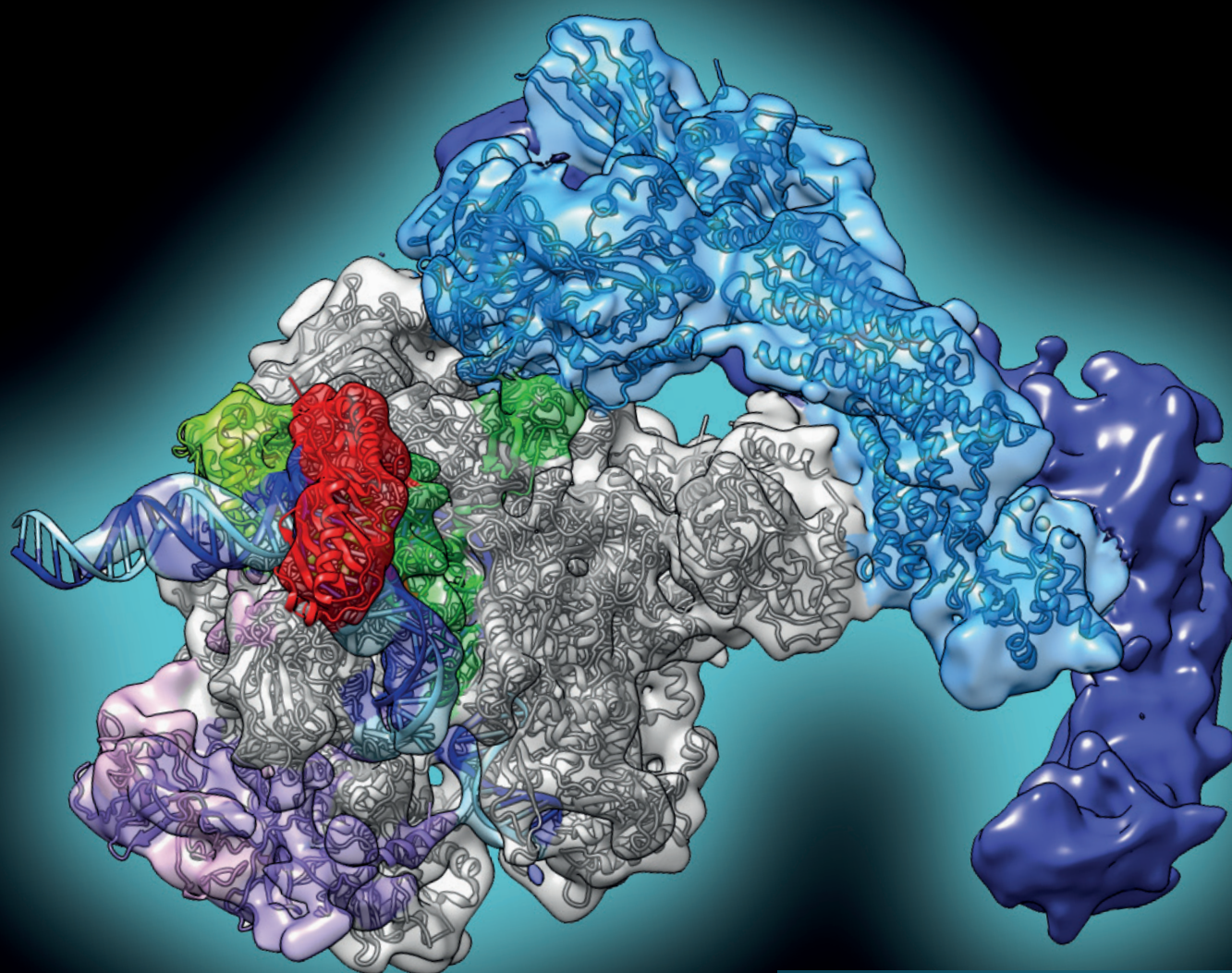




Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

# MPIbpc NEWS

21. Jahrgang | April 2015



Im Fokus: Abteilung *Molekularbiologie*  
Structural analysis of a 31-  
protein assembly on DNA  
elucidates transcription  
initiation and regulation

Auszeichnungen  
Henrik Bringmann erhält  
*ERC Starting Grant*

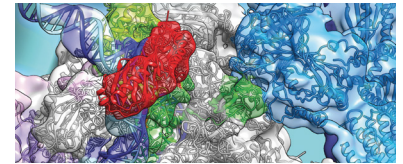
Nah dran  
Eine Methode schreibt  
Geschichte



# INHALT

## 3 **Structural analysis of a 31-protein assembly on DNA elucidates transcription initiation and regulation**

Im Fokus: Abteilung *Molekularbiologie*



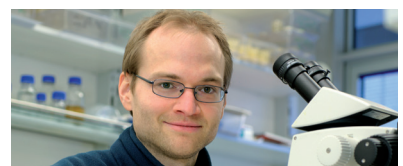
## 6 **Patrick Cramer erhält Arthur-Burkhardt-Preis**

Direktor der Abteilung *Molekularbiologie* für seine interdisziplinäre Forschungsarbeit ausgezeichnet



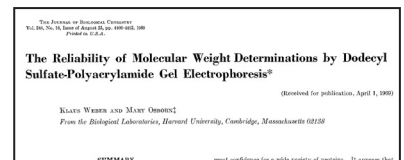
## 8 **ERC Starting Grant für Henrik Bringmann**

Leiter der Forschungsgruppe *Schlaf und Wachsein* wird vom Europäischen Forschungsrat mit 1,5 Millionen Euro gefördert



## 9 **Eine Methode schreibt Geschichte**

Klaus Weber und Mary Osborn veröffentlichten vor 45 Jahren ein Paper, das zum Zitationsklassiker wurde



## 13 **Drei Sterne für das Institut**

Zu Ehren der Nobelpreisträger soll im Bereich des Foyers ein *Walk of Fame* entstehen



## 14 **Zukunftstag steht vor der Tür**

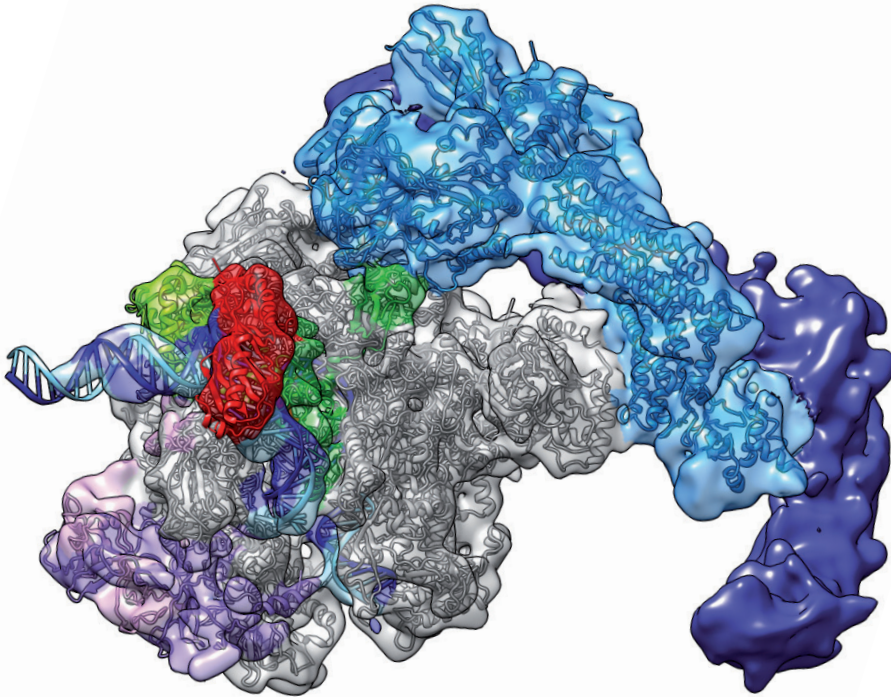
Am 23. April besuchen wieder Schülerinnen und Schüler ab der 5. Klasse das Institut / GWDG-Nachrichten



## 15 **Bericht aus der Biologisch-Medizinischen Sektion**

Dietmar Riedel, Vertreter des MPI-BPC, gibt einen Überblick über die Themen auf der MPG-Sektionssitzung





**Fig.1. Architecture of the promoter assembly for regulated transcription initiation as revealed by cryo-electron microscopy.** The electron density is transparent, revealing the polymerase (silver), general transcription factors (red, green, purple), and the core Mediator head module (blue). The remainder of the core Mediator corresponds to the middle module and is shown in dark blue. Promoter DNA is depicted as a ribbon model in blue and cyan, and the initial RNA transcript is in red.

(Taken from: Plaschka C, Larivière L, Wenzek L, Seizl M, Hemann M, Tegunov D, Petrotchenko EV, Borchers CH, Baumeister W, Herzog F, Villa E, Cramer P: Architecture of the RNA polymerase II–Mediator core initiation complex. *Nature* 518, 376–380 (2015))

## Starting to get the message

### Structural analysis of a 31-protein assembly on DNA elucidates transcription initiation and regulation

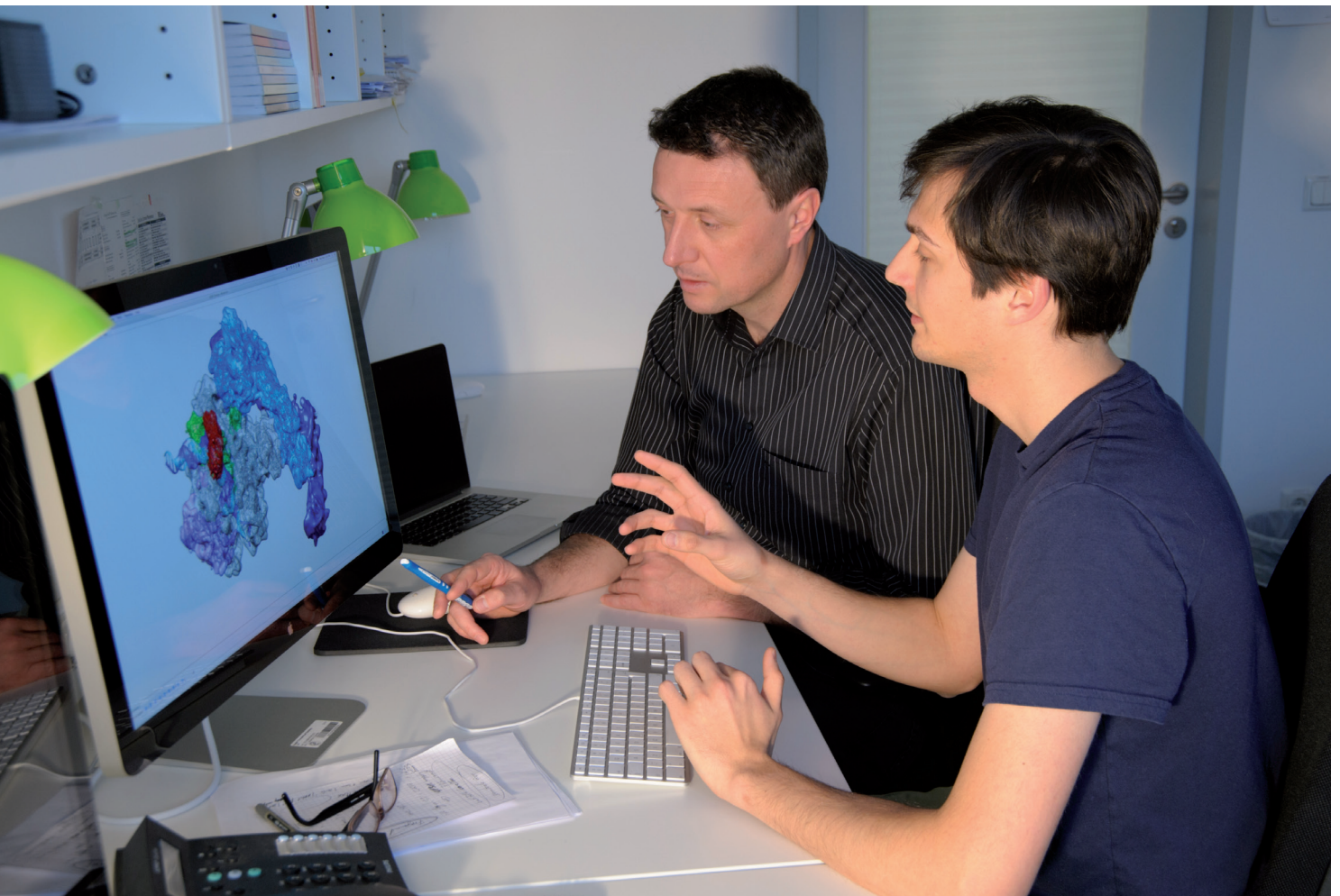
Clemens Plaschka and Patrick Cramer  
Department of *Molecular Biology*

**G**ene transcription is a fundamental process in living cells. It is the first step in the expression of the genome, and its regulation underlies cell differentiation and organism development. During transcription, the enzyme RNA polymerase II copies genes to produce messenger-RNA, which serves as the template for protein synthesis. Transcription is mainly regulated at the initiation stage, when the polymerase assembles on promoter DNA with the general transcription factors and the Mediator complex. Mediator receives signals from regulatory factors and assists in the assembly of the transcription initiation machinery at gene promoters. Because of the large size and complexity of the promoter assembly, its structural organization remained poorly understood.

In an interdisciplinary team effort, we have now obtained a detailed view of the promoter assembly from yeast and could outline how regulated transcription initiation occurs [1]. We

studied a 31-subunit assembly that contained a minimal transcription initiation complex and the essential core of Mediator. Using cryo-electron microscopy and protein crosslinking analysis, we determined its architecture at 9.7 Å resolution (Fig. 1). This breakthrough was possible only after we had established how to prepare a stable and functionally active core Mediator.

Mediator poses a formidable challenge to the structural biologist. It contains 25 subunits and has a molecular weight of 1.4 megadaltons. Furthermore, it is modular, flexible, and post-translationally modified. After a decade of work, we learned that the essential core of Mediator could be prepared by co-expression of 15 selected subunits in bacteria. In a bottom-up approach, Sonja Baumli, Tobias Koschubs, Martin Seizl, and Laurent Larivière had added more and more subunits. Along the way, we revealed the structure of stable



Patrick Cramer (left) and Clemens Plaschka

Mediator subassemblies by X-ray crystallography [2], including a large subassembly, called the head module [3].

When initial preparations of core Mediator became available, we elucidated its subunit architecture by protein crosslinking and mass spectrometry together with the laboratory of Christoph Borchers (University of Victoria, Canada). To facilitate structural studies, we further optimized the core Mediator preparation protocol. With assistance from Larissa Wenzek (Ludwig-Maximilians-Universität München) we achieved preparation of core Mediator in large amounts and with very high purity. Recombinant core Mediator was functionally active, demonstrating its integrity and relevance for understanding regulated transcription initiation.

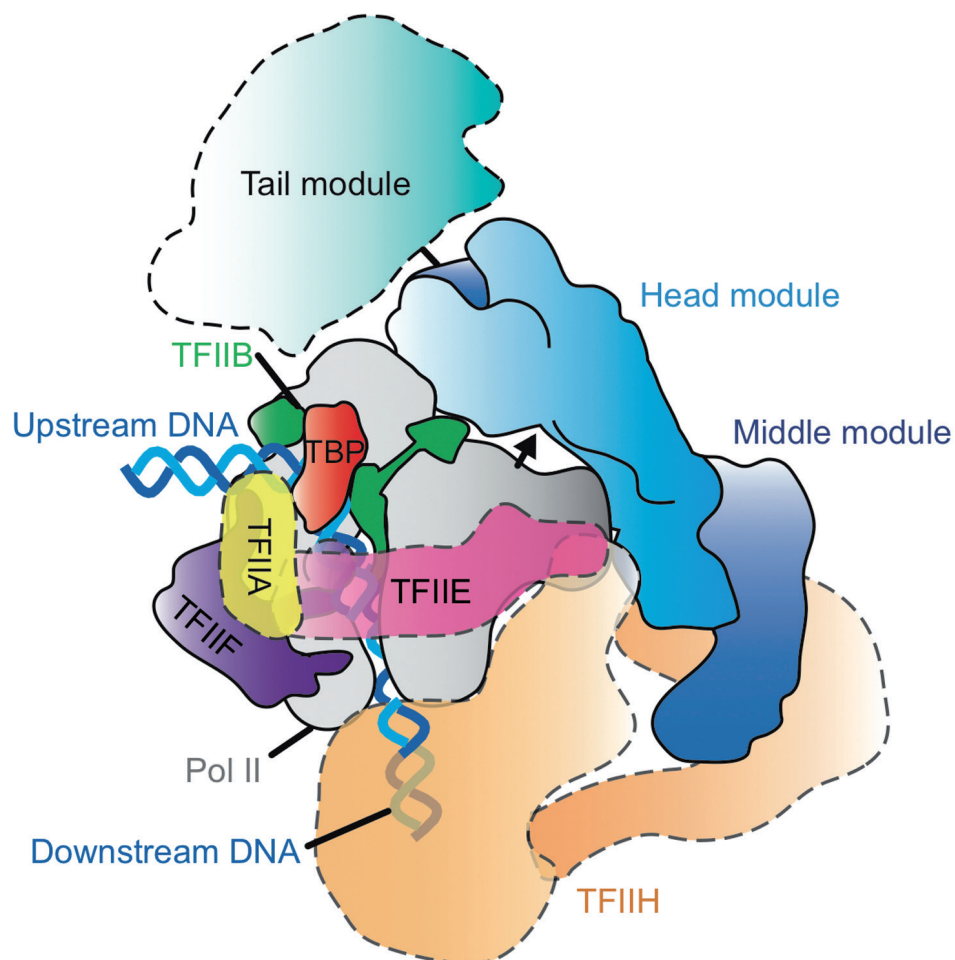
The core Mediator bound to polymerase, yet the resulting complex was not stable enough to be analyzed by electron microscopy. Fortunately, Sarah Sainsbury, Wolfgang Mühlbacher, and Merle Hantsche had just succeeded to reconstitute a minimal Pol II initiation complex that contained the polymerase and the general transcription factors TBP, TFIIB, and TFIIF [4]. This minimal initiation complex bound more tightly to core Mediator and enabled reconstitution of a 31-subunit assembly with a mass of 1.2 megadaltons.

This finally opened the door to structural studies. We pursued cryo-electron microscopy in collaboration with

Elizabeth Villa in the laboratory of Wolfgang Baumeister (Max Planck Institute of Biochemistry, Martinsried) and, in parallel, we worked with Franz Herzog (Ludwig-Maximilians-Universität München) to carry out crosslinking analysis of the entire assembly. Soon the pieces came together. Like a three-dimensional puzzle, we were able to arrange available crystal structures of subunits and subassemblies. Eventually, we integrated all available information into one architectural model of the promoter assembly.

The results showed how the general transcription factors cooperate with the polymerase to bind promoter DNA and to position the start site of transcription. They also suggested how Mediator functions to switch transcription on: The Mediator head module contacts regions of the polymerase and TFIIB and stabilizes the promoter assembly. Other regions of Mediator may control polymerase conformation and can bridge to regulatory factors bound to upstream DNA, allowing for different transcriptional outputs.

The work also enabled us to imagine how even larger promoter assemblies look like (Fig.2). This became possible by comparing our structure with electron microscopic results obtained with a related complex by the laboratory of Eva Nogales (University of California, USA). Our colleagues had recently reported the architecture of a human promoter assembly that



**Fig. 2. Model of the complete and conserved promoter assembly.** The locations of additional general transcription factors (yellow, magenta, orange) and the Mediator tail module (cyan) were inferred from work of the Nogales and Asturias groups. The resulting model suggests a complete and conserved promoter assembly and identifies important regulatory domains of Mediator.

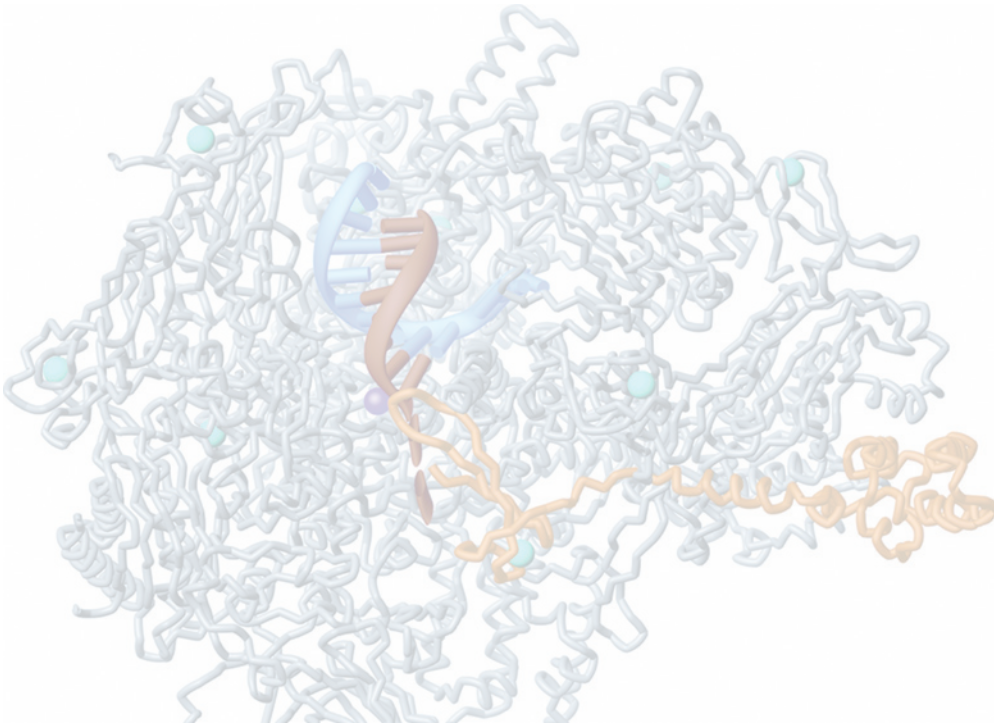
lacked Mediator but instead contained the general factor TFIIH, which was absent in our assembly. A comparison with their work suggested how Mediator and TFIIH cooperate for successful transcription initiation and how this may result in release of the polymerase into the gene body for elongation of the messenger-RNA chain. It also revealed that the transcription initiation complex is highly conserved throughout eukaryotes, showing that studies of yeast complexes are directly relevant for understanding human gene transcription and its deregulation in disease.

Many open questions on transcription initiation remain. Can we obtain higher resolution and reveal more mechanistic details? What is the structure and location of the remaining

parts of Mediator? How do these influence transcriptional output? What is the structure of the 10 subunit TFIIH complex? How does TFIIH cooperate with the polymerase and the general factor TFIIE to open promoter DNA and form a transcription bubble? What is the structure of TFIID, and how does this additional general factor contribute to promoter recognition? Finally, how does the initiation complex interact with the first nucleosome it encounters near the transcription start site? Answers to these questions will require strategies to prepare transient multiprotein complexes, the integration of available structural biology techniques, and complementary functional investigations *in vitro* and *in vivo* using system-wide approaches.

## References

1. Plaschka C, Larivière L, Wenzek L, Seizl M, Hemann M, Tegunov D, Petrotchenko EV, Borchers CH, Baumeister W, Herzog F, Villa E, Cramer P: Architecture of the RNA polymerase II-Mediator core initiation complex. *Nature*, doi:10.1038/nature14229 (2015).
2. Larivière L, Seizl M, Cramer P: A structural perspective on Mediator function. *Curr Opin Cell Biol* 3, 305-313 (2012).
3. Larivière L\*, Plaschka C\*, Seizl M, Wenzek L, Kurth F, Cramer P: Structure of the Mediator head module. *Nature* 492, 448-451 (2012). (\*These authors contributed equally)
4. Mühlbacher W, Sainsbury S, Hemann M, Hantsche M, Neyer S, Herzog F, Cramer P: Conserved architecture of the core RNA polymerase II initiation complex. *Nature Commun* 5, 4310 (2014).



## Arthur-Burkhardt-Preis für Patrick Cramer

Patrick Cramer, Direktor am MPI-BPC, hat den diesjährigen Arthur-Burkhardt-Preis erhalten. Damit würdigt die Arthur-Burkhardt-Stiftung für Wissenschaftsförderung den Biochemiker für seine interdisziplinären Forschungsarbeiten zu einem elementaren Prozess des Lebens – der Abschrift von Genen, Transkription genannt. Patrick Cramer hat wichtige Details auf-geklärt, wie die im Erbgut gespeicherten Informationen ausgelesen und genutzt werden. Der mit 10 000 Euro dotierte Preis wurde am 18. März in Stuttgart am MPI für Festkörperforschung feierlich verliehen.

**P**atrick Cramer erhält diese Auszeichnung für seine hervorragenden wissenschaftlichen Leistungen im Bereich der Lebenswissenschaften, aber auch für sein wissenschaftspolitisches und gesellschaftliches Engagement, etwa als Mitglied des Instituts für Technik-Theologie-Naturwissenschaften in München“, betonte der Vorsitzende des Stiftungsrats, Jörg Hacker, in seiner Erklärung zur Wahl des Preisträgers.

„Der Preis ist vor allem auch eine Auszeichnung für meine hochmotivierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter“, freut sich Patrick Cramer. In seiner Festrede analysierte der Biochemiker, wie neues Wissen in die Welt kommen kann.

Dabei spiele der Brückenschlag zwischen den Natur- und Geisteswissenschaften eine wesentliche Rolle. Diesen Brückenschlag zu fördern sei ganz im Sinne des Stiftungszwecks.

In seiner Abteilung *Molekularbiologie* möchte der Forscher die Abschrift der Gene in der Zelle Schritt für Schritt analysieren und im atomaren Detail sichtbar machen. „Denn die Gene in unserem Erbgut sind eigentlich stumm und müssen erst zum Sprechen gebracht werden“, erklärt Patrick Cramer. Diese „Übersetzung“ übernimmt eine hochkomplexe biologische Nanomaschine – die RNA-Polymerase II (Pol II). Sie schreibt die DNA-Sequenz eines Gens in

eine Arbeitskopie, die Boten-RNA, um. Diese Arbeitskopie dient dann als Bauleitung für die Produktion von Proteinen, den „Arbeitern“ in lebenden Zellen.

Wie die Transkription in der Zelle funktioniert, hat Cramer in einem ersten Videoclip in 3D „gefilmt“: In atomarer Auflösung zeigt die Filmsequenz, welche dreidimensionale Struktur die Pol II bei ihren verschiedenen Aufgaben und mit unterschiedlichen Bindungspartnern in der Zelle einnimmt. Der Videoclip offenbart Wissenschaftlern aber noch mehr: Er zeigt, wo die Regulation der Transkription ansetzt – ein weiterer Forschungsschwerpunkt des Preisträgers. Patrick Cramers Ziel ist es, die Regulations-



Anja Hamann, Vertreterin der Stifterfamilie und Enkelin des Stifters Arthur Burkhardt, überreicht Patrick Cramer die Urkunde zum Arthur-Burkhardt-Preis. (Bild: Arthur-Burkhardt-Stiftung)

### Patrick Cramer

studierte Chemie an den Universitäten Stuttgart und Heidelberg mit Forschungsaufenthalten in Bristol und Cambridge (Großbritannien). Nach Abschluss seiner Doktorarbeit am *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) in Grenoble (Frankreich) im Jahr 1998 forschte er an der Stanford University (USA) im Labor des späteren Nobelpreisträgers Roger Kornberg. Im Jahr 2001 wechselte er als Professor für Biochemie an das Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität in München, dessen Direktor er von 2004 bis 2013 war. Seit 2014 ist er Direktor und Abteilungsleiter am MPI-BPC. Für seine Forschungsarbeiten erhielt Patrick Cramer zahlreiche wissenschaftliche Auszeichnungen, darunter der Feldberg-Preis, der Ernst Jung-Preis für Medizin und der Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Im Jahr 2012 wurde er mit dem Bundesverdienstkreuz ausgezeichnet.

prinzipien der Transkription nicht nur molekular und mechanistisch, sondern auch genomweit und quantitativ aufzuklären. Dazu kombiniert seine Arbeitsgruppe die Methoden der Strukturbio-logie mit funktionaler Genomik und Bioinformatik.

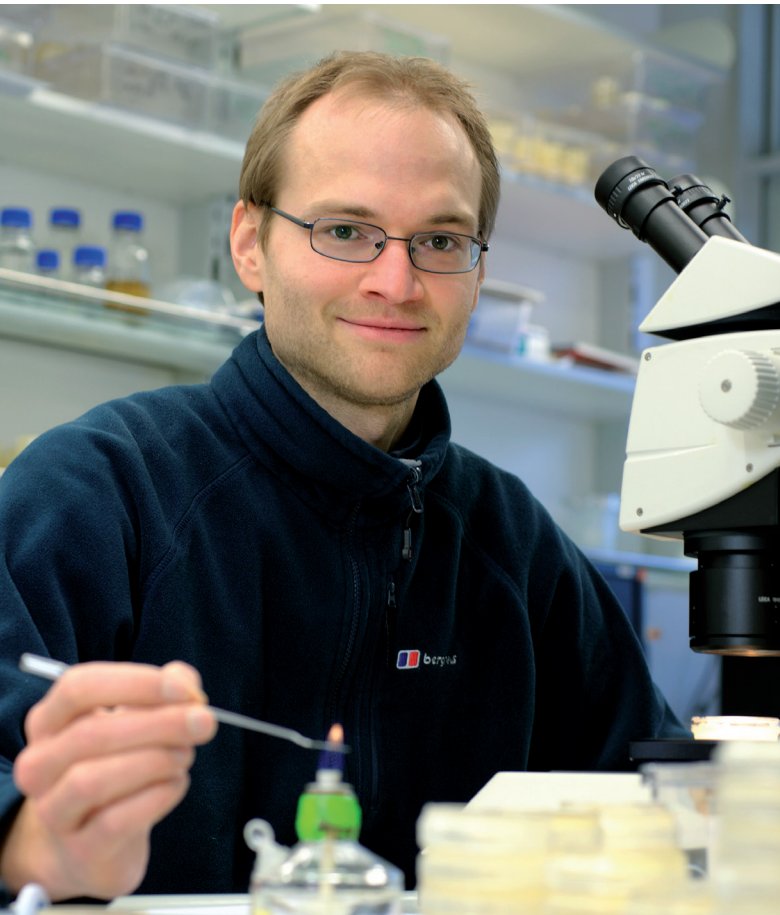
Über diesen interdisziplinären Ansatz will er aufklären, wie Gene auf molekularer Ebene an- und abgeschaltet werden und wie die Aktivität tausender Gene im Genom auf zellulärer Ebene kontrolliert wird. So soll seine Forschung auch dazu beitragen, die neuen Gebiete der Genombiologie und der Molekularen Systembiologie weiterzuentwickeln. (cr/es)

### Über den Preis

Der Arthur-Burkhardt-Preis wird jährlich an Wissenschaftler verliehen, deren Forschung darauf ausgerichtet ist, Erkenntnisse der Geistes- und Naturwissenschaften zu verbinden. Die Stiftung zur Förderung dieser beiden Wissenschaftsrichtungen wurde im Jahr 1983 von Arthur Burkhardt, dem damaligen Vorstandsvorsitzenden der Württembergischen Metallwarenfabrik (WMF), gegründet. Sein besonderes Anliegen war es, interdisziplinäre Forschungsarbeit zu fördern. So sollen Brücken von bahnbrechenden Entwicklungen in Wissenschaft und Technik hin zu den Geisteswissenschaften geschlagen werden, um der Frage nach der ethischen Verantwortung der Naturwissenschaften stärkeres Gewicht zu verleihen. Der Preis ist mit 10 000 Euro dotiert.

# Henrik Bringmann erhält *ERC Starting Grant*

Der Biologe Henrik Bringmann vom MPI-BPC hat einen der begehrten *ERC Starting Grants* des Europäischen Forschungsrats (ERC) erhalten. Dem Wissenschaftler stehen damit 1,5 Millionen Euro für seine Arbeit zur Verfügung. Er erforscht molekulare Mechanismen des Schlafs an dem Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*.



## Henrik Bringmann

promovierte nach seinem Studium in Heidelberg von 2003 bis 2007 über Mechanismen der Zellteilung von *Caenorhabditis elegans* am MPI für Zellbiologie und Genetik in Dresden. Anschließend forschte er am *Laboratory of Molecular Biology* in Cambridge (England). Seit 2009 ist er Leiter der Max-Planck-Forschungsgruppe *Schlaf und Wachsein* am MPI-BPC. Für seine herausragende wissenschaftliche Leistung während seiner Doktorarbeit erhielt Henrik Bringmann im Jahr 2008 die Otto-Hahn-Medaille der Max-Planck-Gesellschaft.

Jetzt ist der Vertrag unterschrieben: Die Fördervereinbarung über einen *ERC Starting Grant* garantiert Henrik Bringmann 1,5 Millionen Euro für seine Forschung in den nächsten Jahren. „Diese Auszeichnung eröffnet mir großartige neue Möglichkeiten in meiner Arbeit“, sagt Henrik Bringmann. Mit den *ERC Starting Grants* fördert die Europäische Union die Arbeit von Nachwuchswissenschaftlern, deren bisherige Leistungen besonders vielversprechend sind. Bei der siebten Ausschreibung bewarben sich 3273 Forscher. 328 Anträge, darunter der von Henrik Bringmann, waren erfolgreich und werden nun mit insgesamt 485 Millionen Euro gefördert. Die Förderquote liegt damit bei etwa zehn Prozent. „Bei den *ERC Grants* waren die Göttinger MPIs bisher sehr erfolgreich. Mit Henrik Bringmann haben seit 2007 nun schon 14 ihrer Wissenschaftler diese prestigeträchtige Auszeichnung erhalten“, berichtet Kerstin Mosch vom EU-Referat am MPI-BPC.

Henrik Bringmann leitet am Institut die Max-Planck-Forschungsgruppe *Schlaf und Wachsein*. Er untersucht, was auf molekularer Ebene in Nervenzellen passiert, wenn wir schlafen. Für seine Experimente nutzt er den Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* als einfachen Modellorganismus. Bei komplexeren Tieren steuert ein ganzes Netzwerk von Nervenzellen den Schlaf. Im Fadenwurm hingegen ist nur eine einzige Nervenzelle, RIS genannt, für das Einleiten des Schlafs verantwortlich, wie Henrik Bringmann herausfand. Daher eignet sich der Wurm hervorragend, um grundlegende Mechanismen des Schlafs zu untersuchen.

Schlaf ist für Menschen wie Tiere unverzichtbar. Schlafentzug hat fatale Folgen. Über die molekularen Mechanismen des Schlafs ist jedoch bisher nur wenig bekannt. Henrik Bringmann erforscht, was genau passiert, wenn Nervenzellen in den Schlafmodus wechseln. „Die RIS-Nervenzelle des Fadenwurms kann als stark vereinfachtes Modell für Nervenzellen dienen, die im Schlaf aktiv sind“, erklärt Henrik Bringmann. „Sie lässt sich leicht manipulieren. Ich möchte herausfinden, wie genau diese Nervenzelle aktiviert wird und was dabei auf molekularer Ebene geschieht.“ Darüber hinaus will Henrik Bringmann den Wurm nutzen, um zu ergründen, wie derartige Nervenzellen die Schlafmenge kontrollieren und was sich im Nervensystem insgesamt ändert, wenn das Tier schläft.

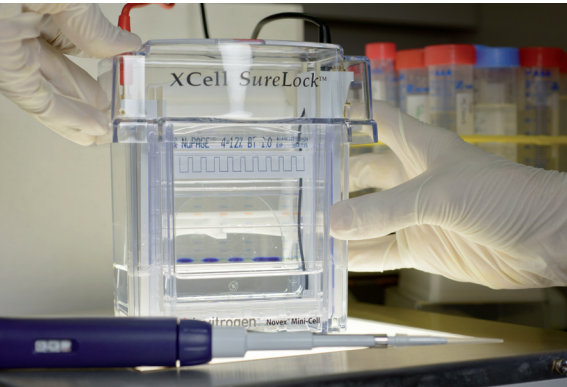
Nervenzellen, die Schlaf einleiten und die der RIS-Nervenzelle ähneln, finden sich in allen Tierarten. Daher ist sich der Biologe sicher, dass seine Erkenntnisse über die RIS-Nervenzelle des Fadenwurms dazu beitragen, zu verstehen, wie derartige Nervenzellen generell funktionieren. „Diese Arbeiten werden ein komplett neues Forschungsfeld eröffnen, das sich mit den im Schlaf aktiven Nervenzellen von wirbellosen Tieren beschäftigt“, so Henrik Bringmann. „So können wir viel über die molekularen Grundlagen des Schlafs lernen.“ (fk)





des Ergebnisses sicher sein konnte. Und auch dann war das Resultat oft nicht exakt. Nicht selten wurden falsche Molekulargewichte publiziert.

Vor einem solchen Problem stand damals auch Klaus Weber. Er forschte an einem Enzym der Pyrimidin-Synthese, der Aspartat-Transcarbamylase (ATCase), und wollte die Aminosäuresequenz von einer der beiden Untereinheiten ermitteln. Ein Kollege hatte das Molekulargewicht der ATCase-Untereinheiten berechnet. Doch Klaus Weber fand in seinen eigenen Gelen nur Proteine, die deutlich kleiner schienen. Fehlte ein Teil der Proteine? Oder stimmte das Molekulargewicht nicht? Mit den damals verfügbaren Methoden kam er nicht weiter – er steckte in einer Sackgasse. Das sei für ihn als Wissenschaftler sehr frustrierend gewesen, sagt Klaus Weber rückblickend.



Die SDS-PAGE ist heute aus keinem molekularbiologischen Labor mehr wegzudenken. Mit ihr werden Proteine nach ihrem Molekulargewicht aufgetrennt.

Die Lösung brachte Ende 1967 ein Artikel von Wissenschaftlern der New York University (USA). Arnold Shapiro, Eladio Viñuela und Jakob Maizel hatten die SDS-PAGE erstmals benutzt, um Proteine nicht nur voneinander zu trennen, sondern auch, um ihr Molekulargewicht zu bestimmen. Allerdings hatten die Autoren nur einige wenige Proteine

ausprobiert und vermochten deren Größe lediglich mit einer gewissen Unsicherheit anzugeben. Klaus Weber erkannte sofort, dass ihm diese Methode helfen konnte, das genaue Molekulargewicht der ATCase-Untereinheiten zu bestimmen. Er nutzte die Chance – im folgenden Jahr publizierte er in *Nature* nicht nur die Aminosäuresequenz der kleinen Untereinheit, sondern auch das korrekte Molekulargewicht von beiden ATCase-Untereinheiten, das er mittels SDS-PAGE bestimmt hatte.

Doch die Möglichkeiten der SDS-PAGE ließen Klaus Weber so schnell nicht los: „Jetzt fragten wir uns, ob die Methode nicht allgemein geeignet ist, das Molekulargewicht von Proteinen zu bestimmen“, erinnert er sich. Gemeinsam mit Mary Osborn machte er sich daran, die Verlässlichkeit der SDS-PAGE zu prüfen. Sie wählten 40 Proteine, deren Molekulargewicht sie genau kannten, und trennten sie auf SDS-Polyacrylamidgelen auf. Als sie die Größe der Proteine logarithmisch gegen ihr Wanderverhalten im Gel auftrugen, ergab sich eine nahezu perfekte lineare Korrelation. „Das von uns bestimmte Molekulargewicht war so viel genauer, weil wir die besseren Standards hatten“, betont der Protein-Chemiker Klaus Weber nicht ohne Stolz.

Die Arbeit von Arnold Shapiro hatte den *proof of principle* erbracht, dass die SDS-PAGE sich per se eignet, um Proteingrößen zu bestimmen. In ihrem heute berühmten Artikel zeigten Klaus Weber und Mary Osborn nun, dass die Methode verlässlich und breit einsetzbar ist. Und die SDS-PAGE hatte noch einen weiteren Vorteil, wie Mary Osborn erklärt: „In dem reduzierenden Milieu des Gels war es erstmals möglich, Untereinheiten von Proteinen komplett voneinander zu trennen. Jede Protein-Untereinheit tauchte nur als eine einzige Bande entsprechend ihres Molekulargewichts auf. Damit eignete sich die Technik auch, um die Qualität von Proteinaufreinigungen zu überprüfen. Das

war ein Meilenstein.“ Tatsächlich entwickelte sich die SDS-PAGE innerhalb weniger Jahre zur Standard-Methode. „Es war fantastisch zu sehen, wie immer mehr Wissenschaftler die SDS-PAGE nutzten“, erzählt die Zellbiologin begeistert. Heute ist die Methode aus keinem Labor mehr wegzudenken.

Wie wichtig sie für die Molekularbiologie ist, zeigt der Blick in die Liste der 100 meistzitierten Artikel – die Arbeit des Göttinger Forscherpaars ist dort nicht die einzige, die zur Entwicklung der SDS-PAGE beitrug: Es findet sich auch die Arbeit von Harry Towbin und Kollegen, in dem sie den Proteintransfer vom Gel auf eine Nitrozellulose-Membran beschrieben. Auch eine Veröffentlichung von Ullrich Laemmli ist ein Zitationsklassiker. Er stellte in dem 1970 erschienenen Artikel einen neuen TRIS-haltigen Puffer für die Gelelektrophorese vor, den heute jeder Molekularbiologe unter dem Namen Laemmli-Puffer kennt.

Die Arbeit über die SDS-PAGE war für Klaus Weber und Mary Osborn der Beginn einer langen und erfolgreichen Zusammenarbeit: Über 200 wissenschaftliche Artikel haben sie gemeinsam veröffentlicht. Mitte der siebziger Jahre führten sie übrigens zusammen mit Elias Lazarides eine weitere Methode ein, die heute in der Forschung weltweit verbreitet ist: Es war ihnen gelungen, Proteine des Zytoskeletts mithilfe speziell markierter Antikörper unter dem Lichtmikroskop in Farbe sichtbar zu machen. Die Technik – als Immunfluoreszenz-Mikroskopie bekannt – hat die Visualisierung von Zellstrukturen revolutioniert. (fk)

### Originalveröffentlichung

**Weber K, Osborn M:** The reliability of molecular weight determinations by dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. *J Biol Chem* **244**, 4406-4412 (1969).

### Die top 100 papers

Die Zahlen, mit denen *Nature* die 100 meistzitierten naturwissenschaftlichen Artikel ermittelt hat, entstammen dem *Science Citation Index*, der seit 1964 die Zitate in der Forschungsliteratur dokumentiert und alle Publikationen seit dem Beginn des 20. Jahrhunderts erfasst. Um einen Platz in der Top 100-Liste zu ergattern, waren 12 119 Zitate nötig. Mit 205 148 Referenzen am häufigsten zitiert wurde ein Artikel von Oliver Lowry, in dem er 1951 eine Methode vorstellte, mit der sich Proteinmengen in Lösung bestimmen lassen. Der größte Teil der meistzitierten Arbeiten beschreibt Methoden oder Software. Übrigens: Die sogenannten „high impact journals“ *Nature*, *Science* und *Cell* stellen mit zusammen sieben Arbeiten nur eine kleine Minderheit in der Bestenliste. Der Sonderbeitrag von *Nature* und die vollständige Liste finden sich unter [www.nature.com/top100](http://www.nature.com/top100)



A modern slab gel at the MPI-BPC. In the experiments for their paper that became a citation classic, Klaus Weber and Mary Osborn still used tube gels.

## A method makes history

It is one of the most highly cited articles in the natural sciences: More than 45 years ago, Klaus Weber and Mary Osborn, retired scientists at the MPI-BPC, published a pioneering paper. In no time the so-called polyacrylamide gel electrophoresis became a standard method to determine the molecular weight of proteins. The article holds position 30 in the list of “The top 100 papers” that was published in *Nature*. We take a look back.

If you want to make it to the top in science, you have to publish successfully. And that means: publish results in renowned science journals. However, it is equally important that other researchers read your papers and cite them. This was recently called to mind by *Nature* with its feature “The top 100 papers”. Therein, the journal lists those 100 scientific publications that have been cited most since the beginning of the 20th century.

The article that established the sodium-dodecylsulfate polyacrylamide gelelectrophoresis, in short SDS-PAGE, as a standard for the determination of protein size since publication has gathered 23,642 citations (as of October 7<sup>th</sup>, 2014) – number 30 in the list. It appeared in 1969 in the *Journal of Biological Chemistry*, entitled *Reliability of molecular weight determinations with dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis*. The authors were Klaus Weber and Mary Osborn. “I never expected the paper to collect that many citations,” Klaus Weber,

former Director at the MPI-BPC, states today. “I hardly cited it myself. The method established itself as a standard procedure immediately, and standard procedures one actually does not need to cite.” Many scientists, however, apparently had a different opinion on the matter.

Today, virtually every researcher who wants to separate proteins according to their size uses SDS-PAGE. The method is as simple as it is reliable, and – even more important – it is fast: Within a day you have the result. But that was not always the case.

In the late 1960s, Klaus Weber and Mary Osborn – then Assistant Professor and postdoctoral fellow – worked in the group of James Watson at Harvard University (USA). In those days, research budgets were tight and performance pressure was high. Identifying proteins and determining their size still was a laborious and rather expensive procedure. Many days passed before one could be

sure about the result. And even then the outcome often was not accurate. Wrong molecular weights were published frequently.

Also Klaus Weber faced such a problem back then. He investigated an enzyme involved in pyrimidine synthesis, the aspartate transcarbamylase (ATCase), and wanted to determine the amino acid sequence of one of its two subunits. A colleague had calculated the subunits’ molecular weight. But the proteins Klaus Weber found in his own gels appeared to be significantly smaller. Were parts of the proteins missing? Or was there something wrong with the predicted molecular weight? Using the techniques available at the time he could not make any progress – he had come to a dead end. For him as a scientist that was very frustrating, says Klaus Weber.

The solution came in form of an article by scientists from New York University (USA) in late 1967. Arnold Shapiro, Eladio Viñuela, and Jakob Maizel for the

first time had used the SDS-PAGE not only to separate proteins, but also to determine their molecular weight. However, the authors had only tested very few proteins and only were able to give their sizes with some uncertainty. Klaus Weber realized immediately that this method could help him to determine the exact molecular weight of the ATCase subunits. He seized the opportunity – in the following year he published a paper in *Nature* with not only the amino acid sequence of the smaller subunit, but also the correct molecular weight of both ATCase subunits that he had determined using SDS-PAGE.

Still, Klaus Weber could not get the many possibilities of the SDS-PAGE out of his head: “Now we were asking ourselves whether the method might generally be suitable to determine the molecular weight of proteins,” he recalls. Together with Mary Osborn he set out to test the reliability of SDS-PAGE. They chose 40 proteins whose exact molecular weight they knew, and separated them on SDS acrylamide gels. When they plotted the proteins’ size on a logarithmic scale against their mobility on the gel, the result was an almost perfect linear correlation. “The molecular weight we determined was so much more precise because we had the better standards,” the protein chemist Klaus Weber states with some pride. The work of Arnold Shapiro

had provided the proof of principle. In their today famous paper Klaus Weber and Mary Osborn now showed that the method is reliable and broadly applicable. And the SDS-PAGE has another advantage, as Mary Osborn explains: “In the gel’s

reducing milieu it was possible for the first time to completely separate the proteins’ subunits. Each protein subunit only appeared with a single band according to its molecular weight. Therefore, the technique was suitable to check the quality of protein purifications. That was a milestone.” Indeed, within a few years SDS-PAGE became a standard method. “It was fantastic to see how more and more scientists used the SDS-PAGE,” the cell biologist says enthusiastically.

Its importance for the molecular biosciences becomes apparent when you look into the list of the 100 most cited articles – the paper of the Göttingen scientist couple is not the only one there that contributed to the development of the SDS-PAGE: There is also an article by Harry Towbin and colleagues in which they described the transfer of proteins from a gel onto a nitrocellulose membrane. Also a publication by Ullrich Laemmli is a citation classic. In the article published in 1970 he presented a new TRIS-containing buffer for gel electrophoresis that today is known to every molecular biologist as the Laemmli buffer.

For Klaus Weber and Mary Osborn, the paper on SDS-PAGE marked the beginning of a long and successful collaboration: Together, they published more than 200 scientific articles. In the mid-1970s they introduced another method, together with Elias Lazarides, that is used by researchers all over the world today: They had succeeded in

making proteins of the cytoskeleton visible in color under the light microscope using specially tagged antibodies. The technique – known as fluorescence microscopy – revolutionized the visualization of structures within cells and tissues. (fk)

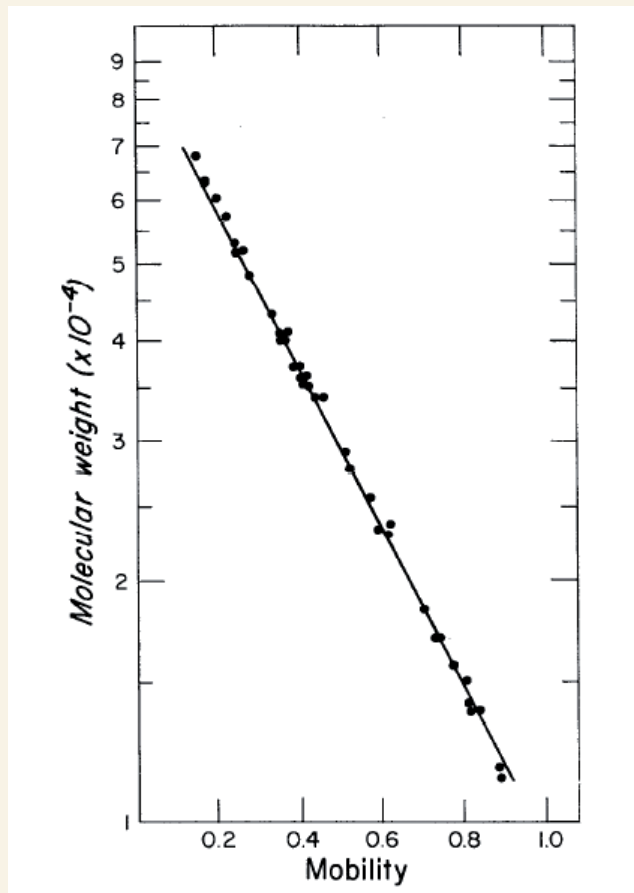


Fig. 4 from the highly cited paper by Klaus Weber and Mary Osborn: Comparison of the molecular weight of 37 different polypeptide chains in the molecular weight range from 11,000 to 70,000 with their electrophoretic mobilities. (Image taken from Weber K, Osborn M, *J Biol Chem* 244, 4410 (1969), © the American Society for Biochemistry and Molecular Biology)

### The top 100 papers

The numbers *Nature* used to determine the 100 most highly cited articles in the natural sciences come from the *Science Citation Index* that records references in science literature since 1964 and covers all publications from the beginning of the 20<sup>th</sup> century. In order to enter the top 100 list, 12,119 citations were required. With 205,148 references, the best-cited paper is an article by Oliver Lowry, in which he presented a method to quantify protein amounts in solution. The largest number of papers in the list describe methods or software. Note that the so-called “high impact journals” *Nature*, *Science*, and *Cell* with a total of seven papers represent only a small minority in the list. The *Nature* feature and the complete list are available at [www.nature.com/top100](http://www.nature.com/top100)



Im Bereich des Foyers soll ein *Walk of Fame* zu Ehren der Nobelpreisträger des Instituts entstehen. Unten ein Entwurf für den Stern zu Manfred Eigens Nobelpreis.



## Drei Sterne für das Institut

**D**rei Nobelpreise, drei Sternstunden: Das MPI-BPC möchte seine größten Erfolge nun auch sichtbar verewigen und plant im Bereich vor dem Foyer einen *Walk of Fame*. Damit sollen die Verdienste der Nobelpreisträger des Instituts, Manfred

Eigen (Nobelpreis für Chemie, 1967), Erwin Neher und Bert Sakmann (Medizin oder Physiologie, 1991) sowie Stefan Hell (Chemie, 2014) gewürdigt werden. Für jeden Nobelpreis wird nach dem Vorbild des berühmten Boulevards in Los Angeles ein Stern in den Boden

eingelassen. Die feinmechanische Werkstatt des Instituts wird die Sterne mit den Namen, Jahreszahlen und Nobelpreisemblem gravieren. Noch vor dem Sommer soll der neue *Nobel-Walk of Fame* im Beisein der Nobelpreisträger offiziell eingeweiht werden. (es)

## Three stars for the institute

**T**hree Nobel Prizes, three great moments: The MPI-BPC wants to perpetuate its greatest achievements also visibly and plans a *Walk of Fame* in the area of the foyer. Thus, the credit of the institute's Nobel Laureates

Manfred Eigen (Nobel Prize in Chemistry, 1967), Erwin Neher and Bert Sakmann (Medicine or Physiology, 1991), and Stefan Hell (Chemistry, 2014) shall be honored. Following the example of the famous boulevard in Los Angeles, for each

Nobel Prize one star will be embedded in the ground. The Precision Mechanics Workshop will engrave the stars with name, year, and Nobel Prize emblem. The official inauguration of the new *Nobel Walk of Fame* is planned before summer.



Ulrich Kuhnt explains how a brain works (picture taken in 2014).

## Zukunftstag steht vor der Tür

**A**b ins Labor, die Werkstätten und damit hinter die Kulissen einer Forschungseinrichtung: Das ist auch in diesem Jahr wieder das Motto des *Zukunftstages für Mädchen und Jungen*. Der Schnuppertag für Schüler ab der fünften Klassenstufe findet am 23. April statt und auch unser Institut wird wieder über 40 Kinder zu Gast haben. Insgesamt zehn Abteilungen, Forschungsgruppen und Service-Einrichtungen haben ein spannendes Programm für den Vormittag vorbereitet.

Alle Plätze sind allerdings schon seit Wochen belegt. Das Interesse war wieder

so groß, dass die ersten Anmeldungen bereits vor Weihnachten eingingen und auch schon Vormerkungen für das nächste Jahr aufgenommen wurden.

Sollten Sie einen Schüler unabhängig von der Zukunftstagsorganisation der Presse- und Öffentlichkeitsarbeit am 23. April betreuen, bitten wir um eine kurze Nachricht, damit wir einen Überblick über die Gesamtzahl der Schüler haben.

Auf unserer Webseite finden Sie alle Informationen zum Zukunftstag unter [www.mpibpc.mpg.de/zukunftstag](http://www.mpibpc.mpg.de/zukunftstag). Fragen können Sie gerne an Elisa Schubert unter Tel. 1308 richten. (es)

## Next Future Day takes place soon

**T**his year's Future Day (*Zukunftstag für Mädchen und Jungen*) will take place on Thursday, April 23<sup>rd</sup>. Children from 10 years on are going to visit labs and workshops. Ten departments, research groups, and service facilities of-

fer more than 40 places to the girls and boys. They will spend the whole morning at the institute.

The interest has been huge again and, unfortunately, all the institute's places were assigned several weeks ago. (es)



## GWGDG Info

**S**eit Anfang März 2015 bietet die GWGDG mit dem Produkt **CrashPlan PROe** einen zusätzlichen Dienst im Bereich Backup an und reagiert damit auf die geänderten Anforderungen an das Backup von Endgeräten. Nach internen Tests und Vergleichen hat sich die GWGDG für dieses Produkt entschieden, da es zahlreiche Vorteile wie das attraktive Lizenzmodell, die einfache und intuitive Installation und Bedienung, hohe Datensicherheit sowie Kompatibilität mit allen gängigen Betriebssystemen bietet. Der vorerst für drei Jahre abgeschlossene Rahmenvertrag ermöglicht allen Kunden, **CrashPlan PROe** zu besonders günstigen Konditionen zu lizenzieren.

Die GWGDG stellt unter <http://etherpad.gwdg.de> einen **Etherpad-Service**

zur Verfügung. Etherpad ermöglicht die Bearbeitung eines Dokuments durch verschiedene Nutzer in Echtzeit. Die Installation befindet sich zurzeit noch im Testbetrieb, soll aber demnächst als neuer Dienst angeboten werden.

Aufgrund zunehmender **Spam- und Phishing-E-Mail-Vorfälle** führt die GWGDG erweiterte Senderrestriktionen für authentifizierte Benutzer des UNIX-Mailers [mailer.gwdg.de](mailto:mailer.gwdg.de) bzw. [mailer.mpg.de](mailto:mailer.mpg.de) ein. Zudem werden von extern eingehende Lesebestätigungen für Exchange-Benutzer unterbunden.

Für die Institute der Max-Planck-Gesellschaft standen bisher **Volumenlizenzenprogramme** der Firma Microsoft zur Verfügung, aus denen die Software kostengünstig beschafft und genutzt werden konnte. Diese Verträge sind

von Microsoft im letzten Jahr nicht mehr verlängert bzw. gekündigt worden.

Leider ist bei Smartphones eine umfangreiche Datensicherung noch immer keine Selbstverständlichkeit, weder bei den Smartphone-Herstellern noch im Bewusstsein der Anwender. **Helium Backup** bietet hier eine komfortable Möglichkeit, für Smartphones mit Android OS ein umfangreiches Backup von Apps und Daten erstellen können, ohne dass das Smartphone dafür gerootet sein muss.

Weitere Informationen finden Sie in den GWGDG-Nachrichten 3/2015. Alle Ausgaben der GWGDG-Nachrichten finden Sie unter [www.gwdg.de/gwdg-nr](http://www.gwdg.de/gwdg-nr)

Thomas Otto



# Short report on the Biology and Medicine Section meeting of the Max Planck Society

A general meeting of the Max Planck Society's (MPS) sections took place on February 19-20<sup>th</sup> in the Harnack-Haus in Berlin. As representative of the scientists at the MPI-BPC, I will briefly report on the relevant points of the BMS meeting.

Herbert Jäckle presented the new vocation of Directors for our institute. Because of the well-deserved retirement of Erwin Neher, efforts were made to find a new head for an upcoming department. In autumn of 2014, the institute and the BMS finalized a candidate and experts' opinions were obtained and presented before the BMS.

Consistent with a positive approval, an offer to the candidate will be made by the Max Planck President if the Senate of the MPS approves the election during its meeting in March. Since in the foreseeable future we expect new vacancies due to oncoming retirements, a new concept for the scientific orientation in our institute was presented. The BMS could understand the consequences and accepted the concept.

## Ombudsman for all BMS institutes elected

A matter of no less importance is the staffing of the BMS' ombudsman's office. With regards to a suspicion of scientific misconduct, the ombudsman needs to actively mediate. At our institute this position is delegated to Hans-Dieter Schmitt. In addition, there is one ombudsman for all institutes of the BMS. This ombudsman is an institute-independent contact person and is elected from among the scientific co-workers, the Directors, and the retired members at the institutes of the BMS. The section elected Gregor Eichele, Director at the MPI-BPC, for this position, who accepted.

## New employment rules for postdocs in summer

The situation of doctoral students and postdoctoral personnel has long been under discussion. This was not only due to the not so uniform standards (salary, supervision, and career development), but also in response to very negative media reports in the past. Contracts instead of stipends unify regulations for both students and postdoctoral employment which will be effective as of July 1<sup>st</sup>, 2015. From here on, only work contracts – no stipends for postdocs – are allowed. There are, however, some exceptions allowed whereby a guest program may deviate from the above discussed uniform rules. Such deviations also may not exceed three years' duration. Thus, within a period of three years, all doctoral and postdoctoral positions would become unified. This unification may be realized earlier within an institute depending on its financial possibilities. The MPS contributes 50 million euros per year which corresponds to our 5 per cent annual budget increase from the finances of the Federal Ministry of Education and Research. Then there is the problem of insurance. Most guest workers provided with stipends (the exceptions) are not covered under employers' liability insurance. Therefore, our guest workers must be made aware of a private insurance package to which the MPS can only provide 100 euros per month for the health insurance of the scholars.

## Animal experiments

Unfortunately, there were very negative reports concerning animal experiments in Max Planck Institutes in the media during the last year. In the MPI for Biological Cybernetics (Tübingen), the situation of employees became unbearable in the light of negative reports

of an undercover animal activist who was employed as an animal care taker. He provided photos and other in part falsified evidence for alleged offences which he passed on to the press. What followed were criminal court proceedings for employees and a Director of the institute concerning animal cruelty. The charges, however, were dropped and an independent and neutral commission certified good conditions in the institute's animal house, and no sign for animal abuse by the staff was found. The Secretary General of the MPS suggested that in order to be prepared for possible future events, a crisis management team would be established. It was repeatedly requested by section members that a professional public relation position is necessary which deals quickly and efficiently with such a crisis. Likewise, the effected employees will be supported and exonerated in such a situation.

## Presidential Committee deals with the history of the MPS after 1948

An interesting issue in the report of the President was his announcement of a new panel led by Jürgen Renn which deals with the history of the MPS. This panel follows the scheme of the panel which has examined the history of the Kaiser Wilhelm Society, created by the two former Presidents over a period of seven years. The President feels compelled to rapidly accommodate the negative impressions due to reports in the media concerning the book *Volk ohne Mitte* by the historian Götz Aly which was recently published on February 18<sup>th</sup>, 2015, only one day before the BMS meeting. It is expected that this new panel will take the opportunity to uncover and report the facts of what happened during the first decades of the MPS.

Dietmar Riedel

## IMPRESSUM

### Redaktionsleitung

Carmen Rotte (cr), Tel. 1304

### Redaktion

Carmen Rotte, Tel. 1304

Elisa Schubert (es), Tel. 1308

Frederik Köpper (fk), Tel. 1310

### Mitarbeit

Ulrich Kuhnt

### Layout

Elisa Schubert, Tel. 1308

Sandra Viebrans

### Titelbild

Patrick Cramer, Clemens Plaschka

### Fotos

Irene Böttcher-Gajewski, Tel. 1135

Peter Goldmann, Tel. 1423

### Druck

PR Druckerei Göttingen

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

Am Faßberg 11, 37077 Göttingen

Tel. +49 551 201-0

Fax +49 551 201-1222

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