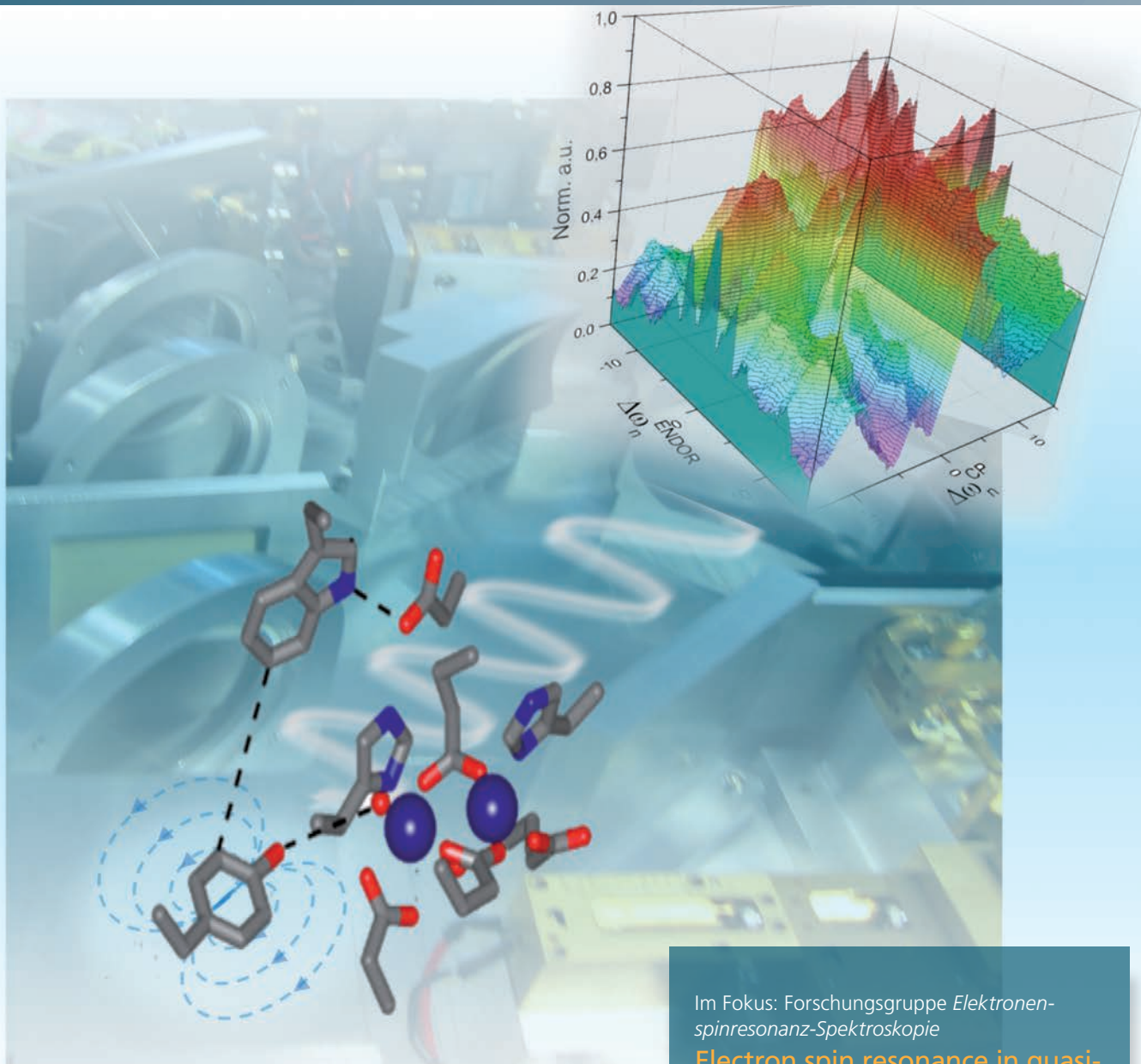




Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

# MPIbpc NEWS

20. Jahrgang | April 2014



Im Fokus: Forschungsgruppe *Elektronen-  
spinresonanz-Spektroskopie*

**Electron spin resonance in quasi-  
optical regime**

Aktuelle Pressemitteilungen

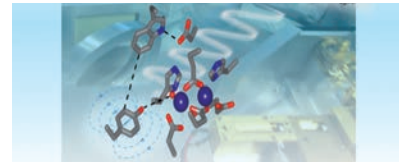
**Bundesverdienstkreuz für  
Mary Osborn**



# INHALT

## 3 Electron spin resonance in quasi-optical regime

Im Fokus: Forschungsgruppe *Elektronenspinresonanz-Spektroskopie*



## 9 Innovationspreis der deutschen Wirtschaft 2014 geht an Abberior Instruments GmbH

Ausgründung der Abteilung *NanoBiophotonik* ausgezeichnet



## 10 Mary Osborn erhält Bundesverdienstkreuz

Bundesbildungsministerin Johanna Wanka ehrte Mary Osborn mit dem Bundesverdienstkreuz



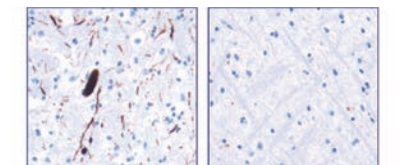
## 12 Molekulare Partnerwahl ist keine Formsache

Der molekulare Helfer Hsp90 beeinflusst das Verklumpen von Nervenzellen



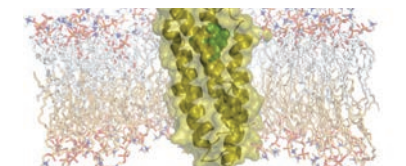
## 15 Wirkstoff Anle138b soll Marktreife erlangen

Der von Christian Griesinger mit entdeckte Wirkstoffkandidat ist auf dem Weg zum Medikament



## 16 Struktur von Cholesterin-Transporter entschlüsselt

Molekularer Transporter TSPO konnte mittels NMR-Spektroskopie im atomaren Detail erforscht werden

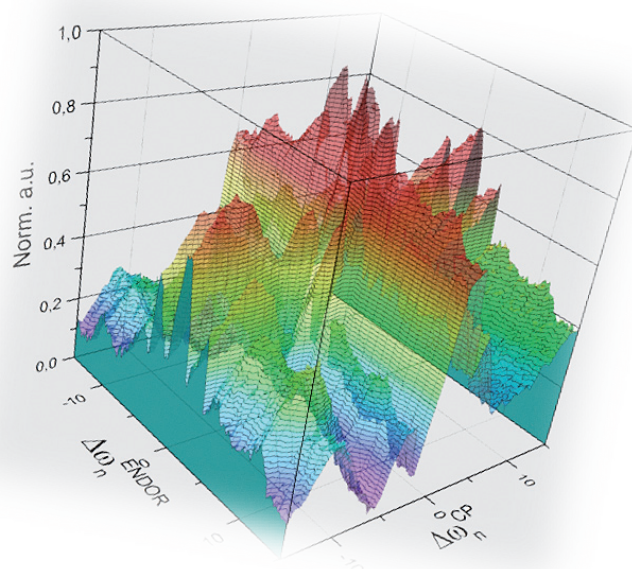


## 18 Kleinkunsthöhne für Künstler offen



## 19 Christian Griesinger wird Akademiemitglied





# Electron spin resonance in quasi-optical regime

Marina Bennati, Karin Halbmaier, Thomas Nick, Roberto Rizzato, and Igor Tkach

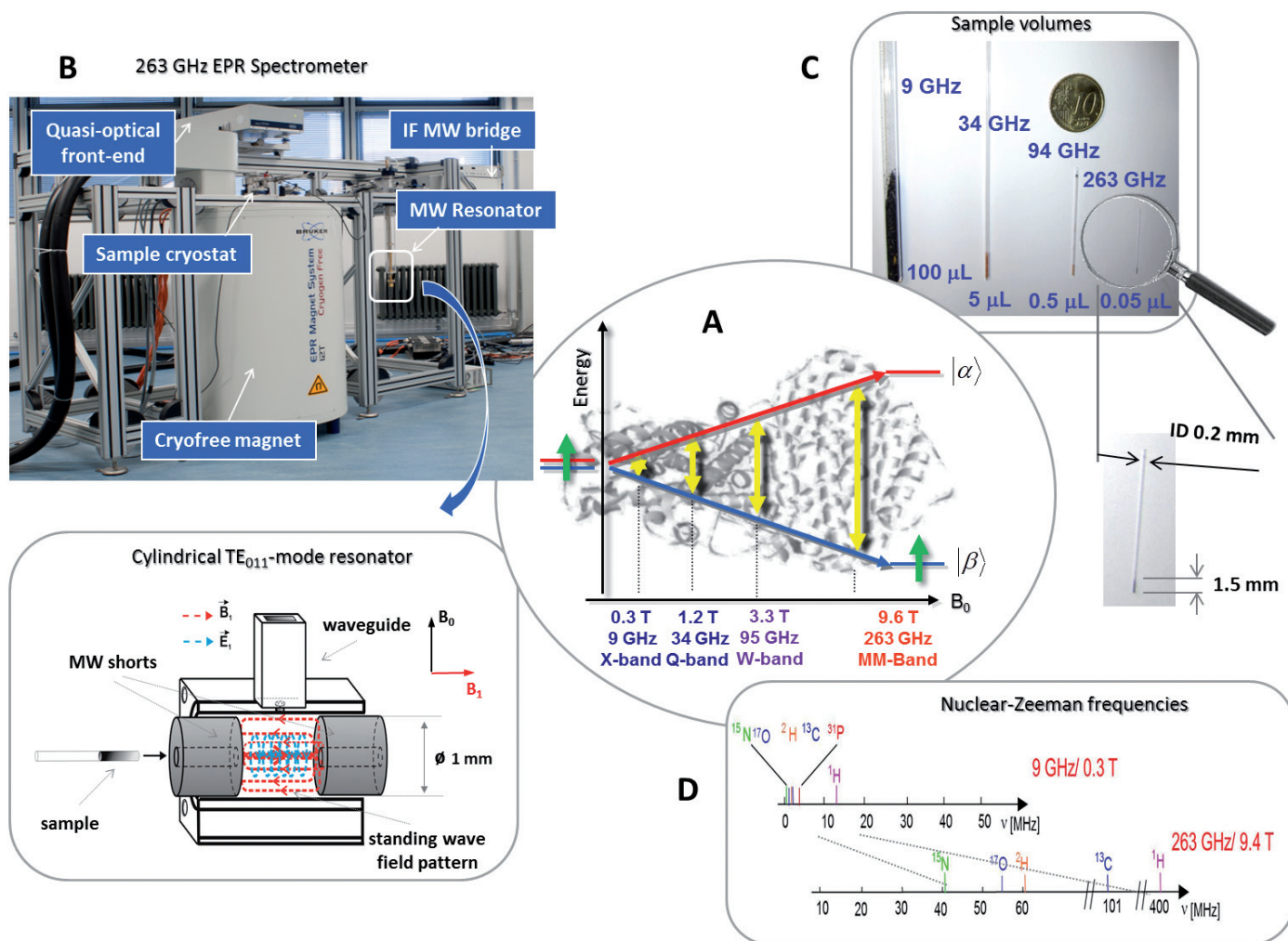
When molecules or ions carry unpaired electrons, they possess an intrinsic microscopic magnetic moment that can be oriented by an external magnetic field. Additional on-resonant irradiation with electromagnetic waves can change the alignment of these so-called paramagnetic centers in the field. The absorbed energy depends in great detail on the environment and can be used to study a molecular structure from atomic up to nanometer scale. The experiment is denoted electron spin resonance (ESR and EPR). For instance, one can monitor local and global structural changes within large protein complexes by detecting the distance between two paramagnetic centers that are either naturally occurring or introduced by site selective mutagenesis.

In magnetic resonance, sensitivity and resolution substantially increase with the strength of the applied magnetic field. However, this trend has always been limited by available technology. For paramagnetic centers, medium size magnetic fields (up to ~ 10 Tesla) produce energy splitting in the millimeter and submillimeter wave range (Fig. 1A), a regime where sophisticated semiconductor technology is required

to produce coherent microwave sources, fast switches, and detectors. For the millimeter range, this technology became available in the 1980s and 1990s<sup>1</sup>. Instead, the submillimeter wave range still poses a great challenge and suitable approaches for spectrometer design and sample handling have been under development. At the end of 2011, we installed a prototype EPR spectrometer operating at 263 GHz/10 Tesla (Figure 1B). The frequency resolution is increased by a factor of ~ 30 as compared to standard EPR instruments (9 GHz/0.3 Tesla). The design of this spectrometer utilizes the most recent achievements in the submillimeter wave technology, such as quasi-optical beam propagation and state-of-the-art microwave emitting diodes and frequency multipliers. The sample under investigation is mounted inside a microwave resonator (Fig. 1B inset), the efficiency of which determines the time resolution (in *nanosecond* time scale) and sensitivity of the EPR spectrometer. The resonator generates microwave standing waves at the sample position, thus enhancing the microwave field strength and, subsequently, also the detected signal by several orders of magnitude. The

quality factor  $Q$  at 263 GHz can reach values up to 1000-5000 (depending on the dielectric properties of the sample) corresponding to enhancement factors proportional to  $\sqrt{Q}$ . The electromagnetic mode in the resonator is a cylindrical  $TE_{011}$  that supports microwave standing waves of nearly half-wavelength dimensions. Accordingly, the size of the resonator scales with the irradiated wavelength and, at 263 GHz, reaches submillimeter dimensions (< 1 mm). Therefore, the sample size reduces to 0.3-0.2 mm diameter only, which corresponds to an effective sample volume close to 50 nL. An illustration of the sample dimensions as a function of EPR frequency is given in Fig. 1C. The enhanced absolute sensitivity opens up new application fields in biochemistry and biology not amenable to date due to limited sample amount. Besides an increase of sensitivity and resolution for EPR detection, high fields and frequencies also provide substantial resolution in the detection of magnetic nuclei, which are coupled to the electron spins (Fig. 1D). This aspect is of utmost importance to develop methods combining EPR and NMR techniques.





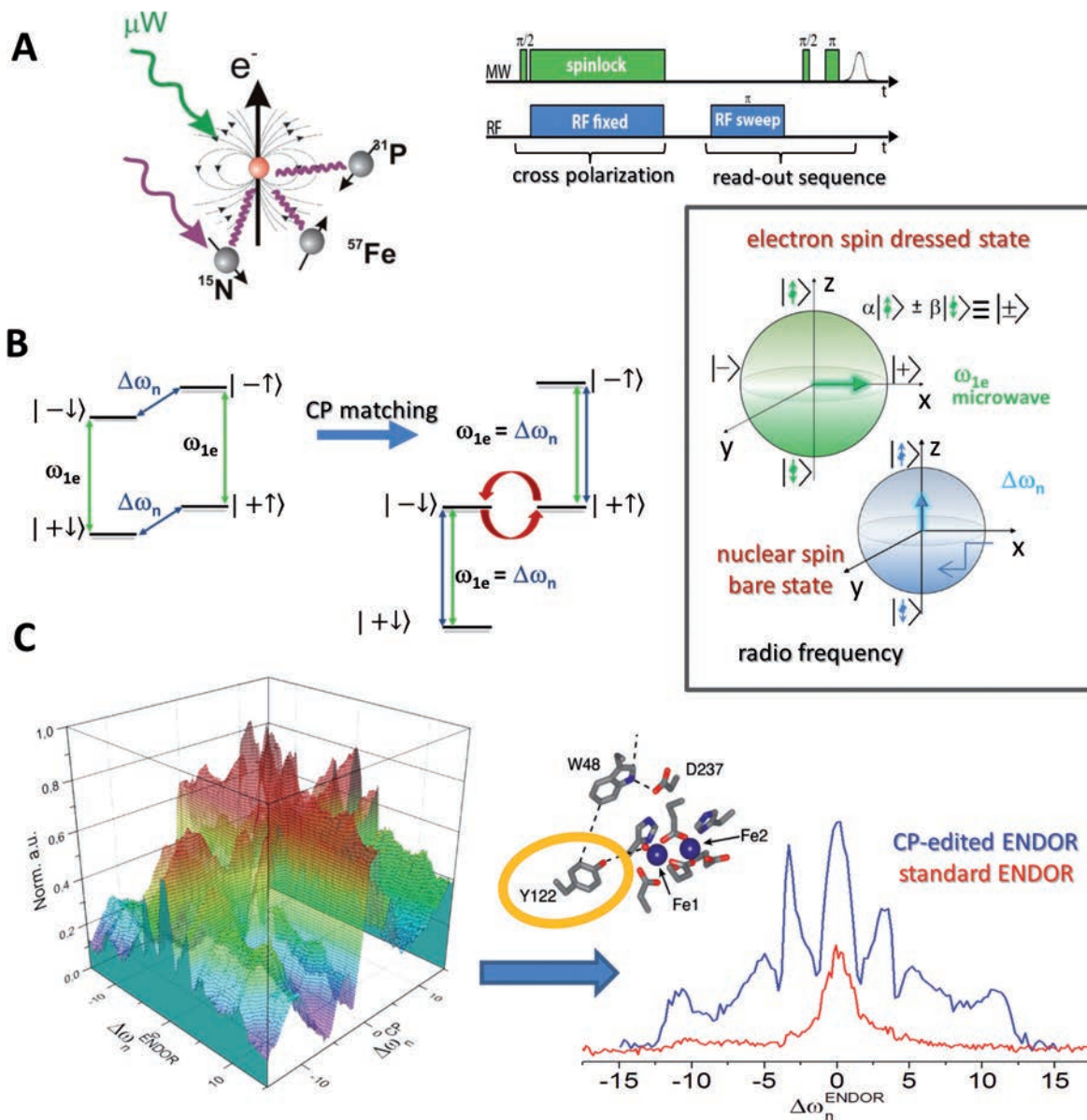
**Fig. 1.** (A) Diagram representing typical EPR frequencies as a function of the applied magnetic field. (B) 263-GHz EPR spectrometer (Bruker GmbH) installed at the MPIbpc. The most important components are marked. The typical  $TE_{011}$ -mode resonator design is described in the inset. (C) Capillary tubes for EPR at different frequencies and corresponding samples volumes. (D) Resonance frequencies of typical nuclei detected by NMR at low and high fields, corresponding to EPR frequencies of 9 versus 263 GHz.

### High sensitivity detection of magnetic nuclei (ENDOR)

The magnetic moment of an electron spin is about three orders of magnitude larger than in magnetic nuclei. Correspondingly, the intensity of an EPR line exceeds the one of an NMR line by the same factor. If magnetic nuclei interact with paramagnetic centers (for instance nuclei in the binding site of a paramagnetic cofactor) the NMR signal can be detected with much larger sensitivity through the electron spin by irradiation with microwaves and radio frequencies under specific conditions (Fig. 2A). This experiment, called ENDOR (*electron-nuclear double resonance*), has been playing a fundamental role in a variety of applications, from material science (semiconductor physics), quantum computing up to biochemistry and, most recently, spin imaging. However, the

efficiency of standard ENDOR pulse sequences is quite poor as they function on the time scale of a nuclear and not the electron spin, which is about 3-4 orders of magnitude slower. Recently, we have introduced a new concept to permit *fast* (on the time scale of an EPR experiment) electron-nuclear polarization transfer. The idea is reminiscent of the Hartmann-Hahn experiment<sup>2</sup> in NMR, by which two nuclear spins (for instance  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ ) are concomitantly irradiated at their resonance frequencies to match their energy splitting and to permit fast polarization transfer. This kind of energy matching is not feasible between electron and nuclear spins due to their largely different gyromagnetic ratios. Nevertheless, mismatch in this case can be compensated by the intrinsic hyperfine coupling and proper choice of resonance offsets.<sup>3</sup> In our experiment, called cross-polarization

edited ENDOR (Fig. 2A, right), concomitant microwave and radio frequency irradiation produces transitions between electron spins in a *dressed* state and nuclear spins in their *bare* state (Fig. 2 box). The physical principle is illustrated in Figure 2B. A theoretical description of this experiment, based on density matrix formalism, was developed in collaboration with Shimon Vega, *Weizmann Institute of Science* (Rehovot, Israel). Once nuclear spins are polarized, they can be detected using a standard EPR/ENDOR read out pulse sequence. We found that the experiment substantially improves not only the sensitivity but also the resolution of standard ENDOR methodology<sup>4</sup> and is performed best at high EPR frequencies. Figure 2C illustrates the  $^1\text{H}$  ENDOR spectrum of the stable tyrosyl radical in the protein ribonucleotide reductase from *E. coli*. Whereas stan-



**Fig. 2. (A)** Schematic of an ENDOR experiment. Time sequence for electron-nuclear cross polarization and subsequent detection of the nuclear spin spectrum (CP-ENDOR experiment). A  $90^\circ$  microwave pulse excites the EPR line and a subsequent spin-lock pulse, applied for several  $\mu\text{s}$ , brings the electron spin into a so-called *dressed state*, which interacts via hyperfine coupling with the nuclear spin in its bare state (**B**, box). Energy-levels in the electron dressed state. Simultaneous radio frequency irradiation induces transitions between pairs of states, if specific resonance conditions (matching conditions) are fulfilled.  $\Delta\omega_n$  is the offset for the radio frequency irradiation. Energy differences are in units of angular frequency. Nuclear transitions are finally detected (read out) by a standard ENDOR sequence. (**C**) Right: 94-GHz  $^1\text{H}$  ENDOR spectrum of the stable tyrosyl radical in *E. coli* ribonucleotide reductase recorded with CP versus standard ENDOR under comparable conditions. The spectrum reveals peaks of protons (ring and  $C_\beta$  and hydrogen bonds) coupled to the electron spin of the radical. Left: 3D plot of the CP ENDOR intensities as a function of the radio frequency offset.

standard methodology requires several hours up to days of acquisition time at very low temperatures ( $T < 15$  K), the CP-edited ENDOR experiment delivers a highly resolved spectrum in a small fraction (one order of magnitude) of this time.

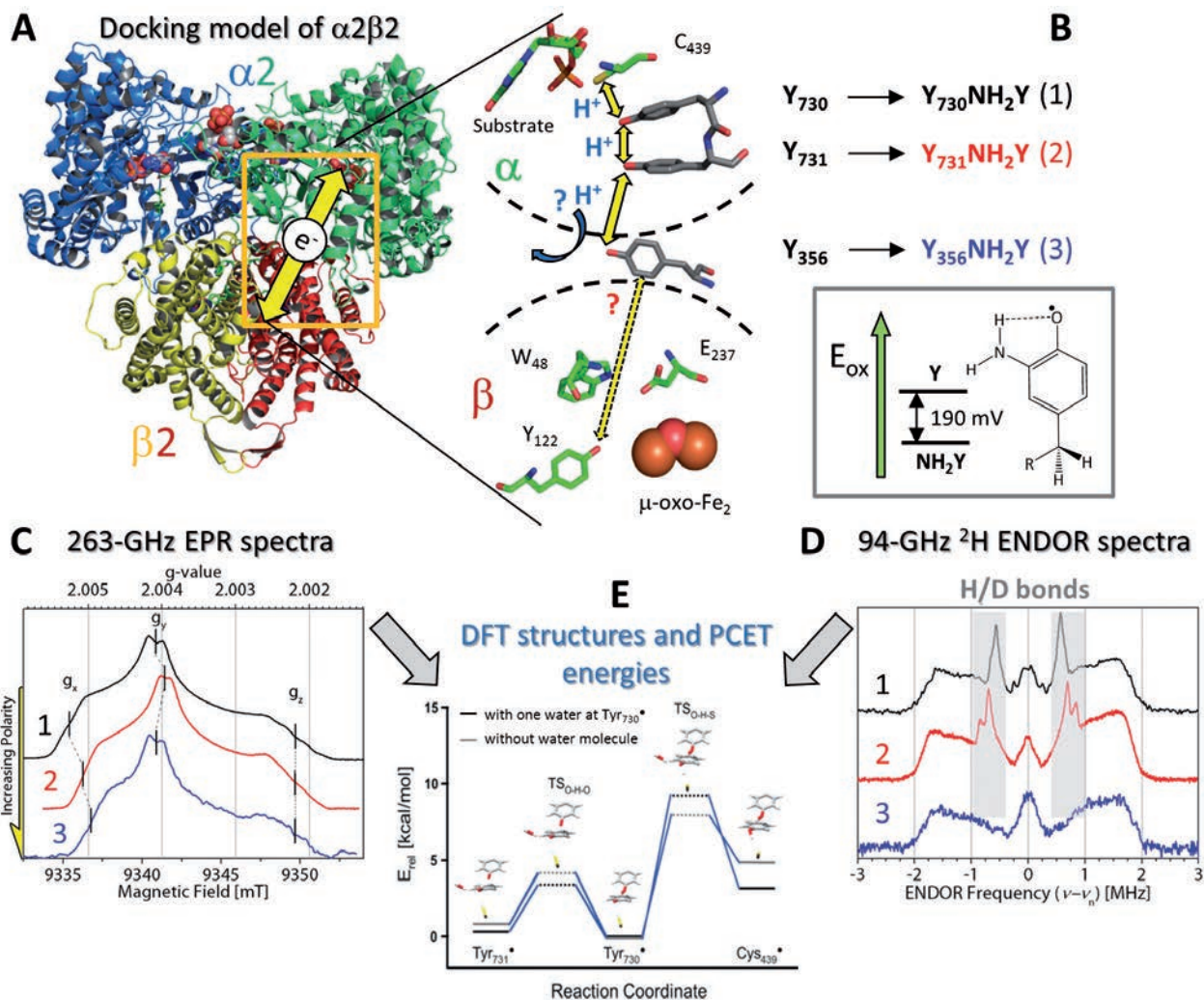
### Intermediates in the PCET of ribonucleotide reductase

In most proteins and enzymes, naturally occurring paramagnetic centers

play a functional role as redox-active intermediates in chemical or electron transfer reactions. In the past decade, it has been recognized that several fundamental enzymatic processes, like for instance photosynthesis, involve proton-coupled electron transfer (PCET) between amino acid radicals. The detailed mechanism of action can be revealed by knowledge of hydrogen bond interactions around these intermediates. One prototype example for

this process is offered by ribonucleotide reductases (RNRs), the enzymes that catalyze the reduction of nucleotides in deoxynucleotides in all living cells, the rate-determining step in DNA biosynthesis (Fig. 3A). Numerous recent studies<sup>5</sup> have demonstrated that short-lived radical intermediates in RNR can be trapped by site-specific incorporation of modified redox-active amino acids (Fig. 3B) functioning as radical traps. In *E. coli* ribonucleotide reductase, three





**Fig. 3.** (A) Docking model of *E. coli* RNR generated from the individual  $\alpha 2$  and  $\beta 2$  crystal structures. Based on this model, the distance from  $Y_{122} \bullet$  in  $\beta$  to the radical initiation site  $C_{439}$  in  $\alpha$  is 35 Å. Inset: Proposed PCET pathway along conserved aromatic amino acids within one  $\alpha\beta$  pair. Electron transfer steps are marked with yellow arrows. (B) Residues shown in grey have been successively mutated with 3-aminotyrosines  $NH_2Y$ , which have a lower oxidation potential than tyrosines (inset). (C) 263-GHz spin-echo detected EPR spectra of the 3-aminotyrosyl radical intermediates 1, 2, and 3 trapped within the first RNR turnover. Shift in  $g_x$ -values reflect different electrostatic environments along the PCET. (D) 94-GHz  $^2H$ -ENDOR spectra (after H/ $^2H$  exchange) of the exchangeable protons in the surrounding (<5 Å) of the radical intermediate. (E) DFT optimized models (~ 200 atom calculation) for the intermediate states and energetics of PCET within an  $\alpha$  subunit (from Ref. 7).

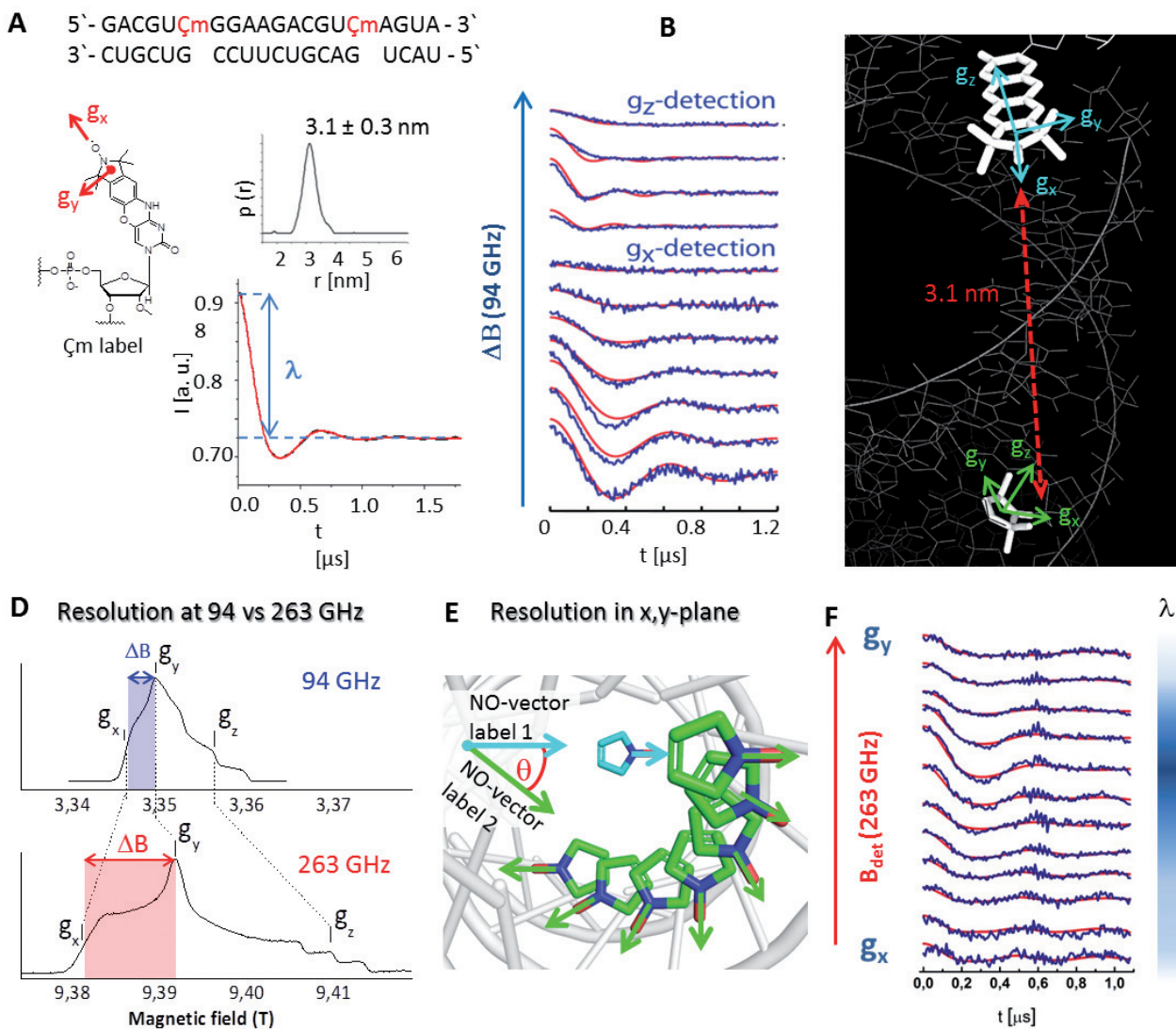
essential tyrosines ( $\beta Y_{356}, \alpha Y_{731}, \alpha Y_{730}$ ) have been proposed to shuttle the electron from  $Y_{122}$  in subunit  $\beta$  to  $C_{439}$  in subunit  $\alpha$ , which in turn initiates catalysis. Using single mutations of Ys to amino tyrosines ( $NH_2Y$ ) at each specific residue (collaboration with JoAnne Stubbe, *Massachusetts Institute of Technology, USA*), each of the radical intermediates could be isolated and hydrogen bonds and local electrostatic interactions could be detected by high-field EPR, as illustrated in Figure 3C.<sup>6-8</sup> The 263 GHz EPR spectra of the three intermediate states ( $NH_2Y \bullet$ ) are characterized by a strong shift in the  $g_x$  value<sup>8</sup>, which is a hallmark for the electropositive environment required to stabilize the electron spin density at the radical. The electropositive charges can be provided by

either hydrogen bonds or positively charged residues or ions. When the radical is trapped at  $NH_2Y_{730} \bullet$  the 94 GHz ENDOR spectra (Fig. 3D) reveal two hydrogen bonds  $Y_{731} \rightarrow NH_2Y_{730} \bullet \rightarrow C_{439}$  directed parallel to the direction of the electron transfer, supporting a parallel PCET model<sup>7</sup>. However, the hydrogen bond chain seems interrupted after residue 731. When the radical intermediate is trapped at  $NH_2Y_{731} \bullet$ , only one hydrogen bond to  $Y_{730}$  is visible. Interestingly, no hydrogen bonds are detected at  $NH_2Y_{356} \bullet$ , consistent with an interruption of the hydrogen bond network between residues  $356 \leftrightarrow 731$ <sup>8</sup>. The precise assignment of the hydrogen bond partners was permitted by a biochemical approach based on double mutants. Additional DFT calculations,

including up to 200 atoms, of energy optimized structures delivered models for the intermediates and their transition states that are well compatible with EPR and ENDOR data (Fig. 3E, collaboration with Frank Neese, MPI for Chemical Energy Conversion).<sup>7,8</sup> Thus, the combination of EPR and DFT data is able to provide an energetic model for the PCET mechanism.

#### Nanometer distances and orientations

Distance measurements in the nanometer range by pulse EPR are emerging as a powerful tool for structural studies on a large variety of biomolecules, i.e. from enzymes<sup>9</sup>, nucleic acids<sup>10</sup> up to aggregating proteins<sup>11</sup>. While we are examining the potential of this technique to various types of applications, we also aim



**Fig. 4.** (A) Model RNA duplex doubly labelled with the rigid spin label  $\zeta\text{m}$  and corresponding 9 GHz dipolar oscillation trace used to extract the inter-spin distance. The distance distribution was obtained from a fit using Tikhonov regularization.  $\lambda$  is the signal intensity (modulation depth). (B) Experimental 94 GHz traces (blue lines) and best fit (red lines) of the duplex. (C) Biradical structure representing the best solution obtained from the 94 GHz experiment. (D) Nitroxide EPR spectra at 94 GHz (top) and 263 GHz (bottom) frequencies illustrating the increased g-factor resolution. (E) Model biradical structures representing systematic change of mutual orientation (angle  $\theta$ ) between label 1 and 2 in the  $x,y$ -plane. (F) 263 GHz dipolar traces of the RNA duplex in (A).

at expanding the information content. At low EPR frequencies (9 or 34 GHz) the method delivers the inter-spin distance and its distribution (Fig. 4A). However, at high EPR frequencies pulse excitation is characterized by a strong selection of molecular orientations, which permits to correlate the mutual orientation of the labels or paramagnetic centers.<sup>9</sup> We have recently developed a new dual mode resonator<sup>12,13</sup> for 94 GHz EPR that is a prerequisite to perform a dual frequency experiment for arbitrarily oriented labels. Moreover, our collaborators Claudia Höbartner (Research Group *Nucleic Acid Chemistry*, MPIIbpc) and Ulf Diederichsen (University of Göttingen) developed labels with restricted mobility<sup>14,15</sup> suited for this methodology. In a model RNA duplex

containing 20 base pairs (Fig. 4A), a *model free* analysis of the 94 GHz data revealed a 3D structure of the biradical, which is consistent with a model RNA structure<sup>16</sup> (Fig. 4B and C). Nevertheless, the uncertainty between the direction of the spin label NO-vectors in  $x,y$ -plane is still quite large, due to the limited resolution in the 94 GHz EPR spectrum among the direction of the  $g_{x,y}$  axes. Resolution can be substantially increased at 263 GHz (Fig. 4D). Initial experiments at this frequency show the expected pronounced dependence in signal intensity by excitation and detection between  $g_x$  and  $g_y$ , which was not visible at 94 GHz (Fig. 4F). Model simulations of label orientations at 94 versus 263 GHz are consistent with the observed field

dependent intensity of the oscillation signal between the resonances at  $g_x$  and  $g_y$ . These are the first electron-electron double resonance data ever reported in this frequency range (work in progress) and we foresee exciting new results and perspectives in this direction.

#### Acknowledgements

We would like to acknowledge other members of our research group (alphabetically), B. Angerstein, N. Enkin, M. Frömel, M. Kasanmascheff, G. Liu, and R. Pievo who have contributed to the presented work in many aspects. Additionally, we are indebted to all facility members of the MPIIbpc, which greatly helped us in our work.

## References

- <sup>1</sup>Bennati M, Prisner T: *Rep Prog Phys* **68**, 411-448 (2005).
- <sup>2</sup>Hartmann SR, Hahn EL: *Phys Rev* **128**, 2042 (1962).
- <sup>3</sup>Rizzato R, Kaminker I, Vega S, Bennati M: *Mol Phys Special Issue* **111**, 2809-2826 (2013).
- <sup>4</sup>Rizzato R, Bennati M: *Phys Chem Chem Phys*, in press (2014).
- <sup>5</sup>Minniham E, Nocera N, Stubbe J: *Acc Chem Res* **46**, 2524-2535 (2013).
- <sup>6</sup>Seyedsayamdost M, Argirevic T, Stubbe J, Bennati M: *J Am Chem Soc* **131**, 15729-15738 (2009).
- <sup>7</sup>Argirevic T, Riplinger C, Stubbe J, Neese F, Bennati M: *J Am Chem Soc* **134**, 17661 (2012).
- <sup>8</sup>Nick T, Lee W, Kossmann S, Neese F, Stubbe J, Bennati M: to be submitted.
- <sup>9</sup>Denysenkov VP, Biglino D, Lubitz W, Prisner TF, Bennati M: *Angew Chem Int Ed* **47**, 1224-1227 (2008).
- <sup>10</sup>Sicoli G, Wachowius F, Bennati M, Höbartner C: *Angew Chem Int Ed* **49**, 6443-6447 (2010).
- <sup>11</sup>Pornsuwan S, Giller K, Riedel D, Becker S, Griesinger C, Bennati M: *Angew Chem Int Ed* **52**, 10290-10294 (2013).
- <sup>12</sup>Tkach I, Bennati M: Dual-mode microwave resonator device and method of electron spin resonance measurement. *European patent EP2486416B1*.
- <sup>13</sup>Tkach I, Sicoli G, Höbartner C, Bennati M: *J Magn Reson* **209**, 341-346 (2011).
- <sup>14</sup>Stoller S, Sicoli G, Baranova TY, Bennati M, Diederichsen U: *Angew Chem Int Ed* **50**, 9743-9746 (2011).
- <sup>15</sup>Höbartner C, Sicoli G, Wachowius F, Gophane D, Sigurdsson S: *J Org Chem* **77**, 7749-7754 (2012).
- <sup>16</sup>Tkach I, Pornsuwan S, Höbartner C, Wachowius F, Sigurdsson S, Baranova T, Diederichsen U, Sicoli G, Bennati M: *Phys Chem Chem Phys* **15**, 3433-3437 (2013).

# Elektronenspinresonanz im quasi-optischen Regime

Ionen oder Moleküle, die ungepaarte Elektronen enthalten, weisen ein magnetisches Moment auf, welches durch ein angelegtes Magnetfeld ausgerichtet werden kann. Zusätzliche resonante Einstrahlung durch ein elektromagnetisches Feld kann die Ausrichtung dieser mikroskopischen Magnete verändern. Bei diesem Prozess wird Energie absorbiert, die entscheidend von der strukturellen und elektronischen Umgebung abhängt. Die sogenannte Elektronenspin-Resonanz (ESR/EPR) kann eingesetzt werden, um die Struktur und Funktion von Molekülen bis hin zu komplexen biologischen Systemen zu untersuchen.

Der Informationsgehalt der ESR steigt mit zunehmender Stärke des angelegten Magnetfeldes an, was gleichzeitig elektromagnetische Strahlung höherer Energie beziehungsweise Frequenz erfordert. Diese Bedingung hat die Entwicklung der Methodik über die Jahre hinweg bestimmt. In jüngster Zeit wurden in der Halbleitertechnologie solche Fortschritte erzielt, dass sie eine Entwicklung von EPR im Submillimeter-Wellenbereich ermöglichten. Ein Prototyp-ESR-Spektrometer mit einer Frequenz von 263 GHz wurde 2011 in unserem Labor installiert. Die Frequenz liegt etwa um den Faktor 30 höher als bei einem herkömmlichen ESR-Spektrometer. Entsprechend (und sogar noch stärker) skalieren die physikalischen Faktoren und Dimensionen im Experiment wie beispielsweise Proben-Volumina, die Mikrowellen-Pulsleistung und die absolute Empfindlichkeit. Zusätzlich dominiert die Stärke des polarisierenden Magnetfeldes fast alle magnetischen Interaktionen, sodass sich neue physikalische Szenarien eröffnen.

Ein fundamentales Experiment in der ESR-Spektroskopie besteht in der hochempfindlichen Detektion magnetischer Kerne über ihre Kopplung mit ungepaarten Elektronen (ENDOR oder *electron-nuclear double resonance*). Diese Methode gewinnt an Empfindlichkeit und Auflösung bei steigenden Magnetfeldern, allerdings wird die Effizienz durch zunehmende Relaxationszeiten geringer. Vor Kurzem haben wir ein

Experiment durchgeführt, bei dem der Polarisationstransfer zwischen Elektronen- und Kernspins auf ein in der ESR kaum erforschtes physikalisches Prinzip zurückgreift: die Abstimmung von quantisierten Energiezuständen durch resonante elektromagnetische Einstrahlung (*dressed state*). Auf diese Weise konnten wir mit größter Effizienz die Energiereservoirs der Kernspins und Elektronenspins in Wechselwirkung bringen und ENDOR-Spektren mit etwa einer Größenordnung höherer Empfindlichkeit aufnehmen.

Die verbesserte ESR-Auflösung bei hohen Feldern/Frequenzen soll genutzt werden, um paramagnetische Zentren in Proteinen zu identifizieren und deren Umgebung aufzuklären. Beispielweise untersuchen wir seit mehreren Jahren den Mechanismus des weitreichenden (3.5 nm) Protongekoppelten Elektronentransfers (PCET) in der Ribonukleotid-Reduktase. ESR kann einen einzigartigen Zugang zur Struktur der Radikalintermediate liefern, welche mit speziellen Mutationen isoliert werden können. Die 263-GHz-Spektren solcher Intermediate sind durch gemeinsame Merkmale gekennzeichnet, die durch die elektrostatische Umgebung der Radikale hervorgerufen werden. Die ENDOR-Spektren weisen direkte Wasserstoffbrücken zwischen den Intermediaten auf. Die Information wurde als Basis für quantenchemische Rechnungen eingesetzt, die dann eine energieoptimierte Struktur der Intermediate lieferten.

Die erhöhte Auflösung bei hohen Feldern kann schließlich zur Bestimmung molekularer Orientierungen herangezogen werden. Bei Messungen von Interspin-Abständen mit EPR kann der Effekt die dreidimensionale Anordnung eines Radikalpaares im Biomolekül liefern. Wir konnten die Methodik mittels rigider Spinmarkierungen entwickeln. In RNA beispielweise werden die 263-GHz-Spektren auf die relative Orientierung der Spinmarkierungen in x/y-Ebene besonders empfindlich, was gezielte Informationen über die Struktur der RNA-Helices ergibt.



# Innovationspreis der deutschen Wirtschaft 2014 geht an Abberior Instruments GmbH

Sieger des 33. Innovationspreises der deutschen Wirtschaft ist die Göttinger Abberior Instruments GmbH. Die Ausgründung der Abteilung *NanoBiophotonik* am MPIIbpc setzte sich in der Kategorie *Start-up* gegen rund 140 Mitbewerber durch. Sie erhält die Auszeichnung für das erste kommerziell entwickelte hochauflösende RESOLFT-Mikroskop. Die Preisverleihung fand am 15. März 2014 im Rahmen einer festlichen Gala in Frankfurt am Main statt.



Gerald Donnert (links) und Heinz Riesenhuber bei der Preisverleihung in Frankfurt/Main. (Foto: Dirk Beichert, BusinessPhoto)

Die Abberior Instruments GmbH habe sich mit Know-how und neuen, kommerziell nutzbaren Ideen durchgesetzt. Neben der Innovationshöhe hätten auch die Marktchancen und die Wirtschaftlichkeit überzeugt, begründete die Jury die Auszeichnung des jungen Unternehmens mit dem diesjährigen *Innovationspreis der deutschen Wirtschaft*. Auch die Anwendungsmöglichkeiten und Synergieeffekte sowie der Nutzen für die Gesellschaft haben die Jury beeindruckt.

„Der Innovationspreis ist eine tolle Anerkennung und Ehre für unsere junge Firma und würdigt gleichzeitig unser Engagement und unsere Risikobereitschaft, Innovationen in der Mikroskopie eigenverantwortlich zu vermarkten“, sagt Gerald Donnert, Geschäftsführer der Göttinger Abberior Instruments GmbH. Der Physiker hat viele Jahre in der Abteilung *NanoBiophotonik* von Stefan Hell auf dem Gebiet der hochauflösenden Mikroskopie geforscht. Gemeinsam mit Stefan Hell, anderen Abteilungskollegen sowie Wissenschaftlern des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg, wo Stefan Hell ebenfalls eine Abteilung leitet, hob er das auf hochauflösende Lichtmikroskope spezialisierte Unternehmen im Jahr 2012 aus der Taufe.

Die Grundlage für die Ausgründung der Abberior Instruments GmbH war die bahnbrechende Entdeckung am MPIIbpc, dass man die Abbe'sche Beugungsgrenze mit einem Trick überwinden und das Auflösungsvermögen herkömmlicher Lichtmikroskope um das bis zu Zehnfache steigern kann – und prinzipiell noch mehr. Dabei werden eng benachbarte Details unter Verwendung eines speziellen Lichtstrahls sequenziell dunkel gehalten, sodass sie nicht auf einmal, sondern nacheinander aufleuchten. Sie können somit im Lichtmikroskop unterschieden werden.

„Wie jede wichtige Entdeckung mit Anwendungsrelevanz hat auch das neue RESOLFT-Mikroskop wirtschaftliches Potential“, erläutert Stefan Hell. Ähnlich wie die am MPIIbpc entwickelte STED-Mikroskopie ermöglicht die RESOLFT-Technologie scharfe Aufnahmen kleinster Zellstrukturen. Anders als alle anderen hochauflösenden Methoden benötigt ein RESOLFT-Mikroskop jedoch deutlich weniger intensives Licht. Es ist daher besonders gut geeignet, um lebende Zellen und Gewebe auch über lange Zeiträume auf der Nanoskala zu untersuchen.

„Es liegt doch auf der Hand: Wenn es ein besseres Mikroskop gibt, mit dem man noch genauer in den Nanokosmos

lebender Zellen blicken kann, wollen Wissenschaftler dieses Mikroskop in ihren Labors einsetzen“, so Stefan Hell. Gerald Donnert sieht die Einsatzgebiete des RESOLFT-Mikroskops vor allem in den Lebenswissenschaften und der Medizin. „In letzter Konsequenz sind unsere Mikroskope Werkzeuge, mit denen man grundlegende Entdeckungen machen kann, die in Zukunft allen zugutekommen. Wir von Abberior Instruments haben uns zum Ziel gesetzt, von Göttingen aus Forscher aus aller Welt mit den schärfsten und leistungsfähigsten Lichtmikroskopen auszustatten, die man zurzeit bauen kann.“ (ms/cr)

## Über die Abberior Instruments GmbH

Das Göttinger Unternehmen ist auf hochauflösende Lichtmikroskope spezialisiert. Gegründet wurde die Abberior Instruments GmbH im Jahr 2012 von Gerald Donnert, Alexander Egner, Benjamin Harke, Stefan Hell, Lars Kastrup, Matthias Reuss und Andreas Schönle. Es handelt sich um eine Ausgründung aus der Abteilung *NanoBiophotonik* sowie des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg.

# Mary Osborn erhält Bundesverdienstkreuz

Die Zellbiologin Mary Osborn am MPIbpc hat am 6. März 2014 das Verdienstkreuz 1. Klasse des Bundespräsidenten erhalten. Die Auszeichnung wurde ihr von Bundesbildungsministerin Johanna Wanka in Berlin feierlich überreicht.

Die Auszeichnung an Mary Osborn würdige mit großem Respekt ihre herausragende wissenschaftliche Arbeit. Damit verbunden sei auch der Dank für ihr außerordentliches ehrenamtliches Engagement in wissenschafts- und forschungspolitischen Gremien, betonte Bundesbildungsministerin Johanna Wanka. Nicht zuletzt habe sich die Zellbiologin beharrlich eingesetzt, die Chancen von Frauen im deutschen Wissenschaftssystem zu verbessern.

Der Name Mary Osborns ist untrennbar verbunden mit der sogenannten Immunfluoreszenz-Mikroskopie, die

buchstäblich Farbe in die Zellbiologie brachte. Gemeinsam mit Klaus Weber gelang es Osborn in den 1970er Jahren, das Innenleben von Zellen nicht nur in 3D, sondern auch bunt darzustellen. Mithilfe eigens am MPIbpc entwickelter Antikörper machte die Wissenschaftlerin wichtige Bausteine des Zytoskeletts – Mikrotubuli und Intermediärfilamente – sichtbar. Sie zeigte, dass die filigranen Mikrotubuli in der Zelle Strukturen bilden, die wie Eisenbahnschienen Wege durch das Zellinnere bahnen und darüber den zellulären Frachtverkehr abwickeln. Ebenso beeindruckende Bilder gelangen Mary Osborn und Klaus Weber von Intermediärfilamenten. Unter dem Fluoreszenz-Mikroskop verfolgten die Zellbiologen die Anordnung und die Funktion der Mikrotubuli und Intermediärfilamente in hunderten von Zellen gleichzeitig und demonstrierten damit eindrucksvoll das Potenzial dieser Methode. Sie revolutionierte die Zellbiologie und wird heute von Forschern in aller Welt tagtäglich eingesetzt.

## Meilenstein in der Krebsdiagnostik

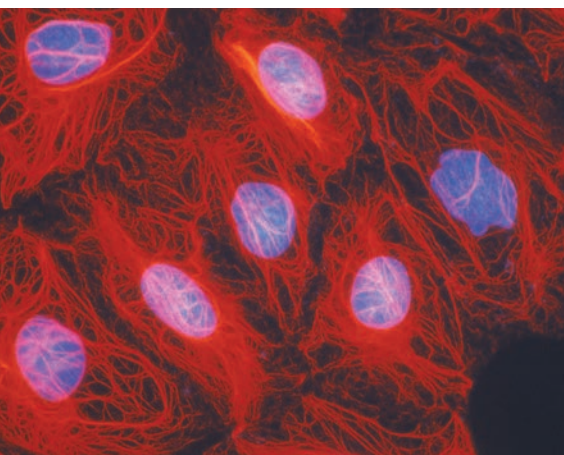
Wie Mary Osborn zusammen mit Klaus Weber und dem Heidelberger Zellbiologen Werner Franke weiter herausfand, verleihen die Intermediärfilamente der Zelle auch einen charakteristischen „Fingerabdruck“. Fünf unterschiedliche Haupttypen dieses Filaments konnten die Wissenschaftler

ausmachen, die je nach Zelltyp variieren. Diese Entdeckung lässt sich direkt für die Krebsdiagnostik nutzen, denn auch eine Tumorzelle hat einen solchen Fingerabdruck.

Wenn eine Körperzelle zu einer Tumorzelle entartet, behält sie den Intermediärfilament-Typ ihrer Ursprungszelle bei. So können Antikörper, die spezifisch einen der fünf Intermediärfilament-Typen erkennen, direkt zur differenzierten Krebsdiagnose eingesetzt werden. Dies ist besonders für die 10 bis 15 Prozent Tumoren wichtig, deren Typ mit herkömmlichen Methoden nur schwer zu bestimmen ist. Möglich machte dieser Durchbruch in der Krebsdiagnostik die enge Zusammenarbeit mit den Pathologen Michael Altmannsberger, Alfred Schauer und Wen Domagala.

Neben der Immunfluoreszenz-Mikroskopie wurde noch eine zweite Methode durch die Arbeiten von Mary Osborn und Klaus Weber weltweit bekannt: Die Forscher zeigten, dass mit der sogenannten SDS-Gelelektrophorese zuverlässig die Größe von Protein-Untereinheiten bestimmt werden kann. Die Methode ist seither aus keinem molekularbiologischen Labor mehr wegzudenken.

Neben ihren großen wissenschaftlichen Erfolgen hat sich Mary Osborn auch in der Wissenschafts- und Forschungspolitik einen Namen gemacht. In zahlreichen Gremien, Fachbeiräten und Preiskomitees setzte sie sich dafür ein,



Immunfluoreszenzmikroskopische Aufnahme von Keratin-Intermediärfilamenten in PtK2-Zellen (rot): Die Zellen wurden mit Hoechst-Farbstoff markiert, um die Zellkerne (blau) darzustellen. (Bild: Osborn/MPIbpc)





die Bedingungen für Wissenschaftler zu verbessern und Nachwuchsforscher aktiv in ihrer Karriere zu unterstützen. Sie war Kuratorin am MISTRA, der schwedischen Stiftung für Umwelt, und führte den Vorsitz des wissenschaftlichen Beirats des *European Molecular Biology Laboratory* und des *Heinrich-Pette-Instituts*. Weiterhin wirkte Mary Osborn als Senatorin der Helmholtz-Gesellschaft. Besonders am Herzen lag ihr die Arbeit in Ausschüssen, die sich mit der Förderung junger Wissenschaftler befassten. So war sie Mitglied der Jury des *BioFuture Programms* des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, in welchem 51 junge Wissenschaftler aus 1400 Bewerbern ausgezeichnet wurden. Außerdem wirkte Mary Osborn als Präsidentin der *International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB)*, einer Organisation, die Biochemiker und Molekularbiologen in mehr als 72 Ländern vertritt.

Seit Beginn der 1990er Jahre engagiert sich die Zellbiologin besonders dafür, dass mehr Spitzenpositionen in der Wissenschaft mit Frauen besetzt werden, „weil sich von allein nichts ändert“.

In den 1990er Jahren – nach pointierten Kommentaren Mary Osborns in renommierten Fachzeitschriften zu diesem Thema – wurde man auch auf EU-Ebene auf diesem Gebiet aktiv. So trat die EU an sie mit der Bitte heran, hierzu eine internationale Expertengruppe zu bilden. Unter

Mary Osborns Leitung erstattete diesem EU-Forschungskommissar Philippe Busquin direkt Bericht und veröffentlichte auch den sogenannten ETAN-Bericht mit ersten internationalen Vergleichszahlen. Dieser deckte schonungslos auf, wie wenig Frauen in der Wissenschaft in Top-Positionen zu finden waren – und formulierte klare Vorschläge zur Verbesserung der Situation von Forscherinnen in EU-Mitgliedstaaten. Auf diesen Bericht hin verbesserte sich auf EU-Ebene manches: Die Teilnahme von Forscherinnen an wissenschaftlichen EU-Förderprogrammen wird nun überprüft und die Generaldirektion Forschung der EU erhöhte den Frauenanteil in mehreren wissenschaftspolitischen Spitzengremien auf über 20 Prozent. Nicht zuletzt werden nun zuverlässige Statistiken zur aktuellen Situation von Wissenschaftlerinnen in den verschiedenen Ländern Europas gesammelt und alle drei Jahre veröffentlicht.

#### **Forschung in internationalen Top-Labors**

Eine exzellente Ausbildung und Förderung war auch für die Zellbiologin der Schlüssel zum Erfolg. Mary Osborn (Jahrgang 1940) studierte Mathematik und Physik an der renommierten *Cambridge University* (Großbritannien) und erwarb ihren Master- und Dokortitel in Biophysik an der amerikanischen *Pennsylvania State University*. Im Laufe ihrer

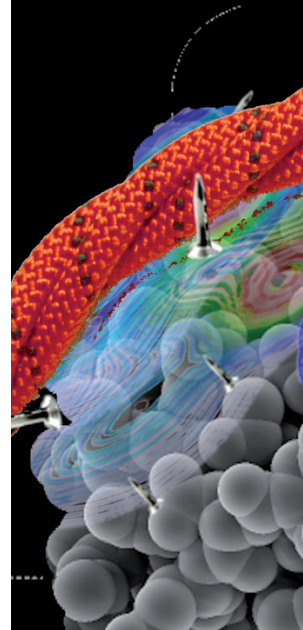
Karriere forschte sie in einigen der angesehensten Labors der Welt: An der *Harvard University* in Cambridge (USA) arbeitete sie als Postdoktorandin mit Nobelpreisträger J.D. Watson und hatte akademische Positionen im *Laboratory of Molecular Biology* in Cambridge (Großbritannien) in der Abteilung von Sydney Brenner und Nobelpreisträger Francis Crick sowie im *Cold Spring Harbor Laboratory* (USA) inne. Eine aufregende Zeit, wie die Wissenschaftlerin rückblickend sagt. Im Jahr 1975 wechselte die gebürtige Britin an das MPI/BC nach Göttingen. Es blieb bis zu ihrer Emeritierung im Jahr 2005 ihre wissenschaftliche Heimat und viele ihrer Entdeckungen machte sie hier.

Für ihre bahnbrechenden wissenschaftlichen Arbeiten und ihr großes Engagement in der Wissenschafts- und Forschungspolitik hat Mary Osborn zahlreiche Auszeichnungen erhalten, darunter den *Meyenburg-Preis* für Krebsforschung (1987), den *Carl Zeiss-Preis* (1998), den *L’Oreal/UNESCO-Preis* für Frauen in der Wissenschaft (2002) und die *Dorothea Schölzer-Medaille* der Universität Göttingen. Dort ist sie seit dem Jahr 1989 zudem Honorarprofessorin. Die polnische *Pomerian Medical Academy* in Szczecin verlieh ihr im Jahr 1997 die Ehrendoktorwürde. Sie ist gewähltes Mitglied der *Academia Europaea* und der *European Molecular Biology Organisation (EMBO)*. (cr)



# Molekulare Partnerwahl ist keine Formsache

Alzheimer wird durch den millionenfachen Tod von Nervenzellen im Gehirn ausgelöst. Maßgeblich beteiligt an diesem Massensterben ist das Tau-Protein, das in den Zellen der betroffenen Hirnregionen verklumpt. Ein molekularer Helfer namens Hitzeschockprotein (Hsp) 90 beeinflusst das Verklumpen, indem es Tau erkennt und bindet. Wie Wissenschaftler jetzt herausgefunden haben, erfolgt diese Partnerwahl nach völlig anderen Prinzipien als sonst unter Proteinen üblich. Diese Erkenntnisse eröffnen einen neuen Ansatzpunkt, um die Entstehung der Alzheimer-Krankheit zu erforschen. (*Cell*, 28. Februar 2014)



**M**an vergisst Termine und Orte, das Denken und Sprechen fällt schwerer, irgendwann werden auch einfache Handgriffe zum Problem: Immer mehr vorwiegend ältere Menschen erkranken hierzulande an der Alzheimer-Krankheit (Morbus Alzheimer). Jedes Jahr sind es allein in Deutschland 300 000 neue Betroffene. Der Verlauf der Erkrankung ist irreversibel und führt unweigerlich dazu, dass Patienten letztendlich pflegebedürftig werden und oft sozial vereinsamen. Eine wirksame Therapie gibt es bisher nicht. Ausgelöst wird Alzheimer durch den massenhaften Tod von Nervenzellen im Gehirn. In betroffenen Hirngewebe finden sich unter anderem zu Haufen verklumpte Tau-

Proteine, die dazu beitragen, dass die Nervenzellen nicht mehr richtig funktionieren und schließlich absterben.

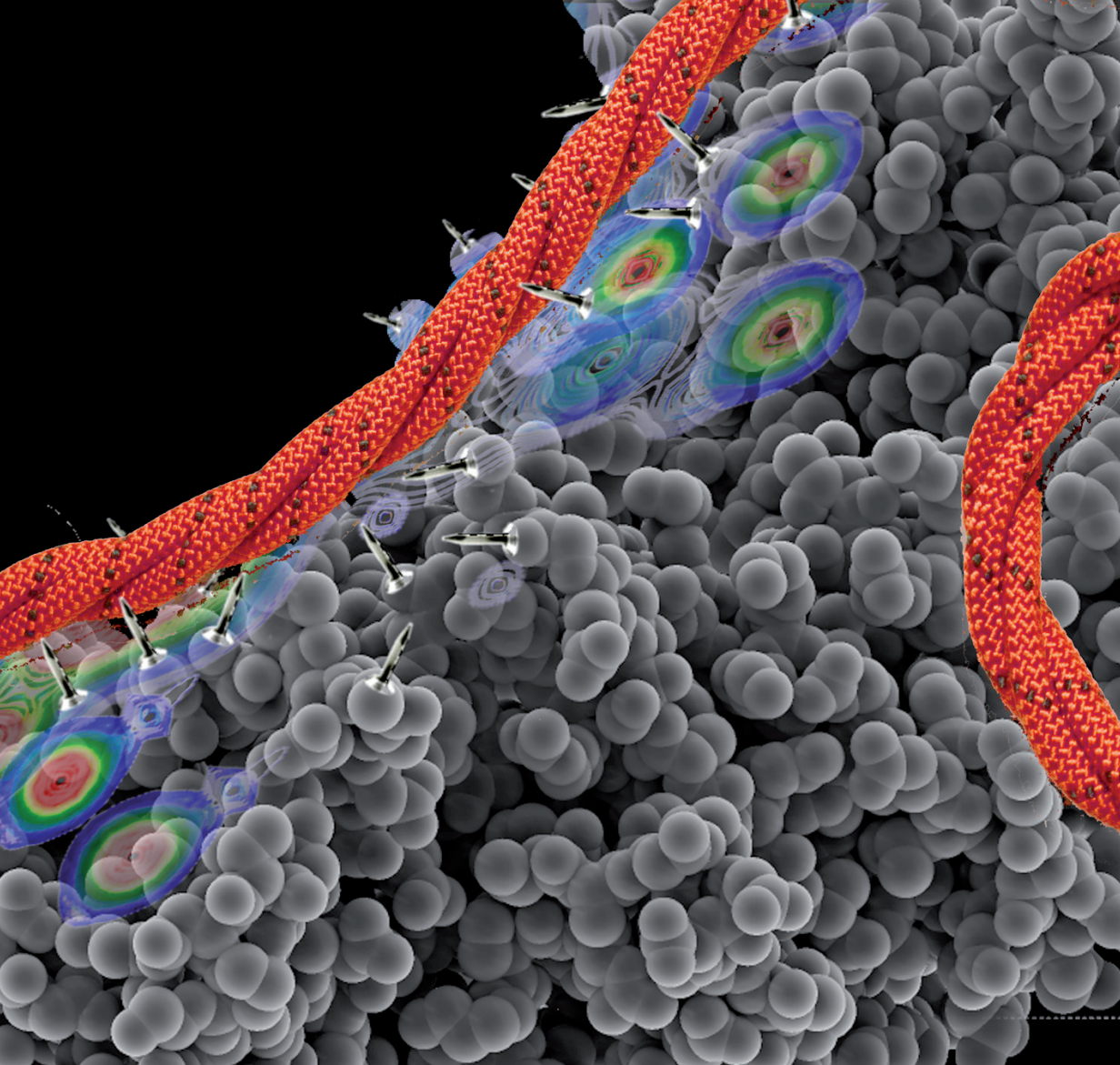
Doch Tau ist nicht per se schädlich, sondern hat in Zellen sogar eine lebenswichtige Funktion. Es bindet an Mikrotubuli – röhrenförmige Gerüstbausteine des Zellskeletts – und trägt damit zur Stabilität der Zellen bei. Erst wenn Menschen an Alzheimer erkranken, findet sich Tau in den Nervenzellen in veränderter Form und verklumpt. Doch was löst seine verheerende Veränderung aus?

Ein internationales Wissenschaftlerteam konnte nun aufklären, wie ein molekularer Helfer namens Hsp90 das Tau bindet und wie die beiden

Proteine miteinander „sprechen“. Diese „Kommunikation“ beeinflusst auch das weitere Schicksal von Tau: ob es funktionstüchtig bleibt oder sich zum Schaden der Zelle zusammenlagert. Dazu analysierten die Forscher den Komplex von Hsp90 und Tau mittels Kernspinresonanz-Spektroskopie.

## Schwieriger Partner

Tau ist für andere Proteine alles andere als leicht zu erkennen, denn es ist in mehrerer Hinsicht sehr ungewöhnlich. Im Gegensatz zu vielen anderen Proteinen muss es nicht erst eine bestimmte Form annehmen, um seine Aufgabe in der Zelle zu erfüllen. In seiner Gestalt ist es zudem äußerst wandelbar.



Das Helferprotein Hsp90 (grau) bindet Tau (rot) über einen großen Bereich und viele Kontakte.  
 The helper protein Hsp90 (gray) binds tau (red) with a big surface and many contacts.  
 (Bild: Rüdiger, Utrecht University)

„Wie wir herausgefunden haben, erkennt Hsp90 das Tau-Protein und wahrscheinlich auch andere Bindungspartner nach einem für uns Wissenschaftler ganz neuen Prinzip“, erklärt Stefan Rüdiger von der Universität Utrecht (Niederlande), dessen Team gemeinsam mit Kollegen am *Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen* (DZNE) in Göttingen und Bonn, am MPIIbpc, an der Universitätsmedizin Göttingen und an der *University of South Florida* (USA) die Struktur der beiden Bindungspartner entschlüsselte.

Hsp90 gehört zu den sogenannten Chaperonen, die als Faltungshelfer fungieren und Proteine auch vor Stress wie etwa Hitze schützen: Sie können

eine Vielzahl unterschiedlicher Proteine binden und überprüfen als Qualitätskontrolleure deren Struktur und damit Funktionsfähigkeit. Im Gegensatz zu anderen Chaperonen besitzt Hsp90 jedoch keine Region, mit der es seine Bindungspartner wie ein Barcode-Scanner erkennt und festhält. Völlig unklar ist bisher, wie Hsp90 es ohne einen solchen Barcode-Scanner schafft, all seine unterschiedlichen Partner zu finden und zu binden.

Tau wiederum hat gar keinen Bereich, der als Barcode dienen könnte. Daher „ertastet“ Hsp90 das Tau-Protein mit einer Fläche, die viel größer ist als die Regionen, die bei anderen Chaperonen als Barcode-Scanner dienen. „Über

diesen für uns bisher unbekanntem Mechanismus der ‚Partnerwahl‘ kann Hsp90 eine große Anzahl ganz unterschiedlicher Proteine erkennen und binden, denn in den Augen des Helferproteins sehen sie trotz ihrer Vielfalt an Aufgaben und Strukturen gleich aus“, sagt Markus Zweckstetter, Forschungsgruppenleiter am DZNE, am MPIIbpc und an der Universitätsmedizin Göttingen. Doch was passiert mit dem Tau-Protein, wenn es an Hsp90 bindet? „Ob dies zum Schutz oder Schaden des Proteins ist, können wir bisher nicht eindeutig sagen, aber wir möchten mit unserer zukünftigen Forschung genau diese Frage klären“, so Markus Zweckstetter. (fk/cr)



## Choice of molecular partners is no formality

Alzheimer's disease is triggered by the death of millions of neurons in the brain. A decisive part in this process is played by the tau protein, which clumps together in cells of affected brain regions. A molecular helper called heat shock protein (Hsp) 90 influences this aggregation by recognizing and binding tau. Scientists have now discovered that this choice of partner occurs according to principles fundamentally different from those generally observed among proteins. These findings provide a new approach for investigating the emergence of Alzheimer's disease. (*Cell, February 28, 2014*)

**T**hey miss appointments and forget places, find it harder to think and speak, and at some stage even simple movements become a challenge. Increasing numbers of people, particularly the elderly, are developing Alzheimer's disease. In Germany alone, there are 300,000 new cases every year. The course of the disease is irreversible, and, ultimately, patients need care and often become socially isolated. There is no effective treatment for this disease to date. Alzheimer's is caused by the million-fold death of neurons in the brain. In affected tissue clumped heaps of tau proteins are found, which contribute to malfunction of neurons and eventually to their death.

The tau protein, however, is not harmful in itself and actually even has a vital function in living cells. It binds to microtubules – scaffolding components of the cell structure – and thereby helps stabilize the cells. Only when a person develops Alzheimer's does tau occur in an altered state in neurons and clump together. But what triggers this devastating change?

An international team of scientists has now cast light on how a molecular helper called Hsp90 binds tau and how the two proteins “speak” to each other.

This communication also influences tau's fate: whether it remains functional or heaps up to the detriment of the cell. By applying nuclear magnetic resonance spectroscopy the researchers have now analyzed the Hsp90-tau complex at high resolution.

### Awkward partner

Tau is anything but easy to recognize for other proteins, as it is very unusual in a number of ways. In contrast to many other proteins, it does not need to adopt a particular shape to carry out its task in the cell. In addition, it is extremely versatile. “As we have discovered, Hsp90 recognizes tau and probably also other partner proteins by a mechanism completely new to us scientists,” Stefan Rüdiger of Utrecht University (the Netherlands) explains. The international team comprising scientists at Utrecht University, the *German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE)* in Göttingen and Bonn, the MPIIbpc, the University Medical Center in Göttingen and the University of South Florida (USA), solved the structure of the Hsp90-tau complex in atomic detail.

Hsp90 belongs to the chaperone protein family whose members act as molecular folding assistants and also

protect proteins from stress such as heat exposure. They can bind a large number of different proteins and tightly control if these are correctly folded and functioning. In contrast to other chaperones, however, Hsp90 does not have any barcode scanner-type region to recognize and bind its partner proteins. It is not at all clear to date how Hsp90 manages to find and bind all its different partners without such a scanner region.

Tau, in turn, has no part that would serve as a barcode, so Hsp90 “palpates” tau with a surface that is much bigger than the regions other chaperones use as barcode scanners. “With this previously unknown mechanism of partner selection, Hsp90 can recognize and bind a large number of completely different proteins, because, despite their variety, through the eyes of Hsp90 they all look the same,” says Markus Zweckstetter, head of research groups at the DZNE, the MPIIbpc, and the University Medical Center in Göttingen.

But what happens to the tau protein when it binds to Hsp90? “So far, we are unable to clearly tell whether it is harmful or beneficial for the protein, but we hope to solve this issue in our future research,” Markus Zweckstetter states. (fk/cr)



# Wirkstoff gegen Alzheimer und Parkinson auf dem Weg zum Medikament

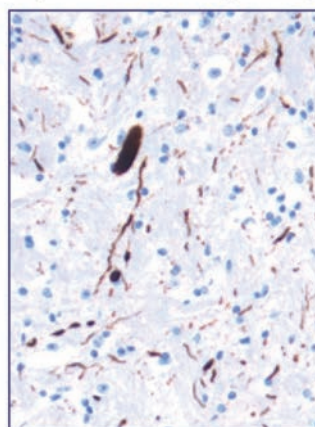
Neurodegenerative Erkrankungen sind Erkrankungen des Nervensystems, die oftmals langsam voranschreiten und durch den Verlust geistiger und körperlicher Fähigkeiten gekennzeichnet sind. Die Ablagerung von Proteinansammlungen im Gehirn spielt bei der Entstehung vieler neurodegenerativer Krankheiten eine wichtige Rolle. Wissenschaftlern der Ludwig-Maximilians-Universität München und des MPIIbpc ist es gelungen einen Wirkstoffkandidaten zu entwickeln, der die Entstehung dieser Ablagerungen signifikant reduzieren kann. Der Wirkstoff Anle138b soll nun in der gemeinsamen Ausgründung MODAG GmbH zur Marktreife weiterentwickelt werden. Hierzu konnte MODAG unter Beteiligung der Bayerischen Patentallianz für die Ludwig-Maximilians-Universität und die Max-Planck-Gesellschaft erfolgreich eine erste Finanzierungsrunde von bis zu acht Millionen Euro abschließen.

**N**eurodegenerativen Erkrankungen liegen oftmals Proteinablagerungen zu Grunde, die zu einer Schädigung der Nervenzellen führen. So werden bei Parkinson unter dem Mikroskop auffallende Ablagerungen verklumpter Synuclein-Proteine im Gehirn sichtbar. Vorstufen dieser aus mehreren gleichen Einheiten aufgebauten Ablagerungen, sogenannte Oligomere, wirken stark neurotoxisch. Muskelzittern, Bewegungsstörungen und Muskelstarre beim Menschen sind die Folge. Auch bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit finden sich krankmachende Protein-Ablagerungen, die durch das sogenannte Prion-Protein verursacht werden.

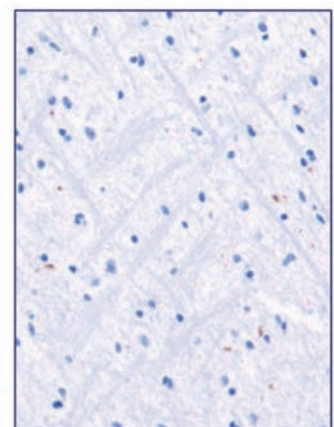
Armin Giese, Forschungsgruppenleiter am Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung der Ludwig-Maximilians-Universität, und Christian Griesinger, Direktor an unserem Institut, haben gemeinsam mit ihren Mitarbeitern einen Wirkstoffkandidaten entwickelt, der in Tests an Parkinson-Mäusen die Entstehung der toxischen oligomeren Proteinformen verhindern. Sie haben damit das Fortschreiten der Nervenzellschädigung in bisher nicht erreichtem Ausmaß verzögert und die krankheitsfreie Phase verlängert.

Neu dabei ist, dass der Wirkstoff mit dem Namen Anle138b direkt und spezifisch an oligomeren Proteinformen ansetzt. So verhindert Anle138b frühzeitig das Zusammenlagern und die Entstehung neuer oligomere krankheitsrelevanter Proteinformen. Der synthetisierte Wirkstoff, der den Test-Mäusen mit der Nahrung verabreicht wurde, ist in therapeutischen Dosen sehr gut verträglich und passiert die Blut-Hirn-Schranke sehr effizient. So erreicht er im Gehirn einen hohen Wirkspiegel bei niedriger Dosis. Die mit Anle138b behandelten Mäuse leben signifikant länger und können ihre Bewegungen deutlich besser koordinieren als ihre unbehandelten kranken Artgenossen, wie die bisherigen Ergebnisse der Tierstudien zeigen.

## Synuclein-Ablagerung



## + anle138b



Erhielten Parkinson-Mäuse den Wirkstoff Anle138b, bildeten sich deutlich weniger Synuclein-Ablagerungen (braun gefärbt) als bei Placebo-behandelten Kontrolltieren. (Bild: Giese, LMU München)

Mit Anle138b könnten somit in der Zukunft Krankheiten wie Parkinson möglicherweise gebremst oder sogar gestoppt werden, da krankheitsrelevante Prozesse unmittelbar gehemmt werden. Doch nicht nur bei der Parkinson-Krankheit war die neue Substanz wirksam. Positive Forschungsergebnisse der Wissenschaftler zeigen, dass Anle138b auch bei Creutzfeldt-Jakob wirkungsvoll das Zusammenlagern krankmachender Protein-Verklumpungen verhindert und behandelte Mäuse deutlich länger überleben. Ebenso sind die Ergebnisse in Mausmodellen für die Alzheimer Erkrankung ermutigend.

Die zugrunde liegende Basistechnologie wurde als Gemeinschaftserfindung der Ludwig-Maximilians-Universität München und des MPIIbpc schutzrechtlich gesichert und von der MODAG exklusiv einlizenziert.

(Nach einer Pressemitteilung der MPG)



## Aufbau von Cholesterin-Transporter entschlüsselt

Wenn sie das Wort „Cholesterin“ hören, denken die meisten Menschen unvermittelt an zu fettiges Essen, schlechte Blutwerte und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Trotz seines Rufs ist Cholesterin für uns jedoch unverzichtbar: Es stabilisiert die Membranen unserer Zellen und ist Rohstoff für die Produktion verschiedener Hormone in den Kraftwerken der Zelle, den Mitochondrien. Göttinger Forscher haben nun erstmals im atomaren Detail die Struktur des molekularen Transporters TSPO aufgeklärt, der Cholesterin in die Mitochondrien einschleust. Zugleich dient TSPO als Andockstelle für diagnostische Marker und verschiedene Medikamente wie zum Beispiel Diazepam. Die detaillierten Kenntnisse seiner dreidimensionalen Form und Funktion eröffnen neue diagnostische und therapeutische Perspektiven. (*Science*, 21. März 2014)

**M**itochondrien sind nicht nur der wichtigste Energielieferant der Zelle. Sie stellen auch Steroidhormone wie die Sexualhormone Testosteron und Östradiol her, die viele Vorgänge im Organismus steuern. Ausgangsstoff für die Produktion von Steroidhormonen ist Cholesterin, das zunächst über zwei Membranen in das Innere der Mitochondrien einschleust werden muss. Hierfür ist das Transportprotein TSPO in der äußeren Mitochondrienmembran verantwortlich. Welche komplexe dreidimensionale Struktur es bei seiner Arbeit einnimmt, haben jetzt zwei Teams um die Göttinger Forscher Markus Zweckstetter und Stefan Becker mittels Kernspinresonanz (NMR)-Spektroskopie im atomaren Detail aufgeklärt.

Die Forscher schafften diesen methodischen Durchbruch mit einem ausgeklügelten Trick: Für ihre Experimente koppelten sie den Transporter an einen wichtigen diagnostischen Marker namens PK11195. Erst dieser Komplex brachte den Göttinger Wissenschaftlern aus-

wertbare Messergebnisse. Die TSPO-Struktur liefert nicht nur Hinweise, wie Cholesterin in die Mitochondrien hineintransportiert wird. „Wir verstehen nun auch sehr viel besser, wie diagnostische Marker und Medikamente von TSPO erkannt und gebunden werden“, erklärt Markus Zweckstetter, Forschungsgruppenleiter am *Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen* (DZNE), am MPIIbpc und Mitglied des *Zentrums für Mikroskopie im Nanometerbereich und Molekularphysiologie des Gehirns* (CNMPB) der Universitätsmedizin Göttingen.

### Neue Wege für die diagnostische Bildgebung

TSPO wird bereits seit Längerem erfolgreich für die Diagnostik und Therapie verschiedener Krankheiten eingesetzt. „Bei Verletzungen und Entzündungen des Gehirns produzieren Zellen verstärkt TSPO. Diesen Umstand macht man sich in der Diagnostik neurodegenerativer Erkrankungen wie Parkinson oder Alzheimer zunutze“, erläutert

der Proteinchemiker und Max-Planck-Forscher Stefan Becker, der mit Markus Zweckstetter Tür an Tür forscht.

Auch verwenden Ärzte radioaktiv markierte Moleküle wie das PK11195, um entzündete Bereiche im Gehirn sichtbar zu machen. Im Detail zu verstehen, wie TSPO an solche Marker bindet, eröffnet daher neue Wege für die diagnostische Bildgebung und könnte ein wichtiger Schritt sein, um derartige Erkrankungen und Entzündungen künftig früher aufzuspüren.

Nicht zuletzt bindet TSPO auch einige Arzneistoffe wie beispielsweise Diazepam, auch bekannt unter dem Handelsnamen Valium. Diazepam ist nicht nur ein verbreitetes Schlafmittel, sondern wird auch für die Behandlung von Angstzuständen und epileptischen Anfällen verwendet. Mithilfe der detaillierten Informationen über die Struktur des Transporters könnten möglicherweise neue TSPO-bindende Medikamente entwickelt werden, wagen Markus Zweckstetter und Stefan Becker einen Blick in die Zukunft. (fk/cr)



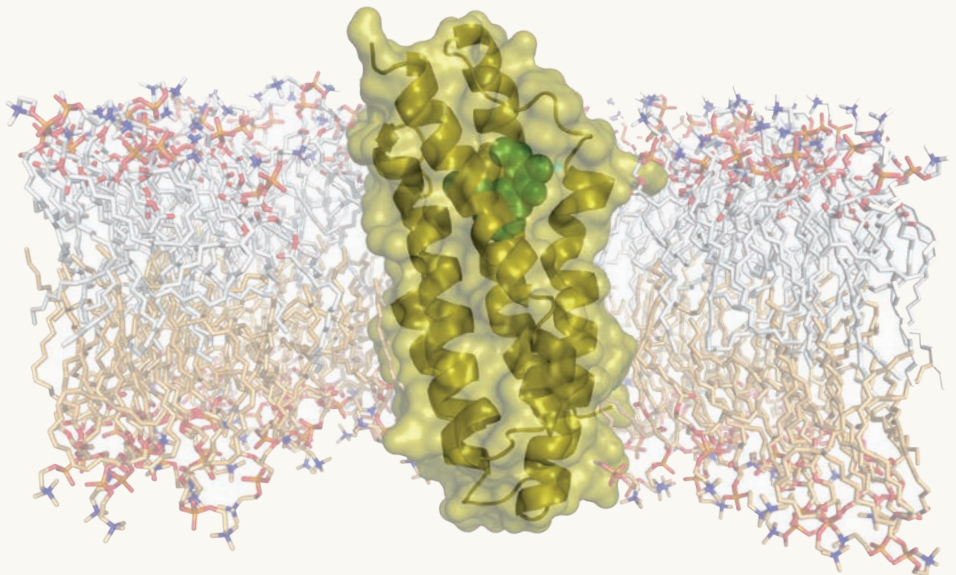
# Cholesterol transporter structure decoded

The word *cholesterol* is directly linked in most people's minds with high-fat foods, worrying blood test results, and cardiovascular diseases. However, despite its bad reputation, cholesterol is essential to our wellbeing: It stabilizes cell membranes and is a raw material for the production of different hormones in the cell's power plants – the mitochondria. Now, for the first time, scientists in Göttingen have solved the high-resolution structure of the molecular transporter TSPO, which introduces cholesterol into mitochondria. This protein also serves as a docking site for diagnostic markers and different drugs, such as diazepam. The detailed knowledge of its three-dimensional shape and function opens up new diagnostic and therapeutic perspectives. (*Science, March 21, 2014*)

**N**ot only are mitochondria the most important energy supplier in living cells. They also produce steroid hormones such as testosterone and oestradiol, which control many processes in the body. The raw material for the production of steroid hormones is cholesterol, which must first be transported into mitochondria across two membranes. This difficult task is carried out by a molecular transport protein named TSPO in the outer mitochondrial membrane.

Using nuclear magnetic resonance spectroscopy, two teams working with the Göttingen-based scientists Markus Zweckstetter and Stefan Becker have now shown the complex three-dimensional structure of the protein "at work" in atomic detail.

The researchers achieved this methodical breakthrough by applying an ingenious trick: In their experiments, they coupled the transporter to an important diagnostic marker called PK11195; it was this complex that first gave the scientists analyzable results. In fact, the TSPO structure delivers more than just clues about how cholesterol is transported into the mitochondria. "We now also have a much better understanding of how TSPO recognizes and binds to diagnostic markers and drugs", explains Markus Zweckstetter, head of research groups at the *German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE)*, at the *MPIIbpc*, and at the *Center for Nanoscale Microscopy and Molecular Physiology of the Brain (CNMPB)* at the *University Medical Center of Göttingen (UMG)*.



The cholesterol transporter TSPO in the outer mitochondrial membrane serves as a docking site for important diagnostic markers and for a number of drugs such as diazepam. (Image: Łukasz Jarek, Mariusz Jarek, Markus Zweckstetter / DZNE, MPIIbpc & UMG)

TSPO has long been successfully used in diagnostics and treatment of a number of diseases. "When the brain is injured or inflamed, its cells produce more TSPO. This fact is used in the diagnosis of neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer's", explains Stefan Becker, a protein chemist at the institute who works next door to Markus Zweckstetter.

Physicians also use radioactively tagged molecules such as PK11195 to visualize inflamed areas of the brain. A detailed understanding of how TSPO binds to such markers opens up novel

paths for diagnostic imaging and could constitute an important step along the way to early detection of such diseases and inflammations.

TSPO also binds several medicinal drugs such as diazepam, also known by the trade name of Valium. Not only is diazepam a widely prescribed sedative; it is also used in the treatment of anxiety and epileptic seizures. The Göttingen researchers hope that detailed information about the transporter's structure will help to develop new TSPO-binding drugs. (fk/cr)





## Kleinkunsthöhne freut sich auf Künstler

Zweimal im Jahr soll der Ludwig-Prandtl-Saal zu einer Bühne für Hobby-Künstler werden. Sänger, Poeten oder Komiker aus den Reihen des Instituts sind herzlich zu einem Auftritt eingeladen (siehe auch Artikel in der Januar-Ausgabe der *MPIbpcNews* unter: [www.mpibpc.intern/MpiNews/pdf/jahrg20/MPInews\\_jan14.pdf](http://www.mpibpc.intern/MpiNews/pdf/jahrg20/MPInews_jan14.pdf)). Für die nächste Veranstaltung am Donnerstag, 8.5.2014 um 17 Uhr, ist die Bühne noch frei! Wer Interesse hat, kann mit Ulrich Nauber ([unauber@gwdg.de](mailto:unauber@gwdg.de)) oder Roland Tammer ([rtammer@gwdg.de](mailto:rtammer@gwdg.de)) Kontakt aufnehmen. (es)

## Artists wanted for the institute's stage

Cultural performances like concerts, theatre, or readings are planned to take place twice a year in the Ludwig Prandtl Hall (please find more in the January issue of the *MPIbpc News*: [www.mpibpc.intern/MpiNews/pdf/jahrg20/MPInews\\_jan14.pdf](http://www.mpibpc.intern/MpiNews/pdf/jahrg20/MPInews_jan14.pdf)). Amateur artists are welcome to perform on the institute's stage on May 8<sup>th</sup> at 5 pm – the stage is still available on that day! If you are a singer, dancer, or poet willing to present something on stage, please feel free to contact Ulrich Nauber ([unauber@gwdg.de](mailto:unauber@gwdg.de)) or Roland Tammer ([rtammer@gwdg.de](mailto:rtammer@gwdg.de)). (es)



Wie schon länger angekündigt, stellt Microsoft den Update-Support für sein noch weit verbreitetes **Betriebssystem Windows XP** und die Anwendungssoftware Office 2003 am 8. April 2014 ein. Das bedeutet, dass es für gefährliche Sicherheitslücken keine Korrekturen mehr geben wird. Für alle Nutzer, die noch mit Windows XP und Office 2003 arbeiten, besteht daher dringender Handlungsbedarf. Die GWDG bietet hierbei vielfältige Unterstützung.

Die Anmeldeseite des **WLAN Goe-Mobile** wurde erneuert und steht ab sofort zur Verfügung. Das Portal wurde von Grund auf neu gestaltet und ist nun an das Corporate Design der GWDG-

Website angelehnt. Es ist jetzt auch für mobile Endgeräte nutzerfreundlicher gestaltet. Für die Anmeldung am Goe-Mobile ist ab sofort ein Webbrowser mit aktiviertem Java-Script erforderlich.

Die **Microsoft PowerShell** etabliert sich seit einigen Jahren im Windows-Umfeld immer mehr als Verwaltungswerkzeug für Server, zum Beispiel Exchange und SQL-Server, oder auch als Ersatz für die in die Jahre gekommene Windows-NT-Kommandozeile `cmd.exe`. Mit den entsprechenden Programmierkenntnissen kann die PowerShell selbst um eigene benötigte Kommandos, sogenannte Commandlets, kurz Cmdlets, erweitert werden.

Der nun ziemlich genau 13 Jahre strukturell unveränderte **Backbone des GÖNET** erhält in diesem Frühjahr neue Router und Firewalls und ein grundsätzlich anderes Netzwerkdesign. Am Ende des Ausbaus stehen unter anderem eine deutlich verbesserte Standortredundanz, eine grundsätzlich schnellere Anbindung der Institute an datenintensive Dienste der GWDG, die Möglichkeit für 10-Gbit/s-Links für alle Institute sowie eine flächendeckende IPv6-Einführung.

Weitere Informationen finden Sie in den GWDG-Nachrichten 3/2014. Alle Ausgaben der GWDG-Nachrichten finden Sie unter [www.gwdg.de/gwdg-nr](http://www.gwdg.de/gwdg-nr).

Thomas Otto

# Christian Griesinger wird Mitglied der Bayerischen Akademie der Wissenschaften

**C**hristian Griesinger, Leiter der Abteilung *NMR-basierte Strukturbio* am MPlIbpc, ist neues korrespondierendes Mitglied der Bayerischen Akademie der Wissenschaften. Die außeruniversitäre Einrichtung in München gilt nicht nur als traditionelle

Gelehrten-gesellschaft, sondern auch als renommierte Akademie für Grundlagenforschung sowohl im geistes- als auch im naturwissenschaftlichen Bereich. Der Schwerpunkt liegt auf langfristigen, größeren Forschungsprojekten.



## LECTURES

### Fassberg Seminar Series

#### Werner Kühlbrandt

Max Planck Institute of Biophysics, Department of *Structural Biology*, Frankfurt am Main,

*Cryo-EM of membrane protein structure and function*

**April 1, 2014, Large Seminar Room, 5:00 pm**

Host: Peter Rehling

### Chromatin Club

#### Dan Levy

Ben Gurion University, Department of *Microbiology, Immunology and Genetics*, Israel

*How lysine methylation modulates epigenetics programs in human health*

**April 2, 2014, Large Seminar Room, 5:00 pm**

Host: Wolfgang Fischle





## IMPRESSUM

### Redaktionsleitung

Carmen Rotte (cr), Tel. 1304

### Redaktion

Carmen Rotte, Tel. 1304

Elisa Schubert (es), Tel. 1308

Marianne Steinke (ms), Tel. 1310

Frederik Köpper (fk)

### Mitarbeit

Ulrich Kuhnt

### Layout

Claus-Peter Adam, Tel. 1474

Hartmut Sebesse, Tel. 1580

### Fotos

Irene Böttcher-Gajewski, Tel. 1135

Peter Goldmann, Tel. 1423

### Intranet

Claus-Peter Adam, Tel. 1474

[www.mpibpc.intern/intern/de/aktuell](http://www.mpibpc.intern/intern/de/aktuell)

### Druck

PR Druckerei Göttingen

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

Am Faßberg 11, 37077 Göttingen

Tel. +49 551 201-0

Fax +49 551 201-1222

[www.mpibpc.mpg.de](http://www.mpibpc.mpg.de)