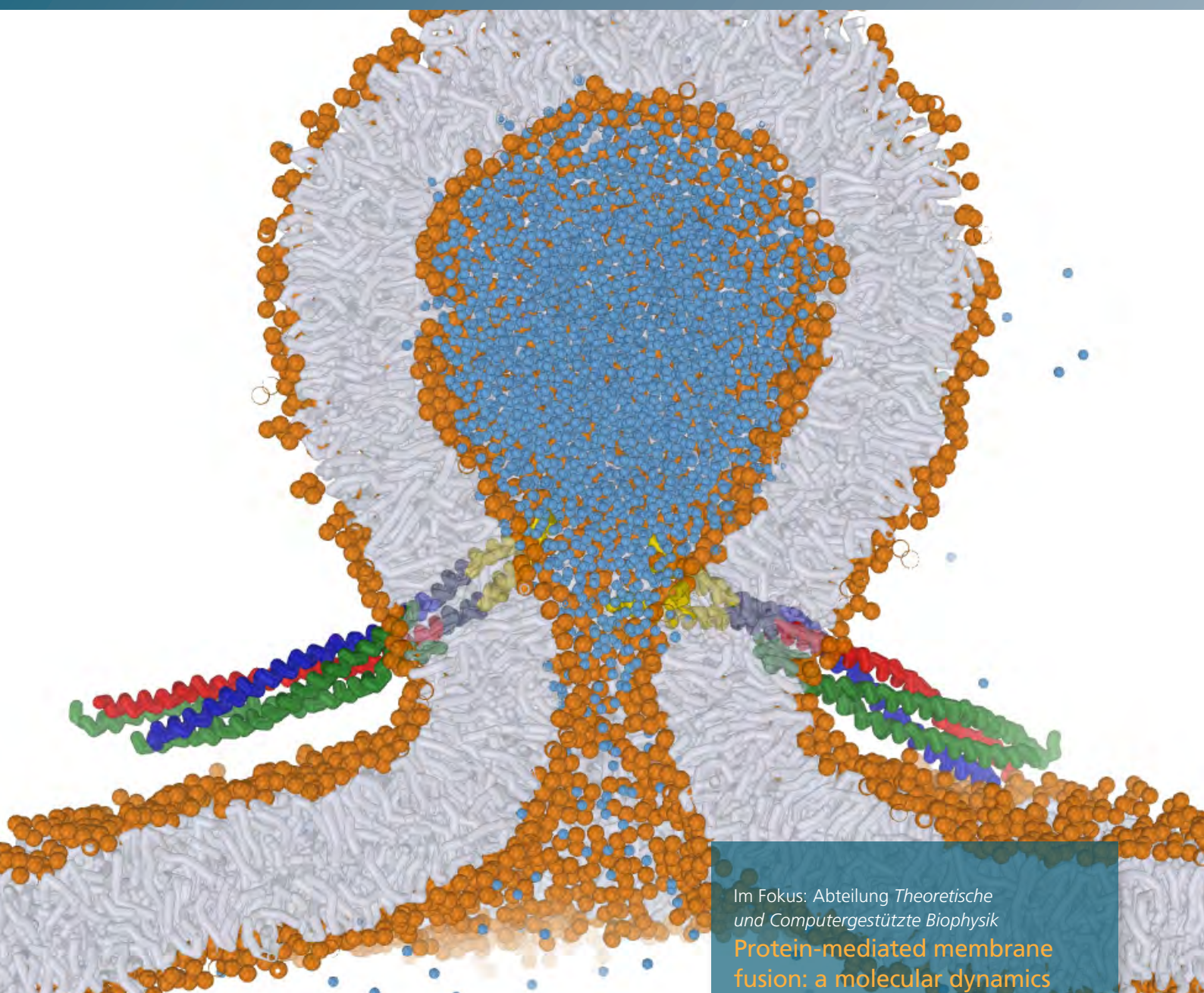




Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

MPIbpc NEWS

20. Jahrgang | Januar 2014



Im Fokus: Abteilung *Theoretische und Computergestützte Biophysik*

Protein-mediated membrane fusion: a molecular dynamics simulation perspective

Aktuelle Pressemitteilungen
Patrick Cramer ist neuer Direktor am Institut

Neues aus dem Institut
LabDay 2013



INHALT

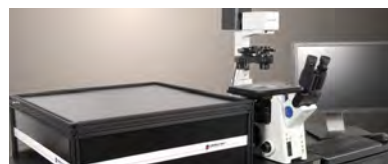
3 Protein-mediated membrane fusion: a molecular dynamics simulation perspective

Im Fokus: Abt. *Theoretische und Computergestützte Biophysik*



9 Abberior Instruments GmbH im Finale um Innovationspreis der deutschen Wirtschaft

Ausgründung der Abteilung *NanoBiophotonik* nominiert



10 Patrick Cramer ist neuer Direktor am Institut

Seit Jahresbeginn leitet der Chemiker am MPIbpc die neue
Abteilung *Molekularbiologie*



12 Playing squash on the atomic scale

Neues aus der Forschung der Abteilung *Dynamik an Oberflächen*



14 LabDay 2013

Lebhafter wissenschaftlicher Austausch am MPIbpc mit
Vorträgen, Posterpräsentationen und Laborbesuchen

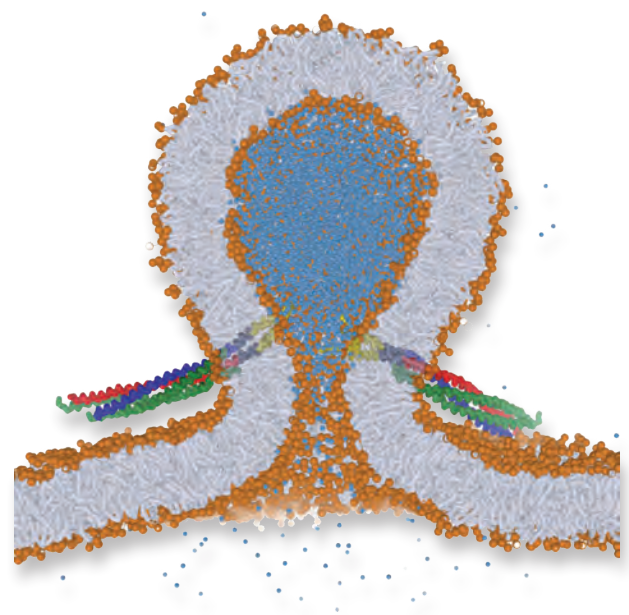


16 Workshop *Science and medical writing*

Schreibkurs vermittelte Studierenden, wie man Wissenschaft
allgemeinverständlich erklärt – lesen Sie zwei der Beiträge



Protein-mediated membrane fusion: a molecular dynamics simulation perspective



H. Jelger Risselada, Helmut Grubmüller

Department of *Theoretical and Computational Biophysics*

Membrane fusion is a process, where two initially separated membrane compartments merge together to exchange their internal aqueous content. Membrane fusion is involved in many transport processes in living organisms. In particular in multicellular eukaryotes, many fundamental functions rely on such transport processes, not least because their cells are extensively subdivided into sub-cellular compartments by lipid bilayer membranes. Neurotransmitter release (Fig. 1), fertilization of an egg by a sperm cell, and transport of waste products to the lysosome are a few of the many processes in eukaryotes that rely on some form of fusion. Moreover, entry of infectious pathogens such as viruses is governed by fusion, as many bilayer-coated viruses have dedicated fusion proteins to enter the host cell. Fusion is also an important mechanism for transport of lipids from their site of synthesis to the membrane where they are needed.

There are three fundamental steps in the fusion process, although each of these steps actually represents a complex sequence of events in its own. In the first step, the two bilayers must locally come into very close contact. According to very recent X-ray studies, such a critical distance is approximately ten angstroms (1 nm)⁴. Such a small distance implies that the two membrane surfaces must become at least partially dehydrated. This results in a strong repulsion known as the hydration repulsion, which must be overcome. In the second step, an initial lipid structure must develop, which connects the two bilayers. Finally, in the third step, this structure eventually transforms into a funnel-like structure, the fusion pore, which connects the two membranes and allows flux of interior content. The exact mechanisms underlying this complex sequence of events are still not fully understood, although some intermediates hypothesized earlier to participate

in the fusion pathway have been directly observed. For example, the so-called fusion stalk (Fig. 2 II) has been observed by X-ray studies⁴, and the hemifusion diaphragm (Fig. 2 IV) by cryo-electron tomography⁸. These intermediates are stable on the time scale of the experiment (from seconds up to hours) and, thus, represent free energy minima. In vivo fusion reactions, however, can occur on a much faster sub-millisecond time scale.

Membrane fusion can be experimentally monitored by tagging lipids with green or red fluorescent dyes and tracking their transport, or by capacitance measurements, where the transmission of charged molecules is monitored. Unfortunately, these methods do not provide direct insight into the molecular mechanisms of membrane fusion. One option to gain detailed insight into this process is by performing molecular dynamics (MD) simulations. In essence, MD simulations can be regarded as sort

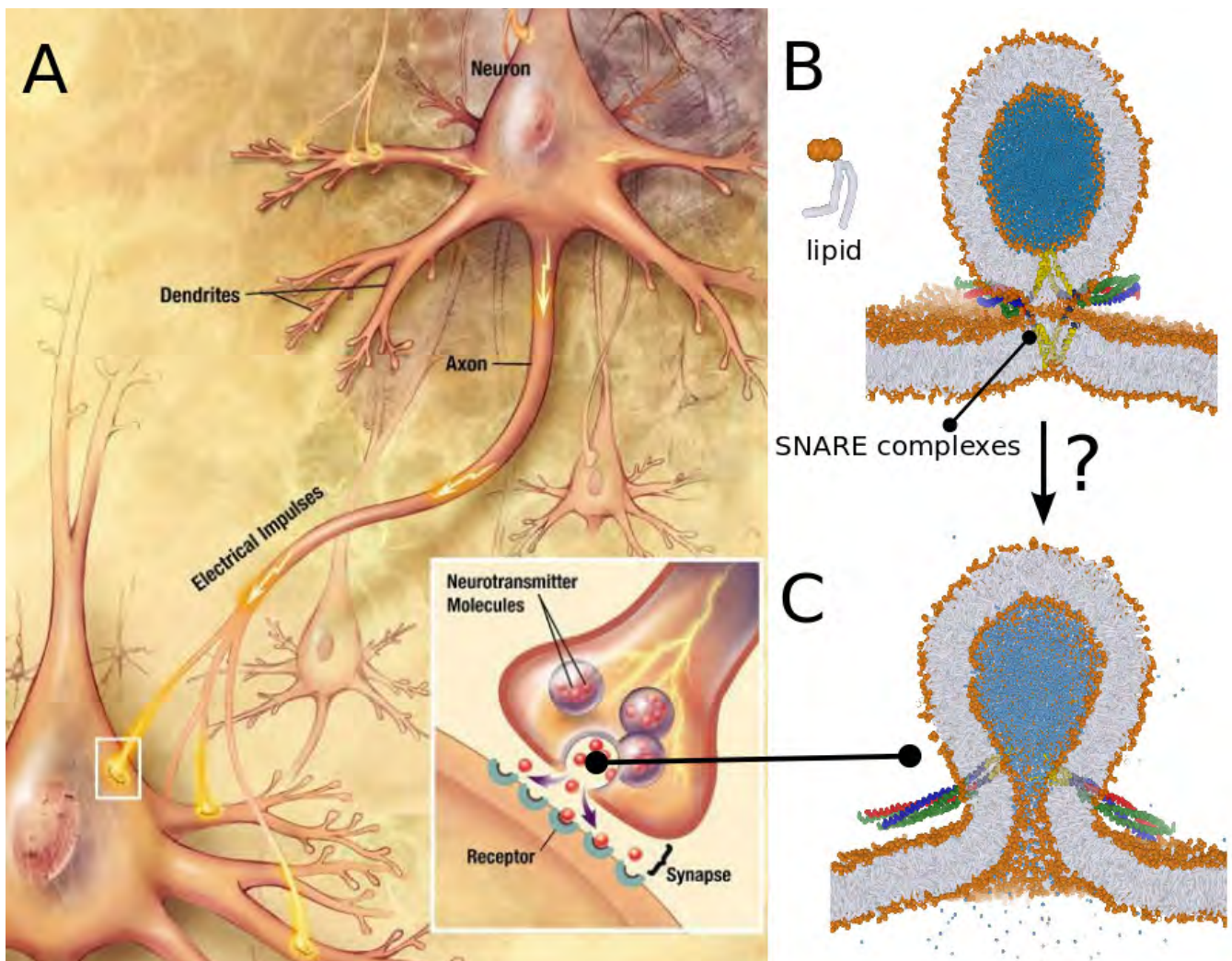


Fig. 1. (A) Schematic overview of the synapse. When a nerve signal (action potential) arrives, synaptic vesicles fuse with the synaptic membrane to release neurotransmitters (adapted from *NIA, Wikimedia Commons, Public Domain*). **(B, C)** Molecular simulations of synaptic fusion mediated by SNARE proteins. The pathway of this reaction (B to C) and the precise role of the SNARE molecules is the main focus of our research depicted here.

of a “computational microscope”, where individual molecules are followed over very short time scales (typically nanoseconds to microseconds). In MD simulations we integrate Newtons equations of motions (force equals mass times acceleration) for all atoms in the system over time. Because membrane fusion occurs over relatively long time scales (> microseconds) and involves thousands of interacting molecules, the simulation of such a process would require an incredible number of calculations. Fortunately, there is a trick to overcome this limitation: coarse-graining. In coarse-graining, multiple atoms are represented by a single “atom” (Fig. 3). This averaging procedure does not only reduce the number of atoms in the system (allowing for fewer calculations) but also the magnitude of the interact-

ing forces (allowing a larger integration time step). We do pay a price for coarse-graining, though. Atomic details such as hydrogen bonding and subtle changes in the secondary structure of proteins are lost. Nevertheless, we are now able to capture most of the ongoing relevant physics in membrane fusion.

One of our main goals in the work depicted here is to simulate synaptic fusion (Fig. 1)^{1,2}. In this essential process, a synaptic vesicle filled with neurotransmitter molecules fuses with the presynaptic plasma membrane to facilitate neurotransmitter release. SNARE molecules are the core constituents of this fusion process. Fig. 2 shows different snapshots of the simulated SNARE-mediated fusion reaction extracted from MD simulations. Note that SNAREs perform a scissor action

(SNARE zipping or zippering) during the fusion process indicating that the SNARE complex is performing mechanical work. The observed scissor action mainly results from bending stresses stored in the initially “banana-shaped” syntaxin (Sx1a) and synaptobrevin (Syb1) molecules. Because fusion requires formation of a stalk, the work the SNARE complex(es) should perform is thought to be equal or larger than the free energy of the stalk structure. Earlier elastic continuum models (erroneously) estimated this to equal about 40 times the thermal energy (40 kBT). Our simulations suggest a rather different scenario though. Stalk formation is namely preceded by an unstable intermediate state consisting of one lipid or a few lipids that form a hydrophobic connection between the apposing membranes (Fig. 2 II). In a way,

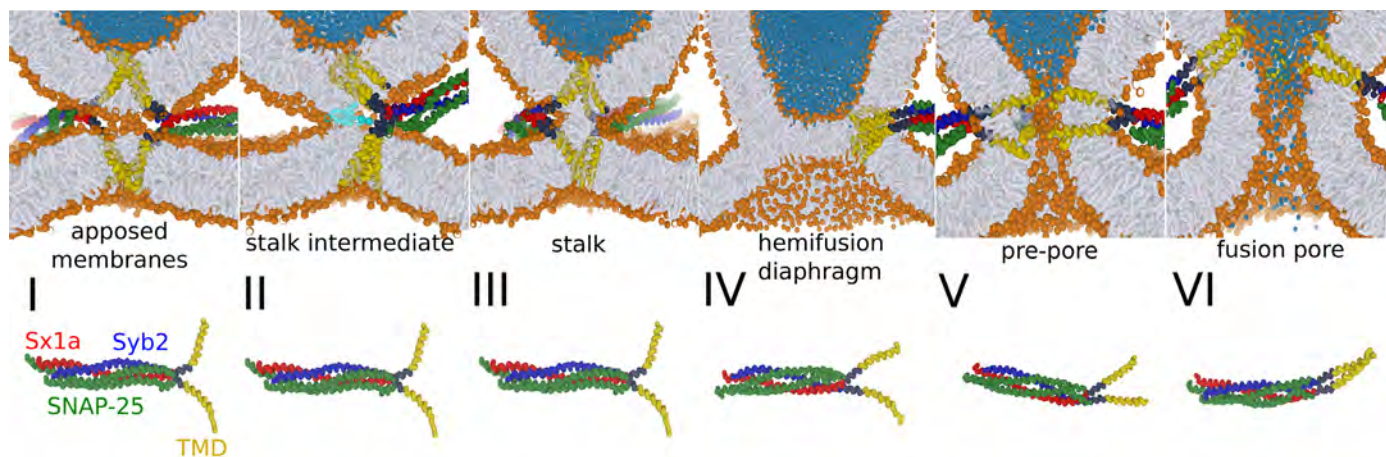


Fig. 2. SNARE-mediated fusion through hemifusion. The stalk (III) is preceded by a splayed lipid intermediate (II). Note that the “scissor” configuration of the SNARE complexes is conserved up to stalk formation (I-III) indicating that the SNAREs are not performing mechanical work. The stalk eventually expands into a hemifusion diaphragm (HD). When the HD ruptures a fusion pore is formed (V and VI) and the vesicles release their content.

one might refer to such a splayed lipid (or a similar perturbation) as essentially the smallest “stalk” which is possible in molecular terms. Importantly, once such splayed lipid state is reached, formation of the actual stalk is in fact energetically downhill (i.e. spontaneous).

Crucially, and in contrast to previous views, in this scenario the stalk structure does not represent the rate determining barrier, but rather a (local) free energy minimum. One important consequence of this is that the energy barrier associated with the splayed lipid state determines the kinetics of stalk formation. Therefore, this needs to be overcome by the free energy released by SNARE complex formation. Surprisingly, the free energy of such stalk intermediate (i.e. stalk barrier) is rather independent of the lipid/membrane composition, and is most directly determined by the distance between the fusing leaflets^{2,4}. Thus, one way to promote the formation of a sufficiently low energy stalk intermediate is to bring the adjacent membrane leaflets within a critical distance. Recent X-ray studies estimate this to be about 0.9 nm^4 , which is in good agreement with our simulations². And this is exactly what SNAREs are made for: bringing membranes into close contact. In fact, when SNARE complexes succeed in bringing mem-

branes close together, no additional mechanical work is required to form the stalk. This is nicely demonstrated by the conserved “scissor” conformation of SNARE complexes (Fig. 2 I to 2 III).

How hard should SNAREs pull? To bring a 20-nm-sized vesicle within critical distance of a perfect planar membrane (as depicted in Fig. 2) requires about 80 kBT^4 . This is twice the estimated work one single SNARE complex can perform. Fig. 2 I shows the SNARE complexes prior to stalk formation. The SNAREs transmit a pulling force via the ends of their transmembrane domains (TMDs) (the C-termini). Within such a mechanism, SNAREs can locally bend and disorder the membrane to create a smaller and more hydrophobic contact area (Fig. 2). In fact, the remaining repulsion energy prior to stalk formation, as estimated in Fig. 2 I, has been effectively reduced to only a fraction of the otherwise required $80 \text{ kBT}^{4,5}$. Here, in order to minimize repulsions, a large fraction of the SNARE’s mechanical energy is used to bend the membrane.

How many SNARE complexes are required for fusion? Surprisingly, recent *in vitro* and *in vivo* experiments have shown that even a single SNARE complex suffices for fusion on a second to minute time scale. However, it seems that fast *in vivo* fusion (micro- to milli-

second time scales) requires at least three SNARE complexes⁶.

What happens after the stalk is formed? Because the metastable stalk is a local free energy minimum, this implies that, by definition, the stalk faces a free energy barrier against progression (expansion) into a subsequent fusion intermediate. In the standard hypothesized stalk-hemifusion pathway (Fig. 4C) the stalk is proposed to progress via an axially symmetric radial expansion, which thins the stalk such that the two distal trans-leaflets eventually meet and form a single bilayer thick hemifusion diaphragm (HD). Note that both these states are hemifusion states, because no content mixing has occurred yet. The SNARE complexes can, in fact, actively drive expansion of the stalk by pulling the distal leaflets into close contact. Subsequent rupture of the formed HD leads to fusion pore formation. The process of SNARE-mediated stalk expansion is illustrated in Fig. 4A.

Experimentally, fusion progression is typically monitored by fluorescence spectroscopy, where the measured fluorescence intensity increases when the apposing bilayers mix (fuse). This technique allows to discriminate between inner leaflet mixing (fusion pore formation) and outer leaflet mixing (hemifusion). However, especially



Fig. 3. Example of coarse-grained lipid compared with its atomistic structure. A 4:1 mapping is used, i.e. one coarse-grain bead represents four heavy atoms. Note that the phosphate and ethanolamine groups of the lipid are modelled by a single coarse-grained bead.

when multiple fusion events occur (an ensemble), multiple transitions can be hidden within a single experimental observation. For example, an increase in outer leaflet mixing may result from both a larger number of stalks formed and/or the expansion of stalks into HDs. In simulations, we are able to study those (hidden) transitions individually. For example, in Fig. 4C, we have studied the stalk to HD transition by pulling two hydrophillic probes toward each other. These probes mimic the action of the TMDs' C-termini during SNARE zipping (Fig. 4A). We have found that the barrier associated with such an HD formation has a lower limit of 17 kBT. This may seem "peanuts" for the SNARE complex considering its 40 kBT of available energy. Comparing free energies, however, can be rather misleading. The force required to overcome such 17 kBT barrier against HD formation is about 40 piconewton or more. This exceeds the recently estimated maximal pulling force of the SNARE complex by a factor of two⁹. In other words, when comparing these forces one to one, the SNARE complex will still face a remaining effective barrier of about 10 kBT, despite the fact that its free energy more than suffices.

In addition, these artificial "probe pulling" simulations can provide us with important insights into a phenomenon termed leaky fusion. Leaky fusion is a persistent "artifact" that has been reported in many if not most in vitro fusion setups. We have observed the

occurrence of leaky fusion also in our SNARE simulations (Fig 4B). In leaky fusion the liposome releases some of its content during the stage of lipid mixing. Leaky fusion is a rather misunderstood phenomenon. In fact, leakage pore formation provides an alternative and energetically favorable (competitive) mechanism for the stalk to transit into the HD and/or subsequent fusion pore. Accordingly, leaky fusion occurs when the non-leaky radial expansion becomes relatively expensive. This is nicely illustrated in Fig. 4D, where we have artificially induced a leakage pore by squeezing the membrane using two hydrophillic probes. Once a leakage pore has formed the subsequent HD formation is spontaneous. Thus, the leakage pore is the barrier in this transition. In contrast to the non-leaky stalk expansion (Fig. 4C), leaky fusion is strongly dependent on membrane composition but rather independent of the presence of so-called inter-leaflet tension and/or the presence of membrane-shape stabilizing supports. Actually, special conditions have to be met in order to predominantly progress via a non-leaky fusion mechanism. Consequently, it may not be leaky fusion, but rather non-leaky fusion, which is the "freak of nature". A proven law in nature shows that if there exists a short cut within the free energy landscape it will always be exploited somewhere⁷.

Throughout the last four years we have collected a compelling amount of evidence that the influenza virus

may in fact facilitate a highly specific leaky fusion mechanism. In contrast to SNARE-mediated fusion, the influenza fusion protein called hemagglutinin does not facilitate direct pulling of the trans-leaflets because its fusion proteins consist of only one TMD and an alternative amphiphillic peptide that adheres to the surface (cis-leaflet) of the host membrane. Accordingly, hemagglutinin is unable to form an HD via the mechanical route as demonstrated in Fig. 4C. But hemagglutinin can alternatively enforce the formation of a leakage pore by exploiting the subtle balance between lipid-protein, protein-protein, and lipid-lipid interactions. Hence, HD formation is spontaneous once a leakage pore has formed. Our simulations have demonstrated that the amphiphillic fusion peptide of hemagglutinin is indeed able to do this trick³.

Once an HD has been formed – and despite being thermodynamically less stable than the (toroidal) fusion pore – the HD is stabilized by a kinetic barrier against the formation of an initial pore. SNARE complexes can enforce formation of such an initial pore (Fig. 5). The small HDs formed in our SNARE-mediated fusion simulations are rather unstable, with a live time of several nanoseconds up to microseconds. Therefore, within the present time resolution of experiments one will essentially classify these transitions as instantaneous stalk to fusion pore transitions. Metastable HDs have been observed in modeled membrane fusion though⁸. Further, the proximity of the initial pore to the rim of the HD (Fig. 5) suggests that, despite the HD's large size, only a limited number of the potentially available SNARE complexes can actively participate in nucleating such rim pore². The initial size of the nucleated rim pore is in the order of the lipid size. This is independent of the HD's size. In the absence of sufficient tension, expansion of the rim pore is energetically uphill until the rim pore reaches a critical size (Fig. 5F). After reaching this point the rim pore will grow spontaneously and the HD will vanish: A toroidal fusion pore is formed. The larger the HD, the larger its critical size and corresponding free energy barrier becomes. When a vesicle fuses with a planar membrane, the equilibrium size of the HD and toroidal fusion pore can become

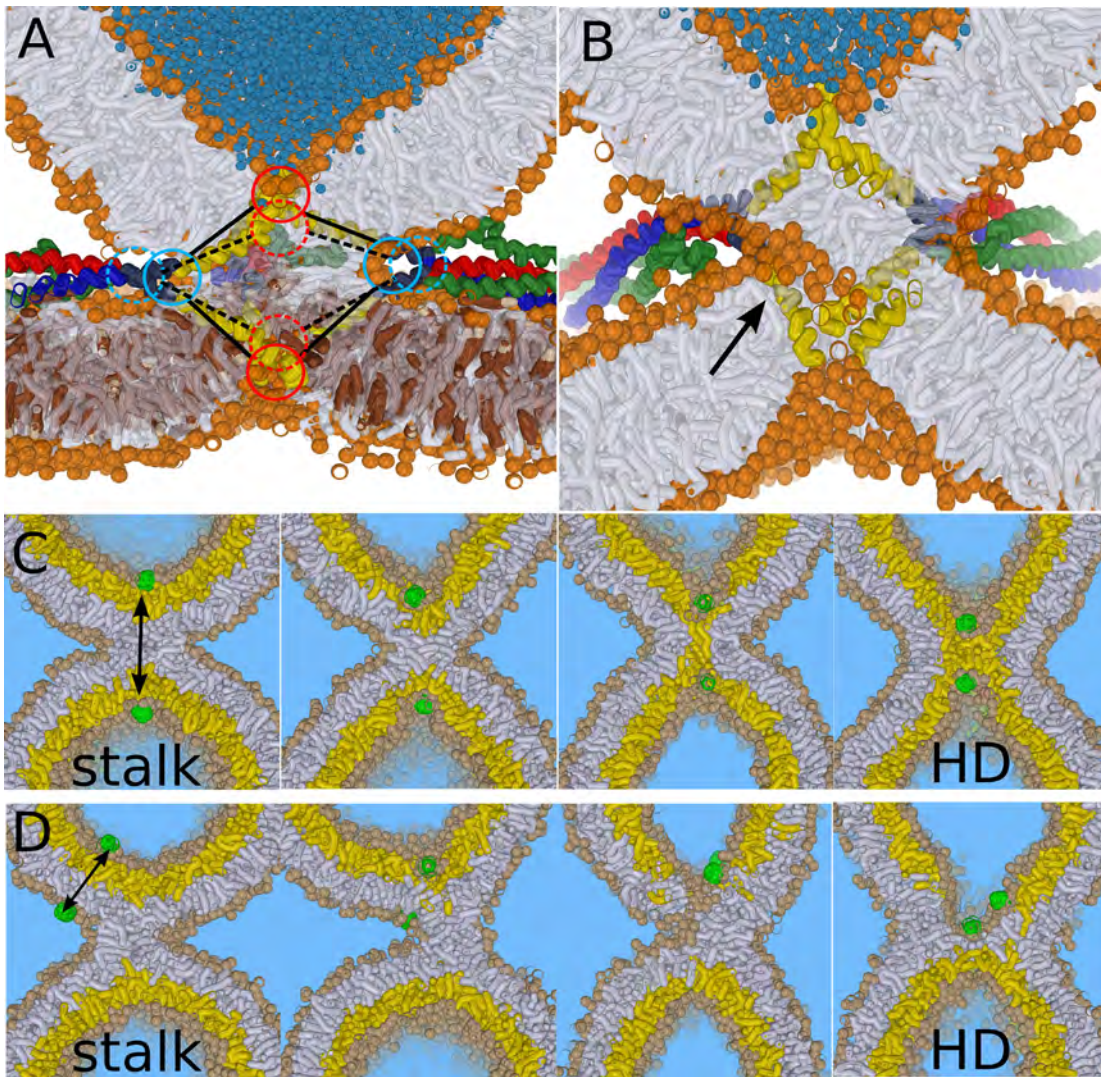


Fig. 4. Different pathways for the transition from a stalk into a hemifusion diaphragm. **(A)** Schematic illustration of a SNARE-mediated stalk expansion. The circles depict hydrophilic regions that interact with the stalk. Blue circles depict the N-terminal, red circles the C-terminal regions of the transmembrane domains. The zipping motion of the SNARE complexes allows widening (blue circles) and, simultaneously, enforces thinning (red circles) of the stalk. **(B)** Leaky expansion of the stalk observed in SNARE-mediated fusion. **(C)** Non-leaky stalk to HD transition. The zipping motion of the SNAREs is mimicked by the green probes. The green probes pull the trans-leaflets (colored yellow) in close vicinity, thereby facilitating HD formation. **(D)** Leaky stalk to HD transition. The pinching action of the green probes induces a leakage pore in the vicinity of the stalk. Once the leakage pore is formed the stalk spontaneously turns into the HD.

similar (Fig. 5). This is, for example, the case when membrane material is insufficiently redistributed within the time scales of the fusion reaction. This effect reduces the tension that is subjected on the HD. As a result, the rim pore may show a metastable “flickering” stage before it eventually expands into the toroidal fusion pore. Such a scenario is illustrated in Fig. 5C. However, when the HD becomes larger than the one in our simulations, the “flickering” rim pore becomes more metastable and/or eventually reseals. Because rim pore nucleation only involves a very limited number of SNARE complexes, this process may repeat itself if multiple SNARE complexes are present. The latter scenario may, for example, explain the experimentally observed kiss and run phenomenon, where the synaptic vesicle opens and closes transiently to release neurotransmitters. Rim pore formation and expansion would have

severe consequences in, for example, cell to cell fusion where the HD formed between two nearly tensionless cells would be in the order of micrometers. Because the expansion barrier of the rim pore is directly proportional to the radius of the HD, at these sizes such a free energy barrier can easily reach up to about thousand times the thermal energy. Accordingly, cell to cell fusion proceeds via an alternative and rather unusual mechanism¹⁰. Here, the formed “HD”, which is likely not a single but a double membrane (a so-called inverted micelle intermediate), alternatively transforms into a vesicle that splits off and ends up within the fused organelle¹⁰.

In the last decennia, molecular simulations have revisited the original stalk pore hypothesis from different angles. Initially, and mainly motivated by continuum elastic models, it was the stalk that was believed to be the relevant

fusion barrier. Accordingly, the main focus laid on predicting the free energy of the stalk structure. The discovery of the rhombohedral phase (stalk phase) by X-ray experiments in 2003 proved that the stalk can be a stable structure, i.e., a free energy minimum. Today, the focus has thus shifted to further identify, quantify, and structurally characterize the intermediates and molecular free energy barriers involved in fusion. The importance of the subsequent transitions, in particular the expansion of the stalk and the formation and expansion of a fusion pore, have now been recognized.

This paradigm shift has also changed our view on protein-mediated membrane fusion. In the original scaffold models, the role of fusion proteins was confined to bringing the membranes into close apposition by exerting mechanical force to overcome the activation energy barrier. In particular, it was assumed that

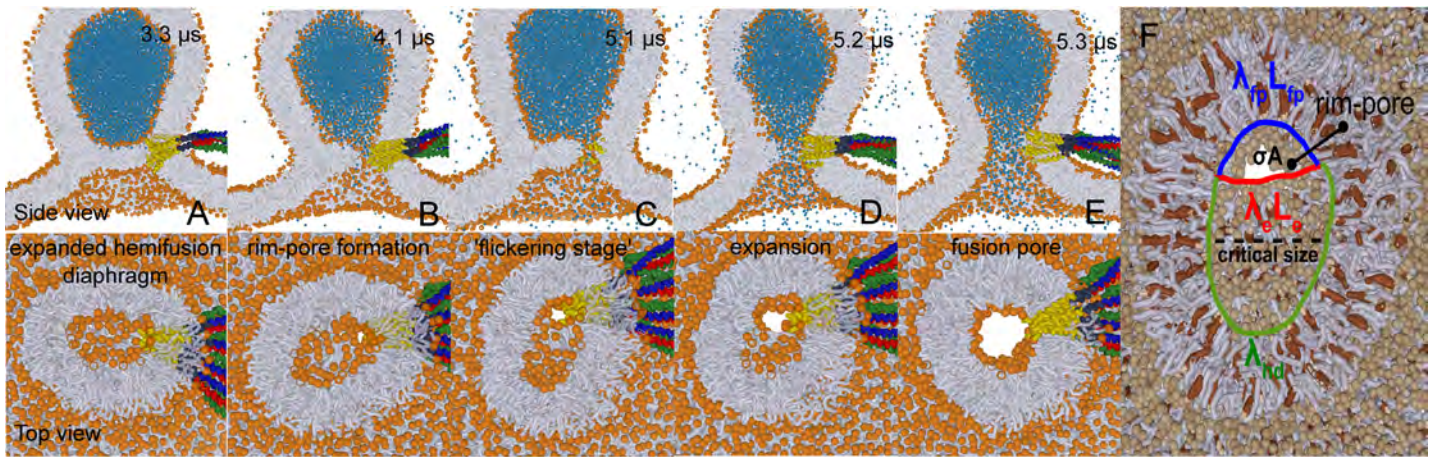


Fig. 5. (A-E) SNARE-mediated pore formation near the rim of an 8-nm-sized expanded/equilibrated palmitoyl-oleoyl-phosphatidylethanolamine (POPE) hemifusion diaphragm (HD). The rim pore remains stable over a 1 μ s (flickering stage) before it eventually expands into the (toroidal) fusion pore. Rim pore expansion requires the absorption of excess material from the remaining HD. Note that the size of the initial HD is similar to that of the final fusion pore. Structure and energetics of a rim pore (1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC):Cholesterol mixture). (F) A rim pore (top view on the HD) is composed of an energetic favorable toroidal fusion pore edge (blue colored line) and a costly membrane edge (red colored line) and adopts half a circular shape to minimize its free energy. The free energy of a rim pore is considerably lower than that of a "usual" circular-shaped membrane pore, which is only composed of the costly membrane edge. Expansion of the rim pore is energetically uphill up to the pore's critical size (black dotted line). Bystander SNARE complexes, which exert force/stress on the remaining HD rim (green colored line), can contribute to the rim pore expansion.

proteins are not involved in the transition states. These were considered to be exclusively lipidic. The emerging view today is that such simple and clear-cut separation between the role of the fusion proteins and of the pure lipid membrane misses their close coupling, which turns out to be essential for a quantitative understanding of protein-mediated membrane fusion.

References

- [1] Risselada HJ, Kutzner C, Grubmüller H: Caught in the act: Visualization of SNARE-mediated fusion events in molecular detail. *ChemBioChem* **12**, 1049-1055 (2011).
- [2] Risselada HJ, Grubmüller H: How SNARE molecules mediate membrane fusion: Recent insights from molecular simulations. *Curr Opin Struct Biol* **22**, 187-196 (2012).
- [3] Risselada HJ, Marelli G, Fuhrmans M, Smirnova YG, Grubmüller H, Marrink SJ, Müller M: Line-tension controlled mechanism for influenza fusion. *PLoS ONE* **7**, e38302 (2012).
- [4] Aeffner S, Reusch T, Weinhausen B, Salditt T: Energetics of stalk intermediates in membrane fusion are controlled by lipid composition. *Proc Natl Acad Sci USA*, **E1609-E1618** (2012).
- [5] Smirnova YG, Aeffner S, Risselada HJ, Salditt T, Marrink SJ, Müller M, Knecht V: Interbilayer repulsion forces between tension-free lipid bilayers from simulation. *Soft Matter*, in press.
- [6] van den Bogaart G, Jahn R: Counting the SNAREs needed for membrane fusion. *J Mol Cell Biol* **3**, 204-205 (2011).
- [7] Gates V, Kangaroo E, Roachcock M, Gall WC: Stuperspace. *Physica* **15**, 289-293 (1985).
- [8] Hernandez JM, Stein A, Behrmann E, Riedel D, Cypionka A, Farsi Z, Walla PJ, Raunser S, Jahn R: Membrane fusion intermediates via directional and full assembly of the SNARE complex. *Science* **336**, 1581-1584 (2012).
- [9] Gao Y, Zorman S, Gunderson G, Xi Z, Ma L, Sirinakis G, Rothman JE, Zhang Y: Single reconstituted neuronal SNARE complexes zipper in three distinct stages. *Science* **337**, 1340-1343 (2012).
- [10] Wang L, Seeley ES, Wickner W, Merz AJ: Vacuole fusion at a ring of vertex docking sites leaves membrane fragments within the organelle. *Cell* **108**, 357-369 (2002).

As a matter of fact, fusion proteins seem to play a quite versatile and essential role during all stages of fusion. In addition to merely triggering fusion by forcing the opposing membranes into close proximity, fusion proteins also seem to be involved in overcoming subsequent fusion barriers and to actively guide the fusion reaction up to the expansion of the fusion pore.

The bottom line, however, is that also the reaction pathways of protein-mediated membrane fusion in nature can be quite dissimilar because the underlying free energy landscapes can be very different: Nature requires diverse tools for distinct jobs.



H. Jelger Risselada

received his PhD in biophysical chemistry at the University of Groningen (the Netherlands) in 2009. Since then he has worked as a postdoc in the Department of *Theoretical and Computational Biophysics* at the MPI/bpc. He has been extensively working on the theoretical understanding of collective phenomena in lipid membranes.



Helmut Grubmüller

received his PhD in theoretical physics at the Technical University of Munich in 1994. From 1994 to 1998, he worked as a research assistant at the Ludwig Maximilians University in Munich. In 1998, he moved to the MPI/bpc as research group leader. He has headed the Department of *Theoretical and Computational Biophysics* there since 2003. Helmut Grubmüller is also honorary professor of physics at the University of Göttingen. He was awarded the Rolf Sammet Professorship in 2013.

Die Membranfusion ist der zentrale Schritt vieler Transportprozesse in lebenden Organismen, beispielsweise bei neuronaler Signalübertragung, Befruchtung einer Eizelle, Abtransport von Abfallprodukten der Zelle, oder viraler Infektion. In allen Fällen verschmelzen dazu zwei getrennte, gegenüberliegende Lipidmembranen und ermöglichen so den Stoffaustausch. Die relevanten Zwischenschritte dieses Prozesses konnten vor Kurzem mithilfe von Röntgenstrukturanalysen und Elektronentomografie

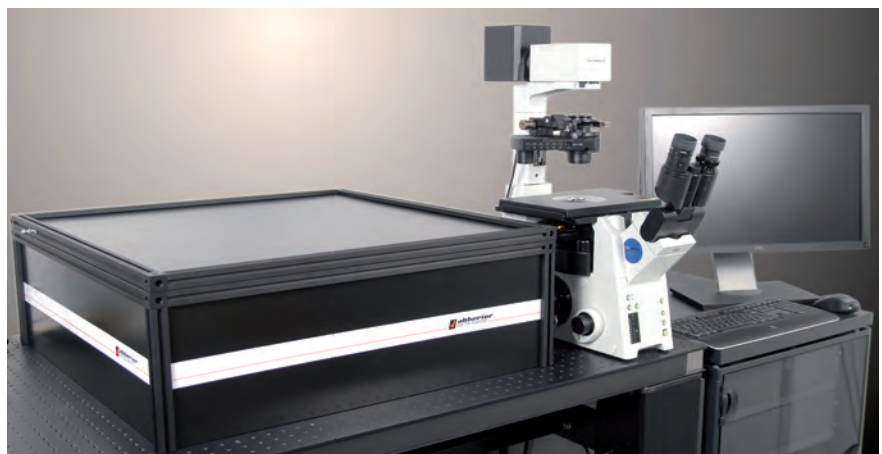
aufgelöst werden. In diesem Beitrag beschreiben wir, wie Molekulardynamiksimulationen ein zeitaufgelöstes Bild der Membranfusion liefern. Dadurch beginnen wir zu verstehen, welche Kräfte diesen Prozess bestimmen und steuern. So zeigte sich zum Beispiel, dass der zeitbestimmende Schritt nicht – wie bisher vermutet – ein stielartiger Zwischenzustand ist, in dem die beiden Membranen bereits weitgehend verschmolzen sind. Vielmehr ist die Hauptbarriere eine sehr viel früher erforderliche Störung auf der Ebene einzelner

Moleküle, bei der beispielsweise eine der beiden Ketten eines Lipidmoleküls in die gegenüberliegende Membran „hineingrätscht“. Diese und weitere Einblicke durch Computersimulationen helfen uns, die Funktionsmechanismen spezieller Fusionsproteine besser zu verstehen, welche die Membranfusion kontrollieren. Insbesondere zeigt sich, dass für unterschiedliche Fusionsprozesse auch unterschiedliche Reaktionswege dominieren und so die biologische Funktion optimieren.

Abberior Instruments GmbH im Finale um Innovationspreis der deutschen Wirtschaft

Die Abberior Instruments GmbH, eine Ausgründung des MPLbpc, ist in der Kategorie *Start-up* Finalist beim 33. Innovationspreis der deutschen Wirtschaft. Das Göttinger Unternehmen wurde für die erste kommerzielle Umsetzung eines hochauflösenden RESOLFT-Mikroskops nominiert. Dieses ermöglicht gestochen scharfe Aufnahmen vom Inneren lebender Zellen und macht sogar einzelne Proteinkomplexe sichtbar. Der älteste Innovationspreis der Welt wird am 15. März 2014 bei einer feierlichen Gala in Frankfurt am Main verliehen.

„Wir freuen uns sehr, bei diesem renommierten Preis unter die Finalisten gekommen zu sein“, erklärt Gerald Donnert, Geschäftsführer der Göttinger Abberior Instruments GmbH und ehemaliger Doktorand und Postdoktorand der Abteilung *NanoBiophotonik* von Stefan Hell am MPLbpc. „Unser Ziel ist es, innovative hochauflösende Licht-



(Bild: Gerald Donnert)

mikroskopie zu kommerzialisieren und einer großen Bandbreite unterschiedlicher Anwendungen zugänglich zu machen“, erläutert der Physiker. Bereits im ersten Geschäftsjahr konnte die Abberior Instruments GmbH europaweit erfolgreich viele Geräte verkaufen. „Meine Vision ist, dass die RESOLFT-Mikroskope zukünftig praktischen

Einsatz in Labors und Kliniken weltweit finden“, so Gerald Donnert. (ms)

Der Innovationspreis der deutschen Wirtschaft

Der Preis wurde im Jahr 1980 als erster Innovationspreis der Welt ins Leben gerufen. Die Auszeichnung wird in den vier Kategorien *Großunternehmen*, *Mittelstand*, *Start-up* und *Innovative Personalkonzepte* verliehen. Der Innovationspreis der deutschen Wirtschaft steht unter der Schirmherrschaft des Bundesministeriums für Bildung und Forschung sowie des Bundesministeriums für Wirtschaft und Technologie.

Die Abberior Instruments GmbH

Das Unternehmen mit Sitz in Göttingen wurde im Jahr 2012 von Gerald Donnert, Alexander Egner, Benjamin Harke, Stefan Hell, Lars Kastrup, Matthias Reuss und Andreas Schönlé gegründet und ist auf hochauflösende Lichtmikroskope spezialisiert. Die Abberior Instruments GmbH ist eine Ausgründung aus der Abteilung *NanoBiophotonik* von Stefan Hell am MPLbpc sowie des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg.



Der Geschäftsführende Direktor Gregor Eichele begrüßt Patrick Cramer (links).

Patrick Cramer ist neuer Direktor am Institut

Das MPIIbpc hat Patrick Cramer zum 1. Januar 2014 als Direktor berufen. In der neu eingerichteten Abteilung *Molekularbiologie* wird der Chemiker aufklären, wie die im Erbgut gespeicherten Informationen ausgelesen und genutzt werden. Diesen elementaren Prozess des Lebens möchte der Forscher in der Zelle analysieren und Schritt für Schritt bis ins atomare Detail sichtbar machen.

„Niedersachsen setzt auf hervorragend ausgewiesene Wissenschaftler. Die Max-Planck-Institute sind ein wichtiger strategischer Partner für die Universität Göttingen und zahlreiche andere Forschungseinrichtungen in der Region. Das Land unterstützt und fördert mit dieser Berufung die Idee des *Göttingen Research Campus*, einer starken Forschungsregion“, sagt die Niedersächsische Ministerin für Wissenschaft und Kultur Gabriele Heinen-Kljajić.

„Mit Unterstützung aus dem Niedersächsischen Vorab der Volkswagen-Stiftung hatten wir die Möglichkeit, mit Herrn Cramer einen Spitzenforscher und erfahrenen Wissenschaftsmanager

nach Göttingen zu holen. Unser Dank gilt daher ganz besonders auch dem Land Niedersachsen“, betont Gregor Eichele, Geschäftsführender Direktor des MPIIbpc. „Patrick Cramer hat die Strukturen vieler Proteinkomplexe und ihr Zusammenspiel bei der Übersetzung der im Erbgut gespeicherten Informationen in Proteine erstmals sichtbar gemacht. Durch seine richtungweisenden Arbeiten können wir diesen lebenswichtigen Prozess heute sehr viel besser verstehen“.

Stumme Gene

„Die Gene in unserem Erbgut sind eigentlich stumm und müssen erst zum Sprechen gebracht werden“, erklärt der

neu berufene Max-Planck-Direktor Patrick Cramer. Diesen Vorgang bezeichnen Wissenschaftler als Transkription. Dabei übersetzt eine biologische Nanomaschine – die RNA-Polymerase II (Pol II) – die DNA-Sequenz eines Gens in eine Arbeitskopie, die Boten-RNA. Diese dient dann als Bauleitung für die Proteinproduktion.

Wie die Transkription in der Zelle funktioniert, hat Patrick Cramer in einem ersten Videoclip in 3D „gefilmt“: In atomarer Auflösung zeigt der Film, welche dreidimensionale Struktur die Pol II bei ihren verschiedenen Aufgaben und mit unterschiedlichen Bindungspartnern einnimmt. Die Pol II besteht bei Tieren und Menschen aus 12 Protein-

Untereinheiten und Zehntausenden von Atomen; nach zellulären Maßstäben ist sie gigantisch. Die einzelnen Bilder für ihren Film mussten die Forscher zunächst aufwendig mithilfe der sogenannten Röntgenstrukturanalyse erzeugen. Für jeden dieser Schnappschüsse züchteten sie dazu Kristalle der Pol II im Komplex mit verschiedenen Bindungspartnern – ein mitunter mühsames Unterfangen, denn nicht jedes Protein ist im Labor ohne Weiteres kristallisierbar. Bei der Röntgenstrukturanalyse macht man sich zunutze, dass die Gitterstruktur eines solchen Kristalls intensive Röntgenstrahlung beugt, die an Teilchenbeschleunigern erzeugt wird. Aus dem beobachteten Beugungsmuster lässt sich die dreidimensionale Struktur des Proteins oder Proteinkomplexes berechnen. Zukünftig möchte Patrick Cramer den komplizierten Vorgang der Transkription Schritt für Schritt in atomarer Auflösung abbilden.

Die Filmsequenz offenbart Wissenschaftlern aber noch mehr: Sie zeigt, wo die Regulation der Transkription ansetzt – ein weiterer Forschungsschwerpunkt des neuen Direktors. „Es ist sehr spannend, dass wir jetzt beginnen,

die Prinzipien zu verstehen, die der Genregulation zugrunde liegen“, sagt der Chemiker. Sein Ziel ist, die Regulationsprinzipien nicht nur molekular und mechanistisch, sondern auch genomweit und quantitativ in der Zelle aufzuklären.

Dazu kombiniert Patrick Cramer die Methoden der Strukturbiochemie mit funktionaler Genomik und Bioinformatik. Mit seinem Team will er so nicht nur die gesamte Genaktivität in Zellen verfolgen, sondern auch Bindungsstellen für regulatorische Proteine über das gesamte Erbgut und die Gesamtheit aller RNAs kartieren.

Aktivität tausender Gene kontrollieren und koordinieren

In Zukunft möchte er herausfinden, wie Gene auf molekularer Ebene an- und abgeschaltet werden und wie die Aktivität tausender Gene im Genom einer Zelle kontrolliert und koordiniert wird. So soll die Abteilung *Molekularbiologie* dazu beitragen, die neuen Forschungsgebiete der Genombiologie und der Molekularen Systembiologie weiterzuentwickeln. (cr)



Patrick Cramer
(Jahrgang 1969)
studierte Chemie an den Universitäten Stuttgart und Heidelberg mit Forschungsaufenthalten in Bristol und Cambridge (Großbritannien). Nach Abschluss seiner Doktorarbeit am *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) in Grenoble (Frankreich) im Jahr 1998 forschte er an der *Stanford University* (USA) im Labor des späteren Nobelpreisträgers Roger D. Kornberg. Im Jahr 2001 wechselte er als Professor für Biochemie an das Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität in München, dessen Direktor er von 2004 bis 2013 war. Für seine Forschungsarbeiten erhielt Patrick Cramer zahlreiche wissenschaftliche Auszeichnungen, darunter der Feldberg-Preis, der Ernst Jung-Preis für Medizin und der Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Im Jahr 2012 wurde er mit dem Bundesverdienstkreuz ausgezeichnet.

Patrick Cramer is new Director at the institute

The MPIbpc has appointed Patrick Cramer as Director as of January 1, 2014. In the new Department of *Molecular Biology* the chemist will further elucidate how the information stored in the genome is read out and used. His aim is to analyze this elemental process of life in the cell and visualize it step by step in atomic detail.

“Our goal is to understand the molecular mechanisms of gene transcription and the principles of genomic regulation in eukaryotic cells,” Patrick Cramer explains. For this purpose, his team uses integrated structural biology and complementary functional studies to solve the three-dimensional and functional

architecture of large macromolecular complexes involved in transcription. Patrick Cramer and his colleagues further develop functional genomics methods and computational approaches to elucidate the cellular mechanisms of genomic regulation. These efforts led to a first molecular movie of transcription and provided novel insights into gene-

regulatory cellular networks. Together, these efforts shape the emerging fields of genome biology and molecular systems biology. In the long-term, Patrick Cramer’s aim is to understand the functional genome as a regulatory network based on the underlying structural and molecular mechanisms. (cr)

Playing squash on the atomic scale

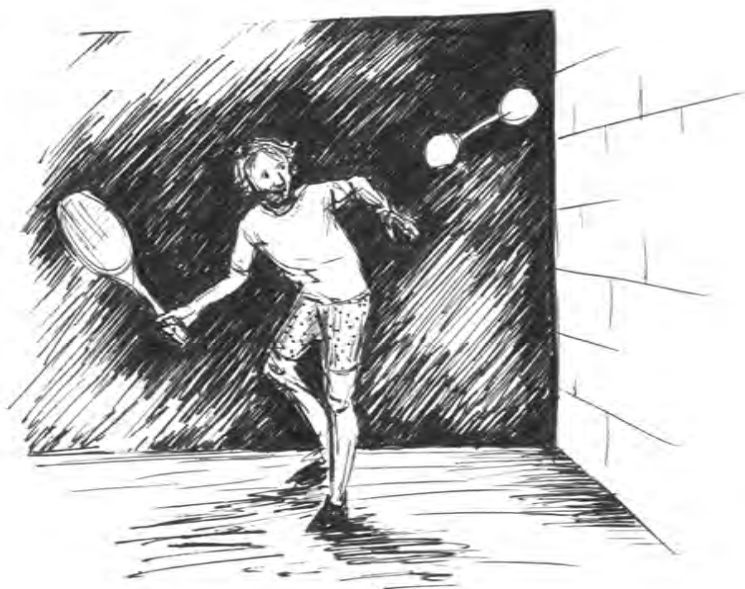


Fig. 1: Playing squash with molecules. (Picture: Sonja Schäfer)

Although not Olympic, squash is a popular sport where two players strike a little ball against the walls of the squash court. The main idea of the game is easy to understand: The opponents try to anticipate the location where the ball will be by estimating incidence angle, velocity, and spin of the ball struck by the other player towards the wall.

The same happens countless times on the atomic scale in our everyday life, invisible to our eyes. Molecules in the air collide with surfaces of different walls. However, the situation is considerably more complicated than in the macroscopic picture. Besides direct backscattering, molecules can

also simply stick to the surface: a process which is called adsorption. Once the molecule sticks to the surface, it might be activated for chemical reactions. This is a fundamental step in heterogeneous catalysis, which describes reactions of gas phase molecules at surfaces and is of outstanding importance for the production of chemical compounds on an industrial scale. In analogy to the picture drawn above, one can imagine that the behavior of molecules at surfaces depends crucially on the characteristics of both the molecule (ball) and the surface (wall). The shape of the molecule, which can be imagined consisting of atoms connected by a chemical bond, determines, among

others, essentially the molecule-surface interaction.

The challenge of modern science is to make these microscopic processes visible. Using high resolution laser systems, the vibration, rotation, translation, and orientation of molecules can be both probed and prepared. Thus, the exchange of energy, photons, and particles as well as chemical reactions on surfaces – all elementary processes that strongly depend on the molecule's orientation – can be studied precisely in the lab. Among all these phenomena, electron transfer reactions are of particular interest because of their importance in a remarkably wide range of phenomena.

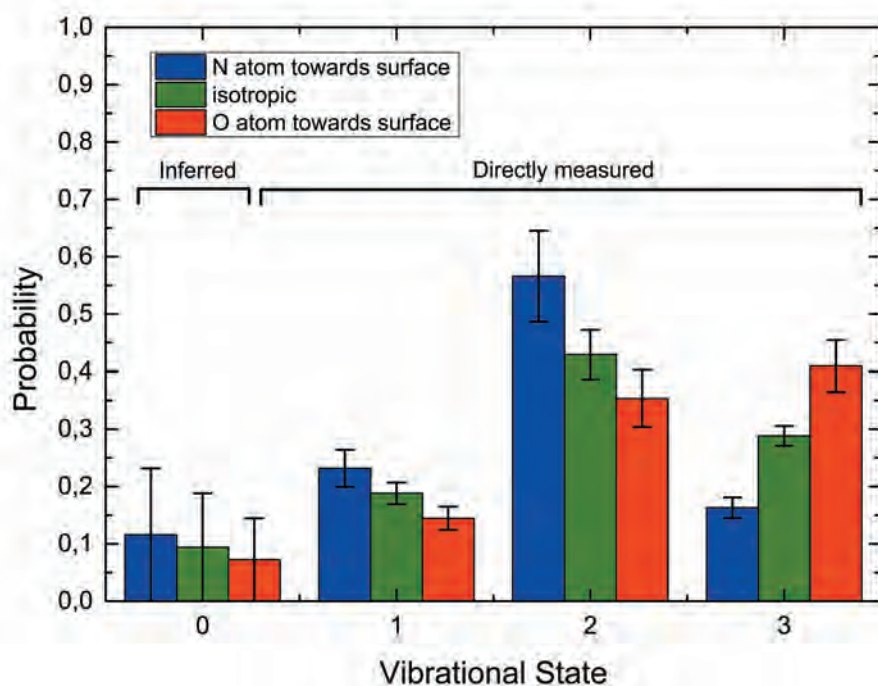


Fig. 2: Vibrational state distributions of: 1) scattered unoriented NO($v=3$) (green bars), 2) NO($v=3$) with an incidence orientation of O-atoms pointing towards the surface (red bars), and 3) NO($v=3$) scattered with an incidence orientation of the N-atoms pointing towards the surface (blue bars) from a Au(111) surface. The ratio of "O-first" scattered to "N-first" scattered molecules is 2.5:1 for vibrationally elastically scattered molecules remaining in $v=3$ and 1:1.6 for vibrationally inelastically scattered molecules appearing in $v=2$. A similar ratio was obtained for molecules appearing in $v=1$.

Taken from:

Bartels N, Golibrzuch K, Bartels C, Chen L, Auerbach DJ, Wodtke AM, Schäfer T: Observation of orientation-dependent electron transfer in molecule-surface collisions. *Proc Natl Acad Sci USA*, doi:10.1073/pnas.1312200110 (2013).

In our recent paper highlighted here, we have examined electron transfer reactions at surfaces, which control the change of oxidation state in surface chemistry, a critical factor explaining catalytic activity and selectivity. We report remarkably clear observations of a strong orientation dependence of the electron transfer reaction probability on the vibrational relaxation probability of a diatomic molecule interacting with a noble metal surface (see Fig. 2).

This shows, for the first time, experimental evidence for an orientation dependence in surface electron transfer reactions. The transfer process is considerably enhanced when striking

the surface first with that part of the molecule that is attracted by the molecule-surface interaction.

In other words, we must extend the macroscopic analogue introduced above. Nature does not really play squash on the atomic scale. It is more like playing badminton: The two ends of the badminton differ obviously, which leads to significantly deviating trajectories when struck with the racket.

Tim Schäfer



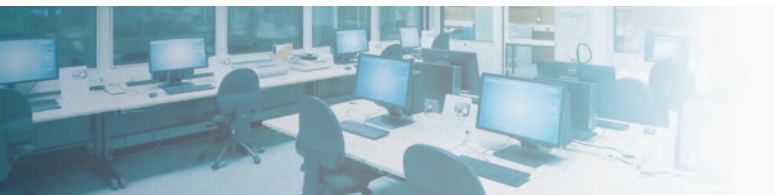
Tim Schäfer

studied chemistry at the University of Göttingen. He carried out his diploma work in Jürgen Troe's Department of *Spectroscopy and Photochemical Kinetics* and worked as a PhD student in the group of Dirk Schwarzer at the MPIbpc. After a postdoctoral stay in Alec Wodtke's lab at the University of Santa Barbara (USA) he heads the project group *Surface scattering using STARK decelerated and oriented beams* in the Department of *Dynamics at Surfaces* at the institute since 2012.

Wie Moleküle räumlich orientiert sind, ist von entscheidender Bedeutung für den Ablauf chemischer Reaktionen an Oberflächen. Insbesondere der Transfer von Elektronen zwischen Oberfläche und Molekül ist dabei von erheblichem Interesse, da die damit verbundene Änderung der Oxidationsstufe großen Einfluss auf die Oberflächenchemie haben kann.

Mithilfe von hochauflösenden Lasern und Molekularstrahl-Experimenten im Ultrahoch-Vakuum ist es uns jetzt zum ersten Mal gelungen, den Einfluss der Orientierung auf eine Elektronentransferreaktion an einer Oberfläche direkt zu beobachten. Als Testsystem wurde hierzu der Übergang von schwingungsangeregtem Stickstoffmonoxid (NO) in niedrigere Schwingungszustände

auf einer Goldoberfläche untersucht. Der hier zugrunde liegende Mechanismus verläuft über einen kurzlebigen NO-Zwischenzustand, wobei ein Elektronentransfer vom Metall zum NO-Molekül den entscheidenden Schritt darstellt. Die Abbildung 2 zeigt hierbei die starke Orientierungsabhängigkeit der resultierenden Schwingungsverteilungen.



GWGDG Info

Für alle, die keine mausgesteuerten **E-Mail-Programme** in grafischen Oberflächen nutzen möchten, ist *Mutt* eine interessante Alternative. Es ist ein kleines, aber mächtiges textbasiertes E-Mail-Programm, das unter vielen UNIX-Derivaten erfolgreich eingesetzt wird. Es kann durchaus die mittlerweile veralteten Anwendungen wie *Pine*, *Alpine* und auch *Realpine* ersetzen. *Mutt* wird komplett per Tastatur gesteuert und ist äußerst flexibel konfigurierbar. *Mutt* unterstützt das Sortieren der E-Mails nach Ursprungs-E-Mail und den darauf folgenden Antwort-E-Mails sowie das Sortieren der E-Mails nach einer regelbasierten Bewertung. Ebenso kann kryptografische Software zum Verschlüsseln oder Signieren von E-Mails unter *Mutt* verwendet werden.

Tablets setzen sich im wissenschaftlichen Umfeld immer mehr durch. Dank ihrer Mobilität kann man damit überall die eigenen Dokumente bearbeiten. Geht es dabei um größere Textmengen, kommt die Bildschirmtastatur jedoch schnell an ihre Grenzen. Neben der komfortablen Alternative, die Texte einfach zu diktieren, kommen daher auch immer mehr externe Tastaturen zum Einsatz. Gerade für umfangreiche Texteingaben auf Geräten, die unter iOS laufen (beispielsweise das iPad) hält der Markt seit Längerem eine reichhaltige Auswahl an externen Tastaturen bereit, die problemlos über Bluetooth angebunden werden können. Mithilfe spezieller Tastaturkurzbefehle und zusätzlicher Funktionstasten lässt sich die Arbeit damit weiter vereinfachen.

Am Sonntag, 27. Oktober 2013, hatte die Universität Göttingen die Öffentlichkeit zum **Tag der offenen Sammlung** eingeladen, um bei Führungen und museumspädagogischen Aktionen die Sammlungen, Museen und Gärten der Universität vorzustellen. Auch das Rechnermuseum der GWGDG beteiligte sich mit Vorführungen und Mitmach-Aktionen und präsentierte eine kleine Auswahl von Rechenmaschinen und Computern. Viele Besucher nutzten mit großem Interesse und Begeisterung dieses Angebot.

Weitere Informationen finden Sie in den GWGDG-Nachrichten 12/2013. Alle Ausgaben der GWGDG-Nachrichten finden Sie unter

www.gwdg.de/gwdg-nr

Thomas Otto



Lebhafter Austausch beim 4. *LabDay* am MPIbpc

Mittlerweile hat der *LabDay* auf dem Faßberg fast schon Tradition: Seit 2007 findet er im Wechsel mit dem Sommerfest statt – am 19. November 2013 bereits zum vierten Mal. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus verschiedenen Abteilungen, Forschungsgruppen und Serviceeinrichtungen des Instituts konnten sich einen Tag lang gegenseitig besuchen und sich über ihre Arbeit austauschen.

Organisiert wird der *LabDay* üblicherweise von Leitern einer Forschungsgruppe. So präsentierte dieses Mal Martin Kollmar, unterstützt von Anastassia Stoykova, ein abwechslungsreiches Programm mit Vorträgen, Posterpräsentationen und Laborbesuchen.

„Die fünf wissenschaftlichen Vorträge sollten möglichst die gesamte Bandbreite der Forschung hier am Institut abdecken“, erläutert Martin Kollmar. Thematisch reichten die Vorlesungen daher von komplexen Organismen und einzelnen Zellen über makromolekulare Systeme bis hin zu kleinsten Bausteinen wie Atomen. Unter den geladenen Rednern waren neben Helmut Grubmüller, Manfred Lindau und Holger Stark vom MPIbpc auch zwei externe Sprecher: Nils Brose vom Göttinger MPI für Experimentelle Medizin und Wolf Singer vom MPI für Hirnforschung in Frankfurt am Main. Sie alle gaben den Zuhörerinnen und Zuhörern im Manfred-Eigen-Saal einen allgemein verständlichen Überblick über ihre aktuelle Forschung.

Mehr als 20 Gruppen zeigten ihre wissenschaftlichen Projekte bei der Posterpräsentation im Ludwig-Prandtl-Saal. Gerade Nachwuchsforscher nutzten die Gelegenheit zum gegenseitigen Kennenlernen und so manche wissenschaftliche Fragestellung wurde lebhaft diskutiert. Auf reges Interesse stieß auch die Möglichkeit, verschiedene Labore zu besuchen. Bei einem dieser Rundgänge führten beispielsweise Lars Geffers und Frauke Grabbe aus der Abteilung *Gene und Verhalten* den Besuchern einen automatisierten Pipettierroboter vor und gaben einen Einblick in Atlanten der Genexpression.

„Normalerweise beschäftige ich mich mit theoretischen Fragestellungen. Daher ist es für mich besonders spannend, einmal einen Blick auf praktische Experimente hier am Institut zu werfen“, sagt Doktorand Benjamin von Ardenne aus der Abteilung *Theoretische und Computergestützte Biophysik*. Er hat sich für einen Besuch der Forschungsgruppe *Dreidimensionale Kryo-Elektronenmikroskopie* und der Facility für *Elektronen-*

mikroskopie entschieden. Auch Postdoc Yara Mejia von der Max-Planck-Forschungsgruppe *Biologische Mikro- und Nanotechnologie* ist bei dem Rundgang dabei. Warum sie die Möglichkeit einer Besichtigung nutzt? „Ich interessiere mich sehr für die Elektronenmikroskopie. Vielleicht ergibt sich ja die Möglichkeit, gemeinsam mit der Forschungsgruppe ein Projekt zu entwickeln.“ Parth Devesh Joshi aus Indien wiederum ist derzeit am Institut, um hier seine Masterarbeit zu schreiben. Er ist begeistert vom *LabDay* und besuchte gleich drei Labore: „Das ist für mich eine großartige Gelegenheit, um hochkomplexe Geräte in der praktischen Anwendung zu sehen, von denen ich bisher nur gehört und gelesen habe.“ Am Ende waren sich die Teilnehmer des 4. *LabDay* einig: Er bietet tolle Möglichkeiten, wissenschaftlich zu diskutieren, spannende Einblicke zu gewinnen und neue Ideen zu sammeln. (ms)

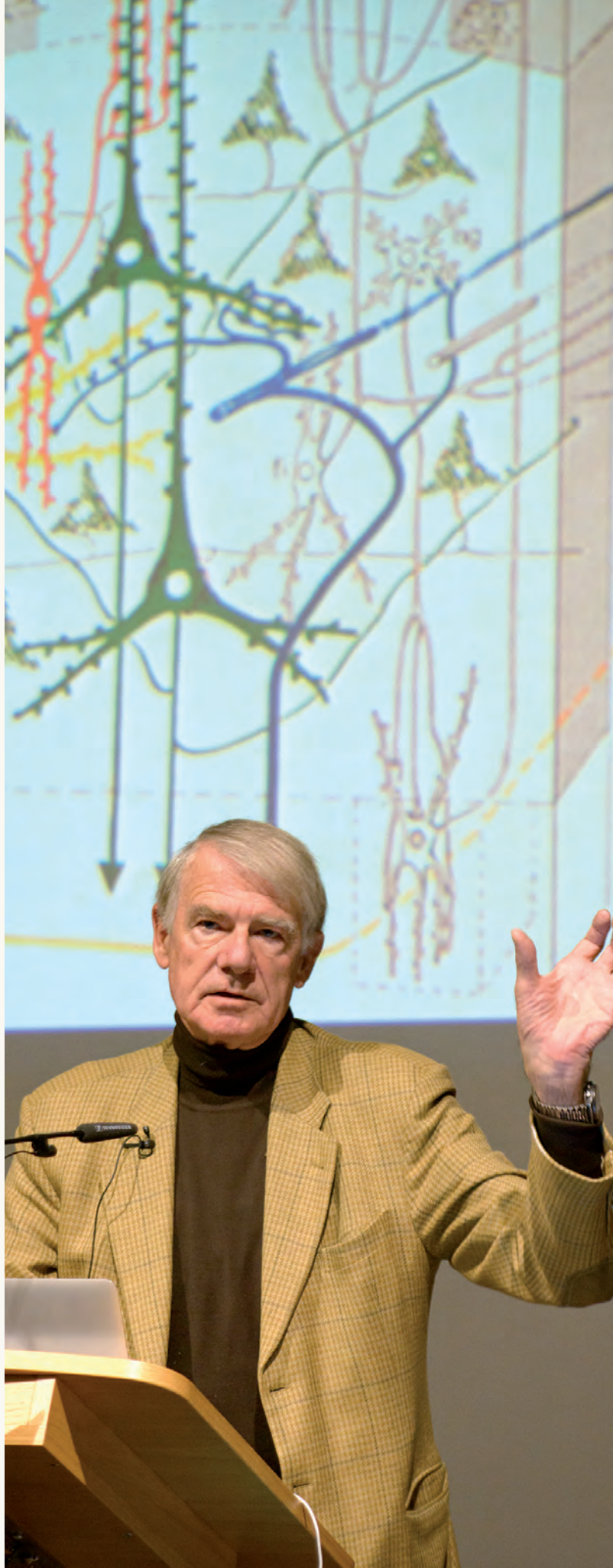
LabDay 2013: A great chance for scientific exchange

It seems as if the *LabDay* has already become a tradition at the MPIIbpc: On November 19th, for the 4th time since 2007, scientists of the institute's departments, research groups, and service facilities were invited to visit each other in the labs and to learn more about the individual projects at the MPIIbpc. The day for scientific exchange is traditionally organized by research group leaders. This time Martin Kollmar, supported by Anastassia Stoykova, was responsible for the *LabDay*'s interesting program with talks, a poster session, and site visits in several labs and service facilities.

"The five scientific talks in the Manfred Eigen Hall were intended to cover the broad range of research at the institute," Martin Kollmar explained. And so, thematically, the lectures represented science from complex organisms to cells and macromolecular assemblies down to atoms. Three speakers of our institute, Helmut Grubmüller, Manfred Lindau, and Holger Stark, as well as two external speakers, Nils Brose of the MPI of Experimental Medicine in Göttingen and Wolf Singer of the MPI for Brain Research in Frankfurt, gave an exciting overview of their recent scientific work.

More than 20 groups presented their projects at the poster session in the Ludwig Prandtl Hall. Particularly young researchers took the opportunity to meet colleagues from other groups and departments to discuss various scientific matters. Others signed up for the site visits and participated in a guided tour through the laboratories. At the Department of *Genes and Behavior*, for example, Lars Geffers and Frauke Grabbe demonstrated the use of a pipetting robot and presented a digital atlas of gene expression patterns in the mouse.

"In my work I am dealing with theoretical issues and therefore it is a great opportunity to gain insights into practical experiments here at the institute," PhD student Benjamin von Ardenne of the Department of *Theoretical and Computational Biophysics* said. He visited the Research Group *3D Electron Cryo-Microscopy* and the Facility for *Transmission Electron Microscopy*. Postdoc Yara Mejia from the Max Planck Research Group *Biological Micro- and Nanotechnology* had also signed up for this site visit. Her motivation to join the lab tour, "I'm very interested in the groups' research. There might be the chance for a common project." Parth Devesh Joshi from India, who is currently at the MPIIbpc to write his master thesis, visited three labs during the *LabDay*, "It's great to look at high-end equipment, about which I have heard and read at home a lot. But I had never the chance to see how it actually works." In one point all *LabDay* participants agreed: They enjoyed an exciting day full of science, interesting discussions, and collected new ideas. (ms/cr)



Wolf Singer of the MPI for Brain Research was one of the external speakers.

Workshop Science and medical writing for the public

Wissenschaft allgemeinverständlich erklärt: Unter diesem Motto fand der jährliche Schreibkurs für Studierende der *Göttinger Graduiertenschule für Neurowissenschaften, Biophysik und Molekulare Biowissenschaften (GGNB)* statt. Geleitet wurde der Workshop erneut von der amerikanischen Wissenschaftsjournalistin Janet Yagoda Shagam; organisiert hat den Kurs wie die letzten Jahre Michael Hörner, Koordinator der *IMPRS for Neuroscience*. Nach dem Besuch eines Weinhändlers und einer Brauerei im Raum Göttingen galt es, einen auch für Nicht-Fachleute verständlichen Artikel zum Thema Fermentation zu schreiben. Zwei ausgewählte Beiträge der Kursteilnehmer finden Sie auf den nächsten Seiten.



Aus Gerste wird Bier

Ein großer Schluck kaltes Bier ist verlockend, besonders an einem sommerlichen Freitagabend nach langen Stunden im Labor. Kaum zu glauben, dass das beliebteste alkoholische Getränk der Welt aus gerade einmal vier einfachen Zutaten besteht: Gerste, Hopfen, Wasser und Hefe. Es zu brauen, ist allerdings nicht ganz so einfach.

Zunächst werden Gerstenkörner in Wasser eingeweicht und so zum Keimen gebracht. Wenn die Gerstenpflanze zu wachsen beginnt, bildet sie verschiedene Enzyme, die die im Korn gespeicherte Stärke leichter zugänglich machen. Bei Gerste, die auf einem Feld natürlich wächst, kann so die im Korn gespeicherte Energie für das Pflanzenwachstum genutzt werden. Beim Brauen werden diese Stoffe dagegen später fermentiert, wobei die Hefe die Energie selbst nutzt und den Zucker dabei – eher als Nebeneffekt – in Alkohol (genau gesagt Ethanol) und Kohlendioxid umwandelt.

Die Keimung wird durch Trocknen (Darren) gestoppt, wenn genügend Enzyme vorhanden sind und die wachsende Gerstenpflanze noch nicht zu viel von den Energiereserven des Korns verbraucht hat. Die gekeimte, getrocknete Gerste nennt man Malz. Es wird im nächsten Schritt, dem sogenannten Maischen, in heißem Wasser eingeweicht. Die beim Keimen entstandenen Enzyme können nun die langen Stärkekettchen in kleine Zuckermoleküle aufspalten, wobei als süße Flüssigkeit die Würze entsteht. Sie wird nach Entfernen der Gerstenkornreste in der traditionell aus Kupfer hergestellten Würzepfanne gesiedet.

Hopfen macht das Bier sowohl aromatischer als auch herber und länger haltbar. Er kann, um ein bittereres Bier zu erhalten, zu Beginn des Würzekochens zugefügt werden (Bitterhopfen). Wenn das Bier eher den besonderen Geschmack von Hopfen annehmen soll, wird er während oder gegen Ende des Kochens zugefügt (Aromahopfen),

um die hitzeempfindlichen Aromen zu bewahren. Für ein intensives Hopfenaroma kann die gekochte Würze auch durch eine kleine mit Hopfen gefüllte Kammer geleitet werden.

Anschließend wird die Würze in den Gärkessel überführt, auf eine bestimmte Fermentationstemperatur abgekühlt und mit Hefe versetzt. Die Hefe wandelt die Zucker in der gehopften Würze unter sauerstoffarmen Bedingungen in Ethanol und Kohlendioxid um. Dabei entstehen auch kleine Mengen anderer Stoffe mit fruchtigen, würzigen und weiteren Aromen, die Bier so variantenreich und unverwechselbar machen.

Nach der Fermentation wird die Hefe entfernt und das Bier reift in Kesseln, Fässern oder Flaschen. Die Reifedauer und -bedingungen hängen von der Biersorte und dem gewünschten Geschmack ab. Von Bier zu Bier unterscheidet sich also stark, wann der erste Schluck genossen werden kann.

Moderne Brauereien arbeiten mit sorgfältig ausgewählten und veredelten

Hefen und nutzen ausgefeilte Technik, um die komplexen mikrobiologischen Vorgänge optimal zu kontrollieren. So sorgen sie für höchste Effizienz und, noch viel wichtiger, für besten Geschmack.

Doch auch ganz ohne Technik wurde Bier tausende von Jahren erfolgreich gebraut. Einige Wissenschaftler wie Patrick McGovern, wissenschaftlicher Direktor des Projektes für biomolekulare Archäologie der Universität von Pennsylvania in Philadelphia (USA), sind sogar der Ansicht, dass der Ackerbau in erster Linie erfunden wurde, damit die Menschen genug Getreide für Bier zur Verfügung hatten und nicht etwa für Brot.

Doch bis vor nicht allzu langer Zeit wusste man nur, wie man beim Bierbrauen vorgehen muss, nicht aber, warum. In den Anfängen des Bierbrauens wurde zum Beispiel keine Hefe extra zugesetzt. Stattdessen fer-

mentierte wilde, luftübertragene Hefe die Würze eher zufällig. Erst im neunzehnten Jahrhundert verstand man, dass die Ursache für die Fermentation ein lebender Organismus ist. Inzwischen sind die komplexen Zusammenhänge des Brauens so gut verstanden, dass einige Universitäten Brauwesen sogar als eigenen Studiengang anbieten.

Dort kann man lernen, dass der Geschmack des Bieres von sehr vielen Faktoren abhängt. Zum Beispiel unterliegt die Qualität der Gerste und des Hopfens Schwankungen und damit auch das Aroma des Bieres. Der Geschmack hängt zudem stark von den Temperaturen ab, bei denen alle Prozesse stattfinden. Nicht zuletzt sind die Hefesorte und Material, Größe und sogar Form der Braukessel entscheidend.

Heutzutage werden beim Brauen verschiedene gezüchtete Hefesorten eingesetzt. Man kann sie grob in zwei Gruppen einteilen: obergärende Hefen,

zum Beispiel für Kölsch, Weizenbier, Ale und Stout, sowie untergärende Hefen, mit denen Lagerbiere wie Pilsner und Bockbier gebraut werden.

Obergärende Hefe wird am besten bei Fermentationstemperaturen bis 25°C eingesetzt. Dabei bildet sich eine dicke Schaumschicht oberhalb der Flüssigkeit – daher der Name. Untergärende Hefe arbeitet dagegen am besten bei sieben bis 15°C. Ein weiterer Unterschied ist, dass untergärend gebrautes Bier erst nach einer längeren Reifedauer von sechs Wochen bis zu mehreren Monaten seinen vollen Geschmack entfaltet. So kamen diese Biersorten auch über den deutschen Sprachraum hinaus zu ihrem Namen: Lager.

Einmal in Flaschen abgefüllt beträgt die Haltbarkeit von Bier zwischen drei und neun Monaten. Lagern Sie Ihr Bier also nicht allzu lange daheim!

Anja Huss, Ilma Dewiputri



Der Wein unter Ihrem Bett

Wo bewahren Sie Ihren Wein auf? Vielleicht auf dem Küchenregal oder unter der Spüle? Laut Philipp Bremer, einem Göttinger Weinhändler in 7. Generation, ist der beste Platz unter Ihrem Bett. Und er muss es wissen, da seine Familie seit 227 Jahren mit Qualitätsweinen handelt.

Die Geschichte vom Wein in Göttingen ist lang und begann um das 13. Jahrhundert. Die Stadt importierte Wein aus wichtigen Weinregionen wie Bordeaux und der Pfalz. Allerdings durften nur der Ratskeller und die Ratsapotheke Wein ausschenken, was später erweitert wurde. Dennoch war die Weinqualität für lange Zeit ungenügend, denn Göttingen war Provinz und Weinkenner fehlten.

Das änderte sich erst, als die Universität 1737 eröffnet wurde und Professoren, Forscher und Studenten anzog. Sie brachten den Wunsch nach gutem Wein mit, was der Grund dafür war, dass der Weinexperte Johann Cordt Bremer im Jahre 1786 seinen Weinhandel eröffnete. Bis heute steht die Familie Bremer in engem Kontakt mit der Universität, was sie im Jahr 2012 mit einem Jubiläumssekt zum 275. Geburtstag der Universität bewiesen.

Fragen Sie sich immer noch, warum Sie Wein unter Ihrem Bett lagern sollten? Nach der Gärung und dem Ausbau im Fass ist eine richtige Lagerung der Weinflaschen notwendig, um die Qualität zu erhalten. Philipp Bremer erklärt: „Die wichtigsten Faktoren für die Weinlagerung sind ein ruhiger Raum mit konstanter Temperatur, hoher Luftfeuchtigkeit und geringem Lichteinfall.“ Zustände, die man in seinem Weinkeller findet, der über Jahrhunderte nahezu unverändert blieb. Und falls Sie keinen eigenen Weinkeller besitzen, so weist Ihr Schlafzimmer

vermutlich diese Kriterien auf, da es ein dunkler, kühler und ruhiger Raum ist.

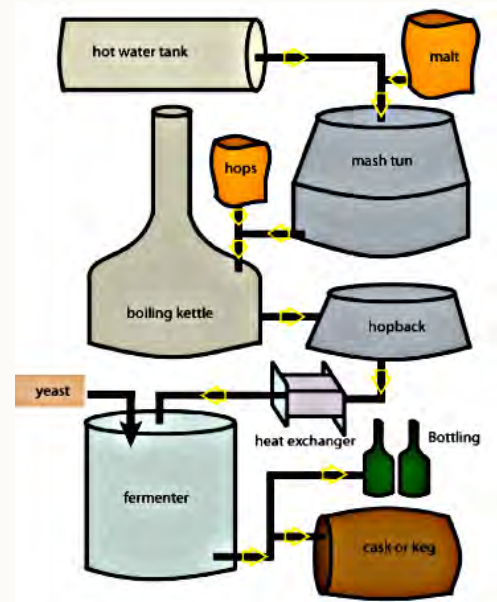
Vielleicht haben Sie schon einmal darüber nachgedacht, was das Besondere am Wein ist? Und warum wir so viele verschiedene Geschmacksrichtungen unterscheiden können? Aus seinem Weinbau-Studium in Geisenheim weiß Philipp Bremer, dass Wein mehr als 1000 Bestandteile enthält. Dabei sind die wichtigsten, neben Alkohol und Wasser, Ester-Verbindungen, Säuren, Gerb- und Mineralstoffe. Die Qualität der Trauben – und folglich die unterschiedliche Zusammensetzung der Bestandteile – sind der Grund für die Geschmacksvielfalt. Interessanterweise haben sich Weinproduktion und -handel in den letzten Jahrhunderten stark gewandelt. Bremer erklärt, dass Wein früher in Holzfässern fermentiert und verkauft wurde. Dieses System wurde später beispielsweise durch Betonfässer mit gläserner Innenwand erweitert und mit Flaschen für den Handel ergänzt. Heutzutage wird der Traubenmost meist in Edelstahlbehältern fermentiert. Das traditionelle Holzfass wird allerdings noch für besonders hochwertige Weine benutzt.

Jedem ist „reifer“ Wein ein Begriff und so ist es keine Überraschung, dass die Zeit ebenfalls eine entscheidende Rolle spielt. Laut Philipp Bremer ruhen Weißweine etwa ein halbes Jahr und Rotweine bis zu zwei Jahren im Fass, bevor sie in Flaschen abgefüllt werden. Daher kann die Zeit zwischen der Traubenernte und dem Weingenuss von wenigen Monaten bis zu mehreren Jahren variieren. Aber nur wenige bestimmte Weine werden durch jahrelanges Aufbewahren besser. Also vergessen Sie nicht die Flaschen unter Ihrem Bett!

José Negrete Jr., Mitja Platen, Franziska Schmidt

Annual workshop Science and medical writing for the public

How do you communicate science to the public? The established workshop for students of the *Göttingen Graduate School for Neurosciences, Biophysics, and Molecular Biosciences* (GGNB) provided again practical knowledge in writing. As usual, the course was led by Janet Yagoda Shagam, a science journalist from Albuquerque (USA), and organized by Michael Hörner, coordinator of the *IMPRS for Neuroscience*. This year the task for the participants was to write about fermentation in a generally comprehensible manner. Visits at a wine merchant and a brewery were accordingly part of the program. On the following pages we feature two of the articles of this year's writing course.



Der Prozess des Bierbrauens.

The process of brewing beer. (adapted from: J.P.Lon, Wikimedia Commons, C-BY-SA-2.5 license)

From barley to beer

A swig of cold beer on a Friday night after long hours at the lab is tempting. It is amazing how four simple ingredients – barley, hops, water, and yeast – form the most popular alcoholic drink in the world. The process of brewing, however, is not that simple.

In a first step, barley grains are soaked in water and thus allowed to germinate, that is to start growing into a barley plant. During this process, several different types of enzymes are produced, which for example unpack starch granules. Later during mashing, additional enzymes are produced which break down the starch chains into smaller sugar molecules. For barley germinating in a field instead of a brewery the purpose of these processes is to make the energy stored in the grain accessible for the plant's growth. When brewing, of course, the goal is to make the compounds accessible for fermentation, where yeast frees the energy for its own use and, as a side effect, converts the sugars into alcohol (ethanol to be specific) and carbon dioxide.

When enough enzymes have been produced and the growing barley plant

is about to use up too much of the grain's resources, the germination is stopped by drying the grains. The dried, germinated barley is called malt. The next brewing step, soaking it in hot water, is called mashing. It allows the enzymes to convert the starch into fermentable sugar and thus produce wort, a sweet malty liquid. After the remainders of the grains have been separated from the wort it is boiled in a large brew kettle also called "copper" because of the material it is traditionally made of.

Hops are used to impart bitterness, flavor, and aroma to the beer through the essential oils and resins they contain, but also as an important preservative. For bitterness the hops is added at the beginning of the boiling process (bittering hops). If the characteristic hops aroma is desired, they are added later or at the very end of the boiling procedure (flavoring hops) to preserve the heat-sensitive flavoring compounds. For aroma, the boiled wort can also be led through a small hops containing chamber called a hopback.

After transfer to a fermentation vessel and cooling to a specific fermentation

temperature, yeast is added. Under anaerobic conditions, it converts the sugars in the hopped wort to ethanol and carbon dioxide. In addition, this process creates small quantities of other compounds responsible for fruity, spicy, and other notes, which make beer so diverse and tasty.

After fermentation, the yeast is removed and the beer is left to mature in vessels, kegs, or bottles. The duration and conditions depend on the type of beer and desired flavors, so for different types of beers it varies a lot how long one has to wait until the first sip can be enjoyed.

Modern breweries work with carefully selected and cultivated yeasts and use hardware optimized to control the complex microbiological processes. So they achieve highest efficiency and, most importantly, best taste.

But beer has been brewed for millennia. Some researchers like Patrick McGovern, the Scientific Director of the Biomolecular Archaeology Project for Cuisine, Fermented Beverages, and Health at the University of Pennsylvania Museum in Philadelphia (USA), even

suggest that the first cultivation of grain was for beer rather than for bread.

Until quite recently, people only knew the necessary steps to obtain beer, but not why those worked. In the beginnings of beer making, wild air-borne yeast species fermented the wort instead of the specialized ones added today. Only in the 19th century people understood that the cause for fermentation was actually a living organism: yeast. Nowadays, the extensive details of brewing are so well understood that universities offer programs leading to a brewer's degree.

There, you might learn that the taste of beer depends on a lot of parameters.

For example, the quality of barley and hops varies, and with it, the beer flavors. There is also a complicated dependence on, among other things, the temperatures of all the processes, the yeast strain, and even the material, shape, and size of the brew pots.

Many different cultured yeast strains are used for brewing today. They can be roughly separated into two types: top-fermenting ones, which generate beers like ales, stouts, Kölsch, and wheat beers; and bottom-fermenting ones, whose typical products are lager style beers like Pilsner and Bock.

Top-fermenting yeast prefers a temperature up to 25 °C for fermentation

and produces a thick foamy layer on top of the liquid (hence the name), while bottom-fermenting yeast works best at 7 to 15 °C. A further difference is that the bottom-fermented lager style beers benefit from a long maturation time from six weeks to many months. That is how they came by their name: lager is German for store.

Once bottled, however, the best before date for beer is about three to nine months. So do not store your beer for too long!

Anja Huss, Ilma Dewiputri

The wine under your bed

Where do you store your wine? Maybe on your kitchen shelf or beneath your sink? According to Philipp Bremer, a seventh generation wine dealer from Göttingen, under your bed is the best place to store wine. And he should know since his family has been trading high quality wines for 227 years.

The history of wine in Göttingen is long and began around the 13th century. The city was importing wine from important European vineyards such as those in Bordeaux and Pfalz. However, only the Ratskeller and the Ratsapotheke were allowed to hand out wine, which changed when more concessions were given. But still, the wine quality was unsatisfactory for a long time since Göttingen was provincial and, therefore, wine connoisseurs were missing. This changed when the university was opened in 1737, attracting professors, researchers, and students. The desire for good wine came along with them and gave a reason for wine expert Johann Cordt Bremer to settle in Göttingen. He opened his business in 1786 and even today, a close contact between the Bremer family and the university remains. No wonder that in 2012 the wine dealer presented a jubilee sparkling wine for the university's 275th anniversary.

Do you still wonder why storing wine under you bed is a good idea? After fermentation and maturing of the wine, a suitable storage place for the bottles is essential to maintain quality. Philipp Bremer explains: "The most important factors for storing wine are a quiet room with constant temperature, high humidity, and low light intensity." Qualities you can experience in his wine cellar which remained almost unchanged over centuries. And in case you do not have a wine cellar, your bedroom probably satisfies most of these criteria, since it is a dark, cool, and quiet place.

Maybe you have asked yourself: "What is so enjoyable about wine? And why can we distinguish so many different tastes?" Philipp Bremer recalls from his winery studies in Geisenheim that wine consists of more than 1000 components, where the most important, besides alcohol and water, are esters, acids, tannins, and mineral substances. The quality of the grapes and hence, different compositions of these

ingredients are causing the variety of tastes. Interestingly, wine production and trading changed drastically during the last centuries. Bremer explains that wine was once fermented and sold in wooden barrels. This system was later extended, for instance, by concrete barrels with glass walls inside, and bottles for trading. Nowadays, the standard for fermentation is stainless steel. But the traditional wooden barrel is still used for high quality wines.



(Image: Jon Sullivan, Wikimedia Commons, public domain (<http://lpdphoto.org/PictureDetail.php?oldpg=2479>))

Certainly, everybody has heard about "well aged" wine and so it is no surprise that time also plays a crucial role. According to Philipp Bremer, common white wines rest for at least half a year, whereas red wines rest for up to two years before they are bottled. Therefore, the time between harvest and enjoyment can vary from a few months to over several years. But only certain wines improve after many years of storage, so do not forget to drink those bottles stored under your bed!

José Negrete Jr., Mitja Platen, Franziska Schmidt

IMPRESSUM

Redaktionsleitung

Carmen Rotte (cr), Tel. 1304

Redaktion

Carmen Rotte, Tel. 1304

Elisa Schubert (es), Tel. 1308

Marianne Steinke (ms), Tel. 1310

Mitarbeit

Ulrich Kuhnt, Tel. 1646

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

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