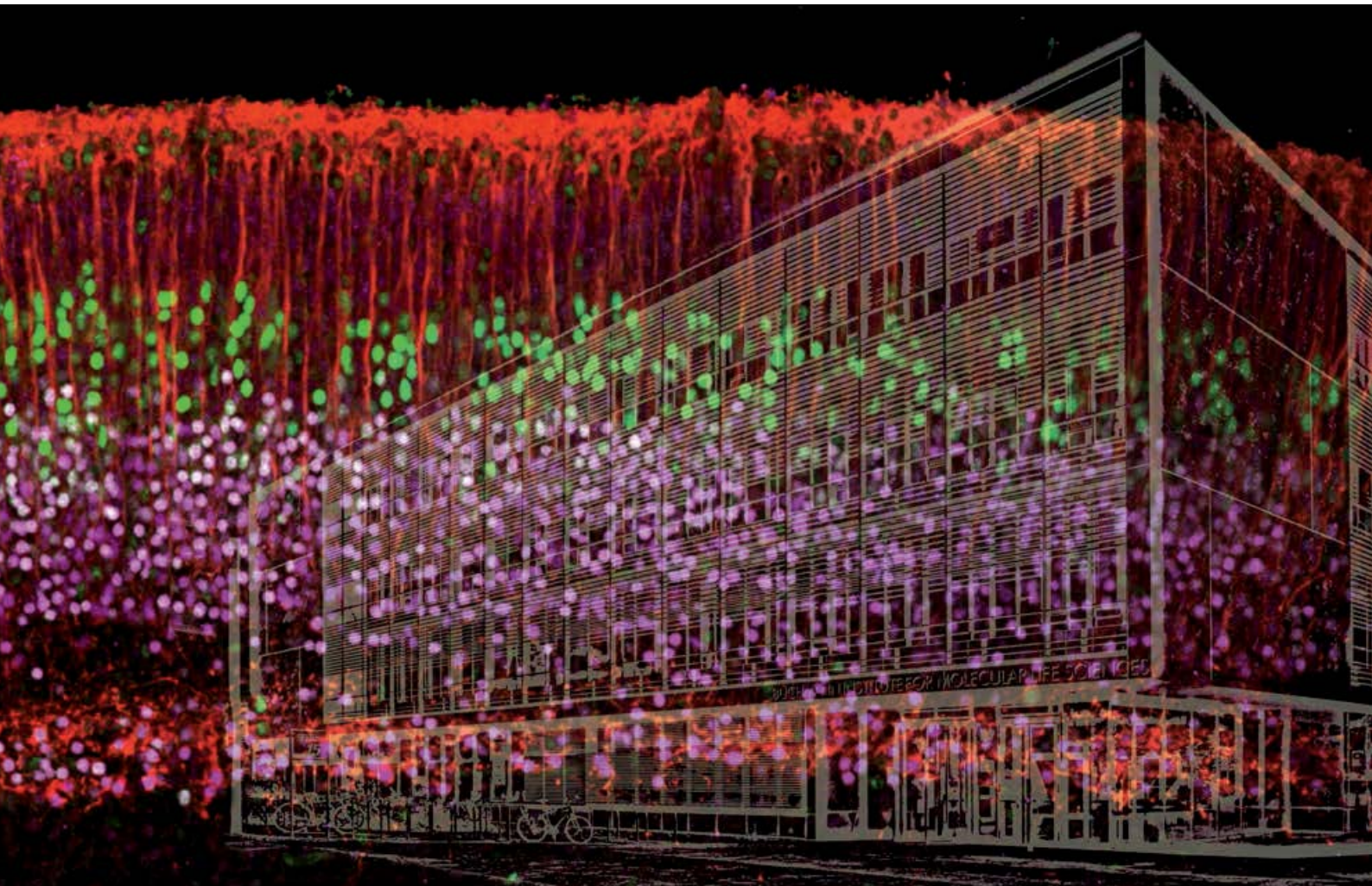




Buchmann Institute
for Molecular Life Sciences

ZELLULÄRE (RE)AKTIONEN CELLS IN (RE)ACTION





Buchmann Institute
for Molecular Life Sciences

ZELLULÄRE (RE)AKTIONEN CELLS IN (RE)ACTION



Josef-
Buchmann-
Stiftung



AUF EIN VORWORT

Wir sind stolz auf Erreichtes, und blicken selbstbewusst in die Zukunft. Das Buchmann Institut hat die ersten fünf Jahre mit Bravour gemeistert und wir haben uns zu einem Spitzeninstitut Deutschlands im Bereich der Molekularen Lebenswissenschaften entwickelt. Das ist uns vor allem durch herausragende wissenschaftliche Beiträge gelungen. Wir forschen im Bewusstsein, dass nur aus der Symbiose zwischen Grundlagenforschung und interdisziplinärem Dialog die wahren Innovationen entstehen, und diese Idee setzen wir am BMLS täglich um. Machen Sie sich selbst ein Bild, begleiten Sie uns auf der Reise durch die Zelle und unser Institut!

Ermöglicht wurde dieses Institut durch das Aufeinandertreffen von drei Triebkräften der Innovation. Die außerordentliche und überaus erfolgreiche Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder war, allen Zweiflern zum Trotz, eine Vitaminspritze für die deutsche Wissenschaft. Unser Institut ist ein Beleg dafür, dass diese nicht nur fortgeführt, sondern ausgebaut werden sollte. Durch das unschätzbare und gewiss nicht selbstverständliche Engagement unseres Namensgebers und Schirmherren Dr. h.c. Josef Buchmann und seiner Frau Bareket Buchmann wurde der Aufbau unserer Strukturen, vor allem die Ansiedlung herausragender junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ermöglicht. Und nicht zuletzt war es das Bekenntnis unserer Frankfurter Kolleginnen und Kollegen in den

Lebens- und Naturwissenschaften und der Leitung der Goethe-Universität, in diesen Leuchtturm der Frankfurter Wissenschaft im Rahmen des Exzellenzclusters „Makromolekulare Komplexe“ zu investieren. Diesem Vertrauen von Bund, Land, Stifter und Kolleginnen und Kollegen fühlen wir uns verpflichtet.

Wir diskutieren unsere Ergebnisse nicht nur mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aller Kontinente, wir transportieren unsere Begeisterung und unsere Wissenschaft auch in die Gesellschaft, sei es auf öffentlichen Foren, Vorträgen und Diskussionen, in Gesprächen oder organisierten Praktika für Schülerinnen und Schüler, an Tagen der offenen Tür oder in Form dieses Zwischenberichtes – selbiger ist unter Mitwirkung aller Kolleginnen und Kollegen entstanden. Mein besonderer Dank gilt Anja Sälzer, der Managerin des Institutes, die unermüdlich und kreativ den Prozess der Erstellung dieser Broschüre, welche Sie in der Hand halten, begleitet hat.

Ich wünsche Ihnen viel Spaß beim Stöbern in der Wissenschaft, Inspiration beim Betrachten unserer Strukturen und ich würde mich außerordentlich freuen, wenn Sie uns bald besuchen würden.

Ihr



Prof. Dr. Enrico Schleiff
Direktor des Buchmann Institut für
Molekulare Lebenswissenschaften



WELCOME

We are proud of what we have achieved and look confidently towards a bright future. Our institute, the Buchmann Institute for Molecular Life Sciences, has mastered its first five years extremely well and has become one of Germany's top institutes in life sciences research. This has been achieved first of all through the outstanding contributions of the institute's scientists. Aware of the fact that true scientific innovations arise from the symbiosis between basic research and interdisciplinary dialogue, we implement this approach in our research on a daily basis. You are invited to see for yourself and to join us on a journey through the cell and our institute!

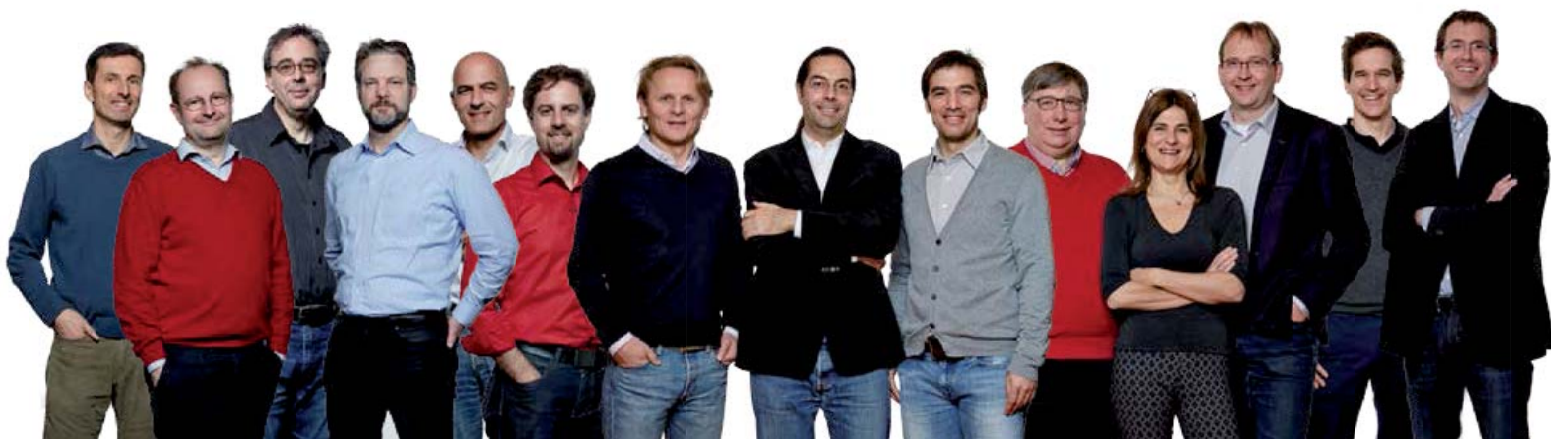
Three driving forces of innovation have enabled the development of our institute. The extraordinary and very successful Excellence Initiative, jointly funded by the federal and state governments of Germany, was a vitamin injection for science in Germany. Our institute serves as a shining example of the success of this initiative, as well as provides strong evidence that it should be continued. The highly valued support of our esteemed patrons Dr. h.c. Josef Buchmann and his wife Bareket Buchmann enabled the development of the institute and, in particular, the appointment of excellent young scientists. The third driving force was the commitment of our Frankfurt colleagues in the life and natural sciences, as well as the leadership of Goethe University, who decided to invest in this beacon of Frankfurt research in the context of the Cluster of

Excellence "Macromolecular Complexes". We are indebted to the federal and state administrations, our benefactors, and our colleagues for the trust they have placed in us.

We discuss our results not only with scientists across all continents but also pass on our enthusiasm and research to the general public. We give public lectures, participate in public discussion fora, organize lab days for school children as well as open days, and publish interim reports – such as the present one produced jointly by all colleagues in the institute. My special thanks go to our institute manager, Anja Sälzer, who tirelessly and creatively managed the production of the brochure you are now holding in your hands.

I hope you enjoy perusing the following pages and the science presented therein and I hope you will find the work as interesting and inspiring as I do. I am looking forward to welcoming you at our institute.

Prof. Dr. Enrico Schleiff
Director of the Buchmann Institute for Molecular Life Sciences



ברוכים הבאים

אנו מעלים לדיון את התוצאות שלנו לא רק עם מדענים ומדעניות מכל היבשות, אנו מעבירים את ההתלהבות שלנו גם לחברה שסביבנו, בין אם זה בפורומים ציבוריים, הרצאות ודיונים, בשיחות או בהדרכה מאורגנת לתלמידים ותלמידות, בימים פתוחים או בצורה של דוחות הביניים – הכל בשיתוף מלא של כל הקולגות. תודה מיוחדת שלנו נתונה לגב' אניה זלצר, הרכזת של המכון, אשר עבדה ללא לאות ותוך יצירתיות בתהליך יצירת חוברת זו, אותה אתה מחזיק כעת בידך.

ברצוני לאחל לכולם הנאה רבה בעת השיטוט במחוזות המדע, תקוותי שעבודתנו תהווה מקור לעניין והשראה אצל הקוראים. אשמח אם תבקר באתר שלנו בקרוב

שלכם

פרופ' ד"ר אנריקו שליף
מנהל המכון ע"ש בוכמן למדעי חיים מולקולריים

אנו גאים בהישגינו ומביטים בביטחון אל העתיד. אנו משוכנעים כי מכון בוכמן צלח את חמש השנים הראשונות של פעילותו בצורה מבריקה, ומאמינים שאנחנו מתפתחים והופכים לאחד המוסדות המרכזיים של גרמניה בתחום מדעי החיים בנושא המחקר המולקולרי. הצלחתנו נובעת בעיקר מתרומה מדעית בולטת ויוצאת דופן. אנו עורכים את מחקרנו מתוך ידיעה שרק על ידי יצירת סימביוזה בין המחקר הבסיסי לבין הדיאלוג הבין-תחומי נביא לפריצה ולחדושים. את הרעיון הזה אנו מיישמים במכון על בסיס יומי. אתם מוזמנים להתרשם בעצמכם ולהצטרף אלינו למסע דרך התא במכון שלנו!

הפעילות המדעית הזו מתאפשרת במכון שלנו הודות למפגש בין שלושת הכוחות המניעים של החדשנות. היוזמה יוצאת הדופן והמאוד מוצלחת של הממשל הפדרלי ושל הממשל של המדינה, אשר התגלתה למרות כל ספקות והספקנים, כדחיפה משמעותית למדע הגרמני. המכון שלנו הוא ראיה לכך שיוזמה זו צריכה לא רק להימשך אלא גם להתרחב. על ידי היוזמה הראויה לשבח והלא מובנת מעליה של האיש המהווה את מקור השם שלנו והפטרונו של המכון, הד"ר לשם כבוד מר יוסף בוכמן ואשתו הגב' ברקת בוכמן, שבזכותה התאפשרו התכנון וההקמה של המבנים שלנו, במיוחד לשם מתן בית למדענים הצעירים המצטיינים שנמצאים אצלנו. ואחרון חביב עמדה לזכותנו המחויבות של העמיתים שלנו למדעי החיים ומדעי הטבע מאוניברסיטת פרנקפורט ושל הנהלת מכון גתה למדע, להשקיע במשואת המדע הזו במסגרת מכלול המצוינות בנושא "האשכולות המאקרו-מולקולריות". אנו מרגישים את מלוא המחויבות לאמון זה שניתן לנו על ידי הממשל הפדרלי, המדינה, התורמים ועמיתינו.

INHALT

CONTENTS

EIN WORT VORAB	WELCOME	4
GEMEINSAM ERFOLGREICH Bareket und Dr. h.c. Josef Buchmann	SUCCESSFUL TOGETHER Bareket and Dr. h.c. Josef Buchmann	10
WEGBEREITER Von der Idee zum Erfolg	PIONEERS From idea to success	14
DEPARTMENT-STRUKTUR Ein Department	DEPARTMENT STRUCTURE One department	20
INTERNATIONALER TREFFPUNKT Viele Sprachen – Ein Verständnis	INTERNATIONAL MEETING POINT Different languages – One understanding	26
FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE Molekulare Organisation von Zellen	RESEARCH FOCUS Molecular organization of cells	32
FORSCHUNGSGRUPPENLEITER Wissenschaftliche Vielfalt	RESEARCH GROUP LEADERS Scientific diversity	36
INFRASTRUKTUR Plattform für Wissenschaft	INFRASTRUCTURE Research platforms	80
DAS INSTITUT Wissenswertes	THE INSTITUTE Worth knowing	84
LAGEPLAN CAMPUS RIEDBERG	MAP OF CAMPUS RIEDBERG	94
IMPRESSUM	IMPRINT	96

FORSCHUNGSGRUPPENLEITER

RESEARCH GROUP LEADERS

NEURO AND VASCULAR GUIDANCE Prof. Dr. Amparo Acker-Palmer	38	MOLECULAR SIMULATION AND MODELING Dr. Gerhard Hummer	60
STRUCTURAL BIOLOGY Dr. Masato Akutsu	40	PHARMACEUTICAL BIOLOGY Prof. Dr. Stefan Knapp / Dr. Susanne Müller-Knapp	62
MOLECULAR BIOTECHNOLOGY Prof. Dr. Helge B. Bode	42	STRUCTURAL NEUROBIOLOGY Dr. Misha Kudryashev	64
MOLECULAR CELL BIOLOGY Dr. Anja Bremm	44	DEVELOPMENTAL CELL BIOLOGY Dr. Christian Pohl	66
MOLECULAR SIGNALING Prof. Dr. Ivan Dikic	46	MEMBRANE TRANSPORT Prof. Dr. Klaas Martinus Pos	68
BIOPHYSICAL CHEMISTRY Prof. Dr. Volker Dötsch	48	MOLECULAR CELL BIOLOGY OF PLANTS Prof. Dr. Enrico Schleiff	70
MOLECULAR MEMBRANE BIOLOGY Prof. Dr. Robert Ernst	50	BIOMOLECULAR NMR SPECTROSCOPY Prof. Dr. Harald Schwalbe	72
ELECTRON MICROSCOPY Prof. Dr. Achilleas Frangakis	52	PHYSICAL BIOLOGY Prof. Dr. Ernst Stelzer	74
CELLULAR AND MOLECULAR NEUROBIOLOGY Prof. Dr. Alexander Gottschalk	54	PROTEIN AGGREGATION Dr. Martin Vabulas	76
PROTEIN REACTION CONTROL Prof. Dr. Martin Grininger	56	COMPUTATIONAL RNA BIOLOGY Dr. Kathi Zarnack	78
CHEMICAL BIOLOGY Prof. Dr. Alexander Heckel	58		

הצלחה ביחד

ברקת וד"ר לשם כבוד יוסף בוכמן

"זה גורם לי הנאה רבה לעזור לצעירים. התמיכה בחוקרים

ובמדענים צעירים היא בעיניי מפעל החיים שלי".

צוות המכון ע"ש בוכמן למדעי החיים ומחקר מולקולרי אסירי תודה למשפחת בוכמן על התמיכה ועל המאמצים המשותפים למחקר שהם שותפים להם כדי להמשיך להתקדם.

מי הוא האיש, אשר תומך כל כך רבות לקידום המדע עם ראייה לעתיד ולטווח הארוך? מי שפוגש אותו מתרשם עמוקות מצניעותו, איפוקו והחסד האנושי שהוא מקרין. וודאי שמעולם לא שכח איך הכל התחיל, איך שרד את אושוויץ וברגן-בלזן, כאשר נותר בגיל 15 יתום ובודד בפרנקפורט ומשם עשה הכל בכוחות עצמו, על מנת להוכיח לעצמו ולאחרים שיש ביכולתו לטפס שוב למעלה. יתכן שלכן אין לו דבר במשותף עם האב-טיפוס של המנהל הקשוח אשר עשה את הונו בתעשיית הנדל"ן הקשוחה של פרנקפורט. על אחת כמה וכמה ברור הוא המסר שלו למדענים הצעירים הנהנים מהתמיכה שלו: "אני מאמין בכם – אתם שווים את זה, המחקר שלכם שווה את זה – לעולם אל תוותרו!"

מאז 1980, יוסף בוכמן מעורב באופן פעיל בקידום אנשים ופרויקטים באוניברסיטת גתה בפרנקפורט. אחת המטרות העיקריות שלו הייתה ועדיין הינה ארגון והגברת חילופי סטודנטים וחוקרים בין האוניברסיטאות של פרנקפורט ותל-אביב. כתוצאה ממאמצים אילו התהוותה ומתקיימת פעילות של שותפות אסטרטגית, הכוללת ייזום תכניות חילופי סטודנטים ושיתוף פעולה מדעי שהוביל בין השאר לפרסום ממצאים מדעיים חדשים בהוצאה משותפת.

אבל איש כיוסף בוכמן לא ירשה לעצמו לנוח על זרעי דפנה. אין להתפלא מאורכה של רשימת המוסדות המוטבים ושל הפרויקטים האקדמיים שביניהם בניינים באוניברסיטאות של פרנקפורט ותל-אביב ורשימה ארוכה של מלגות לתואר דוקטור במימון מלא שלו. בצדק רב הוכרה מחויבותו זו בדרך של פרסים רבים. בין היתר הוא קיבל, למשל, את אות הכבוד של העיר פרנקפורט, תואר דוקטור לשם כבוד מאוניברסיטת תל-אביב ותואר חבר כבוד של הסנאט של אוניברסיטת גתה.

באמצעות תרומה נדיבה הוא ואשתו ברקת בוכמן קידמו את הקמת המכון למדעי החיים והמחקר המולקולרי בקמפוס רידברג למדע, בניה אשר הושלמה בשנת 2011 לכבודם, מאז 2012 נושא מכון זה את השם "המכון ע"ש בוכמן למדעי החיים והמחקר המולקולרי". מאז ועד עתה בני הזוג בוכמן תמכו לא רק בפיתוח טכנולוגיות מתקדמות באמצעות קידום בניית מיקרוסקופ אלקטרוני קריוגני, אלא מקפידים להתעדכן באופן קבוע על הישגי המדענים במוסד "שלהם".



GEMEINSAM ERFOLGREICH

BAREKET UND DR. H.C. JOSEF BUCHMANN

*„Es macht mir Freude, jungen Menschen zu helfen.
Nachwuchsforscher und die Wissenschaft zu unterstützen,
sehe ich als mein Lebenswerk an.“*

Seit 1980 engagiert sich Josef Buchmann aktiv für Menschen und Projekte an der Goethe-Universität Frankfurt. Ein zentrales Anliegen war und ist ihm dabei der Austausch von Studenten und Wissenschaftlern zwischen den Universitäten von Frankfurt und Tel Aviv zu stärken. Das ist ihm mehr als gelungen: Zahlreiche Bande wurden seither zwischen beiden akademischen Wirkstätten geknüpft, eine strategische Partnerschaft aufgebaut, Austauschprogramme und wissenschaftliche Kooperationen initiiert, neue Erkenntnisse gemeinsam publiziert.

Doch Josef Buchmann wäre nicht er selbst, wenn ihn dieser Erfolg ruhen lassen würde. So ist die Liste der von ihm geför-

derten universitären und wohltätigen Projekte und Bauten in Frankfurt und Tel Aviv mittlerweile lang und geht weit über die anfänglich finanzierten Doktorandenstipendien hinaus. Zu Recht wurde sein Engagement durch zahlreiche Auszeichnungen gewürdigt, so erhielt er beispielsweise die Ehrenplakette Frankfurts, die Ehrendoktorwürde der Tel Aviv Universität und die Ehrensenatorenschaft der Goethe-Universität.

Mit einer großzügigen Spende förderten er und seine Frau Bareket Buchmann den Aufbau des 2011 fertiggestellten Institutes für Molekulare Lebenswissenschaften auf dem Wissenschaftscampus Riedberg. Zu ihren Ehren trägt es seit 2012 den Na-

men „Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften“. Seither unterstützt das Ehepaar Buchmann nicht nur den Ausbau von Spitzentechnologien durch Förderung der Kryo-Elektronenmikroskopie, sondern informiert sich auch regelmäßig über die Erfolge der Wissenschaftler „ihres“ Institutes.

Wer ist der Mann, der mit seinem Mäzenatentum zukunftsweisende Wissenschaft so nachhaltig fördert? Wer ihn getroffen hat, ist beeindruckt von seiner Bescheidenheit, Zurückhaltung und der menschlichen Güte, die er ausstrahlt. Sicher hat er nie vergessen, wie alles begann, wie er Auschwitz und Bergen-Belsen überlebte, als 15-jähriger Waise in Frankfurt strandete und sich alles selbst erarbeiten musste, wie er erst sich selbst und dann anderen beweisen musste, was er zu leisten imstande ist, und dass er es nach ganz oben schaffen kann. Vielleicht entspricht er genau darum so gar nicht dem Prototypen eines Managers, der sein Vermögen in der harten Frankfurter Immobilienbranche verdient hat. Umso klarer ist seine Botschaft an die jungen Wissenschaftler, die von seiner Förderung profitieren: Ich glaube an euch – ihr seid es wert, eure Forschung ist es wert – gebt niemals auf!

Die Mitarbeiter des Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften sind Familie Buchmann von Herzen dankbar für die Unterstützung und das gemeinsame Bestreben, die Forschung immer weiter voran zu treiben.

SUCCESSFUL TOGETHER

BAREKET AND DR. H.C. JOSEF BUCHMANN

*„I enjoy helping young people.
Supporting science and particularly junior researchers
is my life's work.“*

Josef Buchmann has been actively supporting people and projects at Goethe University Frankfurt since 1980. One of his main goals has been to facilitate a lively exchange of students, scientists, and ideas between the universities of Frankfurt and Tel Aviv. To that end, he has been very successful: many ties have been established between these two academic institutions, including a strategic partnership, exchange programs and scientific collaborations leading to joint publications of new findings.

Josef Buchmann is not one to rest on his laurels. The list of charitable university projects and buildings which he has supported in Frankfurt and Tel Aviv continues

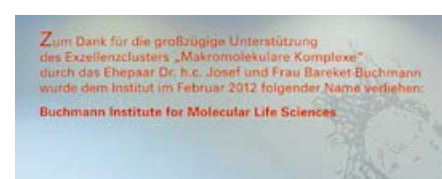
to grow far beyond his initial endeavor to finance PhD stipends. Numerous honors have been bestowed upon him in recognition of his long-standing commitment to support science, such as: Honorary Doctor of Tel Aviv University, the Medal of Honor of the City of Frankfurt, and most recently, Honorary Senator of Goethe University.

A generous donation by Josef Buchmann and his wife Bareket Buchmann promoted the construction of the Institute for Molecular Life Sciences, completed in 2011 and located on Riedberg Science Campus in Frankfurt. In their honor, the building was renamed "Buchmann Institute for Molecular Life Sciences" in 2012.

Since then, the Buchmanns not only support high tech cryo-electron microscopy equipment, but also keep themselves informed about the progress and achievements of the scientists in "their" institute.

Who is this man, by whose patronage future oriented science is funded in such a sustainable way? Those who meet Josef Buchmann are often impressed by his modest, reserved and kind manner. Certainly, he never forgot how it all began for him: how he survived Auschwitz and Bergen-Belsen and found himself stranded in Frankfurt as a 15-year-old orphan, how he had to prove, first to himself and then to others, what he was able to achieve, and that he could make it all the way to the top. Maybe this is why he does not fit the profile of a tough Frankfurt real estate manager. His message to the young scientists who benefit from his research funding is clear: "I believe in you! You are worth it! Your research is worth it! Never give up!"

All members of the Buchmann Institute for Molecular Life Sciences are extremely grateful to the Buchmann family for their support and for joining our endeavour to advance scientific progress.



WEGBEREITER PIONEERS

VON DER IDEE ZUM ERFOLG / FROM IDEA TO SUCCESS

Es reicht nicht, nur eine gute Idee zu haben –
es braucht auch Menschen, die sie verwirklichen.

It is not enough just to have a good idea –
it also needs people who realize.



**Buchmann Institute for
MOLECULAR
LIFE SCIENCES**

Max-von-Laue-Straße

15

WEGBEREITER



Werner Müller-Esterl

Als damaliger Direktor des Instituts für Biochemie II am Universitätsklinikum, später Präsident der Goethe-Universität, hielt er beim Antrag für die Einrichtung des Exzellenzcluster „Makromolekulare Komplexe“ Frankfurt (CEF) die Fäden in der Hand: Werner Müller-Esterl. 2006 wurde der erste Clusterantrag unter seiner Leitung mit tatkräftiger Unterstützung von Werner Kühlbrandt erfolgreich verteidigt. Seither prägt dieser Cluster die Forschungslandschaft am Campus Riedberg. Auf dem Erfolg ausgeruht hat er sich nicht: Gemeinsam mit Werner Kühlbrandt und Jürgen Bereiter-Hahn verfolgte er bereits 2007 die Antragstellung für einen Forschungsbau – die Idee für das BMLS nahm Gestalt an.

In his position as Director of the Institute of Biochemistry II, and later President of Goethe University, he coordinated the proposal for the establishment of the Cluster of Excellence “Macromolecular Complexes”: Werner Müller-Esterl. The proposal was defended successfully in 2006 with the support of Werner Kühlbrandt and the cluster was established under his leadership. Since then the cluster has formed the research landscape on the Riedberg campus. He did not rest on his laurels: Together with Werner Kühlbrandt and Jürgen Bereiter-Hahn, he pursued the application for a new research building, and in 2007 the dream to establish BMLS started to take shape.



Werner Kühlbrandt

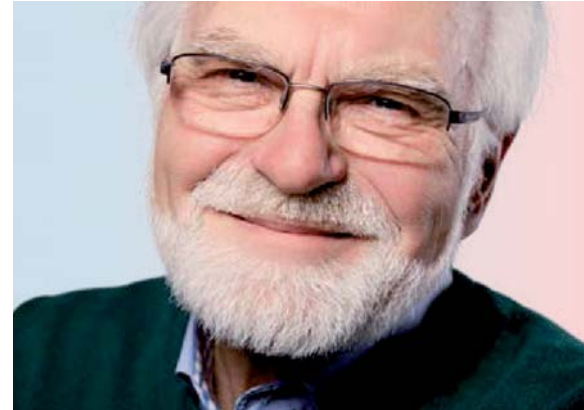
Im Team mit Werner Müller-Esterl war sein Beitrag für den Erfolg des ersten Exzellenzcluster-Antrags 2006 entscheidend: Werner Kühlbrandt. Als Direktor des ebenfalls am Riedberg angesiedelten Max-Planck-Instituts für Biophysik und als erster Vizesprecher des Exzellenzclusters „Makromolekulare Komplexe“ unterstützte er tatkräftig die Etablierung des BMLS am Campus Riedberg und beteiligte sich später an der Finanzierung von Großgeräten im Institut. Das MPI für Biophysik und das BMLS arbeiten weiterhin in vielen wissenschaftlichen Projekten zusammen.

Together with Werner Müller-Esterl he was a major contributor to the success of the first cluster proposal in 2006: Werner Kühlbrandt. As Director of the Max Planck Institute of Biophysics, which is also located on the Riedberg campus, and as first Vice Speaker of the Cluster of Excellence “Macromolecular Complexes” he supported the establishment of BMLS and later contributed funding for the major equipment in the institute. The MPI of Biophysics and BMLS continue to collaborate on many scientific projects.

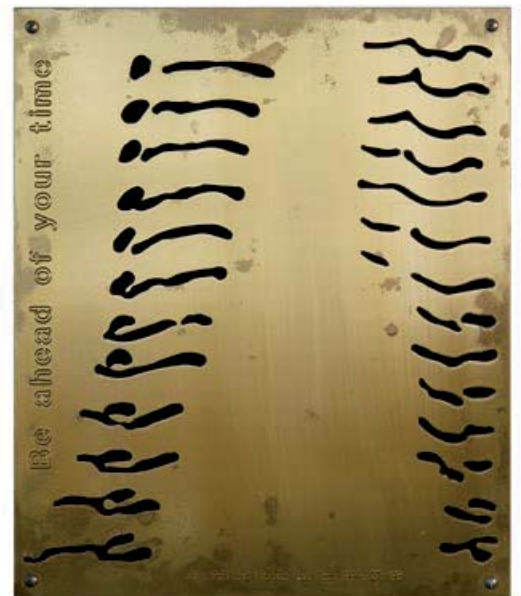
PIONEERS

Er definiert sich in erster Linie als Zellbiologe und als solcher hat er viele wichtige Beiträge geliefert: Jürgen Bereiter-Hahn. Als Vizepräsident der Goethe-Universität stellte er intern die Weichen für den Antrag zur Einrichtung des Exzellenzcluster „Makromolekulare Komplexe“ in 2006. Mit seiner Unterstützung wurden die Mittel für den Bau des BMLS eingeworben, dessen Bau er seitens der Universität federführend betreut hat. Er war kein Novize in Sachen Forschungsbau, da er schon als Dekan das Biozentrum auf den Weg gebracht hatte und auch dessen Bau als Beauftragter der Biologie begleitete. Dies war der Start für den weiteren Ausbau der Naturwissenschaften auf dem Campus Riedberg. Und so faszinierte ihn, der schon immer den Dialog zwischen den Disziplinen gesucht hat, die Idee eines fachbereichsübergreifenden Forschungsneubaus für den Exzellenzcluster – das BMLS. Noch heute ist er eng mit dem Institut verbunden.

He defines himself primarily as a cell biologist and as such his scientific contribution has been enormous: Jürgen Bereiter-Hahn. As Vice President of Goethe University he paved the way for the first proposal of the Cluster of Excellence “Macromolecular Complexes” in 2006. With his support, funding for BMLS was obtained, and he subsequently led the building project from the University’s side. This was nothing new for him; as Dean he also initiated and handled the construction project of the Biozentrum, and was involved in shaping the new face of the Riedberg campus. Jürgen Bereiter-Hahn, who has always been seeking for dialogue between the disciplines, was fascinated by the idea of an interdisciplinary research building for the Cluster of Excellence – the BMLS. To this day, he remains closely connected to the Institute.



Jürgen Bereiter-Hahn
Ehrenmitglied
Honorary Member



WEGBEREITER



Ivan Dikic

Als erster wissenschaftlicher Direktor des BMLS hat er das heutige Gesicht des Instituts geprägt: Ivan Dikic. Mit unermüdlichem Engagement hat er das Institut weit über nationale Grenzen hinaus bekannt gemacht. Er realisierte das Konzept von einem Ort, an dem interdisziplinär geforscht wird, Nachwuchswissenschaftler frühe Unabhängigkeit genießen, und der sich stets der Exzellenz verpflichtet fühlt. Nach fünf Jahren an der Spitze hat er das Zepter an seinen Nachfolger Enrico Schleiff übergeben. Nach wie vor betreibt er ein Labor im BMLS und ist an der Leitung des Exzellenzclusters beteiligt.

As the first Scientific Director of BMLS he has shaped the present face of the institute: Ivan Dikic. With tireless commitment he has made the BMLS known far beyond national borders. He implemented the concept of a place fostering interdisciplinary research, giving early independence to young scientists and being committed to excellent science. After heading the institute for five years he handed over the reins to his successor Enrico Schleiff. He still runs a lab in BMLS and is member of the board of the Cluster of Excellence.

PIONEERS

Vom ersten Tag an war er in die Leitung des Exzellenzclusters involviert, hat später als dessen zweiter Sprecher erfolgreich die Fortsetzung beantragt: Harald Schwalbe. Seine Strategie, sich mehr auf die biologischen Aspekte und die Dynamik makromolekularer Komplexe zu konzentrieren, hat den Cluster in der zweiten Förderperiode nachhaltig geprägt. Er war und ist gleichzeitig maßgeblich am Aufbau, Betrieb und Ausbau des Biomagnetischen Resonanzentrums (BMRZ) beteiligt, einem der weltweit führenden Zentren für NMR-Spektroskopie und nur einen Steinwurf vom BMLS entfernt.

From the very beginning he was involved in the leadership of the Cluster of Excellence, later he became its second Speaker and successfully applied for the extension of the cluster funding: Harald Schwalbe. His strategy to focus more on the biological aspects and dynamics of macromolecular complexes has shaped the Cluster in its second funding period. At the same time he played a major role in the establishment, running and extension of the Center for Biomolecular Magnetic Resonance (BMRZ), one of the international leading centers for NMR spectroscopy, which is located next door to BMLS.

Gemeinsam mit Ivan Dikic leitete er das BMLS, bis er 2013 die Sprecher-schaft für den Exzellenzcluster "Makromolekulare Komplexe" übernahm: Volker Dötsch. Geprägt von seinen Erfahrungen an der Universität von San Francisco, setzte er sich mit enormer Energie dafür ein, ein interdisziplinäres Institut auf exzellentem wissenschaftlichen Niveau aufzubauen, das sich im Besonderen der nächsten Generation an Wissenschaftlern verpflichtet fühlt. Als Cluster-Sprecher stellt er derzeit die Weichen für die Zukunft und bereitet das Konsortium für die neue Exzellenzinitiative vor.

Together with Ivan Dikic he headed the BMLS until 2013 when he became the Speaker of the Cluster of Excellence "Macromolecular Complexes": Volker Dötsch. Influenced by his experiences at the University of San Francisco, he invested enormous energy to shape BMLS into an interdisciplinary institute with highest scientific standards, which is particularly dedicated to educating the next generation of scientists. As Speaker of the Cluster he currently sets the course for the future and prepares the consortium for the next Excellence Initiative.



Harald Schwalbe



Volker Dötsch

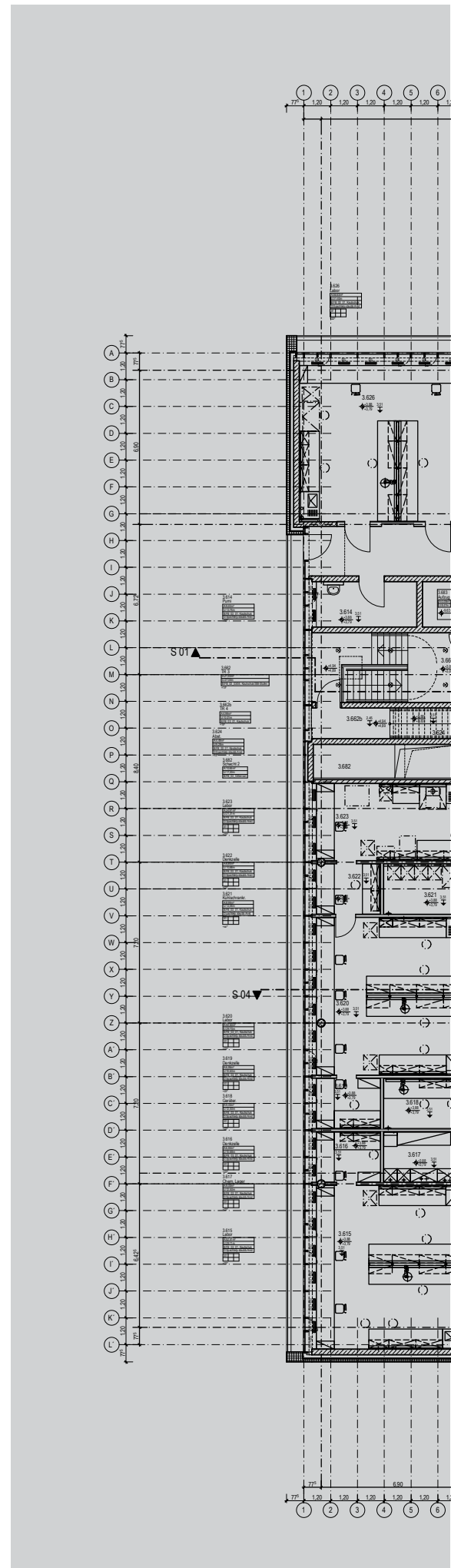
DEPARTMENT- STRUKTUR

DEPARTMENT STRUCTURE

EIN DEPARTMENT / ONE DEPARTMENT

Das Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften zeichnet sich durch eine klare „Bottom-up“ Steuerung aus, fördert und unterstützt Nachwuchsgruppen, räumt Platz für junge Ideen und Gedankenaustausch bei gemeinsamen Aktivitäten ein – und ist selbstverständlich international.

The Buchmann Institute for Molecular Life Sciences is characterized by a clear “bottom-up” management, fosters junior groups, encourages new ideas and facilitates the exchange of ideas during common activities – and is, of course, international.





Klare „Bottom-up“ Steuerung verleiht

Stärke – Das Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften ist keinem Fachbereich zugeordnet, sondern untersteht dem Präsidium der Goethe-Universität. Die in der 2014 vom Präsidium verabschiedeten Satzung festgelegten Organisations- und Verwaltungsstrukturen sind ausschließlich wissenschaftsorientiert. Die strategischen Entscheidungen werden von der Versammlung der Forschungsgruppenleiter im Mehrheitsprinzip getroffen. Mitglieder der Versammlung sind Gruppenleiterinnen und Gruppenleiter unabhängig vom professoralen Status, sowie stimmberechtigte Repräsentantinnen und Repräsentanten der Postdoktoranden, der Promovierenden und der technisch-administrativen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Damit hebt sich die Besetzungsstruktur in moderner Art und Weise von der in anderen Gremien der Universität ab. Die Forschungsgruppenleiterversammlung wählt im Einvernehmen mit dem Exzellenzcluster „Makromolekulare Komplexe“ und dem Präsidium der Goethe-Universität den Direktor des Instituts. Dieser vertritt das Institut in allen Belangen nach innen und nach außen, wobei sich jedes Mitglied des BMLS als wissenschaftlicher Botschafter des Instituts versteht.

Der Direktor kann im Einvernehmen mit der Versammlung der Forschungsgruppenleiter Stellvertreter benennen. Das Direktorium leitet das Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften in allen operativen Belangen. Die strategischen Ziele des Instituts werden in Zielvereinbarungen mit dem Präsidium mit einer Laufzeit von 5 Jahren verankert. Deren Umsetzung wird im Benennungsvertrag des Direktors spezifiziert. Dabei wird natürlich auf die Balance zwischen dem Recht auf eine freie inhaltliche Ausgestaltung der Forschung und der Verantwortung für die Umsetzung allgemeiner Ziele Wert gelegt. Dies ist besonders wichtig für die freie Entfaltung der wissenschaftlichen Karrieren unserer jungen Kolleginnen und Kollegen.

„Inkubator“ in der frühen Karrierephase –

Das Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften sieht sich als Institut der Ideen und Talente. Es will attraktiv für insbesondere junge Menschen sein, die ihre eigene wissenschaftliche Selbstständigkeit aufbauen wollen. Aus diesem Grund sind mehr als 50% der Flächen für befristete Nachwuchsgruppen vorgesehen. Junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler können sich entweder selbst bewerben oder werden durch die Mitglieder des Instituts vorgeschlagen. Die Ansiedlung von Nachwuchsgruppen wird vom Direktor geleitet und muss von der Versammlung der Forschungsgruppenleiter beschlossen werden. Dadurch sind die Prozesse qualitätsgetrieben und es ist sichergestellt, dass die Ansiedlungen entsprechend den Zielen des BMLS erfolgen. Die angesiedelten Nachwuchsgruppenleiterinnen und -leiter sind keiner Professur zu- oder gar untergeordnet sondern unabhängig in die offene Wissenschaftskultur des Instituts eingebettet. Sie haben selbstverständlich ein eigenes Promotionsrecht und verfügen über eigenes Budget entsprechend den Regularien der Goethe-Universität. Über das Instrument der Forschungsgruppenleiterversammlung sind sie außerdem gleichberechtigt in die Entscheidungen des Instituts eingebunden.

Gemeinsam statt einsam – Die Infrastruktur wurde zu einem großen Teil im Rahmen des Gemeinschaftsprojektes Exzellenzcluster „Makromolekulare Komplexe“ beschafft und die Nutzung erfolgt daher auch in der Regel gemeinschaftlich. Damit stehen wir im Gegensatz zu den originalen Strukturen des deutschen Universitätssystems und fördern dabei neben wissenschaftlichen auch noch wirtschaftliche Synergien zur Minimierung von Beschaffungs- und Wartungskosten. Darüber hinaus wurden im Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften allgemeine Infrastruktureinheiten aufgebaut. Die Finanzierung dieser Einheiten wird in gemeinschaftlicher Verantwortung wahrgenommen. Dabei ist der Beteiligungsbetrag abhängig vom

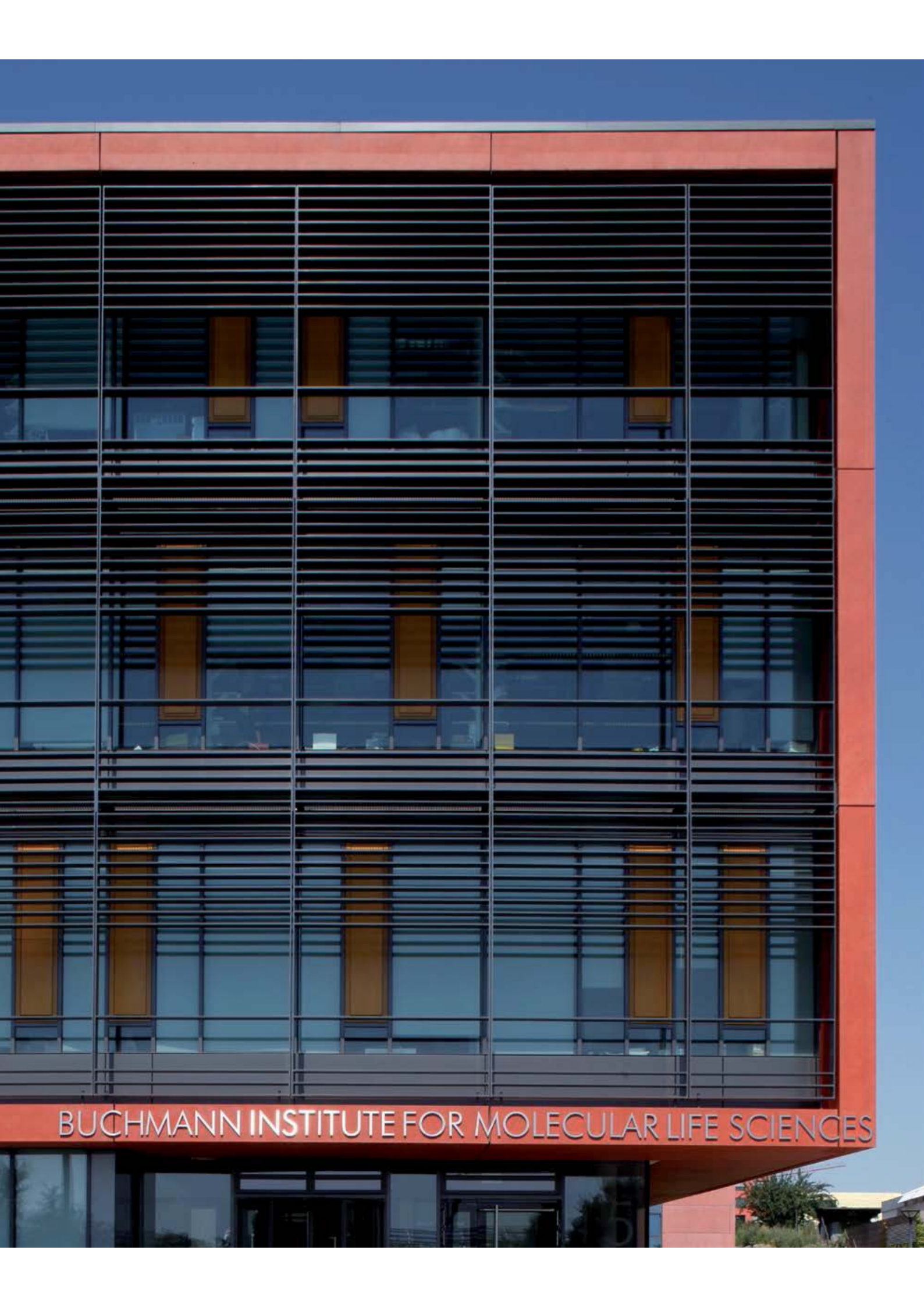
Fortschritt in der Karriere. So sind Nachwuchsgruppenleiterinnen und -leiter an der Finanzierung nur in sehr geringem Umfang beteiligt und das Institut bemüht sich außerdem jährlich genügend Finanzmittel zur Verfügung zu stellen, damit Nutzergebühren für interne und externe Infrastruktureinheiten übernommen werden können. Aus dieser gemeinschaftlichen Nutzung von Infrastrukturen ergeben sich jedoch nicht nur finanzielle Synergien, sondern auch bottom-up Zusammenarbeiten, die die Wissenschaft des Instituts stärken.

Gewollt statt getrieben

– Das Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften hat einen starken Zusammenhalt durch gemeinsame Aktivitäten entwickelt. Dazu zählen unser „Ski-entific“ Retreat, bei dem wir in den Bergen zu Skifahren und Wissenschaft zusammen kommen, die „Feldberg-Challenge“, bei der Ausdauer auf Austausch trifft, die Weihnachtsfeier, deren Weihnachtsmann schon Kultstatus erreicht hat, sowie selbstorganisierte Doktorandenkonferenzen und Diskussionsrunden, die in ungezwungener Atmosphäre Raum für Gespräche und Ideen schaffen. So sorgt das Institut für die offene Atmosphäre, die für eine erfolgreiche Wissenschaft von so großer Bedeutung ist – nicht nur für die im Institut ansässigen, sondern für alle Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der molekularen Lebenswissenschaften der Goethe-Universität.

Selbstverständlich international

– International ist selbstverständlich! Die Attraktivität des Instituts für Kolleginnen und Kollegen auf allen Karrierestufen und aus aller Welt hat drei Gründe: (1) die international herausragende Forschung (2) die Organisationsstruktur einer internationalen Spitzeninstitution und (3) die herausragenden infrastrukturellen Bedingungen in und um das Institut. Dadurch ist das Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften nicht nur ein Ort der Spitzenforschung, sondern auch der internationalen Begegnungen!



BUCHMANN INSTITUTE FOR MOLECULAR LIFE SCIENCES



Clear "bottom-up" management for greater strength

The Buchmann Institute for Molecular Life Sciences is not associated with any one department, but instead reports directly to the Executive Board of Goethe University. The organizational and administrative structures set in the Institute's by-laws and passed by the Presidium in 2014 are exclusively academically oriented. Strategic decisions are taken by majority votes of the Research Group Leaders' Assembly. Members of the Assembly are group leaders regardless of their academic appointment, representatives of the group of post-doctoral researchers, doctoral students, and technical and administrative staff. This sets the Institute's governance apart from the other bodies of the university in a strikingly modern, democratic way. The Research Group Leaders' Assembly elects the Institute's Director in consultation with the Cluster of Excellence "Macromolecular Complexes" and the Executive Board of Goethe University. The Director represents the Institute in all matters both internally and externally, with each member of the BLMS understood as an academic ambassador of the Institute.

The Director may appoint deputies in agreement with the Research Group Leaders' Assembly. This Board of Directors manages the entire operation of the Institute. The Institute's strategic goals are anchored in five-year plans agreed with the Executive Board of Goethe University and specified in the Director's letter of appointment. They try to strike a balance between the right to research independence and responsibility for implementing the Institute's general objectives. This is particularly important for the free development of academic careers of our young colleagues.

The "Incubator" in the early career phase

the Buchmann Institute for Molecular Life Sciences sees itself as an Institute for ideas and talents. It seeks to attract the next generation of younger colleagues who want to develop their own research independence. For this reason, more than

50% of the areas at the Institute are reserved for junior researchers with temporary appointments. Young scientists can either apply directly to the Institute or be nominated by current members. The Director organizes the establishment of junior research groups, subject to the Research Group Leaders' Assembly approval. This ensures that processes are quality-driven and that the groups reflect the Institute's goals. The leaders of these junior research groups are not subordinate to any existing academic chair; instead, they are embedded as independent actors in the open culture of the Institute. Of course, they are also free to grant doctorates and have their own budgets according to the regulations of Goethe University. They are also involved in the Institute's decisions with an equal voice among the Research Group Leaders' Assembly.

Better together – The infrastructure has largely been procured as part of the Cluster of Excellence "Macromolecular Complexes" and is thus available for general use. This is in contrast to the usual structures of the German university system, allowing us to promote research and economic synergies to minimize procurement and maintenance costs. In addition, general infrastructure units have been set up within the Institute. The financing of these units is a joint responsibility.

The contribution depends on one's career progress. Junior group leaders only have to make a minimal contribution to the infrastructure costs and the Institute endeavors to provide sufficient funds to cover user fees for internal and external infrastructure units. This shared use of infrastructure not only results in financial synergies, but also bottom-up cooperation, strengthening the academic work done at the Institute.

Planned, not pushed – the Buchmann Institute for Molecular Life Sciences has developed a strong cohesion through shared activities. These include our "Scientific" Retreat, where we spend time together in the mountains skiing and dis-

cussing science; the "Feldberg Challenge", where endurance meets the exchange of ideas; the Christmas party, wherein Santa has already achieved cult status; and in-house conferences and other discussion sessions organized by postdocs and doctoral students, held in a relaxed atmosphere. Through these venues, the institute ensures the open atmosphere so vital to successful academic work, and not just for those within the Institute, but all scientists in the molecular life sciences at Goethe University.

International, of course! – We are international! Our Institute is attractive for colleagues at all career levels and from around the world for three reasons: (1) the internationally outstanding research; (2) the organizational structure of a top international institution; and (3) the outstanding infrastructure conditions both within and around the Institute. Thereby, the Buchmann Institute for Molecular Life Sciences is not only a place for cutting-edge research, but also international encounters!

INTERNATIONALER TREFFPUNKT

INTERNATIONAL MEETING POINT

VIELE SPRACHEN – EIN VERSTÄNDNIS /
DIFFERENT LANGUAGES – ONE UNDERSTANDING

Das Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften – ein internationaler Treffpunkt in einer internationalen Stadt.

The Buchmann Institute for Molecular Life Sciences –
an international meeting point in an international city.





Messe
F-Rödelheim
F-Bockenheim



ADAC



F-Rebstock

648

648

INTERNATIONALER TREFFPUNKT



Mila Bašić
Doktorandin Bremm Gruppe /
Repräsentantin BMLS Doktoranden
PhD student Bremm Group /
Representative BMLS PhD students

In einem jungen Institut zu arbeiten, ermöglicht es mir, aktiv daran mitzuwirken, Wissenschaft mit Hilfe von verschiedenen wissenschaftlichen und nicht-wissenschaftlichen Veranstaltungen und Plattformen weiterzutragen. Hier zählt jede Anstrengung, jede Aktion wird gesehen und geschätzt. Die persönliche Entwicklung organisatorischer Fähigkeiten sowie guter wissenschaftlicher Kommunikation ist ebenso wichtig wie die Wissenschaft selbst.

Working in a young institute allows everyone to actively participate in shaping how science is communicated through establishing various scientific and non-scientific events and platforms. Each effort matters, and each action is seen and appreciated. Personally, developing organizational skills as well as encouraging scientific communication is equally important as science itself.



Sagar Bhogaraju
Postdoktorand Dikic Gruppe
Postdoc Dikic Group

Während meiner Promotion in München begeisterte mich Prof. Dikic's Forschung und schnell war mir klar, dass ich in seiner Gruppe mitarbeiten wollte. Ich bin froh, im BMLS mit klasse Laboren und toller administrativer Unterstützung zu arbeiten. Besonders inspirierend ist es, die vielen jungen Gruppenleiter und ihre Leidenschaft für die Wissenschaft zu erleben. Und, es halten großartige Wissenschaftler verschiedener Disziplinen und aus aller Welt Vorträge am BMLS, was mich immer wieder motiviert.

During my PhD in Munich I came to know about Prof. Dikic's work and accomplishments, and I decided to join his group at BMLS. I am happy to work in this institute with new infrastructure and strong administrative support. BMLS hosts many young group leaders, and it is definitely inspiring to see them so excited about science. And, great scientists from different disciplines from all over the world visit BMLS and give lectures, which keeps my motivation levels always high.

INTERNATIONAL MEETING POINT

Unser Institut schätze ich als ambitionierte Forschungsumgebung mit einem motivierenden Entdeckergeist, geschaffen durch kreative Köpfe aus verschiedenen Kulturen und Disziplinen. Junge, aufstrebende Wissenschaftler interagieren mit etablierten Profis in einer Atmosphäre offener Kommunikation, resultierend in Spitzenforschung durch wissenschaftlichen Austausch und interdisziplinäre Kooperation.

In our institute, I appreciate an ambitious research environment with a motivating spirit for discovery generated by creative minds from different cultures and life science disciplines. Young, aspiring scientists, as well as established professionals, interact in an atmosphere of open communication resulting in top level research due to scientific exchange and interdisciplinary cooperation.

Ich bin nahe Frankfurt aufgewachsen und habe mein gesamtes Studium an der Goethe-Universität abgeschlossen. Letztendlich promoviere ich im BMLS. Man könnte sagen, ich sei nicht groß rumgekommen, aber um herausragende Wissenschaft zu finden, braucht man nicht weit zu suchen. Da ich sehr heimatverbunden bin, freue ich mich über die großartigen Möglichkeiten direkt vor meiner Haustür, und auch hier kann ich Internationalität täglich erleben.

I grew up near Frankfurt and earned both my Bachelor's and Master's degrees at Goethe University. Finally, I ended up doing my PhD at BMLS. You might say I didn't get around but there is no need to look that far for excellent science. I am quite attached to my home and glad to find such great opportunities right on my doorstep, and here I can experience internationality as well.



Manuel Fischer
Doktorand Grininger Gruppe
PhD student Grininger Group



Christina Heil
Doktorandin Grininger Gruppe
PhD student Grininger Group

INTERNATIONALER TREFFPUNKT



Harald Hofbauer
Postdoktorand Ernst Gruppe /
Repräsentant BMLS Postdoktoranden
Postdoc Ernst Group /
Representative BMLS postdocs

Das BMLS repräsentiert eine einzigartige Plattform zur Untersuchung der Struktur und Funktion von Lipid-Membranprotein Wechselwirkungen. Die Vernetzung individueller Projekte von herausragenden Wissenschaftlern am BMLS, sowie die enge Zusammenarbeit verschiedener Institute am Campus Riedberg liefern alle Voraussetzungen für bahnbrechende Entdeckungen im Bereich der Membranbiochemie.

The BMLS represents a unique platform to study structure-function relationships of lipids and membrane proteins. The striking advantage provided by the synergies between individual projects driven by outstanding experts at the BMLS, as well as the synergy between various institutes on Riedberg campus, form an ideal basis to successfully reach new milestones in science.



LaShea Nicholson
Doktorandin Acker-Palmer Gruppe
PhD student Acker-Palmer Group

Das BMLS bietet ein freundliches und förderndes Forschungsumfeld in einer internationalen und interdisziplinären Umgebung. Ich schätze die enge Zusammenarbeit mit Kollegen, sowohl innerhalb als auch außerhalb der Arbeitsgruppe und empfinde es als Privileg, meine Promotionsarbeit zum spannenden Thema „Zelluläre Interaktionen an den neurovaskulären Verbindungsstellen“ in einem Spitzen-Forschungslabor machen zu können. Die internationale und interdisziplinäre Ausrichtung des BMLS bedeutet außerdem sowohl Zugang zu einem breiten Spektrum von Wissen als auch von Forschungslaboren zu haben.

BMLS offers a friendly and supportive research environment. I really enjoy working closely with my peers, both within and outside of my research group. Furthermore, as a PhD student working on cellular interactions at the neurovascular interface, I have the opportunity to pursue an exciting project in a top research lab. The research community at BMLS is both international and interdisciplinary, which ensures a wide range of expertise across many research disciplines and having direct access to core research facilities all housed in one location.

INTERNATIONAL MEETING POINT

Für meine Doktorarbeit habe ich das BMLS als Arbeitsplatz gewählt, weil ich glaube, dass mir das wissenschaftliche Spektrum erlaubt, die Ressourcen des Instituts optimal zu nutzen. Das BMLS ist ein stetig wachsendes Institut. Schon jetzt haben wir eine großartige Infrastruktur, was bedeutet, dass ich Zugriff auf eine Vielzahl von Instrumenten für nahezu jede denkbare Anwendung habe. Dies bringt den großen Vorteil, dass ich meine Forschung nicht beschränken muss. Stattdessen sind meiner Kreativität keine Grenzen gesetzt.

I chose to work on my PhD at BMLS because I believe that the spectrum of research allows me to use the institute's resources in an optimal way. BMLS is a constantly growing institute. Already, we have a great infrastructure, which means that I have access to plenty of instruments for almost every application I can think of. This brings the great benefit that I don't have to restrict my research, and can instead be as creative as I want.

Das Besondere am BMLS ist die Diversität. Die Forschungsgruppenleiter machen hervorragende Wissenschaft in verschiedenen Bereichen, sodass man in der Lage ist, sich nicht nur in einem projektrelevanten Umfeld zu bewegen, sondern sich auch mit weiteren wissenschaftlichen Bereichen und topaktuellen Technologien zu beschäftigen. Wir haben talentierte Mitarbeiter aus der ganzen Welt. In dieser Gemeinschaft teilen die Leute nicht nur wissenschaftliche Ideen und Expertise, sondern tauschen auch Kultur und Interessen aus. Es macht Spaß, in so einer Atmosphäre zu arbeiten.

The uniqueness of BMLS is diversity. We have research group leaders doing outstanding sciences from various fields. So, you are exposed to an environment not only related to your project, but also have a full scope of science and diverse cutting-edge technologies. We have different talented people from all over the world. In this community, people share their scientific ideas and expertise, and exchange culture and interests too. It's fun and vibrant to work in such a place.



Isabell Smyrek
Doktorandin Stelzer Gruppe /
Repräsentantin BMLS Doktoranden
PhD student Stelzer Group /
Representative BMLS PhD students



Szi-chieh Yu
Postdoktorandin Gottschalk Gruppe/
Repräsentantin der BMLS Postdoktoranden
Postdoc Gottschalk Group /
Representative BMLS postdocs

FORSCHUNGS- SCHWERPUNKTE RESEARCH FOCUS

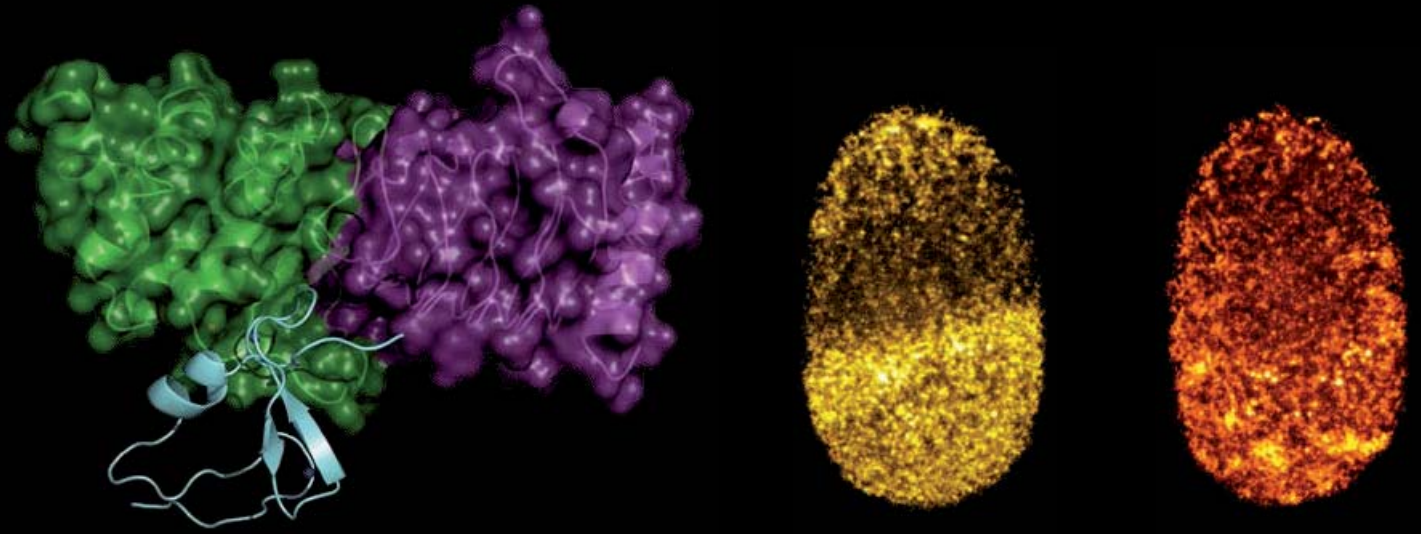
MOLEKULARE ORGANISATION VON ZELLEN / MOLECULAR ORGANIZATION OF CELLS

Dem Gründungsgedanken entsprechend arbeiten die Forscherinnen und Forscher am Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften interdisziplinär an den Prozessen, die zur Ausprägung der funktionellen und strukturellen Dynamik von Zellen und der Regulation und Organisation von Zellverbänden führen.

According to the founding idea, scientists of the Buchmann Institute for Molecular Life Sciences work in an interdisciplinary way on the processes that manifest the functional and structural dynamics of cells and the regulation and organization of cellular networks.







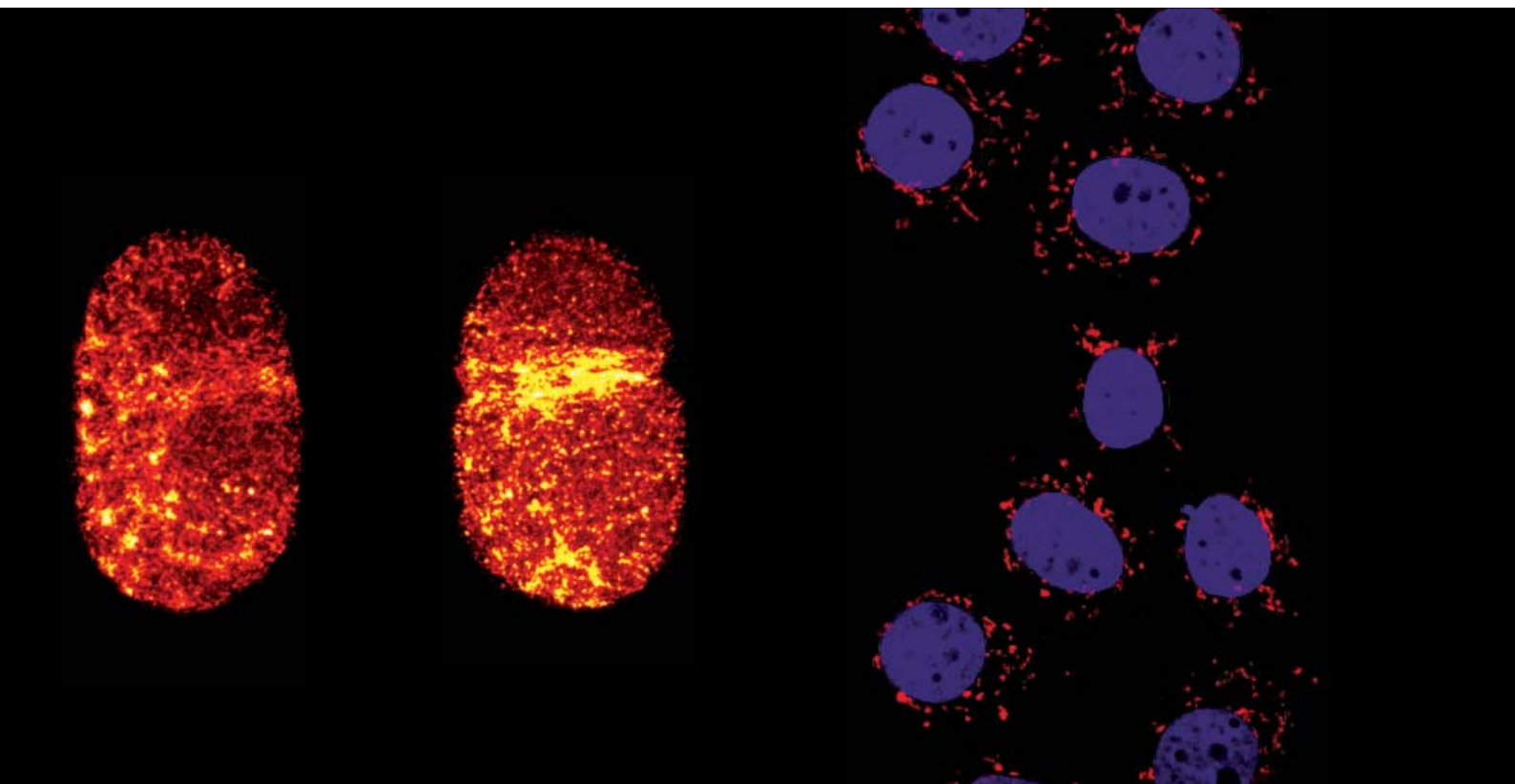
Das Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften wurde mit dem Ziel gegründet, die Mechanismen der molekularen Organisation von Zellen (**Molecular Organization of Cells**) zu untersuchen. Diesem Gründungsgedanken entsprechend arbeiten die Forscher und Forscherinnen interdisziplinär an den Prozessen, die zur Ausprägung der funktionellen und strukturellen Dynamik von Zellen und der Regulation und Organisation von Zellverbänden führen. Dabei stehen drei Schwerpunkte im Zentrum unserer Arbeiten, welche aufeinander aufbauen und sich wechselseitig ergänzen.

Im Schwerpunkt Signalintegration (**Signal Integration**) untersuchen wir, wie äußere Reize und innere Signale von Zellen verarbeitet werden und die zelluläre Funktion und Organisation steuern. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf einer breiten Analyse, die sich über mehrere Größenordnungen erstreckt und somit sowohl atomare Modelle als auch makroskopische Phänomene einschließt. So untersuchen wir beispielsweise die Regulation von Signaltransportprozessen auf der Ebene der verantwortlichen RNA-Moleküle und Proteine, zum Beispiel die eingebundenen Kinasen.

Die Beschreibung der Kontroll- und Reparaturmechanismen zellulärer Prozesse steht im Vordergrund des Schwerpunkts Qualitätskontrolle (**Quality Control**). Die Erkennung der Fehlfaltung von Proteinen oder der fehlerhaften Funktion von zellulären Bestandteilen sind ebenso wie die Mechanismen zur Vermeidung dieser Störungen, beziehungsweise zum Abbau von nicht-funktionalen Einheiten entscheidend für die gesunde Funktion von Zellen. Wir konzentrieren uns in diesem Schwerpunkt insbesondere auf den Signal-vermittelten Abbau von Proteinen durch Ubiquitin-gesteuerte Prozesse und den Abbau von Organellen durch Autophagie. Das Zusammenspiel dieser vielfältigen Prozesse zu verstehen, ist von höchster Bedeutung für die Beschreibung der komplexen Abläufe in Zellen und soll Grundlagen zur Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze liefern.

Im Schwerpunkt Umbau von Strukturen (**Structural Remodeling**) wollen wir verstehen, welche Konsequenzen sich aus der funktionellen und strukturellen Umformung von biologischen Einheiten ergeben. Dazu analysieren und manipulieren wir zentrale zelluläre Vorgänge, wie zum Beispiel die Dynamik von Membranen

und Membranproteinen. An komplexen, multizellulären Modellsystemen untersuchen wir zum Beispiel die Mechanismen der Organentwicklung. Unsere Arbeiten reichen dabei von der Analyse der Bildung des Hautverbundes über die Zellteilung und -differenzierung in Embryonen bis hin zur Frage der Entwicklung des neuronalen Systems. Zugrunde liegen modernste zellbiologische, mikroskopische, biophysikalische, computerbasierte und biochemische Methoden mit denen sowohl die molekularen Prozesse, die funktionellen Ausprägungen als auch die strukturellen Veränderungen in den Blick genommen werden. Um letztlich diese Systeme zu manipulieren, integrieren wir lichtschaltbare Moleküle oder verändern Mechanismen und Reaktionen der biologischen Einheiten und entwerfen dabei Funktionen, die technologische und pharmazeutische Anwendungen erlauben.



The Buchmann Institute for Molecular Life Sciences was established to promote research on the mechanisms of the **molecular organization of cells**. According to this founding idea, scientists work in an interdisciplinary way on the processes that result in the functional and structural dynamics of cells and the regulation and organization of cellular networks. Three priorities form the core of our work, building on each other and complementing each other.

With a focus on **signal integration**, we are investigating how external stimuli and internal signals are processed by cells and control cellular function and organization. Within this context our view is very broad, encompassing several orders of magnitude: from atomic models to macroscopic phenomena. Along these lines, we are exploring the regulation of signal transport processes at the level of the responsible RNA molecules and proteins, such as the integrated kinases.

The characterization of the management and repair mechanisms of cellular processes is the main focal point of **quality control**. When it comes to protein misfolding and cellular component failure,

detection and prevention are both necessary to remove these non-functional units, and so maintain a functionally healthy cell. In this respect, we place particular emphasis on the signal-mediated degradation of proteins by ubiquitin-driven processes and the degradation of organelles by autophagy. Understanding the interplay between these diverse processes is of paramount importance for the description of complex processes in cells, and for providing a basis for developing new therapeutic approaches.

Finally, we focus on **structural remodeling** of cells, as well as those consequences that arise from the functional and structural transformation of biological entities. For this purpose, we analyze and manipulate central cellular processes, such as the dynamics of membranes and membrane proteins. We also study complex, multicellular model systems, such as the mechanisms of organ development. Our work ranges from the analysis of the formation of the skin network to cell proliferation and differentiation in embryos, and includes the question of the development of the neural system. To shed light on the functional characteristics and structural changes of these molecular

processes, we use modern cell biological, microscopic, biophysical, computational, and biochemical methods. Ultimately, to manipulate these systems, we integrate light-switchable molecules or change mechanisms and reactions of biological mechanisms and, in so doing, design features that provide technological and pharmaceutical applications.

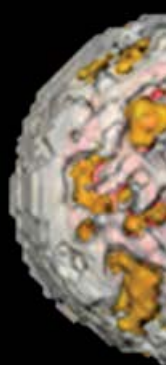
FORSCHUNGS- GRUPPENLEITER

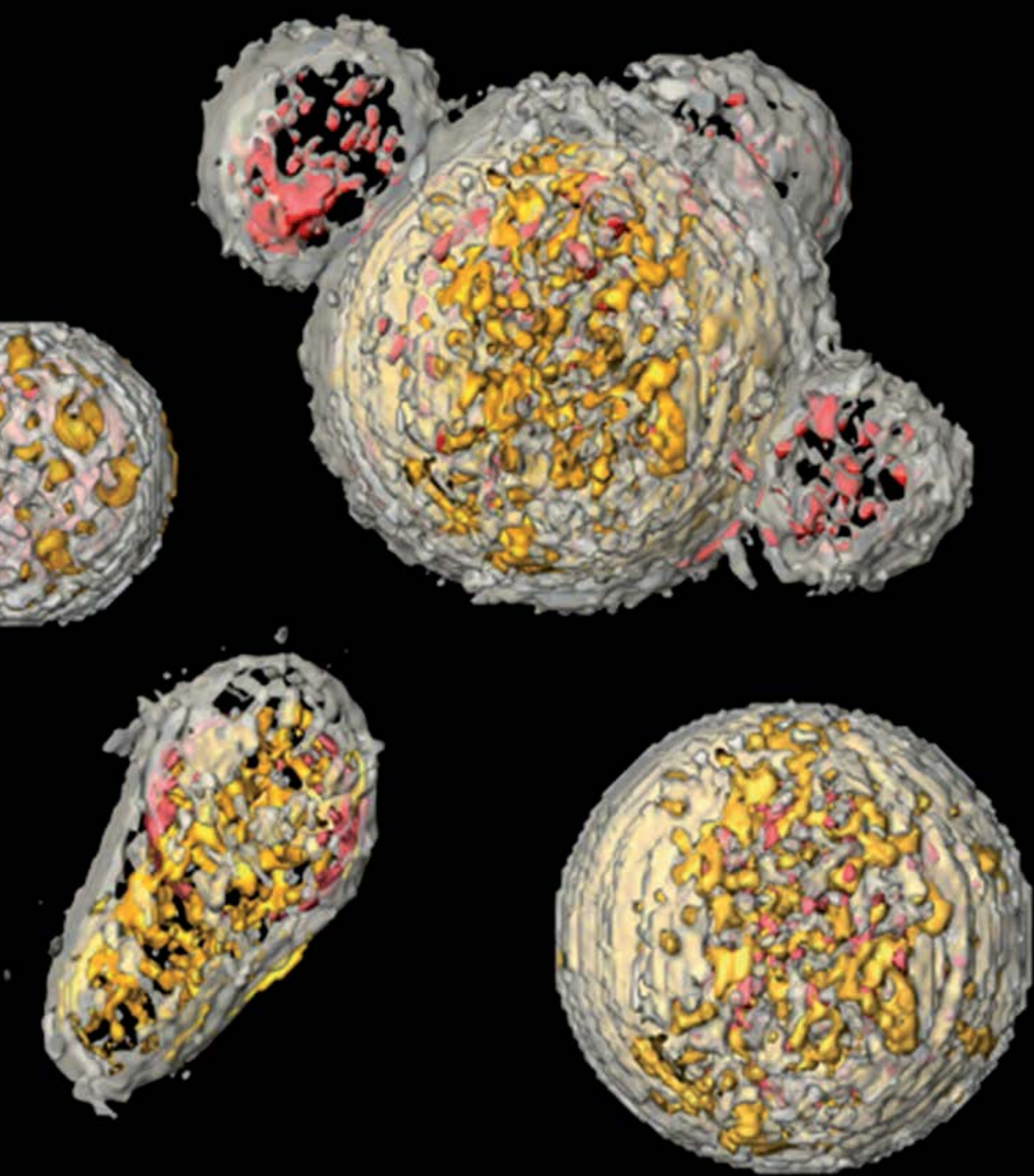
RESEARCH GROUP LEADERS

WISSENSCHAFTLICHE VIELFALT / SCIENTIFIC DIVERSITY

Das Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften lebt von begeisterten Forscherinnen und Forschern mit unterschiedlichsten Expertisen und einem Ziel: neuem Wissen.

The Buchmann Institute for Molecular Life Sciences thrives on enthusiastic researchers with diverse expertise and one common goal: new knowledge.





GEMEINSAME SIGNALWEGE

KOMMUNIKATION NEURONALER UND VASKULÄRER NETZWERKE



Amparo Acker-Palmer, geboren 1968 in Sueca, Spanien, studierte Biologie an der Universität von Valencia und promovierte 1996. Als Postdoc ging sie an das Europäische Molekularbiologische Labor nach Heidelberg und 2001 als Leiterin einer selbstständigen Nachwuchsgruppe an das Max-Planck-Institut für Neurobiologie in Martinsried. 2007 wurde sie an die Goethe-Universität Frankfurt berufen. Dort leitet sie seit 2011 die Abteilung Molekulare und Zelluläre Neurobiologie. Amparo Acker-Palmer erhielt 2010 den Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstädter-Nachwuchspreis, 2012 erhielt sie ein Gutenberg Forschungskolleg-Fellowship von der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Sie ist Mitglied der Akademie der Wissenschaften Leopoldina, der Academia Europaea, EMBO Member, Max Planck Fellow am MPI für Hirnforschung und ERC Advanced Investigator. Amparo Acker-Palmer ist verheiratet, das Paar hat zwei Töchter.

Amparo Acker-Palmer was born in 1968 in Sueca, Spain, and studied biology at the University of Valencia where she received her PhD in 1996. After a postdoc at the European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg, she started her own independent group at the Max Planck Institute of Neurobiology in Martinsried in 2001. In 2007 she accepted a professorship at the Goethe University in Frankfurt, and heads the Department of Molecular and Cellular Neurobiology since 2011. She received the Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstädter Prize for Young Researchers in 2010 and a Gutenberg Forschungskolleg Fellowship from the JGU in Mainz in 2012. She is a member of the German National Academy of Sciences Leopoldina, of the Academia Europaea, EMBO member, Fellow at the Max Planck Institute for Brain Research and ERC Advanced Awardee. Amparo Acker-Palmer is married with two daughters.

Unsere Forschung beschäftigt sich mit den molekularen Übertragungswegen, die der Bildung von neuronalen und vaskulären Netzwerken zugrunde liegen.

Das Nervensystem und das Blutgefäßsystem weisen in ihrer Entwicklung sowohl auf anatomischer als auch auf molekularer Ebene viele Gemeinsamkeiten auf. Blutgefäße und Nerven sind sich strukturell ähnlich und folgen sehr oft den gleichen Pfaden. Das Gehirn ist das Organ unseres Körpers, welches am stärksten vaskularisiert ist. Es wird angenommen, dass die Blutgefäße des Gehirns neben ihrer Funktion als Sauerstoff- und Nährstofflieferant auch eine instruktive Funktion haben. Zum Beispiel in der Bereitstellung von Liganden, die direkt die Funktion von Neuronen steuern, indem sie an neuronale Rezeptoren binden und Signalwege in diesen Zellen aktivieren.

Wir sind daran interessiert, die molekularen Signalwege zu identifizieren, welche die Kommunikation zwischen Nervenzellen und Blutgefäßen ermöglichen. Wir wollen aber auch entschlüsseln, welche Rolle die verschiedenen Zelltypen (Neurone, Endothelzellen, Astrozyten) bei der Kommunikation an der Schnittstelle zwischen dem Nerven- und dem Blutgefäßsystem spielen. Wir konzentrieren uns auf die Funktion von Blutgefäßen während der Entwicklung des Nervensystems, aber auch im adulten Tier während synaptischer Plastizität. Darüber hinaus untersuchen wir die Rolle der Blutgefäße in pathologischen Situationen, wie zum Beispiel während der Tumervaskularisierung und dem Tumorstrom. Zur Untersuchung dieser Prozesse arbeiten wir sowohl mit Maus- als auch mit Zebrafischmodellen.

„Der »Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstädter Preis« ermöglichte es mir, eine Gruppe starker Wissenschaftler zu rekrutieren und eine neue Linie im Bereich neurovaskulärer Forschung aufzubauen.“

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Geiger JC, Lipka J, Segura I, Hoyer S, Schlager MA, Wulf PS, Weinges S, Demmers J, Hoogenraad CC, **Acker-Palmer A** (2014) The GRIP1/14-3-3 pathway coordinates cargo trafficking and dendrite development. *Dev Cell* 28:381-393

Sentürk A, Pfennig S, Weiss A, Burk K, **Acker-Palmer A** (2011) Ephrin Bs are essential components of the Reelin pathway to regulate neuronal migration. *Nature* 472:356-360, 478:274

Sawamiphak S, Seidel S, Essmann CL, Wilkinson GA, Pitulescu ME, Acker T, **Acker-Palmer A** (2010) Ephrin-B2 regulates VEGFR2 function in developmental and tumour angiogenesis. *Nature* 465:487-491

COMMON SIGNALING PATHWAYS

COMMUNICATION BETWEEN NEURONAL AND VASCULAR NETWORKS

Our research focuses on the molecular communication routes on which the formation of neuronal and vascular networks is based.

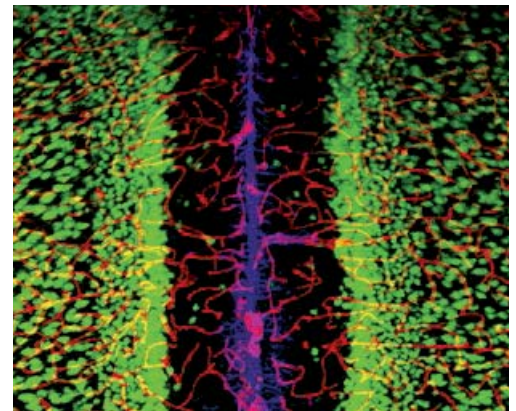
The nervous system and the blood vessel system share many similarities in their development, on an anatomical as well as a molecular level. Blood vessels and nerves are structurally similar and very often follow the same paths. The brain is the most vascularized organ in our bodies. Evidence suggests that blood vessels in the brain may directly regulate the function of neurons through the delivery of ligands that bind neuronal receptors and activate signaling cascades within these cells.

Our group aims to identify the molecular signaling pathways, which enable communication between nerve cells and blood vessels. In addition, we plan to unravel the roles the different cell types (neurons, endothelial cells, astrocytes) play in the communication at the interface between the nervous system and blood vessels. To address these questions we work with the model organisms mouse and zebrafish to investigate the function of blood vessels during the development of the nervous system, and also in the adult animal during synaptic plasticity. In addition, we study the role of blood vessels in pathological situations, for example during tumor vascularization and tumor growth.

"Receiving the »Paul Ehrlich and Ludwig Darmstädter Prize« for Young Researchers was instrumental for me to recruit a strong group of scientists and establish a new line of research in the neurovascular field."

Essmann CL, Martinez E, Geiger JC, Zimmer M, Traut MH, Stein V, Klein R, **Acker-Palmer A** (2008) Serine phosphorylation of ephrinB2 regulates trafficking of synaptic AMPA receptors. Nat Neurosci 11:1035-1043

Segura I, Essmann CL, Weinges S, **Acker-Palmer A** (2007) Grb4 and GIT1 transduce ephrinB reverse signals modulating spine morphogenesis and synapse formation. Nat Neurosci 10:301-310



Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme des Netzwerks von Blutgefäßen (rot), Neuronen (grün) und Gliazellen (blau) in der Cortex im Gehirn einer Maus.

Fluorescence microscopy picture of the networks of blood vessels (red), neurons (green) and glia cells (blue) in the cortex of a mouse brain.

VIAS DE SEÑALIZACIÓN COMUNES

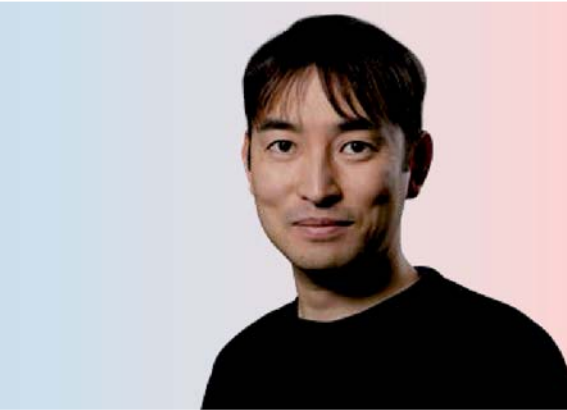
COMUNICACIÓN ENTRE REDES NEURONALES Y VASCULARES.



bmls.de/Neuro_and_Vascular_Guidance/aboutus.html

RECYCLING GEWÄHRLEISTEN

DYNAMIK DES RETROGRADEN PROTEINTRANSPORTS



Masato Akutsu wurde 1977 in Chiba in Japan geboren. Er studierte Biotechnologie an der Ritsumeikan University sowie Chemie und Biomedical Sciences an der University of Kobe. Seine Promotion an der Graduate University for Advanced Studies, Japan, schloss er 2007 ab. Noch im selben Jahr ging er nach Kanada und arbeitete dort als Postdoc an der Universität von Toronto im Rahmen des Structural Genomics Consortium. Von 2008 bis 2011 arbeitete Masato Akutsu am MRC Laboratory of Molecular Biology in Cambridge, England. 2011 wechselte er an das Institut für Biochemie II der Goethe-Universität Frankfurt. Seit 2014 forscht Masato Akutsu als unabhängiger Nachwuchsgruppenleiter am Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften. In seiner Freizeit fährt er gerne Fahrrad und wandert.

Masato Akutsu was born in 1977 in Chiba, Japan. He studied biotechnology at the Ritsumeikan University as well as Chemistry and Biomedical Sciences at the University of Kobe and obtained his PhD in 2007 from The Graduate University for Advanced Studies, Japan. During his post-doctoral studies, he worked at the Structural Genomics Consortium, University of Toronto, Canada, from 2007 to 2008 and the MRC-Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK, from 2008 to 2011, where he investigated the structure of deubiquitinase. Masato Akutsu then became postdoctoral fellow in the Institute of Biochemistry II of the Medical Faculty at the Goethe University. Since 2014, Masato Akutsu is group leader of the Structural Biology Group at the Buchmann Institute for Molecular Life Sciences. In his spare time he likes to ride a bicycle and to go hiking.

Damit eine Zelle normal funktionieren kann, müssen neu synthetisierte Proteine sehr gezielt an ihre Bestimmungsorte innerhalb der Zelle gebracht werden, damit sie dort ihre Aufgabe erfüllen können.

Dieser Transport erfolgt durch das endoplasmatische Retikulum (ER) und den Golgi-Apparat. Der für das Sortieren der Proteine und die korrekte Auslieferung zuständige Abschnitt des Golgi-Apparates wird als trans-Golgi-Netzwerk bzw. TGN bezeichnet. Das TGN erhält jedoch nicht nur Proteine vom Golgi-Apparat, sondern auch recycelte Rezeptor-Proteine aus dem Endosom – ein Prozess, der als retrograder Proteintransport bezeichnet wird.

Der retrograde Transport der Rezeptor-Proteine vom Endosom zurück zum TGN wird durch einen Komplex reguliert, dem sogenannten Retromer. Dieser Komplex besteht aus zwei Hauptbestandteilen: dem membranformierenden Subkomplex (SNX1/2 und SNX5/6 oder SNX3) und dem Cargo-Selective-Adaptor-Subkomplex (VPS26, VPS35 und VPS29).

Zusätzlich rekrutiert das Retromer weitere Proteine, die es für das Einfangen und Verpacken von Cargo benötigt. Das Retromer ist von solcher grundlegender Bedeutung für die Zelle, dass es sich bei Eukaryoten im Laufe der Evolution nur wenig verändert hat. Mutationen, die Teile des Retromers wie zum Beispiel das VPS35-Protein betreffen, werden mit Krankheiten wie Parkinson und Alzheimer in Verbindung gebracht.

Obwohl zahlreiche Studien das Retromer und den retrograden Proteintransport untersucht haben, sind weiterhin viele Fragen ungeklärt und präzisere Informationen über die molekulare Struktur des kompletten Retromers werden benötigt. Meine Forschungsgruppe hat es sich zum Ziel gesetzt, mittels Röntgenkristallographie und anderen biophysikalischen Methoden die genaue Struktur und damit die molekulare Funktionsweise dieses Komplexes zu entschlüsseln.

Masato Akutsu warb erfolgreich den Preis »Experiment!« der »Volkswagen Stiftung« ein. Sein Konzept hat das Potential die Strukturbestimmung durch Protein-Kristallographie zu revolutionieren.

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Stadel D, Millarte V, Tillmann K, Huber J, Tamin- Yecheskel B, **Akutsu M**, Demishtein A, Ben-Zeev B, Anikster Y, Perez F, Dötsch V, Elazar Z, Rogov V, Farhan H and Behrends C. (2015) TECPR2 cooperates with LC3C to regulate COPII dependent ER export. Mol. Cell 60, 89–104

Schaeffer V*, **Akutsu M***, Olma MH*, Gomes LC, Kawasaki M, Dikic I (2014) Binding of OTULIN to the PUB domain of HOIP controls NF-kappaB signaling. Mol Cell 54:349–361

von Muhlinen N*, **Akutsu M***, Ravenhill BJ, Foeglein A, Bloor S, Rutherford TJ, Freund SM, Komander D, Randow F (2013) An essential role for the ATG8 ortholog LC3C in antibacterial autophagy. Autophagy 9:784–786

PROTEIN RECYCLING

RETROGRADE PROTEIN TRANSPORT

In order for the cell to function properly (i.e. maintain a healthy state/homeostasis) newly synthesized proteins have to be brought to their appropriate subcellular locations where they can carry out their function.

The synthesized proteins are transported to the trans-Golgi network (TGN) through the endoplasmic reticulum (ER) and the Golgi apparatus. TGN then sorts the proteins and delivers them to their appropriate destinations. TGN receives proteins not only from the Golgi but also recycled proteins from the endosome (retrograde protein trafficking).

The recycling of the receptor protein from the endosome to the TGN is regulated by a multisubunit complex, called the retromer complex. The retromer complex consists of two functional sub-complexes: a membrane-deforming subunit (sorting nexins SNX1/2 and SNX5/6 or SNX3) and a cargo selective adaptor subunit (VPS26, VPS29 and VPS35).

The retromer recruits additional proteins, which it requires for the attachment and packaging of cargo. The retromer is of such essential importance for the cell that it has hardly changed in eukaryotes during evolution. Mutations that affect parts of the retromer, e.g. the VPS35 protein, are thought to be associated with diseases such as Parkinson and Alzheimer's disease.

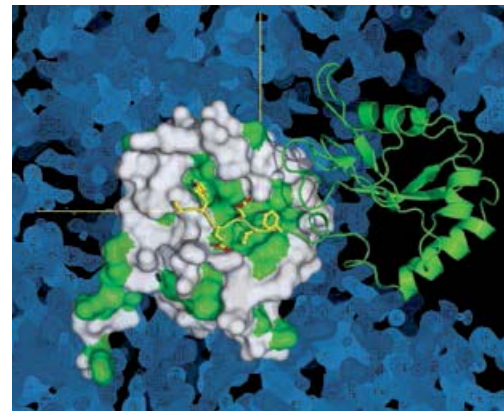
Although the retromer and retrograde protein transport has been the subject of much research, many questions remain and more precise information is required about the molecular structure of the complete retromer. Through the combined use of X-ray protein crystallography and other biophysical methods, we aim to understand the molecular mechanisms of endosomal retrograde protein trafficking.

Masato Akutsu has won funding from the »Volkswagen Foundation«, »Experiment!« to develop a concept that has the potential to revolutionize structure determination by protein crystallography.

von Muhlinen N*, **Akutsu M***, Ravenhill BJ, Foeglein A, Bloor S, Rutherford TJ, Freund SM, Komander D, Randow F (2012) LC3C, bound selectively by a noncanonical LIR motif in NDP52, is required for antibacterial autophagy. Mol Cell 48:329-342

Akutsu M, Ye Y, Virdee S, Chin JW, Komander D (2011) Molecular basis for ubiquitin and ISG15 cross-reactivity in viral ovarian tumor domains. Proc Natl Acad Sci USA 108:2228-2233

(*equal contribution)



Elektronendichte und Struktur eines LIR-LC3 Komplexes

Electron density map and structure of the LIR-LC3 complex

タンパク質の逆行輸送



bmls.de/Structural_Biology_lab/aboutus.html

BAKTERIEN ALS APOTHEKER?

DIE NATÜRLICHE FUNKTION MIKROBIELLER NATURSTOFFE



Helge Bode, geboren 1973, studierte Chemie (Diplom 1997) und Biologie (Diplom 2001) an der Universität Göttingen und promovierte dort 2000 in Organischer Chemie. Nach Postdoc Aufenthalt am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig (2002) und der Stanford University (2003) wurde er 2004 zum Juniorprofessor für Naturstoff-Biologie an der Universität des Saarlandes ernannt. Ab 2006 leitete er dort eine DFG-geförderte Emmy Noether-Nachwuchsgruppe und wurde Ende 2008 auf die Merck-Stiftungsprofessur für Molekulare Biotechnologie an die Goethe-Universität Frankfurt berufen. 2007 erhielt er den DECHEMA Nachwuchswissenschaftlerpreis für Naturstoff-Forschung und 2013 einen ERC Starting Grant. Helge Bode ist verheiratet und hat zwei Söhne. In seiner Freizeit spielt er Trompete und andere Blechblasinstrumente.

Helge Bode, born in 1973, studied chemistry (Diplom 1997) and biology (Diplom 2001) at the University of Göttingen and obtained his PhD in organic chemistry there in 2000. Following postdoc positions at the Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig (2002) and Stanford University (2003) he was appointed Assistant Professor (Juniorprofessor) for natural product biotechnology at Saarland University in 2004. In 2006 he became a group leader funded by the DFG's Emmy Noether program and in 2008 he was appointed Merck endowed chair for Molecular Biotechnology at the Goethe University Frankfurt. In 2007 he received the DECHEMA prize for natural product research, in 2013 he was awarded with an ERC starting grant and in 2014 he joined the Buchmann Institute for Molecular Life Sciences. Helge Bode is married and has two sons. For recreation he plays trumpet and other brass instruments.

Naturstoffe aus Bakterien und Pilzen stellen als Antibiotika, Cytostatika oder Immunsuppressiva wichtige Therapeutika gegen die unterschiedlichsten Erkrankungen dar und haben die Behandlung dieser Krankheiten oft erst ermöglicht. Trotz ihrer medizinischen Bedeutung weiß man fast gar nichts über die natürliche Funktion dieser Substanzen. Klar ist nur, dass sie sicherlich nicht erzeugt werden, damit wir sie in der Apotheke kaufen können. Möglicherweise wirken sie auch in ihrer natürlichen Umgebung als Antibiotika (Abwehrstoffe) oder beeinflussen Signalwege von eukaryontischen (Nahrungs)konkurrenten, für die meisten Substanzen ist die natürliche Funktion aber unbekannt.

Unsere Forschung beschäftigt sich mit Naturstoffen aus entomopathogenen Bakterien der Gattungen *Photorhabdus* und *Xenorhabdus*. Diese leben in Symbiose mit Fadenwürmern der Gattungen *Heterorhabditis* und *Steinernema* und sind zusammen mit diesen in der Lage, Insektenlarven zu befallen und zu töten. Sowohl für die Symbiose mit den Nematoden als auch für die Pathogenität gegenüber den Insekten sind bakterielle Naturstoffe wichtig.

Unsere Arbeitsgruppe hat das komplette System aus Bakterien, Fadenwürmern und Insekten im Labor etabliert. So bietet sich die Möglichkeit, die Funktion und Bildung der bakteriellen Naturstoffe innerhalb des Systems zu studieren. Dadurch konnten bereits neue Naturstoffe identifiziert werden, die neue bakterielle Kommunikationssysteme darstellen oder für die Entwicklung der Nematoden essentiell sind.

Neben diesen eher ökologischen Fragestellungen, die bis in die molekularen Mechanismen beantwortet werden, nutzen wir Biosynthese-Gene, die an der Bildung dieser Naturstoffe beteiligt sind, auch um Methoden der synthetischen Biologie zu entwickeln. Mit diesen Methoden können ähnliche und sogar komplett neue Naturstoffe erzeugt werden.

„Die kürzliche Identifizierung von spezifischen Regeln ermöglicht die Änderung und de novo-Design von nicht-ribosomaler Peptidsynthetasen, was zur Bildung von neuen und auch nicht natürlichen Peptiden führt.“

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Bode HB*, Brachmann AO, Jadhav KB, Seyfarth L, Dauth C, Fuchs SW, Kaiser M, Waterfield NR, Sack H, Heinemann SH, Arndt HD*, Structure elucidation and activity of Kolossin A, the D-/L-pentadecapeptide product of a giant nonribosomal peptide synthetase. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 10352-10355

Brameyer S, Kresovic D, **Bode HB***, Heermann R*, Dialkylresorcinols as bacterial signalling molecules, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2015, 112, 572-577

Lorenzen W, Ahrendt T, Bozhüyüç, KAJ, **Bode HB**, A multifunctional enzyme is involved in bacterial ether lipid biosynthesis, *Nat. Chem. Biol.* 2014, 10, 425-427

BACTERIA AS PHARMACISTS?

THE NATURAL FUNCTION OF MICROBIAL NATURAL PRODUCTS

Several natural products from bacteria and fungi are therapeutically important compounds, such as antibiotics and anti-cancer or immune-suppressive drugs. Despite their important medicinal role, almost nothing is known about the natural function of these compounds. However, it is clear that they are not produced so we can buy them in a pharmacy. Whereas some of these compounds naturally might function as antibiotics (defense compounds) or signalling compounds influencing (food) competitors, for most compounds their true function is unknown.

Our aim is to understand the natural function of natural products produced by entomopathogenic bacteria of the genera *Photorhabdus* and *Xenorhabdus*. These bacteria live in symbiosis with nematode worms of the genera *Heterorhabditis* and *Steinernema*, respectively. Together with their hosts, these bacteria are able to infect and kill soil living insect larvae. Natural products play an important role in maintaining the symbiosis and are virulence factors directed towards the insect larvae.

The whole system of bacteria, nematodes and insects has been established in our lab, allowing the identification of novel bacterial communication signals, as well as compounds essential for nematode development.

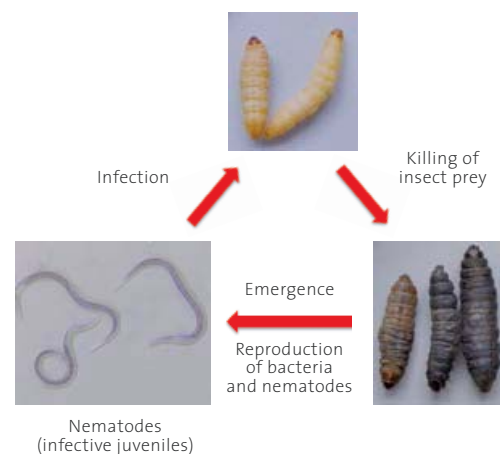
Besides these almost ecological questions that are answered down to the molecular details, we also use the biosynthesis genes involved in the production of these natural products for synthetic biology approaches. Using these approaches novel, natural products can be produced.

"The recent identification of specific rules allows the modification and the de novo design of non-ribosomal peptide synthetases resulting in the formation of novel and even non-natural peptides."

Brachmann AO, Brameyer S, Kresovic D, Hiltkova I, Kopp Y, Manske C, Schubert K, **Bode HB***, R. Heermann*, Pyrones as bacterial signaling molecules, Nat. Chem. Biol. 2013, 9, 573-578

Reimer D, Pos KM, Thines M, Grün P, **Bode HB**, A natural prodrug activation mechanism in nonribosomal peptide synthesis. Nat. Chem. Biol. 2011, 7, 888-890

(*corresponding authors)



Schematische Darstellung der Interaktion zwischen Bakterien, Fadenwürmern und Insekten.

Schematic representation of the interaction between bacteria, nematodes and insects.



bmls.de/Molecular_Biotechnology/aboutus.html

STRESS LASS NACH

REGULIERUNG STRESSAKTIVIERTER PROZESSE DURCH DEUBIQUITYLASEN



Anja Bremm, geboren 1979 in Zell (Mosel), studierte Biologie an der Georg-August-Universität Göttingen und der Université Joseph Fourier in Grenoble, Frankreich. 2008 promovierte sie an der Technischen Universität München. Anschließend verbrachte sie vier Jahre als Postdoc am MRC Laboratory of Molecular Biology in Cambridge, England. Ende 2012 kam die Biologin an die Frankfurter Goethe-Universität und ist seit Anfang 2014 Emmy Noether Nachwuchsgruppenleiterin am Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften. In ihrer Freizeit geht sie Laufen, zum Yoga und am liebsten auf Reisen.

Anja Bremm was born in 1979 in Zell (Mosel) and studied biology at the Georg August University Göttingen, Germany and the Joseph Fourier University in Grenoble, France. She completed her PhD in 2008 at the Technical University of Munich. Afterwards she worked for four years as a postdoc at the MRC Laboratory of Molecular Biology in Cambridge, England. Towards the end of 2012 the biologist moved to the Goethe University Frankfurt and since the beginning of 2014 she is Emmy Noether junior group leader at the Buchmann Institute for Molecular Life Sciences. Running and yoga are some of her hobbies and she loves to travel.

Die Ubiquitylierung von Proteinen spielt eine wichtige regulierende Rolle in vielen zellulären Prozessen. Fehlfunktionen im Ubiquitin-System können verschiedene Krankheiten verursachen, z.B. Krebs, Entzündungen und neurologische Erkrankungen. Ubiquitin-Moleküle (Ub) werden kovalent an Proteine gebunden und können strukturell unterschiedliche Polymere ausbilden. Diese Ubiquitin-Ketten entsprechen einem Code, der wiederum von bestimmten Proteinen erkannt und in spezifische zelluläre Antworten übersetzt wird.

Die große Vielfalt an Ubiquitin-Ketten und ihrer Auswirkungen erfordert eine strikte Kontrolle. Dies erreicht die Zelle durch Deubiquitylasen (DUBs), eine Enzymfamilie, die Ubiquitin gezielt von Substraten entfernt und dadurch die Dynamik Ubiquitin-vermittelter Signale reguliert.

Aufgrund ihrer Schlüsselrolle in vielen zellulären Abläufen stellen DUBs eine neue, vielversprechende therapeutische Zielstruktur dar. Ein besseres Verständnis ihrer Funktion und Regulation ist jedoch notwendig, um spezifische Inhibitoren dieser Enzyme entwickeln zu können. Wir untersuchen daher die physiologische Funktion von DUBs, besonders im Zusammenhang mit Autophagie und zellulären Anpassungsmechanismen an Sauerstoffmangel (Hypoxie). Des Weiteren erforschen wir molekulare Mechanismen zur Kontrolle der DUB Enzymaktivität, z.B. durch post-translationale Modifikationen (PTMs), Interaktionspartner oder reaktive Sauerstoffspezies. Wir kombinieren biochemische, molekulare und zellbiologische Methoden, um die Funktion und Regulierung der DUBs zu entschlüsseln.

„Das »Emmy Noether-Programm« der DFG ermöglichte es mir, eine eigene unabhängige Forschungsgruppe am BMLS zu etablieren.“

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Akutsu M, Dikic I, **Bremm A** (2016) Ubiquitin chain diversity at a glance. J Cell Sci. 129:875-80.

Bremm A, Moniz S, Mader J, Rocha S, Komander D (2014) Cezanne (OTUD7B) regulates HIF-1 α homeostasis in a proteasome-independent manner. EMBO Rep. 15:1268-77

Bremm A, Komander D (2012) Synthesis and analysis of K11-linked ubiquitin chains. Methods Mol Biol. 832:219-228

COPING WITH STRESS

REGULATION OF STRESS ACTIVATED PROCESSES BY DEUBIQUITYLATING ENZYMES

Protein ubiquitylation is a fundamental regulatory process in the cell and deregulation of the ubiquitin system leads to the development of multiple human disorders, including cancer, and infectious and neurological diseases. Ubiquitin (Ub) is a small protein modifier that gets covalently attached to substrate lysine residues and can assemble at least eight differently linked polymers. Importantly, these ubiquitin chains have been associated with distinct cellular outputs.

Given the large complexity of possible ubiquitin modifications, the appropriate removal of ubiquitin by deubiquitylating enzymes (DUBs) must be ensured. DUBs are essential to maintain free ubiquitin levels, rescue proteins from ubiquitin-mediated degradation, and control the dynamics of ubiquitin-mediated signalling events. Thus, the activity of DUBs must be tightly regulated in order to recognize both the correct substrate and the correct context in which to deubiquitylate target proteins.

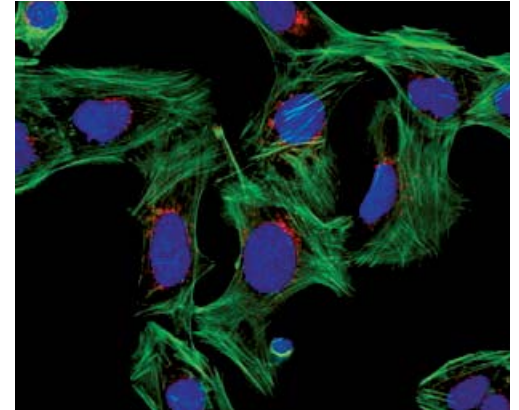
We are investigating a) the physiological function of DUBs (especially in cellular processes like autophagy and the adaptive responses to hypoxia), and b) the molecular mechanisms that regulate the catalytic activity of these proteases (e.g. post-translational modifications (PTMs), protein binding partners, or reactive oxygen species (ROS)). DUBs represent a promising potential therapeutic target due to their critical roles in various cellular processes. A detailed understanding of their function and regulation is necessary to further the development of DUB inhibitors that could eventually move into the clinic. We combine biochemical, molecular and cell biological methods to elucidate the function and regulation of DUBs.

"Thanks to the »Emmy Noether-Program« of the DFG I was able to establish my own independent research group at BMLS."

Bremm A, Freund SM, Komander D (2010) Lys11-linked ubiquitin chains adopt compact conformations and are preferentially hydrolyzed by the deubiquitinase Cezanne. Nat Struct Mol Biol. 17:939-947

Kulathu Y, Akutsu M*, **Bremm A***, Hofmann K, Komander D (2009) Two-sided ubiquitin binding explains specificity of the TAB2 NZF domain. Nat Struct Mol Biol. 16:1328-1330

(*equal contribution)



Unsere Arbeitsgruppe verwendet verschiedene humane Zelllinien um die Funktion von DUBs zu untersuchen.

Mittels Immunfluoreszenz (IF) können zelluläre Strukturen und Proteine visualisiert werden, z.B. F-Actin (grün) und der Mannose-6-Phosphat-Rezeptor (rot) in Osteosarkomzellen (U2OS).

Various human cell lines are utilised in our laboratory to study the function of DUBs.

Immunofluorescence (IF) is employed to visualize cellular structures and proteins, for example F-actin (green) and the mannose-6-phosphate receptor (red) in the osteosarcoma cell line U2OS.



bmls.de/Molecular_Cell_Biology/aboutus.html

MOLEKULARE GEHEIMCODES DECHIFFRIEREN

WIE EIN KLEINES MOLEKÜL DIE FUNKTION GANZER ZELLEN DIRIGIERT



Ivan Dikic, 1966 in Zagreb geboren, studierte zunächst in seiner Heimat Medizin. Nach seinem Abschluss promovierte er zu einem molekularbiologischen Thema in Zagreb und New York und blieb von 1995 bis 1997 als Postdoktorand an der Universität von New York. Anschließend führte er zwei Jahre im schwedischen Uppsala seine erste Gruppe, bevor er 2002 einen Ruf nach Frankfurt annahm. Seit 2009 ist Dikic Mitglied des CEF-Direktoriums. Er leitet das Institut für Biochemie II sowie den LOEWE-Schwerpunkt Ubiquitin-Netzwerke und war Gründungsdirektor des Buchmann Instituts. Dikic ist Träger des Gottfried Wilhelm Leibniz-Preises 2013, des Ernst Jung-Preises für Medizin 2013, des William C. Rose Awards 2013 sowie des Deutschen Krebspreises 2010. Seine Freizeit widmet er seiner Familie und dem Sport.

Ivan Dikic was born in 1966 in Zagreb. After finishing his medical studies he continued to pursue his PhD thesis in molecular biology in Zagreb and New York. Subsequently, he worked as a postdoctoral fellow in New York from 1995 to 1997 before moving to Uppsala, Sweden, to start his own group. In 2002, Ivan was appointed as a professor at the Goethe University and has been a member of the CEF board since 2009. He is the director of the Institute of Biochemistry II, the speaker of the LOEWE program „Ubiquitin networks“, and was the founding director of the Buchmann Institute. Ivan was awarded the Gottfried Wilhelm Leibniz Prize 2013, the Ernst Jung Prize for Medicine 2013, the William C. Rose Award 2013 and the German Cancer Prize 2010. His spare time is dedicated to his family and sports.

Sie wurde bekannt als „Todeskuss“: die Markierung von Proteinen mit dem kleinen Molekül Ubiquitin. Damit werden zu entsorgende Proteine für die Vernichtung freigegeben. Neben der Abfallwirtschaft steuert Ubiquitin viele weitere zelluläre Prozesse. Entscheidend für die jeweilige Funktion von Ubiquitin sind die Zahl der angehefteten Moleküle und die Art der Anheftung. Durch unterschiedlich verknüpfte Ketten entstehen einzigartige molekulare Strukturen, die spezifische Signale vermitteln.

Momentan wollen die Forscher die Signalfunktion eines neuen Ketten-typs verstehen: der linearen Ubiquitin-Kette. Diese spielt eine besondere Rolle bei Immunreaktionen und Entzündungen. Das kleine Molekül Ubiquitin könnte das Ausmaß solcher Reaktionen und die Gefahr der Chronifizierung beeinflussen und wäre damit relevant für eine medizinische Indikation mit enormer volkswirtschaftlicher Bedeutung.

Einer der Prozesse, die von Ubiquitin und ähnlichen Molekülen gesteuert werden, ist die Autophagie – auf Deutsch „Selbstessen“. Mittels dieses Mechanismus recyceln Zellen unnötigen Ballast und Schadstoffe – z.B. aggregierte Proteine, die neurodegenerative Erkrankungen auslösen können, oder in die Zelle eingedrungene Bakterien. Die zu entsorgenden Güter werden zunächst von Membranen umgeben und dann dem Abbau zugeführt. Die gewonnenen „Rohstoffe“ werden von der Zelle wiederverwertet. Die Autophagie ist überlebenswichtig – funktioniert sie nicht korrekt, so trägt das zur Entstehung von Krankheiten wie Krebs oder Parkinson bei. Ziel ist nun, zu verstehen, wie dieser Prozess auf molekularer Ebene gesteuert wird und wie sich Fehler auswirken – um so zukünftig therapeutisch gezielt eingreifen zu können.

„Mit dem »Leibniz-Preis« wurde nicht nur meine wissenschaftliche Leistung anerkannt. Der Preis ist auch eine Auszeichnung für die kreative Atmosphäre in Frankfurt, die originäre wissenschaftliche Entdeckungen hervorbringt.“

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Khaminets A, Heinrich T, Mari M, Grumati P, Huebner AK, Akutsu M, Liebmann L, Stolz A, Nietzsche S, Koch N, Mauthe M, Katona I, Qualmann B, Weis J, Reggiori F, Kurth I, Hübner CA, **Dikic I.** (2015) Regulation of endoplasmic reticulum turnover by selective autophagy. *Nature*. 522(7556):354-8

López-Mosqueda J, **Dikic I** (2014) Deciphering functions of branched ubiquitin chains. *Cell* 157:767-769

Stieglitz B, Rana RR, Koliopoulos MG, Morris-Davies AC, Schaeffer V, Christodoulou E, Howell S, Brown NR, **Dikic I**, Rittinger K (2013) Structural basis for ligase-specific conjugation of linear ubiquitin chains by HOIP. *Nature* 503:422-426

DECIPHERING SECRET MOLECULAR CODES

HOW A SMALL MOLECULE DIRECT CELLULAR FUNCTION

The small molecule ubiquitin once became famous for giving the “kiss of death”: superfluous proteins are labeled with ubiquitin before being targeted for degradation. Nowadays it is well established that ubiquitin regulates numerous other processes. Depending on the number of attached molecules and the type of linkage, the function of ubiquitin is different. Branched ubiquitin chains form unique molecular structures that mediate specific signals.

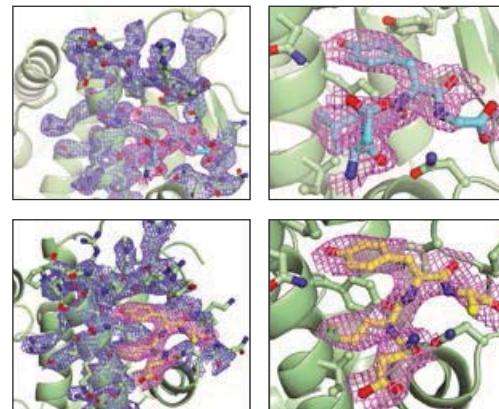
Currently, the researchers are trying to understand the function of the linear ubiquitin chain, which constitutes a completely novel type of chain. This modification plays an important role in the regulation of immune and inflammatory reactions. Ubiquitin possibly influences the extent of such reactions and, at the same time, the risk of chronification. It would therefore be directly related to a medical indication with enormous economic impact.

One of the numerous cellular processes regulated by ubiquitin and ubiquitin-like molecules is called “Autophagy”, meaning “self-eating”. Autophagy enables cells to recycle waste and ballast such as aggregated proteins that can cause neurodegenerative diseases, or invasive bacteria. For clearance, autophagic cargo is first engulfed by a membrane and then delivered for degradation. The resources are retrieved and reused by the cell. Autophagy is essential for survival – its malfunction contributes to the development of diseases like cancer or Parkinson’s. The group of Ivan Dikic seeks to understand how this process is controlled on the molecular level, and what consequences defects have, hoping to be able to exploit the system for targeted therapies in the future.

“The »Leibniz Prize« credits my scientific achievements and the creative ambient in Frankfurt which promotes original scientific discoveries.”

Wild P, Farhan H, Wagner S, Rogov VV, McEwan DG, Brady N, Richter B, Korac J, Waidmann OB, Choudhary C, Dötsch V, Bumann D, **Dikic I** (2011) Phosphorylation of the Autophagy Receptor Optineurin restricts Salmonella growth. *Science*, 333(6039):228-33.

Ikeda F, Deribe YL, Skånland SS, Stieglitz B, Grabbe C, Franz-Wachtel M, van Wijk SJL, Goswami P, Nagy V, Terzic J, Tokunaga F, Androulidaki A, Nakagawa T, Pasparakis M, Iwai K, Sundberg JP, Schaefer L, Rittinger K, Macek B, **Dikic I** (2011) SHARPIN forms a linear ubiquitin ligase complex regulating NF-kappa B activity and apoptosis. *Nature* 471:637-641



Die Struktur des Proteins HOIP,
das die Synthese linearer Ubiquitin-Ketten katalysiert,
gebunden an Regulatoren (gelb/blau)
(Schaeffer et al. 2014 Mol Cell 54:349-61).

HOIP protein catalyses the formation of linear ubiquitin chains. Structure is shown in complex with regulators (yellow/blue) (Schaeffer et al. 2014 Mol Cell 54:349-61).

DEŠIFRIRANJE TAJNOG MOLEKULARNOG KODA

KAKO MALA MOLEKULA KONTROLIRA
FUNKCIJE U STANICI



bmbls.de/Molecular_Signaling/aboutus.html

DER STRUKTUR AUF DER SPUR

NMR-SPEKTROSKOPIE BIOLOGISCH WICHTIGER PROTEINE



Volker Dötsch, Jahrgang 1967, ist in der Nähe von Hamburg aufgewachsen. Schon früh interessiert an Naturwissenschaften, studierte er folgerichtig Chemie. Für seine Doktorarbeit ging er 1991 an die ETH Zürich. Nach seiner Promotion wechselte er 1994 an die Harvard Medical School, USA. Seine wissenschaftliche Laufbahn setzte er an der University of California, San Francisco fort, wo er von 1998 bis 2003 als Assistant Professor lehrte. Seit 2003 hat Volker Dötsch eine Professur am Institut für Biophysikalische Chemie in Frankfurt inne. Von 2011 bis 2013 war er Vize-Direktor des Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften. Seit 2013 ist er Sprecher des Exzellenzclusters „Makromolekulare Komplexe“ Frankfurt. Zu seinen Hobbies gehören Skifahren im Winter und Tauchen im Sommer.

Volker Dötsch was born 1967 and grew up near Hamburg. From a young age, he was interested in natural sciences and consequently studied chemistry. He went to the ETH Zurich in 1991 to start his PhD project. In 1994, after completing his PhD, he moved to Harvard Medical School, USA. He continued his scientific career as assistant professor at the University of California, San Francisco, where he taught from 1998 to 2003. Volker Dötsch then moved to Frankfurt to take up a professorship at the Institute of Biophysical Chemistry. He was Vice Director of the Buchmann Institute for Molecular Life Sciences from 2011 to 2013 and has been Director of the Cluster of Excellence "Macromolecular Complexes" since 2013. His hobbies include skiing in winter and scuba diving in summer.

Wir untersuchen die Struktur und die Funktion biologischer Makromoleküle, die als Schalter wichtiger Prozesse fungieren. Dabei fokussieren wir uns auf drei große Themengebiete: die Untersuchung der p53 Proteinfamilie, von Membranproteinen und von Proteinen, die den Autophagie-Prozess steuern.

Das Protein p53 ist das wichtigste Kontrollprotein des menschlichen Körpers, das die Entstehung von Krebs unterdrückt. Mehr als 50 Prozent aller Tumore haben inaktivierende Mutationen in diesem Protein. Das Protein p63 ist dem p53 in seiner Sequenz sehr ähnlich, es ist aber dennoch kein Tumorsuppressor. Vielmehr spielt es sowohl als Stammzellfaktor für Epithelzellen bei der Entwicklung der Haut eine entscheidende Rolle, als auch als Qualitätskontrollfaktor bei der Überprüfung der genetischen Stabilität von Eizellen. Neben p63 gibt es im Menschen mit p73 ein weiteres Protein derselben Proteinfamilie. Eine Besonderheit dieser Proteinfamilie ist, dass sie als Tetramere vorliegen. Funktionelle und strukturelle Untersuchungen in unserer Arbeitsgruppe haben jedoch gezeigt, dass sie nicht immer als Tetramere existieren, sondern dass der oligomere Zustand zur Regulierung ihrer Aktivität eingesetzt wird.

Eines der großen Probleme bei der strukturellen Untersuchung von Membranproteinen ist die Herstellung ausreichend großer Mengen. Unsere Arbeitsgruppe hat ein zellfreies Produktionssystem etabliert, mit dessen Hilfe die benötigten Mengen an Protein hergestellt werden können. Zudem bietet die zellfreie Synthese gewaltige Vorteile durch die gezielte Inkorporation stabiler, NMR-aktiver Isotope für die NMR-basierte Strukturanalyse.

Die Autophagie stellt einen sehr wichtigen Prozess dar, mit dessen Hilfe die Zelle Makromoleküle, Organellen oder auch intrazelluläre Pathogene beseitigen kann. Die genaue Regulierung dieses Prozesses beruht auf der koordinierten Interaktion zahlreicher Proteine, die wir mit Hilfe biochemischer und biophysikalischer Methoden untersuchen.

„Ein Highlight – der Moment, als ich zum ersten Mal mittels Kernresonanz-Spektroskopie das Protein in einer lebenden Zelle sah.“

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Luh LM, Hänsel R, Löhr F, Kirchner DK, Krauskopf K, Pitzius S, Schäfer B, Tufar P, Corbeski I, Guntert P, **Dötsch V** (2013) Molecular crowding drives active Pin1 into nonspecific complexes with endogenous proteins prior to substrate recognition. *J Am Chem Soc* 135:13796-13803

Luh LM, Kehrloesser S, Deutsch GB, Gebel J, Coutandin D, Schäfer B, Agostini M, Melino G, **Dötsch V** (2013) Analysis of the oligomeric state and transactivation potential of TAp73 alpha. *Cell Death Differ* 20:1008-1016

Hänsel R, Löhr F, Trantirek L, **Dötsch V** (2013) High-resolution insight into G-overhang architecture. *J Am Chem Soc* 135:2816-2824

TRACKING THE STRUCTURE

NMR SPECTROSCOPY OF BIOLOGICALLY IMPORTANT PROTEINS

We investigate the structure and function of biological macromolecules that act as switches for important processes. There are three large subject areas on which we focus: the p53 protein family, membrane proteins and proteins involved in regulating autophagy.

p53 is the most important control protein for cancer suppression in the human body and more than 50 percent of tumors have inactivating mutations in this protein. The closely related protein p63 has a very similar DNA sequence as p53 but is not a tumor suppressor. In contrast, p63 plays a crucial role as a stem cell factor for epithelial cells during skin development and as a quality control factor for the genetic stability of oocytes. Humans have in addition to p63 also p73, which is another protein of the p53 protein family. A special feature of this protein family is the fact that all members occur as tetramers. Investigation of their function and structure by our group has shown, however, that these proteins do not constantly occur as tetramers but that the oligomeric state is used for the regulation of their activity.

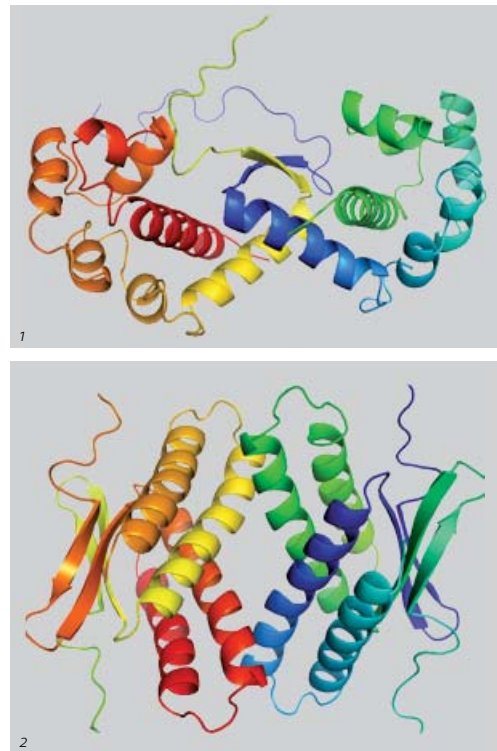
One of the major problems for structural studies of membrane proteins is the production of sufficient protein. Our group has established a cell-free expression system, which allows the production of sufficient amounts of the protein of interest. The cell-free synthesis also provides huge advantages for the targeted incorporation of stable, NMR active isotopes for NMR-based structural analysis.

Autophagy is a very important process, which enables the cell to dispose of macromolecules, organelles and also intracellular pathogens. The precise regulation of this process is based on the coordinated interaction of a multitude of proteins, which we investigate with the aid of biochemical and biophysical methods.

"A Highlight – the moment I saw for the first time the NMR spectrum of a protein located in a living cell."

Stefer S, Reitz S, Wang F, Wild K, Pang YY, Schwarz D, Bomke J, Hein C, Löhr F, Bernhard F, Denic V, **Dötsch V**, Sinning I (2011) Structural basis for tzil-anchored membrane protein biogenesis by the Get3-receptor complex. *Science* 333:758-762

Deutsch GB, Zielonka EM, Coutandin D, Weber TA, Schäfer B, Hannewald J, Luh LM, Durst FG, Ibrahim M, Hoffmann J, Niesen FH, Sentürk A, Kunkel H, Brutschy B, Schleiff E, Knapp S, Acker-Palmer A, Grez M, McKeon F, **Dötsch V** (2011) DNA damage in oocytes induces a switch of the quality control factor TAp63 $\pm$ from dimer to tetramer. *Cell* 144:566-576



Struktur der Oligomerisierungsdomäne der p53-Proteine aus den beiden wichtigen genetischen Modellorganismen Fruchtfliege *Drosophila* (1) und Fadenwurm *C. elegans* (2). Das *C. elegans* Protein ist das erste nur als Dimer vorliegende Mitglied dieser Proteinfamilie.

Structure of the oligomerization domain of the p53 proteins from two important genetic model organisms, the fruit fly *Drosophila* (1) and the nematode worm *C. elegans* (2). The protein from *C. elegans* is the first member of this protein family that occurs as a dimer.



bmIs.de/Biophysical_Chemistry/aboutus.html

STRESS DURCH FETTE

QUALITÄTSKONTROLLE IN BIOMEMBRANEN



Robert Ernst wurde 1977 in Paderborn geboren. Im Zuge seines Studiums der Humanbiologie in Marburg kam er das erste Mal nach Frankfurt, um seine Diplomarbeit anzufertigen. Seine Doktorarbeit in Frankfurt und an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf brachte ihn auch für mehrere Monate an die Medizinische Universität Wien und die Universität Utrecht. Im Rahmen eines EMBO Long-term Fellowship forschte er als Postdoc am renommierten Whitehead Institute for Biomedical Research, USA und setzte seine Arbeiten später am Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden fort. Am Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften und am Institut für Biochemie der Goethe-Universität Frankfurt arbeitet Robert Ernst als Leiter einer Emmy Noether-Nachwuchsgruppe und Juniorprofessor für Molekulare Membranbiologie. Seine Freizeit genießt Robert Ernst beim Freiklettern und auf dem Bolzplatz.

Robert Ernst was born in 1977 in Paderborn. He studied human biology in Marburg and first came to Frankfurt for his diploma thesis. The research for his PhD project at the Goethe University and the Heinrich Heine University Düsseldorf also took him for several months to the Medical University Vienna and the University Utrecht. With an EMBO Long-term Fellowship he went as a Postdoc to the renowned Whitehead Institute for Biomedical Research in the USA and later continued his research at the Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics in Dresden. Robert Ernst is now based at the Buchmann Institute for Molecular Life Science and the Institute of Biochemistry of the Goethe University where he is head of an Emmy Noether junior research group and junior professor for molecular membrane biology. In his spare time he enjoys free climbing and football.

Biologische Membranen umgeben und organisieren jede Zelle unseres Körpers. Aufgrund ihrer komplexen Zusammensetzung aus einer Vielzahl von Proteinen und Membranfetten bleiben viele ihrer Funktionen noch unbekannt. Fraglos ist, dass sie überlebenswichtig sind: Ohne Membranen gäbe es keine Energiegewinnung, keine Kommunikation und auch kein Leben.

Die Funktionen und physikalischen Eigenschaften zellulärer Membranen werden zu einem Großteil durch die Zusammensetzung der Membranfette bestimmt. Gerät diese in nur einigen Zelltypen aus dem Gleichgewicht, so kann das schwerwiegende Folgen haben, wie im Falle von Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes. Offenbar haben Zellen allerdings raffinierte Schutzmechanismen, die in den meisten Fällen auf solche Ungleichgewichte reagieren. Sie tun dies in Form von Anpassung und, wenn nötig, durch koordinierte Stressreaktionen. Vor diesem Hintergrund erscheint es überraschend, dass diese Schutzmechanismen auf molekularer Ebene bisher kaum verstanden werden. Woher wissen unsere Zellen zum Beispiel, ob es ein Ungleichgewicht zwischen gesättigten und ungesättigten Membranfetten gibt? Wie kommuniziert ein intrazelluläres Organell seine Identität?

Wir widmen uns diesen fundamentalen und klinisch bedeutsamen Fragestellungen anhand des schnell wachsenden Hefepilzes *Saccharomyces cerevisiae*. Wir wollen verstehen, wie die Zusammensetzung der Membranen innerhalb der Zelle erkannt und in zelluläre Antworten übersetzt wird. Im Zuge dieser Forschungen haben wir zum Beispiel beobachtet, wie ein Ungleichgewicht der Membranzusammensetzung die Innenarchitektur einer Zelle dramatisch verändert. Diese und andere Stressreaktionen untersuchen wir, um zu verstehen, wie Zellen es schaffen, ihre hochkomplexen Membranen in einem funktionalen Zustand zu halten.

„Meine Arbeitsgruppe hat einen neuartigen, zellulären Mechanismus entwickelt um den Anteil gesättigter und ungesättigter Fettsäuren zu messen und zu regulieren.“

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Stordeur C, Puth K, Sáenz JP, **Ernst R** (2014) Crosstalk of lipid and protein homeostasis to maintain membrane function. *Biol Chem* 395:313-326

Surma MA, Klose C, Peng D, Shales M, Mrejen C, Stefanko A, Braberg H, Gordon DE, Vorkel D, Ejlsing CS, Farese R, Simons K, Krogan NJ, **Ernst R** (2013) A lipid E-MAP identifies Ubx2 as a critical regulator of lipid saturation and lipid bilayer stress. *Mol Cell* 51:519-530

Ernst R, Claessen JHL, Mueller B, Sanyal S, Spooner E, van der Veen AG, Kirak O, Schlieker CD, Weihsen WA, Ploegh HL (2011) Enzymatic blockade of the ubiquitin-proteasome pathway. *PLoS Biol* 8:e1000605

STRESS CAUSED BY FATS

QUALITY CONTROL IN BIOLOGICAL MEMBRANES

Biological membranes organize and encapsulate every cell in our body. They are composed of hundreds of lipids and proteins. This staggering complexity makes it challenging to study membrane functions, but also provides a molecular framework for numerous hidden potentials. Without membranes there would be no generation of energy, no communication and no life.

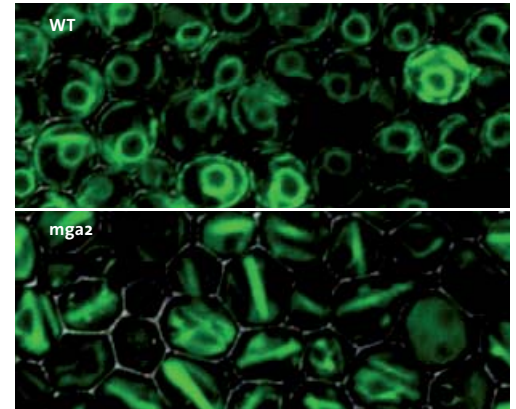
The identity and physical properties of biological membranes are largely determined by their lipid composition. Imbalances in lipid metabolism can have severe consequences for human health, even when only a few cell types are affected. Examples include cardiovascular diseases and diabetes. Given this fundamental importance of the lipids, it comes as no surprise that cells have developed sophisticated stress responses to cope with lipid imbalances. It is surprising how little is known about these protective mechanisms on a molecular level. We are interested in how cells 'know' if the balance between saturated and unsaturated membrane lipids is disturbed? Also, we aim at understanding how intracellular organelles maintain their surface properties to reveal their identity?

We investigate these fundamental questions using the Baker's yeast *Saccharomyces cerevisiae* as a model organism and aim for a molecular understanding how lipid compositions are translated in cellular responses. In the course of these studies, we have uncovered an intriguing connection of lipid imbalances and the interior design of a cell. By investigating this and other stress responses we aim to unravel how cells manage to keep their highly complex membranes in a functional state.

"My research group has discovered a cellular mechanism to measure and regulate their content of saturated and unsaturated fatty acids."

Ernst R, Mueller B, Ploegh HL, Schlieker C (2009) The Otubain YOD1 is a deubiquitinating enzyme that associates with p97 to facilitate protein dislocation from the ER. *Mol Cell* 36:28-38

Ernst R, Kueppers P, Klein CM, Schwarzmüller T, Kuchler K, Schmitt L (2008) A mutation of the H-loop selectively affects rhodamine transport by the yeast multidrug ABC transporter Pdr5. *P Natl Acad Sci USA* 105:5069-5074



Fehlerhafte Lipidzusammensetzungen führen zur Umorganisation und Verformung zellulärer Membranen.

Gestresste Zellen (mga2) zeigen gegenüber gesunden Zellen (WT) eine dramatisch veränderte Innenarchitektur.

The organization of intracellular membranes in healthy cells (WT) differs dramatically from that in stressed cells (mga2) with aberrant lipid compositions.



bmls.de/Molecular_Membran_Biology/aboutus.html

DETAILLIERTER BLICK AUFS GANZE

KRYO-ELEKTRONEN-TOMOGRAPHIE



Achilleas Frangakis ist 1975 in Athen geboren und aufgewachsen. Er studierte Elektrotechnik und Informationstheorie an der TU München. Seinen Weg in die Lebenswissenschaften fand er über eine Dissertation am MPI für Biochemie in Martinsried, indem er sein technisches Know-how zur Beantwortung biologischer Fragestellungen im Bereich der Anwendung und Optimierung von Kryo-Elektronen-Tomographie nutzte. Es folgte ein Postdoc-Aufenthalt am California Institute of Technology in Pasadena. Anschließend leitete er eine Forschungsgruppe am Europäischen Molekularbiologie Labor (EMBL) in Heidelberg. 2008 wurde er als Professor für Kryo-Elektronen-Tomographie an die Goethe-Universität berufen. 2009 gewann er einen ERC-Starting Grant und später den ERC Proof of Concept Grant. Achilleas Frangakis ist verheiratet und Vater zweier Kinder. Zu seinen Hobbies gehören Segeln und Mountainbike fahren.

Achilleas Frangakis was born in 1975 in Athens and grew up there. He studied electrical engineering and information theory at the TU Munich and found his way into the life sciences through his PhD project at the MPI for Biochemistry in Martinsried. There he started to apply his technical know-how to solving biological research questions in the area of the application and optimisation of cryo-electron tomography. He followed this up with a postdoc at the California Institute of Technology in Pasadena, before moving to the European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg, where he led his first research group. Achilleas Frangakis has been Professor for Cryo-Electron Tomography at the Institute of Biophysics of the Goethe University since 2008. He won one of the coveted ERC starting grants in 2009 and the ERC Proof of Concept grant. He is married and has two children. His hobbies include sailing and riding his mountain bike.

Wollte man sich bisher ein Bild von einer lebenden Zelle machen, hatte man die Qual der Wahl – zwischen dem Blick aufs Ganze und der Detailansicht. Beim Blick aufs Ganze geht die Sicht aufs Detail verloren. Betrachtet man dagegen die Details, fehlt der Kontext in dem sich die Zelle befindet. Wie man es auch dreht und wendet, es fehlt jeweils ein Teil der Informationen.

Die Kryo-Elektronen-Tomographie – eine Variante der Elektronenmikroskopie – ist zurzeit die einzige Technik, der es gelingt, die Lücke zwischen Lichtmikroskopie und hochauflösenden Techniken zur Strukturaufklärung wie Kristallographie und NMR zu überbrücken. Sie liefert ein dreidimensionales, extrem genaues Bild einer Zelle. Alle Einzelheiten und alle Interaktionen werden in ihrer natürlichen Umgebung sichtbar – angefangen bei den großen Organellen bis hin zu den Molekülkomplexen. Um derartige räumliche Bilder zu erhalten, lässt man die kryo-konservierten Zellen im Elektronenstrahl des Mikroskops rotieren und macht von ihnen eine Vielzahl von Aufnahmen aus unterschiedlichen Blickwinkeln. Computeralgorithmen werten die dabei gewonnenen Daten aus. Wie in der medizinischen Computertomographie entsteht so aus dem schichtweisen Aufbau der Einzelbilder eine dreidimensionale Darstellung.

In unserem interdisziplinären Team erforschen Mathematiker, Physiker, Biologen und Biochemiker die Struktur membranassoziierter Komplexe. Zu unseren neuesten Entdeckungen gehört die Aufklärung des molekularen Prozesses der Wundheilung. Wunden müssen geschlossen werden, um Tod durch Verbluten oder Infektion zu verhindern. Wir verwendeten Fruchtfliegenembryonen als Modellorganismus und konnten ein regelrechtes „Heilungskonzert“ bei sehr hoher Auflösung sichtbar machen (s. Abb.). Dank der hohen Auflösung können alle Proteine bei der Arbeit beobachtet werden. Ein bemerkenswerter Prozess, mit direkten Konsequenzen für Biologie und Medizin.

„Wir konnten auf molekularer Ebene mittels 4-dimensionaler Elektronentomografie aufdecken, dass die treibende Kraft des Wundverschlusses die Wechselwirkung von Mikrotubuli mit Adhärenzverbindungen ist.“

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Kunz M, Yu Z, **Frangakis AS** (2015): M-free: Mask-independent scoring of the reference bias. In: J Struct Biol. DOI:10.1016/j.jsb.2015.08.016

Eltsov M, Dubé N, Yu Z, Pasakarnis L, Haselmann-Weiss U, Brunner D, **Frangakis AS** (2015): Quantitative analysis of cytoskeletal reorganization during epithelial tissue sealing by large-volume electron tomography. In: Nature Cell Biology. U.S.A. DOI: 10.1038/ncb3159

Kunz M, **Frangakis AS** (2014): Super-sampling SART with ordered subsets. In: J. Struct. Biol. DOI: 10.1016/j.jsb.2014.09.010

DETAILED VIEW OF THE WHOLE PICTURE

CRYO ELECTRON TOMOGRAPHY

Usually when scientists want to take pictures of living cells, they have to make a choice between either a relatively rough picture of the whole or a detailed picture of only part of a cell. Viewing the whole cell has so far resulted in loss of details. Viewing the details in turn has resulted in loss of the context in which a cell is located. Part of the information is always missing.

Cryo-electron tomography – a variant of electron microscopy – is the only technology able to bridge this gap between light microscopy and the high resolution technologies used for structure determination, such as crystallography and NMR. Cryo-electron tomography delivers a three-dimensional and extremely precise image of cells. All details and interactions become visible in their natural context – from large organelles down to molecular complexes. The three-dimensional images are achieved through rotating the cryo-conserved cell in the electron beam of the microscope while taking pictures at different angles. The data are then analyzed using special computer algorithms and, like in medical computer tomography, a three-dimensional image is obtained by combining stacks of the pictures.

In our interdisciplinary team, mathematicians, physicists, biologists and biochemists investigate the structure of membrane-associated complexes. Our latest discoveries include the explanation of the molecular mechanism of wound healing. In order to prevent death by bleeding or infection, every wound must close. Using the fruit fly embryos as a model organism we visualized an orchestra of healing in a very high-resolution picture such as the one shown below. The level of detail is so high that all proteins can be seen at work, revealing a remarkable process with direct implications in biology and medicine.

"We discovered on a molecular level by four-dimensional electron tomography, that the driving force of wound sealing is the interaction of microtubuli with adherence junctions."

Yu Z, **Frangakis AS** (2014): M-free: Scoring the reference bias in sub-tomogram averaging and template matching. In: J. Struct. Biol. DOI: 10.1016/j.jsb.2014.05.007

Perkovic M, Kunz M, Endesfelder U, Bunse S, Wigge C, Yu Z, Hodirna VV, Scheffer MP, Seybert A, Malkusch S, Schuman EM, Heilemann M, **Frangakis AS** (2014): Correlative Light- and Electron Microscopy with chemical tags. In: J. Struct. Biol. DOI: 10.1016/j.jsb.2014.03.018



Perspektivischer Blick auf 17 Hautzellen, die gerade eine Hautöffnung verschließen. Die Membranen sind in Schattierungen von braun und grün dargestellt, um einzelne Zellen zu sehen.

Perspective view of 17 skin cells, which are closing a skin opening. The membranes are shown in different shades of brown and green so that the individual cells can be distinguished.

Ηλεκτρονική κρυομικροσκοπία – τομογραφία

Μια λεπτομερής ματιά στο σύνολο



bmls.de/Electron_Microscopy/aboutus.html

FERNGESTEUERTER FADENWURM

LICHTINDUZIERT NEURONALE REIZWEITERLEITUNG



Alexander Gottschalk, geboren 1969, ist in Frankfurt am Main aufgewachsen. Dort begann er 1990 mit seinem Chemiestudium, bevor es ihn nach Marburg zog, wo er seine Doktorarbeit über ein biochemisches Thema verfasste. 2000 ging er nach San Diego, USA. Hier machte er zum ersten Mal die Bekanntschaft von *Caenorhabditis elegans* als neurobiologischem Modellsystem. Seit 2004 ist er an der Goethe-Universität Frankfurt tätig. Hier leitete er bis 2009 eine Forschungsgruppe als Juniorprofessor für molekulare Membranbiologie. Von 2010 bis 2015 hatte er eine Heisenberg-Professur der DFG inne und ist seitdem ordentlicher Professor. Alexander Gottschalk ist verheiratet und Vater von drei Töchtern. In seiner Freizeit ist er vor allem Familienmensch. Gemeinsam verbringt die Familie viel Zeit in der Natur und, sofern es die Zeit erlaubt, gerne auch auf Reisen.

Alexander Gottschalk was born in 1969 and grew up in Frankfurt am Main. He started to study chemistry in 1990 in his home town and then moved on to Marburg, where he completed his PhD on a biochemical topic. A postdoc position in San Diego, USA, followed in 2000. Here he met the model organism *Caenorhabditis elegans* for the first time. Alexander Gottschalk returned as junior professor to the Goethe University in 2004 to lead his own research group for Molecular Membrane Biology. He held a DFG Heisenberg Professorship from 2010 to 2015 and is now a tenured professor. Alexander Gottschalk is married and the father of three daughters. He spends his spare time mainly with his family, often enjoying the outdoors or traveling together.

Makromolekulare Komplexe sind wichtig bei der neuronalen Reizweiterleitung an Synapsen. Auf der „sendenden“ Seite enthalten Synapsen chemische Botenstoffe (Neurotransmitter), deren Freisetzung streng reguliert ist. Auf der anderen Seite – post-synaptisch – sorgen Rezeptoren für eine Umsetzung des Signals. Wir untersuchen solche Reizweiterleitungen am Beispiel des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans*.

Synaptische Proteine sind häufig Komponenten von großen Komplexen, z. B. von Azetylcholinrezeptoren (AChR) oder SNARE-Komplexen, die für die Fusion der synaptischen Vesikel zuständig sind, welche die Neurotransmitter enthalten. Bestandteile dieser Proteinkomplexe identifizieren wir mit Hilfe der Massenspektrometrie, um sie dann funktionell zu analysieren.

Zudem untersuchen wir die Nervensystemfunktion, indem wir einzelne Neuronen durch lichtsensitive Proteine (z. B. mikrobielle Rhodopsine) per Licht „fernsteuern“. Mit diesen „optogenetischen“ Methoden gelang es uns als erste Forschungsgruppe, Verhalten in einem lebenden Tier auszulösen oder zu hemmen. Wir untersuchten z. B. Neuronen, die für Nozizeption (Schmerzempfinden) zuständig sind und konnten in diesen Gene identifizieren, welche Schmerzsignale verstärken. Ein gänzlich neues, und erstmals für die Optogenetik etabliertes Rhodopsin ist das Protein „CycloP“, eine licht-aktivierte Guanylatzyklase.

Mittels Optogenetik quantifizieren wir die Funktion der Synapsen, um hier Proteine zu finden, die für die funktionelle Kopplung der Freisetzung von Transmittern sowie für das Recycling synaptischer Vesikel bedeutsam sind. Diese Kopplung ist essentiell, damit Nervenzellen trotz hoher Aktivität über lange Zeit funktionieren.

„In meinem Labor konnte erstmalig in einem optogenetischen Experiment mit Channelrhodopsin an einem lebenden transgenen Tier ein koordiniertes Verhalten hervorgerufen werden – ein wirklich erhellender Moment.“

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Gao S**, Nagpal J**, Schneider M, Kozjak-Pavlovic J, Nagel G*, **Gottschalk A***. (2015) Optogenetic manipulation of cGMP in cells and animals by the tightly light-regulated guanylyl-cyclase opsin CycloP. Nat. Commun. 6: 8046

Hermann A, Liewald JF, **Gottschalk A**. (2015) A photosensitive degron enables acute light-induced protein degradation in the nervous system. Curr. Biol. 25: R733–R752

AzimiHashemi N, Erbguth K, Vogt A, Riemensperger T, Rauch E, Woodmansee D, Nagpal J, Brauner M, Sheves M, Fiala A, Kattner L, Trauner D, Hegemann P, **Gottschalk A***, Liewald J*. (2014) Synthetic retinal analogs modify the spectral and kinetic characteristics of microbial rhodopsin optogenetic tools. Nat. Commun. 5: 5810

REMOTE CONTROLLED WORM

LIGHT-INDUCED NEURONAL SIGNAL TRANSMISSION

Macromolecular complexes are important for the neuronal signal transmission at synapses. On the 'sending' side, synapses contain chemical messengers (neurotransmitters) and their release is strictly regulated. On the opposite – post synaptic – side, receptors ensure that the signal is implemented. Our group is investigating such signal transduction with the help of the worm *Caenorhabditis elegans*.

Synaptic proteins are often components of large complexes, such as acetylcholine receptors or SNARE complexes, which are responsible for the fusion of the neurotransmitter containing synaptic vesicles. We identify components of these complexes with the aid of mass spectrometry in order to be able to investigate their functions.

We also study nervous system function through 'remote control' of single nerve cells with the aid of light. This control is achieved by inserting light sensitive proteins (e.g. microbial rhodopsins) into the neurons. We were the first research group to use such 'optogenetic' methods to initiate or inhibit behavior in a living animal. One type of neuron we studied is responsible for nociception (sensing of pain), and we were able to identify a gene which amplified the pain signals. A completely new rhodopsin, which we used for the first time for optogenetics, is the protein 'CyclOp', a light-activatable guanylate cyclase.

Optogenetic methods are also used by our group to quantify the function of synapses so that we can identify the proteins important for the functional coupling of transmitter release and for the recycling of synaptic vesicles. This coupling is essential so that nerve cells are able to function over long periods of time despite high activity.

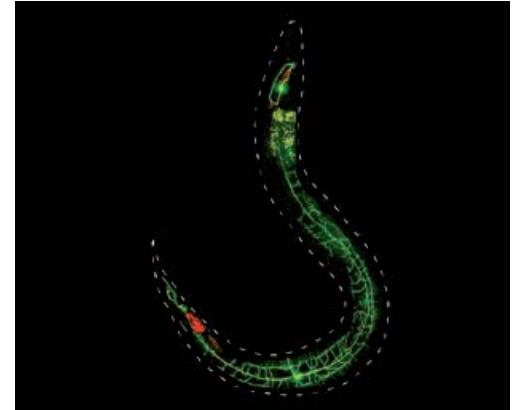
"In my lab, the first optogenetic experiment with Channelrhodopsin in a live, transgenic animal was performed, in which coordinated behavior was evoked – a true light-bulb moment."

Kittelmann M, Liewald JF, Hegemann J, Schultheiss C, Brauner M, Steuer Costa W, Wabnig S, Eimer S, **Gottschalk A** (2013) In vivo synaptic recovery following optogenetic hyperstimulation. P. Natl. Acad. Sci. USA 110:E2007-2016

Husson SJ, Steuer Costa W, Wabnig S, Stirman JN, Watson JD, Spencer WC, Akerboom J, Looger LL, Treinin M, Miller III DM, Lu H, **Gottschalk A** (2012) Optogenetic analysis of a nociceptor neuron and network reveals ion channels acting downstream of primary sensors. Curr. Biol. 22:743-752

*(corresponding authors)

** (equal contribution)



Ein Exemplar von *C. elegans*,
welches ein fluoreszierendes Protein sowie Channelrhodopsin-2
in einem „Schmerzrezeptor“-Neuron exprimiert.

A *C. elegans*,
worm expressing a fluorescent protein as well as channel-
rhodopsin-2 in a „pain receptor“ neuron.



bmls.de/Cellular_and_Molecular_Neurobiology/aboutus.html

NANO-MASCHINEN UMPROGRAMMIEREN

GEZIELTE MANIPULATION VON PROTEINKOMPLEXEN



Martin Grininger, geboren 1976 in Linz, Österreich, studierte Chemie in Linz und Graz. Er beschäftigte sich intensiv mit organischer und biologischer Chemie und schloss sein Studium am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr ab. 2002 ging er für seine Doktorarbeit ans MPI für Biochemie nach Martinsried. Direkt nach seiner Promotion 2006 erhielt er dort eine Projektgruppenleiterstelle. Er war von 2010 bis 2011 Gastprofessor an der Universität Wien und wechselte 2012 als Lichtenberg-Professor der Volkswagen Stiftung an die Goethe-Universität Frankfurt. Im Juni 2015 wurde er zum Vizedirektor des Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften ernannt. Sein Hobby ist der Skisport. Den Schneemangel in Frankfurt versucht er durch andere Sportarten und Aktivitäten zu kompensieren.

Martin Grininger was born in 1976 in Linz, Austria and studied chemistry in Linz and Graz. He focused on organic and biological chemistry and completed his degree with a diploma thesis at the Max Planck Institute für Kohlenforschung in Mülheim/Ruhr. In 2002 he started his PhD project at the Max Planck Institute for Biochemistry in Martinsried and was offered a project group leader position there directly after receiving his PhD in 2006. From 2010 to 2011 he was guest professor at the University of Vienna, and in 2012 he became Lichtenberg-Professor of the Volkswagen Foundation at the Goethe University Frankfurt. Martin Grininger has been Vice Director of the Institute since June 2015. Skiing is his favorite hobby. He tries to compensate for the lack of snow in Frankfurt with other sports and activities.

Mit meinem Forschungsteam untersuche ich die molekularen Mechanismen von Proteinen, um dann in einem weiteren Schritt ihre Funktionen zu verändern und zu regulieren. Gelingt dies, kann das Potential von Proteinen als Nano-Maschinen in technologischen Anwendungen ausgeschöpft werden. Wir arbeiten z. B. mit Proteinkomplexen der Naturobstoffsynthese, um modifizierte Proteine für die biosynthetische Produktion von Medikamenten zu verwenden. Solche maßgeschneiderten Proteine können pharmazeutisch relevante Stoffe in umwelt- und energieschonender Weise herstellen und die Entwicklung von Medikamenten vereinfachen.

Noch sind solche Anwendungen Zukunftsmusik. Aufgrund ihrer Größe und Komplexität versteht man noch zu wenig von diesen Proteinkomplexen, als dass technologische Ansätze schon realisiert werden können. Es bedarf daher ausgewählter Proteine, die stellvertretend für die gesamte Proteinklasse untersucht werden. Wir bearbeiten solche Modelle, leiten aus unseren Erkenntnissen allgemeine Prinzipien zur Funktion dieser Proteine ab und erstellen Konstruktionspläne zum Umprogrammieren.

Ein wichtiges Modellsystem in unserem Labor ist die Fettsäuresynthese. Sie nutzt das gleiche Syntheseprinzip wie Polyketidsynthasen, die für etwa 20 % der auf dem Markt befindlichen Medikamente verantwortlich sind.

Wir interessieren uns für Fettsäuresynthasen außerdem noch als wichtige Ziele für die Therapie von Infektionen und Tumorerkrankungen. Daher wollen wir unseren Einblick in die Funktion und Struktur dieser Proteine nutzen, um neue Strategien für die selektive Hemmung von Fettsäuresynthasen in Krankheitserregern oder Krebszellen zu entwickeln.

„Wir haben »im Reagenzglas« Fettsäuresynthasen zur Produktion kurzer Fettsäuren optimiert. Es war fantastisch zu sehen, wie gut diese Proteine auch in lebenden Organismen funktionieren. Diese Technologie ist mittlerweile zur mikrobiellen Produktion von kurzen Fettsäuren patentiert, z.B. zur Verwendung als Biotreibstoff.“

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Grininger M (2014) Perspectives on the evolution, assembly and conformational dynamics of fatty acid synthase type I (FAS I) systems. *Curr Opin Struct Biol* 25:49-56

Staudt H, Hoesl MG, Dreuw A, Serdjukow S, Oesterhelt D, Budisa N, Wachtveitl J, **Grininger M** (2013) Directed manipulation of a flavoprotein photocycle. *Angew Chem Int Edit* 52:8463-8466

Ciccarelli L, Connell SR, Enderle M, Mills DJ, Vonck J, **Grininger M** (2013) Structure and conformational variability of the Mycobacterium tuberculosis fatty acid synthase multienzyme complex. *Structure* 21:1251-1257

NANO-MACHINES REPROGRAMMED

DIRECTED MANIPULATION OF PROTEIN COMPLEXES

Together with my research team I am investigating molecular mechanisms of proteins in order to alter and regulate their functions. This approach aims at exploiting more fully the potential of proteins as nano-machines in technological applications. We are particularly interested in modifying proteins for the biosynthetic production of pharmaceuticals and therefore focus our research on protein complexes involved in natural product synthesis. Such tailor-made proteins have the potential to produce pharmaceutical compounds in an environmentally friendly and energetically efficient manner, and to speed up the development of new pharmaceuticals.

Up to now such applications have not been feasible due to the lack of knowledge about these large nano-machine-like proteins. This approach not only provides valuable insights into the specific functions of the model proteins, but also reveals general principles that apply to the protein family as a whole. Once we have a complete blue print for the molecular mechanisms of our model proteins, we can proceed with reprogramming.

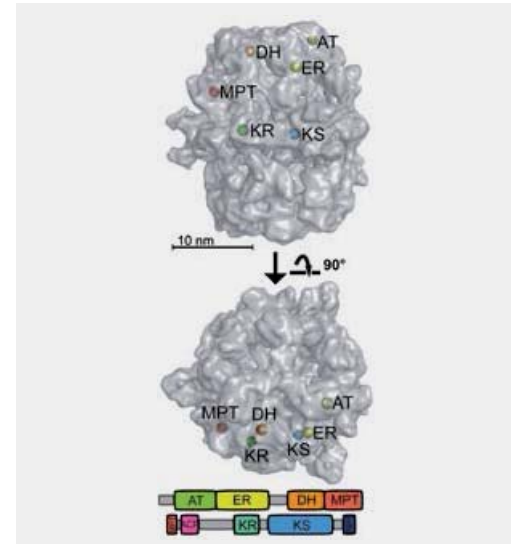
An important model system in our lab is the fatty acid synthase. This protein complex shares many synthetic principles with polyketide synthases, which are responsible for about 20% of all pharmaceuticals on the market.

Fatty acid synthases are themselves important targets for the treatment of infections and cancer. We want to use our knowledge gained about this protein complex to facilitate the development of selective inhibition strategies of fatty acid synthases in pathogens and tumor cells.

"We have »in vitro« optimized fatty acid synthases for the production of short fatty acids. It was fantastic to see how well these proteins also work in living organisms. This technology is patented for the microbial production of short fatty acids e.g. for their use as biofuels."

Johansson P, Mulinacci B, Koestler C, Vollrath R, Oesterhelt D, **Grninger M** (2009) Multimeric options for the auto-activation of the *Saccharomyces cerevisiae* FAS type I megasynthase. *Structure* 17:1063-1074

Johansson P, Wiltschi B, Kumari P, Kessler B, Vonrhein C, Vonck J, Oesterhelt D, **Grninger M** (2008) Inhibition of the fungal fatty acid synthase type I multienzyme complex. *P Natl Acad Sci USA* 105:12803-12808



Fettsäuresynthasen (hier von *S. cerevisiae*) zählen zu den größten bekannten Enzymen.

Aus kleinen Vorläufer-Molekülen produzieren sie Fettsäuren.

Fatty acid synthases (here from *S. cerevisiae*) belong to the biggest known enzymes.

From small substrate molecules, they produce fatty acids.



bmls.de/Protein_Reaction_Control/aboutus.html

AUF KNOPFDRUCK AKTIV

LICHTAKTIVIERBARE NUKLEINSÄUREN UND DNA-NANOARCHITEKTUREN



Alexander Heckel *Wie bei vielen Naturwissenschaftlern fing auch bei Alexander Heckel alles mit einem Chemiebaukasten an. 1972 in Lindau am Bodensee geboren und aufgewachsen, begann er bereits mit zehn Jahren zu experimentieren. Nach der Schule folgte das Chemiestudium in Konstanz, die Doktorarbeit an der ETH Zürich und der Aufenthalt als Postdoktorand am California Institute of Technology in Los Angeles. Von 2003 bis 2007 war Heckel zuerst Liebig- und dann Emmy Noether-Nachwuchsgruppenleiter an der Universität Bonn. 2007 kam er als CEF-Investigator an die Goethe-Universität Frankfurt. Seine Freizeit widmet der leidenschaftliche Taucher seit 1991 ehrenamtlich dem Deutschen Roten Kreuz als Rettungsassistent, Taucher im Rettungsdienst und Zugführer eines Wasserrettungszuges.*

Alexander Heckel *Things started for Alexander Heckel, like many scientists, with a children's kit for chemistry experiments. Born in Lindau on Lake Constance in 1972, he began to conduct experiments at the early age of ten. After school he studied chemistry in the city of Constance, followed by a PhD at the ETH in Zurich and a postdoc at the California Institute of Technology in Los Angeles. From 2003 to 2007 Alexander Heckel was first Liebig- and then Emmy Noether junior group leader at Bonn University. In 2007 he became CEF Investigator at Goethe University Frankfurt. Since 1991 the passionate diver dedicates his free time to voluntary work for the German Red Cross, as paramedic, search and rescue diver and as director of water rescue operations.*

Die Genauigkeit, mit der wir der Natur in Form von Experimenten Fragen stellen können, bestimmt die Genauigkeit der Antworten. Um komplexe Vorgänge in biologischen Systemen zu untersuchen, ist es vorteilhaft, wenn man gewissermaßen auf Knopfdruck einen Prozess auslösen kann. Bei räumlichen und zeitlichen Fragestellungen sind Induktionsmethoden – also Methoden, die einen bestimmten biologischen Vorgang auslösen – von unschätzbarem Wert.

Licht ist ein besonders geeignetes Startsignal zum Auslösen solcher Vorgänge: Man kann es erstens auf einfache Weise erzeugen und manipulieren. Zweitens sind viele biologische Modellorganismen wie Fruchtfliege und Fadenwurm zumindest teilweise transparent und ihr Inneres damit per Licht erreichbar. Aber auch in höheren Organismen ist dies mit modernen Methoden möglich. Am wichtigsten jedoch ist die Tatsache, dass die Mehrzahl biologischer Systeme normalerweise nicht auf Licht reagiert. Daher kann man in der Regel Ort und Zeit der Bestrahlung frei wählen. DNA und RNA lassen sich für eine ganze Reihe interessanter Anwendungen benutzen – etwa zur Regulation von Genexpression und Proteinfunktion.

In Zusammenarbeit mit der Gruppe von Stefanie Dimmeler (Goethe-Universität Frankfurt) ist es uns kürzlich gelungen, die miRNA-Aktivität in Endothelzellen mithilfe von lichtinduzierbaren AntimiRs zu steuern. Dies ermöglichte es uns, die Entstehung von neuen Blutgefäßen, die Angiogenese, mit Licht zu kontrollieren. Ebenso gelang uns in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Günter Mayer (Universität Bonn) durch die Kombination der Lichtinduktions-Technologie mit der Aptamer-Technologie Thrombin (welches für die Blutgerinnung verantwortlich ist) so zu modifizieren, dass es stabil inaktiviert ist. Durch Bestrahlung mit Licht konnte die Blutgerinnung wieder in Gang gesetzt werden.

„Biologische Prozesse mit Licht zu regulieren ist für mich die höchste Form der Präzision. Langsam lernen wir, dieses sinnvoll in höheren Organismen einzusetzen.“

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Steinert HS, Schäfer F, Jonker HR, **Heckel* A**, Schwalbe* H (2014) Influence of the absolute configuration of NPE-caged cytosine on DNA single base pair stability. *Angew Chem Int Ed* 53:1072-1075

Schäfer F, Wagner J, Knau A, Dimmeler* S, **Heckel* A** (2013) Regulating angiogenesis with light-inducible AntimiRs. *Angew Chem Int Ed* 52:13558-13561

Rohrbach F, Schäfer F, Fichte MAH, Pfeiffer F, Müller J, Pötzsch B, **Heckel* A**, Mayer* G (2013) Aptamer-Guided Caging for Selective Masking of Protein Domains. *Angew. Chem. Int. Ed.* 52:11912-11915

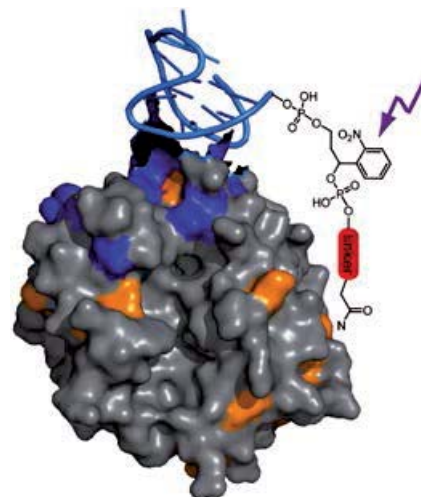
ACTIVE BY THE TOUCH OF A BUTTON

LIGHT-ACTIVATABLE NUCLEIC ACIDS AND DNA-NANOARCHITECTURES

When we study nature, the precision with which we ask our questions and translate them into experimental design determines the precision of the answers we obtain. For the study of complex processes in biological systems it is advantageous if a process can be started in a highly controlled manner, with the touch of a button, so to speak. Such induction methods are invaluable when we want to answer questions relating to the spatial and temporal aspects of a biological process.

Light is for several reasons a particularly suitable start signal for the triggering of biological processes; it is easy to produce and manipulate. Many model organisms (e.g. fruitflies and nematode worms) are at least partially transparent and thus their inner tissues can be reached by light. In higher organisms this can be achieved through special methods. The fact that the majority of biological systems do not normally react to light is probably the most important advantage as it usually allows us to freely choose the place and the time of exposure to light.

DNA and RNA can be used for a whole series of very interesting applications, such as the regulation of gene expression and protein function. We recently managed, together with the group of Stefanie Dimmeler (Goethe University Frankfurt), to regulate miRNA activity in endothelial cells with the aid of light-induced AntimiRs. This enabled us to control with light triggers the development of new blood vessels (angiogenesis). In another study, conducted in collaboration with the group of Günter Mayer (Bonn University), we combined our light induction approach with aptamer technology to modify and inactivate thrombin, the protein responsible for blood clotting. Thrombin could then be activated and blood clotting initiated through irradiation with light.



Mittels „Aptacaging“ wird eine regulatorische Domäne des Proteins Thrombin, welches für die Blutgerinnung sehr wichtig ist, so blockiert, dass das Protein völlig inaktiv ist. Mit Licht kann dann Blutgerinnung aktiviert werden.

A regulatory domain of thrombin, a protein essential for the clotting of blood, is blocked with the aid of “aptacaging” in such a way that thrombin is completely inactivated. Light is then applied to initiate blood clotting again.

“Regulating biological processes with light to me is the ultimate level of precision. Slowly we are learning to use it effectively in higher organisms.”

Gatterdam V, Stoess T, Menge C, **Heckel* A**, Tampé* R (2012) Caged glutathione: triggering protein interaction by light. *Angew Chem Int Ed* 51:3960-3

Brieke C, Rohrbach F, Gottschalk* A, Mayer* G, **Heckel A*** (2012) Light-controlled tools. *Angew. Chem. Int. Ed.* 51: 8446-76

(* corresponding authors)



bmis.de/Chemical_Biology/aboutus.html

MODELLIERUNG DER MOLEKULAREN MASCHINERIE DES LEBENS

MOLEKULARE SIMULATION UND MODELLIERUNG



Gerhard Hummer studierte Physik, Meteorologie und Geophysik an der Universität Wien in Österreich. Er führte seine Doktorarbeit an der Universität Wien sowie am MPI für Biophysikalische Chemie in Göttingen durch und promovierte 1992. 1993 ging er in die USA zur Theoretical Division des Los Alamos National Laboratory, zunächst als Postdoktorand und ab 1996 als Gruppenleiter. 1999 wechselte er zum National Institute of Health in Bethesda, USA. Gerhard Hummer wurde 2013 Direktor der neu gegründeten Abteilung für Theoretische Biophysik am MPI für Biophysik in Frankfurt. Er ist Fellow der American Physical Society (2005), Senior Fellow des Frankfurt Institute of Advanced Studies (2015) und wurde 2010 mit dem Raymond and Beverly Sackler International Prize in Biophysics ausgezeichnet.

Gerhard Hummer attended the University of Vienna, Austria, for his undergraduate education in physics, meteorology and geophysics. In 1992, he received his doctorate for work done at the Department of Physics, University of Vienna and at the MPI for Biophysical Chemistry in Göttingen, Germany. In 1993 he then joined the Theoretical Division of the Los Alamos National Laboratory, USA, first as a post-doctoral fellow and from 1996 on as a group leader. In 1999, he moved to the National Institutes of Health, in Bethesda, USA. In 2013 he joined the Max Planck Institute of Biophysics in Frankfurt, Germany, as Director of the newly formed Department of Theoretical Biophysics. Gerhard Hummer is a Fellow of the American Physical Society (2005), a Senior Fellow of the Frankfurt Institute of Advanced Studies (2015), and a recipient of the Raymond and Beverly Sackler International Prize in Biophysics (2010).

Dem Leben liegen komplexe Wechselwirkungen von Proteinen, Nukleinsäuren, Lipiden und anderen Biomolekülen zugrunde. Meine Gruppe verwendet theoretische und computergestützte Methoden zur Entwicklung detaillierter und quantitativer Beschreibungen zentraler biologischer Vorgänge wie der Energieumwandlung, des Transports von Molekülen durch Lipidmembranen, der Wahrnehmung und Übermittlung von Signalen sowie der enzymatischen Katalyse. Die Erforschung biologischer Funktionen auf molekularer Ebene und der ihnen zugrunde liegenden physikalischen und chemischen Mechanismen fördert wiederum den medizinischen Fortschritt und die Entwicklung neuer Technologien.

Um die Energetik, Struktur, Dynamik und Funktion biomolekularer Systeme zu beschreiben, entwickeln, implementieren und nutzen wir ein breites Spektrum rechnerischer und theoretischer Methoden. An der Schnittstelle zwischen Physik, Chemie und Biologie angesiedelt, decken wir einen breiten Auflösungs- und Skalenbereich in der Erforschung biomolekularer Prozesse ab, von der Quantenmechanik zur chemischen Kinetik, von atomaren Beschreibungen physikalischer Prozesse und chemischer Reaktionen in Molekulardynamik-Simulationen zu grobskaligen Modellen von Nichtgleichgewichts-Prozessen in molekularen Maschinen und Netzwerken der Protein-Wechselwirkung.

Schwerpunkte unserer Forschung bilden dabei die Struktur, Dynamik und Funktion mobiler supramolekularer Komplexe; die Funktion von Proteinen, die in der biologischen Energieumwandlung beteiligt sind (s. Abb.); Protonentransport und Protonenpumpen; die Theorie von Einzelmolekülexperimenten, mit Schwerpunkt Kraftspektroskopie; die Funktion von Membrankanälen und -transportern; Peptid- und Proteinfaltung; die Bildung von Komplexen und die Ligandenbindung; Reaktionskinetik; hydrophobe Effekte und Elektrostatik; sowie die Entwicklung neuer Methoden zur Beschreibung von Biomolekülen und biomolekularen Komplexen basierend auf statistischer Mechanik und molekularer Simulation.

Gerhard Hummer erhielt den »Raymond and Beverly Sackler International Prize« in Biophysik (2010).

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Barends TRM, Foucar L, Ardevol A, Nass K, Aquila A, Botha S, Doak RB, Falahati K, Hartmann E, Hilpert M, Heinz M, Hoffmann MC, Köfinger J, Koglin JE, Kovacsova G, Liang M, Milathianaki D, Lemke H, Reinstein J, Roome CM, Shoeman RL, Williams GJ, Burghardt I, **Hummer G**, Boutet S, Schlichting I, Direct observation of ultrafast collective motions in CO myoglobin upon ligand dissociation, *Science* 350, 445-450 (2015)

Okazaki K-I, **Hummer G**, Elasticity, friction, and pathway of γ -subunit rotation in FoF₁-ATP synthase, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 112, 10720-5 (2015)

MODELING THE MOLECULAR MACHINERY OF LIFE

MOLECULAR SIMULATION AND MODELING

The interactions and conformational dynamics of proteins, nucleic acids, and lipids provide the molecular underpinning of life. My group uses theoretical and computational methods to develop detailed and quantitative descriptions of biomolecular processes, including the conversion of energy, the transport of molecules across lipid membranes, the sensing and transmission of signals, and the catalysis of chemical reactions by enzymes. The exploration of biological functions at the molecular level, and of the underlying physical and chemical mechanisms, in turn helps advance modern medicine and guides the development of new technologies.

To characterize the energetics, structure, dynamics, and function of biomolecular systems, we develop, implement, and use a broad range of computational and theoretical methods. Working at the interface of physics, chemistry and biology, we study biomolecular processes over broad ranges of resolution and scale, from quantum mechanics to chemical kinetics, from atomistic descriptions of physical processes and chemical reactions in molecular dynamic simulations to highly coarse-grained models of the non-equilibrium operation of molecular machines and network descriptions of protein interactions.

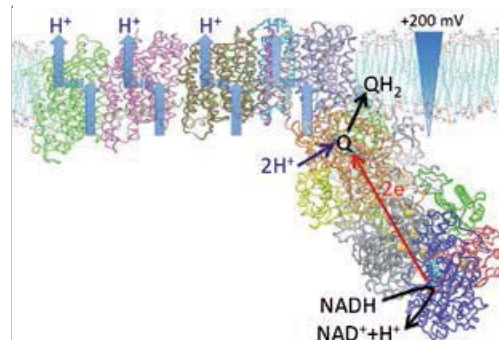
Focus areas of our research include the structure, motion, and function of dynamic supra-molecular assemblies; the function of proteins involved in bioenergetics (figure); studies of proton transfer and pumping; the theory of single-molecule experiments, with particular emphasis on force spectroscopy; membrane channel and transporter function; peptide and protein folding; complex formation and ligand binding; reaction kinetics; hydrophobic effect and electrostatics; and the development of new methods for the characterization of biomolecules and their assemblies using statistical mechanics and molecular simulation.

Gerhard Hummer is a recipient of the »Raymond and Beverly Sackler International Prize« in Biophysics (2010).

Kaila VRI, Wikström M, **Hummer G**, Electrostatics, hydration, and proton transfer dynamics in the membrane domain of respiratory complex I, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 111, 6988–6993 (2014)

Hummer G, Szabo A, Free energy reconstruction from nonequilibrium single molecule pulling experiments, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 3658–3661 (2001)

Hummer G, Rasaiah JC, Noworyta JP, Water conduction through the hydrophobic channel of a carbon nanotube, Nature 414, 188–190 (2001)



Redox-gekoppeltes Pumpen von Protonen durch Komplex I. Ubichinon-Reduktion treibt den Transport von Protonen durch Membranen hindurch entgegen dem elektrochemischen Potentialgradienten.

Redox-coupled proton pumping by complex I. Quinone reduction drives translocation of protons across membranes against opposing electrochemical potentials.



bmls.de/Molecular_Simulation_and_Modeling/aboutus.html

CHEMISCHE ENTSCHLÜSSELUNG DER SIGNALTRANSDUKTION

SELEKTIVE SONDEN



Stefan Knapp studierte Chemie an der Universität Marburg und der University of Illinois, USA. Er promovierte 1996 in Protein Kristallographie und Biophysik am Karolinska Institute in Stockholm, Schweden, an dem er noch bis 1999 als Wissenschaftler tätig war. Von 1999 bis 2004 arbeitete er als Wissenschaftler bei Pharmacia in Italien. Danach wechselte er an die University of Oxford, England, wo er von 2004 bis 2015 Principal Investigator am Structural Genomics Consortium war, sowie von 2012 bis 2015 Direktor für Chemische Biologie am Target Discovery Institute. Seit 2008 ist er Professor im Nuffield Department of Medicine in Oxford. 2015 nahm er den Ruf an das Institut für Pharmazeutische Chemie der Goethe-Universität an und ist seitdem auch Forschungsgruppenleiter am Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften.

Stefan Knapp studied chemistry at the University of Marburg, Germany, and at the University of Illinois, USA. He did his PhD in protein crystallography at the Karolinska Institute in Stockholm, Sweden in 1996 and continued his career at the Karolinska Institute as a postdoctoral scientist. In 1999, he joined the Pharmacia Corporation in Italy but left the company in 2004 to set up a research group at the Structural Genomics Consortium at Oxford University, UK. Since 2008 he is Professor at the Nuffield Department of Clinical Medicine at Oxford University and from 2012 to 2015 he was Director for Chemical Biology at the Target Discovery Institute in Oxford. In 2015 he joined the Department of Pharmaceutical Chemistry at Goethe University Frankfurt and the Buchmann Institute for Molecular Life Sciences.

Zelluläre Funktionen werden durch komplexe Signalnetzwerke reguliert und Störungen in diesen Netzwerken führen oft zur Entstehung von Krankheiten. Protein-Protein Wechselwirkungen und posttranslationale Modifikationen wie zum Beispiel Proteinphosphorylierung spielen bei der Regulation der Signalübertragung eine wichtige Rolle. Viele dieser Prozesse können mit Hilfe von selektiven Inhibitoren, sogenannte chemische Sonden, gezielt moduliert werden.

Die Arbeitsgruppe von Stefan Knapp interessiert sich insbesondere für molekulare Mechanismen, die Signalnetzwerke regulieren und wie man hochauflösende Proteinstrukturen von Proteinen dazu benutzen kann, spezifische chemische Sonden zu entwickeln. Als Grundlage für diese Arbeit hat die Arbeitsgruppe eine große Anzahl hochauflösender Kristallstrukturen von Molekülen gelöst, die bei der Signaltransduktion eine wichtige Rolle spielen. Der Forschungsschwerpunkt liegt vor allem im Bereich der Proteinkinasen, Phosphatasen und Protein-Protein Interaktionsdomänen wie zum Beispiel Bromodomänen, die spezifisch Acetyl-Lysin-Modifikationen im Chromatin erkennen.

Die Arbeitsgruppe von Susanne Müller-Knapp entwickelt spezifische Methoden für den Nachweis, dass die Sonden auch in der Zelle an das Protein binden, sowie um die biologischen Auswirkungen dieser Interaktion zu untersuchen.

Dieses Forschungsprogramm führte zu einem umfassenden „tool kit“, das jetzt die spezifische Inhibition von fast jeder der menschlichen Bromodomänfamilien ermöglicht. Ein zweiter Forschungsschwerpunkt ist die Entwicklung von spezifischen chemischen Sonden für Proteinkinasen, einer großen Proteinfamilie, die eine Schlüsselrolle in Signalübertragungsketten spielt und deren Mitglieder insbesondere bei Krebs oft mutiert und dereguliert sind.

Susanne Müller-Knapp und Stefan Knapp sind Preisträger des »Royal Society of Chemistry Rita and John Cornforth Preises«.

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Filippakopoulos P, Picaud S, Mangos M, Keates T, Lambert J-P, Barsyte-Lovejoy D, Felletar I, Volkmer R, **Müller S**, Gingras A-C, Pawson T, Arrowsmith C, **Knapp S** (2012). Histone recognition and large-scale structural analysis of the human bromodomain family. *Cell*, Mar 30;149(1):214-31

Filippakopoulos P, Qi J, Picaud S, Shen Y, Smith W.B, Fedorov O, Morse E.M, Keates T, Hickman TT, Felletar I, Philpott M, Munro S, McKeown MR, Wang Y, Christie AL, West N, Cameron MJ, Schwartz B, Heightman TD, La Thangue N, French CA, Wiest O, Kung AL, **Knapp S***, Bradner JE* (2010). Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature* 468, 1067-1073. (*shared correspondence)

Fedorov O, **Müller S**, **Knapp S** (2010). The (un)targeted cancer kinome. *Nat Chem Biol* 6, 166-169

**(corresponding authors)*

PROBING SIGNALLING PATHWAYS

TINY TOOLS

Cellular functions are tightly controlled by complex signalling networks and dysfunction of these networks often lead to development of diseases. Protein interactions and post-translational modifications, such as protein phosphorylation, play a key role in signal transduction networks, but only few components of signalling cascades have been studied in detail. Our research groups are interested in the molecular mechanisms that regulate cellular signalling networks and how these mechanisms can be exploited for the design of selective inhibitors.

The group of Stefan Knapp at the Structural Genomics Consortium (SGC) determined a large number of high resolution crystal structures that led to a comprehensive structural coverage of large protein families such as protein kinases, phosphatases, and protein interaction domains. Family wide structural comparison revealed novel and often unique mechanisms of regulation, as well as specific binding pockets in particular of protein kinases.

The group of Susanne Müller-Knapp has developed specific assay systems that demonstrate that the newly developed chemical tool compounds specifically engage with their targets before moving on to phenotypic assays studying their biological effects.

We are developing highly selective chemical tool compounds (chemical probes) that can be used to unravel signalling pathways and to explore the utility of these molecules for the development of novel treatments. Probe development efforts have led by now to an almost complete chemical tool kit for human bromodomains, a family of acetyl-lysine reader domains. In addition, we are developing new strategies targeting protein kinases, a large superfamily of enzymes that control phosphorylation dependent pathways and are among the most frequently mutated enzymes in cancer.

Susanne Müller-Knapp and Stefan Knapp are recipients of the »Royal Society of Chemistry Rita and John Cornforth Award«.

Barr AJ, Ugochukwu E, Lee WH, King ON, Filippakopoulos P, Alfano I, Savitsky P, Burgess-Brown NA, **Müller S, Knapp S** (2009). Large-scale structural analysis of the classical human protein tyrosine phosphatome. *Cell* 136, 352-363

Filippakopoulos P, Kofler M, Hantschel O, Gish GD, Grebien F, Salah E, Neudecker P, Kay LE, Turk BE, Superti-Furga G, Pawson T, **Knapp S** (2008). Structural coupling of SH2-kinase domains links Fes and Abl substrate recognition and kinase activation. *Cell* 134, 793-803

Fedorov O, Castex J, Tallant C, Owen DR, Martin S, Aldeghi M, Monteiro O, Filippakopoulos P, Picaud S, Trzupek JD, Gerstenberger BS, Bountra C, Willmann D, Wells C, Philpott M, Rogers C, Biggin PC, Brennan PE, Bunnage ME, Schüle R, Günther T, **Knapp S, Müller S** (2015). Selective targeting of the BRG/PB1 bromodomains impairs embryonic and trophoblast stem cell maintenance. *Sci Adv.* 2015 Nov 13;1(10):e1500723



Susanne Müller-Knapp studierte Humanbiologie an der Universität Marburg und promovierte 1997 am Karolinska Institut in Stockholm. Von 1997 bis 2004 arbeitete sie als Postdoc erst am Karolinska Institut und dann am DIBIT San Raffaele Scientific Institute in Mailand, wo sie Mechanismen der Genregulation und Krankheitsmodelle von Entzündungsreaktionen erforschte. Seit 2004 arbeitet sie für das Structural Genomics Consortium an der University of Oxford, zunächst als External Research Manager und später als Projektmanagerin des "Epigenetic Probe Project". Von 2012 bis 2016 leitete sie eine Arbeitsgruppe am SGC in Oxford. Seit 2015 ist sie Projektmanagerin des SGC Kinase Programms, eines internationalen Projekts der Universitäten Campinas, North Carolina, Oxford und Frankfurt.

Susanne Müller-Knapp studied human biology at the University of Marburg, Germany, followed by a PhD in 1997 in molecular biology at the Karolinska Institute in Stockholm, Sweden. She then had over 6 years of postdoctoral training in the area of inflammation and gene regulation at the Karolinska Institute and at the DIBIT San Raffaele Scientific Institute in Milan, Italy. In 2004 she joined the Structural Genomics Consortium at the University of Oxford, UK, where she worked first as External Research Manager and then as Scientific Coordinator and has been the Project Manager of the Epigenetic Probe Project. Since 2015 she is coordinating the SGC Kinase Probe Effort, an international project involving research at the universities of Campinas (Brazil), North Carolina (US), Oxford and Frankfurt.



bmls.de/Pharmaceutical_Biology/aboutus.html

STRUKTURELLE NEUROBIOLOGIE

GEHIRNREZEPTOREN IN AKTION



Misha Kudryashev wurde 1983 in Moskau geboren, wuchs in Sibirien auf und studierte Physik an der Krasnoyarsk State Universität. Seine Doktorarbeit über Malaria begann er 2005 an der Universität in Heidelberg und beschäftigte sich gleichzeitig mit Kryo-Elektronenmikroskopie am Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried. 2009 wechselte er als Postdoktorand an das Biozentrum in Basel, Schweiz. Dort arbeitete er an der Weiterentwicklung von Kryo-Elektronenmikroskopie spezifischer Bildverarbeitung. Seit 2015 ist Misha Kudryashev Gruppenleiter am Max-Planck-Institut für Biophysik und am Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften. Er arbeitet an der Strukturbestimmung von Membranproteinen mittels hochauflösender Kryo-Elektronenmikroskopie und -tomographie. Seine Forschung wird durch einen Sofja-Kovalevskaja-Preis der Humboldt-Stiftung gefördert. In seiner Freizeit spielt Misha Kudryashev gern Basketball und Videospiele.

Misha Kudryashev was born in 1983 in Moscow, USSR, grew up in Siberia and studied physics at the Krasnoyarsk State University. He began his PhD project in malaria research in 2005 at the University of Heidelberg in Germany, and during this time studied cryo-electron microscopy at the Max Planck Institute for Biochemistry in Martinsried. In 2009 he moved to the Biozentrum of Basel, Switzerland for a post-doc position where he developed methods for cryo-electron microscopy specific image processing. In 2015 Misha Kudryashev became a group leader at the Max Planck Institute for Biophysics and the Buchmann Institute for Molecular Life Sciences and now works on structure of membrane proteins by high-resolution cryo-electron microscopy and tomography. The project is generously supported by the Sofja Kovalevskaja Award from the Humboldt Foundation. In his spare time he plays basketball and videogames.

Wissen über die atomare Struktur von Proteinen ist wichtig, sowohl für die Grundlagenforschung als auch für potentielle medizinische Anwendungen, zur Entwicklung neuer Medikamente. Bisher musste zur Bestimmung der Struktur zuerst das Protein aus seiner natürlichen Umgebung gelöst werden, was bei Membranproteinen zu Veränderungen ihrer Struktur führen kann. Unsere Forschungsgruppe untersucht Membranproteine im Gehirn.

Glutamatrezeptoren sind die wichtigsten, für die zwischen Neuronen synaptische Signalübertragung verantwortlichen, Ionenkanäle. Sie werden durch Liganden und Spannung geöffnet und durch das Freisetzen von Ionen setzen sie weitere Signalkaskaden in Gang. Mit Hilfe der Kryo-Elektronenmikroskopie und -tomographie werden in meinem Labor die mechanischen Einzelheiten der Schließ- und Öffnungsvorgänge bei Glutamatrezeptoren untersucht, um ein gezieltes rationales Design neuer Medikamente zu unterstützen. Wir wollen mit Hilfe der Einzelpartikel-Elektronenmikroskopie Strukturen isolierter Rezeptoren mit atomarer Auflösung (3–4 Å) erreichen. Zudem wollen wir die Strukturen von in Lipidvesikel eingebetteten Rezeptoren mit einer Sekundärstruktur-Auflösung von 6–10 Å bestimmen und zwar in folgenden funktionalen Stadien: mit/ohne Liganden, und mit/ohne Spannung via der Membran.

Die Strukturbestimmung von Rezeptoren in Vesikeln erfolgt mittels Sub-Tomogram Averaging von Kryo-Elektronentomographienaufnahmen. Hochauflösendes Sub-Tomogram Averaging ist eine neue und sehr anspruchsvolle Methode. Dafür ergänzen wir unsere biochemische Expertise mit Physikern und Programmierern und entwickeln Methoden für bessere, schnellere und einfachere hochauflösende Strukturbestimmung. Unsere Software-Entwicklungen verwenden das auf Matlab-basierende Programm Dynamo, in das wir auch andere Nutzer einarbeiten und für das wir Workshops organisieren.

Die Arbeitsgruppe von Misha Kudryashev wird durch den »Sofja Kovalevskaja-Preis« der »Alexander von Humboldt-Stiftung« gefördert.

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Kudryashev M, Castaño-Diez D, Deluz C, Hassaine G, Grasso L, Graf-Meyer A, Vogel H, Stahlberg H (2016), The Structure of the Mouse Serotonin 5-HT₃ Receptor in Lipid Vesicles. *Structure*;24(1):165-70

Kudryashev M, Wang R, Brackmann M, Scherer S, Maier T, Baker D, DiMaio F, Stahlberg H, Egelman EH, Basler M (2015). The Structure of the type six secretion system contractile sheath solved by cryo-electron microscopy, *Cell* 160 (5), 952-962

Wang R, **Kudryashev M**, Li X, Egelman EH, Basler M, Cheng Y, Baker D, DiMaio F (2015) Accurate de novo protein structure determination from near-atomic resolution cryo-EM maps, *Nature methods* 12 (4), 335-338

STRUCTURAL NEUROBIOLOGY

BRAIN RECEPTORS IN ACTION

Knowledge of protein atomic structure is important for basic research and potential medical applications: knowing it enables rational drug design. However, typically in order to solve the structure the protein has to be purified from the native environment; for membrane proteins this may cause changes to their native structure. Our group studies membrane proteins in the brain.

Glutamate receptors are the key ion channels responsible for synaptic signal transduction between neurons. They are gated by ligands and voltage, and upon opening release ions to the postsynaptic cell initiating further signaling cascades. In order to advance rational drug design my lab uses cryo-electron microscopy and tomography to understand how glutamate receptors are gated mechanistically. Our aim is to use single particle cryo-electron microscopy to obtain structures of isolated receptors at atomic resolution (3-4 Å). In addition, we aim to obtain structures of the receptors inserted into lipid vesicles at secondary structure resolution (6-10 Å) in the defined functional states: with/without bound ligands and with/without voltage over the membrane.

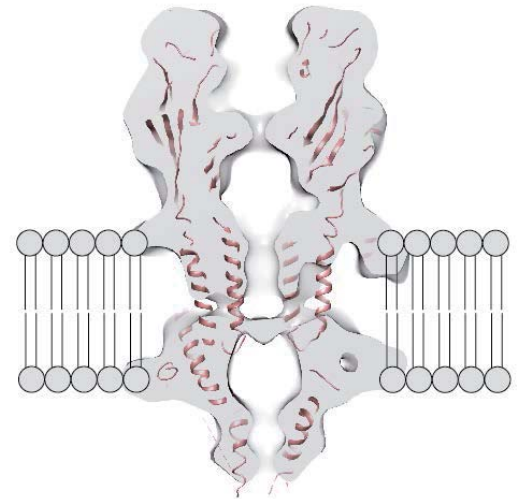
Structure determination of receptors in vesicles is performed by sub-tomogram averaging from cryo-electron tomograms. High resolution sub-tomogram averaging is a novel and challenging task. For this we complement our biochemical expertise with physicists and programmers to develop methods for better, faster and easier structure determination at higher resolution. Software developments stem from our Matlab-based package Dynamo, in which we train other users and organize workshops.

The Misha Kudryashev lab is funded by the »Sofja Kovalevskaja Award« from the »Alexander von Humboldt Foundation«.

Kudryashev M*, Stenta M*, Schmelz S*, Amstutz M*, Wiesand U*, Castaño-Díez D, Degiacomi M, Münnich S, Bleck CKE, Kowal J, Diepold A, Heinz DW, Dal Peraro M, Cornelis GR, Stahlberg H (2013) In situ Structural Analysis of the *Yersinia enterocolitica* Injectisome, *Elife.*;2:e00792

Dudkina NV, **Kudryashev M**, Stahlberg H, Boekema EJ (2011), Interaction of complexes I, III, and IV within the bovine respirasome by single particle cryoelectron tomography, *PNAS.*;108(37):15196-200

*(equal contribution)



Elektronenmikroskopische Dichte eines Serotonin-Rezeptor
in einer Lipid-Doppelschicht in grau (schematisch dargestellt).
Die Struktur wird mit einem Atommodell des gleichen Proteins
durch Röntgenkristallographie gelöst überlagert.

Electron microscopic density of a serotonin receptor in a lipid
bilayer (schematically displayed) in grey. The structure is overlaid
with an atomic model of the same protein solved by X-ray
crystallography.

Структурная нейробиология

Рецепторы мозга в действии



bmls.de/Structural_Neurobiology/aboutus.html

ZELLTEILUNG UND FORMBILDUNG BEI TIEREN

MOLEKULARE MECHANISMEN UND BIOPHYSIK DER ZELLTEILUNG UND MORPHOGENESE



Christian Pohl wurde 1976 in Heidenheim/Brenz geboren und studierte Biochemie in Tübingen. Danach forschte er am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried bei München, wo er mit einem Junior Research Award ausgezeichnet wurde. Nach Abschluss seiner Promotion wechselte er 2008 an das Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York. 2009 erhielt er ein Stipendium vom Human Frontier Science Program (HFSP). Seit Dezember 2011 ist er Juniorgruppenleiter am Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften in Frankfurt. 2013 gewann er ein Marie Curie International Incoming Fellow-Stipendium. Christian Pohl ist verheiratet und Vater einer Tochter. Als passionierter Bassposaunist ist er ein Freund tiefer Töne.

Christian Pohl was born in Heidenheim/Brenz in 1976 and studied biochemistry in Tübingen. He then worked at the Max Planck Institute of Biochemistry in Martinsried near Munich where he received a Junior Research Award. After finishing his PhD in 2008 he moved to the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York. In 2009 he successfully applied for a Human Frontier Science Program (HFSP) stipend. Christian Pohl has been a junior group leader at the Buchmann Institute for Molecular Life Sciences in Frankfurt since December 2011. In 2013 he won a Marie Curie International Incoming Fellow stipend. Christian Pohl is married and the father of a daughter. As a passionate bass trombonist he is a friend of any low-pitched tune.

Lebewesen entwickeln sich aus einzelnen Zellen, so auch der Mensch aus einer einzelnen Eizelle. Dies erfordert einen koordinierten Ablauf von Zellteilung und Differenzierungsvorgängen. Zudem müssen komplexe Formbildungsprozesse erfolgen, damit aus differenzierten Zellen schließlich Gewebe und Organe entstehen. Unsere Forschung beschäftigt sich mit den grundlegenden molekularen und zellulären Mechanismen dieser Prozesse. Sie sind im Laufe der Evolution erhalten geblieben, daher kann die Forschung an einfach aufgebauten Lebewesen – wie etwa wirbellosen Tieren – grundlegende Prinzipien aufdecken, die auch für höhere Tiere zutreffen.

Um komplexe zelluläre Vorgänge auf der Ebene ihrer molekularen und biophysikalischen Mechanismen zu verstehen, untersuchen wir sie mittels einer Kombination von Genetik, Zeitraffer-Mikroskopie, Laser-Mikromanipulation, Bildanalyse und Bioinformatik. Unser Tiermodell ist der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*. Er eignet sich aufgrund seines unveränderlichen Bauplans hervorragend dazu, Entwicklungsvorgänge quantitativ zu untersuchen.

Eines der extremsten Beispiele für einen formverändernden Entwicklungsvorgang ist die Zellteilung. Sie ändert die Gestalt der Zelle, kann aber auch zu Verformungen des ganzen Zellverbands und Gewebes führen. Wir untersuchen die räumliche und zeitliche Regulierung der Zellteilung während der Embryonalentwicklung von *Caenorhabditis elegans*. Wir konnten bereits zeigen, dass die Zellteilung als Taktgeber und als symmetriebrechender Vorgang für die Entstehung der Körperachsen wirkt. Unsere künftigen Vorhaben beinhalten die Identifikation neuer Funktionen der Zellteilung in der Entwicklung, sowie die Charakterisierung ihrer molekularen Regulation und der zugrundeliegenden biophysikalischen Prinzipien.

Zudem erforschen wir die Entstehung des Kopfes. Dies erfordert eine zeitgleiche, koordinierte Formbildung von Mund, Muskel, Vorderdarm, Nervensystem und Sinnesorganen. Unser Ziel ist, diese ineinander verwobenen Entwicklungsvorgänge quantitativ als dynamisches Netzwerk zu beschreiben. Dieses Vorgehen wird uns ermöglichen, neue Signalwege zu identifizieren, die für die Koordination notwendig sind.

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Singh D, **Pohl C** (2014) Coupling of rotational cortical flow, asymmetric midbody positioning, and spindle rotation mediates dorsoventral axis formation in *C. elegans*. *Dev Cell* 28:253-267

Pohl C, Tjongson M, Moore JL, Santella A, Bao Z. (2012) Actomyosin-based self-organization of cell internalization during *C. elegans* gastrulation. *BMC Biol* 10:94

Pohl C, Bao ZR (2010) Chiral forces organize left-right patterning in *C. elegans* by uncoupling midline and anteroposterior axis. *Dev Cell* 19:402-412

CELL DIVISION AND FORM DEVELOPMENT IN ANIMALS

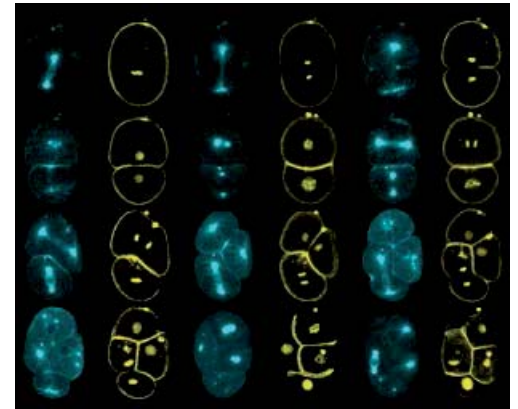
MOLECULAR MECHANISMS AND BIOPHYSICS OF CELL DIVISION AND MORPHOGENESIS

Organisms develop from single cells, such as humans from a single fertilized oocyte. This requires a coordinated sequence of cell division and differentiation, which is followed by complex shape-forming processes that enable differentiated cells to form tissues and organs. Our research group investigates the basic molecular and cellular mechanisms involved in these processes. As they have been conserved during evolution, it is possible to use simple organisms – such as invertebrates – to uncover basic principles that also apply to higher animals.

We employ a combination of genetics, timelapse microscopy, laser-micromanipulation, image analysis and bioinformatics to unravel the mechanisms underlying the coordination of cell division and differentiation on a quantitative molecular and biophysical level. Our model of choice for these analyses is the nematode *Caenorhabditis elegans*. This animal is particularly well suited for quantitative studies of developmental processes since its pattern of cell division and differentiation does not vary from individual to individual.

Cell division is one of the most extreme examples of a shape-changing developmental process. Not only the shape of a cell itself is modified during cell division, but often entire cell assemblages and tissues are affected by it. We therefore investigate the spatial and temporal coordination of cell division with embryonic patterning during *Caenorhabditis elegans* development. Our previous studies have demonstrated that cell division acts as a developmental clock and as a symmetry-breaking mechanism for the formation of the body axes. In the future we want to identify additional functions of cell division during development, characterize their molecular regulation, and unravel the biophysical principles involved.

A second focus of our research is head development in *Caenorhabditis elegans*. This developmental process is particularly fascinating as it requires the simultaneous and coordinated formation of mouth, muscle, foregut, nervous system and sensory organs. We aim to quantitatively describe these interconnected developmental processes and to model them in the form of a dynamically evolving network. This will allow us to identify new signaling pathways involved in the coordination of the processes.



Zellteilungen im frühen *Caenorhabditis elegans* Embryo.

Mittels fluoreszenz-markierter Proteine und Zeitraffer-Mikroskopie kann die Dynamik von unterschiedlichen Strukturen, wie etwa Spindeln und kontraktile Fasern (blau) oder Chromosomen und Zellmembranen (gelb), in einem Organismus sichtbar gemacht werden.

Cell divisions in an early *Caenorhabditis elegans* embryo.

Fluorescently labeled proteins combined with time-lapse microscopy allow visualization of the dynamics of different structures within an organism, such as spindles and contractile fibres (blue) or chromosomes and plasma membranes (yellow).

*„Und sie bewegt sich doch: Wie die zweite Körperachse im Nematoden *C. elegans* entsteht, war bisher nicht bekannt. Wir konnten kürzlich zeigen, dass sie durch Rotation von kortikalem Aktomyosin entsteht.“*

*"It still moves: The mechanism that mediates formation of the second body axis in the nematode *C. elegans* was not known previously. We could recently show that it forms through rotational cortical actomyosin flow."*

Pohl C, Jentsch S (2009) Midbody ring disposal by autophagy is a post-abscission event of cytokinesis. *Nat Cell Biol* 11:65–U122

Pohl C, Jentsch S (2008) Final stages of cytokinesis and midbody ring formation are controlled by BRUCE. *Cell* 132:832–845



bmbls.de/Developmental_Cell_Biology/aboutus.html

ANTIBIOTIKA-RESISTENZ: KLEINE PUMPEN – GROSSE WIRKUNG

MEMBRAN-TRANSPORT-MASCHINEN



Klaas Martinus (Martin) Pos, Jahrgang 1968, wurde in den Niederlanden geboren und studierte Biologie in Groningen. Er promovierte an der ETH Zürich in der Gruppe von Prof. Peter Dimroth. Nach einem zweijährigen Aufenthalt an der Universität von Leeds in Großbritannien in der Gruppe von Prof. Peter Henderson war Pos als Oberassistent zuerst an der ETH Zürich in der Gruppe von Prof. Peter Dimroth und zuletzt an der Universität Zürich in der Gruppe von Prof. François Verrey tätig. Er folgte dann einem Ruf nach Frankfurt und ist seit 2008 Professor für „Membrane Transport Machineries“ am Institut für Biochemie an der Goethe-Universität Frankfurt. Er ist verheiratet mit der Biochemikerin Sonja Pos. Sie haben zwei Töchter, mit denen sie Freizeit- und Kulturausflüge unternehmen. Weitere Hobbys sind Niederländische Literatur und das seltene Fahren seines Youngtimers.

Klaas Martinus (Martin) Pos, was born in 1968 in the Netherlands, and lived in both the Netherlands and Germany before attending Groningen University to study biology. For his PhD project, he moved to Zurich, where he worked under the supervision of Peter Dimroth at the ETH. Following his PhD Martin Pos spent two years in the group of Peter Henderson at Leeds University, UK. He then returned to Switzerland, where he worked first in the Dimroth group before joining the group of François Verrey at Zurich University. Martin Pos moved to Frankfurt in October 2008 as Professor for Membrane Transport Machineries at the Institute of Biochemistry of the Goethe University. He is married to biochemist Sonja Pos. The couple has two daughters, with whom they undertake leisure and cultural tours in their free time. Other hobbies of Martin Pos include Dutch literature and occasional trips in his modern classic car.

Bakterien haben eine Vielzahl von Möglichkeiten, um sich gegen für sie schädliche Substanzen wie Antibiotika zu wehren. Viele von ihnen verfügen über Pumpen, mit denen Arzneimittel aus der Zelle hinausbefördert und damit unschädlich gemacht werden. Heute sind multi-resistente Krankheitserreger, bei denen unter anderen solche Pumpsysteme eine zentrale Rolle spielen, ein ernstzunehmendes Problem für Patienten. Meine Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Entschlüsselung der Baupläne dieser Pumpen, um die genauen Transportmechanismen zu erforschen. Ein Verständnis dieser Mechanismen kann bei der Entwicklung spezifischer Inhibitoren, die die Funktion der Pumpen hemmen, genutzt werden.

Das Antibiotikum-Pumpsystem AcrAB-TolC des Darmbakteriums *Escherichia coli* besteht aus drei Protein-Komponenten: einem Substrat/Protonen-Antiporter in der inneren Membran (AcrB), einem Kanal in der äußeren Membran (TolC) sowie einem Adapterprotein (AcrA) im Periplasma.

Der Transporter AcrB spielt innerhalb des Drei-Komponenten-Komplexes eine zentrale Rolle hinsichtlich Substratspezifität und Antrieb des Transportprozesses. Wir haben mittels Kristallographie einen Bauplan dieses Membranproteins bei einer Auflösung von 1.9 Å erarbeitet, in dem die Bindung der Antibiotika zu sehen ist (Abb.). Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der Antrieb des Antibiotika-Transports. Nach Bindung eines Antibiotikums im periplasmatischen Teil des Proteins wird ein Signal zu den Transmembranhelices weitergeleitet. Diese verändern nun leicht ihre räumliche Ausrichtung, was die Ausbildung eines Wassermolekül-Netzwerkes bewirkt und zur Bindung von Protonen führt. Diese Protonen-Bindung bewirkt eine weitere Konformationsänderung zurück in den periplasmatischen Teil des Komplexes, wodurch das Antibiotikum aus der Bindestelle gedrückt wird. Das Antibiotikum verlässt somit die Zelle und kann seine toxische Wirkung nicht entfalten. Die hier gewonnenen Erkenntnisse liefern die Grundlage für neue Ansätze im Kampf gegen multi-resistente Bakterien.

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Sjuts H, Vargiu AV*, Kwasny SM, Nguyen ST, Kim H-S, Ding X, Ornik AR, Ruggerone P, Bowlin T, Nikaido H, **Pos KM***, Opperman TJ* (2016) Molecular basis for inhibition of AcrB multidrug efflux pump by novel and powerful pyranopyridine derivatives. *Proc Nat Acad Sci USA*, doi:10.1073/pnas.1602472113

Eicher T, Seeger MA, Anselmi C, Zhou W, Brandstätter L, Verrey F, Diederichs K, Faraldo-Gómez JD*, **Pos KM*** (2014) Coupling of remote alternating-access transport mechanisms for protons and substrates in the multidrug efflux pump AcrB. *eLife*, 3: e03145

*(corresponding authors)

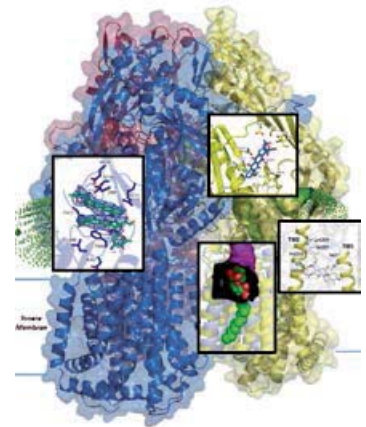
ANTIBIOTIC RESISTANCE: SMALL PUMPS – MAJOR IMPACT

MEMBRANE TRANSPORT MACHINERIES

Bacteria have a plethora of mechanisms to protect themselves against noxious compounds like antibiotics. Many of them possess pumps able to discharge such antibiotics from their cells, thus making antibiotic drugs ineffective. These drug efflux pump systems play key roles in many multidrug-resistant pathogens, thereby causing severe problems for infected patients. My research group decodes the molecular structure of such pumps in order to unravel their precise transport mechanisms. Understanding these mechanisms will aid the development of specific inhibitors to block the pumps.

The AcrA/AcrB/TolC antibiotic efflux pump system from the Gram-negative gut bacterium *Escherichia coli* consists of three protein components: a substrate/proton antiporter in the inner membrane (AcrB), a channel in the outer membrane (TolC) and an adapter protein (AcrA) located in the specialized region between the two membranes, the so-called periplasm.

The AcrB component, a trimeric protein complex, plays the central role for both substrate specificity and energy transduction of the drug transport process. Using high-resolution X-ray crystallography, we obtained a 3D structure of AcrB at 1.9 Å resolution. The structure reveals the architecture of the efflux pump and the periplasmic sites where the antibiotic molecules bind (Figure). When an antibiotic binds, a signal is transduced to the transmembrane region of the protein, causing the transmembrane domain to slightly change its spatial orientation, leading to the formation of a network of water molecules inside. The water network facilitates the transfer of protons along the electrochemical gradient. Binding of protons causes another conformational change extending back into the periplasmic part causing the closure of the antibiotic binding pocket from which the antibiotic is squeezed out. The antibiotic is thus expelled from the cell and cannot exert its toxic effects on the bacterium. This knowledge provides valuable leads for finding new drugs in the struggle against multidrug-resistant pathogens.



Die trimere RND-Antibiotika Efflux-Pumpe AcrB
mit mehreren Bindestellen für Antibiotika.

The trimeric RND antibiotic efflux pump AcrB
comprises several binding sites for antibiotics.

ANTIBIOTICA-RESISTENTIE: KLEINE POMPJES – GROOT EFFECT

MEMBRAAN-TRANSPORT MACHINES

„Die Hemmung von Antibiotika-Abflusspumpen ist Teil der Forschung in meinem Labor. Wir entwickeln wirkmächtige Hemmstoffe, die diese Pumpen inaktivieren und damit das Bakterium wieder für Antibiotika empfindlich machen.“

„Inhibition of antibiotic efflux pumps giving rise to severe antibiotic resistance is part of the work of my lab. We design powerful inhibitors which stop these pumps from protecting the bacterium against antibiotics.“

Eicher T, Cha H, Seeger MA, Brandstätter L, Bohnert JA, Kern WV, Verrey F, Grütter MG, Diederichs K, **Pos KM*** (2012) Transport of drugs by the multidrug transporter AcrB involves an access and a deep binding pocket that are separated by a switch-loop. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109: 5687-5692

Seeger MA, von Ballmoos C, Eicher T, Brandstätter L, Verrey F, Diederichs K and **Pos KM*** (2008) Engineered disulfide bonds support the functional rotation mechanism of multidrug efflux pump AcrB. *Nature Struct. Mol. Biol.*, 15: 199-205

Seeger M A, Schiefner A, Eicher T, Verrey F, Diederichs K and **Pos KM*** (2006) Asymmetric structure of trimeric AcrB suggests a peristaltic drug pumping mechanism. *Science* 313: 1295-1298



bmls.de/Membrane_Transport/aboutus.html

PROTEINE UND KOMPARTIMENTE IN PFLANZEN

ORDNUNG IN DER KOMPLEXITÄT



Enrico Schleiff, Jahrgang 1971, studierte Physik in Prag und Mainz. Bereits in Mainz begann er sich für biologische Fragestellungen zu interessieren und ging deshalb zur Diplomarbeit an das Biozentrum der Universität Basel und anschließend zur Promotion ans Department of Biochemistry der McGill Universität Montreal. Nach der Promotion kehrte er nach Deutschland zurück, zunächst nach Kiel und dann als Volkswagen-Stiftung-geförderter Gruppenleiter nach München. 2007 wurde er auf die Professur für Molekulare Zellbiologie der Pflanzen an der Goethe-Universität berufen und 2012 zum Vizepräsidenten der Goethe-Universität gewählt. Seit 2012 leitet er das SPOT-ITN Projekt und seit 2014 ist er Direktor des Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften. Enrico Schleiff ist verheiratet und hat eine Tochter.

Enrico Schleiff was born in 1971 and studied physics in Prague and Mainz. Already in Mainz he developed an interest in biological questions and consequently decided to do his diploma project at the Biozentrum of Basel University, and went then to the Department of Biochemistry at McGill University in Montreal as a graduate student. After obtaining his PhD he returned to Germany, first to Kiel and subsequently as a group leader funded by the Volkswagen Foundation to Munich. In 2007 Enrico Schleiff became Professor of Molecular Cell Biology of Plants at Goethe University and in 2012 he was elected Vice President of Goethe University. He heads the SPOT-ITN project since 2012 and is Director of the Buchmann Institute for Molecular Life Sciences since 2014. Enrico Schleiff is married and has a daughter.

Pflanzenzellen sind in Bezug auf evolutionäre Entwicklung und Funktion ihrer Zellkompartimente hochentwickelte „Hybriden“, da ihre Bestandteile einerseits unterschiedliche evolutionäre Ursprünge aufweisen, andererseits in biochemischen Prozessen eng kooperieren. Wir untersuchen die Funktion von Organellen und wollen verstehen, wie das Gleichgewicht ihrer Proteine innerhalb der Zelle reguliert ist. Darüber hinaus betrachten wir die evolutionäre Entwicklung der Organellen, um die Entwicklung der Funktionen im zellulären Kontext zu beschreiben. Die meisten Proteine der Organellen werden im Zytosol gebildet. Uns interessiert, wie dort die Einteilung der Proteine für unterschiedliche Kompartimente erfolgt, welche Mechanismen den Transport zu den Zielorten steuern und welchen Einfluss die kodierenden mRNAs, die Ribosomen und die Protein-faltenden Chaperone auf die Verteilung der Proteine innerhalb der Zelle haben.

Nach dem Transport durch das Zytosol müssen die Proteine der Organellen über die abgrenzenden Membranen transportiert werden. Für diesen Vorgang existieren makromolekulare membraneingelagerte Maschinen, deren Funktion und Struktur wir analysieren. Dazu stellen wir unter anderem die Wechselwirkungen, die während der Protein-Translokation auftreten, in vitro nach. Diese Studien werden ergänzt durch die Analyse der Funktion der Translokatoren in planta.

Zur Verallgemeinerung unserer Ergebnisse betrachten wir die Regulation der Transportprozesse bei umweltbedingten Störungen. Auch vergleichen wir die molekularen Maschinen der äußeren Membran von Chloroplasten und Mitochondrien mit denen in Cyanobakterien, um die evolutionäre Entwicklung auf molekularer Ebene zu verstehen und die funktionelle Umgestaltung der äußeren Membran bei der Umwandlung der ursprünglich einverleibten Bakterien zur Zellorganelle nachzuvollziehen.

„2014 erhielt ich die »Spiridon Brusina Medaille« der kroatischen Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie für die Beschreibung des Proteintransports und meiner langjährigen Zusammenarbeit mit kroatischen Wissenschaftlern.“

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Rudolf M, Tetik N, Ramos-León F, Flinner N, Ngo G, Stevanovic M, Burnat M, Pernil R, Flores E, **Schleiff E** (2015) The Peptidoglycan-Binding Protein SjcF1 Influences Septal Junction Function and Channel Formation in the Filamentous Cyanobacterium *Anabaena*. MBio. 6: pii: e00376-15

Hellmich UA, Weis BL, Lioutikov A, Wurm JP, Kaiser M, Christ NA, Hantke K, Kotter P, Entian KD, **Schleiff E**, Wöhnert J (2013) Essential ribosome assembly factor Fap7 regulates a hierarchy of RNA-protein interactions during small ribosomal subunit biogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 110:15253-15258

PROTEINS AND COMPARTMENTS IN PLANTS

ORDER WITHIN COMPLEXITY

Plant cells are highly developed “hybrids” in terms of the evolutionary development and function of their cell compartments; their components have on one hand different evolutionary origins but on the other hand cooperate closely in cellular processes. We investigate the function of organelles and want to understand how the balance of their proteins within a cell is regulated. We also study the evolutionary development of organelles in order to describe the development of functions in the cellular context. Most proteins of organelles are synthesized in the cytosol. We want to know how proteins are sorted there for the different compartments, which mechanisms control their transport to the target locations and which influence coding mRNAs, and what affect the ribosome and protein-folding chaperones have on the distribution of proteins inside a cell.

Following transport through the cytosol, the proteins have to be transported through the membrane that encloses the organelle. Macromolecular machines embedded in the membrane enable this transport. In order to analyze the detailed function and structure of these machines, we copy die interactions in vitro that occur during protein translocation. These experiments are supplemented by analysis of the function of the translocators in planta.

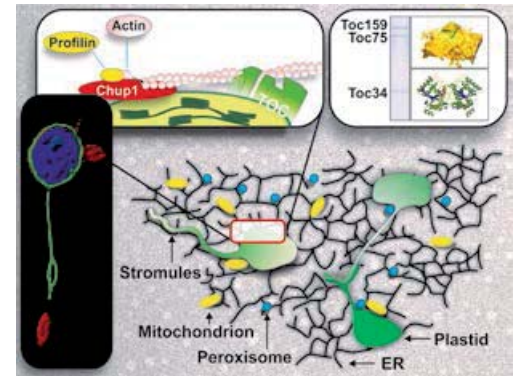
To check how generally our results apply, we look at the regulation of transport processes when they are disturbed by environmental factors. We also compare the molecular machines in the outer membrane of chloroplasts and mitochondria with those of cyanobacteria in order to understand the evolutionary development on a molecular level. Through this latter comparison we also aim to reconstruct how the outer membrane was functionally remodeled when the bacteria changed into cell organelles.

“In 2014 I received the »Spiridon Brusina Medal« of the Croatian Society for Biochemistry and Molecular Biology for the molecular description of protein translocation and my strong association with the Croatian science community.”

Sommer MS, Daum B, Gross LE, Weis BL, Mirus O, Abram L, Maier UG, Kühlbrandt W, **Schleiff E** (2011) Chloroplast Omp85 proteins change orientation during evolution. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108: 13841-13846

Hahn A, Bublak D, **Schleiff E**, Scharf KD (2011) Crosstalk between Hsp90 and Hsp70 chaperones and heat stress transcription factors in tomato. *Plant Cell* 23:741-755

Weis BL, Kovacevic J, Missbach S, **Schleiff E** (2015) Plant-Specific Features of Ribosome Biogenesis. *Trends Plant Sci*. 20:729-740



Die Beschreibung der Funktion, Regulation und Dynamik von Organellen und Organellnetzwerken u.a. mit fluoreszenz- und elektronenmikroskopischen Techniken oder durch Kristallisation der beteiligten Proteine ist Gegenstand unserer Arbeiten.

To investigate the description of function, regulation and dynamics of organelles and networks of organelles, we employ for example fluorescence as well as electron microscopy techniques and crystallization of the proteins involved.



bmls.de/Molecular_Cell_Biology_of_Plants/aboutus.html

ATOMBEWEGUNGEN AUF DER SPUR – MIT CHEMIE, SPEKTROSKOPIE UND BIOCHEMIE

NMR-SPEKTROSKOPIE ZUM VERSTÄNDNIS DER DYNAMIK MAKROMOLEKULARER KOMPLEXE



Harald Schwalbe, geboren 1966 in Frankfurt, studierte Chemie an der Goethe-Universität, wo er 1993 auch promovierte. Es folgte ein Forschungsaufenthalt an der Oxford University, UK, von 1995 bis 1999 arbeitete er an der Habilitation in Frankfurt. 1999 ging er als Assistant-Professor an das Massachusetts Institute of Technology in Cambridge, USA. 2001 nahm er den Ruf auf die Professur in Organischer Chemie an der Goethe-Universität an. Harald Schwalbe war CEF-Sprecher von 2009 bis 2013, unter seiner Leitung wurde erfolgreich die zweite CEF-Förderperiode beantragt. Seit 2011 koordiniert er den Sonderforschungsbereich „Molecular Principles of RNA-based Regulation“. Er ist EU-Beauftragter der Goethe-Universität und Vertrauensdozent der „Studienstiftung des deutschen Volkes“. Mit seiner Familie macht Harald Schwalbe Musik und begleitet gern seine Kinder zum Handball.

Harald Schwalbe was born in Frankfurt in 1966 and studied chemistry at Goethe University where he received his PhD in 1993. He then moved to the UK to work on his postdoc at Oxford University. In 1995 he returned to Goethe University to work on his habilitation. In 1999 he became assistant professor at the Massachusetts Institute of Technology in Cambridge, USA. In 2001 he again returned to accept the chair for Organic Chemistry at Goethe University. Harald Schwalbe was CEF Speaker from 2009 to 2013, and led the successful proposal for a second CEF funding period. He coordinates the Collaborative Research Centre "Molecular Principles of RNA-based Regulation", is EU representative of the Goethe University and holds the position of mentor to students of the „German Academic Scholarship Foundation“. In his spare time he enjoys making music with his family and watching his children play handball.

Innerhalb einer lebenden Zelle ist die Dynamik makromolekularer Komplexe entscheidend, wenn es darum geht, Signale weiterzuleiten, Lichtenergie in chemische Energie umzuwandeln oder die Synthese neuer Proteine durch Änderung der genetischen Matrizen (mRNAs) anzukurbeln. Diese Dynamik makromolekularer Komplexe untersuchen wir mittels Kernresonanz-Spektroskopie (NMR). Mit dieser Methode können wir auf Zeitskalen von Picosekunden bis Sekunden bestimmen, wie sich einzelne Atome in großen Komplexen bewegen. Zudem können wir die Beiträge einzelner Atome und ihrer Schwingungen zu den damit verknüpften Stabilitäten bestimmen.

Drei Beispiele veranschaulichen unsere NMR-Forschungsarbeiten: Die Bindung von Liganden an RNA-Riboswitche steuert die de novo-Synthese von Regulationsproteinen. Mittels zeitaufgelöster NMR-Spektroskopie, bei der wir die Freisetzung von Liganden durch extreme kurze Lichtpulse initiieren, können wir erstmalig RNA-Faltung analysieren, die dem komplexen Regulationsnetzwerk in der Zelle zugrunde liegt.

Zusammen mit A. Komar (Univ. Cleveland) und M. Rodnina (MPI Göttingen) haben wir untersucht, welchen Einfluss synonyme Codons, also die Verwendung von unterschiedlichen mRNA-Sequenzen auf, die 3D-Struktur eines Proteins mit gleicher Primärsequenz haben. Diese spannenden Ergebnisse etablieren, dass bisher unbekannte dynamische Ebenen des zellulären Informationstransfers existieren.

Mittels Röntgenkristallographie und NMR entwickeln wir neue Inhibitoren von Proteinkinasen, die v. a. in der Entstehung von Krebs involviert sind. Zusammen mit B. Küster (TU München) arbeiten wir an Wirkstoff-Reprofilierung und suchen neue Targets für bereits zugelassene Wirkstoffe, um sie durch ein wenig Synthesechemie und viel Strukturwissen noch selektiver zu machen. Solche Ansätze sind für die personalisierte Medizin von Krebsresistenzen von großer Bedeutung.

Die Schwalbe Gruppe hat mit Hilfe von hochmodernem NMR herausgefunden, wie krankheitsrelevante Proteine gehemmt werden und RNA regulatorische Elemente in Genexpression eingreifen können.

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Buhr F, Jha S, Thommen M, Mittelstaet J, Kutz F, **Schwalbe H***, Rodnina M*, Komar A* (2016) Synonymous codons direct co-translational folding towards different protein conformations. Mol. Cell 61, 341-351

Zickermann V, Wirth C, Nasiri H, Siegmund K, **Schwalbe H**, Hunte C, Brandt U (2015) Mechanistic insight from the crystal structure of mitochondrial complex I. Science 347, 44-49

Reining A, Nozinovic S, Schlepckow K, Buhr F, Fürtig B*, **Schwalbe H*** (2013) Three-state mechanism couples ligand and temperature sensing in riboswitches. Nature 499, 355-359

TRACKING ATOMIC MOVEMENTS – USING CHEMISTRY, SPECTROSCOPY AND BIOCHEMISTRY

NMR SPECTROSCOPY TO UNDERSTAND THE DYNAMICS OF MACROMOLECULAR COMPLEXES

Within a living cell the dynamics of macromolecular complexes plays a key role when signals have to be transmitted, when light energy has to be transformed into chemical energy or protein synthesis boosted through modification of the genetic templates (mRNAs). We investigate such dynamics using nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR). This method allows us to measure movements of individual atoms within large complexes on timescales ranging from picoseconds to seconds. In addition, we can determine the contribution of individual atoms and their oscillations to the associated stabilities.

Currently our NMR research is focused on three diverse areas. The first seeks to understand how ligand binding to RNA riboswitches directs the de novo synthesis of regulatory proteins. Through the use of time-resolved NMR in combination with the controlled release of ligands via brief light pulses, it has become possible for the first time to analyze RNA folding, which forms the basis for this complex regulatory network in the cell.

The second area explores the influence of synonymous mutations within codons of mRNA on the 3D structure of the translated proteins together with A. Komar (Cleveland State University) and M. Rodnina (MPI Göttingen). Our fascinating results so far have uncovered an unknown level of cellular information transfer.

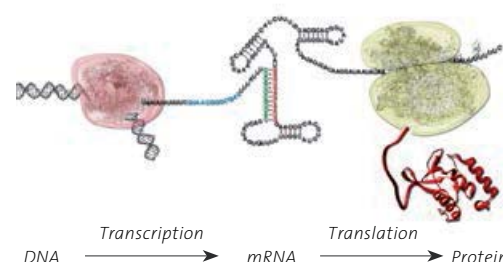
Finally, we are working on the development of new inhibitors of protein kinases that play a role in the progression of cancer using X-ray crystallography and NMR. Together with B. Küster (TU Munich) we work on reprofiling the active ingredients. We are searching for new targets for already registered medical drugs with the aim to make them more selective using a bit of synthesis chemistry and lots of structural knowledge. Such approaches are very important for personalized medical treatment against resistant cancers.

The Schwalbe group has used cutting edge NMR to unravel how disease-relevant proteins can be inhibited and how RNA regulation elements interfere with gene expression.

Buck J, Fürtig B, Noeske J, Wöhnert J, **Schwalbe H** (2007) Time-resolved NMR methods resolving ligand-induced RNA folding at atomic resolution. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104, 15699-15704

Klein-Seetharaman J, Oikawa M, Grimshaw SB, Wirmer J, Duchardt E, Ueda T, Imoto T, Smith LJ, Dobson CM, **Schwalbe H** (2002) Long-range interactions within a non-native protein Science 295, 1719-1722

(* corresponding authors)



Die Synthese von mRNA durch die RNA Polymerase (links) und von Proteinen am Ribosom (rechts) sind gekoppelte Prozesse. Uns interessiert, welche Bedeutung die Geschwindigkeit von Transkription und Translation auf die zelluläre Regulation besitzt.

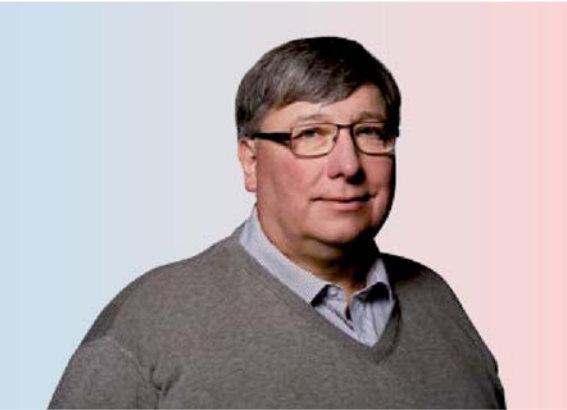
The synthesis of mRNA by RNA polymerase (left) and of proteins at the ribosome (right) are connected processes. We are interested in the significance of the speed of transcription and translation for cellular regulation.



bmls.de/Biomolecular_NMR_Spectroscopy/aboutus.html

ANTWORTEN AUF KOMPLEXE FRAGEN

HOCHAUFLÖSENDE LICHTMIKROSKOPIE LEBENDER VIELZELLIGER ORGANISMEN



Ernst H. K. Stelzer, geboren 1959 in Frankfurt am Main, studierte Physik an der Goethe-Universität. Von 1979 bis 1983 arbeitete er am Max-Planck-Institut für Biophysik, an dem er auch seine Diplomarbeit zur dynamischen Lichtstreuung anfertigte. Seine Doktorarbeit führte er bis 1987 in Heidelberg am Europäischen Molekularbiologie Labor (EMBL) durch. Nach seiner Promotion arbeitete er als wissenschaftlicher Gruppenleiter am EMBL in den Bereichen Physikalische Optik, Biophysik, Zellbiologie und Entwicklungsbiologie. Er entwickelte diverse vollkommen neue Ansätze zur modernen Fluoreszenzmikroskopie, die er in seinen biologischen Projekten zur Anwendung bringen konnte. Im Sommer 2009 nahm er den Ruf auf die W3-Professur für Advanced Light Microscopy an der Goethe-Universität Frankfurt an. Ernst Stelzer ist verheiratet, hat zwei Kinder und zwei Enkelkinder. Zu seinen Hobbies zählen einige Themen des Feuilletons ebenso wie Golf.

Ernst H. K. Stelzer was born in 1959 in Frankfurt am Main and studied physics at the Goethe University from 1979 until 1983 while working at the Max Planck Institute of Biophysics, where he also completed his diploma thesis on dynamic light scattering. He conducted the research for his PhD in Heidelberg at the European Molecular Biology Laboratory (EMBL). After completing his PhD in 1987, Ernst Stelzer was a project leader at EMBL in the areas of physical optics, biophysics, cell biology and developmental biology. He developed diverse and revolutionary approaches for modern fluorescence microscopy and successfully adapted them for biological projects. In the summer of 2009 he accepted a W3 professorship in Advanced Light Microscopy at the Goethe University Frankfurt. Ernst Stelzer is married has two children and two grandchildren. His hobbies include literature as well as golf.

Wie lässt sich die Entwicklung von Organismen in drei Dimensionen als Funktion der Zeit beobachten? Der Trick ist die Verwendung von Fluoreszenzfarbstoffen, mit denen sich Proteine und Lipide mit einem sehr hohen Kontrast sichtbar machen lassen. Inzwischen erlauben es fluoreszierende Proteine, die von den Zellen produziert werden, beliebige Teile von Organismen zu beobachten.

In konventionellen Fluoreszenzmikroskopen schädigt das Anregungslicht der Fluorophore die Zellen stark, so dass nur kleine Bereiche für kurze Zeiten beobachtet werden können. Die von uns initiierte Revolution gestattet es, Embryonen von Fischen und Insekten über Tage ohne Fehlentwicklungen zu beobachten. Beleuchtung und Beobachtung sind unabhängig. Eine wenige Mikrometer dünne Lichtscheibe erregt in einem schmalen Bereich nur die Farbstoffe, die unter einem Winkel von 90° beobachtet werden. Da es vor und hinter der Lichtscheibe dunkel bleibt, werden keine Farbstoffe unnötigerweise angeregt oder gar zerstört und es entsteht kein Hintergrundlicht. Die Probenbelastung durch die Energie des Anregungslichts kann um das hundert- bis zehntausendfache verringert werden. Die Lichtscheiben-Fluoreszenzmikroskopie eröffnet vollkommen neue Möglichkeiten, molekulare Dynamik und langfristige Entwicklung biologischer Organismen zu erfassen. Sie wird von hundert Gruppen weltweit eingesetzt.

Wir untersuchen vielzellige Strukturen unter möglichst natürlichen Bedingungen und wissen, wie wichtig es ist, nicht nur mit Zellen zu arbeiten, die auf Deckgläsern und anderen harten und flachen Oberflächen kultiviert werden. Der Arbeitskreis untersucht dreidimensional kultivierte Zellen und Zellverbände, die embryonale Entwicklung von Insekten und Fischen sowie die Wurzelbildung von Pflanzen als Funktion der Zeit, um physikalisch-mathematische Modelle zu entwickeln, die uns ein tiefes Verständnis für die der Biologie zugrundeliegenden Prinzipien gewähren.

„Meine Herleitung der Auflösung optischer Systeme aus der Heisenberg'schen Unschärferelation (1980), halte ich für eine meiner größten Leistungen. Die konsequente Umsetzung führt im Jahr 2000 zu neuen Formeln, die für alle Aperturen gültig sind.“

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Wangenheim D von, Fangerau J, Schmitz A, Smith RS, Leitte H, **Stelzer EHK**, Maizel A (2016) Rules and Self-Organizing Properties of Post-embryonic Plant Organ Cell Division Patterns. Current Biology 26:439-49

Strobl F, Schmitz A, **Stelzer EHK** (2015) Live imaging of Tribolium castaneum embryonic development using light-sheet-based fluorescence microscopy. Nature Protocols 10:1486-1507

Stelzer EHK (2015) Light-sheet fluorescence microscopy for quantitative biology. Nature Methods 12 (1), 23-26

ANSWERS TO COMPLEX QUESTIONS

HIGH RESOLUTION LIGHT MICROSCOPY OF LIVING MULTICELLULAR ORGANISMS

How does one observe the development of organisms in three dimensions and over time? The trick is the use of fluorophores, which visualize proteins and lipids with a very high contrast and an essentially black background. Nowadays, fluorescent proteins are produced by the cells themselves and allow the observation of almost any compartment within an organism.

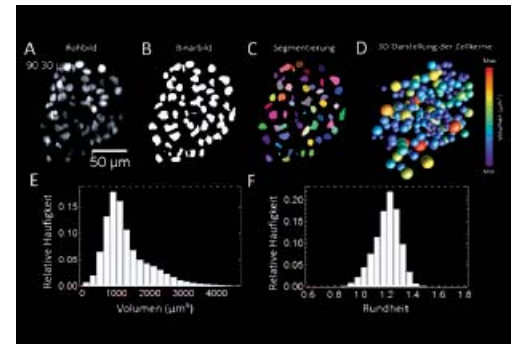
In fluorescence microscopy, the light required for the excitation of the fluorophores damages the cells. With conventional methods, only small parts of an insect embryo or a plant can be observed for short periods of time before visible damage occurs. Our group initiated a revolution in fluorescence microscopy that allows the continuous observation of fish and insects for long periods without causing any obvious damage. In light sheet-based fluorescence microscopy illumination and detection occur independently. A several micrometer thin sheet of laser light excites only the fluorophores close to the focal plane. Since the volumes in front and behind receive no light, photo-bleaching and photo-toxicity are heavily reduced. The novel microscopes provide completely new opportunities for capturing molecular dynamics and for recording the long term development of organisms. The technology is already used by hundreds of groups worldwide.

Our research concentrates on three-dimensional multicellular structures that are maintained under close to natural conditions. In many research areas it is important to avoid working with cells cultured on hard and flat surfaces. Our projects focus on the development of multi-cellular structures, insects and the development of lateral roots in plants. Our goal is to record the three-dimensional development of these organisms as a function of time and to develop the physical-mathematical models that provide us with a deeper understanding of basic biological principles.

"One of my biggest scientific achievements is the derivation of the resolution of optical instruments from Heisenberg's uncertainty relationship (1980); correctly applying the standard deviation in 2000 resulted in formulas valid for all apertures."

Maizel A, von Wangenheim D, Federici F, Haseloff J, **Stelzer EHK** (2011) High-resolution live imaging of plant growth in near physiological bright conditions using light sheet fluorescence microscopy. *Plant J* 68:377-385

Pampaloni F, Reynaud EG, **Stelzer EHK** (2007) The third dimension bridges the gap between cell culture and live tissue. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:839-845



Automatisierte dreidimensionale Bildanalyse dreidimensionaler Brustkrebs-Sphäroide.

[A] Mittlere Ebene einer 200 Bilder großen LSM-Aufnahme. Über dreidimensionale Segmentierung [B-F] werden Merkmale quantifiziert (A. Schmitz, B. Mathew, S. Fischer).

Automated three-dimensional image analysis of breast carcinoma spheroids.

[A] Image plane at the center of an image stack consisting of 200 images acquired with LSM. Three-dimensional segmentation [B-F] is used to extract quantitative features (A. Schmitz, B. Mathew, S. Fischer).



bmls.de/Physical_Biology/aboutus.html

FALSCH GEFALTET

EINFLUSS FEHLGEFALTETER PROTEINE AUF ZELLULÄRE ARCHITEKTUR UND FUNKTION



Martin Vabulas wurde in Litauen geboren und studierte Medizin an der Vilnius Universität. 1997 wechselte er an die Technische Universität München, wo er 1999 in Immunologie promovierte. Für zwei Jahre setzte Martin Vabulas seine Forschung an der TU München fort, bevor er 2002 an das Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried wechselte. 2011 kam Martin Vabulas als unabhängiger Forschungsgruppenleiter an das Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften der Goethe-Universität Frankfurt. Seit 2013 wird seine Forschung zudem mit einem der begehrten Starting Grants (Consolidator Track) des European Research Council gefördert. Martin Vabulas ist verheiratet und stolzer Vater von zwei kleinen Töchtern. In seiner Freizeit interessiert er sich für die europäische Mentalitätsgeschichte und Malerei der frühen toskanischen Renaissance.

Martin Vabulas, was born in Lithuania and studied medicine at Vilnius University. In 1997 he moved to the Technical University Munich where he completed his doctoral thesis in immunology in 1999. He continued his research at the TU Munich for a couple of years before moving to the Max Planck Institute of Biochemistry in Martinsried in 2002. In 2011 Martin Vabulas became independent research group leader at the Buchmann Institute for Molecular Life Sciences of the Goethe University Frankfurt. In 2013 he was awarded with one of the coveted starting grants (consolidator track) of the European Research Council. Martin Vabulas is married and the proud father of two little daughters. His interests outside of the sphere of science include European history of mentalities and Early Renaissance Tuscan painting.

Ein Protein muss dreidimensional korrekt gefaltet sein, um zu funktionieren. Wenn fehlgefaltete Proteine nicht im Rahmen der zellulären Qualitätskontrolle erkannt und repariert werden, kommt es zu ihrer Aggregation. Diese Proteinaggregation ist nicht nur am Alterungsprozess beteiligt, sondern auch eine Ursache von schweren Krankheiten, wie zum Beispiel Alzheimer und Parkinson.

Unsere Arbeitsgruppe untersucht, wie fehlgefaltete Proteine die zelluläre Architektur und Funktion beeinflussen. Wir möchten im Detail verstehen, warum in gewissen Fällen fehlgefaltete Proteine bei der sonst so effizienten Qualitätskontrolle des Körpers nicht erkannt werden und warum Zellen nicht die übliche Stressreaktion zeigen, durch die unerwünschte Proteine normalerweise zügig entsorgt werden.

Wenn akkumulierte Proteine nicht abgebaut werden, lagern sich zusätzliche Proteine mit diversen Funktionen an sie an und es kommt zu vielfältigen Fehlfunktionen und letztendlich zum Kollaps des zellulären Protein-Netzwerks. Wir quantifizieren im Detail die Co-Aggregation dieser zusätzlichen Proteine, um die Entwicklung neuer medizinischer Therapien zu unterstützen, die den zellulären Zusammenbruch aufhalten könnten.

Unsere Gruppe untersucht zudem, ob gezielte Aggregation von Proteinen zur Bekämpfung von Krebs eingesetzt werden kann. Während die Akkumulation von Proteinklumpen in gesunden Zellen unerwünscht ist, könnte die Aggregation von Onkogenprodukten Krebszellen daran hindern zu gedeihen und Metastasen zu bilden. Hier setzen wir bei Chaperonen der HSP70-Familie an. Chaperone sind sehr wichtige molekulare „Maschinen“, die der Zelle helfen, große Proteine korrekt zu falten. Wir untersuchen, ob das Ausschalten einer der HSP70-Chaperonen die Entwicklung von Krebszellen hemmt.

„2012 erhielt ich einen ERC »Starting Grant«. Ziel des ERC Programms ist es, die besten Ideen und die Sichtbarkeit von Spitzenforschung in Europa zu unterstützen.“

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Olzscha H, Schermann SM, Woerner AC, Pinkert S, Hecht MH, Tartaglia GG, Vendruscolo M, Hayer-Hartl M, Hartl FU, **Vabulas RM** (2011) Amyloid-like aggregates sequester numerous metastable proteins with essential cellular functions. *Cell* 144:67-78

Vabulas RM, Hartl FU (2011) Aberrant protein interactions in amyloid disease. *Cell Cycle* 10:1512-1513

Vabulas RM, Raychaudhuri S, Hayer-Hartl M, Hartl FU (2010) Protein folding in the cytoplasm and the heat shock response. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2:a004390

INCORRECT PROTEIN FOLDING

THE IMPACT OF MISFOLDED PROTEINS ON CELLULAR ARCHITECTURE AND FUNCTION

A protein must be folded three-dimensionally in the correct manner in order to function. Misfolded proteins aggregate if they are not recognized and repaired by the cellular quality control. Protein aggregation not only contributes to aging but also causes severe diseases such as Alzheimer's and Parkinson's.

Our research group investigates how misfolded proteins affect cellular architecture and function. We want to understand in detail why in some cases misfolded proteins are not recognized by the otherwise so efficient cellular quality control machinery, and why cells fail to activate stress responses which normally quickly remove faulty proteins.

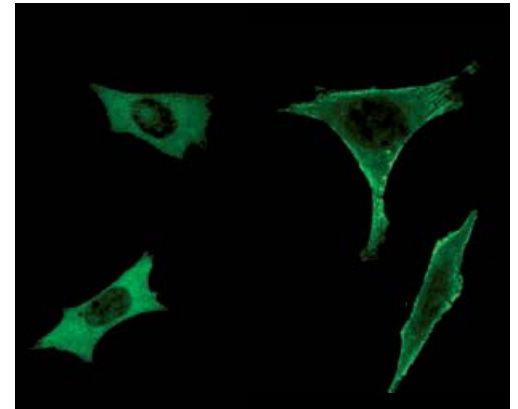
When faulty polypeptides accumulate, other proteins with diverse functions coaggregate, leading to multiple deficits and finally the collapse of the cellular protein network. We study the quantitative details of the bystander protein coaggregation with the hope to develop novel therapeutic strategies which could prevent this cellular break-down.

In addition, our group investigates whether targeted aggregation of proteins can be used to treat cancer. Although undesirable in healthy cells, protein aggregation could provide a means of stopping cancer cells from proliferating. We use members of the HSP70 molecular chaperone family to this end. Chaperones are very important molecular "machines" that help large proteins to fold correctly. We switch off single HSP70 chaperones to find out if this can increase protein aggregation and thus stop tumorigenesis.

"In 2012 I received an ERC »Starting grant« (consolidator track). The aim of the ERC program is to recognize the best ideas and confer status and visibility to the top research in Europe.,,"

Vabulas RM (2007) Proteasome function and protein biosynthesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10:24-31

Vabulas RM, Hartl FU (2005) Protein synthesis upon acute nutrient restriction relies on proteasome function. *Science* 310:1960-1963



Interaktion einer humanen Ubiquitinligase mit fehlgefalteten Proteinen ist zellkompartiment abhängig.

Cellular compartment-specific interaction of a human ubiquitin ligase with misfolded proteins.

BLOGAI SULANKSTYTI

BLOGAI SULANKSTYTŲ BALTŲŲ
ĮTAKA LAŠTELĖS ARCHITEKTŪRAI
IR FUNKCIJAI



bmls.de/Protein_Aggregation/aboutus.html

POSTTRANSKRIPTIONELLE REGULATION AUS SYSTEMISCHER PERSPEKTIVE

RNA-BIOINFORMATIK



Kathi Zarnack wurde 1976 in München geboren und studierte Biologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Ihre Diplomarbeit führte sie am Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie in Marburg durch, wo sie von 2003 bis 2007 mit einem Stipendium der International Max Planck Research School promovierte und ihre Arbeit als Postdoc bis 2008 fortsetzte. Hier begann auch ihre Faszination für bioinformatische Methoden. Mit einem Marie Curie Actions COFUND-Stipendium ging sie 2009 als Postdoc an das EMBL European Bioinformatics Institute (EBI) in Cambridge. Nach dieser sehr erfolgreichen Postdoc-Zeit kehrte sie 2013 nach Deutschland zurück und leitet nun am Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften ihre eigene Nachwuchsgruppe. Ihre Freizeit gehört ganz ihrer Familie, mit der sie die Region um Frankfurt erkundet.

Kathi Zarnack was born in Munich in 1976 and studied biology at the Ludwig Maximilians University Munich. For her diploma thesis, she moved to the Max Planck Institute for Terrestrial Microbiology in Marburg where she stayed on to do her PhD with a stipend from the International Max Planck Research School and a short first postdoc until 2008. During this time, she became fascinated by the power of bioinformatics to answer biological questions. Joining the EMBL European Bioinformatics Institute (EBI) in Cambridge in 2009 with a Marie Curie Actions COFUND fellowship, she moved from experimental biology to bioinformatics. After this very successful postdoc time, Kathi Zarnack returned to Germany in 2013 and now leads her own junior research group at the Buchmann Institute for Molecular Life Sciences. Most of her spare time is dedicated to her young family.

Die Übersetzung der Erbinformation in Proteine muss räumlich und zeitlich sehr präzise reguliert werden. Eine Vielzahl RNA-bindender Proteine, RBPs genannt, kontrollieren dazu nach der Transkription die Struktur und Funktion jedes mRNA-Transkripts innerhalb der Zelle. Dieses äußerst komplexe und wenig verstandene Regulationssystem spielt eine große Rolle in der Entwicklung und der Gewebeidentität des Menschen, da es entscheidend dazu beiträgt, dass Proteine zur rechten Zeit und am richtigen Ort in der Zelle produziert werden.

Große Fortschritte in der Sequenzierungstechnologie haben in den letzten Jahren die Grundlage für eine neue Generation von Genomweiten Forschungsmethoden gelegt, die alle RNAs zeitgleich erfassen können. Diese neuen Methoden ermöglichen es, die meisten Stadien eines mRNA-Transkripts in einem bedeutend größeren Umfang und mit viel höherer Auflösung als bisher zu untersuchen. Um die riesigen Datenmengen zu interpretieren und so die Regulation zu verstehen, sind mathematische Beschreibungen und computergestützte Herangehensweisen unerlässlich.

Meine Forschungsgruppe entwickelt computergestützte theoretische Methoden zur Erforschung des posttranskriptionellen Regulationssystems aus systemischer Perspektive. Dafür nutzen wir veröffentlichte Datensätze und kombinieren diese mit neuen, in Kollaboration mit experimentell arbeitenden Forschungsgruppen gewonnenen Daten. Unser Ziel ist es, die Funktion der zentralen regulatorischen RBPs zu beschreiben und zu klären, welche Prinzipien den wichtigsten Regulationsentscheidungen in diesem Regelwerk zugrunde liegen. Zudem untersuchen wir, welche Rolle Fehler in der Transkript-Regulation im Alterungsprozess und bei Krankheiten des Menschen spielen.

„Mit Hilfe systemischer Herangehensweisen an die RNA-Biologie konnte ich einen wichtigen Beitrag zum Verständnis leisten, wie RNA-bindende Proteine die Funktion und das Schicksal von mRNAs in Säugetier-Zellen bestimmen.“

PUBLIKATIONEN / PUBLICATIONS

Tajnik M, Vigilante A, Braun S, Hänel H, Luscombe NM, Ule J, **Zarnack K****, König J** (2015) Intergenic Alu exonisation facilitates the evolution of tissue-specific transcript ends. *Nucleic Acids Res*, doi: 10.1093/nar/gkv956

Murn J, **Zarnack K**, Yang YJ, Durak O, Murphy EA, Cheloufi S, Gonzalez DM, Teplova M, Curk T, Zuber J, Patel DJ, Ule J, Luscombe NM, Tsai LH, Walsh CA, Shi Y (2015) Control of a neuronal morphology program by an RNA-binding zinc finger protein Unkempt. *Genes Dev* 29: 501-512

* (equal contribution) ** (corresponding authors)

POSTTRANSCRIPTIONAL REGULATION FROM A GENOMICS PERSPECTIVE

RNA BIOINFORMATICS

The precise spatial and temporal regulation of gene expression is essential for cellular function. A substantial portion of this regulation happens at the posttranscriptional level, at which a multitude of RNA-binding proteins (RBPs) control the fate and function of each transcript within the cell. By ensuring that diverse proteins are made at the right time and place, the posttranscriptional regulatory network plays a major role in human development and tissue identity, and its disruption is the underlying cause of numerous genetic disorders, with a particular prevalence for neurodegenerative diseases. It is therefore of great importance to understand the molecular mechanisms of posttranscriptional regulation, the responsible regulators and the associated defects.

Recent advances in high-throughput sequencing technologies laid the foundation for a new generation of genome-wide ribonomic approaches that allow the study of most stages of a transcript's life cycle at an unprecedented scale and resolution. The flood of new data types creates an overwhelming demand for custom-tailored computational approaches and opens the opportunity to address biological questions from a new systemic perspective.

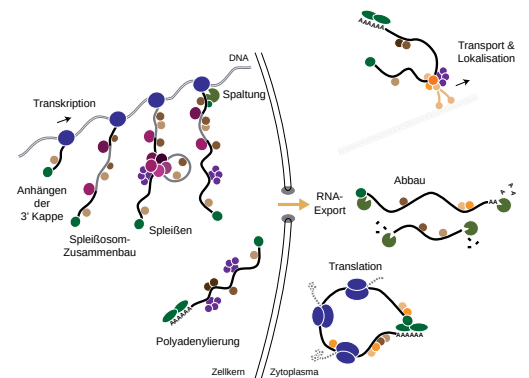
My group uses computational methods to study the posttranscriptional regulatory system on a genomic scale. A main pillar of our work is the computational integration and biological interpretation of genome-wide datasets on RBP function and RNA processing events. For this, we exploit the wealth of publicly available datasets and combine these with first-hand data that are generated in collaboration with several experimental groups. Our aim is to characterize the molecular function of central regulatory RBPs and to describe the underlying principles of critical regulatory decisions. We also investigate the contribution of erroneous transcript processing to human aging and disease.

"Approaching RNA biology from a systemic perspective, I could contribute to our understanding of how RNA-binding proteins control the fate and function of mRNAs in mammalian cells."

Zarnack K*, König J*, Tajnik M, Martincorena I, Eustermann S, Stévant I, Reyes A, Anders S, Luscombe NM, Ule J (2013) Direct competition between hnRNP C and U2AF65 protects the transcriptome from the exonization of Alu elements. *Cell* 152:453-466

König J, Zarnack K, Luscombe NM, Ule J (2012) Protein-RNA interactions: new genomic technologies and perspectives. *Nat Rev Genet* 13:221-221

König J*, Zarnack K*, Rot G, Curk T, Kayikci M, Zupan B, Turner DJ, Luscombe NM, Ule J (2010) iCLIP reveals the function of hnRNP particles in splicing at individual nucleotide resolution. *Nat Struct Mol Biol* 17:909-915



Eine Vielzahl von RNA-bindenden Proteinen führen das mRNA-Transkript durch die verschiedenen Reifungsschritte, die anfangs im Zellkern und danach im Zytoplasma der Zelle stattfinden. Meine Gruppe entwickelt computergestützte Methoden, die dabei helfen, dieses komplexe Regelwerk aus der Perspektive des gesamten Systems zu verstehen.

The complex life of a eukaryotic mRNA. A plethora of RNA-binding proteins (RBPs) guide the mRNA through multiple nuclear and cytoplasmic processing steps, which ultimately determine its fate and function in the cell. My group develops and applies new computational approaches to tackle this complex posttranscriptional regulatory network from a systemic perspective.



bmis.de/Computational_RNA_Biology/aboutus.html

INFRASTRUKTUR

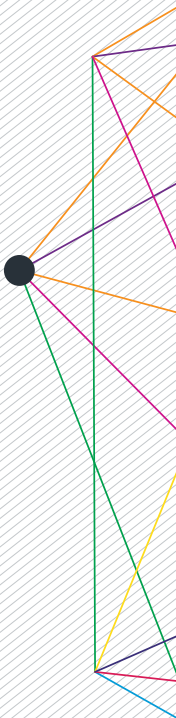
INFRASTRUCTURE

PLATTFORM FÜR WISSENSCHAFT / RESEARCH PLATFORM

Das Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften betreibt neben den in Zentren organisierten Strukturen zwei allgemein genutzte S2 Labore, stellt gemeinsam genutztes Equipment zur Verfügung und betreibt einen generellen Service für die Vorbereitung und Nachbereitung von Laborglaswaren. Das Institut ist außerdem in der Lage, Erstausrüstungen für Nachwuchsgruppenleiter zu stellen, so dass die neuen Mitglieder hier rasch und gut eingebettet ihre Forschung aufnehmen können.

The Buchmann Institute for Molecular Life Sciences' core facilities consist of four specialized centers, and two S2 laboratories that provide shared equipment and general laboratory services. The Institute also provides start-up equipment for new junior research group leaders, allowing them to establish their labs quickly and get started with their research.

BCO
BMLS CENTER
FOR OPTOGENETICS



FCAM
FRANKFURT CENTER FOR
ADVANCED LIGHT MICROSCOPY

**SIGNAL
INTEGRATION**

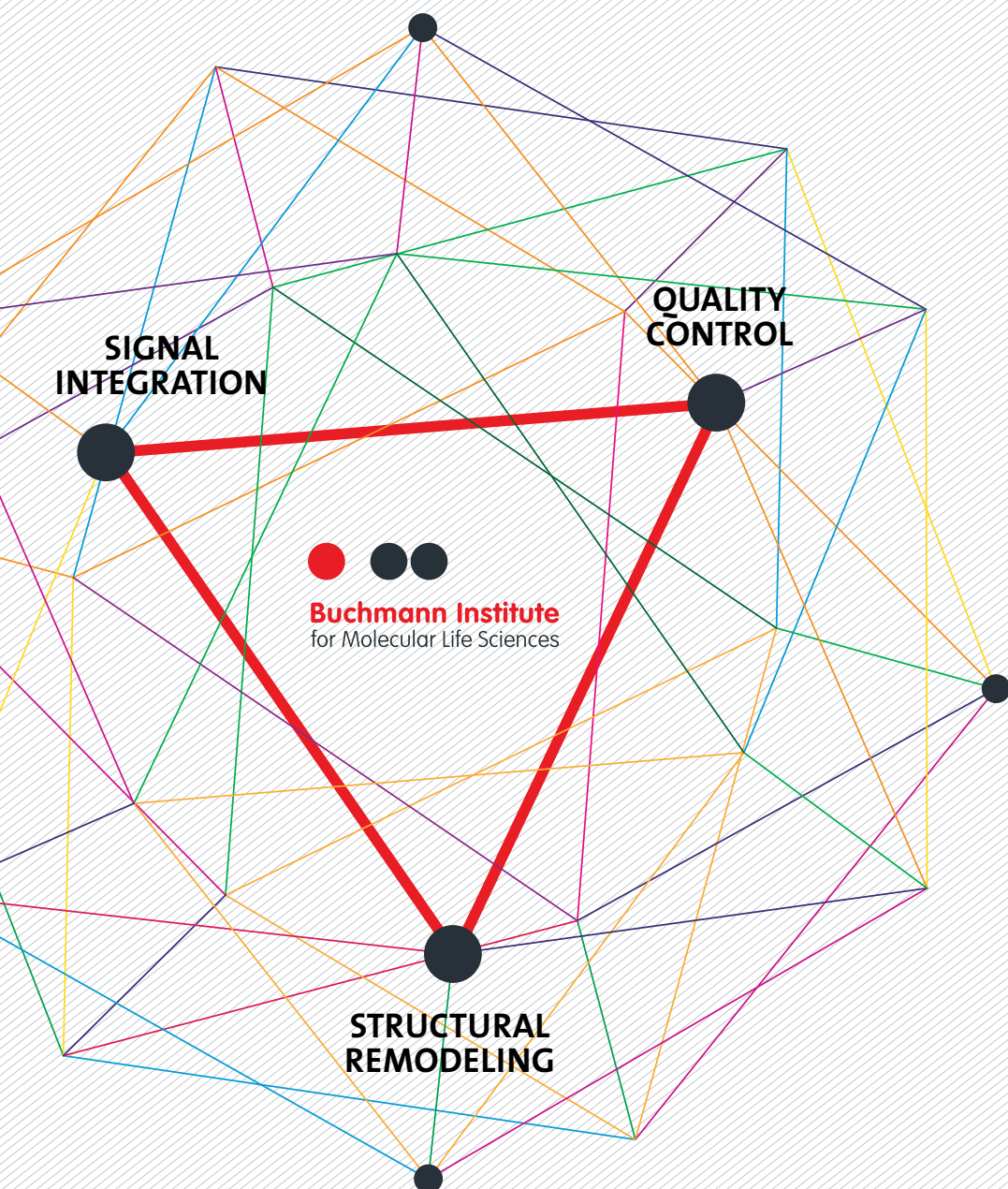
**QUALITY
CONTROL**


Buchmann Institute
for Molecular Life Sciences

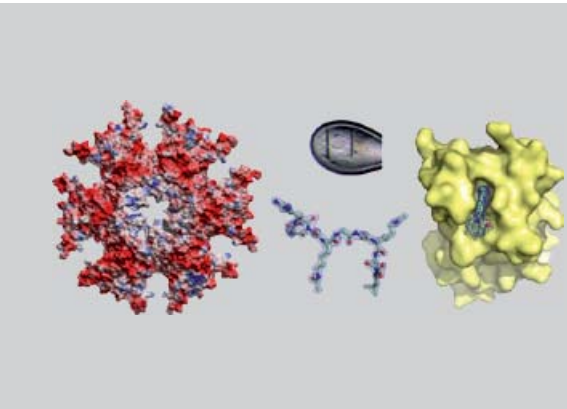
BCS
BMLS CENTER OF
STRUCTURAL BIOLOGY

**STRUCTURAL
REMODELING**

FCEM
FRANKFURT CENTER
FOR ELECTRON MICROSCOPY

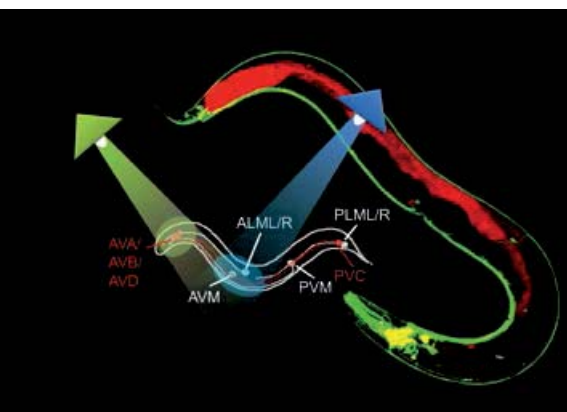


INFRASTRUKTUR



Das Zentrum bietet Beratung und technische Unterstützung bei der Kristallisation und Analyse von Strukturen von Proteinen, Proteinkomplexen und Protein Ligand Interaktionen.

The center provides competent and technical support in the crystallization and analysis of structures of proteins, protein complexes and protein ligand interactions.



Optogenetische Kontrolle von *C. elegans* Neuronen, durch Expression licht-sensitiver Proteine und lokalisierte Belichtung.

*Optogenetic control of neurons in *C. elegans*, by expression of light-sensitive proteins and local illumination.*

BCS

Das BMLS Zentrum für Strukturbiologie, geleitet von Stefan Knapp, unterstützt eine große Anzahl von strukturellen biologischen Projekten, wie zum Beispiel strukturelle Studien an makromolekularen Proteinkomplexen, Entwicklung von effizienten Protein-Expressionssystemen, detaillierte biophysikalische Charakterisierung von molekularen Wechselwirkungen und Entwicklung von Inhibitoren mittels strukturbasiertem Liganden-Design.

The BMLS Center of Structural Biology, headed by Stefan Knapp, supports a large diversity of structural biological and protein biochemical projects, ranging from structural studies of large protein complexes, development of efficient protein expression systems, detailed biophysical characterization of molecular interactions and the development of small molecule inhibitors using structure based rational ligand design.

BCO

Das BMLS Zentrum für Optogenetik wird von Alexander Gottschalk geleitet und unterstützt Forscher der Goethe-Universität, die an der Verwendung von optogenetischen Methoden Interesse haben. Das „Arbeitspferd“ ist der Nematode *C. elegans*, in welchem optogenetische Werkzeuge auf Basis gut charakterisierter Methoden getestet werden können, was von Verhaltensanalysen und Elektrophysiologie bis zur elektronenmikroskopischen Analyse von optogenetisch-induzierten zellulären Veränderungen reicht

The BMLS Center for Optogenetics, headed by Alexander Gottschalk, provides support for researchers at the Goethe University interested in applying or generating optogenetic tools. The „work-horse“ is the nematode *C. elegans*, in which optogenetic tools can be characterized based on simple behaviors, but also by electrophysiology and imaging. A pipeline for analysis of optogenetically induced cellular changes is in place, using high-pressure freezing and electron microscopy.

INFRASTRUCTURE

FCEM

Das Frankfurter Zentrum für Elektronenmikroskopie wird geleitet von Achilleas Frangakis und ist durch seine Ausstattung eine in Deutschland einzigartige universitäre Einrichtung. Mit einem Pool von verschiedenen Elektronenmikroskopen, unter anderem einem der besten Kryo-Elektronenmikroskope weltweit, stellt FCEM den Nutzern modernste Technik und Expertise für die Anwendung von Elektronenmikroskopie in den Lebenswissenschaften zur Verfügung.

The Frankfurt Center for Electron Microscopy, headed by Achilleas Frangakis, is uniquely equipped in the German University landscape. With a significant pool of electron microscopes, including one of the best cryo-electron microscopes worldwide, FCEM provides state-of-the-art equipment and expert support for users to apply electron microscopy in the life sciences at all levels.



Kryo-Elektronenmikroskopie für die Bestimmung von zellulären Strukturen bei hoher Auflösung.

Cryo-electron microscopy for the detection of cellular structures at high resolution.

FCAM

Das Frankfurter Zentrum für moderne Lichtmikroskopie, geleitet von Ernst Stelzer, verfügt über eine Vielzahl moderner Mikroskope für verschiedenste Anwendungen, sowie Computer und Bildverarbeitungsprogramme. Es steht allen Wissenschaftlern der Goethe-Universität zur Verfügung und ein Ausbildungsprogramm für neue Nutzer ist etabliert. Ein Alleinstellungsmerkmal ist die Möglichkeit, mit Lichtscheiben-Fluoreszenzmikroskopen arbeiten zu können, die neuartige Einblicke in zelluläre Strukturen geben.

The Frankfurt Center for Advanced Light Microscopy, headed by Ernst Stelzer, provides a range of modern microscopes for multiple biological applications, as well as computers and image processing applications. It is open to all scientists of the Goethe University and a training program for new users is in place. A unique feature is the possibility to apply light sheet-based fluorescence microscopes for receiving new insights in cellular structures.



Zwei Mikroskope für Reihenuntersuchungen lebender Proben. Bis zu 1500 biologische Proben können in kurzer Zeit untersucht werden.

Two microscopes for screening live samples. Up to 1500 biological samples can be analyzed in a short time.

DAS INSTITUT THE INSTITUTE

WISSENSWERTES / WORTH KNOWING

Das Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften ist über die ersten 5 Jahre stark gewachsen. 21 Arbeitsgruppen aus den vier Fachbereichen FB 13 (Physik), FB 14 (Biochemie, Chemie und Pharmazie), FB 15 (Biowissenschaften) und FB 16 (Medizin) gehören ihm an. Ca. 180 Menschen aus 25 Ländern arbeiten im Institut und forschen im Bereich der molekularen Lebenswissenschaften.

The Buchmann Institute for Molecular Life Sciences has grown. 21 research groups of four University faculties are part of this endeavor: Faculty 13 (Physics), Faculty 14 (Biochemistry, Chemistry and Pharmacy), Faculty 15 (Biological Sciences) and Faculty 16 (Medicine). Around 180 people from 25 different countries are working in the Institute, promoting research in the area of molecular life sciences.





BUCHMANN INSTITUTE FOR MOLECULAR LIFE SCIENCES

EIN WENIG GESCHICHTE



frankfurt institute for
molecular life sciences

2007

Der Exzellenzcluster „Makromolekulare Komplexe“ Frankfurt (CEF) der Goethe-Universität beschließt und beantragt erfolgreich den Bau eines eigenen Forschungsgebäudes.

The Institute is founded as part of the Cluster of Excellence Macromolecular Complexes (CEF) at Goethe University shortly after the German Council of Science and Humanities had recommended the funding of a research building for the Cluster.

2008

Der maßgeschneiderte Forschungsbau nimmt auf Papier Gestalt an. Zu diesem Zeitpunkt läuft das Projekt unter dem Namen „Frankfurt Institut für Molekulare Lebenswissenschaften“ (FMLS).

The customized research building takes shape on paper. At this time, the Institute operates under the name "Frankfurt Institute for Molecular Life Sciences" (FMLS).

2009

In einer feierlichen Zeremonie wird der Grundstein am Süd-West Ende des Campus Riedberg gelegt. Der emeritierte Professor und frühere Vizepräsident der Goethe-Universität Jürgen Bereiter-Hahn leitet das Bauprojekt auf Seiten der Universität.

The foundation stone is laid in a festive ceremony at the designated area on the South Western edge of Riedberg Campus. Goethe University's Emeritus Professor and former Vice-President Jürgen Bereiter-Hahn leads the building project from the University side.

2009 – 2013

Ivan Dikic leitet das Institut als wissenschaftlicher Direktor zusammen mit Volker Dötsch als Vizedirektor und Kerstin Koch als Institutsmanagerin. Ernst Stelzer unterstützt das Team als Vizedirektor von 2012 – 2013.

Ivan Dikic heads the Institute as Scientific Director together with Volker Dötsch as Vice Director and Kerstin Koch as the Institute Manager. Ernst Stelzer supports the team as Vice-Director 2012 – 2013.

A BIT OF HISTORY

2011

Die Gruppen von Amparo Acker-Palmer, Achilleas Frangakis, Paola Fucini, Alexander Gottschalk, Alexander Heckel, Martin Pos, Andreas Reichert, Ernst Stelzer und Martin Vabulas ziehen im August 2011 in das „FMLS“ ein. Das Institut bietet nun auf 3000 m² Platz für 180 Forscherinnen und Forscher. 70% dieser Fläche sind für hochmodern eingerichtete Labore genutzt.

The groups of Amparo Acker-Palmer, Ivan Dikic, Achilleas Frangakis, Paola Fucini, Alexander Gottschalk, Alexander Heckel, Klaas Martinus Pos, Andreas Reichert, Ernst Stelzer, and Martin Vabulas, move into the "FMLS" in August 2011. The Institute now offers work space for 180 scientists on more than 3000 m², of which 70% are equipped as state-of-the-art laboratories.



Achilleas Frangakis, Paola Fucini, Ernst Stelzer, Amparo Acker-Palmer, Andreas Reichert, Ivan Dikic, Volker Dötsch, Alex Heckel, Martin Pos, Alexander Gottschalk

2012

Zu Ehren seines Stifters Dr. h.c. Josef Buchmann und seiner Frau Bareket Buchmann erhält das Institut den Namen „Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften“ (BMLS). Die feierliche Zeremonie findet im August 2012 statt.

The Institute is renamed "Buchmann Institute for Molecular Life Sciences" (BMLS) to honor the Frankfurt businessman and patron Dr. h.c. Josef Buchmann and his wife Bareket Buchmann, which was festively commemorated in August 2012.



Werner Müller-Esterl, Bareket und Josef Buchmann, Petra Roth



EIN WENIG GESCHICHTE



Paola Fucini



Anja Sälzer



Andreas Reichert

2012

Christian Pohl und Martin Grininger kommen ans Institut und bauen ihre unabhängige Forschungsgruppe auf. Paola Fucini ist die erste Gruppenleiterin, die das BMLS verlässt. Sie geht ans Institut CIC bioGUNE, Biskaia in Bilbao, Spanien.

Christian Pohl and Martin Grininger join the Institute and start their independent research groups. Paola Fucini is the first research group leader to leave the BMLS; she accepts a PI position at CIC bioGUNE, Biskaia in Bilbao, Spain.

2013

Ein neuer Gruppenleiter zieht mit seiner Forschungsgruppe ein: Robert Ernst

A new research group moves in: Robert Ernst.

2014

Enrico Schleiff, Vizepräsident der Goethe-Universität, wird zum wissenschaftlichen Direktor des BMLS gewählt und übernimmt das Amt im Januar. Anja Sälzer wird Managerin des BMLS und arbeitet seither eng mit Enrico Schleiff zusammen. Mit Masato Akutsu, Anja Bremm und Kathi Zarnack starten gleich drei neue Gruppenleiter ihre unabhängigen Forschungsgruppen am Institut. Das BMLS erhält durch das Präsidium den Status eines fachbereichsunabhängigen Forschungsinstituts der Goethe-Universität. Volker Dötsch und Alex Heckel werden BMLS Gruppenleiter mit Sitz außerhalb des Instituts. Andreas Reichert ist der zweite Gruppenleiter, der das BMLS verlässt. Er nimmt einen Ruf als Direktor des Institut für Biochemie und Molekularbiologie I an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf an.

Enrico Schleiff, Vice President of the Goethe University, is elected BMLS Scientific Director and takes over in January 2014. Anja Sälzer is BMLS Manager, working closely with Enrico Schleiff. Masato Akutsu, Anja Bremm and Kathi Zarnack establish their first independent research groups. The BMLS obtains the status of a faculty-independent research institute by decision of the Executive Board of the Goethe University. Volker Dötsch and Alex Heckel join BMLS as affiliated members. Andreas Reichert is the second BMLS research group leader to leave the Institute; he accepts a position as Director of the Institute for Biochemistry and Molecular Biology I at the Heinrich-Heine University Düsseldorf.

A BIT OF HISTORY

2015

Martin Grininger, BMLS Gruppenleiter seit 2012, wird im Juni zum Vizedirektor des BMLS ernannt und leitet das Institut derzeit zusammen mit Enrico Schleiff. Misha Kudryashev startet seine Forschungsgruppe als Gruppenleiter am Max-Planck Institut für Biochemie und Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften. Stefan Knapp wird an die Goethe-Universität und das BMLS berufen, Helge Bode und Martin Pos werden BMLS Gruppenleiter mit Sitz außerhalb des Instituts.

Martin Grininger, BMLS group leader since 2012, is appointed BMLS Vice Director in June and now heads the institute together with Enrico Schleiff. Misha Kudryashev establishes his research group at the Max Planck Institute of Biophysics and the Buchmann Institute for Molecular Life Sciences. Stefan Knapp is recruited as BMLS member, and Helge Bode and Martin Pos join BMLS as affiliated members.

2016

Gerhard Hummer und Harald Schwalbe werden BMLS Gruppenleiter mit Sitz außerhalb des Instituts.

Gerhard Hummer and Harald Schwalbe join BMLS as affiliated members.



Buchmann Institute
for Molecular Life Sciences

ZAHLEN UND FAKTEN

DIE MENSCHEN

• Nationen	25
• Forschergruppen	21
• Forscherinnen/Forscher	180
• Administration	1,1

DIE FORSCHUNG

• Publikationen (während BMLS Mitgliedschaft)	456
• Promotionen 2015	24

DAS GEBÄUDE

• Bauzeit	2 Jahre
• Baukosten	24,6 Mio. Euro
• Geräte Investitionen seit 2011	6,3 Mio. Euro
• Bürofläche	675 m ²
• Laborfläche	1575 m ²
• Seminarräume, Sonstige	750 m ²
• Garten	315 m ²

WISSENSWERTES

• Entfernung zum Kindergarten „Kairos“	230 m
• Entfernung zur Mensa „Darwins“	150 m
• Entfernung zur Mensa „Pi x Gaumen“	280 m
• U-Bahn Station „Campus Riedberg“	750 m
• U-Bahn Station „Niederursel“	950 m
• Nächste Parkmöglichkeit	50 m
• Entfernung zum Flughafen	23 km
• Nächste Einkaufsmöglichkeit	850 m
• Einkaufszentrum „Nordi“	4 km
• Shoppingmeile Innenstadt „Zeil“	10 km
• Stadtzentrum Frankfurt	10 km/20 Min.
• Naherholungsgebiet Taunus	21 km/30 Min.
• Entfernung zum „Feldberg“	25 km
• Nächstes Fitnessstudio	800 m
• Typisches Frankfurter Lokal „Zum Lahmen Esel“	750 m
• Nächstes Fußball Stadion, Sitz der „Frankfurter Eintracht“ (Commerzbank Arena)	14 km
• Schwimmbad „Titus Therme“	4 km
• Nächstes Freibad (Eschersheim)	3 km
• Nächster Badensee „Waldsee“ (Langen)	30 km
• Entfernung zum Meer	450 km
• MPI für Biophysik	450 m
• MPI für Hirnforschung	450 m
• Bester Skyline-Blick	Labore 3. Stock, Südseite
• Nächstes Gewächshaus	50 m
• Beste Brombeerbüsche	direkt vor der Tür
• Nächste Möglichkeit zum Grillen	Innenhof

NUMBERS AND FACTS

PEOPLE

• Nations	25
• Research groups	21
• Scientists	180
• Administration	1,1

SCIENCE

• Publications (during BMLS membership)	456
• Graduations 2015	24

BUILDING

• Construction time	2 years
• Construction costs	24,6 million Euro
• Investment in equipment	6,3 million Euro
• Office space	675m ²
• Lab space	1575m ²
• Seminar rooms, others	750m ²
• Garden	315m ²

WORTH KNOWING

• Next kindergarden, "Kairos"	230 m
• Next canteen, "Darwins"	150 m
• Canteen "Pi x Gaumen"	280 m
• Train station "Campus Riedberg"	750 m
• Train station "Niederursel"	950 m
• Next parking	50 m
• Airport	23 km
• Next shopping	850 m
• Next shopping mall, "Nordi"	4 km
• Shopping mile "Zeil", city center	10 km
• City center Frankfurt	10 km
• Recreation area Taunus (Königstein)	21 km
• Distance to "Feldberg"	25 km
• Next gym	800 m
• Next typical local tavern "Zum Lahmen Esel"	750 m
• Next football stadium hosting "Frankfurter Eintracht" (Commerzbank Arena)	14 km
• Next indoor pool "Titus Therme"	4 km
• Next open air swimming pool (Eschersheim)	3 km
• Next lake ("Waldsee" Langen)	30 km
• Next ocean	450 km
• MPI of Biophysics	450 m
• MPI for Brain Research	450 m
• Best skyline view	3rd floor labs, south
• Next greenhouse	50 m
• Best blackberry bushes	across the street
• Next BBQ possibility	courtyard

AUSGESUCHTE AUSZEICHNUNGEN UND WICHTIGE FÖRDERUNGEN

SEIT 2011

2016

Masato Akutsu
Anja Bremm
Ivan Dikic
Ernst Stelzer
Ernst Stelzer

„Experiment“ Grant, Volkswagen Foundation
Young Scientist Award, Adolf Messer Foundation
SFB 1177
The Lennart Philipson Award 2016, EMBL
LSFM4LIFE Award, EU Project

2015

Amparo Acker-Palmer
Ivan Dikic
Ivan Dikic
Alexander Gottschalk
Gerhard Hummer
Misha Kudryashev
Harald Schwalbe

ERC Advanced Grant
Membership of Academia Europaea
SGRF Excellence in Science Award
SPP 1926
Kenneth S. Pitzer Lecturer, University of California, Berkeley
Sofja Kovalevskaja Grant, Humboldt Foundation
Szent-Györgyi Albert lecturer, Budapest

2014

Amparo Acker-Palmer
Amparo Acker-Palmer
Anja Bremm
Ivan Dikic
Ivan Dikic
Ivan Dikic
Alex Heckel
Stefan Knapp/Susanne Müller-Knapp
Enrico Schleiff
Harald Schwalbe
Ernst Stelzer
Ernst Stelzer

Max-Planck Fellow
Membership of Academia Europaea
Emmy Noether Fellowship
Valley Foundation Visiting Professor at Harvard Medical School
Human Frontier Science Program (HSFP) – Program Grant
LOEWE Focus Program „UB-Networks“
Speaker of Research Training Group CLiC
Rita and John Cornforth Award of the Royal Society of Chemistry
Spiridon Brusina Medal of the Croatian Natural Sciences Society
„Scientist of the Year“ of Kassel Foundation, Goethe University
Honorary Fellow of the Royal Microscopical Society
Carl Zeiss Lecture 2014 of the German Society for Cell Biology

2013

Helge Bode
Helge Bode
Ivan Dikic
Ivan Dikic
Ivan Dikic
Christian Pohl
Martin Pos

ERC Starting Grant
LOEWE Focus Program „IPF“
Ernst Jung Prize for Medicine
Leibnitz Prize 2013
William C. Rose Award
Marie Curie Actions – International Incoming Fellowship
Human Frontier Science Program (HSFP) – Program Grant

SELECTED AWARDS AND MAJOR GRANTS

SINCE 2011

2012

Amparo Acker-Palmer
Amparo Acker-Palmer
Volker Dötsch
Robert Ernst
Martin Grininger
Martin Pos
Enrico Schleiff
Enrico Schleiff
Harald Schwalbe
Martin Vabulas

Member of the German Academy of Sciences Leopoldina
Gutenberg Forschungskolleg Fellowship
Reinhart Koselleck Project (DFG)
Emmy Noether Fellowship
Lichtenberg Professorship of the Volkswagen Foundation
Pfizer Europe Aspire Award – Antimicrobial Resistance
SPOT ITN Grant, EU
Elected Co-Director of UniWIND
Coordinator of Network of German NMR Centres
ERC Starting Grant (Consolidator Track)

2011

Amparo Acker-Palmer
Volker Dötsch
Harald Schwalbe

LOEWE Focus Program „NeFF“
EMBO membership
SFB 902

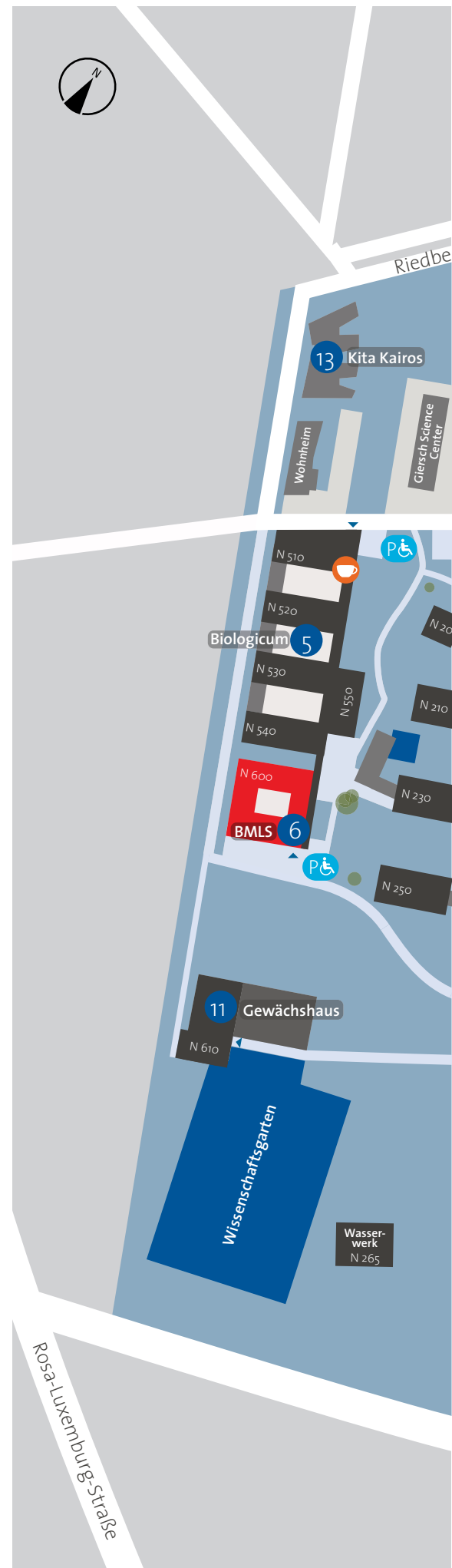
(2010)

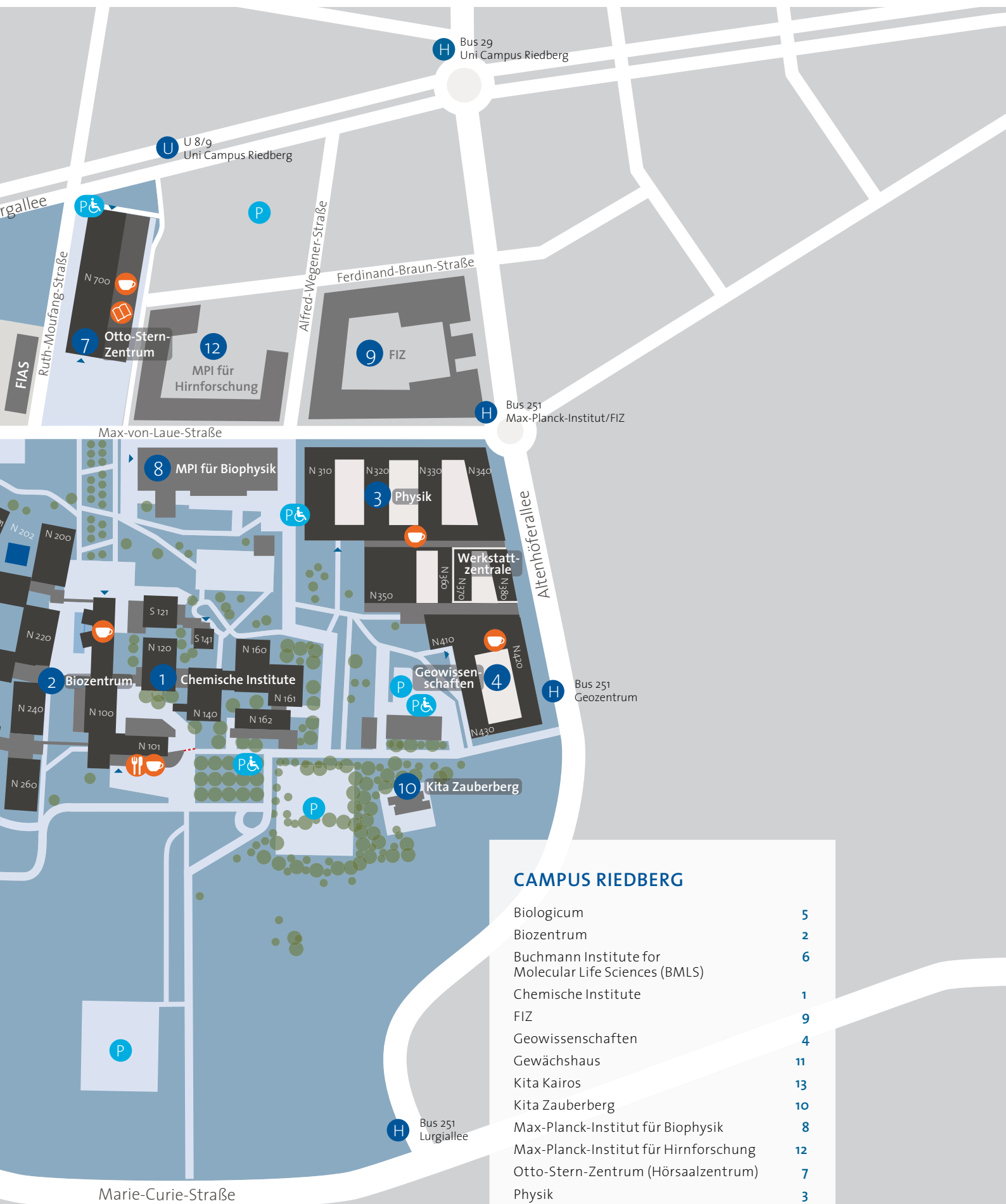
Achilleas Frangakis
Alexander Gottschalk

ERC Starting Grant
Heisenberg Professorship

LAGEPLAN CAMPUS RIEDBERG

MAP OF RIEDBERG CAMPUS





CAMPUS RIEDBERG

Biologicum	5
Biozentrum	2
Buchmann Institute for Molecular Life Sciences (BMLS)	6
Chemische Institute	1
FIZ	9
Geowissenschaften	4
Gewächshaus	11
Kita Kairos	13
Kita Zaubenberg	10
Max-Planck-Institut für Biophysik	8
Max-Planck-Institut für Hirnforschung	12
Otto-Stern-Zentrum (Hörsaalzentrum)	7
Physik	3

--- Schranke ► Eingang

IMPRESSUM

IMPRINT

HERAUSGEBER / PUBLISHER

Buchmann Institute for Molecular Life Sciences (BMLS)
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
Max-von-Laue-Str. 15
60438 Frankfurt am Main
Tel: 069 798 42501
Email: office@bmls.de
www.bmls.de

DIREKTOR DES BMLS V.I.S.D.P. / BMLS DIRECTOR

Prof. Dr. Enrico Schleiff

REDAKTION / EDITORIAL

Prof. Dr. Enrico Schleiff, BMLS Direktor
Prof. Dr. Martin Grninger, BMLS Vizedirektor
Anja Sälzer, BMLS Managerin

DESIGN UND KONZEPTIONELLE BERATUNG / DESIGN AND CONCEPTIONAL ADVICE

rotating views and images
antes & merkle . Gestalter, Darmstadt

FOTOGRAFIEN / PHOTOGRAPHY

Alex Schwander, Uwe Dettmar, Gunter Regge, Mitarbeiter des BMLS

DRUCK / PRINT

Schmidt printmedien GmbH

STAND / STATUS

Juni 2016

FOTOGRAFIEN / PHOTOGRAPHY

Titel / [Cover](#)

"Science at BMLS" Art design (Enrico Schleiff):

Nuclei of two different neuronal populations that conform the layered structure in the developing cortex in a mouse embryo (green and magenta). The red color shows the microfilaments of all the cortical neurons (Acker-Palmer group)

BMLS building (Uwe Dettmar)

Seite / [Page](#) 11

Portrait Buchmann (Uwe Dettmar)

Seite / [Page](#) 15

"Direction BMLS" (Jan Gajewski)

Seite / [Page](#) 21 ff

Floor plan, BMLS 3rd floor, BMLS building outside and inside (Uwe Dettmar)

Seite / [Page](#) 26

"Frankfurt highway at night" (Gunter Regge)

Seite / [Page](#) 32

Fluorescent molecules (Heckel group/Uwe Dettmar)

Seite / [Page](#) 34 ff

Crystal structure of salmonella toxic protein in complex with human protein (Dikic group)

C. Elegans cytogenesis (Pohl group)

Golgi-apparatus (Bremm group)

Seite / [Page](#) 36

With microRNA filled vesicles, Electron Tomography (Frangakis group)

Seite / [Page](#) 84 ff

BMLS building (Uwe Dettmar)

"Founding Members" (Uwe Dettmar)

"Renaming Ceremony" (Uwe Dettmar)

Rückseite / [Cover back side](#)

"Lab work" Art design (Enrico Schleiff):

Tribolium, Light Sheet Microscopy (Stelzer group)

Girl at microscope (Stelzer Group)

Portraits / [Portraits](#)

Alex Schwander, Uwe Dettmar, Gunter Regge

Herzlichen Dank an alle, die uns bei der Erstellung der Broschüre tatkräftig unterstützt haben!

We would like to express our heart-felt thanks to all those, who supported us in the preparation of the brochure!

