



Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

MPIbpc NEWS

24. Jahrgang | Januar/Februar 2018



Im Fokus: Abteilung *Gene und Verhalten*
**Von Zilien angetriebene Flüsse
in den Ventrikeln des Gehirns**

Nachrichten

**Weniger Versuchstiere dank
sekundärer Nano-Antikörper**

**ERC Consolidator Grant
für Thomas Burg**



IM FOKUS

- 4 Abteilung *Gene und Verhalten*:
Von Zilien angetriebene Flüsse in den Ventrikeln des Gehirns

NEUES AUS DER FORSCHUNG

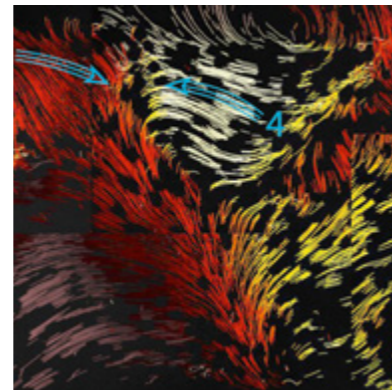
- 10 Abteilung *Molekularbiologie*:
Switching on genes for energy production

NACHRICHTEN

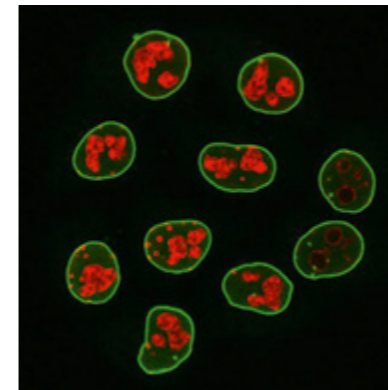
- 12 Experimenteller Wirkstoff beeinflusst diverse Mechanismen,
die mit Alzheimer in Verbindung stehen
- 16 Weniger Versuchstiere dank sekundärer Nano-Antikörper
- 20 *ERC Consolidator Grant* für Thomas Burg
- 21 MINFLUX-Mikroskopie unter Physik-Durchbrüchen 2017

IM PORTRÄT

- 22 Erinnerungen an Leo De Maeyer



4 *Von Zilien angetriebene Flüsse in den Ventrikeln des Gehirns*



16 *Sekundäre Nano-Antikörper können Versuchstierzahlen senken*



12 *Der chemische Wirkstoff anle1388 beeinflusst diverse Mechanismen, die mit Alzheimer in Verbindung stehen*



21 *Einer der Physik-Durchbrüche 2017: MINFLUX-Mikroskopie*

NEUES AUS DEM INSTITUT

- Dirk Görlich ist neuer Geschäftsführender Direktor 24
- New software to draw chemical structures 24

GÖTTINGEN CAMPUS AKTUELL

- 14th *Horizons in Molecular Biology*:
The scientific extravaganza of 2017 25

Titelbild: Grafische Darstellung der Polarität von Ependymzellen, die die Wand der Gehirnventrikel bilden. Ein Vieleck entspricht einer Ependymzelle, deren Polarität mittels eines Farbcodes dargestellt wird. Rot bedeutet beispielsweise, dass die Zellachse in Richtung 5 Uhr zeigt. Für den vollständigen Farbcode siehe Seite 7. (Abbildung: Shoba Kapoor und Christian Westendorf / MPI-BPC)

Cover image: Graphical representation of the polarity of ependymal cells forming the wall of the cerebral ventricle. Each polygon corresponds to an ependymal cell whose polarity is represented by a color code. Red means, for example, that the cell axis points in the direction of 5 o'clock. For the complete color code see page 7. (Image: Shoba Kapoor and Christian Westendorf / MPI-BPC)

Hinweis: Obwohl aus Gründen der Lesbarkeit im Text die männliche Form gewählt wurde, beziehen sich die Angaben stets auf Angehörige beider Geschlechter.

Von Zilien angetriebene Flüsse in den Ventrikeln des Gehirns

Shoba Kapoor¹, Ann-Kathrin Günther¹,
Christian Westendorf², Eberhard Bodenschatz² und Gregor Eichele¹

¹ MPI für biophysikalische Chemie, Abteilung *Gene und Verhalten*

² MPI für Dynamik und Selbstorganisation,
Abteilung *Hydrodynamik, Strukturbildung und Biokomplexität*

In diesem Artikel geht es um die strömungsbasierte Verteilung von Hirnwasser (*Liquor cerebrospinalis*) und dessen Inhaltsstoffen in den miteinander verbundenen Hirnventrikeln. Die mit Hirnwasser gefüllten Ventrikel liegen im Innern des Gehirns und sind begrenzt durch eine Zellschicht, das Ependym, welches die Hirnflüssigkeit vom eigentlichen Hirnnervengewebe trennt. Wir erforschen die von uns entdeckten komplexen Strömungsmuster des Hirnwassers in den Ventrikeln und untersuchen, inwiefern diese Muster dazu dienen könnten, Substanzen zielgerichtet zu verteilen.

Geschichtlicher Hintergrund

Alle Wirbeltiere, also auch die Menschen, besitzen vier miteinander verbundene Hirnventrikel. Bereits Leonardo da Vinci hat sich mit der Erforschung der Ventrikel beschäftigt (Abbildung 1). Um zu prüfen, wie diese Kammern aussehen, wo genau sie im Gehirn liegen und wie sie miteinander verbunden sind, hat da Vinci heißes Wachs in die Ventrikel von präparierten Gehirnen Verstorbener gegossen. Nach dem Aushärten des Wachses und dem Entfernen des Gehirngewebes konnte er sehen, wie die ersten beiden Ventrikel seitlich und langgestreckt im Gehirn liegen. Am vorderen Ende der ersten und zweiten Ventrikel beobachtete er



Abb. 1: Feder- und Tuschezeichnung der vier Ventrikel im Gehirn, angefertigt von Leonardo da Vinci (um 1508). Die beiden hornförmigen lateralen Ventrikel münden in den mittig gelegenen dritten Ventrikel. Dieser ist über das Aquädukt mit dem ganz hinten gelegenen vierten Ventrikel verbunden. (Abbildung: Klassik Stiftung Weimar, Bestand Museen)

Fig. 1: Quill and ink drawing by Leonardo da Vinci (circa 1508) depicting the four cerebral ventricles. Both horn-shaped lateral ventricles meet at the front of the centrally located third ventricle. The third ventricle is connected to the posteriorly located fourth ventricle through the aqueduct. (Image: Klassik Stiftung Weimar, Bestand Museen)

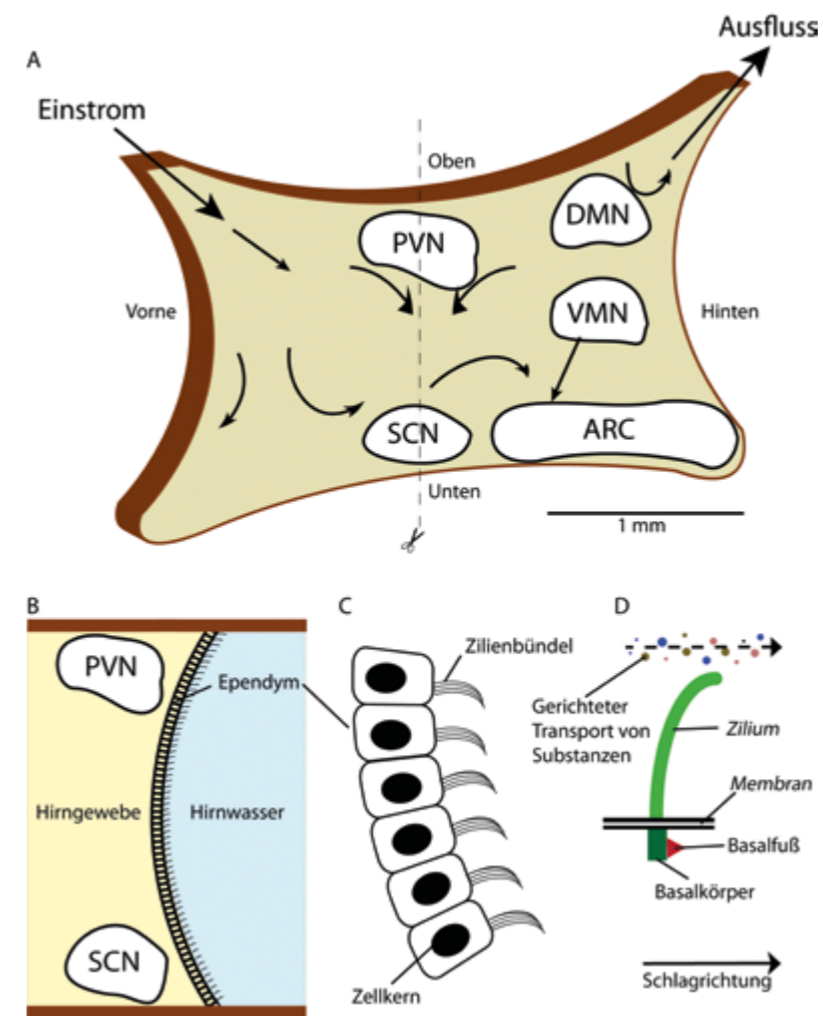


Abb. 2: Anatomie des dritten Ventrikels. (A) Wichtige hypothalamische Kerne (*Nucleus suprachiasmaticus* (SCN), *Nucleus paraventricularis* (PVN), *Dorso-medialer Nucleus* (DMN), *Ventro-medialer Nucleus* (VMN) und *Nucleus arcuatus* (ARC)) liegen ganz dicht an der Wand dieses Ventrikels. (B, C) Ein Querschnitt (gestrichelte Linie in A) zeigt dies und offenbart das mit Zilienbündeln besetzte Ependym als Grenzschicht zwischen Hirnwasser und Hirngewebe. (D) Jedes Zilium ist an einem Basalkörper verankert, der seitlich einen Fuß ausbildet. Die Schlagrichtung der Zilie ist eingezeichnet und entspricht der Flussrichtung des Hirnwassers.

Fig. 2: Anatomy of the third ventricle. (A) Important hypothalamic nuclei (*suprachiasmatic nucleus* (SCN), *periventricular nucleus* (PVN), *dorsomedial nucleus* (DMN), *ventromedial nucleus* (VMN), and the *arcuate nucleus* (ARC)) lie very closely to the wall of this ventricle. (B, C) A cross-section (dashed line in A) reveals that ependymal cells have cilia bundles and that they line the border between brain tissue and cerebrospinal fluid. (D) Each cilium is anchored at a basal body, which laterally has a basal foot. The ciliary beating-direction corresponds to the flow direction of the cerebrospinal fluid and is indicated with an arrow.

jeweils einen Kanal, der in den mittig gelegenen, flachen dritten Ventrikel mündet. Den vierten Ventrikel erkannte er als Fortsatz, der am hinteren Ende des dritten Ventrikels angedockt ist.

Leonardo da Vinci hat sich für die Ventrikel interessiert, weil man für lange Zeit dachte, dass in diesen vier Kammern Gedächtnis, Verstand, Gefühle und Bewusstsein heimisch seien. Der Rest des Gehirns, die runzlige, gallertartige Gehirnmasse, diene lediglich der Versorgung der Ventrikel und sei von keiner weiteren Bedeutung. Es ist nun seit geraumer Zeit bekannt, dass dies nicht stimmt. Vielmehr beruhen die typischen Gehirneigenschaften auf einem komplexen Netzwerk von Nervenzellen, die die Gehirnmasse ausmachen. Doch welche Rolle haben die Ventrikel? Darum geht es bei unserer Forschung und darüber wollen wir berichten.

Ein komplexes Netzwerk von Hirnwasserströmen

Beim Menschen fließen täglich ungefähr 600 ml Hirnwasser durch die vier Ventrikel. Das Hirnwasser wird fortlaufend in den Ventrikeln selbst hergestellt und enthält Salze, organische Verbindungen, Proteine und Nukleinsäuren, die teilweise in winzige Lipidvesikel (Exosomen) verpackt sind. Die weit verbreitete Annahme war, dass Hirnwasser geradlinig durch die vier Ventrikel strömt, weil es bloß dazu diene, Abfallstoffe aus dem Gehirn abzutransportieren. Diese Sicht der Dinge ist jedoch in doppelter Hinsicht zu hinterfragen. Einerseits finden sich zahlreiche Substanzen mit Signalfunktion im Hirnwasser, also keine Abfallprodukte. Andererseits sind Hirnwasserströme äußerst komplex. Sie

sind miteinander verflochten, gegensätzlich gerichtet, können aufeinanderstoßen oder, je nach Tageszeit, sogar kräftige Wirbel bilden.

In unseren Versuchen arbeiten wir am dritten Ventrikel von Mäusen. Dieser liegt in einem Steuerzentrum des Gehirns, dem Hypothalamus. Der Ventrikel tangiert hypothalamische Nervengruppen mit endokrinen Steuerfunktionen (Abbildung 2A). Er kann leicht aus dem Gehirn herausgetrennt werden, und weil er flach ist, ist er gut im Mikroskop zu beobachten. Die Wand aller Ventrikel ist mit dem Ependym (Abbildung 2B) ausgekleidet. Die nach innen gerichtete Seite dieser Zellschicht ist mit Bündeln von zirka 10 µm langen Zilien bewehrt (Abbildung 2C; *cilium* ist lateinisch für Wimper). Der Physiologe Purkinje hat bereits 1836 berichtet, dass bei herauspräparierten Ventrikeln die Zilien flimmern. Dieses Flimmern entsteht durch ein kontinuierliches, peitschenartiges Schlagen der Zilien (Abbildung 2D). Die Zilien sind im Ependym an Basalkörpern verankert und kommen in Bündeln von etwa 50 Stück vor. Das Schlagen der gebündelten Zilien erzeugt die oben erwähnten Hirnwasserströme, die sich sichtbar machen lassen. Dazu wird ein dem Gehirn entnommener Ventrikel zuerst aufgeklappt, um die Zilien-bewehrten Seitenwände zu exponieren, und anschließend wird der nun offene Ventrikel in eine mit fluoreszierenden Teilchen versetzte Nährlösung getaucht. Die von den schlagenden Zilienbündeln transportierten Teilchen werden im Fluoreszenzmikroskop gefilmt und danach die Bahnkurven mittels Einzelteilchenverfolgung ermittelt. Dabei findet man

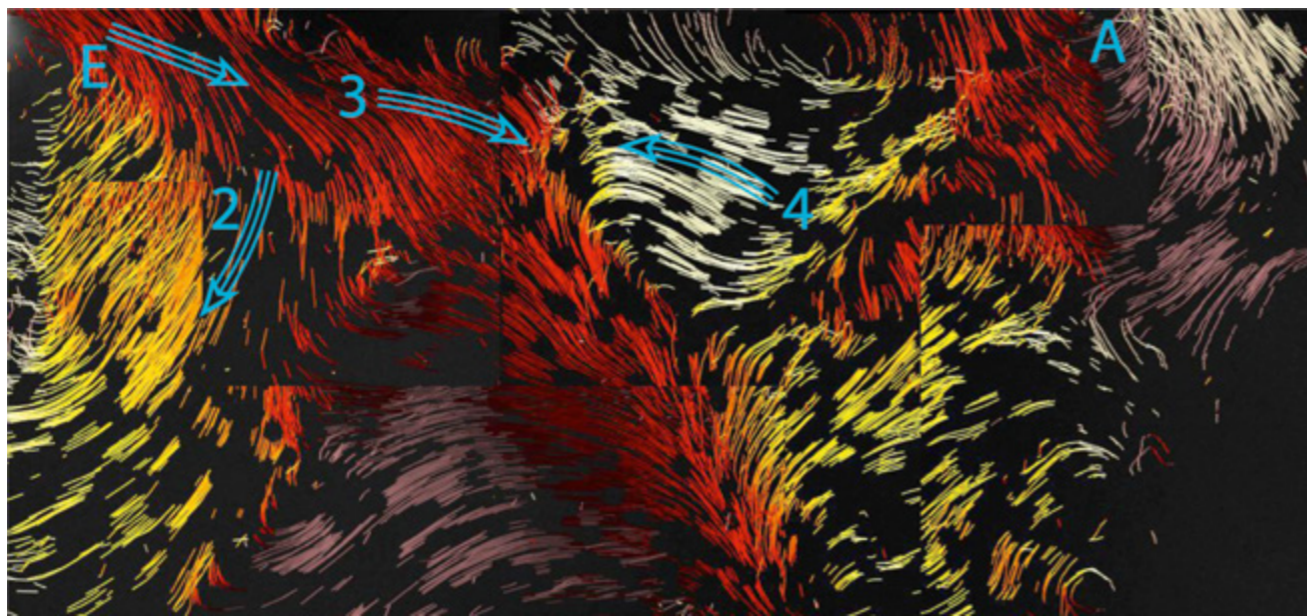


Abb. 3: Strömungskarte des ventralen Teiles des dritten Ventrikels am Tag. Um die von den Zilien erzeugten Ströme sichtbar zu machen, werden fluoreszierende Kügelchen verwendet. Sie werden mit dem Strom transportiert und ermöglichen daher die bildliche Darstellung der komplexen Strömungsmuster im dritten Ventrikel. E bezeichnet den Einstrom aus dem dorsalen Teil des dritten Ventrikels und A den Bereich des Ausflusses zum vierten Ventrikel. 2, 3 und 4 bezeichnen im Text erwähnte Ströme.

Fig. 3: A flow map of the ventral part of the third ventricle during daylight. To visualize the flow produced by the cilia, fluorescent beads are used. They are transported by the flow and allow to visualize the complex flow pattern in the third ventricle. E is the influx from the dorsal part of the third ventricle and A shows the region of the outflow to the fourth ventricle. 2, 3, and 4 describe different flows mentioned in the text.

keineswegs ein wildes Durcheinander von Bahnkurven, sondern regelmäßige, jedoch komplexe „Flüsse“, auf denen sich die Teilchen fortbewegen (Abbildung 3). Ganz ähnliche Strömungsmuster findet man bei Ratten, Schweinen und vermutlich auch bei Menschen.

Strömungsmuster ergeben sich aus der Polarität der Ependymzellen

Was ist die Ursache des mannigfaltigen Musters der Ströme? Handelt es sich um eine Art Selbstorganisation, durch die das Strömungsmuster sich selbst generiert? Prädestiniert die Anordnung der schlagenden Zilien im Ependym die komplexen Flüsse? Letzteres ist der Fall: Der Vorwärtsschlag von Zilien treibt den Fluss des Hirnwassers an, und dieser Schlag liegt in einer Ebene, definiert durch den Basalkörper und dessen Fuß (Abbildung 2D). Damit ein gerichteter

Strom entstehen kann, müssen die Füße aller Zilien natürlich in die gleiche Richtung schauen. Dies wird erreicht, indem alle Zellen des Ependyms eine Polarität haben, die dem darüber liegenden Strom „aufgeprägt“ wird (Abbildung 4). Die Polarität entsteht wie folgt: Das Protein *Van Gogh* reichert sich an einem Ende der Zelle an und am gegenüberliegenden Ende reichert sich der *Frizzled* Rezeptor an.

Bildlich gesprochen haben Zellen damit ein „Vorne“ und ein „Hinten“ und damit eine Polarität. Die Polarität erzwingt nun, dass die Basalfüße ausgerichtet werden, so wie ein Magnetfeld Eisenspäne ausrichtet (Abbildung 4). Zudem verorten *Van Gogh* und *Frizzled* Rezeptor die Zilienbündel jeweils an einem Ende der Ependymzelle. Die Richtung der Ströme ist unterschiedlich, weil die mit einem bestimmten Strom assoziierten Zellen eine unterschiedliche Polarität aufweisen. Ein eindrucksvolles Beispiel sind die beiden auf-

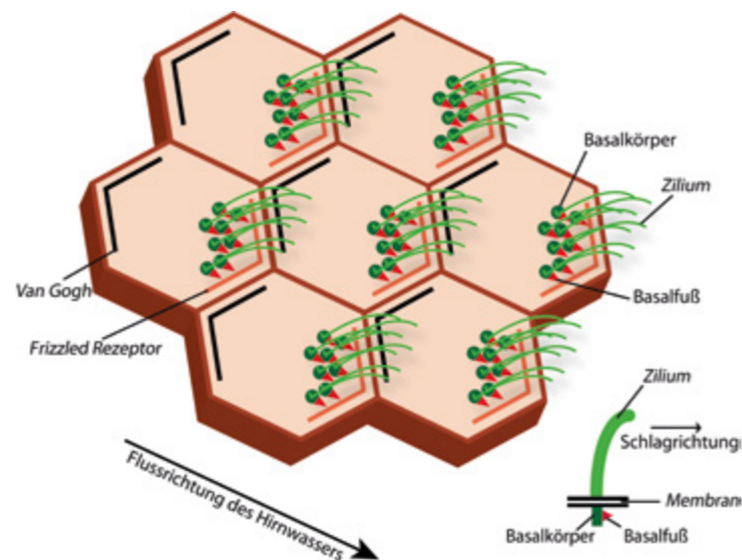


Abb. 4: Zusammenhang zwischen Zellpolarität, Zilienorientierung und Richtung des Hirnwasserflusses. Jedes Sechseck entspricht einer Zelle. Die Proteine *Van Gogh* (schwarz) und *Frizzled* Rezeptor (orange) befinden sich an gegenüberliegenden Zellkanten. Das erzeugt eine Zellpolarität. Diese richtet die Basalfüße aus und schiebt das Zilienbündel an die mit *Frizzled* Rezeptor besetzte Zellkante. Da die Zilien in einer Ebene schlagen, die durch Basalkörper und Basalfuß festgelegt ist, ergibt sich die Flussrichtung des Hirnwassers wie in der Grafik eingezeichnet.

Fig. 4: Correlation between cell polarity, ciliary orientation, and the flow direction of the cerebrospinal fluid. Each hexagon corresponds to one cell. The proteins *Van Gogh* (black) and *Frizzled* Receptor (orange) are localized at opposite sides of the cell, which creates cell polarity. This polarity aligns the basal feet and directs the cilia bundles towards that side of the cell where the *Frizzled* Receptor is found. Basal body and basal foot define the plane in which the cilia beat. This, in turn, defines the direction of flow of the cerebrospinal fluid, as indicated by an arrow.

Abb. 5: Zellpolarität und Hirnwasserflussrichtung im Bereich der in Abbildung 3 gezeigten Flüsse 3 und 4. Gezeigt werden Ependymzellen mit Plasmamembran (grün) und Basalkörpern, an denen die Zilien verankert sind (rot). Die weißen Pfeile zeigen die jeweilige Zellpolarität an. Typischerweise zeigt bei den Zellen, über denen Fluss 3 liegt, das Zilienbündel auf 4 Uhr (siehe Ziffernblatt). Die Zilien schlagen daher in Richtung 4 Uhr (weiße Pfeilschar links) und entsprechend fließt das Hirnwasser ebenfalls in diese Richtung. Die Ependymzellen, deren Zilien Fluss 4 erzeugen, haben eine Polarität Richtung 8 Uhr (weiße Pfeilschar rechts) und dementsprechend fließt das Hirnwasser in Richtung 8 Uhr.

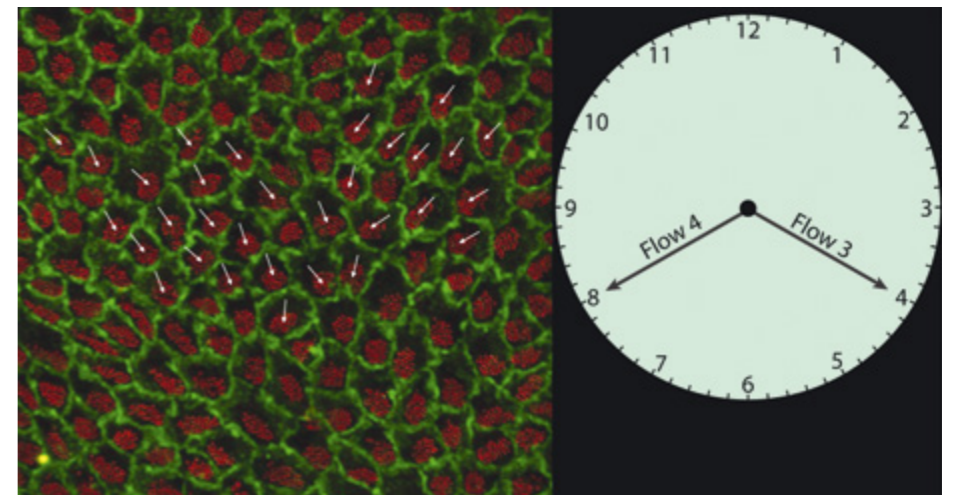


Fig. 5: Cell polarity and flow direction of the cerebrospinal fluid in the area which is marked as flow 3 and 4 in Figure 3. Here, we show ependymal cells whose plasma membranes are stained in green and the basal bodies, at which the cilia are anchored, are stained in red. Each white arrow indicates the cell polarity of the corresponding cell. The cilia bundles in the cells underneath flow 3 are typically located at 4 o'clock (cluster of white arrows on the left), thereby causing a fluid flow towards 4 o'clock. The cells that are causing flow 4 have a polarity in the direction of 8 o'clock. Consequently the cerebrospinal fluid flows in the direction of 8 o'clock.

einanderstoßenden Ströme (Abbildung 3, Strom 3 und 4). In diesem Fall erwartet man eine gegensätzliche Polarität im Ependym. Dass dem so ist, erkennt man nach dem Anfärben der Zilienbündel und der Zellmembran mit geeigneten Antikörpern. In den nach hinten beziehungsweise nach vorne weisenden Strömen 3 und 4 sind die Bündel an unterschiedlichen Enden der Zellen gelegen (Abbildung 5).

Im Körper werden Flüssigkeiten meist in speziellen Leitungen transportiert und verteilt, beispielsweise in Blutgefäßen. In den Ventrikeln fließt das Hirnwasser auf einem „Zilienteppich“, und die Anordnung und Schlagrichtung der Zilien bestimmen die Transportwege. Auch der in Abbildung 6 gezeigte Wirbelstrom wird von Zilien angetrieben. Dort, wo sich der Wirbel bildet, sind die Zilien kreisförmig in den Teppich eingewoben. Die Ströme sind rasant, mit Geschwindigkeiten im Bereich von einem Millimeter pro zwei Sekunden. Umgerechnet auf die Größe eines Menschen bedeutet dies, dass eine Strecke von einem halben Kilometer pro Sekunde zurückgelegt wird, das ist schneller als die Schallgeschwindigkeit. Wenn wir gerade bei anthropomorphen Veranschaulichungen sind, soll angemerkt werden, dass die Zilien in ihrem natürlichen Medium Schwerstarbeit leisten. Sie befinden sich in einer Umgebung mit geringer Reynolds-Zahl. Das heißt, die Zilien schlagen gegen einen Widerstand, den ein in Molasse schwimmender Mensch überwinden müsste. Die Ventrikel sind also eine ganz und gar anspruchsvolle Umgebung.

Zeitliche Veränderungen in den Strömungsmustern

Abbildung 6 zeigt das Strömungsmuster in der Mitte des dritten Ventrikels zu Beginn der Nacht. Man erkennt einen Wirbel unterhalb der beiden aufeinanderprallenden Gegenströme. Tagsüber fehlt dieser Wirbel (Abbildung 3). Wenn man den Transport von fluoreszierenden Substanzen in



Abb. 6: Strömungsmuster beim Anbruch der Nacht. Es bildet sich in der Mitte des dritten Ventrikels ein Wirbel. Flussrichtungen sind mit Farbe gekennzeichnet. Der Einschub (unten links) erklärt den Farbcodierung.

Fig. 6: Flow map at early night. In the center of the third ventricle a whirl forms. Flow directions are indicated by a color code. The insert (lower left) provides the color coding of flow directions.

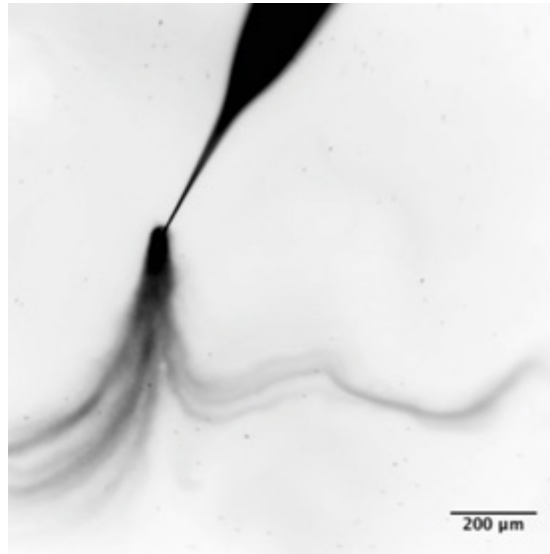


Abb.7: Verteilung von fluoreszierenden Liposomen entlang der ventrikulären Wand im Bereich des Einstroms im dritten Ventrikel (siehe Abbildung 3, E). Über eine Kapillare werden kleine Mengen von Liposomen an bestimmten Stellen in den Zilien-generierten Fluss appliziert und die Ausbreitung beobachtet. Die Strömungskarte gibt eine globale Übersicht der Ströme (Abbildung 3). Die Feinkörnigkeit des Verteilungssystems wird aber erst offensichtlich bei der direkten Applikation von Liposomen, welche die im Hirnwasser nachgewiesenen Exosomen imitieren.

Fig.7: Distribution of fluorescent liposomes along the ventricular wall in the influx area of the third ventricle (see Figure 3, E). The spreading of liposomes is observed after applying a small amount of liposomes with a capillary to particular areas of the cilia-generated flows. The flow pattern provides a global pattern of flows (Figure 3). The details of the distribution become obvious only after application of liposomes which mimic the exosomes that are known to be present in the cerebrospinal fluid.

Ventrikeln tagsüber beobachtet, erkennt man, dass diese Stoffe kaum zwischen dem vorderen und hinteren Teil des Ventrikels ausgetauscht werden. Es gibt demnach tagsüber eine „virtuelle“ Grenze quer durch den Ventrikel, die ihn in zwei Bereiche unterteilt. Nachts jedoch bewirkt der Wirbel eine temporäre Aufhebung dieser Grenze und ermöglicht einen Austausch von Substanzen. Das kann durchaus physiologische Folgen haben in dem Sinne, dass die Inhaltsstoffe des Hirnwassers im dritten Ventrikel je nach Tageszeit unterschiedlich verteilt werden. In Anbetracht der engen Assoziation dieses Ventrikels mit diversen Kernen des Hypothalamus ist dies eine interessante, noch zu erforschende Möglichkeit. Experimentell fassbar ist die Frage, ob die zirkadiane Uhr diesem Kommen und Gehen des Wirbels und dem damit verbundenen Bilden einer Grenze zugrunde liegt. Videoaufnahmen zeigen uns, dass im Wirbelbereich Zilien temporär ihre Schlagrichtung ändern. Bedeutet dies, dass sich auch die Polarität der entsprechenden Zellen ändert? Haben diese Zellen gar keine fixe Polarität? Im Moment bleiben diese Fragen unbeantwortet, sorgen aber insofern für Aufmerksamkeit, als dass die Polarität einer Zelle eigentlich als unveränderbar gilt.

Was transportieren die Zilien-generierten Ströme?

Das Hirnwasser enthält Myriaden von Substanzen. Im Gegensatz zum Blut ist die Konzentration der enthaltenen Wirkstoffe allerdings minimal und daher schwierig nachzuweisen. Noch herausfordernder ist es, dem Substanztransport in den Strömen zu folgen. Wir fokussieren uns auf Liposomen und auf die im Hirnwasser nachgewiesenen Exosomen. Beides sind Vesikel mit einem Durchmesser von etwa 50 nm und können daher gerade noch im Fluoreszenzmikroskop beobachtet werden. Liposomen werden im Reagenzglas aus einem Lipid- und Fluoreszenzfarbstoff-Gemisch hergestellt. Exosomen sind mit Proteinen und Nukleinsäuren beladene Vesikel, die wir aus geeigneten Quellen isolieren und nachträglich markieren. Mittels einer feinen Pipette lokal aufgetragene fluoreszierende Liposomen breiten sich aus, und zwar entlang – und vollständig über-

einstimmend mit – dem Strömungsmuster. Weil die Vesikel zehn- bis zwanzigmal kleiner sind als die fluoreszierenden Kügelchen, die zur Bestimmung der Strömungsmuster verwendet werden, ergeben die Liposomen ein viel differenzierteres Bild des Substanztransports, beziehungsweise der Substanzverteilung (Abbildung 7). Man erkennt, dass der in Richtung Vorderwand fließende Strom sich in zirka 20-50 μm schmale Flüsschen auffächert, eine Flussbreite im Bereich von ein paar Zelldurchmessern! Das Zilien-basierte Transportsystem kann daher Substanzen extrem genau und zielgerichtet über größere Strecken rasch transportieren.

Ziel und Zweck

Die Ströme könnten dazu dienen, Bestandteile des Hirnwassers an bestimmte Bereiche des Ependyms zu bringen, wo sie dann aufgenommen werden, zum Beispiel mittels Endozytose oder durch Binden an spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche der Ependymzellen. Ohne das hier beschriebene Verteilungssystem wäre eine zielgerichtete Lieferung von Botenstoffen oder anderen Substanzen nicht möglich. Man erinnere sich daran, dass die beobachteten Strömungsmuster genetisch bestimmt sind. Sie entstehen aufgrund von kaskadenartig wirkenden genetischen Netzwerken, welche die Expression und Lokalisation der Proteine der Zellpolarität kontrollieren (Abbildung 4). Daher finden wir nur eine geringe Variation der Strömungsmuster zwischen Individuen. Diese Präzision eröffnet die Möglichkeit, dass es neben der schon lange bekannten synaptischen Kommunikation zwischen den hypothalamischen Kernen ein zweites, auf Flüssigkeitsströmen basierendes Kommunikationssystem gibt. Da Hirnwasser eine große Anzahl von zu verteilenden Substanzen enthält, ist dies eine interessante Idee mit großem Forschungspotenzial.

Originalveröffentlichung

Faubel R, Westendorf C, Bodenschatz E, Eichele G: Cilia-based flow network in the brain ventricles. *Science* 353, 176-178 (2016).

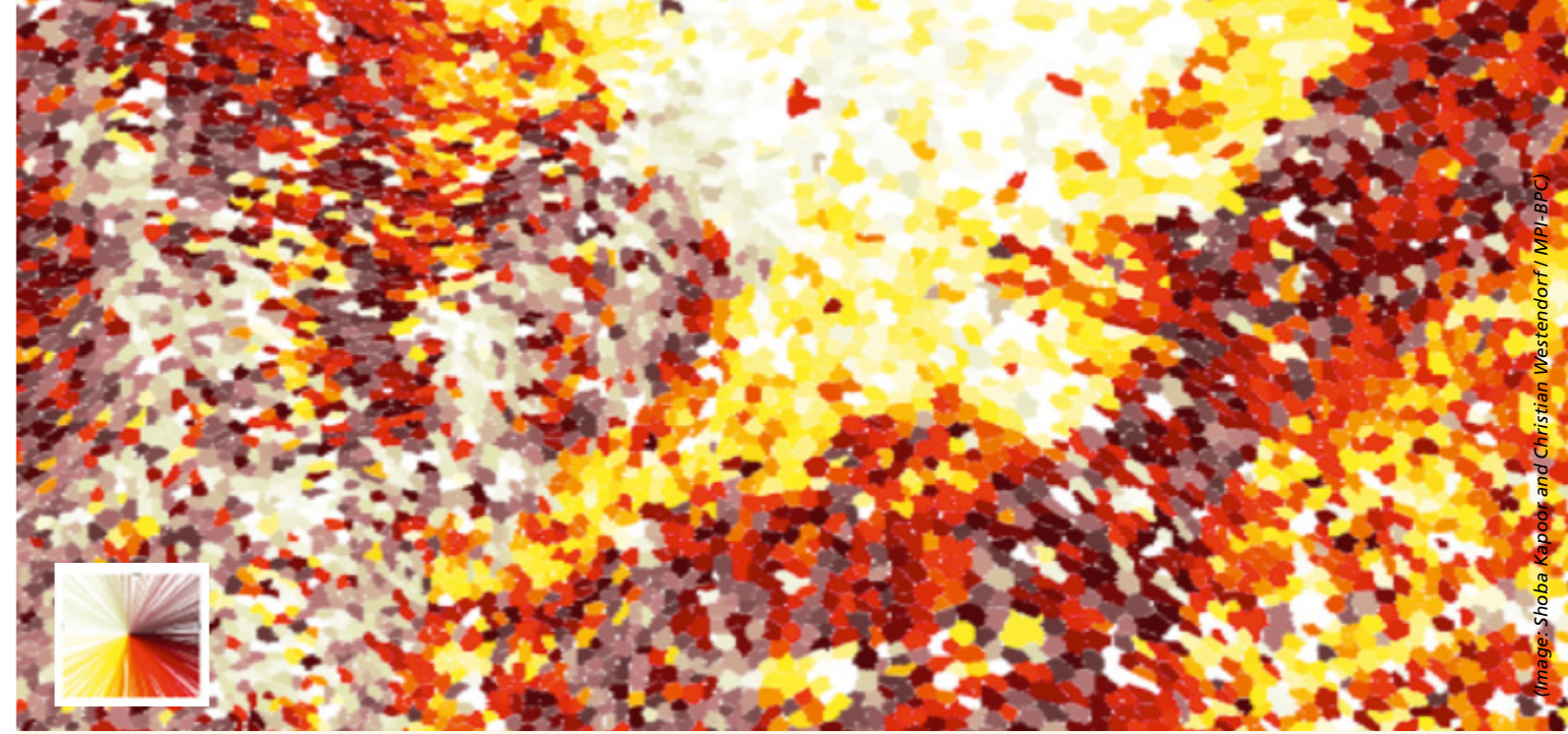


Image: Shoba Kapoor and Christian Westendorf / MPI-BPC

Summary

All vertebrates including humans have four interconnected ventricles in the brain that are filled with cerebrospinal fluid (CSF). For centuries, it was thought that these four ventricles harbor memory, cognition, feelings, and consciousness. The rest of the brain would merely serve to supply the ventricles with nutrients. It is now clear that the typical properties of the brain are based on a complex network of nerve cells that constitute the brain mass. But what is the function of the ventricles?

In humans, approximately 600 ml CSF flow through the four ventricles every day. CSF is produced in the ventricles themselves and contains salts, organic compounds, proteins, and nucleic acids, which are partly packed into tiny lipid vesicles (exosomes). We investigated currents in the ventricles of mice. The currents of CSF in each of the ventricles are complex. They are intertwined with one another, are directed in opposite directions, can confront one another, or, depending upon time of day, even form whirls. The wall of all ventricles is lined with a cell layer, the so-called ependyma (Figure 2B). The side facing inward is decorated with bundles of cilia each about 10 μm long (Figure 2C; *cilium* is Latin for eyelash). The whip-like stroke of cilia (Figure 2D) produces the CSF flows mentioned above.

These flows can be visualized in ventricles that were cut open at their dorsal seam to expose the cilia-decorated inside. Such opened-up ventricles are immersed into medium containing fluorescent particles. These particles are propelled by the ciliary strokes and are filmed in a microscope. Afterwards, trajectories are determined by means of single particle tracking. These trajectories reveal rather regular but complex „rivers“ (Figure 3).

What causes this diversity of flow directions? All cells of the ependyma have a defined polarity as is apparent from the orientation of their basal foot (Figure 4). The forward stroke of cilia (that propels the CSF) lies in a plane defined by the basal body and the basal foot (Figure 2D). In a given flow, all cilia share a common polarity and hence beat in a particu-

lar direction. In neighboring regions, where the polarity is different, the flows are also oriented in another direction.

Figure 6 shows the flow in the center of the third ventricle at the beginning of the night. There is a whirl below the two opposing counter currents. During the day this whirl is absent (Figure 3). Probing the transport of fluorescent substances in this part of the ventricle during the day demonstrates that these substances are hardly exchanged between the front and the rear part of the ventricle. Therefore, during the day, there is a “virtual” boundary formed straight through the ventricle. This boundary divides the ventricle into two regions (Figure 3). At night, however, the whirl causes a temporary abolition of this boundary and facilitates an exchange of substances. Video recordings show that within the whirl cilia temporarily change their beating direction. Does this mean that the polarity of the associated ependymal cells changes?

CSF contains myriads of substances in small concentrations. We are particularly interested in the transport of exosomes present in CSF. Exosomes are vesicles with a diameter in the range of 50-100 nm and can be observed in the fluorescence microscope. We locally applied fluorescent liposomes (they mimic exosomes) that flow and distribute in a way consistent with the flow maps (Figure 3). Because the vesicles are ten to twenty times smaller than the fluorescent beads used to construct flow maps, liposomes reveal a very fine-grained picture of substance transport and distribution (Figure 7). In the example shown, there is a flow that aims towards the front wall of the ventricle (left side of Figure 7). This flow fans out into about 20-50 μm narrow microflows of a width within the range of a few cell diameters. Thus, the cilia-based transport system can move substances very precisely and rapidly over larger distances. The flows could bring components of the CSF to specific regions of the ependyma. CSF contains many biologically active substances which could be distributed in such a targeted fashion.

Switching on genes for energy production

Hauke S. Hillen and Patrick Cramer
Department of *Molecular Biology*

Mitochondria are the power plants in our cells. They consume oxygen to produce adenosine triphosphate (ATP), the molecular fuel in cells. Mitochondria possess their own genome, which holds genes that are essential for energy production. These genes are transcribed by a dedicated molecular machinery that includes the mitochondrial RNA polymerase and its three accessory factors. We had previously solved the structure of the mitochondrial RNA polymerase, but it was unknown how this enzyme is switched and regulated by its accessory factors. Now we have structurally visualized how the accessory factors enable mitochondrial transcription during initiation at promoter DNA and during elongation of the RNA chain. Together with functional data the structures resulted in a movie of transcription in human mitochondria and demonstrate how this process differs from transcription in the cell nucleus.

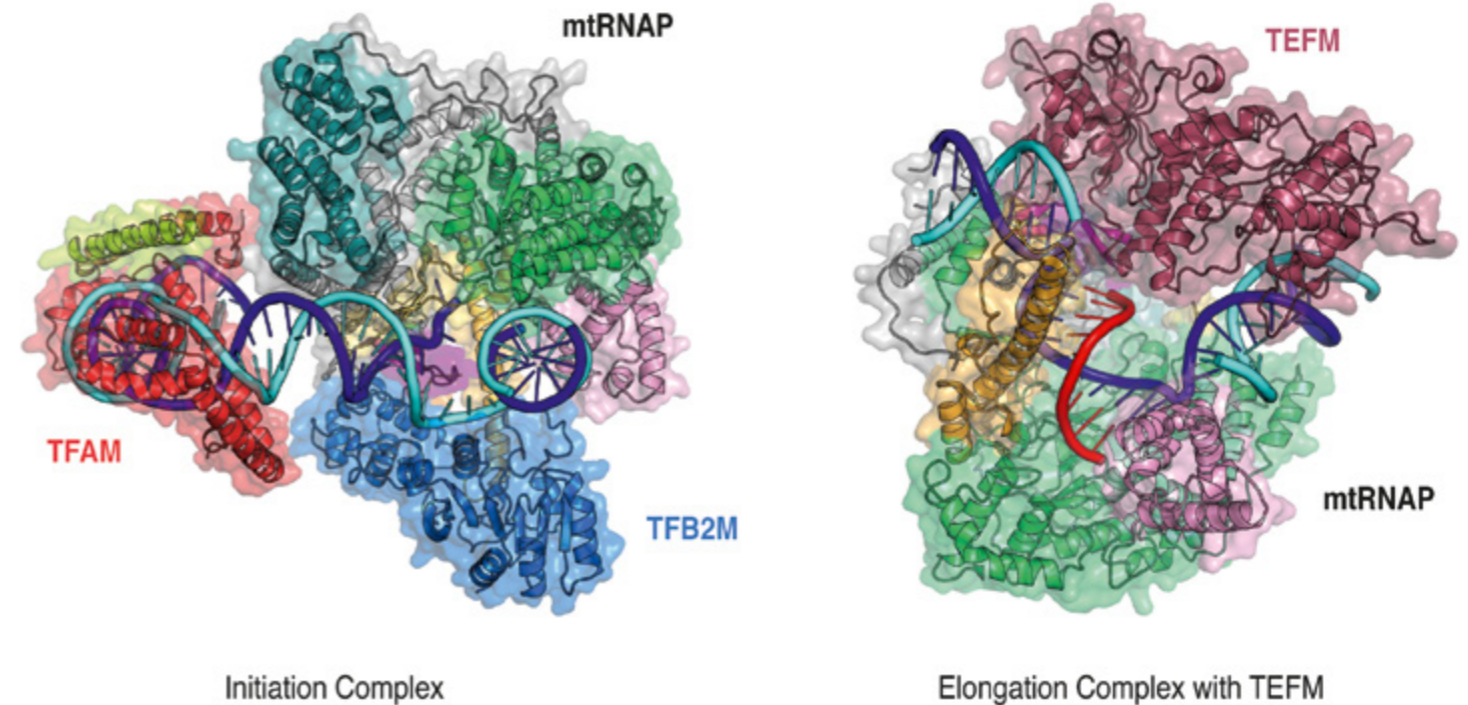
Humans, animals, and plants all depend on oxygen to live. They utilize oxygen to produce energy in a process called respiration, which takes place in specialized cellular organelles, the mitochondria. These “powerhouses” can be found in nearly every cell in our body. They are thought to have arisen around 1.5 billion years ago, when an evolutionary ancestor of our modern-day cells engulfed a bacterium. This marked the beginning of a productive symbiosis that has lasted to the present day and is thought to be the originating event of the eukaryotic lineage. As an evolutionary remnant, mitochondria contain a separate DNA genome as well as the molecular machinery necessary to replicate it and to express its genetic information.

Although the human mitochondrial genome is small compared to the nuclear genome, the genes encoded by it are essential. Without them, respiration cannot take place. Thus, activation of these genes must be controlled by the cell in response to varying energy demands. The first step in activating mitochondrial genes consists of gene transcription, when the genetic information encoded in the DNA is copied into RNA. Transcription is carried out by the mitochondrial RNA polymerase, which is evolutionarily neither related to polymerases found in the cell nucleus nor to polymerases in bacteria.

Several years ago, our research group reported the first structures of the mitochondrial RNA polymerase, both in free form [1] and with bound DNA template and RNA

transcript [2]. These studies revealed how the enzyme resembles polymerases used by bacteriophages. However, they did not show how mitochondrial genes are transcribed because they did not include the additional protein factors that the polymerase requires to exert its function. In particular, two protein factors – called TFAM and TFB2M – are required for initiation, and one factor – TEFM – is required for RNA chain elongation and ensures that transcription is not prematurely terminated. It thus remained unknown how these three factors enable the mitochondrial RNA polymerase to fulfill its function.

Now, in a collaboration with the laboratory of Dmitry Temiakov at Rowan University, Stratford (United States), we have arrived at an understanding of factor-dependent mitochondrial transcription. In a first study, we aimed to understand how the mitochondrial RNA polymerase can initiate transcription. We could visualize the initiation complex formed by polymerase on DNA with the two initiation factors TFAM and TFB2M by X-ray crystallography. The structure explains how TFAM can recruit the polymerase to DNA and how the factor positions it at the beginning of the gene. The second step during initiation consists of DNA opening by separating its two strands, so that the sequence information can be read. This is where TFB2M comes into play. TFB2M changes the structure of the polymerase to position one of its elements such that DNA opening occurs. TFB2M also binds one of the DNA strands to prevent the DNA duplex from closing again.



Atomic structure of the human mitochondrial transcription initiation complex (left) and the elongation complex with TEFM bound (right). The mitochondrial RNA polymerase is colored according to its domains. TFAM is shown in red, TFB2M in blue, and TEFM in raspberry. (Image: Hauke Hillen / MPI-BPC)

Now, RNA synthesis begins and the initiation factors dissociate from the polymerase, which proceeds to the elongation phase. To complete transcription, the polymerase must remain stably bound to DNA until the end of the gene. This is where the elongation factor TEFM is required. In its absence, the polymerase terminates transcription prematurely, leading to a short RNA molecule that serves as a primer for DNA replication. The interaction with TEFM, however, enables the polymerase to transcribe stably, and to complete the RNA message. Hence, TEFM is a switch that regulates whether short RNA is produced and mitochondrial DNA is replicated or whether long RNA transcripts are made and mitochondrial genes are transcribed. How TEFM achieves this remained unknown.

In a second study, we collaborated with the Research Group of *Bioanalytical Mass Spectrometry* headed by Henning Urlaub at the MPI-BPC to decipher how TEFM assists the polymerase to stimulate elongation. We first determined the three-dimensional structure of TEFM at atomic resolution. Then, we visualized the elongation complex consisting of polymerase, TEFM, DNA, and RNA. This structure reveals that TEFM clamps the DNA and RNA to stabilize the elongation complex and to prevent the formation of secondary structure in the nascent RNA transcript that can present obstacles during transcription.

Taken together, combining structural and functional studies provided the fundamental mechanisms underlying gene transcription in human mitochondria. These new studies led

to a molecular movie of this important cellular process that depicts the roles of the three mitochondrial transcription factors during polymerase action. Mitochondrial transcription is found to be an evolutionarily unique system that differs substantially from transcription in the cell nucleus or in bacteria. Our new data nevertheless suggest that these distinct transcription systems share conceptual similarities and follow general mechanistic principles.

Original Publications

- Hillen HS, Morozov YI, Sarfallah A, Temiakov D, Cramer P:** Structural basis of mitochondrial transcription initiation. *Cell* **171**, 1072-1081 (2017).
- Hillen HS, Parshin AV, Agaronyan K, Morozov YI, Graber JJ, Chernev A, Schwinghammer K, Urlaub H, Anikin M, Cramer P, Temiakov D:** Mechanism of transcription anti-termination in human mitochondria. *Cell* **171**, 1082-1093 (2017).

References

- [1] Ringel R, Sologub M, Morozov YI, Litonin D, Cramer P & Temiakov D: Structure of human mitochondrial RNA polymerase. *Nature* **478**, 269-273 (2011).
- [2] Schwinghammer K, Cheung ACM, Morozov YI, Agaronyan K, Temiakov D & Cramer P: Structure of human mitochondrial RNA polymerase elongation complex. *Nat Struct Mol Biol* **20**, 1298-1303 (2013).

Experimenteller Wirkstoff beeinflusst diverse Mechanismen, die mit Alzheimer in Verbindung stehen

Der chemische Wirkstoff anle138b mäßigt kognitive Ausfallerscheinungen und normalisiert die Genexpression in einem Mausmodell der Alzheimer-Erkrankung. Überdies scheint er schädliche Löcher in der Hülle von Nervenzellen zu verschließen. Ein internationales Forscherteam berichtet darüber im Fachjournal *EMBO Molecular Medicine*. Die Wissenschaftler schlagen vor, in klinischen Studien zu untersuchen, ob sich anle138b zur Behandlung von Alzheimer und möglicherweise anderen neurodegenerativen Erkrankungen eignet. An der Studie waren Forschungseinrichtungen aus Europa und den USA beteiligt, darunter das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), die Universitätsmedizin Göttingen (UMG), das MPI-BPC, der Göttinger Exzellenzcluster *Mikroskopie im Nanometerbereich und Molekularphysiologie des Gehirns* (CNMPB), die Technische Universität Braunschweig sowie die *University of California* in San Diego (UC San Diego). (*EMBO Mol Med*, 5. Dezember 2017)

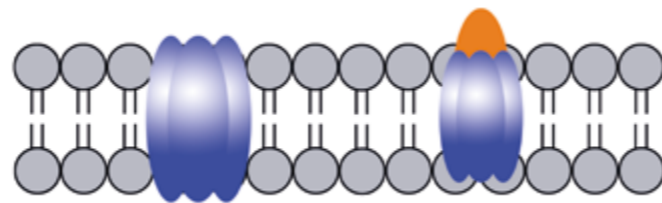
Alzheimer ist eine verheerende neurodegenerative Erkrankung, die letztlich zu Demenz führt. Eine wirksame Behandlung gibt es bislang nicht. Im Zuge des Krankheitsprozesses verkleben bestimmte Eiweißstoffe – sogenannte Amyloid-Beta-Peptide, kurz Aβ-Peptide genannt – und lagern sich im Gehirn ab. Diese Aggregate stehen im Verdacht, die Nervenzellen zu schädigen. Doch wie dies geschieht, ist unklar.

„Einer Hypothese zufolge könnten Aggregate aus Aβ-Peptiden an der Bildung von Poren in der Zellmembran beteiligt sein. Strömen Ionen unkontrolliert durch diese Kanäle, kann das empfindliche Milieu im Inneren einer Nervenzelle aus dem Gleichgewicht geraten. Dies kann zu Funktionsstörungen und möglicherweise zum Zelltod führen“, sagt André Fischer, leitender Wissenschaftler am DZNE und an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der UMG.

Porenbildung im Fokus

Im Rahmen der aktuellen Studie wurden sowohl künstliche Membranen als auch Membranen von Nervenzellen untersucht. „Zwar fehlt noch der endgültige Beweis, aber unsere Ergebnisse stützen die Vermutung, dass die Porenbildung durch Aβ-Peptide an der Alzheimer-Erkrankung beteiligt sein könnte“, so Ratnesh Lal, Professor für Bioengineering an der UC San Diego (USA).

Zudem deuten die aktuellen Daten darauf hin, dass anle138b die Porenbildung zwar nicht verhindert, aber deren Struktur ändert und darüber die Leitfähigkeit der Membrankanäle beeinflusst. Das verringert den Ionenfluss, meist wird er sogar gänzlich gestoppt.



Querschnitt einer Zellmembran (schematische Darstellung): Der chemische Wirkstoff anle138b (orange) ist offenbar in der Lage, schädliche Löcher (blau) in der Hülle von Nervenzellen zu verschließen. Die Substanz könnte möglicherweise zur Behandlung von Alzheimer eingesetzt werden. (Abbildung: DZNE)

Untersuchungen an Mäusen

Anle138b wurde bereits in anderen Studien untersucht und konnte dort die Fehlfaltung bestimmter Proteine verhindern, die eine Rolle bei neurodegenerativen Krankheiten spielen. Synthetisiert wurde die Substanz am MPI-BPC in der Abteilung von Christian Griesinger in Zusammenarbeit mit Armin Giese von der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU). „Der Wirkstoff kann ins Gehirn gelangen, wenn er oral eingenommen wird. Daher ist er einfach zu verabreichen“, erklärt Griesinger.

In der aktuellen Studie wurden Mäuse mit anle138b behandelt, deren Hirnfunktion und Gedächtnis beeinträchtigt war und in deren Gehirnen sich allmählich Aβ-Peptide ansammelten. Ähnliche Symptome treten bei Alzheimer-Patienten auf. Wurde diesen Nagern anle138b verabreicht, normalisierte dies ihre Hirnaktivität und verbesserte die Lern- und Merkfähigkeit. Die Wirkung trat auch dann

ein, wenn die Therapie erst nach der Ablagerung von Aβ-Peptiden einsetzte. „Es war eine große Überraschung, dass der positive Effekt ebenso bei fortgeschrittener Erkrankung auftrat“, sagt Martin Korte von der Technischen Universität Braunschweig.

Krankheitsmodifizierende Eigenschaften

Darüber hinaus untersuchten die Forscher, wie sich die Substanz auf die Genaktivität auswirkt. Sie analysierten dazu die Genexpression von Neuronen des Hippocampus – ein für das Gedächtnis wichtiges Hirnareal. In den erkrankten Mäusen war die Aktivität zahlreicher Gene gestört. Die Behandlung mit anle138b normalisierte jedoch weitgehend die Genexpression und somit das Spektrum der in den Nervenzellen vorkommenden Proteine. Das deutet darauf hin, dass die Substanz nicht nur Symptome abschwächt, sondern auch krankheitsmodifizierend ist – also den Krankheitsprozess beeinflusst.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit bisherigen Studien. Demnach wirkt anle138b zudem auf sogenannte Tau-Proteine – sie sind ebenfalls an der Alzheimer-Erkrankung beteiligt. Bei Mäusen, die von einer krankhaften Verklumpung dieser Proteine betroffen waren, linderte anle138b neurologische Beschwerden. Auf molekularer Ebene zeigte sich, dass der Wirkstoff das Zusammenlagern der Tau-Proteine verhinderte.

„Bei der Interpretation solcher Daten muss man vorsichtig sein. Denn keines der aktuellen Tiermodelle bildet die Symptome, die man bei Alzheimer-Patienten beobachtet,

vollständig nach“, betont Gregor Eichele, Abteilungsleiter am MPI-BPC.

„Dennoch ist anle138b sicherlich recht einzigartig, da es auf die beiden Hauptmerkmale der Alzheimer-Erkrankung einwirkt. Nämlich auf Aβ-Peptide und Tau-Proteine. Insofern sehe ich anle138b als möglichen Kandidaten für klinische Studien zu Alzheimer und eventuell anderen neurodegenerativen Erkrankungen“, ergänzt DZNE-Wissenschaftler Fischer.

Die Vorarbeiten dafür sind bereits im Gange: Der Wirkstoff anle138b soll von MODAG, einer gemeinsamen Ausgründung der LMU und des MPI-BPC, zur Marktreife weiterentwickelt werden in der Hoffnung, eines Tages Krankheiten wie Parkinson, Alzheimer und Creutzfeldt-Jakob aufhalten zu können.

Pressemitteilung des DZNE, des MPI-BPC, der UMG, der Technischen Universität Braunschweig und des CNMPB

Originalveröffentlichung

Ana Martinez Hernandez et al.: The diphenylpyrazol compound anle138b blocks Aβ channels and rescues disease phenotypes in a mouse model for amyloid pathology. *EMBO Mol Med* **10**, 32-47 (2017).



(Foto: verändert nach fotolia / freshidea)

Experimental drug interferes with different mechanisms associated to Alzheimer's disease

The chemical compound anle138b eases cognitive deficits and normalizes gene expression in a mouse model of Alzheimer's disease. Furthermore, the drug seems to close harmful openings in the membrane of nerve cells. An international collaboration reports these findings in the journal *EMBO Molecular Medicine*. The scientists suggest that anle138b should be validated in clinical trials for its potential to treat Alzheimer's and possibly other neurodegenerative diseases. The study involved institutions from Europe and the United States including the German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), the University Medical Center Göttingen (UMG), the MPI-BPC, the Center for Nanoscale Microscopy and Molecular Physiology of the Brain (CNMPB) Göttingen, the *Technische Universität Braunschweig*, and the University of California San Diego (UC San Diego). (*EMBO Mol Med*, December 5, 2017)

Alzheimer's is a devastating neurodegenerative condition ultimately leading to dementia. An effective treatment does not yet exist. The disease is associated with the aberrant aggregation of small proteins called A β -peptides that accumulate in the brain and appear to harm neurons. However, the molecular events that lead to neurodegeneration are not entirely resolved.

"According to one hypothesis, aggregates of A β -peptides could be implicated in the formation of membrane channels that open a gateway to ions. Their uncontrolled exchange between a cell's interior and exterior may alter intracellular ion levels. This could potentially trigger neuronal dysfunctions and may lead to cell death," says André Fischer, a senior researcher at the DZNE and the UMG.

Pore formation in the spotlight

To test this hypothesis, both artificial and neuronal membranes were investigated in the current study. "Although a definitive proof is still missing, our work supports the assumption that pore formation due to A β -peptides may indeed be involved in Alzheimer's," states Ratnesh Lal, a professor of bioengineering at UC San Diego (United States).

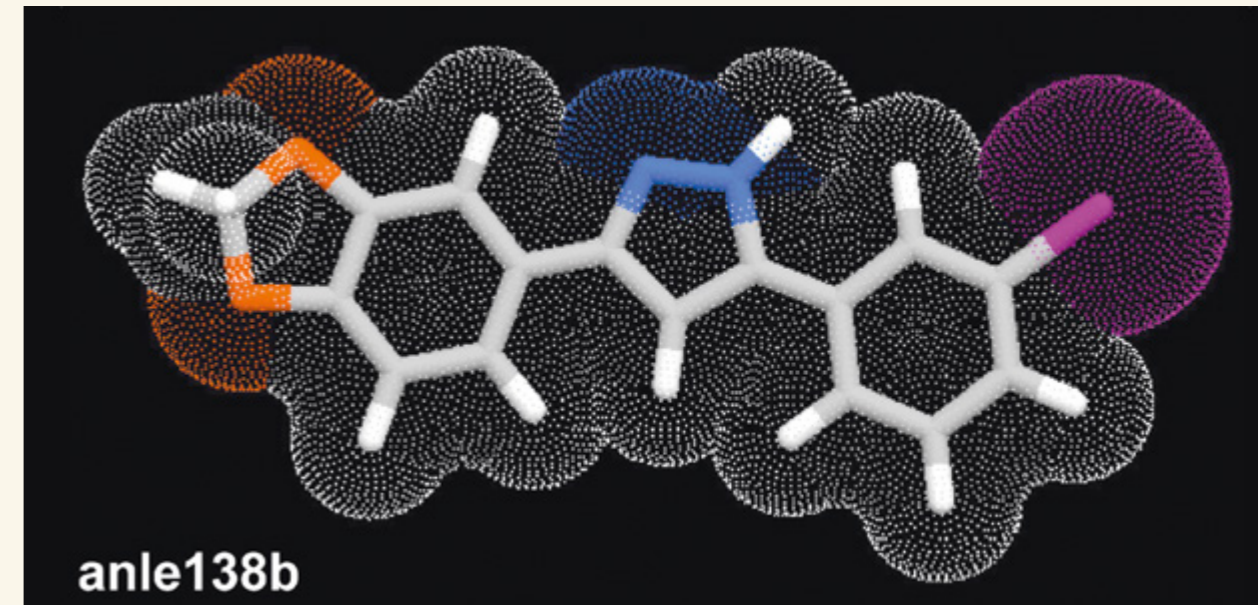
Furthermore, the data suggest that although anle138b does not prevent pore formation it induces conformational

changes, thereby modifying pore conductivity. This greatly reduces or, in most cases, eliminates ionic flux.

Tests in an animal model

Anle138b was synthesized at the MPI-BPC in the department of Director Christian Griesinger in collaboration with Armin Giese from the *Ludwig-Maximilians-Universität München* (LMU). In previous studies, the compound has been shown to prevent misfolding of certain proteins that play a role in neurodegenerative diseases. "Anle138b attaches to protein aggregates, thereby modifying their properties. The drug is able to reach the brain when taken orally. Therefore, it is easy to administer," Griesinger explains.

In the current study, anle138b was given to mice affected by abnormal brain function, impaired memory, and A β -peptides accumulating in their brains. Similar conditions manifest in Alzheimer's patients. Treatment with anle138b normalized the rodents' brain activity and improved their learning ability, irrespective of whether the intervention started before or after the onset of A β deposition. "It came as a big surprise that this positive effect also took place when the disease was well advanced," says Martin Korte of the *Technische Universität Braunschweig*.



Structural model of anle138b. (Image: Armin Giese / Ludwig-Maximilians-Universität München)

Moreover, the researchers studied the drug's action on gene expression. For this, they examined the expression levels of neurons of the hippocampus, a brain area involved in memory function. They found that numerous genes were deregulated in the diseased mice. However, anle138b treatment to a large extent reinstated gene expression and thus a healthy balance of proteins. This suggests that the substance not only mitigates symptoms but also affects the disease process and acts disease-modifying.

Effect on Tau proteins

These results are in agreement with earlier findings revealing that anle138b acts on a protein called Tau, a second protein involved in Alzheimer's. These experiments showed that anle138b eased cognitive deficits in mice affected by Tau aggregation and inhibited Tau proteins from sticking together.

"Care has to be taken when interpreting all these results, because none of the current animal models fully recapitulates the symptoms seen in Alzheimer's patients," emphasizes Gregor Eichele, Director at the MPI-BPC.

"However, anle138b is certainly quite unique, as it interferes with both of the two major hallmarks of Alzheimer's disease, namely A β -peptides and Tau proteins. I would

thus consider it a potential candidate for clinical trials on Alzheimer's and perhaps other neurodegenerative conditions," DZNE researcher Fischer adds.

Preparatory work is already in progress: Anle138b is to be developed for market rollout by MODAG, a joint spin-off of the LMU and the MPI-BPC. The researchers hope that anle138b might one day help to stop pathological conditions such as Parkinson's, Alzheimer's, and Creutzfeldt Jakob disease.

Joint press release of the DZNE, MPI-BPC, UMG, Technische Universität Braunschweig, and CNMPB

Original publication

Ana Martínez Hernandez et al.: The diphenylpyrazol compound anle138b blocks A β channels and rescues disease phenotypes in a mouse model for amyloid pathology. *EMBO Mol Med* **10**, 32-47 (2017).

Weniger Versuchstiere dank sekundärer Nano-Antikörper

Antikörper sind aus biologischer Forschung und medizinischer Diagnostik nicht mehr wegzudenken. Sie herzustellen ist jedoch zeitintensiv, kostspielig und erfordert den Einsatz vieler Tiere. Wissenschaftler am MPI-BPC haben nun sogenannte sekundäre Nanobodies entwickelt, die die meistgenutzten Antikörper ersetzen und die Anzahl der Tiere in der Antikörper-Produktion drastisch reduzieren können. Das ist möglich, weil sich die Sekundär-Nanobodies in praktisch unbegrenzter Menge in Bakterien herstellen lassen. Außerdem haben die sekundären Nanobodies bei vielen zellbiologischen Methoden Vorteile gegenüber ihren Antikörper-Pendants. (*Journal of Cell Biology*, 20. Dezember 2017)

Als zentraler Teil des Immunsystems schützen Antikörper uns Menschen und andere Wirbeltiere vor Krankheitserregern. Darüber hinaus sind sie unverzichtbare Werkzeuge in der medizinischen Diagnostik, der Therapie und der Grundlagenforschung – zum Beispiel in der Mikroskopie. Wenn Forscher ein bestimmtes Protein in einer Zelle mikroskopisch untersuchen wollen, markieren sie es mit Antikörpern, die gegen das gewünschte Protein gerichtet sind. Haben diese sogenannten *primären* Antikörper an das Zielprotein gebunden, kommen in einem zweiten Schritt *sekundäre* Antikörper zum Einsatz. Diese wiederum binden an die primären Antikörper und können etwa mit einem Fluoreszenzfarbstoff gekoppelt sein, der schließlich unter dem Mikroskop leuchtet und so das Protein sichtbar macht.

Sekundäre Nanobodies lassen sich in Bakterien herstellen

Die Produktion der sehr vielfältigen Primär-Antikörper erfolgt traditionell in kleinen Säugern wie Mäusen oder Kaninchen: Die Tiere werden zunächst mit einem gereinigten Protein per Spritze immunisiert – vergleichbar mit einer Schutzimpfung beim Menschen. Daraufhin bildet das Immunsystem der Tiere Antikörper gegen das Protein. Die Antikörper werden schließlich aus dem Blut der Tiere gesammelt und aufbereitet. Da tausende Labors weltweit Antikörper nutzen und fast alle diese Anwendungen sekundäre Antikörper erfordern, ist der Bedarf für letztere enorm. Deshalb sind für die Sekundär-Antikörper-Produktion nicht nur viele, sondern auch große Tiere wie Esel, Ziegen oder Schafe nötig, was ein ethisches Problem darstellt.

Forscher am MPI-BPC haben jetzt eine nachhaltige Alternative vorgestellt, die Sekundär-Antikörper gegen primäre

Antikörper aus Mäusen und Kaninchen komplett ersetzen und somit die Zahl benötigter Tiere für die Antikörper-Herstellung drastisch reduzieren kann – dank spezieller Nanobodies. Nanobodies sind Fragmente besonders einfach aufgebauter Mini-Antikörper aus Kamelen und ihnen verwandten Arten wie Alpakas. „Wir haben Sekundär-Nanobodies entwickelt, die sich – ähnlich wie Bier in einem Fermenter – mikrobiologisch in beliebiger Menge produzieren lassen“, erklärt Dirk Görlich, Direktor am MPI-BPC und Leiter des Projekts. Mit herkömmlichen Antikörpern ist diese Herstellungsart aufgrund ihrer komplexen Struktur nicht möglich.

» Wir erwarten, dass unsere Nanobodies traditionelle Sekundär-Antikörper in vielen Anwendungen ersetzen werden. «

Dirk Görlich

„Die Qualitätsanforderungen für Sekundär-Antikörper sind sehr hoch, weil sie nur Primär-Antikörper aus einer einzigen Tierart und keinerlei Strukturen in den zu analysierenden Zellen oder medizinischen Proben erkennen dürfen. Das Problem war also, Baupläne für wirklich perfekte Sekundär-Nanobodies in die Hände zu bekommen. Begonnen haben wir mit einer Vielzahl von Bauplan-Varianten, die wir aus einer kleinen Menge Blut von zwei immunisierten Alpakas extrahiert haben. Durch ein sogenanntes Phage-Display-Verfahren haben wir dann die besten



Die Alpakas des MPI-BPC können sich auf einer großen Weide frei bewegen, sehr zur Freude von vorbeikommenden Spaziergängern und dem angrenzenden Kindergarten. Nachdem die Göttinger Forscher zwei der Alpakas sehr schonend immunisiert hatten, konnten sie die Baupläne für die sekundären Nanobodies aus einer kleinen Blutprobe der Tiere gewinnen. Mit den Bauplänen lassen sich Bakterien so programmieren, dass diese die Nanobodies in großen Mengen produzieren – ohne eine weitere Beteiligung von Tieren. (Foto: ibg)

Varianten herausgefischt und mit diesen schließlich Bakterien für die Nanobody-Produktion programmiert“, erläutert Tino Pleiner, Erstautor der jetzt im *Journal of Cell Biology* erschienenen Arbeit.

Nanobodies wurden erstmals 1993 von einem belgischen Labor beschrieben. Seitdem versuchen Forscher, sie sich für ihre Arbeit zunutze zu machen. Speziell der Ersatz von Sekundär-Antikörpern ist allerdings alles andere als trivial. Ein Grund dafür ist die Größe der Nanobodies: Sie sind zehnfach kleiner als normale Antikörper. Daher bieten sie weit weniger Fluoreszenzfarbstoff-Molekülen Platz als konventionelle Antikörper und sollten im Mikroskop viel weniger hell leuchten als diese.

„Unsere ersten Versuche mit Sekundär-Nanobodies waren in der Tat sehr enttäuschend und lieferten nur dunkle und verrauschte Bilder. Wir haben aber nicht aufgegeben, sondern die beiden Alpakas nach einer einjährigen Pause ein weiteres Mal immunisiert und damit ihr Immunsystem dazu gebracht, die Nanobodies weiter zu verbessern. Die Evolution im Reagenzglas, eine spezielle Kopplungsstrategie für die Fluoreszenzfarbstoffe und der gleichzeitige Einsatz mehrerer Nanobodies taten dann das Übrige“, berichtet Görlich über anfängliche Schwierigkeiten. Jetzt können die Nanobodies in Sachen Signalstärke mit herkömmlichen Antikörpern mithalten.

Bessere Detailschärfe in der Lichtmikroskopie

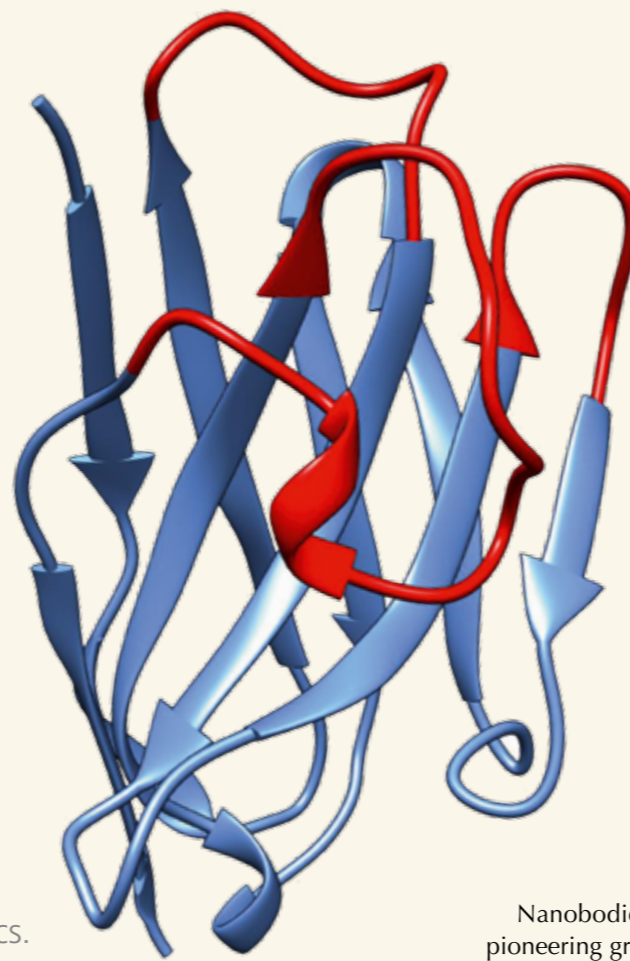
Im Labor haben Nanobodies darüber hinaus sogar Vorteile gegenüber sekundären Antikörpern. „Mit höchstauflösender Fluoreszenzmikroskopie beispielsweise kann man theoretisch zelluläre Strukturen im Bereich von wenigen Nanometern optisch voneinander trennen. Doch die dabei verwendeten konventionellen Antikörper haben selbst eine Größe von 15 Nanometern. Das lässt das Bild wieder verschwimmen. Nanobodies hingegen sind mit etwa 3 Nanometern deutlich kleiner, was eine höhere Bildschärfe erlaubt“, so Pleiner.

„Neben der Mikroskopie haben wir die sekundären Nanobodies bereits mit anderen Methoden getestet und die Ergebnisse sind sehr vielversprechend“, betont Görlich. „Wir erwarten, dass unsere Nanobodies die traditionellen Sekundär-Antikörper aus Eseln, Ziegen oder Schafen in vielen Anwendungen ersetzen werden.“ (ad)

Originalveröffentlichung

Tino Pleiner, Mark Bates, Dirk Görlich: A toolbox of anti-mouse and rabbit IgG secondary nanobodies. *J Cell Biol*, doi: 10.1083/jcb.201709115 (2017).

Three-dimensional structure of a nanobody. (Image: Tino Pleiner and Sergei Trakhanov / MPI-BPC)



« We expect that in many applications our nanobodies will replace conventional secondary antibodies. »

Dirk Görlich

Fewer laboratory animals thanks to secondary nanobodies

Antibodies are indispensable in biological research and medical diagnostics. However, their production is time-consuming, expensive, and requires the use of many animals. Scientists at the MPI-BPC have now developed so-called secondary nanobodies that can replace the most-used antibodies and may drastically reduce the number of animals in antibody production. This is possible because the secondary nanobodies can be produced in large scale by bacteria. Moreover, the secondary nanobodies outperform their traditional antibody counterparts in key cell-biological applications. (*Journal of Cell Biology*, December 20, 2017)

As a central part of our immune system, antibodies protect us humans and other vertebrates against pathogens. They are, however, also essential tools in medical diagnostics, therapy, and basic research – for example in fluorescence microscopy. When researchers want to study a certain protein within a cell, they can mark it selectively with antibodies directed against this protein. Once these so-called *primary* antibodies have bound their target, *secondary* antibodies are applied. These bind the primary antibodies, carry fluorescent dyes that light up under the microscope, and thus make the protein of interest visible.

The great variety of primary antibodies is traditionally produced in small mammals such as rabbits and mice: First, the animals are immunized with the purified protein – this is comparable to vaccinating humans. As a result, the animals' immune system forms antibodies against the protein. The antibodies are finally collected from the blood of the animals, and processed. As antibodies are used by thousands of labs worldwide and because most of their applications rely on secondary antibodies, the latter are in enormous demand. Therefore, the production of secondary antibodies necessitates not only many, but also large animals such as donkeys, goats, or sheep. This poses an ethical problem.

Secondary nanobodies can be produced in bacteria

Researchers at the MPI-BPC now present a sustainable alternative that can replace secondary antibodies directed against primary ones from mice or rabbits. It relies on so-called nanobodies and may drastically reduce the number of animals used for antibody production. Nanobodies are fragments of special antibodies from camels and related species such as alpacas. "We have developed secondary nanobodies that not only perform very well, but also, they can be produced microbiologically at any scale – just like beer in a fermenter," explains Dirk Görlich, Director at the MPI-BPC and project head.

"Secondary antibodies have to meet extremely stringent quality requirements and must detect only primary antibodies of a single species and no structures in the analyzed cells or medical samples. Thus, the problem was to obtain construction plans for truly perfect secondary nanobodies. We started with a vast number of variants that we extracted from a small amount of blood from two immunized alpacas. By so-called phage display, we then fished out the best variants and eventually used them to program bacteria for nanobody production," elucidates Tino Pleiner, first author of the work now published in the *Journal of Cell Biology*.

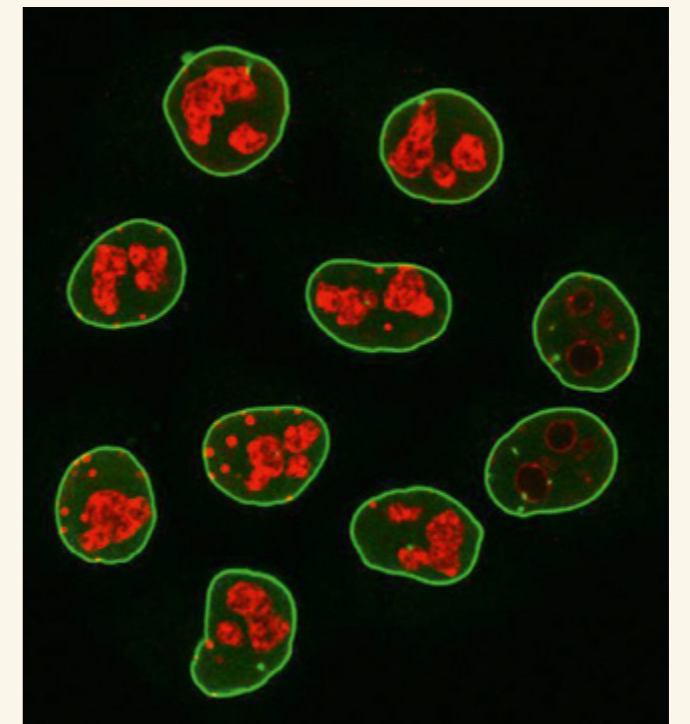
Nanobodies were first described in 1993 by a Belgian pioneering group of scientists. Since then, researchers try to take advantage of them for their work in the lab. However, replacing secondary antibodies with nanobodies turned out to be not trivial at all. One reason is the nanobodies' size: They are ten times smaller than normal antibodies. Therefore, they offer much less space for coupling fluorescent molecules and thus appear far dimmer in the microscope than conventional antibodies.

"Indeed, our first experiments with secondary nanobodies were rather disappointing and produced only dark and noisy images. However, we did not give up, and immunized the two alpacas again to stimulate their immune system to improve the initial nanobodies. Further evolution in the test tube, a special coupling strategy for the fluorescent dyes, and combining two or more compatible nanobodies did the rest," Görlich tells about initial difficulties. By now, the nanobodies at least match conventional antibodies in terms of signal strength.

Improved resolution in light microscopy

Nanobodies have clear advantages over secondary antibodies, says Pleiner: "Super-resolution fluorescence microscopy, for example, can optically resolve cellular structures in the range of a few nanometers. However, such images get blurred when primary and secondary antibodies are used that each measure 15 nanometers already. Using nanobodies with a size of just 3 nanometers indeed improves resolution."

"We have tested the secondary nanobodies in other applications besides microscopy, and the results are very promising," Görlich emphasizes. Especially the new route of production in bacteria facilitates their modification and fusion to other reporter proteins, for instance enzymes. "We expect that in many applications our nanobodies will replace conventional secondary antibodies from donkeys, goats, or sheep." (ad/translation fk)



Secondary nanobodies coupled to fluorescent dyes can replace respective secondary antibodies in microscopy. The image shows cancer cells stained with primary antibodies against lamin A/C (highlighted in green) and the cell proliferation marker Ki-67 (red) that were detected with specific secondary nanobodies. (Image: Tino Pleiner / MPI-BPC)

Original publication

Tino Pleiner, Mark Bates, Dirk Görlich: A toolbox of anti-mouse and rabbit IgG secondary nanobodies. *J Cell Biol*, doi: 10.1083/jcb.201709115 (2017).

ERC Consolidator Grant für Thomas Burg

Der Göttinger Wissenschaftler Thomas Burg hat einen *ERC Consolidator Grant* des Europäischen Forschungsrats (ERC) erhalten. Der ERC fördert die Arbeit des Physikers über die nächsten fünf Jahre mit rund zwei Millionen Euro. Mit seiner Forschungsgruppe am MPI-BPC arbeitet Burg an einem Verfahren, das die Verbindung von Lebendzell- und Kryomikroskopie mit sehr hoher Zeitauflösung ermöglicht. Dieser Fortschritt soll neue Einblicke in dynamische zelluläre Prozesse erlauben und dadurch wichtige Erkenntnisse liefern, zum Beispiel für die Krebsforschung, Pharmazie und Neurowissenschaften.

Moderne Mikroskope können winzige, dreidimensionale Details des Innenlebens von Zellen sichtbar machen – und zwar auf der Skala von Nanometern, also millionstel Millimetern. Viele zelluläre Strukturen sind jedoch ständig in Bewegung. Mit herkömmlichen Methoden sind sie daher nur schwer in Echtzeit und in ihrer gesamten Komplexität zu erfassen. „Diese Dynamiken zu messen ist aber wichtig, um beispielsweise nachzuvollziehen, welche Funktion spezielle Strukturen in der Zelle haben, in welcher zeitlichen Reihenfolge dort Vorgänge stattfinden und wie schnell ein bestimmter Prozess abläuft“, erläutert Preisträger Burg.

Um die Dynamiken einzufangen, verfolgt der Gruppenleiter zusammen mit seinem Team einen innovativen Ansatz, der es ermöglicht, lebende Zellen unter kontinuierlicher Beobachtung im Lichtmikroskop blitzschnell einzufrieren. Burgs Idee ist es, die unmittelbare Umgebung des Untersuchungsobjekts mit minus 196 Grad Celsius-kaltem flüssigen Stickstoff abzukühlen, während die Probe selbst elektrisch beheizt wird. Dadurch können dynamische Prozesse in der Zelle ungehindert ablaufen. Schalten die Wissenschaftler den Heizer aus, kollabiert das Temperaturgefälle zwischen der Probe und ihrer Umgebung schlagartig und die Probe friert augenblicklich ein – vergleichbar mit dem Faden einer Glühbirne, der rasch erkalte, wenn man den Stromkreis unterbricht. Im gefrorenen Zustand wollen die Wissenschaftler dann mit dem Kryo-Elektronenmikroskop hochaufgelöste Bilder der Probe aufnehmen, die die Moleküle in der Zelle wie Schnappschüsse bei bestimmten Arbeitsschritten festhalten.

„Damit wir auch mittels Lichtmikroskopie hochaufgelöste Bilder der gefrorenen Zellen erhalten können, wollen wir außerdem Objektive entwickeln, die für die sehr kalten Temperaturen geeignet sind“, erklärt Burg. Hierzu möchte er die vom ERC bereitgestellten Mittel ebenfalls nutzen. Darüber hinaus ist es für Burg eine „faszinierende Frage“, inwieweit es möglich ist, Zellen nach dem Einfrieren unbeschadet wieder aufzutauen. Bis heute funktioniert das nur unter Verwendung von Kryoschutzmitteln und dauert sehr lange. „Wenn das schnelle Einfrieren und Wiederauftauen ohne Eiskristallisation gelingen sollte, dann ließen sich damit

völlig neuartige Experimente durchführen, mit denen wir die Funktion gesunder und krankhafter Zellen und ihre Dynamik noch besser verstehen könnten.“ (ad)

Die ERC Consolidator Grants

werden seit dem Jahr 2013 vom Europäischen Forschungsrat (*European Research Council, ERC*) vergeben. Bewerben können sich Wissenschaftler, die sieben bis zwölf Jahre exzellenter Forschung nach Abschluss ihrer Promotion vorweisen können. Die Erfolgsquote von nur etwa 15 Prozent zeigt, wie kompetitiv der Wettbewerb ist. In der diesjährigen Wettbewerbsrunde wurden 2.539 Anträge eingereicht. Insgesamt bewilligte der ERC davon 329 Anträge mit einem Gesamtbudget von 630 Millionen Euro. Die einzelnen Förderprojekte werden über maximal fünf Jahre mit bis zu zwei Millionen Euro unterstützt.



(Foto: ibg)

Thomas Burg

studierte Physik an der ETH Zürich (Schweiz) und promovierte 2005 am *Massachusetts Institute of Technology (MIT)* in Cambridge (USA). Nach drei Jahren als wissenschaftlicher Mitarbeiter am MIT wechselte er 2009 als Leiter der Max-Planck-Forschungsgruppe *Biologische Mikro- und Nanotechnologie* an das MPI-BPC.



MINFLUX-Mikroskopie unter Physik-Durchbrüchen 2017

Stefan Hell mit seinen Mitarbeitern Francisco Balzarotti, Yvan Eilers und Klaus Gwosch (von links) an dem von ihnen entwickelten MINFLUX-Mikroskop. (Foto: ibg)

Die von Stefan Hell und seinen Mitarbeitern entwickelte MINFLUX-Mikroskopie wurde von der Fachzeitschrift *Physics World* als einer der Top-Ten-Durchbrüche des Jahres 2017 gewählt. Mit der bahnbrechenden Technik lassen sich erstmals Moleküle in lebenden Zellen optisch trennen, die nur Nanometer voneinander entfernt sind. Zudem erreicht MINFLUX eine extrem hohe zeitliche Auflösung.

Im Dezember 2016 hatten Stefan Hell und sein Team das neue Fluoreszenzmikroskop MINFLUX (von englisch *minimal emission fluxes*, minimale Emissionsflüsse) in *Science* vorgestellt. Das Mikroskop ist mehr als 100 Mal schärfer als herkömmliche Lichtmikroskope und übertrifft selbst die bis dahin besten lichtmikroskopischen Methoden – das von Hell

zuerst entwickelte STED und das von Nobelpreiskollege Eric Betzig erfundene PALM/STORM – um das bis zu 20-Fache. „Mit MINFLUX erreichen wir Auflösungen von einem Nanometer, das ist der Durchmesser einzelner Moleküle – die ultimative Grenze dessen, was in der Fluoreszenzmikroskopie möglich ist“, hatte Stefan Hell schon bei der Veröffentlichung die Bedeutung der neuen Technik betont.

Für MINFLUX nutzte Hell die Stärken von STED und PALM/STORM in einem völlig neuen Konzept. Dieser Durchbruch eröffnet Wissenschaftlern grundlegend neue Möglichkeiten zu erforschen, wie Leben auf molekularer Ebene abläuft.

Der größte Durchbruch in der Physik 2017 war *Physics World* zufolge die erstmalige multiple Messung von Gravitationswellen. (fk/cr)

MINFLUX microscopy among physics breakthroughs 2017



MINFLUX microscopy, developed by Stefan Hell and co-workers, was listed as a *Top 10 breakthrough* of the year 2017 by the journal *Physics World*. The super-resolution technique reaches nanometer-scale resolution in living cells for the first time and has a very high temporal resolution.

In December 2016, Stefan Hell and his team had presented the new fluorescence microscope MINFLUX (minimal emission fluxes) in *Science*. The microscope is more than 100 times sharper than conventional light microscopes and surpasses even the best super-resolution light microscopy methods to date, namely STED developed by Hell and PALM/STORM described by Nobel Laureate Eric Betzig, by

up to 20 times. “We have routinely achieved resolutions of a nanometer with MINFLUX, which is the diameter of individual molecules – the ultimate limit of what is possible in fluorescence microscopy,” Hell had emphasized the new technique’s significance at its publication.

For MINFLUX, Hell used the advantages of STED and PALM/STORM in a completely new concept. This breakthrough opens up new opportunities for researchers to investigate how life functions at the molecular level.

The most important physics breakthrough 2017, according to *Physics World*, was the first multiple measurement of gravitational waves. (fk/cr)

Erinnerungen an Leo De Maeyer



(Foto: MPI-BPC, Archiv)

Am 8. Dezember 2017 wäre der langjährige Direktor unseres Instituts, Leo De Maeyer, 90 Jahre alt geworden. Der im Juni 2014 verstorbene Chemiker war ein Wissenschaftler der ersten Stunde am MPI-BPC, der mit seinen herausragenden und inspirierenden Forschungsarbeiten Apparaturen in der Molekularbiologie entwickelt hat, die heute weltweit experimentelle Anwendung finden. Sein Beitrag zum Nobelpreis für Chemie 1967 für die Untersuchungen von extrem schnellen chemischen Reaktionen – der sich am 10. Dezember 2017 zum 50. Mal jährte – wurde von Manfred Eigen selbst in zahlreichen Vorträgen

und nicht zuletzt in seiner Rede zum Nobelpreis stets betont und gewürdigt. Aufgrund seiner äußerst erfolgreichen Forschungsarbeiten wurde De Maeyer im Jahr 1965 zum Wissenschaftlichen Mitglied der Max-Planck-Gesellschaft ernannt und als Direktor an das Göttinger MPI für physikalische Chemie berufen. An der Überführung dieses Instituts in das 1971 neu gegründete MPI-BPC hatte er entscheidenden Anteil. Hier leitete De Maeyer bis zu seiner Emeritierung im Jahr 1995 die Abteilung *Experimentelle Methoden*. Seine Tochter Grete de Maeyer erinnert sich:

Leo De Maeyer – mein Vater. Wie kam der Belgier 1954 eigentlich nach Göttingen und was geschah dann? Mein Vater hatte fortschrittliche und interessierte Eltern, die Wert auf eine humanistische Erziehung legten und schon in seiner frühen Jugend seinen Forschungs- und Erfindungsdrang in jeglicher Hinsicht unterstützten. Während die beiden älteren Brüder bereits im Internat unterrichtet wurden, konstruierte Leo De Maeyer zuhause furchtlos zum Beispiel eine elektrische Heizung für das Aquarium oder half dem örtlichen Automechaniker. 1948 begann er an der KU Leuven das Studium der Chemie und kurz nach Erhalt des Diploms 1950 unternahm er mit seinen Eltern eine Reise nach Göttingen. Er besuchte das neue MPI für physikalische Chemie und traf dort den Gründungsdirektor Karl Friedrich Bonhoeffer. Leo De Maeyer war unmittelbar fasziniert vom interdisziplinären Geist am Institut, von dem modernen Herangehen an experimentelle Forschung, von den gut ausgestatteten Laboren und technischen Anlagen. Auch die anregende wissenschaftliche Atmosphäre in Göttingen übte eine große Anziehungskraft auf ihn aus. Bonhoeffer wollte

ihm gerne die Gelegenheit zu einer Arbeit in Göttingen geben, aber einige anfängliche Bedenken des Stipendiengebers (Deutschland?...warum nicht die USA?) erlaubten den Forschungsaufenthalt erst ab 1. September 1954. Schon am 4. September 1954 beschrieb Leo De Maeyer seine Eindrücke in einem Brief an seine Eltern:

Im Institut geht es gut, d.h. ich fange so langsam an zu erfahren, was sie dort eigentlich machen. Und das ist fantastisch. (...) Ich habe jetzt ein eigenes Aufgabengebiet bei einem gewissen Dr. EIGEN, der ungefähr so alt ist wie ich aber sehr viel zu wissen scheint. Er ist eigentlich aus der Physik an die Physikochemie gekommen und ist bereits ein Jahr am MPI. Die Leute haben eine gründliche mathematische Ausbildung und können die Probleme auf eine viel fundamentalere Art anpacken. Hoffentlich komme ich auch so weit. Vorläufig studiere ich die Probleme ein bisschen ein und bin inzwischen mit dem Entwurf einer angepassten Apparatur beschäftigt die es erlauben wird die Reaktionsgeschwindigkeit von $H^+ + OH^- = H_2O$ zu messen. Wie

Eingeweihte bemerken werden eine wirklich fundamentale Studie einer fundamentalen Reaktion. Diese Reaktion passiert in etwa einer hunderttausendstel einer millionsten Sekunde (Schnelligkeitskonstante ist nach Berechnung $1,5 \times 10^{11} \text{ lit.mol}^{-1}\text{sec}^{-1}$. (Für Kundige)). Es kommt darauf an diese Geschwindigkeit experimentell zu messen, was bisher noch niemals möglich war, was aber mit einer hier entworfenen Methode im Prinzip möglich ist und was wir jetzt ausprobieren werden. Diese Methode ist praktisch ganz elektrisch und elektronisch, was mich natürlich interessiert. Es muss jedoch eine ganz spezielle Impulstechnik gefunden werden, denn es wird mit Spannungen von zehn bis zwanzigtausend Volt gearbeitet. Eine Frage der Apparatur, hier schreckt man wirklich vor nichts zurück. Der Apparat, der bis jetzt gebaut wurde arbeitet sogar mit Spannungen bis hunderttausend Volt. Ein anderes Problem ist dass ich natürlich probieren muss, das sauberste saubere Wasser herzustellen und das ist bisher erst einmal geschehen vor 60 Jahren. Man hat es zwischenzeitlich noch nicht einmal probiert weil es so schwierig ist. Wir werden sehen. Enfin, ich hab bekommen was ich mir gewünscht hatte.

1995 schrieb er über das Zusammentreffen mit Manfred Eigen:

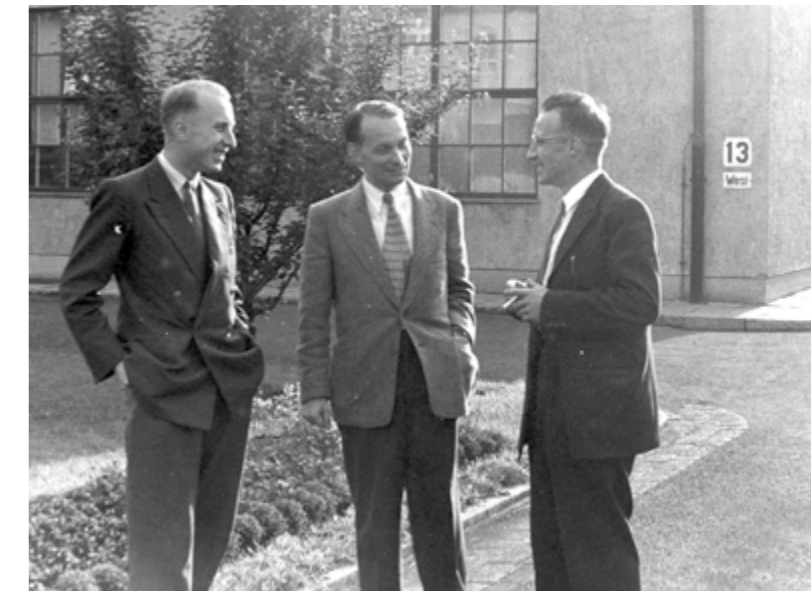
Die Begegnung mit dem richtigen Menschen zur richtigen Zeit ist ein Glücksfall, der den ganzen Werdegang bestimmen kann. Nur wenige Monate bevor ich in Göttingen eintraf, war Manfred Eigen an das Bonhoeffersche MPI gewechselt, um dort mit neuen Methoden chemische Relaxationsprozesse zu untersuchen. Schon beim ersten Gespräch stellte sich heraus, dass unsere Ziele miteinander sehr gut übereinstimmen und ohne langes Überlegen nahmen wir uns gleich die wohl schnellste Elementarreaktion der wässrigen Lösungen vor – die sogenannte Neutralisationsreaktion, die auftritt, wenn das Säure-Ion H^+ und das Alkali-Ion OH^- miteinander reagieren...

Wie sich zeigte, war diese Begegnung ein Glücksfall für beide Seiten, denn nur beiden zusammen gelang es, Reaktionen messbar zu machen, die bis dahin als unmessbar galten.

1954 war die instrumentelle Ausrüstung von Leo De Maeyers Labor noch auf dem Nullpunkt und die Mittel zur Anschaffung der notwendigen Instrumente waren knapp. Mein Vater war praktisch der Einzige am MPI, der gleichzeitig etwas von Chemie und von Elektronik verstand. Dadurch konnte er seine Apparate selbst entwerfen. Zur Erzeugung der Hochspannung verwendete er alte ausgediente Generatoren für Röntgenröhren, die er in den Kellern einer Klinik aus dem Staub holte. Ein spezieller Kathodenstrahl-Oszillograf und der notwendige Breitbandverstärker mussten vor Ort entworfen und gebaut werden, genauso wie eine automatische Destillationsapparatur mit geschlossenem Kreislauf zur Produktion von Kohlrausch-Wasser. Die Original-Impedanz-Messbrücke der Feldsprungapparatur befindet sich heute im Deutschen Museum in Bonn.

Entgegen allen Erwartungen konnten die geplanten Messungen in weniger als einem Jahr durchgeführt werden; sie lieferten ein detaillierteres Bild der Struktur von Wasserstoff-Ionen, was für den weiteren Verlauf der Untersuchun-

gen über Reaktionen in wässrigem Milieu sehr bedeutend war. Die ersten Ergebnisse wurden bereits bei der Bunsentagung in Goslar am 15. Mai 1955 vorgestellt. Sie rückten Eigen und De Maeyer unmittelbar in den wissenschaftlichen Fokus. Ein weiterer Vortrag dazu erfolgte auf der nächsten Bunsentagung am 10. Mai 1956 in Freiburg, katapultierte die beiden an die internationale Spitze und machte Göttingen zum führenden Zentrum der Reaktions- und Relaxationschemie. Leo De Maeyer erhielt seit November 1955 ein Stipendium der Alexander von Humboldt-Stiftung und im August 1956 schrieb die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), dass sie formell zwar keine Forschungsstipendien an Ausländer geben könne, sie würde aber eine Sachbeihilfe von 7 000 DM pro Jahr bewilligen, damit das Institut De Maeyer als Assistent bezahlen könne. Dem fügte die DFG noch einen Betrag von 35 000 DM im Februar 1957 zu, womit die Abteilung von De Maeyer neue Instrumente bestellen konnte, und so wurde mein Vater wissenschaftlicher Assistent am MPI.



Schön, Eigen und De Maeyer (von links).
(Foto: Archiv der Max-Planck-Gesellschaft, Berlin-Dahlem)

Es folgten Aufenthalte als *Visiting Lecturer* in den USA: 1960/61 am *Massachusetts Institute of Technology*, 1963 an der *Cornell University* in Ithaka und 1966 an der *University of Colorado* in Boulder. Ich selbst habe an diese Zeit nur Erinnerungen an wunderschöne Ausflüge mit Barbues der Familien Eigen und De Maeyer in die Rocky Mountains und auch der Dezember 1967 – ich war damals neun Jahre alt – war für mich nur ein Monat, in dem unsere Eltern zusammen mit Eigens eine Reise zum schwedischen König unternahmen.

Eigen hatte sich schon Fragen der Molekularbiologie zugewandt und so war es nur eine Frage der Zeit, bis die bereits von Bonhoeffer geprägte Idee der interdisziplinären Forschungsansätze zur Gründung eines neuen Instituts, des MPI-BPC, führte und wofür das Grundstück am Faßberg von Eigen und De Maeyer bei einem Spaziergang rund um Nikolausberg entdeckt wurde.

Grete de Maeyer



(Foto: ibg)

Dirk Görlich ist neuer Geschäftsführender Direktor

Der scheidende Geschäftsführende Direktor Stefan Hell übergab sein Amt auf der Kollegiumssitzung am 20. Dezember 2017 an seinen Nachfolger Dirk Görlich, der den Posten in den kommenden zwei Jahren innehaben wird. Neuer Stellvertreter ist Gregor Eichele.

Dirk Görlich is new Managing Director

Retiring Managing Director Stefan Hell handed over his position to his successor Dirk Görlich at the Board of Director's meeting on December 20, 2017. Dirk Görlich will stay in office for the coming two years. New Deputy is Gregor Eichele.

New software to draw chemical structures

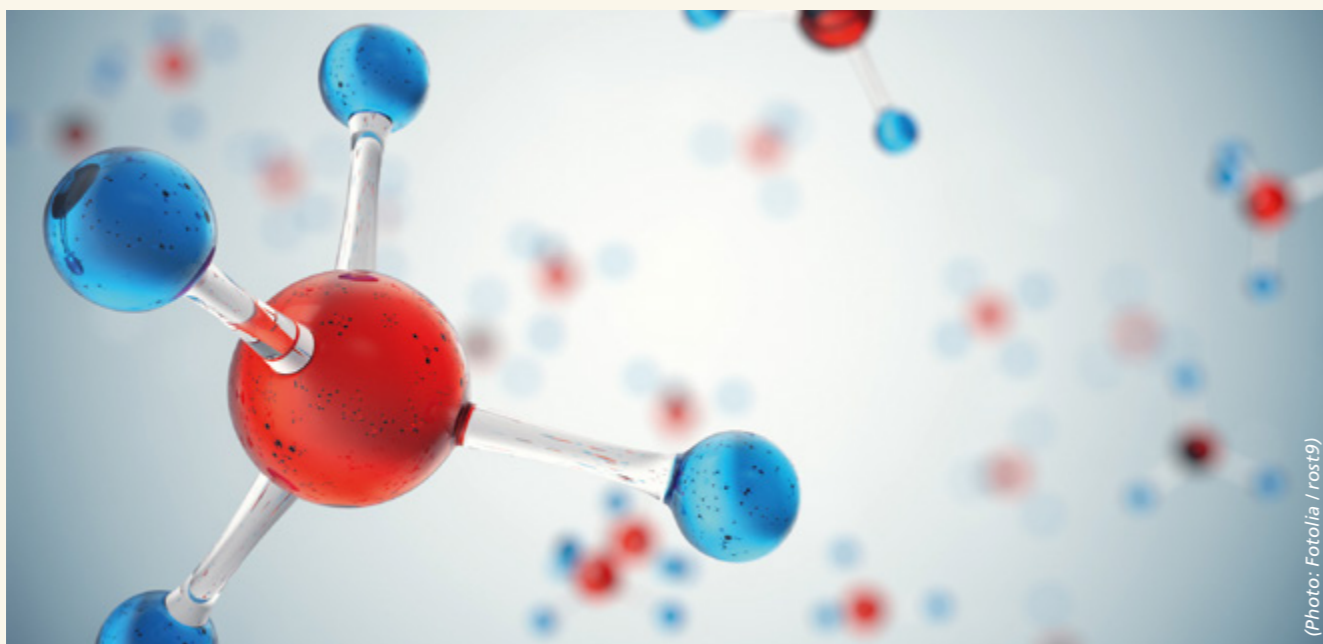
ChemDoodle (www.chemdoodle.com) is a budget version of software for drawing chemical structures, reactions, and sketches of laboratory equipment. It has basic cheminformatics capabilities (physicochemical and topological descriptors), built-in functions to parse and create line notations (InChi, SMILES, SLN), to interpret IUPAC names of organic molecules and to generate IUPAC names for given structures (albeit with serious limitations for ionic and zwitterionic species, such as acetylcholine or betaine).

Chemical structures can be imported into the editor by their CAS number or by trivial name through the interaction

with the *ChemExper* and the *ChemSpider* databases. The software supports multiple file formats including those compatible with *ChemDraw* (*.cdx, *.cdxml), *ACD/ChemSketch* (*.sk2), and *ISIS/Symyx Draw* (*.mol, *.rxn, *.rdf, *.sdf).

The institute purchased a site license, which allows using *ChemDoodle* on any computer in the institute and on up to two private computers. For the installation on your computer, please ask the *IT & Electronics Service*. For more information, please visit <https://intranet.mpibpc.mpg.de/chemdoodle>

Alexey Butkevich and Marco Roose



(Photo: Fotolia / rost9)



(Foto: ibg)

The scientific extravaganza of 2017

The *Horizons in Molecular Biology* Symposium, a student-organized scientific conference, took place from September 11 to 14, 2017. More than 250 researchers from 15 different countries came together at the MPI-BPC to meet eminent scientists from all over the world.

A career fair took place on the first day with many different career-related talks and workshops. Ranging from a variety of fields like science journalism, consulting, patenting, and industry, the talks left the audience with multiple options to consider after the PhD. The keynote talk by Rosa Veguilla gave an interesting perspective about communicating science in an effective and understandable way. The scientific sessions of *Horizons* were opened by a talk by Kathy Niakan, who gave insight into the mechanisms of lineage specification in human embryos and stem cells.

The second day of *Horizons* showcased cutting edge science with Cigall Kadoch's talk about epigenetics in cancer, David Jones' lecture about applying artificial intelligence for predicting gene function, and Saul Kato's exciting work on how the nervous system computes behavior. Of course, what makes *Horizons* so special is not only the highly enlightening talks, but also the possibility to discuss science while tasting cheese and sipping wine. The poster session opened with an overwhelming selection of cheese and wine, placed alongside over 35 posters made by students.

Over the course of the last two days, fascinating talks proceeded to broaden the audience's perspectives. Deniz Delkara shared her ground-breaking research in Adeno-associated virus technology as a treatment for

hereditary blindness and Ileana Cristea's cheerful and friendly outlook was able to warm up the audience as she described her work in proteomics methods developed to study virus-host protein interactions. Young scientists from all over the city came to listen to the pioneering research of Ed Boyden, who introduced the listeners to his revolutionary technique of expansion microscopy. The heartfelt talk by Maria Grazia Roncarolo regarding her work on the first stem cell transplant given before birth was inspirational from both the scientific and human perspective. The panel discussion gave our participants insight into ways to identify opportunities in science and industry.

In addition to exciting research and scientific discussions, *Horizons* was filled with social events, such as the *Join us for beer* event and the conference party. The participants had the chance to meet the speakers in an informal setting and taste some typical German cuisine. The stimulating atmosphere at *Horizons* gives everybody an opportunity to appreciate the world of science in a bigger context. We hope to see a fresh batch of science enthusiasts next year, as well, so please save the date for the 15th *Horizons in Molecular Biology* which will take place from September 10 to 13, 2018.

Rashi Goel and Valentina Manzini

IMPRESSUM



Redaktionsleitung

Carmen Rotte (cr), Tel. 1304

Redaktion

Alina Dressler (ad), Tel. 1308
Frederik Köpper (fk), Tel. 1310
Carmen Rotte

Layout

Claus-Peter Adam, Tel. 1474
Hartmut Sebesse, Tel. 1580

Fotos

Irene Böttcher-Gajewski (ibg), Tel. 1135
Peter Goldmann (pg), Tel. 1423

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