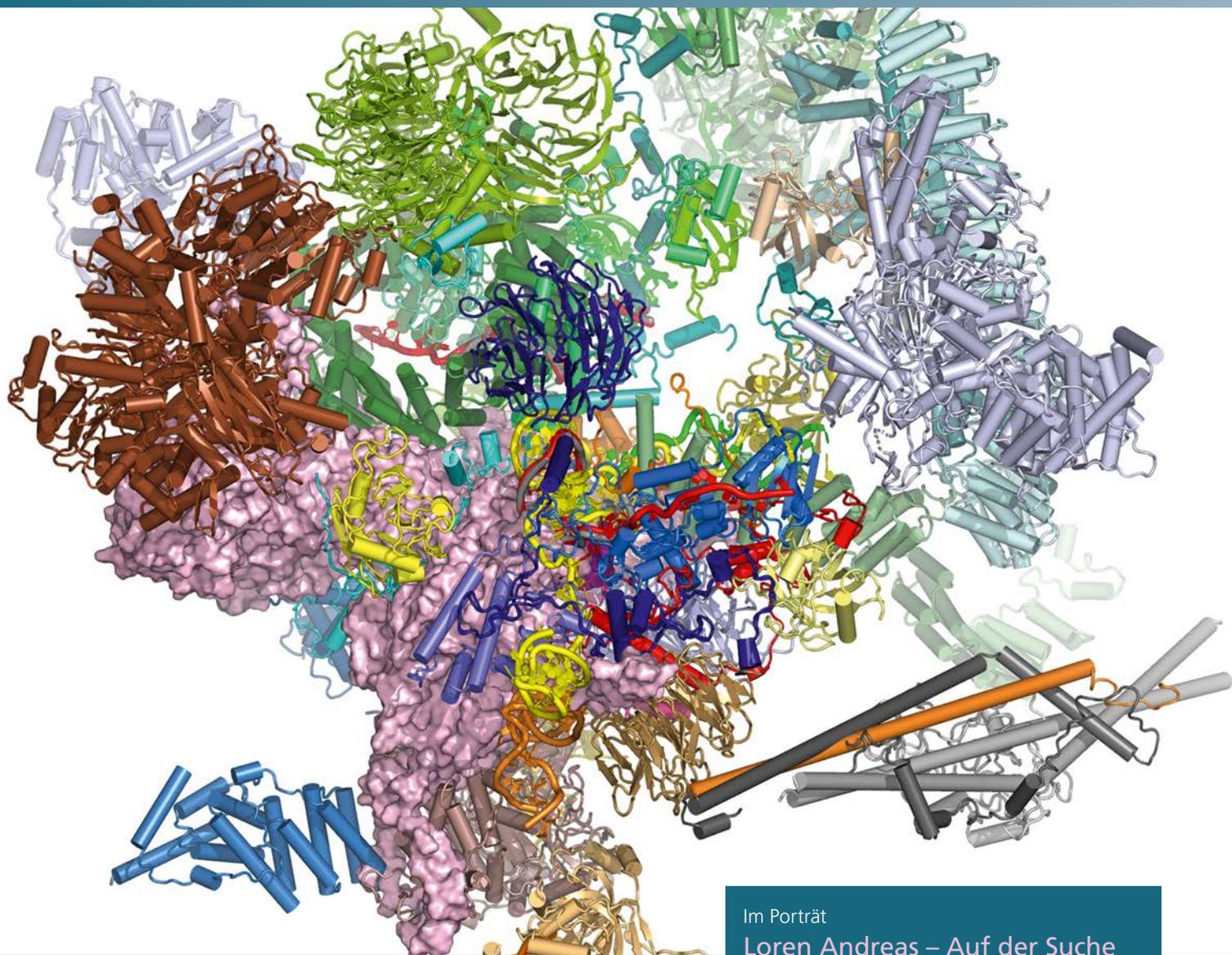




Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

MPIbpc NEWS

25. Jahrgang | November 2019 - Januar 2020



Im Porträt

Loren Andreas – Auf der Suche nach dem perfekten Spin

Neues aus dem Institut

Manfred Eigen Award Lecture
und *Karl Friedrich Bonhoeffer Award Lecture*



INHALT

NACHRICHTEN

- 4 Warum Eizellen mit dem Alter baufällig werden
- 8 Protein-Ablagerungen bei Parkinson weniger einheitlich als gedacht
- 12 Wie vermehren sich Viren?
- 16 Millions for muscle research

IM PORTRÄT

- 18 Loren Andreas – Auf der Suche nach dem perfekten Spin



16 *ERC Synergy Grant –
Millions for muscle research*

.....



26 *Manfred Eigen Award Lecture und
Karl Friedrich Bonhoeffer Award
Lecture*

.....

NEUES AUS DEM INSTITUT

- Manfred Eigen Award Lecture* mit Nobelpreisträger Michael Rosbash 26
- Edith Heard gibt *Karl Friedrich Bonhoeffer Award Lecture* 30

MAX PLANCK CAMPUS AKTUELL

- 16 years of *Horizons in Molecular Biology*: throw back to the superb science of 2019 34
- GWDG Info • Über 400 Fichten auf dem Campus gefällt 35

IMPRESSUM 36



18 *Forschungsgruppenleiter
Loren Andreas im Porträt*

.....

Titelbild: Struktur des menschlichen spleißosomalen B^{act}-Komplexes und des katalytischen Ribonucleoprotein-Kernkomplexes (Abbildung: Reinhard Lührmann, MPI-BPC)

Cover image: Structure of the human spliceosomal B^{act} complex and catalytic ribonucleoprotein core. (Image: Reinhard Lührmann, MPI-BPC)

Hinweis: Aus Gründen der Lesbarkeit haben wir im Text die männliche Form gewählt. Dennoch beziehen sich die Angaben stets auf Angehörige aller Geschlechter.

Warum Eizellen mit dem Alter baufällig werden

Spätestens ab Mitte 30 tickt für Frauen die biologische Uhr: Die Fruchtbarkeit nimmt ab und gleichzeitig steigt das Risiko für Fehlgeburten. Für beides sind Eizellen mit veränderter Chromosomenzahl eine der Hauptursachen. Warum aber bei älteren Frauen häufiger Eizellen mit zu vielen oder zu wenigen Chromosomen heranreifen, ist bisher unvollständig erforscht. Ein deutsch-englisches Forscherteam hat jetzt entdeckt, dass bestimmte Strukturen an den Chromosomen der Eizelle altern und regelrecht zerfallen, was zur fehlerhaften Chromosomenverteilung beitragen könnte.

Ein neues Leben beginnt, wenn ein Spermium eine Eizelle befruchtet. Dann vereinigen sich die Erbinformationen des Vaters und der Mutter: Spermium und Eizelle bringen je eine Kopie der 23 Chromosomen mit, die die Erbinformation (DNA) tragen, sodass der entstehende Embryo einen kompletten Chromosomensatz erhält. Die Vorläuferzelle der Eizelle besitzt aber zwei Kopien eines jeden Chromosoms. Daher muss sie vor der Befruchtung die Hälfte ihrer 46 Chromosomen ausschleusen. Dies geschieht in einer spezialisierten Zellteilung, der Meiose, in der die eigentliche Eizelle heranreift. Dieser Vorgang wird allerdings umso fehleranfälliger, je älter Frauen werden. Denn die unreifen Eizellen einer Frau sind schon bei Geburt angelegt: Eine 40-jährige Frau hat also 40 Jahre alte Eizellen. Je älter Frau und Eizelle, desto wahrscheinlicher ist es, dass die reife Eizelle zu viele oder zu wenige Chromosomen besitzt. Dies ist eine der Hauptursachen für Fehlgeburten und Unfruchtbarkeit.

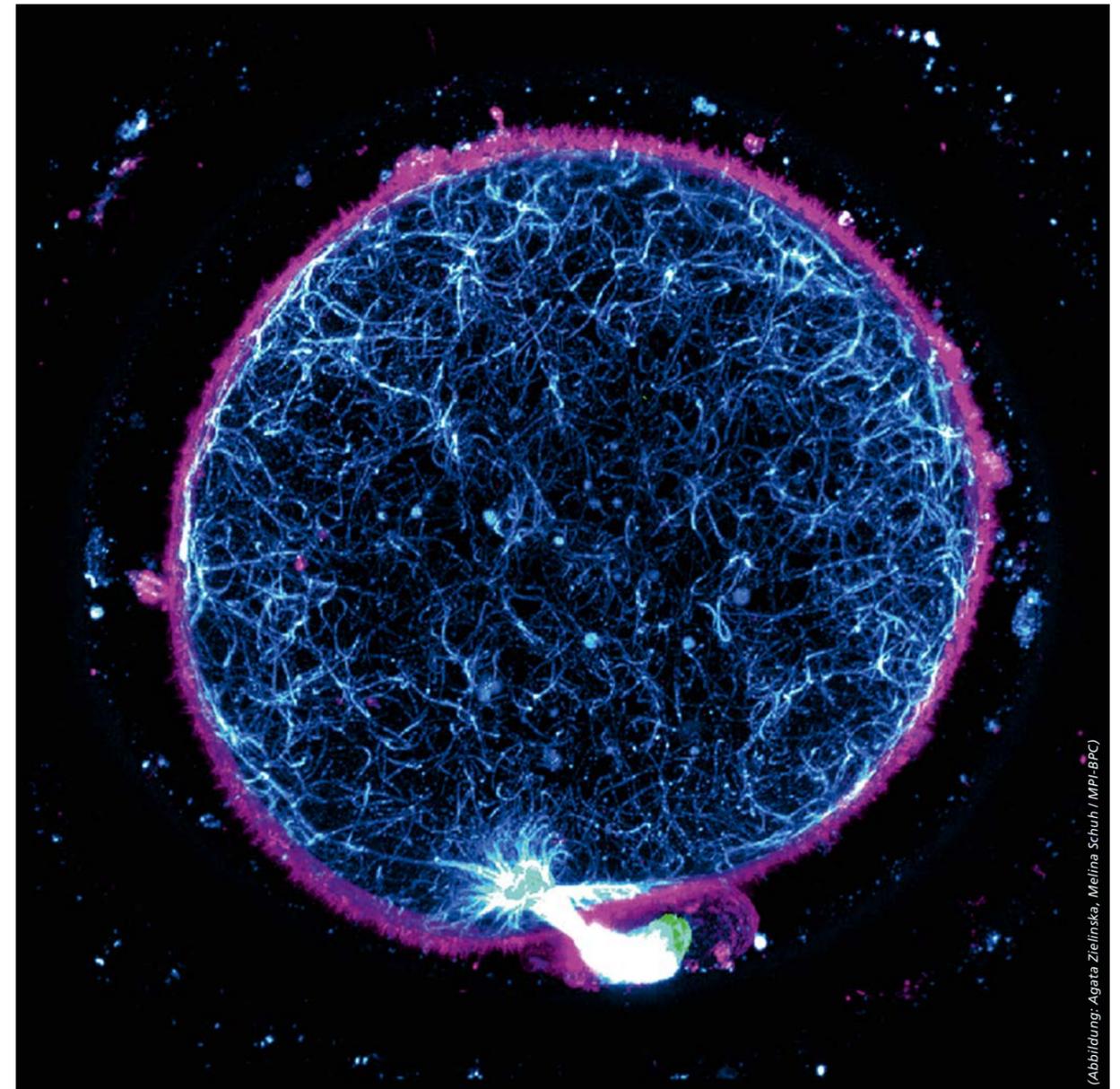
Dass eine Eizelle mit der richtigen Anzahl an Chromosomen heranreift, stellt eine komplexe zelluläre Maschine sicher, der Spindelapparat. Er besteht aus Spindelfasern, die sich während der Meiose an die Chromosomen anheften und die eine Kopie jedes Chromosomenpaars wie Seilwinden zu zwei einander gegenüberliegenden Polen ziehen – zwischen diesen Polen wird sich die Zelle teilen. Die Spindelfasern binden allerdings nicht direkt an das Chromosom, sondern an eine spezialisierte Struktur, das sogenannte Kinetochor. Dieses ist an einer besonderen Region des Chromosoms verankert, die Wissenschaftler als Zentromer bezeichnen. Am Zentromer ist die DNA des Chromosoms besonders eng gepackt.

„Wir beschäftigen uns schon seit mehreren Jahren mit der Frage, warum die Verteilung der Chromosomen in Eizellen mit dem Alter fehleranfälliger wird“, berichtet Melina Schuh, Direktorin am MPI-BPC, „und wir haben bereits verschiedene Faktoren in der Eizelle gefunden, die dazu beitragen. Das Bild ist allerdings noch unvollständig.“

Jetzt hat die Zellbiologin gemeinsam mit ihrem Team und Mitarbeitern der *Bourn Hall Clinic* in Cambridge (England) erstmals die Kinetochore reifer Eizellen untersucht. Die dafür benötigten unbefruchteten Eizellen stammen aus der *Bourn Hall Clinic* und dem Kinderwunschzentrum Göttingen. Frauen hatten sie dort anonym für die Forschung gespendet – die Eizellen wären andernfalls verworfen worden, da sie zu unreif für eine künstliche Befruchtung waren. „Die Kinetochore spielen bei der Chromosomenverteilung eine zentrale Rolle: Die Spindelfasern ziehen an ihnen für mehrere Stunden, wenn die Chromosomen sortiert werden und sich auf der Spindel anordnen. Sie sind daher sehr starken Kräften ausgesetzt“, erläutert Schuh. „Wir wollten wissen, ob sich in oder um diesen Ankerpunkt altersbedingt etwas ändert.“ In der Tat entdeckte ihr Team, dass sich in alten Eizellen das Zentromer auflockert und sogar jedes dritte Kinetochor regelrecht zerfallen war.

Molekulare Alterserscheinungen

Doch warum werden Zentromere und Kinetochore baufällig, wenn Frauen altern? Ein Schlüsselfaktor scheint ein Protein-Komplex namens Cohesin zu sein. Cohesine legen sich wie ein enger Gummiring um bestimmte Bereiche des Chromosoms und stabilisieren diese. „Wir wussten bereits, dass die Menge des Cohesins an den Chromosomen mit dem Alter



Eine menschliche Eizelle während der Teilung unter dem Mikroskop.
A human egg observed under the microscope as it divides.

(Abbildung: Agata Zielinska, Melina Schuh / MPI-BPC)

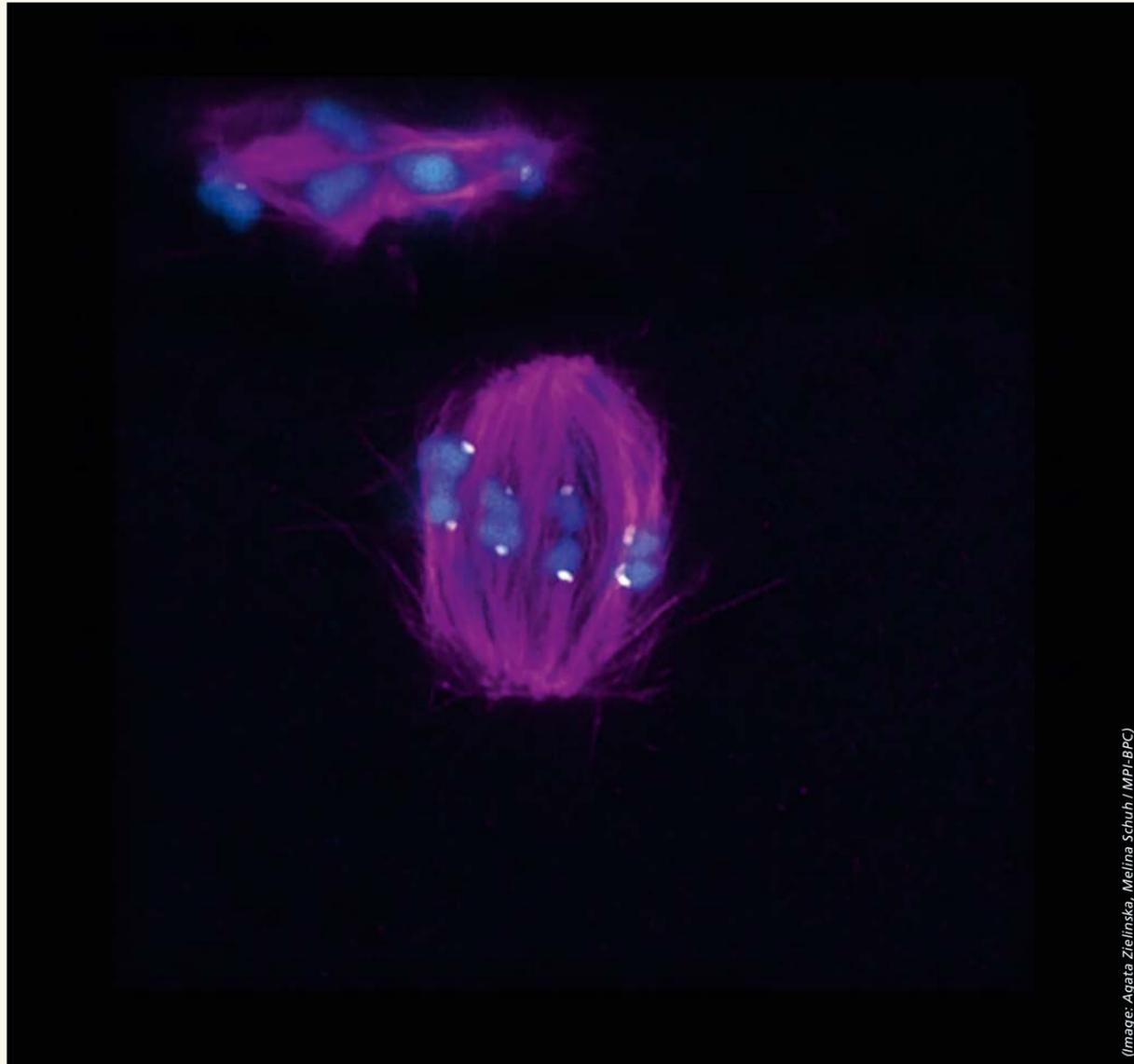
abnimmt“, erklärt Agata Zielinska, ehemalige Doktorandin bei Schuh. Als sie die Menge an Cohesin in jungen Eizellen künstlich verringerte, konnte sie die gleichen Effekte – aufgelockerte Zentromere, zerfallene Kinetochore – beobachten, wie die Wissenschaftler sie auch in alten Eizellen gefunden hatten. „Der altersbedingte Mangel an Cohesin bewirkt offenbar die Schäden an Zentromeren und Kinetochoren in älteren Eizellen“, fasst Zielinska zusammen.

„Damit wussten wir, dass ein großer Teil der Kinetochore in alternden Eizellen zerfällt. Als nächstes wollten wir noch herausfinden, ob das Zerfallen der Kinetochore direkt mit der fehlerhaften Chromosomenverteilung zusammenhängt“, berichtet Schuh. In weiteren Versuchen stellten die Forscher fest, dass in etwa einem Drittel der Fälle die einzelnen Teile

eines zerfallenen Kinetochors gleichzeitig mit Spindelfasern beider Pole verbunden waren. „So ist nicht mehr klar, zu welchem Pol die Spindelfasern die betroffenen Chromosomen bei der Zellteilung ziehen“, so Schuh weiter, „und wenn eine Eizelle bereit ist, sich zu teilen, können Fehler bei der Verteilung passieren, die zu Unfruchtbarkeit sowie Fehlgeburten beitragen.“ (kl/fk)

Originalveröffentlichung

Zielinska AP, Bellou E, Sharma N, Frombach AS, Seres KB, Gruhn JR, Blayney M, Eckel H, Moltrecht R, Elder K, Hoffmann ER, Schuh M: Meiotic kinetochores fragment into multiple lobes upon cohesin loss in aging eggs. *Cur Biol*, doi: 10.1016/j.cub.2019.09.006 (2019).



(Image: Agata Zielinska, Melina Schuh / MPI-BPC)

Spindelapparat (magenta), Chromosomen (blau) und Kinetochore (weiß) einer menschlichen Eizelle während der Teilung.
Spindle (magenta), chromosomes (blue) und kinetochores (white) of a human egg during division.

Why egg cells become error-prone with age

For women, the biological clock starts ticking by their mid-30s at the latest: Fertility decreases, the risk of miscarriages increases. One of the main reasons behind both are eggs with altered chromosome numbers. It has remained largely unclear, however, why eggs from older women more frequently possess too many or too few chromosomes. A German-English research team has now discovered that certain structures on the egg's chromosomes age and fall apart, possibly promoting incorrect chromosome distribution.

A new life begins when an egg is fertilized by a sperm. This is when the genetic information of the father and the mother is combined: Sperm and egg each contribute one copy of the 23 chromosomes that carry the genetic information (DNA), so that the newly formed embryo inherits a full set. However, the egg's precursor cell contains two copies of each chromosome and, therefore, must eliminate half

of its 46 chromosomes before fertilization. This happens in a specialized cell division process, called meiosis, during which the actual egg matures. The problem is that this process becomes increasingly error-prone as women get older. That is because a woman's immature eggs are already produced at birth: A 40-year-old woman has 40-year-old eggs. The older the woman and the egg get, the more likely it is

that the mature egg has too many or too few chromosomes. This is one of the main causes behind miscarriage and human infertility.

A complex cellular machine, the spindle apparatus, ensures that a maturing egg retains the correct number of chromosomes. The spindle apparatus consists of spindle fibers that attach to the chromosomes during meiosis. Each fiber pulls one copy of each chromosome pair towards one of two opposite poles like a winch – the cell will divide between these poles. Importantly, the spindle fibers do not bind directly to the chromosome, but to a specialized structure, the so-called kinetochore. The kinetochore is anchored at the centromere, a special region of the chromosome. At the centromere, the chromosome's DNA is packed particularly tightly.

"We have studied for quite some years now why the distribution of chromosomes in eggs becomes more error-prone with age," reports Melina Schuh, director at the MPI-BPC, "and we have already found various factors in the egg that contribute to this. However, the picture is still incomplete."

Molecular signs of aging

Together with her team and researchers at Bourn Hall Clinic in Cambridge (England), the cell biologist has now investigated the mature egg's kinetochore for the first time. The unfertilized eggs for these studies came from Bourn Hall Clinic and the *Kinderwunschzentrum Göttingen*. Women had donated them anonymously for research – otherwise the eggs would have been discarded, as they were not sufficiently mature for in vitro fertilization. "The kinetochores play a central role in chromosome distribution: The spindle fibers pull on them for numerous hours as the chromosomes become sorted and arranged on the spindle. They are therefore exposed to very strong forces," Schuh explains. "We wanted to know whether anything changes

in or around this anchor point due to age." Indeed, her team discovered that the centromere becomes less tightly packed in old eggs, and that a staggering one in three kinetochores had fallen apart.

But why do centromeres and kinetochores decompose as the female ages? A key player in this process seems to be a protein complex called cohesin. Cohesins are attached to certain areas of the chromosome like a tight rubber ring and stabilize them. "We already knew that the amount of cohesin at chromosomes decreases with age," explains Agata Zielinska, a former PhD student in Schuh's lab. When she artificially reduced the amount of cohesin in young eggs, she observed the same effects – loosened centromeres, decayed kinetochores – that the scientists had found in old eggs. "The age-related lack of cohesin apparently causes damage to centromeres and kinetochores in older eggs," Zielinska summarizes.

"We thus knew that a large fraction of kinetochores fragment in aging eggs. Next, we wanted to find out whether the disintegration of the kinetochores could be linked to incorrect chromosome distribution," says Schuh. In further experiments, the researchers discovered that in about one third of cases, the individual parts of a fragmented kinetochore were simultaneously attached to spindle fibers of both poles. "In such cases it is no longer clear to which pole the spindle fibers pull the chromosomes during cell division," Schuh continues, "and when the egg is ready to divide, distribution errors may arise that contribute to infertility and miscarriages." (kl/fk)

Original publication

Zielinska AP, Bellou E, Sharma N, Frombach AS, Seres KB, Gruhn JR, Blayney M, Eckel H, Moltrecht R, Elder K, Hoffmann ER, Schuh M: Meiotic kinetochores fragment to multiple lobes upon cohesin loss in aging eggs. *Cur Biol*, doi: 10.1016/j.cub.2019.09.006 (2019).



(Abbildung: Alexandr Mitric – stock.adobe.com)

Protein-Ablagerungen bei Parkinson weniger einheitlich als gedacht

Forscher des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und des MPI-BPC haben die Feinstruktur verklumpter Alpha-Synuklein-Proteine erstmals anhand von Gewebeproben aus Patienten analysiert. Bisher hatte man vor allem künstlich aggregierte Proteine untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Protein-Strukturen der klinischen Proben von den künstlichen unterscheiden und bei Parkinsonpatienten überraschend vielfältig sind. Dies zeigt, wie wichtig ergänzende Studien mit Gewebeproben sind.

Arme und Beine beginnen zu zittern, die Muskeln werden steif: Parkinson und Multisystematrophie (MSA) sind neurodegenerative Erkrankungen und können mit diversen Beeinträchtigungen einhergehen. Sie unterscheiden sich zwar in ihren Symptomen und betreffen auch unterschiedliche Teile des Nervensystems. Gemeinsam ist aber beiden, dass sogenannte Alpha-Synuklein-Proteine in den Nervenzellen des Gehirns verklumpen und sich in diversen Hirnregionen ablagern. „Diese Ablagerungen sind ein typisches Krankheitsmerkmal“, erläutert Markus Zweckstetter, Forschungsgruppenleiter am DZNE und am MPI-BPC. Das „normale“ Protein Alpha-Synuklein spielt eine wichtige Rolle bei der Kommunikation von Nervenzellen.

Neben dieser Variante gibt es jedoch noch weitere, die mit Hirnerkrankungen wie Parkinson und MSA verknüpft sind.

Eine Frage der Form

Die typischen, faserigen Ablagerungen von Alpha-Synuklein sind ein möglicher Ansatzpunkt für Medikamente. Die Wirkstoffe könnten das Verklumpen unterbinden oder schon bestehende Verklumpungen auflösen, so die Idee. Um mögliche Andockstellen dafür zu identifizieren, sind Daten über die Feinstruktur dieser Protein-Ansammlungen allerdings unerlässlich. Die Frage ist also: Welche Form nehmen die Alpha-Synuklein-Moleküle innerhalb der Ablagerungen an?

„Wir haben uns die Frage gestellt, wie gut die im Reagenzglas hergestellten Alpha-Synuklein-Aggregate die Situation beim Patienten widerspiegeln. Deshalb haben wir uns Proben angeschaut, die aus Gewebe von Patienten hergestellt wurden“, so Zweckstetter. „Dabei haben wir eng mit internationalen Partnern zusammengearbeitet. Die Gewebeproben stammen aus Australien, die Aggregate daraus wurden in Südkorea generiert. Die Struktur-Untersuchungen haben wir am MPI-BPC und am DZNE durchgeführt.“

Die Wissenschaftler untersuchten Ablagerungen aus Gehirnproben von je fünf verstorbenen Parkinson- und MSA-Patienten. Zum Vergleich stellten sie verschiedene Varianten von verklumpten Alpha-Synuklein-Aggregaten künstlich her. Mittels NMR-Spektroskopie und weiterer Methoden verglichen die Forscher dann die Struktur der verschiedenen Aggregate.

Strukturelle Unterschiede

„Wir haben festgestellt, dass die verklumpten Proteine aus dem Labor eine andere Struktur hatten als alle aus Patientenmaterial hergestellten Ablagerungen“, kommentiert Timo Strohäker, Erstautor der Studie, die Befunde. „Zudem unterschieden sich die Proteine der MSA-Patienten

von jenen der Parkinson-Patienten. Die Proteine der verschiedenen MSA-Patienten hatten alle eine weitgehend ähnliche Form. Die Proteine der Parkinson-Patienten waren deutlich uneinheitlicher.“

Diverse Ablagerungsformen bei Parkinson

Die unterschiedlichen Alpha-Synuklein-Ablagerungen bei Parkinson-Patienten könnten eine Erklärung sein, warum der Verlauf der Parkinson-Erkrankung von Mensch zu Mensch recht unterschiedlich sein kann. „Dies würde der Hypothese widersprechen, dass Parkinson nur mit einer einzigen, klar definierten Form von Proteinablagerungen einhergeht. Angesichts unserer relativ kleinen Stichprobe von fünf Patienten lässt sich das aber nur vermuten“, so Zweckstetter.

Nach einer Pressemitteilung des DZNE/IS

Originalpublikation

Strohäker T, Jung BC, Liou SH, Fernandez CO, Riedel D, Becker S, Halliday GM, Bennati M, Kim WS, Lee SJ, Zweckstetter M: Structural heterogeneity of α -synuclein fibrils amplified from patient brain extracts. *Nat Commun*, doi: 10.1038/s41467-019-13564-w (2019).



Protein aggregates in Parkinson's less uniform than expected

Researchers at the MPI-BPC and the German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE) have, for the first time, analyzed the fine structure of clumped alpha-synuclein proteins amplified from tissue samples from patients. Up to now, only artificially aggregated proteins had been investigated. The results show that the protein structures of clinical samples differ from artificial ones and are surprisingly diverse in Parkinson's patients. This underlines the importance of supplementary studies with tissue samples.

Arms and legs begin to tremble, muscles become stiff: Parkinson's and multisystem atrophy (MSA) are neurodegenerative diseases and can be accompanied by various impairments. They differ in their symptoms and also affect different parts of the nervous system. What both have in common, however, is that so-called alpha-synuclein proteins clump in the brain's nerve cells and are deposited in various brain regions. "These deposits are a typical disease characteristic," explains Markus Zweckstetter, research group leader at the MPI-BPC and the DZNE.

The 'normal' protein alpha-synuclein plays an important role in the communication of nerve cells. In addition to this variant, there are others that are associated with brain diseases such as Parkinson's and MSA.

A question of form

The typical fibrous deposits of alpha-synuclein are a possible starting point for drugs. The idea is that the active substances could prevent clumping or dissolve already existing aggregates. However, data on the fine structure of these protein accumulations is essential to identify possible

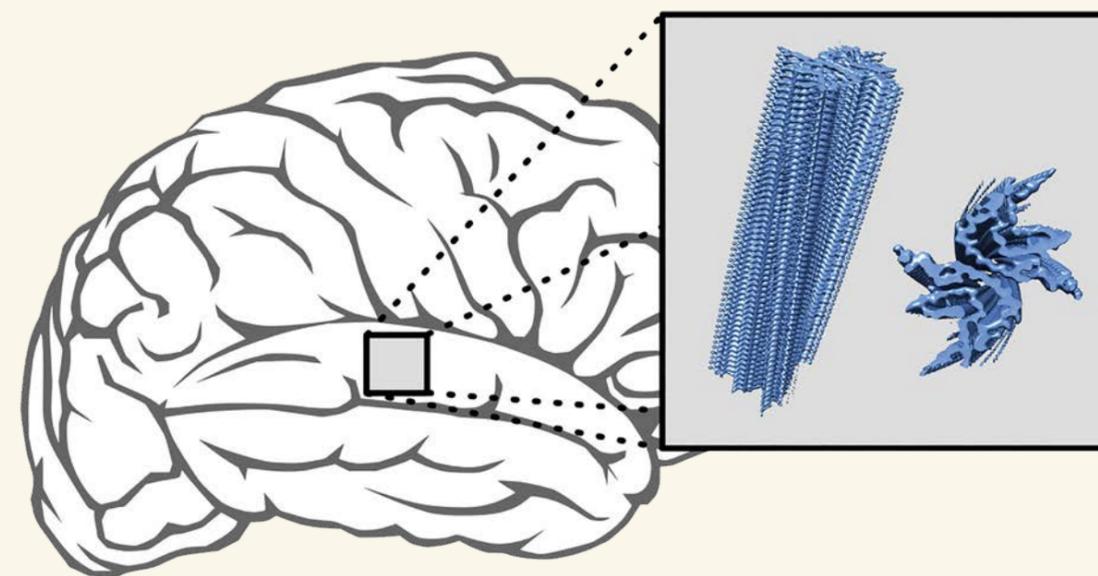
docking sites. The question is: What form do the alpha-synuclein molecules take within the deposits?

"We asked ourselves how well the alpha-synuclein aggregates produced in the test tube reflect the situation in patients. That's why we looked at samples amplified from patients' tissue," Zweckstetter says. "We worked closely with international partners on this project. The tissue samples came from Australia, the aggregates were amplified in South Korea. We carried out the structural investigations at the MPI-BPC and at the DZNE."

The scientists investigated brain samples from five deceased Parkinson's and MSA patients each. For comparison, the researchers artificially produced different variants of clumped alpha-synuclein aggregates. Using NMR spectroscopy and other methods, the scientists then compared the structure of the different aggregates.

Structural differences

"We found that the clumped proteins from the laboratory had a different structure than all deposits produced from patient material," the study's first author Timo Strohäker



comments on the findings. "In addition, the proteins of MSA patients differed from those of Parkinson's patients. The proteins of the different MSA patients all had a largely similar form. The proteins of Parkinson's patients, in contrast, were much more heterogeneous."

The different alpha-synuclein deposits in Parkinson's patients may explain why the course of Parkinson's disease can vary considerably from person to person. "This would contradict the hypothesis that Parkinson's disease is only associated with a single, clearly defined form of protein deposits. However, in view of our relatively small sample of five patients, this can currently only be assumed," Zweckstetter says.

According to a press release of the DZNE/is

Original publication

Strohäker T, Jung BC, Liou SH, Fernandez CO, Riedel D, Becker S, Halliday GM, Bennati M, Kim WS, Lee SJ, Zweckstetter M: Structural heterogeneity of α -synuclein fibrils amplified from patient brain extracts. *Nat Commun*, doi: 10.1038/s41467-019-13564-w (2019).

Neue Erkenntnisse über Hirnerkrankungen: Bei Parkinson und Multisystematrophie lagern sich Proteine schichtweise zu länglichen Aggregaten (blau) zusammen, die sich im Gehirn anhäufen. Göttinger Forscher haben die molekulare Struktur dieser Proteinablagerungen analysiert. Es stellte sich heraus, dass die Protein-Strukturen der klinischen Proben sich von den künstlich aggregierten unterscheiden und bei Parkinson-Patienten überraschend vielfältig sind.

(Abbildung: Markus Zweckstetter / MPI-BPC & DZNE)

New insights into brain diseases: In Parkinson's and multisystem atrophy, proteins accumulate in layers to form elongated aggregates (blue) that are deposited in the brain. Researchers from Göttingen have analyzed the molecular structure of these protein deposits amplified from patients' tissues. It turned out that the protein structures of patient-related aggregates differ from those of artificially aggregated protein and are surprisingly diverse in Parkinson's patients.

(Image: Markus Zweckstetter / MPI-BPC & DZNE)

VACCINI

Um der Funktionsweise der viralen RNA-Polymerase auf die Spur zu kommen, ermittelten die Forscher ihre dreidimensionale Struktur während unterschiedlichen Schritten der Transkription. „Mit den neuen Erkenntnissen können wir nun den gesamten Prozess der Viren-Vermehrung nachvollziehen. Wie in einem Film lässt sich verfolgen, wie diese Nanomaschine auf atomarer Ebene funktioniert und wie die einzelnen Abläufe choreografiert sind“, sagt Cramer. Sein Mitarbeiter, Strukturbiologe Hauke Hillen, fügt hinzu: „Besonders erstaunlich ist, wie sich die Bausteine der Maschine nach dem Start der Transkription neu anordnen, um die Synthese des RNA-Produkts voranzutreiben – dieser Komplex ist wirklich sehr dynamisch.“

mithilfe von Computern tüfteln, bis sie aus mehreren Terabyte Daten räumliche Modelle der Polymerase-Komplexe entwickelt hatten. Mit einer 3D-Brille kann sich nun jeder den Komplex ansehen, beliebig drehen und in seine Untereinheiten zerlegen.

Die neuen Erkenntnisse bieten unter anderem die Möglichkeit, auf den viralen Vermehrungszyklus Einfluss zu nehmen, was therapeutisches Potenzial mit sich bringt. Aktuell laufen weltweit Studien, die *Vaccinia*-Viren im Kampf gegen Krebs einsetzen. Dass speziell optimierte *Vaccinia*-Viren sogar Tumore verkleinern und kleinste Metastasen aufspüren können, hat bereits die Firma *Genelux* in Tierversuchen und an Patienten zeigen können.

Nach einer Pressemitteilung der Universität Würzburg/is

Ein Supermikroskop liefert Bilder der Kopiermaschine

Die entsprechenden Daten liefert ein Gerät, das die Strukturanalyse in den vergangenen Jahren revolutioniert hat – das Kryo-Elektronenmikroskop. Es ermöglicht Bilder mit einer Auflösung, die sich in der Größenordnung von Atomen bewegt. Für ihre Aufnahmen haben die Forscher die RNA-Polymerase in unterschiedlichen Phasen der Transkription schockgefroren und „fotografiert“. Auf diese Weise entstanden Millionen Schnappschüsse der Nanomaschine während ihrer Arbeit, die die Forscher anschließend zu einem Gesamtbild zusammensetzten. Rund sechs Monate mussten Hillen und sein Würzburger Kollege Clemens Grimm

Originalpublikationen

Grimm C, Hillen H S, Bedenk H, Bartuli J, Neyer S, Zhang Q, Hüttenhofer A, Erlach M, Dienemann C, Schlosser A, Urlaub H, Böttcher B, Szalay A, Cramer P, Fischer U: „Structural basis of poxvirus transcription: *Vaccinia* RNA polymerase complexes“. *Cell* **179** 1537-1550, (2019).
Hillen H S, Bartuli J, Grimm C, Dienemann C, Bedenk H, Szalay A, Fischer U, Cramer P: „Structural basis of poxvirus transcription: transcribing and capping *Vaccinia* complexes“. *Cell* **179**, 1525-1536 (2019).

Wie vermehren sich Viren?

Erstmals in 3D und atomarer Auflösung: Forschern der Abteilung *Molekularbiologie* am MPI-BPC ist es in einer Kooperation mit Würzburger Kollegen gelungen, die Vermehrungsstrategie von *Vaccinia*-Viren darzustellen. Diese dienen auch als Impfstoff gegen menschliche Pockenerkrankungen und als Basis neuer Krebstherapien.

Damit Viren sich vermehren können, benötigen sie zu meist die Unterstützung der von ihnen befallenen Zellen. Nur im Zellkern ihrer Wirtszellen finden sie die Maschinen, Proteine und Bausteine, mit denen sie ihr genetisches Material vervielfachen können, bevor sie weitere Zellen infizieren.

Doch nicht alle Viren finden den Weg in den Zellkern. Einige verbleiben außerhalb im sogenannten Zytoplasma und müssen aus eigener Kraft ihr Erbgut verdoppeln. Den dafür notwendigen „Maschinenpark“ bringen sie selbst mit. Eine wesentliche Rolle übernimmt dabei eine spezielle Nanomaschine, kombiniert mit diversen Untereinheiten: die RNA-Polymerase. Diese zelluläre Kopiermaschine liest die genetische Information vom Erbgut des Virus ab und übersetzt sie in die Boten-RNA – die als Blaupause für die im Erbgut kodierten Proteine dient. Dieser Vorgang heißt Transkription.

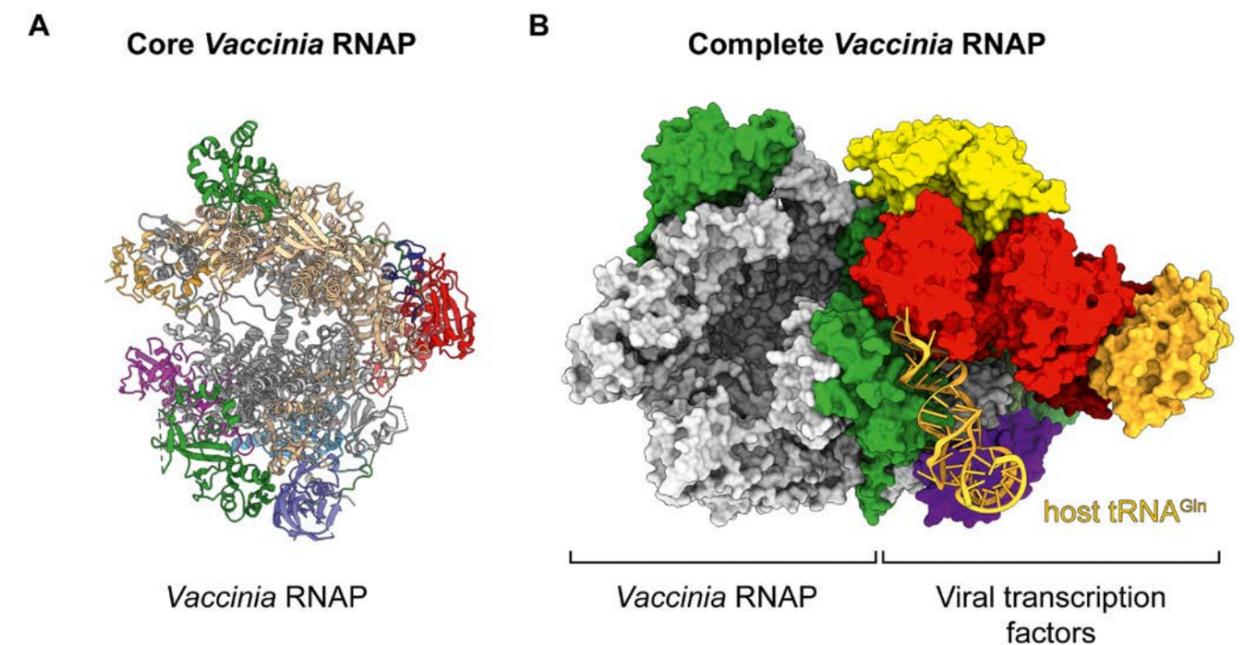
Wissenschaftlern um Patrick Cramer, Direktor und Leiter der Abteilung *Molekularbiologie* am MPI-BPC, zusammen mit Utz Fischer von der Julius-Maximilians-Universität (JMU) Würzburg ist es jetzt erstmals gelungen, die Struktur dieser Nanomaschinen aus Pockenviren dreidimensional und in atomarer Auflösung darzustellen. Beteiligt an den Analysen war auch Henning Urlaub, Forschungsgruppenleiter am MPI-BPC. Die Wissenschaftler arbeiteten dabei mit *Vaccinia*, einem DNA-Virus. Dieser für den Menschen völlig

harmlose Erreger ist nicht nur Grundlage aller Impfstoffe gegen Pockenerkrankungen. Er wird auch in der sogenannten onkolytischen Virotherapie erprobt, um Krebserkrankungen zu bekämpfen.

Eine molekulare Klammer, die alles zusammenhält

„Die RNA-Polymerase des *Vaccinia*-Virus existiert im Wesentlichen in zwei Erscheinungsformen: dem eigentlichen Kernenzym und einem noch größeren Komplex, der dank hinzugefügter Untereinheiten über weitere, spezielle Funktionalitäten verfügt“, erklärt Fischer. Das Kernenzym gleicht der molekularen Kopiermaschine, die natürlicherweise in lebenden Zellen vorkommt und intensiv von der Abteilung Cramer erforscht wird: der RNA-Polymerase II. Der zweite Komplex der *Vaccinia*-RNA-Polymerase ist ein Alleskönner. Er besteht aus zahlreichen Untereinheiten und führt den gesamten Transkriptionsprozess für das Virus aus. So kann der Erreger sich vermehren.

Zusammengehalten wird der Komplex von einem Molekül, welches das Virus aus seiner Wirtszelle entwendet: einer sogenannten Transfer-RNA (tRNA). Diese Art von Molekülen spielt normalerweise keine Rolle in der Transkription, sondern liefert die Aminosäure-Bausteine für die Proteinherstellung. Wäre die Wirts-tRNA nicht beteiligt, fiel der riesige Komplex wahrscheinlich auseinander.



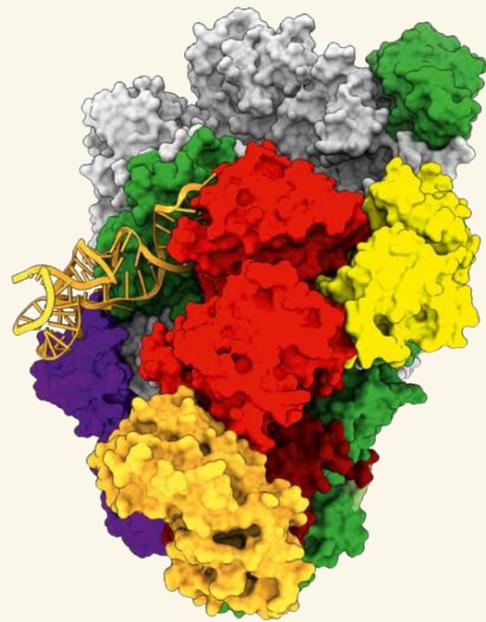
Molekülstrukturen der aus infizierten Zellen isolierten *Vaccinia*-Transkriptions-Komplexe.

(A) Cartoon-Darstellung des *Vaccinia*-RNA-Polymerase (RNAP)-Kern-Enzyms. Die einzelnen Untereinheiten sind farbig hervorgehoben.
(B) Oberflächen-Darstellung des kompletten *Vaccinia* RNA-Polymerase-Komplexes. Zusätzlich zum Kern-Enzym enthält dieser virale Transkriptions-Faktoren, die für die verschiedenen Schritte des Transkriptionszyklus benötigt werden, sowie eine zelluläre tRNA (Cartoon-Darstellung). (Abbildung: Hauke Hillen / MPI-BPC)

Structures of *Vaccinia* transcription complexes purified from infected cells.

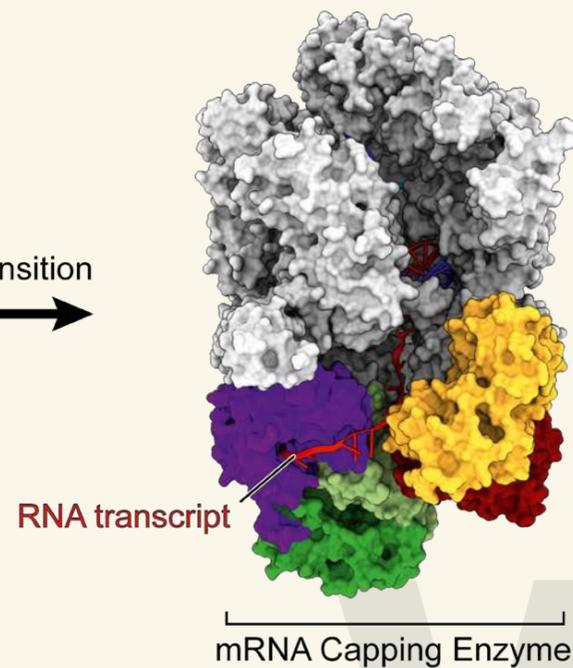
(A) Cartoon representation of the core *Vaccinia* RNA polymerase (RNAP). The individual subunits are shown in different colors.
(B) Surface representation of the complete *Vaccinia* RNA polymerase complex. In addition to the core *Vaccinia* RNA polymerase, it contains viral transcription factors required for the different steps of the transcription cycle as well as a host tRNA molecule (shown as cartoon). (Image: Hauke Hillen / MPI-BPC)

Complete *Vaccinia* RNAP



Transcribing *Vaccinia* RNAP

Transition
→



Molekülstruktur der *Vaccinia*-RNA-Polymerase während der Transkription.

Der komplette *Vaccinia* RNA-Polymerase (RNAP)-Komplex (links) durchläuft eine große konformationelle Umlagerung während der Interaktion mit DNA und der Ausbildung des aktiv transkribierenden Capping-Komplexes (rechts).

(Abbildung: Hauke Hillen / MPI-BPC)

Structure of actively transcribing *Vaccinia* RNA polymerase.

The complete *Vaccinia* RNA polymerase complex (left) undergoes large conformational rearrangements upon binding of DNA and formation of the actively transcribing co-transcriptional capping complex (right).

(Image: Hauke Hillen / MPI-BPC)

How do viruses multiply?

For the first time in 3D and atomic resolution: Researchers from the Department of *Molecular Biology* at the MPI-BPC, in cooperation with colleagues in Würzburg, have succeeded in presenting how *Vaccinia* viruses propagate. These viruses also serve as vaccines against human smallpox diseases and as the basis for new cancer therapies.

For viruses to multiply, they usually need support of the cells they infect. Only in their host's nucleus can they find the machines, proteins, and building blocks with which they can copy their genetic material before infecting other cells. But not all viruses find their way into the cell nucleus. Some remain outside the cytoplasm and have to double their genetic material without help. To do so, they carry the necessary "machinery" with them. A special nanomachine combined with various subunits – RNA polymerase – plays an important role in this process. This cellular copying machine reads the genetic information from the virus' genome and translates it into messenger RNA that serves as a blueprint for the proteins encoded in the genome. This process is called transcription.

Scientists led by Patrick Cramer, director and head of the Department of *Molecular Biology* at the MPI-BPC, together with Utz Fischer of the Julius Maximilian University (JMU) in Würzburg have now succeeded, for the first time, to solve the structure of these nanomachines from poxviruses three-dimensionally and in atomic resolution. Henning Urlaub, Research Group Leader at the MPI-BPC, was also involved in the analyses. The Scientists worked with *Vaccinia*, a DNA virus. This pathogen, which is completely harmless to humans, is not only the basis for all vaccines

against smallpox infections. It is also tested in oncolytic virotherapy to combat cancer.

"The RNA polymerase of the *Vaccinia* virus exists essentially in two forms: the actual core enzyme and an even larger complex, which has further specific functionalities thanks to the addition of subunits," Fischer explains. The core enzyme is similar to the molecular copy machine that occurs naturally in living cells and is the subject of intensive research by the Cramer Department: RNA polymerase II. The second complex of *Vaccinia* RNA polymerase is an all-rounder. It consists of numerous subunits and carries out the entire transcription process for the virus. This enables the pathogen to multiply.

The complex is held together by a molecule that the virus hijacks from its host cell: a so-called transfer RNA (tRNA). This type of molecule does not normally play a role in transcription, but provides the amino acid building blocks for protein production. If this host tRNA were not involved, the huge complex would likely fall apart.

To find out how the viral RNA polymerase works, the researchers determined its three-dimensional structure during different transcription steps. "With the new findings, we can now understand the entire process of virus replication. It's like watching a film to see how this

nanomachine functions at the atomic level and how the individual processes are choreographed," Cramer says. His colleague, structural biologist Hauke Hillen, adds: "What's amazing is how the building blocks of the machine rearrange themselves after the start of transcription to drive the synthesis of the RNA product – this complex is really very dynamic".

A supermicroscope provides images of the copy machine

The necessary data is provided by a device that has revolutionized structural analysis in recent years – the cryo-electron microscope. It provides images with a resolution on the atomic scale. For their images, the researchers shock-froze and "photographed" the RNA polymerase in different phases of transcription. In this way, millions of snapshots of the nanomachine were taken during its work, which the researchers then assembled into an overall picture. Hillen and his colleague from Würzburg, Clemens Grimm, spent about six months with hard computer work until they developed spatial models of the polymerase complexes from several terabytes of data. Using 3D glasses, anyone can now look at the complex, rotate it around as they like, and dissect it into its subunits.

Among other things, the new findings offer the possibility of influencing the viral reproduction cycle, which has therapeutic potential. Studies using *Vaccinia* viruses in the

fight against cancer are currently underway worldwide. The company *Genelux* has already been able to show in animal experiments and in patients that specially optimized *Vaccinia* viruses can even reduce tumours and detect minute metastases.

According to a press release of the University of Würzburg/is



The *Vaccinia* RNA polymerase complex at work.

www.mpibpc.mpg.de/en -> News ->
Press Releases -> How do viruses multiply?

Original publications

Grimm C, Hillen H S, Bedenk H, Bartuli J, Neyer S, Zhang Q, Hüttenhofer A, Erlach M, Dienemann C, Schlosser A, Urlaub H, Böttcher B, Szalay A, Cramer P, Fischer U: "Structural basis of poxvirus transcription: *Vaccinia* RNA polymerase complexes". *Cell* **179** 1537-1550, (2019)

Hillen H S, Bartuli J, Grimm C, Dienemann C, Bedenk H, Szalay A, Fischer U, Cramer P: "Structural basis of poxvirus transcription: transcribing and capping *Vaccinia* complexes". *Cell* **179**, 1525-1536 (2019)



Millions for muscle research

An international team of scientists has been awarded one of the rare and highly endowed Synergy Grants from the European Research Council (ERC). Funds of 11 million euros during the next six years will enable the researchers to study the nanostructure of muscles and the causes of muscular diseases.

Muscles are composed of muscle fiber bundles with each fiber containing hundreds of long chains, the muscle fibrils. Their smallest repeating functional unit is the sarcomere. This power pack performs the actual muscle work: When the sarcomeres shorten, the muscle contracts. When the sarcomeres lengthen, the muscle extends. During muscle contraction, filamentous strands of the muscle proteins actin and myosin slide along each other.

Muscle contraction further requires numerous additional proteins. If these are misplaced or do not work together properly during muscle development, severe muscle or heart diseases can develop.

New insights into the structure of muscles

“Using electron microscopy, we have already been able to visualize some muscle building blocks in atomic detail, such as the protein complex of actin and myosin as the central element of the sarcomere. Our ultimate goal is to elucidate the three-dimensional structure of the sarcomere as a whole and to gain insights into its formation, maintenance, and function,” explains Stefan Raunser, coordinator of the joint project and director at the MPI for Molecular Physiology.

“Our muscles, both skeletal and heart muscles, have to function flawlessly for an entire life duration and therefore must be regularly serviced. We do not yet know how this

works exactly. That is why we want to investigate and compare the composition and the structure of sarcomeres in young and aged muscles,” Dirk Görlich, head of the Department of *Cellular Logistics* at the MPI-BPC, refers to one of the goals of this large-scale project.

Combining forces to uncover the nanostructure of sarcomeres

The researchers will pursue an innovative, interdisciplinary concept that combines quantitative proteomics and nanoantibody engineering carried out by Görlich and his team with super-resolution light microscopy provided by Frank Schnorrer and Mathias Gautel, electron cryo-tomography done by Raunser, as well as biochemical and functional genetic analyses of sarcomere dynamics in flies, zebrafish, and mouse.

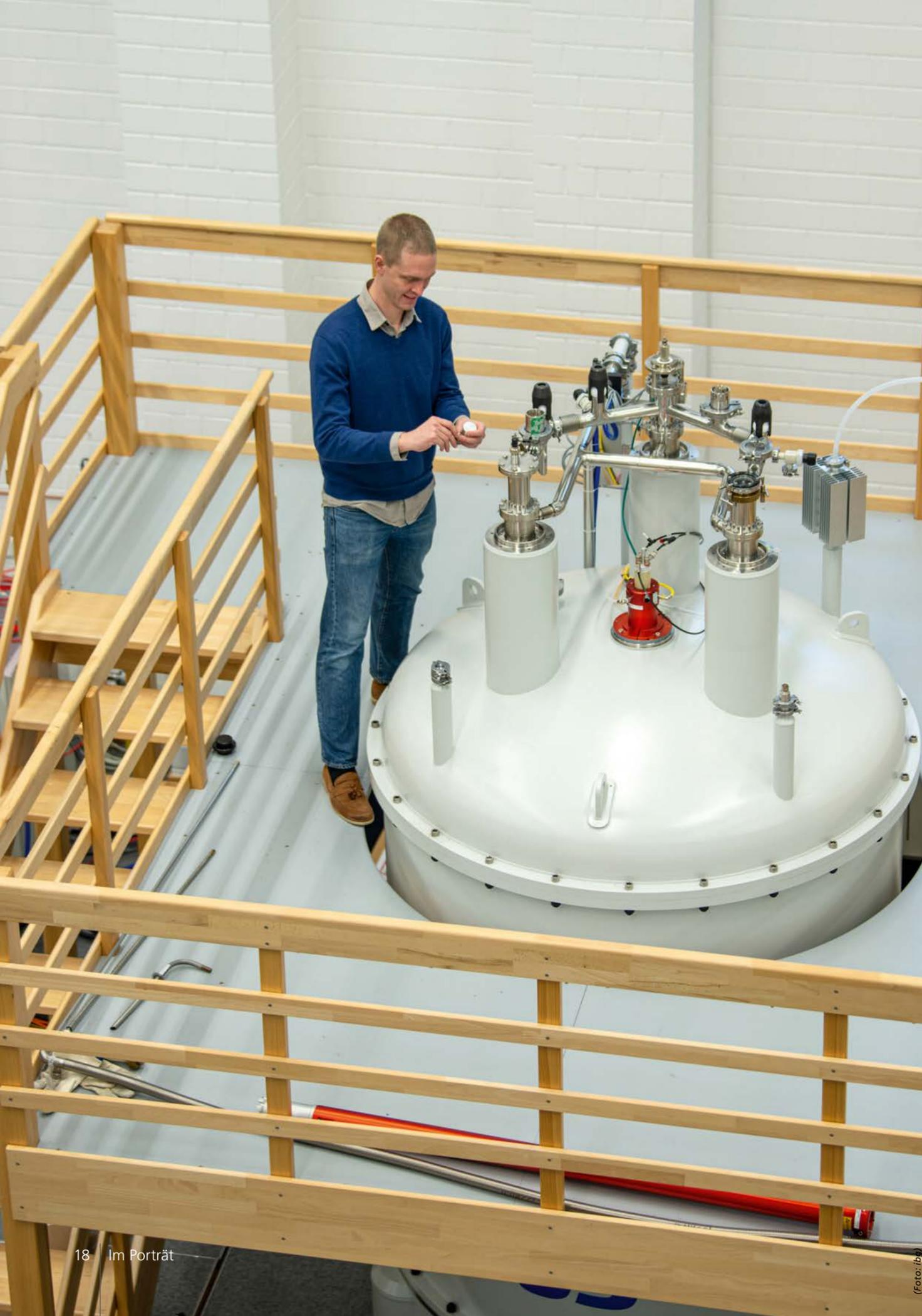
Raunser predicts that the consortium’s expected research results will provide new insights into the structure of muscle cells at the molecular level and hopefully explain how a muscle cell can generate sarcomeres. This will ultimately contribute to a better understanding of muscle diseases and to the development of innovative agents to mitigate muscle disease and ageing.

According to a press release of the MPI for Molecular Physiology/cr

The researcher consortium:
Dirk Görlich, Stefan Raunser,
Frank Schnorrer, and Mathias Gautel
(from left). (Photos: Max Planck Institute for
Molecular Physiology)

About the ERC

The ERC was set up by the European Union in 2007 and is the premier European funding organization for excellent frontier research. Every year, it selects and funds outstanding, creative researchers of any nationality and age to run projects based in Europe. It has three grant schemes for individual principal investigators – Starting Grants, Consolidator Grants, and Advanced Grants. In addition, with its Synergy Grants, the ERC supports excellent research teams of two to four researchers. In 2019, 37 research groups have obtained a Synergy Grant allowing them to tackle complex scientific challenges. Each grant is endowed with up to 14 million euros in funding for up to six years. This funding is part of the EU’s research and innovation program, Horizon 2020.



Auf der Suche nach dem perfekten Spin

Noch immer befindet sich die Festkörper-Kernspinresonanz (NMR)-Spektroskopie in der Entwicklung, vor allem in der Biophysik. Loren Andreas, Forschungsgruppenleiter am MPI-BPC, will die Methode weiter vorantreiben. Wir haben ihn besucht.

Jeder Fremde muss klingeln, eine Kamera schützt das Gebäude zusätzlich vor unbefugtem Zutritt. Gerade kommt Loren Andreas aus dem Untergeschoss die Treppe herauf, wo die heiligen Hallen der NMR II liegen. „Tragen Sie einen Herzschrittmacher oder andere implantierte Metalle?“ Diese Frage muss er allen Besuchern stellen, die er mitnimmt, hinab ins Reich der NMR-Spektrometer, deren Magnetfeld hunderttausendfach stärker ist als das der Erde. Wie eine Schlange windet sich deshalb hier unten auf dem Fußboden eine Linie aus schwarz-gelben Aufklebern entlang. „Sie markieren die 5-Gauss-Linie, die etwa dem 50-fachen des Erdmagnetfeldes entspricht“, erklärt Andreas. Nur in einem schmalen Bereich rund um die Schlangenlinie in der Halle ist der Aufenthalt für Besucher erlaubt. Außerhalb wirken so starke Magnetfelder, dass alles Magnetisierbare unweigerlich angezogen wird, ob Schlüssel, Heftklammern oder Haarspangen. Auch Kameras, Handys, die EC-Karte und der Mitarbeiterausweis können Schaden nehmen.

Wie übermenschengroße Thermoskannen sehen die NMR-Spektrometer aus. Und im Prinzip sind sie das auch, denn sie halten ein Innenleben kühl, in dem supraleitende Magnete wirken. Nur bei sehr niedrigen Temperaturen können diese ein stabiles Magnetfeld aufbauen, das benötigt wird, um die Struktur von Molekülen wie beispielsweise Proteinen zu untersuchen. Deshalb führen metallummantelte Zuleitungen Flüssiggas in die Behälter. Die starken Spektrometer benötigen die kälteste Flüssigkeit, Helium, das

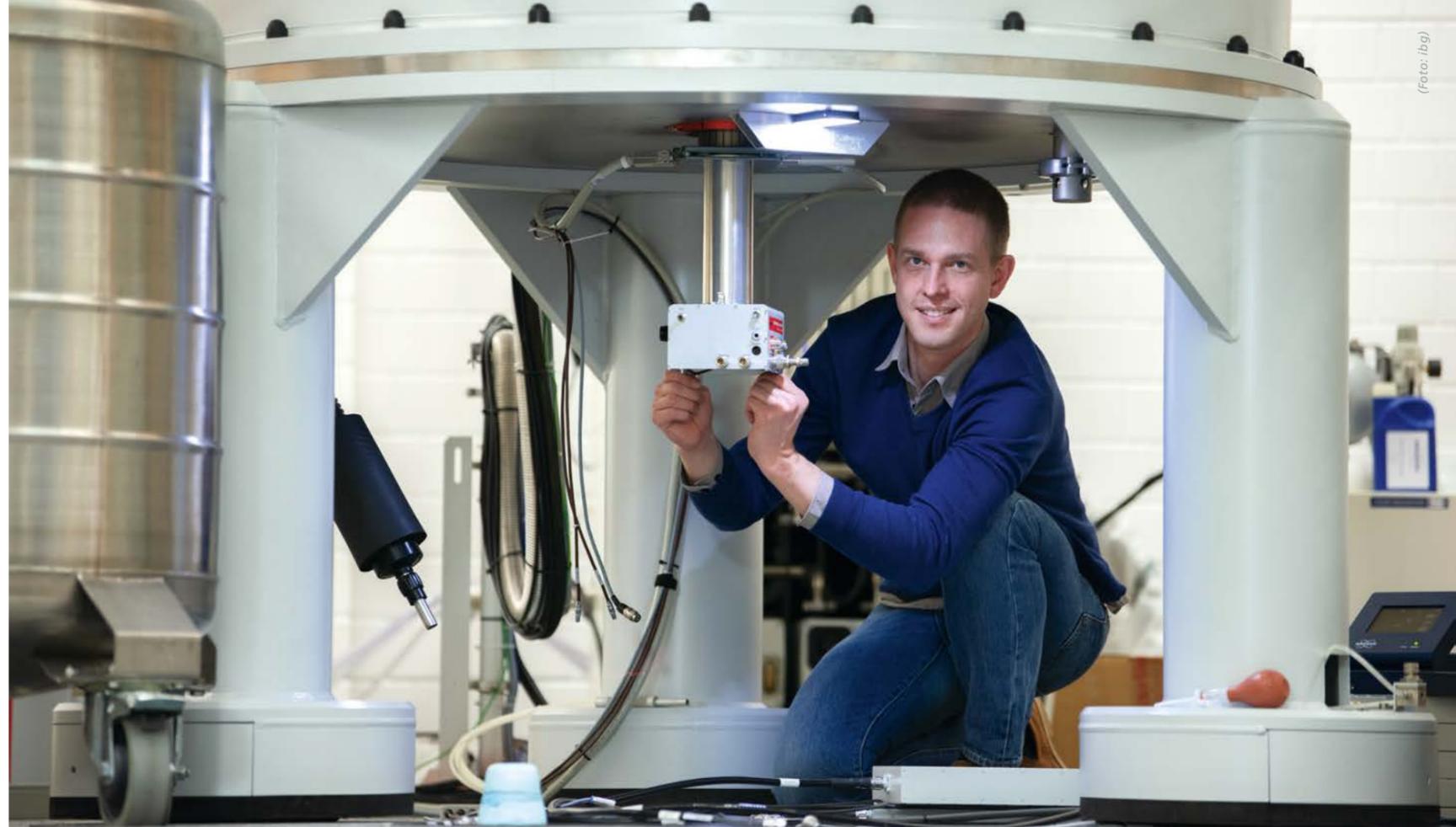
die supraleitenden Magnete im Inneren auf minus 271 Grad Celsius herunterkühlt. Diese Temperatur liegt nur etwa zwei Grad über dem absoluten Nullpunkt.

NMR als nützliches Werkzeug

Eine der wichtigsten Anwendungen der NMR am Institut besteht darin zu verstehen: Wie sieht die dreidimensionale Struktur von Proteinen aus, die in der Zelle lebenswichtige Aufgaben übernehmen? Wie funktionieren diese Proteine und wie verhalten sie sich in einer bestimmten Umgebung? Das Hauptforschungsgebiet von Andreas liegt im Bereich der Membranproteine, die viele biologische Prozesse im Körper regulieren. Sie sind in die Lipid-Doppelschicht eingebettet, im Gegensatz zu löslichen Proteinen, die sich im Zytoplasma befinden. Auch Krankheitserreger nutzen diese Membranproteine, zum Beispiel, um an Körperzellen anzudocken. Viele Medikamente und Therapien zielen deshalb auf diese Proteine. Wichtig ist es daher, den Aufbau und die Arbeitsweise der Proteine zu verstehen, doch es gibt eine große Herausforderung: Ihr Aufbau lässt sich mit den sonst üblichen Methoden der Strukturaufklärung kaum analysieren, hier kommt die Festkörper-NMR ins Spiel: „Sie zielt auf Proteine, die zu klein sind für andere Techniken wie zum Beispiel die Kryo-Elektronenmikroskopie“, erklärt Andreas. Letztere Technik hat in letzter Zeit eine Revolution erfahren und kommt vorrangig in den Laboren der Abteilungen von Patrick Cramer und Holger Stark zum Einsatz.

»Ich denke, dass zu viel Prüfen den Fokus vom Lernen wegnimmt.«

Loren Andreas



(Foto: ibg)

Mit Festkörper-NMR lassen sich Membranproteine in ihrer natürlichen Umgebung untersuchen. Solid-state NMR can be used to study membrane proteins in their native environment.

Sie eignet sich gut für sehr große Einzelpartikel. „Wir hingegen konzentrieren uns auf kleine Proteine jenseits der unteren Grenze dieser Techniken“, sagt der Forschungsgruppenleiter.

Festkörper-NMR öffnet neue Türen

Die NMR basiert auf dem unterschiedlichen Verhalten von magnetisch aktiven Atomkernen unter dem Einfluss starker Magnetfelder. Abhängig von der Nachbarschaft der Atomkerne in einem bestimmten Molekül sind die ausgehenden Signale unterschiedlich. Diese wiederum nutzen die Forscher, um die chemische Umgebung und damit die Struktur des Moleküls zu bestimmen. „Die Lösungs-NMR basiert auf der sehr schnellen Taumelbewegung kleiner Moleküle“, erklärt Andreas.

Natürlicherweise sind Membranproteine in eine Lipid-Doppelschicht eingebettet, die insgesamt zu groß ist, als dass die Moleküle schnell genug taumeln könnten. Erst das sogenannte *Magic Angle Spinning (MAS)*, bei dem die Proben selbst mit hoher Geschwindigkeit auf einem Luftkissen rotieren, brachte Fortschritte. Auch indem man die Protonen teilweise durch Deuterium ersetzt, lässt sich die Signalqualität verbessern. „Unsere Gruppe hat ganz generell einen Methodenfokus. Diese Technik befindet sich noch in der Entwicklung, weshalb wir immer noch hart daran arbeiten, über den Tellerrand hinauszuschauen, Probleme anzugehen und neue Wege zu finden, um bessere Informationen zu erhalten – zum Beispiel, indem wir unser Equipment programmieren“, erklärt Andreas.

Dass der Forscher irgendwann einmal ein Faible für NMR entwickeln würde, war in seiner Kindheit zumindest nicht abzusehen. „Ich gehöre nicht zu denjenigen, die schon als Kleinkind wussten, dass sie irgendwann einmal Chemie studieren würden“, sagt er und seine blauen Augen blitzen dabei schelmisch.

Hinzu kommt, dass er auch eine Schule besucht hat, die in den Vorurteilen der Menschen nicht gerade als Naturwissenschaftlerschmiede gilt – eine Waldorfschule. Hat ihn das anders motiviert als eine „gewöhnliche“ Einrichtung? „Die Frage stellt man mir ständig und ich habe keine Antwort, da ich die anderen Schulen niemals kennengelernt habe und mir der Vergleich fehlt“, sagt er nachdenklich. „Aber es war ein schöner Ort für ein Kind, viel Geschichtenerzählen, Kunst und Musik. Der akademische Überbau, die abstrakten Inhalte kamen erst später.“

Ihm gefiel neben Naturwissenschaften und Technik besonders die Musik, auch eine Geige hat er in seiner Schulzeit selbst gebaut. Generell schätzte er an der Schule, dass der Fokus nicht auf dem Abfragen von Inhalten, sondern auf Neugier und Entdeckerfreude lag. „Ich denke, dass zu viel Prüfen den Fokus vom Lernen wegnimmt.“ Und was ist mit den Inhalten, gab es da später nicht einige Wissenslücken? Natürlich habe es später bei einigen Themen Nachholbedarf an der Universität gegeben, trotzdem habe er sein Chemiestudium schneller als üblich beendet. „Also war meine Schulausbildung offensichtlich kein Problem“, fügt er lächelnd hinzu.

Einstieg in die NMR

An seiner Universität, dem *Oberlin College* in Ohio, reizte ihn die Kombination aus wissenschaftlicher Hochschule und Konservatorium, es vereinte seine beiden Leidenschaften Musik und Naturwissenschaften auf einem Campus. Als Student bei Manish Mehta kam er dort erstmals mit NMR in Berührung und entwickelte schnell eine große Begeisterung für diese Messmethode. Da war es nur folgerichtig, dass er auch später am *Massachusetts Institute of Technology* in Cambridge (USA) seine Doktorarbeit auf diesem Gebiet anfertigte. Vom Europäischen Zentrum für Hochfeld-NMR in Lyon (Frankreich), dem *Centre de RMN à Très Hauts Champs*, wo er zweieinhalb Jahre als Postdoktorand arbeitete, kam er 2016 als Forschungsleiter an das MPI-BPC.

Erst kürzlich ereilte ihn die Nachricht, dass die *American Chemical Society* ihn in die diesjährige Liste der *Talented 12* aufgenommen hat. Mit diesem Preis würdigt die Gesellschaft herausragende Nachwuchswissenschaftler. „Eigentlich hatte ich ja nicht vorgehabt, in diesem Sommer zu weit zu reisen, weil meine jüngste Tochter Anfang Juli geboren wurde.“ Aber dann flog er doch für ein paar Tage nach San Diego, um den Preis entgegenzunehmen, eine ganz neue Erfahrung für ihn. „Normalerweise gehe ich nicht zu Chemiker-Meetings, sondern nur zu Veranstaltungen im Bereich NMR oder Biologie. Sie eignen sich hervorragend, um Kooperationen zu finden und zu sehen, was in der Biologie los ist“, erzählt er.

Und zurück in Deutschland, kommt da oft Heimweh auf? „Das klingt seltsam, aber Frankreich erschien mir

damals fremder. Ich kam nach Deutschland und alles wirkte sehr vertraut“, sagt er. Das mag daran liegen, dass seine Mutter deutscher Abstammung ist und die Oma manchmal zu Hause deutsch sprach. Aber auch der Besuch der Waldorfschule hatte großen Anteil an diesem Vertrautheitsgefühl. „Es gab wirklich viele solcher aha-Momente: Ich dachte, etwas sei typisch Waldorf, dabei war es eine deutsche Tradition, zum Beispiel der Martinstag mit dem Laternenumzug.“ Wenn heute seine Kinder diese Dinge in der Kita erleben, erinnert ihn das an die eigene Kindheit.

Das ist nicht der einzige Grund, warum er sich in Göttingen so wohl fühlt. Der andere ist die Forschung. „Die Abteilung von Christian Griesinger erwartet die Lieferung eines 28 Tesla NMR-Spektrometers mit 1,2 Gigahertz, zuvor war das höchste Magnetfeld 1 Gigahertz. Das wird großen Einfluss darauf haben, wie wir die Festkörper-NMR weiterentwickeln können.“

Sein Ziel ist es, dabei zu helfen, die Methode so zu verändern, dass nicht mehr sechs Jahre Doktorarbeit und viel Expertenanalyse nötig sind, um ein Projekt abzuschließen. Er möchte die Methodik beschleunigen und mehr Zugänglichkeit und Routine in die Festkörper-NMR bringen. „Ich liebe dieses Forschungsgebiet – und die Umgebung und Unterstützung hier am Institut eignen sich perfekt dafür. Der Abschied wird mir später schwerfallen.“ (is)

Searching for the perfect spin

Solid state nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy is still under development, especially in biophysics. Loren Andreas, Research Group Leader at the MPI-BPC, hopes to further advance the method. We visited him.

Every stranger has to ring the bell and a camera protects the building from unauthorized access. Loren Andreas is just coming up the stairs from the basement where the holy halls of the NMR II are located. "Do you wear a pacemaker or other implanted metals?" This is the question he has to ask all visitors he takes with him down into the realm of NMR spectrometers. Their magnetic field is hundreds of thousands of times stronger than that of the Earth. Like a snake, a line of black and yellow stickers winds its way along the floor. "They are marking the 5 Gauss line, about 50 times of Earth's magnetic field strong," explains Andreas. Visitors are only allowed to stay in a narrow area around this line in the hall. Outside this range, magnetic fields are so strong that everything that can be magnetized is inevitably attracted, be it keys, staples, or hair clips. Cameras, mobile phones as well as the EC and employee ID card can also be damaged.

The NMR spectrometers look like superhuman-sized thermos flasks. And in principle that is what they are, because they keep their inner life cool, in which superconducting magnets act. Only at very low temperatures these magnets can build up a stable magnetic field, which is needed to investigate the structure of a specific molecule such as a protein. This is why metal-sheathed feed lines conduct cryogens into the containers. The strong spectrometers need the coldest liquid, helium, which cools the superconducting magnets inside down to minus 271 degrees Celsius. This temperature is only about two degrees above absolute zero.

NMR as a useful tool

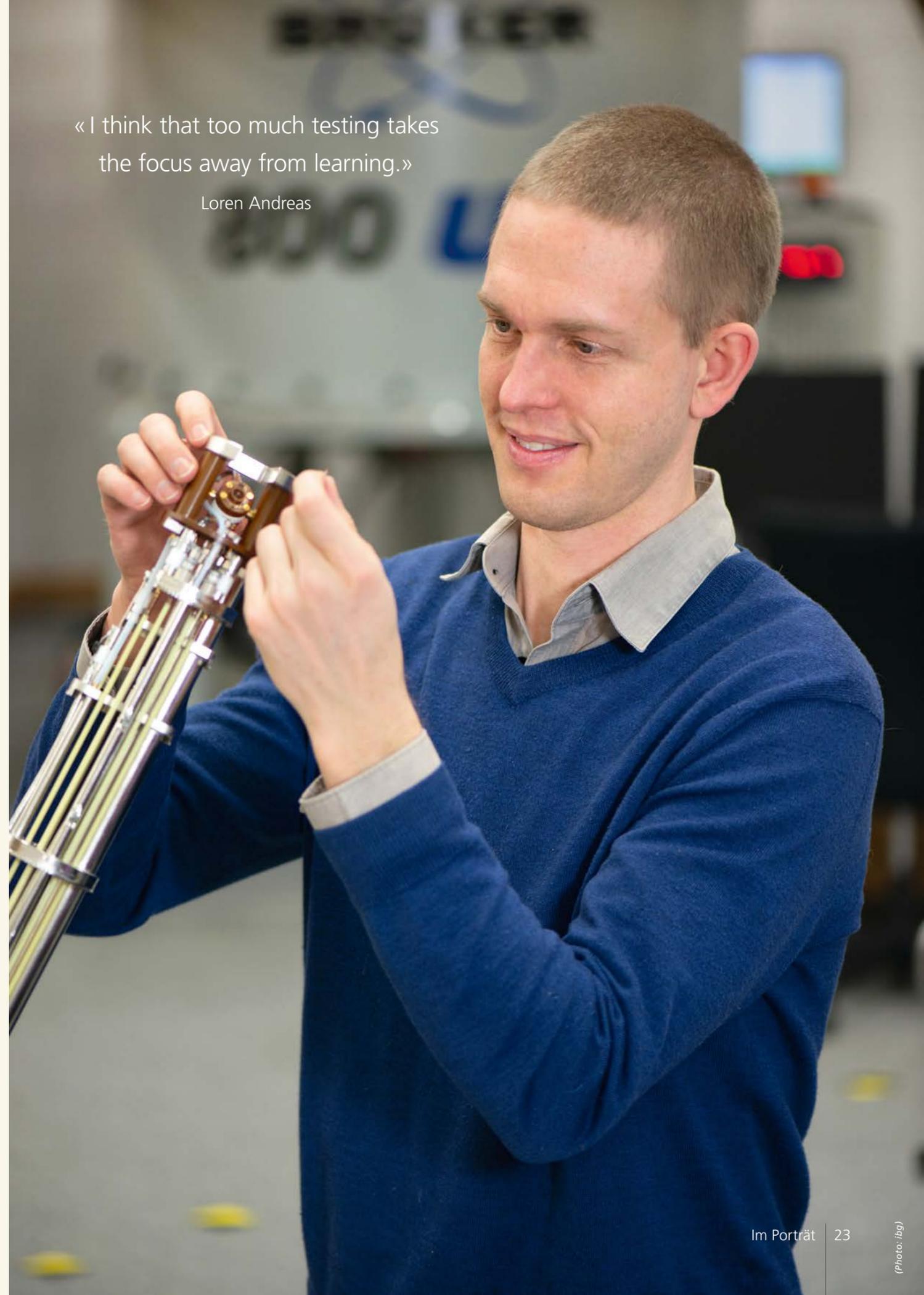
One of the most important applications at the institute is to understand: How does the 3D structure of proteins look? How do proteins work and how do they behave in a particular environment? The research of Andreas is focused on membrane proteins which regulate a lot of processes in living cells. They are inserted in a lipid membrane, unlike soluble proteins in the cytoplasm. Pathogenic bacteria use those membrane proteins, for example, to anchor themselves on their host cell and to cause an infection. Many drugs and therapies therefore target these proteins. To do so, it is important to understand the protein's structure and mode of action, but there is one huge challenge: their structure can hardly be analyzed using the typical techniques for structure determinations. This is where solid-state NMR comes into play: "It targets proteins that are too small for other techniques such as cryo-electron microscopy," Andreas emphasizes. The latter technology has recently experienced a revolution and is primarily used in the laboratories of Patrick Cramer, Reinhard Lührmann, and Holger Stark. It is well suited for very large single particles. "We, in contrast, concentrate on small proteins beyond the lower limit of these techniques," the group leader tells.

Solid-state NMR opens new doors

NMR is based on the different behavior of magnetically active atomic nuclei under the influence of strong magnetic fields. Depending on the neighborhood of the atomic nuclei

«I think that too much testing takes the focus away from learning.»

Loren Andreas



in a specific molecule, the outgoing signals are different. These, in turn, are used by the researchers to determine the chemical environment and the molecule's structure. "Solution NMR relies on really fast tumbling of small molecules," Andreas clarifies.

Native membrane proteins are embedded in a lipid bilayer which in total is too large to allow proteins to tumble fast enough. Only Magic Angle Spinning (MAS), in which the samples themselves are rotated at high speed on an air cushion, brought progress. The signal quality can also be improved by partially replacing the protons in the protein with deuterium. "In general, our group has a method's focus. This technique is still being developed so we are working hard trying to think out of the box while approaching problems and thinking of new ways to obtain better information – so for example programming our equipment," Andreas notes.

An unusual school education in the United States

In his childhood in Boulder, Colorado, Andreas could not have foreseen that he would eventually develop a soft spot for nuclear magnetic resonance spectroscopy. "I was not one of those children who knew when being a toddler that they

would eventually study chemistry," he says with his blue eyes flashing mischievously. In addition, he has also attended a school which, in people's prejudices, is not exactly regarded as a science smithy – a Waldorf school. Did that encourage him differently than an ordinary institution? "People ask that all the time and I have no answer, because I have never attended the other schools and I lack comparison," he adds thoughtfully. "Especially in the younger years it was certainly a nice environment to be, lots of storytelling, arts, and music. The academic skim, the abstract things came later." In addition to science and technology, he particularly liked music, and he also built a violin himself during his school days. In general, he appreciated the fact that the focus at school was not on retrieving content, but on curiosity and the joy of discovery. "I think that too much testing takes the focus away from learning." There was some catching up to do at the university later on, but he still completed his chemistry studies faster than standard. "So, my school education was obviously no problem," he adds smiling.

At his university, Oberlin College in Ohio, he was attracted by the combination of a scientific college and a conservatory, combining his two passions music and natural sciences on one campus. As an undergraduate with

Manish Mehta, he came into first contact with NMR there and quickly developed a great enthusiasm for this method.

So, it was only logical that he later did his PhD in this field at the Massachusetts Institute of Technology in Cambridge (United States). From there, he moved on to the European Centre for High Field NMR in Lyon (France), the *Centre de RMN à Très Hauts Champs*, where he worked as a postdoc for two and a half years, before he came to the MPI-BPC as research group head in 2016.

Only recently, he was informed that the American Chemical Society had included him in this year's list of Talented 12. With this award, the society honors outstanding young scientists. "Actually, I had not intended to travel too far this summer because my youngest daughter was born at the beginning of July." But then he flew to San Diego for a few days to receive the prize, a completely new experience for him. "Normally, I don't go to chemists' meetings, usually most of my meetings are in the field of NMR or biology. They are great places to find collaborations and see what's going on in biology," he points out.

And back in Germany, does he often feel homesick? "That may sound funny, but France seemed to be more different to me. I came to Germany and everything seemed very

familiar," he says. This may also be due to the fact that his mother is of German descent and his grandmother sometimes spoke German at home. But attending the Waldorf School also played a big part in this. "There were really many such aha moments: I thought something was typical of Waldorf, but it actually was a German tradition, for example St. Martin's Day with the lantern procession." When his children experience these things in the day care center today, it reminds him of his own childhood. That is certainly not the only reason why he feels so much at home in Göttingen. The other is research. "The department of Christian Griesinger expects the delivery of a 28 Tesla NMR with 1.2 gigahertz, previously the highest magnetic field was 1 gigahertz. This will have a big influence on how we can further develop solid-state NMR in the future."

His goal is to help change the method so that it no longer takes six years of PhD time and real expert analysis to finish one project. He wants to help speed up the methodology and bring more accessibility and routine to solid-state NMR. "I love this field of research – and the environment and support here at the institute are perfect for it. It will be hard to leave one day." (is)



Drei Doktoranden und zwei Postdocs arbeiten in der Forschungsgruppe von Loren Andreas, zwei weitere Doktoranden aus der Abteilung Griesinger sind intensiv an den Messungen in der Festkörper-NMR beteiligt.

Von links / from left: Marcel Christian Forster, Kumar Tekwani Movellan, Xizhou Zhang, Riza Dervisoglu, Kai Xue, Loren Andreas, Eszter Najbauer, Jonas Mehrens.

Three doctoral and two postdoctoral students work in the research group of Loren Andreas, two other doctoral students from the Griesinger's department are intensively involved in the solid state NMR measurements.

Fünf Fragen

5 questions to Loren Andreas



Welches Hobby könnten Sie sich vorstellen, zum Beruf zu machen?

Ich habe mich für Geigenbau interessiert. Leider wird das nicht sehr gut bezahlt.

Which hobby could you imagine to turn into a career?

I was interested in lutherie. Unfortunately, it doesn't pay very well.

Wie tanken Sie nach einem harten Arbeitstag Energie?

Mein Leben besteht im Wesentlichen aus Arbeit und Familie. Die Antwort ist wahrscheinlich: Ich schlafe.

How do you recharge your batteries after a tough day?

My life is essentially work and family. I suppose the answer is that I sleep.

Welche Superkraft hätten Sie gerne?

Teleportation wäre sicher angenehm, sowohl für meine Arbeit als auch für die Verwandtschaft im Ausland.

Which super power would you like to have?

Teleportation would certainly be practical, for both work and relatives overseas.

Wenn Sie völlig freie Wahl hätten – wo auf der Welt würden Sie wohnen?

Hawaii, obwohl ich den Winter irgendwann vermissen würde.

If you could choose freely – where would you live?

Hawaii, although I would miss winter eventually.

Wenn Sie von etwas mehr haben könnten, was würden Sie wählen?

Teslas.

If you could have more of something, what would it be?

Teslas.

Manfred Eigen Award Lecture mit Nobelpreisträger Michael Rosbash

Das MPI-BPC hat Michael Rosbash mit dem *Manfred Eigen Award* 2019 ausgezeichnet. In seinem Vortrag am 26. November berichtete er über seine Forschung zum Schlaf-Wach-Rhythmus.



(Foto: Peter Heller)

Michael Rosbash hat maßgeblich dazu beigetragen, die molekularen Mechanismen unserer inneren Uhren zu entschlüsseln, die den Tag-Nacht-Rhythmus steuern. Gemeinsam mit Jeffrey C. Hall und Michael W. Young erhielt er dafür 2017 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin. Die inneren Uhren regeln nicht nur den Schlaf- und Wachzustand, sondern auch einen Großteil des Stoffwechsels lebender Zellen von Fliegen bis hin zum Menschen. Bahnbrechendes hat Rosbash aber auch auf einem ganz anderen Gebiet geleistet: dem Prozess des Spleißens.

Michael Rosbash sei sein großes Vorbild in der Spleißosomenforschung gewesen, verriet Reinhard Lührmann in seiner Laudatio. Hierauf konterte der Preisträger schmunzelnd, wegen Reinhard und weiterer junger erfolgreicher Spleißosomen-Forscher habe er sich damals den zirkadianen Rhythmen zugewandt. Es sei klar gewesen, dass ihn die nächste Spleißosomenforscher-Generation links überholen werde, sagte er mit einem Augenzwinkern. Bei den zirkadianen Rhythmen sollte Rosbash die Nase vorn behalten.

Fliegen aus dem Takt

Zirkadiane Rhythmen sind früh in der Evolution entstanden als Anpassungen an die Rotation der Erde. Bereits Cyanobakterien vor zwei Milliarden Jahren besaßen eine

„innere Uhr“ – die älteste aller Lebewesen. Schon in den 1970er-Jahren vermutete man, dass Gene die inneren Uhren steuern. Den Beweis dafür lieferte der amerikanische Genetiker Ronald Konopka im Labor von Seymour Benzer. Als er seine Fliegen mutagenen Stoffen aussetzte, kamen die Tiere danach buchstäblich aus dem Takt. Eine schlief 19 Stunden, die zweite sogar 28, die dritte wechselte planlos zwischen Schlaf und Wachsein hin und her. Konopkas Experiment hatte ein molekulares „Zahnrad“ der inneren Uhr genetisch manipuliert und diese war auseinandergebrochen.

Molekulares Zahnrad der inneren Uhr

Rosbash gelang es mit seinem Kollegen Hall 1984, das entsprechende Gen dieses „Zahnrad“ zu isolieren: das *period*-Gen. Wie Rosbash und Hall herausfanden, sammelt sich das Gen-Produkt – ein Protein namens Period (PER) – in Nervenzellen von Fliegen in einem auffälligen 24-Stunden-Rhythmus an und wird dann wieder abgebaut. Die Forscher folgerten: Die PER-Menge steuert den Tag-Nacht-Rhythmus. Doch wie wird dieser erzeugt und aufrechterhalten? „Wir hatten den Verdacht, dass das PER-Protein seine Produktion selbst reguliert, indem es die Aktivität des *per*-Gens steuert“, berichtete Rosbash.

Die Forscher sollten mit ihrer Vermutung Recht behalten: 1999 wurden zwei weitere wichtige molekulare

Zahnräder der inneren Uhr entdeckt, die *cryptochrom* (*cry*)-Gene. Jeden Morgen schalten zwei sogenannte Transkriptionsfaktoren – CLOCK und BMAL1 – die *per*- und *cry*-Gene im Zellkern an, nach deren Bauplänen im Zytoplasma die PER- und CRY-Proteine hergestellt werden. Diese bilden im Laufe des Tages Komplexe miteinander und wandern in den Zellkern. Dort hemmen sie CLOCK und BMAL1 und schalten damit das *per*-Gen ab. Die PER-/CRY-Proteinkomplexe werden schließlich im Laufe der Nacht abgebaut, sodass mit dem nächsten Morgen CLOCK und BMAL1 wieder aktiv werden können. Der nächste Tag-Nacht-Rhythmus beginnt. Die Arbeiten von Rosbash und seinen Kollegen haben so die Rückkopplungsschleife aufgeklärt, die steuert, dass sich PER zyklisch anreichert. Dieser Mechanismus ist in nahezu allen Tieren identisch.

Zukünftige Herausforderungen

Nach einer fulminanten Zusammenfassung seiner weiteren Ergebnisse zu zirkadianen Rhythmen formulierte Rosbash drei Herausforderungen seines Gebietes für die Zukunft: 1. Was trägt zum richtigen Timing der inneren Uhren bei? 2. Wie können wir unser Wissen über zirkadiane Rhythmen bestmöglich einsetzen, um die Gesundheit der Menschen zu verbessern? 3. Warum schlafen wir?

Seine *Award Lecture* schloss Rosbash mit einem sehr persönlichen Rückblick. Seinen deutschen Pass hochhaltend, erzählte er, wie seine Eltern, die jüdischer Abstammung waren, 1938 aus Deutschland fliehen mussten. Er sei davon überzeugt, dass in Deutschland heute Vieles sehr gut sei. Er habe deshalb vor Kurzem einen deutschen Pass beantragt und bereits bekommen. (cr)

Michael Rosbash

studierte am *California Institute of Technology* in Pasadena (USA) und am *Institut de Biologie Physico-Chimique* in Paris (Frankreich) und promovierte 1970 am *Massachusetts Institute of Technology* in Cambridge (USA). Nach einem dreijährigen Aufenthalt an der *University of Edinburgh* in Großbritannien begann er 1974 seine Arbeit an der *Brandeis University* in Waltham, Massachusetts (USA). Seit 1989 ist er *Howard Hughes Medical Institute Investigator*. Für seine Forschung wurde er vielfach ausgezeichnet und erhielt 2017 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin „für seine Entdeckungen von molekularen Mechanismen, die den zirkadianen Rhythmus kontrollieren“.



Manfred Eigen Award Lecture with Nobel Laureate Michael Rosbash

The MPI-BPC has awarded the Manfred Eigen Award 2019 to Michael Rosbash. In his lecture on November 26, he presented his research on the day-night rhythm.

Michael Rosbash made major contributions to deciphering the molecular mechanisms of our inner clocks, which control the day-night rhythm. Together with Jeffrey C. Hall and Michael W. Young, he received the Nobel Prize for Physiology or Medicine in 2017. The internal clocks not only regulate the state of sleep and waking, but also a large part of the metabolism of living cells from flies to humans. But Rosbash has also done groundbreaking work in a completely different field: the process of splicing.

Michael Rosbash was his great role model in spliceosome research, revealed Reinhard Lührmann in his laudation. The laureate countered with a smile that Reinhard and other successful young spliceosome researchers had turned him to investigate circadian rhythms. It was clear that the next generation of scientists would eat the old guys up, leaving only the glasses, he said with a wink. Rosbash was supposed to stay ahead in the field of circadian rhythms.

Flies out of time

Circadian rhythms arose early in evolution as adaptations to the Earth's rotation. Already two billion years ago, cyanobacteria possessed an 'inner clock' – the oldest of all living beings. Already in the 1970s, it was assumed that genes controlled the inner clock. American geneticist Ronald Konopka, in Seymour Benzer's laboratory, succeeded in proving this. When he exposed his flies to mutagenic substances, the animals literally lost their rhythm. One fly slept 19 hours, the second even 28 hours, the third constantly changed between sleep and waking. Konopka's experiment had genetically manipulated a molecular 'gearwheel' of the inner clock, which had broken apart.

Molecular gearwheel of the inner clock

In 1984, Rosbash and his colleague Hall succeeded in isolating the corresponding gene of this gearwheel: the *period* gene. As Rosbash and Hall found out, its product – a protein

called period (PER) – accumulates in fly neurons in a striking 24-hour rhythm and is then degraded again. The researchers concluded that the PER amount controls the day-night rhythm. But how is this rhythm generated and maintained? "We suspected that the PER protein regulates its own production by controlling the activity of the *per* gene," Rosbash told.

Two other important molecular gears of the internal clock, the *cryptochrome* (*cry*) genes, were discovered in 1999. Every morning, two transcription factors – CLOCK and BMAL1-switch on the *per* and *cry* genes in the cell nucleus, according to whose blueprints the PER and CRY proteins are then produced in the cytoplasm. In the course of the day, these proteins form complexes with each other and migrate into the cell nucleus. There, they inhibit CLOCK and BMAL1 and switch off the *per* gene. The PER/CRY protein complexes are finally degraded during the night so that CLOCK and BMAL1 can become active again the next morning. The next day-night rhythm begins. The work of Rosbash and his colleagues has thus elucidated the feedback loop that controls the cyclic PER accumulation. This mechanism is identical in almost all animals.

Future challenges

After a brilliant summary of his further results on circadian rhythms, Rosbash formulated three challenges in his field for the future: 1 What accounts for the correct timing of the

inner clocks? 2 How can we leverage circadian rhythm knowledge to improve human health? 3 Why do we sleep and what are the conserved functions of sleep?

Rosbash concluded his award lecture with a very personal review. Holding up his German passport, he told how his Jewish parents had to flee Germany in 1938. He was convinced that many things were very good in Germany today. He had therefore recently applied for a German passport which he recently received. (cr)

Michael Rosbash

studied at the California Institute of Technology in Pasadena (United States) and at the *Institut de Biologie Physico-Chimique* in Paris (France) and received his doctorate in 1970 from the Massachusetts Institute of Technology in Cambridge (United States). After a three-year stay at the University of Edinburgh in Great Britain, he began his work in 1974 at Brandeis University in Waltham, Massachusetts (United States). Since 1989, he has been a Howard Hughes Medical Institute Investigator. Rosbash has received many awards for his research and, in 2017, was awarded the Nobel Prize for Physiology or Medicine "for his discoveries of molecular mechanisms controlling the circadian rhythm".



Edith Heard gibt Karl Friedrich Bonhoeffer Award Lecture

Mit der Auszeichnung ehrte das MPI-BPC die Genetikerin am 3. Dezember für ihre Leistungen auf dem Gebiet der Epigenetik. In ihrem Vortrag teilte sie mit den Zuhörern ihre Faszination für das Forschungsfeld.



Edith ist Pionierin und weltweit führend in der Epigenetik“, mit diesen Worten führte Laudator Patrick Cramer die Preisträgerin Edith Heard ein und lobte ihre bahnbrechenden Forschungsleistungen. Die Wissenschaftlerin habe sich in das Forschungsgebiet der Epigenetik verliebt. Tatsächlich war Heard während ihres Vortrags diese Faszination deutlich anzumerken. „Wie ist es möglich, dass für eine Blaupause des Genoms so viele Interpretationsmöglichkeiten existieren?“ Mit dieser zentralen Frage beschäftigte sich die Epigenetik, eine Wortschöpfung aus *Epigenese* und *Genetik*. Dabei wird die Abfolge der Erbinformationen, sprich der Bauplan für Proteine, nicht verändert, dafür aber die Aktivität der Gene beeinflusst: Durch chemische Variation und die dynamische Anpassung der Struktur des Erbguts schaltet die Zelle einige Gene an und andere ab.

Viele Arbeiterinnen, eine Königin

Als faszinierendes Beispiel für die Vielzahl der Interpretationsmöglichkeiten bei exakt dem gleichen genetischen Code führte Heard Bienen an: Tausende Arbeiterinnen leben als Klone in einem Volk. Nur ein Klon wird zur Königin, und zwar ausgelöst durch ein Nahrungsmittel, das *Gelée Royale*. Welche äußeren Signale führen in der Zelle zu solchen epigenetischen Veränderungen? Wie funktioniert es, dass diese beibehalten werden? Warum wird eine Nervenzelle mit dem gleichen genetischen Code nicht plötzlich zur Herzmuskelzelle? Epigenetische Veränderungen nehmen im Laufe des Lebens zu und können sich ändern, weil wir uns an unsere Umwelt anpassen: Krankheiten, aber auch der Lebensstil wie beispielsweise Rauchen oder Stress haben darauf Einfluss. „Eineiige Zwillinge werden mit dem Alter immer unterschiedlicher“, führte Heard aus. Anhand dieser sogenannten epigenetischen Drift lasse sich das biologische Alter eines Menschen bestimmen. Bei der Fortpflanzung würde jedoch der Großteil dieser Veränderungen nicht weitergegeben. Nach einer Übersicht über diese und andere Forschungsfragen der



Epigenetik wandte sich Heard ihrem Steckenpferd zu, der sogenannten X-Chromosomen-Inaktivierung (XCI).

Stummschalten von X-Chromosomen

Frauen, ebenso wie weibliche Säugetiere, besitzen zwei X-Chromosomen. Letztere tragen viele lebenswichtige Informationen. Allerdings sei – wie beim Down-Syndrom leicht zu erkennen – „in der Genetik eine Extraportion meist ein Problem“. Daher werde bei Frauen eines der beiden X-Chromosomen stummgeschaltet. Heard sprach über die Mechanismen, die an der selektiven Stummschaltung der X-Chromosomen beteiligt sind. Sie konnte mit ihrer Forschungsgruppe bereits zeigen, dass der Prozess der XCI sehr dynamisch abläuft. Eine zentrale Rolle spielt dabei das sogenannte *Xist* (*X inactive specific transcript*)-Gen, das auf dem stummzuschaltenden X-Chromosom aktiv wird. Die zugehörige *Xist*-RNA hat eine regulatorische Funktion, bindet an die Gene des stummzuschaltenden X-Chromosoms und bewirkt dadurch deren Abschaltung. Aktiv bleibt auf dem stummgeschalteten X-Chromosom aber nicht nur das *Xist*-Gen selbst: „Beim Menschen entkommen bis zu 25 Prozent der Gene auf dem X-Chromosom der Inaktivierung“, so Heard. Dieses Entkommen könne sowohl zufällig als auch zweckgerichtet geschehen.

Männer und Frauen unterschiedlicher als gedacht

Wenn Gene der XCI zweckgerichtet entgehen, ist eine Konsequenz, dass Frauen unter X-chromosomal erblichen Krankheiten deutlich weniger leiden als Männer. Beispielsweise kommt die Bluterkrankheit bei Ersteren seltener vor. Umgekehrt bedeutet das zufällige Entkommen von Genen, dass Frauen von Autoimmunerkrankungen wie Lupus häufiger betroffen sind. „Keine zwei Frauen auf der ganzen Welt sind identisch in ihren durch die X-Chromosomen bestimmten Merkmalen, nicht einmal Zwillinge.“ Und nicht nur innerhalb des weiblichen Geschlechts gibt es dank XCI große Varianz: „Männer und Frauen sind viel unterschiedlicher, als wir früher dachten“, fügte Heard hinzu. (is)



(Fotos: Peter Heller)

Edith Heard

studierte an der *University of Cambridge* (Großbritannien) Naturwissenschaften und erwarb ihren Abschluss auf dem Gebiet der Genetik. 1990 promovierte sie am *Imperial College London* (Großbritannien). Es folgten neun Jahre am *Institut Pasteur* in Paris (Frankreich). Im Jahr 2001 gründete sie am Pariser *Institut Curie* eine eigene Forschungsgruppe und wurde neun Jahre später Direktorin der dortigen Abteilung für *Genetik und Entwicklungsbiologie*. Das renommierte *Collège de France* in Paris berief sie im Jahr 2012 als Professorin auf den Lehrstuhl für *Epigenetik und Zellgedächtnis*. Seit Januar 2019 ist Heard Generaldirektorin des *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) in Heidelberg. Sie ist Mitglied der *European Molecular Biology Organization* und der *Academia Europaea*, Fellow der *Royal Society* und Ritter der französischen Ehrenlegion. Für ihre Forschung erhielt sie unter anderem den Award der *European Society of Human Genetics* (ESHG) und den Familie-Hansen-Preis.



(Photos: Peter Heller)



Edith Heard gives Karl Friedrich Bonhoeffer Award Lecture

The MPI-BPC honored the geneticist for her achievements in the field of epigenetics. In her lecture on December 3, she shared her fascination for the research area with the audience.

Edith is a pioneer and world leader in epigenetics," said Patrick Cramer, who introduced the prizewinner and praised her groundbreaking research achievements. Heard fell in love with the field of epigenetics early on and made the audience feel this fascination during her presentation. "How can one blueprint have so many interpretations?" Epigenetics, a word creation of *epigenesis* and *genetics*, deals with this central question. The sequence of genetic information, that is, the blueprint for proteins, is not altered but the activity of the genes is changed: Through chemical variation and through dynamic adaptation of the genetic material's structure, the cell switches some genes on and others off.

Many female workers, one queen

Heard cited bees as a fascinating example for the multitude of possible interpretations of the same genetic code: Thousands of female workers live as clones in one hive. Only one clone becomes a queen, triggered by a special food, royal jelly. Which external signals lead to such epigenetic changes in the cell? How are these changes subsequently maintained? Why does not a nerve cell with the same genetic code suddenly become a heart muscle cell? Epigenetic changes accumulate over the course of life and can change because we adapt to our environment: Diseases, but also our lifestyle, such as smoking or stress, have an influence on this. "Identical twins become more and more different with age," said Heard. This so-called epigenetic drift can be used to determine a person's biological age. However, the vast majority of these changes are not passed on during reproduction. After an overview of these and other epigenetic research questions, Heard turned to her focus area, X chromosome inactivation (XCI).

Muting X chromosomes

Women, as well as female mammals, have two X chromosomes. The latter carry a lot of vital functions. However, as can easily be seen in Down's syndrome, "an extra portion is usually a problem in genetics". Therefore, one of the two X chromosomes is muted in women. Heard spoke about the molecular mechanisms involved in selectively muting X chromosomes. She and her research group have already been able to show that the XCI process is very dynamic. The *Xist* (*X inactive specific transcript*) gene, which becomes active on the X chromosome to be muted, plays a central role in this process. The corresponding *Xist* RNA has a regulatory function, binds to the genes of this X chromosome and thus causes their inactivation. However, not only the *Xist* gene itself remains active on the muted X chromosome: "In humans, up to 25 percent of X-linked genes can escape from inactivation," Heard said. This escape may be either accidental or purposeful.

Men and women more different than expected

If genes escape the XCI purposefully, one consequence is that women suffer significantly less from X-linked hereditary diseases than men. For example, haemophilia is less common in the former. Conversely, the accidental escape of genes also means that women are more frequently affected by autoimmune diseases such as lupus. "No two women around the world are identical in their X-linked traits, not even twins." And it is not only within the female sex that there is great variance thanks to XCI: "Men and women are much farther apart than we thought," Heard added. (is)

Edith Heard

studied natural sciences at the University of Cambridge (UK) and graduated in Genetics. She received her PhD from Imperial College London (UK) in 1990. This was followed by nine years at the *Institut Pasteur* in Paris (France). In 2001, she founded her own research group at the *Institut Curie* in Paris, where she became Director of the Department of *Genetics and Developmental Biology* nine years later. In 2012, the renowned *Collège de France* in Paris appointed her professor at the Department of *Epigenetics and Cell Memory*. Heard has been Director General of the European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg since January 2019. She is a member of the European Molecular Biology Organization and the Academia Europaea, Fellow of the Royal Society, and Knight of the French Legion of Honor. For her research, she has received, among others, the Award of the European Society of Human Genetics (ESHG) and the Hansen Family Award.





16 years of *Horizons in Molecular Biology*: throw back to the superb science of 2019

Researchers from all over the world joined us at the MPI-BPC for the 16th edition of the *Horizons in Molecular Biology* symposium

For the past 16 years, *Horizons in Molecular Biology* has been an essential part of the *IMPRS in Molecular Biology*. The student-organized conference took place this year from September 9 to 12. Even though the event started as a small symposium in 2003, it has since become one of the most awaited molecular biology conferences in Göttingen. Ever since its start, the main goal has been to build an appealing setting to bridge the gap between young graduate students and experienced researchers. The event takes you on a four days science tour: speed dating, scientific and career fair talks, workshops, poster sessions, and a panel discussion. Bottom line: networking and learning in the morning, and socializing over food and drinks with all participants at night.

This time, the career fair shed light into diverse paths such as academia, science art, industry, entrepreneurship, journal publishing, consulting, and science policy. It reflected that there is more beyond academia, but we could also experience great examples of simultaneously pursuing a career in academia and outside of it. Beata Mierzwa, who is a postdoctoral researcher, shared how her creativity in the lab brought her to combine science and art to communicate science to the general public in a visual fashion. Simone Mayer, *IMPRS Molecular Biology* alumna, led us through the strategic decisions that made her stay in academia, and become a principal investigator at the Hertie Institute for Clinical Brain Research (HIH) in Tübingen.

Michael Rosbash kicked off the scientific talks by revisiting the work for which he was awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 2017. Yet, having been at the forefront of circadian biology for the past decades, he is still puzzled by one of the big unresolved mysteries of the field – the independence of the inner clocks from temperature. Sjors Scheres presented how the structure of tau filaments from sportsmen with chronic traumatic encephalopathy (CTE) differ from those observed in patients with Alzheimer's disease. Pavel Tomancak, founding father of *Fiji*, covered insights into insect morphogenesis, while wearing a tie designed by Beata Mierzwa. Jen Heemstra gave an inspiring talk which ended up with *The Power of Yet – No matter which path you take, you will make it*.

Horizons rises up once more

The 17th edition of the symposium will be held from September 14 to 17, 2020, in the light of the 20th anniversary of the *IMPRS in Molecular Biology*, founding program of the conference. Our confirmed speakers include Pedro Carvalho, Rachel Green, Ram Krishnamurthy, Jay Mellies, Jane Mellor, Argyris Politis, and Abdou Rachid Thiam. See you all at the 2020 scientific fiesta of Göttingen.

Julio Abril Garrido on behalf of the Horizons organizing committee

GWDG Info

Seit dem 2. September 2019 stehen für die gängigen Webbrowser neue Webseiten für die **Beantragung von Nutzerzertifikaten** in der DFN-PKI zur Verfügung.

Das CERN hat eine Initiative zu *Open Source* namens **MAlt (Microsoft Alternatives)** gestartet, weil die Lizenzkosten für Microsoft-Produkte zu explodieren drohten, nachdem Microsoft für sich entschieden hatte, dass das CERN keine akademische Einrichtung (mehr) ist.

Um **Datenanalysen auf Big Data** durchführen zu können, sollten Plattformen, die skalierbare Parallelisierungstechniken und hohe Rechenleistung bieten, genutzt werden. Die GWDG bietet hierfür verschiedene Möglichkeiten, *Data-Analytics*-Werkzeuge im Bereich *High Performance Computing* zu nutzen.

Vom 26. bis 30. August 2019 fand die **Euro-Par 2019 – 25. International European conference on parallel and distributed computing** unter dem Motto *Celebrating the 25th anniversary* in Göttingen statt. Die Euro-Par ist eine bedeutende Konferenzserie, die an jährlich wechselnden

europäischen Standorten *High Performance Computing* und innovativen Technologien ein Podium für den internationalen wissenschaftlichen Austausch bietet.

Das **EU-Projekt Open Forecast** unter der Projektleitung der GWDG erschließt *Open Data* für zwei neue Anwendungen: Simulation von Luftschadstoffen und *Smart Farming*.

Das **Verbundprojekt JOINTLY**, an dem die GWDG mit mehreren Partnern beteiligt ist, unterstützt OER-Akteure bei der Entwicklung und Verbreitung ihrer offenen Bildungsmaterialien.

Das **36. DV-Treffen der Max-Planck-Institute** fand mit mehr als 180 Teilnehmern vom 17. bis 19. September 2019 auf dem Max-Planck-Campus Göttingen statt.

Weitere Informationen finden Sie in den GWDG-Nachrichten 8-9/2019 und 10/2019. Alle Ausgaben der GWDG-Nachrichten finden Sie im WWW unter dem URL <https://www.gwdg.de/gwdg-nr>

Thomas Otto

Über 400 Fichten auf dem Campus gefällt Over 400 spruces felled on campus

Bundesweit kranke Bäume und Befall durch Borkenkäfer: Das ist das Ergebnis der zu trockenen Jahre 2018 und 2019. Stürme gaben den Bäumen den Rest. Auch die Vegetation auf dem Max-Planck-Campus blieb nicht verschont – besonders Fichten sind betroffen. In einer mehrtägigen Aktion Anfang Oktober mussten Arbeiter daher etwa 400 Fichten auf dem Institutsgelände fällen. Um zukünftigen Schäden durch Klimaveränderungen vorzubeugen, sollen neue Bäume nach ökologischen Kriterien gepflanzt werden. (jp)

Germanwide, diseased trees and infestation by the bark beetle: This is the result of the too dry years 2018 and 2019. Storms caused additional damage to the trees. The vegetation on the Max Planck Campus was also not spared – especially spruces are affected. As a result, 400 spruce trees had to be cut down at the beginning of October. To prevent future damage caused by climate change, new trees are to be planted according to ecological criteria. (jp)



IMPRESSUM

Redaktionsleitung

Carmen Rotte (cr), Tel. 1304

Redaktion

Frederik Köpper (fk), Tel. 1310

Katja Lidschreiber (kl)

Johannes Pauly (jp), Tel. 1308

Carmen Rotte

Iris Schaper (is), Tel. 1330

Layout

Johannes Pauly

Fotos

Irene Böttcher-Gajewski (ibg), Tel. 1135

Johannes Pauly

Iris Schaper

Druck

Bonifatius GmbH, Paderborn

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
pr@mpibpc.mpg.de

