



Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

alumni NEWS

2015



Cover Story

**Nobel Prize in Chemistry 2014
for Stefan Hell**

Research Reports

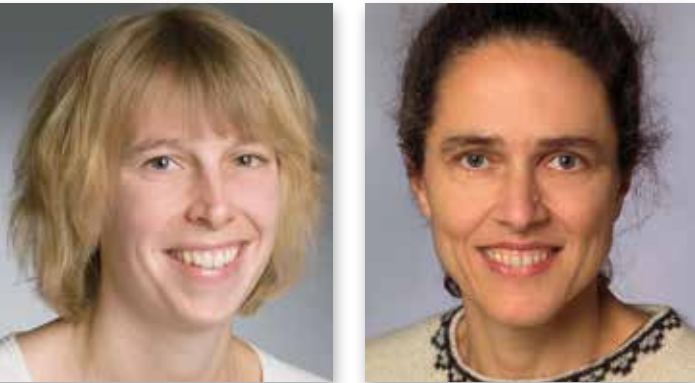
**Unraveling the true identity of
the brain of Carl Friedrich Gauss**

News from the institute

**Patrick Cramer and Melina
Schuh appointed as new
Directors**



INHALT / CONTENTS



Dear MPI-BPC Alumni,

For sure the outstanding event of the recent past at our institute was the announcement of Stefan Hell as winner of the Nobel Prize in Chemistry on October 8th 2014. What a great success for Stefan Hell, for the MPI-BPC, and for the Max Planck Society! The weeks and months following this day were busy for the physicist and filled with numerous interviews, invitations, and celebrations – among them the “Welcome back from Stockholm” party and the reception in the University Aula hosted by both the University and the institute. We cordially invite you to recall the events following the announcement on the first pages of this year’s *MPI-BPC Alumni News*.

From many fascinating scientific developments, achievements, and discoveries at the institute we have again selected a few highlights. Read in this issue how research groups led by Christian Griesinger at the MPI-BPC and Armin Giese of the LMU Munich have developed a chemical compound that slows down the onset and progression of Parkinson’s disease in mice. Accompany researchers of the *Biomedizinische NMR Forschungs GmbH* how they took a look inside a developing chicken’s egg and, for the first time, filmed hatching chicks in real time using magnetic resonance imaging. Be surprised about the puzzling story that preserved brain specimens of mathematician Carl Friedrich Gauss and Göttingen physician Conrad Heinrich Fuchs were mixed up – and this probably happened soon after their death in 1855. Things are now back in order thanks to Renate Schweizer.

And talking about surprises: Did you know that a paper – which has been cited by basically everybody working with proteins when using SDS PAGE – was authored by two MPI-BPC scientists, Klaus Weber and Mary Osborn? For the *MPI-BPC News* and *MPI-BPC Alumni News* the cell biologists told the

story behind their discovery and how they had established the method now routinely used in laboratories all over the world.

Two symposia honoring Nobel Laureate Erwin Neher, who had his 70th birthday in 2014, were held bringing together companions, current and former colleagues, as well as coworkers. And Manfred Eigen, winner of the Nobel Prize in Chemistry in 1967, finished his new book “From strange simplicity to complex familiarity”.

Further news of the institute include a novel fellowship program and the initiation of the Manfred Eigen Förderstiftung. In January this year, the Göttingen Campus held the second Science Night (*Nacht des Wissens*) providing the interested public with a glance at topics and scientific methods in the University and the other research institutions. One month later, in February this year, the Lower Saxony state government headed by Prime Minister Stephan Weil has met at the MPI-BPC honoring the institute for its outstanding research.

Last but not least, you may have looked twice by picking up the 2015 issue of the alumni newsletter. In cooperation with the design practice *Rothe Grafik* we have developed a more magazine-like style for the *MPI-BPC News* – and with some changes such as the cover page have adapted this to the *MPI-BPC Alumni News* as well. Similar to our institute newsletter, it is now also mostly bilingual.

We very much hope you will enjoy reading the alumni newsletter now even more!

Best regards,
Klaus Weber
Mary Osborn
Wolfgang Griesinger

Nobelpreis für Chemie 2014 für Stefan Hell / Nobel Prize in Chemistry 2014 for Stefan Hell

- 5 Ein großer Tag am Institut – Stefan Hell erhält den Chemie-Nobelpreis / A great day at the institute – Stefan Hell receives Nobel Prize in Chemistry
- 10 Lichtblicke in die Nanowelt / Nanoscopy with focused light
- 12 Die Nobelpreis-Verleihung in Stockholm / The Nobel Award Ceremony in Stockholm
- 14 Helle Willkommensfreude und eine gelungene Überraschung / A hell of a welcome at the institute
- 16 Nobelpreisträgertagung in Lindau / Nobel Laureate Meeting in Lindau

Berichte aus der Wissenschaft / Research reports

- 18 Gezinkte Gegenwehr im Kampf gegen Krankheitserreger / Scientists unveil secrets of an important natural antibiotic
- 21 Forscher bremsen Parkinson bei Mäusen aus / Putting the brakes on Parkinson’s disease
- 24 Live aus dem Hühnerrei / Live from the hen’s egg
- 28 Wahre Identität des Gauß-Gehirns aufgeklärt / Unraveling the true identity of the brain of Carl Friedrich Gauss
- 32 Eine Methode schreibt Geschichte / A method makes history
- 36 Schärfere Blick in die Proteinfabrik als je zuvor / Sharper view into the protein factory than ever before

Veranstaltungen / Events

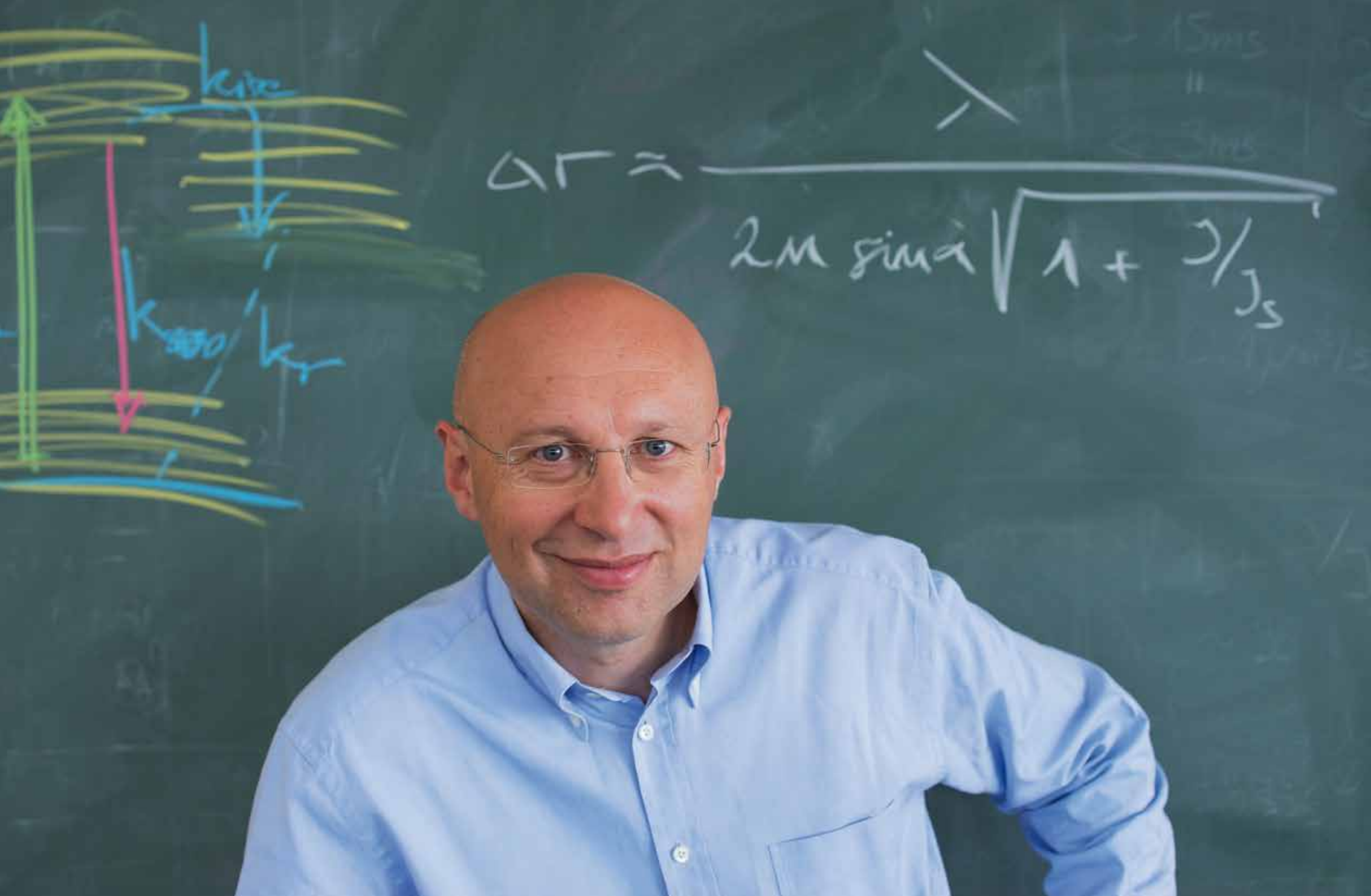
- 39 MPI für Dynamik und Selbstorganisation feierte 10-jähriges Jubiläum / MPI for Dynamics and Self-Organization celebrated its 10th anniversary
- 40 Zwei Ehrensymposien für Erwin Neher / Two symposia honoring Erwin Neher
- 42 Großer Andrang zur 2. Nacht des Wissens / Heavy rush at the 2. *Nacht des Wissens*
- 44 Landesregierung zu Besuch am Institut / Lower Saxony State Government visited the institute

Neues vom MPI-BPC und der Max-Planck-Gesellschaft / News from the MPI-BPC and the Max Planck Society

- 46 MANFRED EIGEN-FÖRDERSTIFTUNG ins Leben gerufen / MANFRED EIGEN-FÖRDERSTIFTUNG initiated
- 48 Review of Manfred Eigen’s newest book: From strange simplicity to complex familiarity
- 51 Neun Axolotl haben ihr Aquarium im Tierhaus bezogen / Nine axolotls moved into the Animal Facility
- 52 Alpakas wurden am Institut heimisch / Alpacas took up residence at the institute
- 55 Neues Gästeprogramm für Nachwuchsforscher / New Fellowship program started
- 55 Göttinger Literaturherbst steht wieder vor der Tür / *Göttinger Literaturherbst* to take place soon
- 56 Die Max-Planck-Gesellschaft erforscht ihre eigene Geschichte / The Max Planck Society is researching its own history

Personalien / People

- 57 Ehemaliger Direktor Leo De Maeyer verstorben / Former Director Leo De Maeyer has died
- 58 Patrick Cramer ist neuer Direktor am Institut / Patrick Cramer is new Director at the institute
- 58 Melina Schuh als Direktorin berufen / Melina Schuh appointed as new Director
- 60 Neue Forschungsgruppenleiter / New Research Group Leaders
- 62 Ausgezeichnet / Prizes and Awards



Ein großer Tag am Institut – Stefan Hell erhält den Chemie-Nobelpreis

Ein ruhiger Mittwochvormittag. Graue Wolken hängen am 8. Oktober 2014 über dem Faßberg. Im Sekretariat von Stefan Hell jedoch klingelt um Viertel nach elf ununterbrochen das Telefon. Schließlich kommt der Anrufer aus Stockholm durch. Staffan Normark von der Königlich-Schwedischen Akademie der Wissenschaften verkündet Stefan Hell, dass er mit zwei amerikanischen Kollegen den Nobelpreis in Chemie gewonnen hat.



Auf dem Podium (von links nach rechts): Carmen Rotte, Gregor Eichele und Stefan Hell.

Zuerst denkt man natürlich, das ist ein Scherz. Aber Staffan Normark versprach: 'Ich schicke gleich eine E-Mail, dass das kein Scherz ist'. Es dauerte ein bisschen, bis diese E-Mail ankam. Ich habe dann nach und nach realisiert, dass es wahr ist“, verrät der frisch gekürte Nobelpreisträger später. Diese Sensationsbotschaft musste er zunächst noch eine halbe Stunde für sich behalten.

Der erste, der am Institut wohl etwas ahnt, ist Mark Bates, Postdoktorand in der Abteilung *NanoBiophotonik*. Überraschend wird er von seinem Chef gebeten, Champagner zu besorgen. Ohne Fragen zu stellen spurtet er los – mit dem Gefühl, dass heute kein gewöhnlicher Tag werden wird.

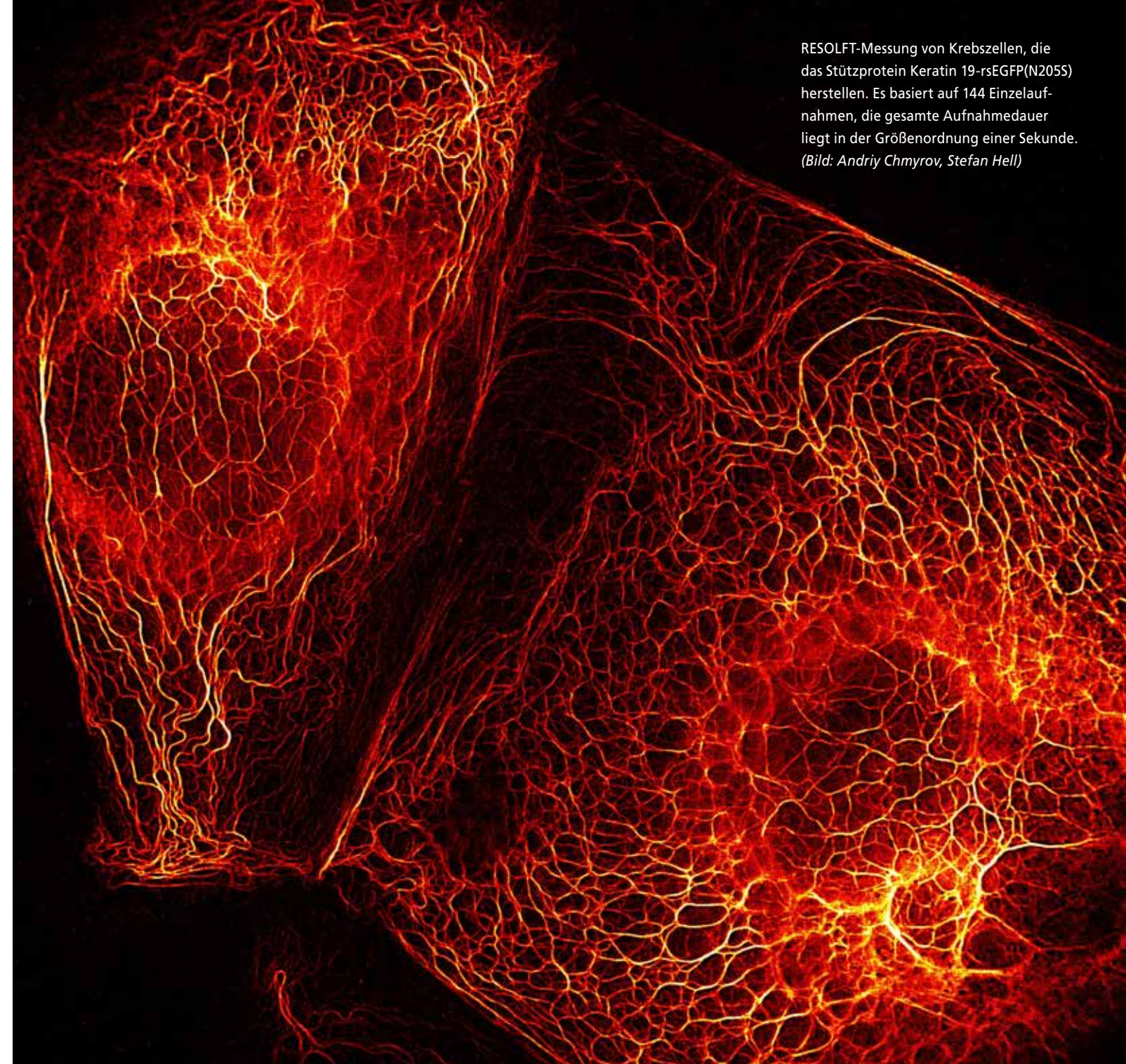
In der Pressestelle des MPI-BPC indes herrscht um 11:30 Uhr normaler Alltag. Für die Wissenschaftsreihe beim Göttinger Literaturherbst werden letzte Vorbereitungen getroffen. Um 11:40 Uhr klickt das Pressteam zum Live-Stream nach Stockholm, um auf dem Laufenden zu sein. Als Staffan Normark schließlich den zweiten Namen für den Chemie-Nobelpreis verliest, schnellt der Puls aller schlagartig in die Höhe: „Stefan W. Hell, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen“. Der Jubel in der Pressestelle ebenso wie im Sekretariat Hell währt nur kurz – zu schnell laufen die Telefone heiß.

Vor der Tür des Preisträgers versammeln sich umgehend zahlreiche Kollegen, Institutsmitarbeiter und Freunde, der Geräuschpegel geht hoch. Sie alle wollen gratulieren. Doch zunächst ist Stefan Hell nicht zu sprechen: Für das Nobelpreis-Komitee in Stockholm gibt er in seinem Büro ein Telefon-Interview, die Wartezeit vergeht quälend langsam. Im Sekretariat nebenan werden derweil ohne Pause Anrufe beantwortet. In aller Eile kann das Pressteam schließlich den Termin der Pressekonferenz abstimmen, der sich unter den Medien verbreitet wie ein Lauffeuer. Kamerteams und Zeitungsjournalisten machen sich umgehend auf den Weg nach Göttingen, der NDR möchte die Pressekonferenz sogar live übertragen. Jens Frahm und Erwin

Neher sind auf Bitte sofort bereit, auf dem Podium der Pressekonferenz zu sprechen und auch der Geschäftsführende Direktor Gregor Eichele wird gerade noch rechtzeitig vor seiner Dienstreise nach Leipzig abgepasst. Gegen 13 Uhr dann ein letzter Klick auf der Institutswebseite: Pressemitteilung, Bilder und Hintergrundmaterial sind online!

Gegen 14 Uhr heißt es auch in den Hörsälen aufatmen: Die Technik für die Pressekonferenz und das WLAN für die Journalisten funktionieren. Auch der Sekt ist kalt gestellt. Die Live-Schaltung in den Manfred-Eigen-Saal, der kurz vor Beginn der Pressekonferenz rekordverdächtig voll ist, klappt trotz der kurzen Vorwarnzeit. Nahezu die Hälfte der Institutsmitarbeiter ist dort versammelt und alle warten gespannt, was der frisch gekürte Nobelpreisträger berichten wird. Im Ludwig-Prandtl-Saal haben die rund 50 Journalisten derweil Mikrofone und Kameras vor dem Namensschild von Stefan Hell platziert. Dann geht ein Raunen durch den Raum: „Er kommt!“ Mit spontanem herzlichen Applaus wird Stefan Hell begrüßt. Nachdem er am Podium Platz genommen hat, ist minutenlang nur das schnelle Klicken der Kameras zu hören. Vom Interview-Marathon, der bereits hinter ihm liegt, ist Stefan Hell nichts anzumerken. Er lächelt, ist locker und entspannt. Mit viel Begeisterung und anschaulich beantwortet er im Laufe der Pressekonferenz die Fragen zu seiner Forschung und seiner Person. Ob er denn einen Tipp für den heutigen Nobelpreisträger habe, wird Erwin Neher, der den Medizin-Nobelpreis 1991 an das Institut geholt hatte, in der anschließenden Fragerunde von einem Journalisten gefragt. „Gutes Zeitmanagement“, lautet seine prompte Empfehlung, „aber da habe ich großes Vertrauen in Herrn Hell“.

Nach der Pressekonferenz beantwortet Stefan Hell weitere Fragen, schreibt zwischendurch Autogramme auf Pressemappen und lässt sich geduldig wieder und wieder fotografieren. Im Foyer drängen sich indes Journalisten und Institutsmitarbeiter. Mit Sekt und Orangensaft wird auf den



RESOLFT-Messung von Krebszellen, die das Stützprotein Keratin 19-rsEGFP(N205S) herstellen. Es basiert auf 144 Einzelaufnahmen, die gesamte Aufnahmedauer liegt in der Größenordnung einer Sekunde. (Bild: Andriy Chmyrov, Stefan Hell)

Nobelpreisträger angestoßen. Es gibt überall strahlende Gesichter, der eine oder andere kann noch gar nicht glauben, was da gerade passiert. Alle freuen sich mit dem Preisträger über den großen verdienten Erfolg.

Der besondere Spirit des Instituts ist noch deutlicher spürbar als sonst: Viele Kolleginnen und Kollegen aus dem GD-Office, dem IT & Elektronik- und MedienService, der Gästetage, der Technik und den Abteilungen haben sich an diesem Tag für *ihr* Institut eingesetzt und an einem Strang gezogen, damit alles rechtzeitig klappt.

Als sich der Nobelpreisträger schließlich mit Fernsteams und Fotografen im Schlepptau auf den Weg in seine Abteilung macht, um ein STED-Mikroskop zu zeigen, wird er mit donnerndem Applaus verabschiedet. Seine Rückrufe bei

verschiedenen Redaktionen im Laufe des späteren Nachmittags werden nicht nur in der *ZEIT*-Redaktion verblüfft und äußerst erfreut aufgenommen.

Um 20 Uhr knallen in der Abteilung Hell schließlich noch einmal die Champagner-Korken, der Preisträger feiert mit Mitarbeitern, Kollegen und Freunden. „Ich wusste, dass unser Forschungsfeld wichtig ist“, so Stefan Hell, „aber mit dem Nobelpreis kann man nicht rechnen.“ ■ Carmen Rotte

Hören Sie den Mitschnitt der Pressekonferenz auf unserer Webseite unter www.mpibpc.mpg.de/de/nobelprize_2014 Hier sehen Sie auch weitere Bilder des Tages.



A great day at the institute – Stefan Hell receives the Nobel Prize in Chemistry

A quiet Wednesday morning. Gray clouds are hanging low over the Fassberg hill on October 8th 2014. It is quarter past 11, and the phone in Stefan Hell's office is ringing non-stop. Finally, the caller from Stockholm is able to get him on the line. Staffan Normark from the *Royal Swedish Academy of Sciences* announces to Stefan Hell that, together with two American colleagues, he is being awarded the Nobel Prize in Chemistry.

At first, of course, you think this has got to be some sort of prank. But Staffan Normark promised me: 'I will send you an e-mail right after this call that this is no joke.' It took a while for the e-mail to arrive. Then it slowly dawned on me that all of this is really happening,"

revealed the newly elected Nobel Laureate later. Yet, he has to keep the sensational news to himself for another half an hour.

The first person at the institute to suspect that something is up is Mark Bates, postdoctoral fellow at the Department of *NanoBiophotonics*. He is surprised when his boss asks him to go buy some champagne. Without asking any questions he sprints off – sensing that today is no ordinary day.

Meanwhile, at 11:30 am, the MPI-BPC's public relations office is going about its daily business. Final preparations are being made for the scientific lecture series at the upcoming *Göttinger Literaturherbst*. At 11:40 am, the press team tunes in to the live stream to follow the event unfolding in Stockholm. When Staffan Normark finally reads out the name of the second Laureate to be awarded the Nobel Prize in Chemistry, everyone's hearts suddenly begin to race: "Stefan W. Hell, Max Planck Institute for Biophysical Chemistry, Göttingen". The excited cheers of the press team and in Stefan Hell's office are cut short – interrupted by the phones that immediately begin ringing incessantly.

Right away, a flock of colleagues, institute employees, and friends starts gathering in front of the Laureate's office, excited chatter fills the air. Everyone wants to congratulate him. Yet, Stefan Hell does not have time to talk just now: Sitting in his office, he is busy giving the Nobel Committee in Stockholm



Two Nobel Prize winners: Stefan Hell and Erwin Neher.

a telephone interview; an agonizing wait for the well-wishers outside. Next door, his office answers phone calls without a break. The press team hurries to schedule the press conference, news of which spread in the media like wildfire. Camera crews and newspaper editors rush to Göttingen; the North German Broadcasting Corporation (NDR) even wants to televise the press conference live. Upon request, Jens Frahm and Erwin Neher immediately agree to join the panel at the press conference, and also the Managing Director at that time, Gregor Eichele, can be reached just in time before he was due to leave for a business trip to Leipzig. Then, at about 1 pm, one last click on the institute's website: the press release, pictures, and background material are now online!

At around 2 pm, all people working busily in the general administration building can also finally breathe a collective sigh of relief: The technical equipment for the press conference works as planned. The free internet access for the journalists is available, and beverages are ready to be served. The live broadcast screened in the Manfred Eigen Hall – which is practically bursting at the seams before the start of the press conference – goes off without a hitch, despite the fact that everything needed to be organized on very short notice. Almost half of the institute's employees have gathered here, eagerly awaiting what the newly elected Nobel Laureate has to say. Meanwhile in the Ludwig Prandtl Hall, around 50 journalists have set up their microphones and cameras in front of Stefan Hell's name plate. Then a murmur goes through the crowd: "He's coming!"

Stefan Hell is greeted by a spontaneous and sincere round of applause. After he takes his seat on stage, the only sound to be heard for the next few minutes is the rapid clicking of camera shutters. Just by looking at him, you could not tell that by this time he has in fact already given countless interviews back to back. He smiles and is relaxed. During the course of the press conference, he enthusiastically and vividly answers

Stefan Hell gives an interview for the German television station NDR.

questions regarding his research and personal career. In the subsequent Q&A session, Erwin Neher – who himself had brought the Nobel Prize to the MPI-BPC back in 1991 – was asked whether he had any advice to impart on today's Nobel Laureate. "Good time management skills," the Nobel Laureate in Physiology or Medicine promptly responded. "But I know that with Stefan Hell there's no need to worry."

After the press conference, Stefan Hell answers further questions, gives autographs on press kits, and patiently poses for photo after photo. Meanwhile, journalists and institute employees are crowding into the foyer. Filling their glasses with sparkling wine or orange juice, they raise a toast to the Nobel Laureate. All faces in the crowd are beaming with joy, although some still cannot quite believe what just happened. Everyone is happy for the Laureate and his well-earned success. "I am proud to work at this institute" is a statement that can be heard several times. Numerous colleagues of the GD office, the IT & Electronics Service, the MediaService, the in house- and technical service as well as various departments immediately have been working together as a team to set up everything in time. The institute's special spirit is even more tangible than usual on that day – everybody is supporting *their* institute.

When the Nobel Laureate, with camera crews and photographers in tow, finally makes his way to his department to show them a STED microscope, the crowd bids him farewell with thunderous applause. Later that afternoon, the editorial staff at the weekly German newspaper *ZEIT* and a number of other media are very pleasantly surprised when Stefan Hell personally returns their calls, "as if nothing has happened".

At 8 pm, more champagne corks are popped as the Laureate finally has time to celebrate with his colleagues and friends. "I always knew that our field of research is important," says Stefan Hell, "but one cannot expect the Nobel Prize." ■

Carmen Rotte

Lichtblicke in die Nanowelt

Mit seiner Erfindung der STED (*Stimulated Emission Depletion*)-Mikroskopie, die er 1999 experimentell realisierte, hat Stefan Hell die Lichtmikroskopie revolutioniert. Herkömmliche Lichtmikroskope haben eine Auflösungsgrenze, die durch die Wellennatur des Lichts bedingt ist: Objekte, die weniger als 200 Nanometer (millionstel Millimeter) voneinander entfernt sind, können nicht mehr getrennt wahrgenommen werden. Die von Ernst Abbe entdeckte Auflösungsgrenze – in einer Jenaer Gedenkstätte in Stein gemeißelt – galt für mehr als ein Jahrhundert für praktisch unumstößlich. Auch die häufig in der Biologie und Medizin eingesetzte Fluoreszenzmikroskopie musste bisher vor dieser Grenze halt machen. Dabei werden Moleküle der Zelle mit fluoreszierenden Farbstoffen markiert und mit La-

mal besseren Detailschärfe im Vergleich zu herkömmlichen Fluoreszenzmikroskopen zu beobachten. „Ich hatte damals intuitiv gespürt, dass hier etwas noch nicht zu Ende gedacht wurde“, erinnert sich Stefan Hell.

Er und sein Team wenden mit dem STED-Mikroskop einen Trick an, um dem Phänomen der Lichtbeugung ein Schnippchen zu schlagen. Hierbei wird einem Strahl, der die Fluoreszenzmoleküle anregt, ein zweiter Lichtstrahl, der STED-Strahl, hinterhergesandt. Dieser bewirkt genau das Gegenteil: Er regt die Moleküle sofort ab und hält sie so dunkel. Damit der STED-Strahl aber nicht alle Moleküle abschaltet, hat er in der Mitte ein Loch. Dadurch werden Moleküle am Rand des Anregungs-Lichtflecks dunkel, wohingegen Moleküle im Zentrum ungestört leuchten können. Die Helligkeit des STED-Strahls kann so eingestellt werden, dass die Ausdehnung des Bereichs, in dem die Moleküle fluoreszieren können, beliebig verringert werden kann. Mit einem gegenüber dem klassischen Fokus typischerweise um einen Faktor zehn verengten fluoreszierenden Bereich wird die Probe abgerastert und somit ein Bild erstellt.

Doch nicht nur Momentaufnahmen sind mit dem neuen STED-Mikroskop möglich. Sogar Lebensvorgänge im Inneren lebender Zellen lassen sich damit „live“ mit Nanometer-Auflösung verfolgen. So gelang es dem Team um Stefan Hell, erstmals die Bewegungen von Botenstoff-Bläschen in einer

Nervenzelle in Echtzeit zu „filmen“ – mit 33 Bildern pro Sekunde und einer Auflösung von rund 70 Nanometern.

Mit seinen bahnbrechenden Arbeiten zu STED und weiteren damit verwandten Verfahren wie der 4Pi-Mikroskopie hat Stefan Hell in den vergangenen Jahren ein Fenster aufgestoßen, um weit in den Nanokosmos lebender Zellen vorzudringen. In der Erforschung von Krankheiten oder der Entwicklung von Medikamenten bietet die STED-Mikroskopie reichlich Potenzial, betont Stefan Hell. „Wenn sich direkt beobachten lässt, wie ein Medikament in der Zelle wirkt, könnte die Entwicklungszeit neuer therapeutischer Wirkstoffe enorm verkürzt werden.“ ■ Carmen Rotte

serlicht einer bestimmten Wellenlänge gezielt „angeschaltet“, sodass sie leuchten. Liegen die Moleküle enger beieinander als 200 Nanometer, verschwimmen sie allerdings auch hier zu einem verwaschenen Fleck. Für Biologen und Mediziner bedeutete dies eine massive Einschränkung – denn für sie sind weitaus kleinere Strukturen in lebenden Zellen interessant.

Der 51-jährige Physiker Stefan Hell hat als Erster einen Weg gefunden, die Abbesche Auflösungsgrenze von Lichtmikroskopen radikal zu unterlaufen – mit einem völlig neuen Konzept. Bei der von ihm erfundenen und zur Anwendungsreife entwickelten STED-Mikroskopie ist die Auflösung nicht länger durch die Lichtwellenlänge begrenzt. Dadurch ist es erstmals möglich, Strukturen in einer Zelle mit einer heute bis zu zehn-

Nanoscopy with focused light

With the invention of the STED (*Stimulated Emission Depletion*) microscopy experimentally realized by Stefan Hell in 1999, he has revolutionized light microscopy. Conventional light microscopes reach their resolution limit when two similar objects are closer than 200 nanometers (millionth of a millimeter) to each other because the diffraction of light blurs them to a single image feature. This limit discovered about 130 years ago by Ernst Abbe – and chiseled in stone in a memorial in Jena (Germany) – had been considered an insurmountable hurdle. The same limit by diffraction also applies to fluorescence microscopy which is frequently used in biology and medicine. For biologists and physicians, this meant a massive restriction – because for them the observation of much smaller structures in living cells is decisive.

“I intuitively felt that something has not been thought through thoroughly”

The 51-year-old physicist Stefan Hell was the first to radically overcome the resolution limit of light microscopes – with an entirely new concept. STED microscopy, invented and developed by him to application readiness, is the first focused light-microscopy method which is no longer fundamentally limited by diffraction. It allows an up to ten times greater detailed observation in living cells and makes structures visible that are much smaller than 200 nanometers. “Back then I intuitively felt that something has not been thought through thoroughly,” Stefan Hell recalls.

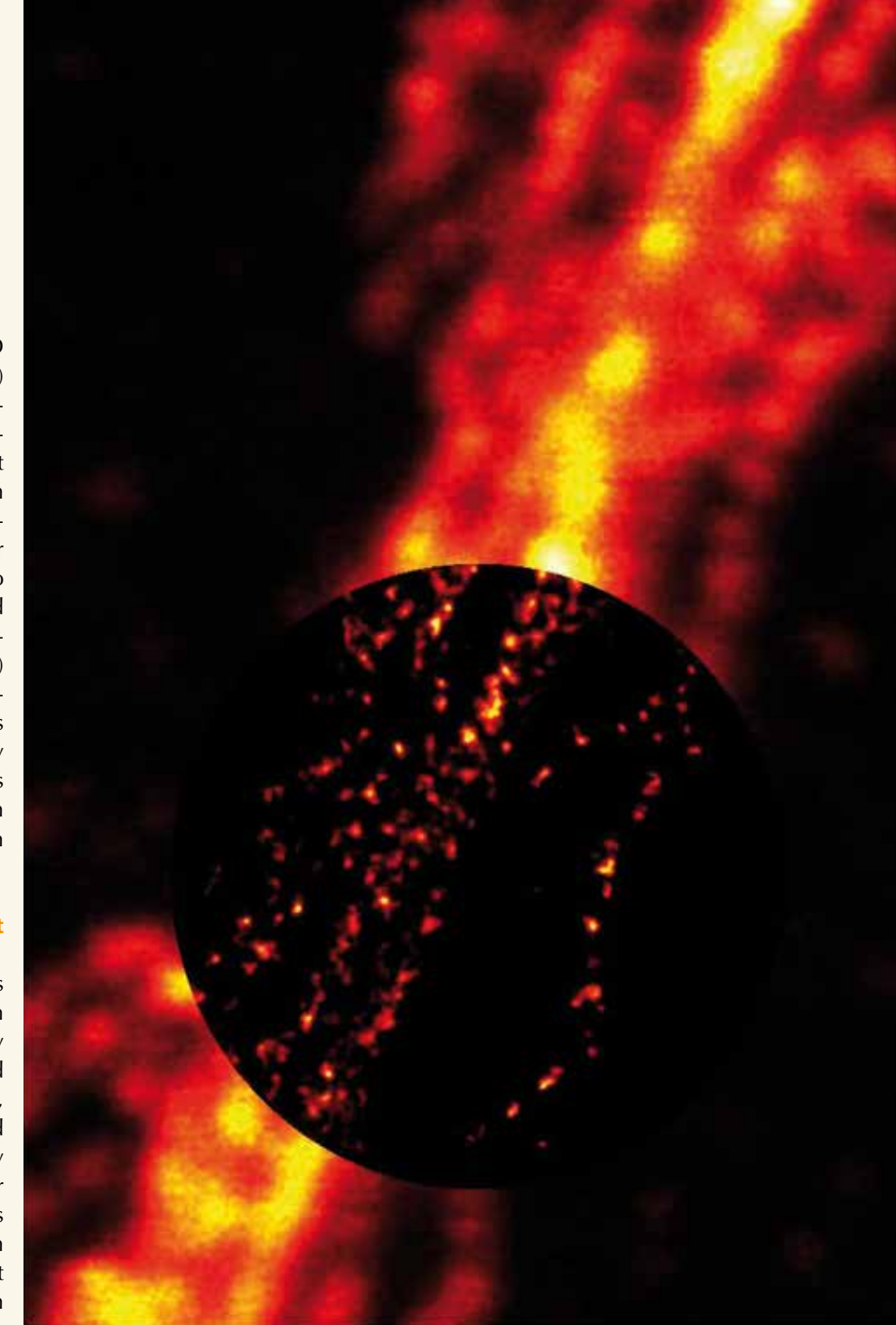
In order to overcome the phenomenon of light diffraction, he and his team apply a trick. The focal spot of the fluorescence excitation beam is accompanied by a doughnut-shaped “STED beam” that switches off fluorophores at the spot periphery, by effectively confining them to the ground state. In contrast, molecules at the doughnut center can dwell in the fluorescence “on” state and fluoresce freely. The resolution is typically improved by up to ten times compared with conventional microscopes, meaning that labeled protein complexes with separation of only 20 to 50 nanometers can be discerned. As the brightness of the STED beam is increased, the spot in which molecules can fluoresce is further reduced in size. As a consequence, the resolution of the system can be increased, in principle, to molecular dimensions.

By developing special fast recording techniques for the STED microscopy, Hell’s team further succeeded in recording fast movements within living cells.

They reduced the exposure time for single images in such a dramatic way that they could film in real-time the movements within living nerve cells with a resolution of 65 to 70 nanometers – a 3 to 4 times better resolution compared to conventional light microscopes.

With his work Stefan Hell has pushed open a door towards new insights into what happens on the molecular scale of life – a door which was believed for a long time to be non-existent. STED microscopy offers plenty of potential for research on disease or the development of drugs, Stefan Hell explains. “If one can directly observe how a drug affects the cell, the development time of new therapeutic agents could be reduced enormously.” ■ Carmen Rotte

The STED microscopy (circular inset image) provides approximately ten times sharper details of filament structures within a nerve cell compared to a conventional light microscope (outer image). (Image: Gerald Donnert, Stefan Hell)



Katrin Willig und Stefan Hell im Labor mit einem STED-Mikroskop-Versuchsaufbau.

Die Nobelpreis-Verleihung in Stockholm

Seit der Verkündung des Chemie-Nobelpreises am 8. Oktober 2014 hatte Stefan Hell zahlreiche Interviews gegeben und unzählige Glückwünsche beantwortet. Das magische Datum der Nobelpreis-Verleihung rückte näher, und der Physiker machte sich auf den Weg nach Stockholm.

Der Tag der feierlichen Verleihung, die traditionell am 10. Dezember stattfindet, dem Todestag des Preisstifters Alfred Nobel, begann für Stefan Hell früh. Noch vor acht Uhr stand das erste Interview mit Journalisten auf dem Programm – gefolgt von weiteren Medienterminen. Bei der anschließenden Generalprobe um zehn Uhr im Stockholmer Konzerthaus hieß es dann, den Ablauf der Zeremonie der Preisverleihung genau einzustudieren. An diesem hat sich seit der Verleihung der Nobelpreise an Manfred Eigen (1967) und Erwin Neher (1991) kaum etwas geändert. Dies gilt auch für die Kleiderordnung: Ein Frack ist Pflicht. Um 16 Uhr schließlich war es soweit.



(Bild: Anders Wiklund, REUTERS)

Als die Königliche Familie im prächtigen, mit unzähligen Blüten dekorierten Konzerthaus Einzug hielt, waren alle 2000 Plätze gefüllt. Zu den Gästen zählten neben der Familie des Chemie-Nobelpreisträgers auch enge Weggefährten und Kollegen, darunter Herbert Jäckle, Stefan Jakobs, Tom Jovin und Jürgen Troe. Auch Max-Planck-Präsident Martin Stratmann war der Einladung Stefan Hells nach Stockholm gefolgt.

Eine kleine Abweichung vom strengen Protokoll gab es allerdings zur Überraschung aller. Direkt an Stefan Hell gerichtet, beendete der Laudator für die Chemie-Nobelpreise, Måns Ehrenberg, seine auf Schwedisch gehaltene Rede mit den deutschen Worten: „Stefan, Dein Mut, auch in schwierigen Zeiten Deine Vision zu verfolgen, wird Generationen von zukünftigen Wissenschaftlern inspirieren“. „Das war für mich der bewegendste Moment der Nobelwoche“, sagte Stefan Hell später. Unter Fanfarenklängen überreichte König Carl XVI. Gustaf danach feierlich die Urkunden und die Nobelpreis-Medaillen an die drei Chemie-Nobelpreisträger.

Am Abend wurden die Festlichkeiten im Blauen Saal des Stockholmer Rathauses mit dem Nobel-Bankett fortgesetzt. Nach einem exklusiven Menü, stimmungsvollen Auftritten von Tänzern des Schwedischen Balletts und anregenden Gesprächen endete das Bankett ganz nach Tradition mit den Reden der Laureaten. Im Namen der drei Chemie-Nobelpreisträger dankte Stefan Hell spürbar gerührt für die große Ehre, die ihnen mit dem Preis erwiesen wurde. Er betonte noch einmal, dass Wissenschaft immer auch bedeute, das für unmöglich Gehaltene möglich zu machen. Lang anhaltender Applaus belohnte seine eindrucksvolle Bankett-Rede.

Anschließend wurde im Goldenen Saal des Rathauses weitergefeiert: bei Tanz und Musik auf der *Students Nobel Nightcap-Party*. ■ Carmen Rotte, Frederik Köpper

The Nobel Award Ceremony in Stockholm

Since the award announcement on October 8th 2014, Stefan Hell had given numerous interviews and responded to countless congratulations. The magic date of the Nobel Ceremony finally moved closer, and the physicist set off for Stockholm.

The day of the Award Ceremony, which traditionally takes place on December 10th, the anniversary of Alfred Nobel's death, started very early for Stefan Hell. The first interview with journalists was scheduled for before 8 in the morning – followed by further press appointments. Next, he continued on to the Stockholm Concert Hall at 10 am to attend the dress rehearsal, where the Laureates diligently practiced the Award Ceremony's order of events. Even the dress code on this special day is regulated by the honorable tradition. Just like the Nobel Laureates Manfred Eigen and Erwin Neher back in their days, a tailcoat is obligatory. At 4 pm, the special moment had come at last: As the Royal Family

entered the Concert Hall, which was decorated with countless flowers, the audience members had filled every last one of the 2,000 seats. In addition to his family, the guests accompanying Stefan Hell were close companions and colleagues of his, including Herbert Jäckle, Stefan Jakobs, Tom Jovin, and Jürgen Troe. Martin Stratmann, the President of the Max Planck Society, also accepted Stefan Hell's invitation to Stockholm.

To everyone's surprise, there was a slight deviation from the strict protocol. Addressing Stefan Hell directly, Måns Ehrenberg, who presented the Nobel Prizes in Chemistry, ended his Swedish laudatory speech with the German words: "Stefan, Dein Mut, auch in schwierigen Zeiten Deine Vision zu verfolgen, wird Generationen von zukünftigen Wissenschaftlern inspirieren" (Stefan, your courage to pursue your vision, even in difficult times, will inspire generations of future scientists). "For me, that was the most moving moment of

the entire Nobel Week," Stefan Hell later said. The fanfare sounded as King Carl XVI Gustaf ceremoniously presented all three Nobel Laureates in Chemistry with the Diplomas and Nobel Medals.

That evening, the festivities continued at the Nobel Banquet held in the Blue Hall of Stockholm's City Hall. With Princess Madeleine at his side, Stefan Hell proceeded into the ceremonial hall and was seated at the long banquet table reserved for the guests of honor. After an exquisite dinner, lively performances by dancers from the Swedish Ballet and inspiring

conversations, the banquet concluded with the traditional speech given by the laureates. On behalf of the three Nobel Prize Winners in Chemistry, a visibly moved Stefan Hell proclaimed how thankful they were for the great honor bestowed on them with this prize. He emphasized once again that science always also means making the seemingly impossible possible. His rousing banquet speech was rewarded with a long round of applause. The celebrations then continued in the City Hall's Golden Hall, where the guests enjoyed music and dance at the Students Nobel Nightcap Party. ■ Carmen Rotte, Frederik Köpper

Your Majesties, Your Royal Highnesses, Ladies and Gentlemen,

What a week, what a day, and what a night...!

I cannot imagine anything more exhilarating than to stand here this evening – also on behalf of my colleagues W. E. Moerner and Eric Betzig – thanking the Swedish Academy and the Nobel Foundation for the honor that has been bestowed upon us. We are so grateful to all who have supported us on our path and – above all – we feel very, very humbled.

Like all laureates, each of us three has his own road to this magnificent hall. Our personal stories have been quite different. Yet – we have much in common: passion for what we do, and fascination with things that cannot be done, or – let's say – things that cannot be done...supposedly. Erwin Schrödinger, who spoke at this banquet eighty-one years ago tonight, wrote: "It is fair to state that we are not going to experiment with single particles any more than we will raise dinosaurs in the zoo". Well, one of us, W. E., discovered just the opposite – single molecules can indeed be seen and played with individually. Now, ladies and gentlemen, what do we learn from this?

First, Erwin Schrödinger would never have gone on to write "Jurassic Park"... Second, as a Nobel Laureate you should say "this or that is never going to happen", because you will increase your chances tremendously of being remembered – decades later in a Nobel banquet speech.

And so, on to superresolution fluorescence imaging. According to the belief, molecules closer together than 200 nanometers could not be told apart with focused light. This is because, in a packed molecular crowd, the molecules shout out their fluorescence simultaneously,

causing their signal, their voices, to be confused. But, believe it or not, Eric found a way to discern the molecules by calling on each one of them individually, using a microscope so simple that he built it with a friend – in his living room.

As for myself, I never had that kind of patience. Calling on each molecule one by one? No way. I just told all of them to be quiet, except for a selected few.

Just keep the molecules quiet, and let only a few speak up... A simple solution to a supposedly unsolvable problem. It made the resolution limit history.

Now have a guess, where did this idea occur to me?

Not very far from here, actually: In a student dorm in Finnish Åbo – in what you may kindly call a living room.

So, what does it take, ladies and gentlemen, to end up standing here, telling you a story of important discoveries or improvements?

Well, you definitely need a living room. At the very least, you need a place to sleep. And when you fall asleep you may forget that others consider you too daring or too foolish.

But when morning comes, you would better find yourself saying: "I have so many choices of what to do or what to leave – every morning, every day. I better judge for myself, and go ahead and do it."

Because nothing is more powerful than an idea whose time has come – even if it came in a living room or to someone with a humble living.

And if you feel we'll never raise dinosaurs... Who knows? One day someone may be actually standing here – giving a banquet speech.

So, let us embrace a culture that addresses problems deemed impossible to solve – and let us now honor those who will do so with a toast.

Skål!

Stefan Hell's banquet speech



Helle Willkommensfreude und eine gelungene Überraschung

Einen Tag nachdem Stefan Hell aus Stockholm zurückgekehrt war, feierten die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter am Institut den Nobelpreisträger mit einer ausgelassenen Überraschungsparty. 450 blau-goldene Ballons sorgten am 18. Dezember 2014 für eine stimmungsvolle Kulisse, als Stefan Hell verblüfft das Foyer betrat.

Eigentlich sollte es nur eine Tasse Kaffee geben. MPG-Präsident Martin Stratmann, Gregor Eichele und Herbert Jäckle hatten Stefan Hell unter diesem Vorwand am Nachmittag des 18. Dezember in die Espressobar eingeladen. Der Kaffee war jedoch schnell vergessen, als der Nobelpreisträger sah, was wirklich im Foyer auf ihn wartete. Jazz-Klänge des Trios *Jazz deluxe* erfüllten den Eingangsbereich, hunderte Kolleginnen und Kollegen standen mit Luftballons Spalier und applaudierten minutenlang. Die Überraschung war gelungen – alle freuten sich mit Stefan Hell über die große Auszeichnung.

Mit Plakaten und Bannern wie „Und es wurde Hell“ und „Welcome Back“ empfingen die Institutsmitarbeiter den Forscher. Unzählige blaue und goldene Luftballons mit Glückwunsch und Nobel-Emblem stiegen in die Höhe, als der überraschte Preisträger seinen Dank an alle richtete: „Der Nobelpreis wäre nicht möglich gewesen ohne dieses Institut. Ich

darf an einer der besten Forschungseinrichtungen der Welt mit super Kollegen arbeiten.“ Die Werkstätten, die Verwaltung, die Allgemeinen Dienste – alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter hätten daran ihren Anteil. „Hier wird einem jeder Wunsch von den Augen abgelesen und kompetent umgesetzt – beste Voraussetzungen, um Spitzenforschung zu machen“, so Stefan Hell.

Der aus München angereiste Martin Stratmann hatte zuvor mit begeisterten Worten erklärt, Stefan Hell könne stolz auf seine Leistung und sein Team sein. „Das ist bereits der dritte Nobelpreis für das Institut. Das kann kein statistischer Ausreißer mehr sein.“ Ginge man nach den Zeitpunkten der Nobelpreise, müsse nach den Jahren 1967, 1991 und 2014 in etwa 25 Jahren ein Forscher der nächsten Generation wieder den Nobelpreis holen – wenn das kein Ansporn für die Wissenschaftler am Institut ist! ■ Elisa Schubert

A hell of a welcome

The day after Stefan Hell's return from Stockholm, the institute's staff celebrated the Nobel Laureate with a surprise party on December 18th 2014. 450 blue-and-golden balloons created a great atmosphere when an astonished Stefan Hell entered the foyer.

Jazz sounds of the trio *Jazz deluxe* filled the entrance area, hundreds of colleagues holding balloons formed a guard of honor and applauded for minutes. A great surprise – everyone shared Stefan Hell's delight about the outstanding award.

With posters and banners such as “Und es wurde hell” (“and it became light”) and “welcome back” the staff greeted the researcher. Countless blue and golden balloons with congratulations and the Nobel emblem rose into the air when the surprised awardee gave his thanks to everyone: “The Nobel Prize would not have been possible without this institute. I am lucky to work at one of the world's best research institutions with superb colleagues.” The workshops, the administration, the general service – all employees had their share, he said. “Here, people anticipate your every wish and translate it competently – best prerequisites to do top-level research.”

With enthusiastic words Max Planck President Martin Stratmann had beforehand stated that Stefan Hell could be proud of his accomplishment and his team. “This is the institute's third Nobel Prize already. That cannot possibly be a statistic outlier.” If one followed the dates of the Nobel Prizes, after 1967, 1991, and 2014, a researcher of the upcoming generation could be expected to gain the Nobel Prize in about 25 years, the President said. This certainly is an incentive to the scientists at the institute! ■ Frederik Köpper



(Picture: Fotolia, Manuel Schönfeld)



Nobel Prize winners and students of the institute joined *Lindau Nobel Laureate Meeting*

More than 650 young researchers and 65 Nobel Laureates came together end of June 2015 in the beautiful city of Lindau on Lake Constance to share their passion for research and discuss some of the interesting points at the intersection of science and society. The impressive number of participants from 88 countries and diverse disciplines proved the saying of Federal President Joachim Gauck that science erases borders and connects people in the best manner.

Our institute was presented by inspiring lectures of Stefan Hell on *The resolution revolution* and Erwin Neher on *Ion channels and their discovery, function, and roles in diseases*.

It is the personal experience in doing research and following one's dreams that made these, as well as many other lectures, authentic and motivating. Apart from scientific talks, this meeting hosted panel discussions on a given topic and individual discussions with the Laureates. During these discussions, young scientists could ask more detailed questions, exchange their ideas, and ask the Laureates for advice on how to further pursue the academic career. Besides scientific lectures and discussion sessions, formal events made the participants familiar with the opportunities both in different countries as well as in diverse research-based companies.

Along the lines of this meeting's title, *the quest for interdisciplinarity* was the major discussion where Eric Betzig, Martin Chalfie, Steven Chu, Stefan Hell, and William Moerner shared their views and personal experiences. Although all of them had a unique path through science, they all agreed that interdisciplinarity is not itself a goal but rather a consequence of putting the strengths together to solve a certain problem and to understand a special phenomenon. The key ingredient to achieve interdisciplinarity is a strong and stimulating communication among peers.

One of the other topics discussed in several sessions was the food supply to the constantly growing world's population. Newest estimates of the UN suggest that human population

could rise up to 13 billion people until 2100. Providing sufficient food and potable water to everyone will be a challenge that needs to unite not only scientists, but also social activists and policy makers. In large parts of the world, genetically modified crops are still seen as a taboo, rapid globalization and fast life-style enhances the fast-food culture with high consumption of sugar and meat. Scientific projects aiming at producing highly nutritional food in high yields should be balanced with the ecological need for plant diversity.

»Aim high, stay grounded!«

Stefan Hell, Nobel Laureate in Chemistry 2014

Along with the nutritional increase, a large discussion point during the meeting were renewable energies and climate change. Interestingly, even among the Nobel Laureates there are quite opposing attitudes on the extent of climate change.

On one side Steven Chu, who also led the Department of Energy during Obama's first administration, advocated for the need to switch to more climate-friendly energy sources. In a raw opposite view, Ivan Giaever explained that the scientific evidence on global warming is rather modest and does not justify the large amount of money invested in the development of alternative energy.

In any case, a large number of Nobel Laureates, who attended the 2015 Lindau Meeting, jointly prepared and signed

Representing the *Göttingen Campus*: Natalia Korniy, Natalia Naumenko, Stefan Hell, Ingrid-Cristiana Vreja, Dragomir Milovanovic, Eva-Maria Neher, Erwin Neher, and Mahdokht Kohansal Nodehi (from left to right). Seychelle Vos and Dragomir Milovanovic (right picture) were fellows of the Max Planck Society. Mahdokht Kohansal Nodehi and Natalia Korniy were fellows of the *Bayer Science & Education Foundation*. (Pictures: Dragomir Milovanovic)



The Mainau Declaration 2015 recognizing the threat of climate change and need to focus on alternative energy sources.

Above the mentioned topics, an ever increasing number of reports on scientific achievements in media requires to revisit scientific education in the context of today's society. Here, we have two distinct aspects: education of scientists and teaching science to the general public. While the first aspect is undergoing a dramatic boost with the new educational tools, the education of science to a broad audience is lagging behind. In many classrooms creationism is still taught, denying evolution. Different religious aspects are put ahead of scientific facts. Scientists should be more engaged in communicating their research to a general audience. There should also be more involvement in continuous education of journalists on emerging scientific technologies such as the recent example of human genome editing.

Overall, the meeting was a true think-tank on different scientific pathways that one may undergo, the different aspects of scientific exchange to reach a deeper understanding of scientific problems, and the need for a strong communication within and outside the inner scientific circles to join forces for finding solutions to the emerging challenges of our world. In that light we fully agree with the meeting's motto that scientists should *stay inspired, educated, and connected!* ■

Mahdokht Kohansal Nodehi, Dragomir Milovanovic

Quotes from the meeting

"This meeting was a truly unique opportunity to meet so many motivated and outstanding people who have different paths but share the same goal."

Mahdokht Kohansal Nodehi

"The meeting not only provides the unique opportunity for young scientists to meet with Nobel Laureates but also allows for intense cross-talk between the disciplines of physics, chemistry, and medicine. Stepping outside of ones respective field and engaging with another provides a means to critically assess one's general research direction to find alternative methods to attack a specific problem."

Seychelle Vos

"For me, the Lindau meeting was an immense fountain of knowledge, a blossoming garden of ideas, and an incredible source of motivation and inspiration."

Natalia Korniy

"I enjoyed 'practicing the language' of other scientific fields and of diverse cultures which many of the fellow participants came from. It was also beautiful realizing that Nobel Laureates and young scientists are truly streaming to the critical, knowledge-based society that embraces differences at all levels."

Dragomir Milovanovic

Gezinkte Gegenwehr im Kampf gegen Krankheitserreger

Antibiotika gibt es nicht nur auf Rezept. Auch unser eigener Körper produziert wirksame Substanzen, um Bakterien, Pilze und Viren in Schach zu halten. Ein internationales Forscherteam aus Göttingen, Tübingen, Edinburgh und Strasbourg hat Anfang 2013 die Struktur eines wichtigen körpereigenen Antibiotikums namens Dermcidin Atom für Atom aufgeklärt. Zu einer hochwirksamen Waffe im Kampf gegen Tuberkulose-Erreger und andere gefährliche Angreifer machen es seine besonderen Eigenschaften, haben die Wissenschaftler herausgefunden. Ihre Erkenntnisse könnten dazu beitragen, neue Antibiotika zu entwickeln, die auch multiresistente Bakterien erfolgreich bekämpfen. (*Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 20. Februar 2013*)

Wenn uns der Schweiß ausbricht, hat das sein Gutes. Er verteilt dabei hochwirksame Antibiotika auf der Haut, die uns vor Krankheitserregern schützen. Wird unsere Haut durch einen Kratzer, einen Schnitt oder einen Mückenstich verletzt, töten in den Schweißdrüsen produzierte Wirkstoffe wie Dermcidin gefährliche Eindringlinge schnell und wirksam ab. Solche sogenannten antimikrobiellen Peptide (AMPs) sind gängigen Antibiotika in einem wichtigen Punkt sogar weit überlegen. Krankheitserreger können nicht innerhalb kurzer Zeit resistent dagegen werden. Die Resistenzbildung verhindern AMPs wirkungsvoll, indem sie gezielt die Achillesferse der pathogenen Angreifer attackieren: Sie durchlöchern ihre lebenswichtige Hüllmembran, und diese können die Erreger

nicht ohne Weiteres verändern. AMPs bergen daher großes Potenzial für eine neue Generation von Antibiotika.

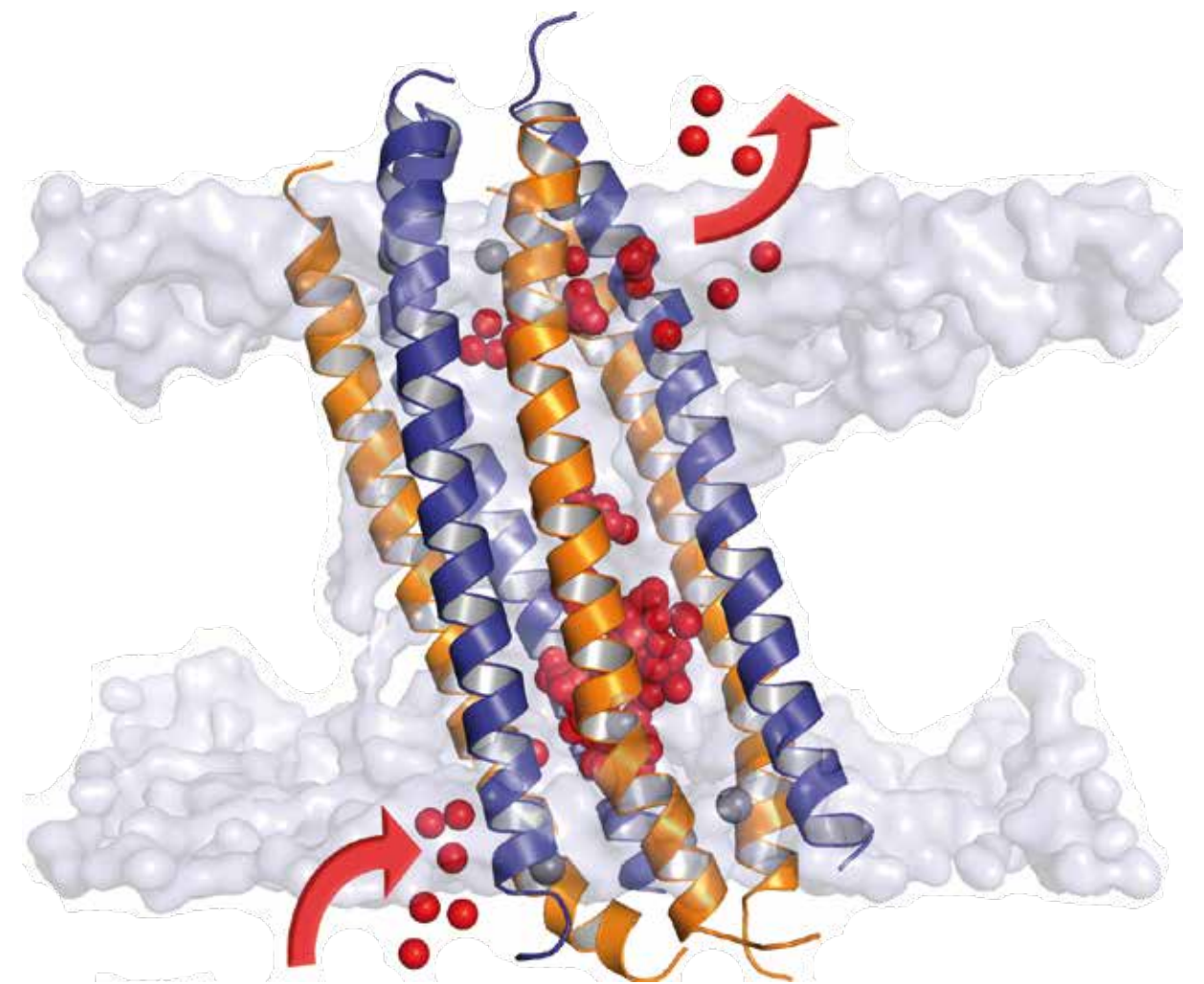
1700 körpereigene AMPs

„Doch um solche Wirkstoffe maßzuschneidern, müssen wir zunächst im Detail verstehen, wie körpereigene Antibiotika die Krankheitserreger erfolgreich matt setzen. Obwohl bisher 1700 solcher Peptide entdeckt wurden, wissen wir nur sehr wenig über ihre Form und Funktion“, betont Bert de Groot, Leiter der Forschungsgruppe *Computer-gestützte biomolekulare Dynamik* am MPI-BPC. Gemeinsam mit Kollegen aus Edinburgh (Großbritannien), Tübingen, Strasbourg (Frankreich) und Göttingen hat er erstmals in atomarem Detail aufgeklärt, was Dermcidin zu einer wahren Wunderwaffe im Kampf gegen gefährliche Erreger macht.

Wissenschaftler wissen seit Längerem, dass Dermcidin im sauer-salzigen Schweiß gespalten und dadurch aktiviert wird. Das aktive Dermcidin-Peptid bildet dann, stabilisiert durch die im Schweiß vorkommenden Zinkionen, winzige Kanäle durch die Hüllmembran der Krankheitserreger und durchlöchert sie quasi. In der Folge strömen Wasser und Ionen unkontrolliert durch die Hüllmembran. Wasserhaushalt und Transportvorgänge der Mikroorganismen geraten außer Kontrolle, sie sterben langsam ab.

Dermcidin attackiert Achillesferse

Durch den kombinierten Einsatz der Röntgenkristallografie und der Festkörper-NMR-Spektroskopie konnten Forscher um Cornelius Zeth am MPI für Entwicklungsbiologie in Tübingen und Burkhard Bechinger an der Universität Strasbourg jetzt Atom für Atom aufklären,



Das aktive Dermcidin ist ein Kanalprotein mit außergewöhnlich hoher Ionendurchlässigkeit und Anpassungsfähigkeit. Diese Eigenschaften könnten es zu einem wirkungsvollen Breitband-Antibiotikum machen. (Bild: Bert de Groot)

wie dieser Kanal aufgebaut ist. Wie sie herausfanden, ist er außergewöhnlich lang, durchlässig und anpassungsfähig. Er bildet damit eine völlig neue Klasse von Membranproteinen.

Mithilfe aufwendiger Computersimulationen schaute das Team um Bert de Groot dem aktiven Dermcidin gewissermaßen „bei seiner Arbeit“ zu. Zur Überraschung der Göttinger Forscher durchquerten die Ionen den Kanal auf ganz ungewöhnliche Weise. Der Chemiker Ulrich Zachariae erklärt: „Man sieht bei unseren Simulationen sehr schön, dass der Kanal schief in der Membran sitzt. Dadurch nutzen Ionen auch den ‚Seiteneingang‘. So können mehr Ionen gleichzeitig den Kanal durchqueren.“ Die Simulationen liefern damit eine Erklärung für die hohe Ionendurchlässigkeit des Kanals, die Claudia Steinem von der Universität

Göttingen in elektrophysiologischen Experimenten messen konnte. Claudia Steinems Ergebnisse zeigen auch: Ohne Zinkionen versagt die Wunderwaffe ihren Dienst. Nur wenn Zinkionen und Dermcidin miteinander wechselwirken, bilden sich in der Membranhülle funktionsfähige Kanäle. Verhinderten Wissenschaftler diese Wechselwirkung durch Mutation eines bestimmten Bausteins im Dermcidin (einem sogenannten Histidin-Aminosäurerest), bildete sich kein ionendurchlässiger Kanal. Dermcidin kann sich zudem äußerst wandelbar verschiedenen Membrantypen anpassen. „Dies könnte erklären, warum das aktive Dermcidin ein solch effizientes Breitband-Antibiotikum ist und Bakterien wie Pilze gleichermaßen bekämpfen kann. Es wirkt gegen viele bekannte Krankheitserreger wie den Tuberkulose-Erreger *Mycobacterium tuberculosis*

oder *Staphylococcus aureus*“, erläutert der Chemiker Bert de Groot.

Insbesondere multiresistente Stämme von *Staphylococcus aureus* werden zu einer wachsenden Gefahr in Krankenhäusern. Sie sind gegen die gängigen Antibiotika unempfindlich und deshalb nur schwer zu bekämpfen. Laut Robert-Koch-Institut waren 1976 gerade einmal zwei Prozent der *Staphylococcus*-Bakterien gegen Antibiotika resistent. Allein bis 2009 stieg der Anteil auf knapp 22 Prozent. Infektionen mit diesem Krankheitserreger können zu lebensbedrohenden Erkrankungen wie Blutvergiftung und Lungenentzündung führen. Das internationale Forscherteam hofft, dass sich mit ihren Erkenntnissen eine neue Klasse von Antibiotika entwickeln lässt, mit der sich solch gefährliche Krankheitserreger erfolgreich bekämpfen lassen. ■ Carmen Rotte

Scientists unveil secrets of an important natural antibiotic

Antibiotics are not only available on prescription. Also our own body produces efficient substances to fend off bacteria, fungi, and viruses. An international team of scientists from Göttingen, Edinburgh, Tübingen, and Strasbourg has been able to resolve the atomic structure of an important natural antibiotic called dermcidin in 2013. Its unique properties make it a highly efficient tool to fight tuberculosis germs and other dangerous bugs. The results could contribute to the development of new antibiotics that control multi-resistant bacteria. (*Proceedings of the National Academy of Sciences USA, Februar 20th 2013*)

Breaking out in sweat not only regulates our body temperature. Sweat also spreads highly efficient antibiotics on our skin, which protect us from dangerous bugs. If our skin becomes injured by a small cut, a scratch, or the sting of a mosquito, antibiotic agents secreted in sweat glands such as dermcidin rapidly and efficiently kill invaders. In one important aspect, these so-called antimicrobial peptides (AMPs) are even superior to traditional antibiotics: The germs are not capable of developing resistance against them in a rapid fashion. AMPs efficiently prevent this by attacking the Achilles' heel of the pathogens: The antibiotics pierce their cell membrane, which microbes cannot easily modify. Therefore, AMPs have great potential to form a new generation of antibiotics.

1700 natural AMPs

"But in order to tailor these therapeutic agents, we first need a detailed understanding of how these natural antibiotics control bugs. Although about 1700 such peptides have been detected so far, we only know very little about their structure and function," says Bert de Groot, head of the Computational Biomolecular Dynamics group at the MPI-BPC. Together with colleagues from Göttingen, Edinburgh (United Kingdom), Tübingen, and Strasbourg (France) he elucidated, for the first time, what turns dermcidin into such an efficient weapon in the battle against dangerous bugs. Scientists have known

for some time that dermcidin is cleaved in salty, slightly acidic sweat and thus becomes activated. The active peptide then forms tiny channels perforating the cell membrane of microbes, which are stabilized by zinc ions present in sweat. As a consequence, water and ions uncontrollably flow across the membrane, and the cell's homeostasis and transport processes across the membrane get out of control, eventually leading to the microbes' death.

Dermcidin attacks Achilles' heel

Through a combination of X-ray crystallography and solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy, scientists around Kornelius Zeth at the MPI for Developmental Biology in Tübingen and Burkhard Bechinger at the University of Strasbourg were able to elucidate the atomic structure of this channel. They found that it is unusually long, highly permeable, and adaptable. It thus represents an entirely new class of membrane proteins.

Aided by extensive computer simulations, Bert de Groot's team watched the channel as it performs its action. Surprisingly, the ions traversed the channel along a very unusual pathway. As chemist Ulrich Zachariae explains: "Our simulations show that the channel sits in the membrane with a tilt. This enables ions to take the 'side entrances', too, and so more ions can cross the pore at the same time." The simulations could thus explain the high permeation rate of the channel measured in electro-

physiological experiments by Claudia Steinem at the University of Göttingen. Claudia Steinem's results also demonstrate that, without zinc ions, the antibiotic fails to perform. Only when zinc and dermcidin act synergistically, channels across the membranes are formed. When the scientists inhibited this interaction through mutation of a certain building block in dermcidin (a histidine amino acid), channel formation was blocked.

What is more, dermcidin can adapt to extremely variable types of membranes. "This could explain why active dermcidin is such an efficient broad-spectrum antibiotic fending off bacteria and fungi at the same time. It is active against many well-known pathogens such as *Mycobacterium tuberculosis*, the causative agent of tuberculosis, or *Staphylococcus aureus*," Bert de Groot explains. Multi-resistant strains of *Staphylococcus aureus*, in particular, have become an increasing threat for hospital patients. They are insensitive towards common antibiotics and, therefore, are highly difficult to treat. According to the Robert Koch Institute in Berlin, merely two percent of *Staphylococcus* bacteria showed antibiotic resistance in 1976, while their proportion had risen to 22 percent by 2009. *Staphylococcus aureus* infections can lead to life-threatening diseases like sepsis and pneumonia. The international team of scientists hopes that their results can contribute to the development of a new class of antibiotics that is able to attack such dangerous germs. ■

Ulrich Zachariae, Carmen Rotte

Forscher bremsen Parkinson bei Mäusen aus

Wissenschaftlerteams um Armin Giese von der LMU München und Christian Griesinger vom MPI-BPC haben Anfang 2013 eine chemische Substanz entwickelt, die die Parkinson-Erkrankung in Tests an Mäusen verzögern kann. Die Ergebnisse sind sehr vielversprechend. Die Forscher hoffen, dass es auf diesem Weg möglich wird, Parkinson ursächlich zu behandeln und so die Krankheit zu stoppen. (*Acta Neuropathologica, 19. April 2013*)

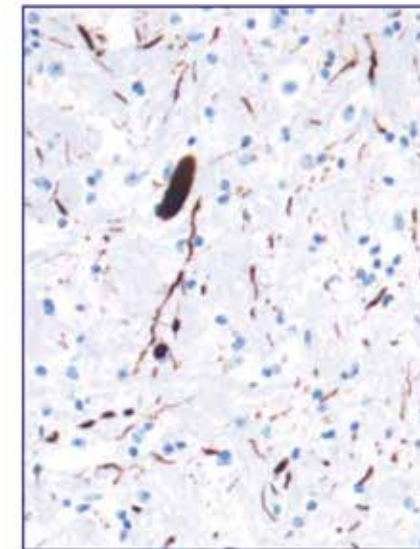
Die Parkinson-Krankheit beginnt schleichend. Dem amerikanischen Filmstar Michael J. Fox zuckte plötzlich bei Dreharbeiten der kleine Finger der linken Hand. Er überspielte es jahrelang erfolgreich. Typischerweise breitet sich das Zittern weiter aus, Muskeln werden steif, die Bewegungen verlangsamen sich. Mehr als drei Millionen Menschen sind weltweit davon betroffen, über 200.000 allein in Deutschland, so die Schätzung der Deutschen Parkinson Vereinigung. Damit ist Parkinson nach Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung.

In den meisten Fällen tritt Parkinson bei Menschen zwischen 50 und 60 Jahren erstmals auf. Die Dopamin-produzierenden Nervenzellen in der Substantia nigra (einer Struktur im Mittelhirn) gehen zugrunde. Unter dem Mikroskop werden auffallende Ablagerungen verklumpeter Synuclein-Proteine im Gehirn sichtbar. In der frühen Phase lagern sich zunächst wenige Alpha-Synucleine zu sogenannten Oligomeren zusammen. Diese scheinen stark neurotoxisch zu wirken. Werden beim Menschen die ersten Symptome sichtbar, sind fatalerweise zumeist bereits mehr als die Hälfte der krankheitsrelevanten Nervenzellen abgestorben. Wissenschaftler forschen daher an verbesserten Methoden zur Früherkennung der Krankheit. Medikamentös können die Ursachen von Parkinson bisher nicht behandelt werden. Genau hier setzt die Arbeit der Forscher-Teams um Armin Giese und Christian Griesinger an.

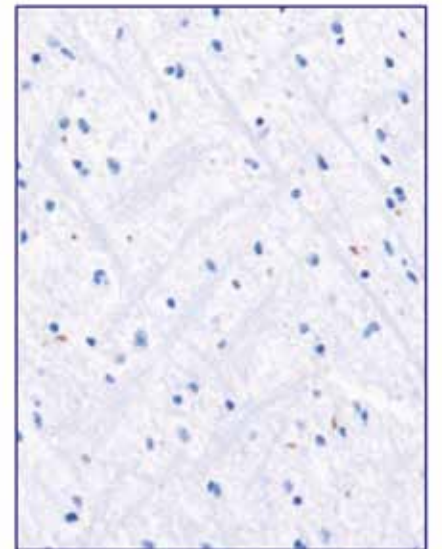
Substanz Anle138b hält Krankheit auf

Die Wissenschaftler haben jetzt einen Wirkstoff entwickelt, der in Tests an Mäusen das Fortschreiten der Proteinablagerungen und der Nervenzellschädigung in bisher nicht erreichtem Ausmaß verzögert und die krankheitsfreie Phase verlängert. „Das Besondere an unserer neuen Substanz ist, dass sie erstmals direkt an den Oligomeren ansetzt und ihre Bildung hemmt“, erläutert Christian Griesinger, Leiter der Abteilung *NMR-basierte Strukturbiologie* am MPI-BPC. Die Entdeckung dieses Moleküls ist das Ergebnis jahrelanger Arbeit. „Der Schlüssel zum Erfolg war es, die Kompetenzen ganz unter-

Synuclein-Ablagerung



+ anle138b



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

schiedlicher Fachrichtungen zu bündeln. An der Entwicklung dieses Wirkstoffs waren Biologen, Chemiker, Mediziner, Physiker und Tiermediziner beteiligt“, sagt Armin Giese, Leiter einer Forschungsgruppe am Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung der LMU München. Rund 20.000 wirkstoffartige Substanzen testeten die Mitarbeiter um Armin Giese systematisch darauf, ob sie die Bildung krankheitstypischer Proteinverklumpungen verhindern können. Ihr Screening basiert auf einer äußerst empfindlichen Laser-Methode, die der Mediziner Giese vor Jahren bei Nobelpreisträger Manfred Eigen am MPI-BPC entwickelt hat. Schon in der ersten Stufe fanden sich unter den getesteten Molekülen einzelne interessante Kandidaten. Eine Substanz erwies sich schließlich nach weiteren systematischen Optimierungen als besonders effektiv. Andrei Leonov, Chemiker in Christian Griesingers Team, gelang es, daraus einen vielversprechenden Wirkstoff zu synthetisieren. Dieser ist in therapeutischen Dosen sehr gut verträglich, kann mit der Nahrung verabreicht werden und die Blut-Hirn-

Schranke passieren. Im Gehirn erreicht er hohe Wirkspiegel. Inzwischen haben die Münchner und Göttinger Forscher den Wirkstoff namens Anle138b – nach den ersten beiden Buchstaben des Vor- und Nachnamens von Andrei Leonov – zum Patent angemeldet.

Länger fit auf der Walze

Anle138b könnte sich auch beim Menschen als therapeutischer Wirkstoff eignen. Dies lassen komplexe Versuchsreihen von Armin Giese und seinen Mitarbeitern im Reagenzglas und am Tiermodell hoffen. Dazu kombinierten die Forscher nicht nur biochemische und strukturelle Methoden im Labor, sondern untersuchten die Wirkung von Anle138b auch an Parkinson-Mäusen in verschiedenen Tiermodellen, die in München und in Labors im Exzellenzcluster *Mikroskopie im Nanometerbereich und Molekularphysiologie des Gehirns* (CNMPB) in Göttingen etabliert wurden. Erhielten Mäuse Anle138b, konnten sie ihre Bewegungen deutlich besser koordinieren als ihre unbehandelten kranken Artgenossen. „Wir können dies mit einer Art Fitnessstest direkt überprüfen“, erklärt Armin Giese. „Wir setzen die Mäuse auf eine kleine rotierende Walze und messen die Zeit, wie lange die Nager darauf balancieren können“.

Generell war der Behandlungserfolg umso größer und die erkrankten Tiere

lebten umso länger, je früher sie Anle138b über das Futter verabreicht bekamen. Doch nicht nur bei der Parkinson-Krankheit war die Substanz wirksam. „Auch bei Creutzfeldt-Jakob finden wir krankmachende Protein-Verklumpungen, die bei dieser Krankheit durch das sogenannte Prion-Protein verursacht werden“, erklärt Christian Griesinger. „Auch hier verhindert Anle138b wirkungsvoll ihr



Zusammenlagern und die Mäuse überleben deutlich länger“. Die Ergebnisse der Forscher machen Hoffnung, dass Anle138b möglicherweise auch das fatale Verklumpen anderer Proteine wie des mit Alzheimer assoziierten

Tau-Proteins stoppen könnte. Weitere Versuche der Göttinger und Münchner Forscher sollen dies testen. Anle138b ist deshalb für die medizinische Forschung ein wichtiges Werkzeug. Es erlaubt den Wissenschaftlern, direkt im Reagenzglas zu untersuchen, wie der Wirkstoff die Oligomere verändert und was ihr Zusammenlagern hemmt. Sie hoffen, damit wichtige Einblicke in die Mechanismen zu erhalten, wie neurodegenerative Krankheiten entstehen.

Bis heute werden durch die verfügbaren Medikamente nur die Symptome der Parkinson-Krankheit gelindert, indem sie die Funktion der verbliebenen Nervenzellen unterstützen. „Mit Anle138b könnten wir eine neue Klasse von Neuroprotektiva zur Hand haben, mit der sich möglicherweise Krankheiten wie Parkinson oder Creutzfeldt-Jakob bremsen oder sogar stoppen lassen“, erläutert Christian Griesinger. Doch er warnt, dass die Ergebnisse an Nagern nicht unmittelbar auf den Menschen übertragbar seien. Im nächsten Schritt soll Anle138b auf Toxizität an Nichtnagern getestet werden. Erst wenn diese Versuche positiv verlaufen, rücken klinische Studien am Menschen in greifbare Nähe. Es sei aber immer ein langer Weg, bis eine neue Substanz beim Menschen in der Therapie erfolgreich eingesetzt werden könne, betont Armin Giese. ■

Carmen Rotte

Putting the brakes on Parkinson's

Research groups led by Armin Giese of LMU Munich and Christian Griesinger at the MPI-BPC have developed a chemical compound that slows down the onset and progression of Parkinson's disease in mice. "The results look very promising. We hope that this approach will give us a way to treat the cause of Parkinson's and so arrest its progress," Armin Giese says. (*Acta Neuropathologica*, April 19th 2013)

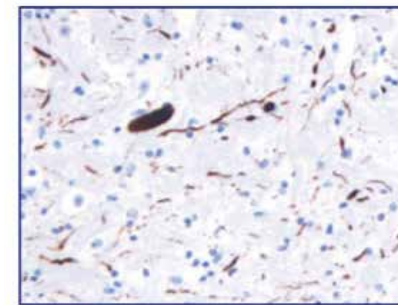
The earliest signs of Parkinson's disease can be deceptively mild. The first thing that movie star Michael J. Fox noticed was twitching of the little finger of his left hand. For years, he made light of the apparently harmless tic. But such tremors typically spread, while muscles stiffen up and directed movements take longer to carry out. More than three million people are

thought to suffer from the condition worldwide, making it the second most common neurodegenerative illness after Alzheimer's.

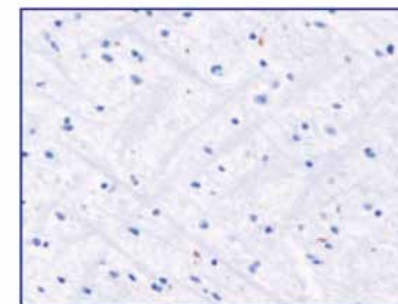
The disease usually becomes manifest between the ages of 50 and 60, and results from the loss of dopamine-producing nerve cells in the substantia nigra, which is part of the midbrain. Under the microscope, the affected cells

are seen to contain insoluble precipitates made up of a protein called alpha-synuclein. As an early step in the pathological cascade, this protein forms so-called oligomers, tiny aggregates consisting of small numbers of alpha-synuclein molecules, which are apparently highly neurotoxic. By the time the first overt symptoms appear in humans, more than half of the vulnerable cells have already

Synuclein-Ablagerung



+ anle138b



In a mouse model of Parkinson's disease, animals treated with Anle138b were found to form significantly fewer synuclein aggregates (stained in brown) than did controls that received a placebo. (Image: Armin Giese, LMU Munich)

Armin Giese and his colleagues systematically tested 20,000 candidate substances for the ability to block formation of the protein deposits that are typical for the disease. The screen made use of an extremely sensitive laser-based assay developed by the scientist years ago when he was working together with Nobel Laureate Manfred Eigen at the MPI-BPC. Some interesting lead compounds identified during the very first phase of the screening program served as starting point for further optimization. Ultimately, one substance proved to be particularly active. Andrei Leonov, a chemist in Christian Griesinger's team, finally succeeded in synthesizing a pharmaceutically promising derivative. This is well tolerated at dosage levels with significant therapeutic effects, can be administered with the food, and penetrates the blood-brain barrier, reaching high levels in the brain. The two teams have already applied for a patent on the compound which they called Anle138b – an abbreviation of Andrei Leonov's first name and surname.

Keeping the balance on the rotarod

A complex series of experiments has provided encouraging indications that Anle138b could also be of therapeutic use in humans. These tests involved not only biochemical and structural investigations of Anle138b's mode of action but also employed several animal models of Parkinson's which are under study in Munich and in laboratories of the Excellence Cluster *Nanoscale Microscopy and Molecular Physiology of the Brain* in Göttingen. Mice exposed to Anle138b were found to display better motor coordination than their untreated siblings. "We use a kind of fitness test to evaluate muscle coordination," Armin Giese explains. "The mice are placed on a rotating rod and we measure how long the animals can keep their balance."

Generally speaking, the earlier the onset of treatment, the longer the animals remained disease free. What is more, the beneficial effects of Anle138b are not restricted to animals with Parkinson's disease. "Creutzfeldt-Jakob disease is caused by toxic aggregates of the prion protein," Christian Griesinger points out. "And here, too, Anle138b effectively inhibits clumping and significantly increases survival times." These findings hint that Anle138b might also prevent the formation of insoluble deposits formed by other proteins, such as the tau protein that is associated with Alzheimer's disease. Further experiments will address this issue. Anle138b will therefore be a useful research tool in medicine, as it will enable scientists to study the process of oligomer formation in the test-tube and to determine how their assembly is inhibited. The researchers hope ultimately to gain new insights into the mechanisms how neurodegenerative disorders develop.

The drugs so far available for treatment of Parkinson's disease only control its symptoms by enhancing the function of the surviving nerve cells in the substantia nigra. "With Anle138b, we may have the first representative of a new class of neuroprotective agents allowing to retard or even halt the progression of conditions such as Parkinson's or Creutzfeldt-Jakob disease," Christian Griesinger says. However, he warns that the findings in mice cannot immediately be applied to humans. The next step will be to carry out toxicity tests in non-rodent species. Only if these are successful will clinical trials in patients become a realistic possibility. As clinician Armin Giese emphasizes: "To successfully establish a novel therapeutic agent for treatment of real patients is a laborious task that requires a lot of work as well as serendipity." ■

Thomas Pinter, Carmen Rotte

Live aus dem Hühnerei

Wissenschaftler am MPI-BPC haben im Frühsommer 2013 ein schlüpfendes Hühnerküken mittels Magnetresonanztomografie (MRT) in Echtzeit gefilmt. Dem Team der *Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH* gelang es, die täglichen Entwicklungsstufen eines Hühnerembryos, dessen Körperbewegungen innerhalb der geschlossenen Eierschale und das Schlüpfen sichtbar zu machen.

Wie ein Schlangemensch verdreht liegt das Küken im Ei, in Graustufen sind Gehirn, Augen und Schnabel zu erkennen. Am Bildschirm des Magnetresonanztomografen scheint in kleinen weißen Kreisen immer wieder das fließende Blut des aktiven Kükens hell auf. Es stößt mit seinem Kopf hin und her, bis es schließlich die Eierschale durchbricht.

Den Max-Planck-Wissenschaftlern ist es erstmals gelungen, mittels MRT die natürliche Entwicklung eines Hühnerembryos bis zum Schlüpfen in Echtzeit zu filmen. Dafür scannen die Forscher befruchtete Eier mit einem klinischen MRT-Gerät und der weltweit einzigartigen Aufnahmetechnik FLASH 2 in einer Geschwindigkeit von zwölf Bildern pro Sekunde.

Eigentlicher Anlass für das Experiment war eine Anfrage der *British Broadcasting Corporation (BBC)*, die Filme schlüpfender Tiere live ausstrahlen wollte. Schnell ergaben sich für Jens Frahm, Leiter der *Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH*, und sein Team daraus eine Reihe vielversprechender wissenschaftlicher Fragestellungen. Die Anwendung und Optimierung von FLASH 2, also der Echtzeit-MRT, in einem Versuch mit einem vergleichsweise kleinen, sich in einem begrenzten dreidimensionalen Raum bewegenden Objekt war neu. „In Anbetracht des außerordentlichen klinisch-diagnostischen Potenzials der Technik für die Humanmedizin waren diese methodischen Erfahrungen besonders aufschlussreich. Wir haben nicht-invasive Echtzeit-Aufnahmen generiert, bei denen sich das untersuchte Lebewesen ohne Manipulation durch den Forscher völlig unbeschädigt entwickeln konnte“, sagt Projektleiter Roland Tammer. „Die Erfahrungen und Erkenntnisse implizieren eine ganze Reihe grundlagenwis-

senschaftlicher Ansätze zur Dynamik des Lebens vor dem Schlupf beziehungsweise der Geburt.“

Die Hühnereier der Marans-Rasse stellte der Vorsitzende des *Rassegeflügelzuchtvereins Göttingen-Grone*, Siegfried Machemehl, zur Verfügung. „Die rund 65 Gramm schweren Eier waren für uns ein echter Glücksfall. Denn je größer die Eier, desto detailreichere Bilder können wir aufnehmen“, erklärt Roland Tammer. „Wir haben festgestellt: Das Hühnerei ist ein interessantes biologisches und skalierbares Anschauungsobjekt.“

Die zu Beginn des Forschungsprojektes bereits zehn Tage lang bebrüteten Hühnereier kamen in einen regulären Brutkasten mit einer Temperatur von 37,5 Grad Celsius und 70 bis 90 Prozent Luftfeuchtigkeit. Die MRT-Physiker Arun Joseph und Shuo Zhang, die sich in ihrer Forschung mit der medizinischen Anwendung der FLASH 2-Technik befassen, justierten das Ei täglich in einer Magnetspule, mit der sonst menschliche Kiefergelenke untersucht werden. Dabei kam eine von Roland Tammer konstruierte, Magnetresonanz (MR)-kompatible Bruthöhle aus einem Einweg-Transportkäfig für Mäuse und einem perforierten Klimabeutel aus der Supermarkt-Backwarenabteilung zum Einsatz. Diese wurde belüftet und der Innenraum durch eine Wasserschale mit Heizspirale gewärmt und befeuchtet. So konnten die Brutbedingungen auch während der stundenlangen Scans in der großen Human-MRT-Röhre aufrechterhalten werden.

„Die natürliche Dynamik des Hühnerembryos zu beobachten, war für uns neben der Anwendung der Technik entscheidend“, erklärt der Projektleiter. Bei der Bedienung des MR-Geräts waren die Bewegungen im Inneren des Eies eine

besondere technische Herausforderung. „Je ruckartiger sich das Küken bewegte, desto schwieriger wurde es für Arun Joseph und Shuo Zhang, der Scan-Ebene zu folgen und Details exakt zu erkennen. Ein lebendiges Küken ist ein dynamisches Wesen, das sich unvorhersehbar bewegt. Außerdem entwickelt sich das Küken während der 21 Tage kontinuierlich weiter. Auch das mussten wir bei jeder Bildaufnahme beachten“, erklärt Roland Tammer. Erschwert wurde die Interpretation der Bilder durch den dreidimensional gewundenen Körper, dessen Längsachse nie in einer einzigen dünnen MR-Schicht lag.

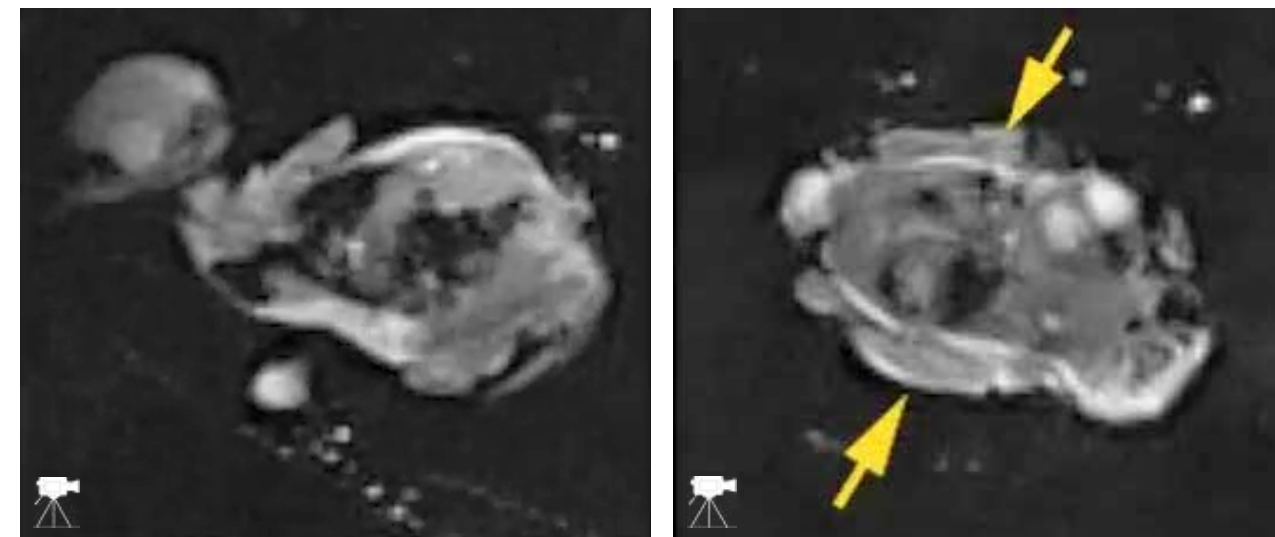
Um reproduzierbare Orientierungen zu gewährleisten, wurde das Ei stets gleich ausgerichtet. Der Kopf des spiralartig gerollten Vogels war der Hauptorientierungspunkt. „Wir haben uns auf das Gehirn und die Glaskörper der Augen als markante und helle Erkennungsmerkmale konzentriert. Diese konnten wir trotz aller Bewegungen am sichersten wiederfinden“, sagt Roland Tammer. In drei orthogonalen Ebenen dokumentierten die Wissenschaftler die Lage der Gliedmaßen und der inneren Organe. Neben der Beobachtung der komplexen Embryonalentwicklung von Tag zu Tag lag das vorrangige Forschungsinteresse auf der Dynamik des Schlupfprozesses.

Rund 60000 Bilder vom schlüpfenden Küken

Die Schlüpfphase selbst unterliegt einer biologischen Variationsbreite. Nach 18 Tagen ist das Küken zwar voll entwickelt, aber erst nach 21 Tagen schlupfbereit. Bis es sich aus dem Ei herausgearbeitet hat, können dann wenige Stunden, aber auch schon einmal drei Tage vergehen. Der Schlupfvorgang des gescannten Marans-Kükens zog sich über mehr als 36 Stunden hin – im



Arun Joseph justiert die Bruthöhle mit dem innen liegenden Hühnerei zwischen den Magnetresonanz-Empfängerspulen.



Filmszenen aus dem Inneren der Eierschale, kommentiert von den Wissenschaftlern, sehen Sie unter: www.mpibpc.mpg.de/10028447/pr_1319

MRT-Gerät befand es sich davon mit Unterbrechungen rund 24 Stunden. „Es war unglaublich spannend zu sehen, wie sein Brustkorb arbeitete und welche Anstrengungen es aufbringen musste, um sich aus der Schale zu befreien“, berichtet Roland Tammer.

In verschiedenen Bildserien wurden allein während der letzten 13 Stunden des Schlüpfens rund 60000 MRT-Bilder aufgenommen. Aus den Aufnahmen der letzten 45 Minuten des Schlupfprozesses entstanden schließlich mithilfe leistungsstarker Rechner zwei Videos. Arun Joseph und Shuo Zhang nutzten das neue Bild-

gebungsverfahren, das im Jahr 2010 vom Team um Jens Frahm entwickelt wurde. Es ermöglicht durch ein raffiniertes mathematisches Rekonstruktionsprinzip extrem schnelle Aufnahmezeiten von bis zu 50 Einzelbildern pro Sekunde. Anders als Röntgenuntersuchungen ist FLASH 2 – wie alle anderen MRT-Anwendungen auch – völlig unschädlich für den untersuchten Organismus.

Nach der Erstellung der Videos aus dem Inneren des Eies wäre es nun möglich, die *in vivo* erhobenen MR-Daten in ein *in silico*-Ei, also eine Computersimulation, zu verwandeln und diese zu perfektionieren. Neben dem wissen-

schaftlichen Interesse liegt dem Vorhaben so auch die Hoffnung zugrunde, zukünftig in verschiedenen Fragen der Grundlagenforschung auf Experimente an komplexen biologischen Systemen verzichten zu können.

„Für uns besteht natürlich die größte Herausforderung darin, die MR-Methodik für Schichtaufnahmen weiter zu verbessern. Optimal wäre es, einem sich im Raum bewegenden Körper – wie einem Küken – kontinuierlich folgen zu können, ohne dass dieser aus dem Blickfeld gerät“, sagt Roland Tammer. ■

Elisa Schubert, Roland Tammer

Live from the hen's egg

Scientists at the MPI-BPC have, in early summer 2013, filmed hatching chicks in realtime using magnetic resonance imaging (MRI). The team of the *Biomedizinische NMR Forschungs GmbH* succeeded in visualizing the embryo's daily stages of development within the intact eggshell, as well as its subsequent hatching.

Like a twisted contortionist, the chick is lying in its eggshell, brain, eyes, and beak visible in various levels of grey. In small white circles, the flowing blood of the active chick flashes again and again on the MRI system's monitor. The chick bumps with its head back and forth and finally cracks the eggshell.

The Max Planck scientists have now managed to film the natural embryonic development and the hatching of a chicken in real time through MRI. To accomplish this, the researchers scanned fertilized eggs in a clinical MRI system with the unique real-time imaging technique FLASH 2 at an acquisition speed of 12 frames per second.

The actual stimulus for the experiment was a request from the *British Broadcasting Corporation (BBC)*, whose team wanted to document processes of hatching animals. Soon a number of promising scientific questions arose for Jens Frahm, head of the *Biomedizinische NMR Forschungs GmbH*, and his research team. It was new to use and optimize the real-time MRI technique termed FLASH 2 while scanning a relatively small moving object in an enclosed three-dimensional space. "Given the extraordinary clinical diagnostic potential of this technique, the methodological experiences were particularly revealing. We generated non-invasive real-time images without influencing the developmental process of the studied organism by manipulations such as cooling or anesthesia," project leader Roland Tammer says. "Our observations may lead to an increased understanding of the dynamics of life before hatching or birth."



The hatching chick lies between the receiver coils normally used for human temporomandibular joints.

Siegfried Machemehl, chairman of the *Göttingen-Grone Poultry Breeding Club*, provided fertilized eggs of the Marans breed. "The rather large Marans eggs, weighing about 65 grams each, were a real stroke of luck for us. The larger the egg, the more detailed the features we can observe," project leader Roland Tammer reveals. "The egg is evidently a biologically interesting and scalable research object, due to the variety of eggs that can be found in nature."

At the beginning of the research project, chicken eggs incubated for ten days were transferred to a regular incubator at the institute at 37.5 degrees Celsius and 70 to 90 percent humidity.

Each day at exactly the same time, MRI researchers Arun Joseph and Shuo Zhang, who study the possible medical application of the FLASH 2 technique, withdrew one of the eggs and adjusted it between the receiver coils normally used to examine human temporomandibular joints. A custom-designed breeding cavity, which was ventilated and heated, maintained the breeding conditions during the subsequent measurements in the MRI system.

"Besides improving our technical MRI knowledge, it was crucial for us to observe the natural dynamics of the chicken embryo," Roland Tammer emphasizes. The unpredictable movements inside the egg during image acquisition, however, were a true challenge for the scientists. "The more jerkily the chick moved, the more complicated it became for Arun Joseph and Shuo Zhang to keep the scan plane and to exactly recognize all the details. A chick is a dynamic object that moves unpredictably. Also, the bird develops continuously



The healthy chick after hatching. The whole hatching process took about 36 hours. (Images: Roland Tammer)



Roland Tammer, second on the right, presents a poster with MR images showing the daily development of a chick in the eggshell from day 11 to day 21. Shuo Zhang (left) and Arun Joseph (right) were part of the NMR research team. Siegfried Machemehl from the Poultry Breeding Club (second from left) brought with him the birds that were hatched during the research project.

throughout the 21 days in its eggshell. We had to pay attention to that fact at each imaging session," Roland Tammer explains. Interpretation of the images was also complicated by the placement of the three-dimensional snake-like chick, whose longitudinal axis was never located in a single, thin magnetic resonance (MR) layer. In order to obtain comparable cross-sectional images, the egg was always aligned the same way. The bird's head was the main reference point. "We have focused on the brain and the vitreous body of the eye as bright and distinctive identifying features. These were the easiest to find despite all movements," says the scientist. From day 20 of development on, the researchers also performed longitudinal imaging along the body axis and documented the positions of limbs and internal organs. Besides the observation of the daily embryonic development in detail, the primary research interest focused on the hatch dynamics.

60,000 images of the hatching chick

The hatch itself is subject to biological variation. After 18 days, the chick is fully developed, but only after 21 days it is ready to leave the eggshell. The hatching process may last only a couple of hours but may also take up to three days. Hatching of the scanned Marans chick dragged on for more than 36 hours. Including breaks, the chick remained for 24 of the 36 hours in the MRI system. "It was incredibly exciting to see how its chest worked and what tremendous efforts the chick had to

accomplish to get free," the project leader says. In several image series, about 60,000 MRI images were taken within the last 13 hours of hatching. From the very last 45 minutes of the hatching process, two videos were produced using FLASH 2 and powerful graphics processing computers.

Jens Frahm's team developed FLASH2 in 2010. It allows extremely fast imaging speeds of up to 50 frames per second via the combined use of dedicated acquisition and reconstruction strategies. In contrast to X-ray methods, FLASH 2 – like all other MRI techniques – is harmless to the organism under examination. "Using FLASH 2 we could visualize the chick's movements inside the narrow eggshell while it hatched without disturbing it," Roland Tammer points out.

After creating the videos of the egg's inside, it is possible to transform the collected *in vivo* MR data into an *in silico* egg, that is, a computer simulation, which can be perfected afterwards. Thus, besides the scientific information gained in this project, the MR technique may also lead to a reduction of invasive experiments in animals, thereby fulfilling an ethical objective in basic research.

"The biggest challenge for us, of course, remains to improve the methodology of MRI. A body moving in space – as we have demonstrated with the chick – shall be followed continuously without losing the focus," Roland Tammer looks ahead. ■

Carmen Rotte, Roland Tammer



Wahre Identität des Gauß-Gehirns aufgeklärt

Die über 150 Jahre alten Gehirnpräparate des Mathematikers Carl Friedrich Gauß und des Göttinger Mediziners Conrad Heinrich Fuchs sind vertauscht worden, und das vermutlich bereits bald nach beider Tod im Jahr 1855: Zu diesem überraschenden Schluss ist Renate Schweizer, Neurowissenschaftlerin an der *Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH*, im Jahr 2013 gekommen. Die zu Forschungszwecken in einer Sammlung der Universitätsmedizin Göttingen archivierten Gehirne hat sie korrekt identifiziert und im Magnetresonanztomografen mit Experten anderer Fachdisziplinen umfassend dokumentiert. (*Brain*, 26. Oktober 2013)

Walnussartige Strukturen erscheinen auf dem Computermonitor. Sie offenbaren, was sich im Inneren des Magnetresonanztomografen in der *Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH* verbirgt: Es ist das über 150 Jahre alte Gehirnpräparat des Mathematikers Carl Friedrich Gauß. Renate Schweizer überwacht die Messungen, die Schicht für Schicht das innenliegende Gewebe sichtbar machen. Danach platziert sie vorsichtig ein weiteres Gehirn auf den Untersuchungstisch, mit dem normalerweise Probanden in die „Röhre“ gefahren werden. Es stammt von dem Mediziner und Begründer der pathologisch-anatomischen Sammlung der Universität Göttingen, Conrad Heinrich Fuchs – verstorben wie Gauß im Jahr

1855. Die aktuelle Untersuchung der historischen Gehirne, die aus der Sammlung im Institut für Ethik und Geschichte der Medizin der Universitätsmedizin Göttingen stammen, haben einen konkreten Anlass: „Was Forscher bisher als Gauß-Gehirn untersucht hatten, war gar nicht sein Gehirn – es gehörte dem Mediziner Fuchs. Die Gehirne der beiden Wissenschaftler sind vor vielen Jahren vertauscht worden und müssen daher neu dokumentiert werden“, schildert die Biologin und Psychologin die überraschende Erkenntnis aus ihren Nachforschungen.

Diese unerwartete Entdeckung machte die Wissenschaftlerin während Recherchen zu ihrem Forschungsgebiet – der Gehirnregion um die sogenannte Zentral-

furche. In den Windungen entlang der Zentralfurche verarbeitet das Gehirn Reize wie Berührungen, Wärme oder Schmerz und steuert Bewegungen. Am Gauß-Gehirn vermutete Renate Schweizer eine seltene anatomische Variation: eine sichtbare Zweiteilung der Zentralfurche. Sie tritt bei weniger als einem Prozent der Menschen auf. Für die betroffenen Personen ist sie normalerweise unbedeutend, in Einzelfällen kann sie zu minimalen Veränderungen der Motorik und Sensorik führen.

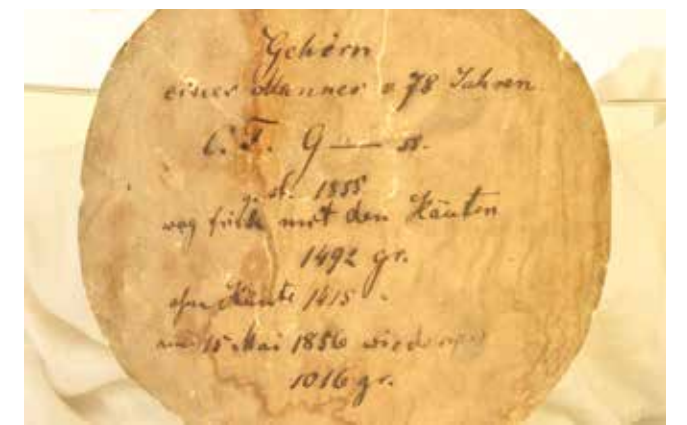
Bilder nicht deckungsgleich

Auf Magnetresonanztomografie (MRT)-Bildern des vermeintlichen Gauß-Gehirns aus der Universitätsammlung, die 1998 von Jens Frahm und seinem Team an der *Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH* aufgenommen wurden, hatte Renate Schweizer eine solche Zweiteilung der Zentralfurche entdeckt. Um ihren Befund zu überprüfen, forschte sie in der Primärliteratur nach. Rudolf Wagner, ein Göttinger Anatom und Freund von Gauß, hatte seinerzeit die Gehirne von Gauß und Fuchs präpariert, untersucht und in Veröffentlichungen von 1860 und 1862 bildlich dokumentiert. Doch auf seinen Abbildungen findet sie die zweigeteilte Zentralfurche – anders als erwartet – nicht etwa am Gauß-Gehirn wieder. Stattdessen passen die MRT-Bilder haargenau auf Wagners Abbildung von Fuchs' Gehirn.

Renate Schweizers Besuch in der Sammlung im Institut für Ethik und Geschichte der Medizin bestätigt ihren ersten Verdacht: Das Originalgehirn von Gauß befindet sich tatsächlich im Glasgefäß mit der Aufschrift „C. H. Fuchs“. Das Fuchs-Gehirn wiederum ist etikettiert mit „C. F. Gauss“. „Meine These nach den momentan vorliegenden Informationen ist, dass die Gehirne wahrscheinlich schon relativ bald nach Wagners Untersuchungen in die falschen Gefäße gelangten, als die Oberfläche der Hirnrinde nochmals vermessen wurde“, so die Neurowissenschaftlerin. Weitere vergleichende Arbeiten zu den Gehirnen von Gauß und Fuchs gab es nicht. Und so fiel die Verwechslung später niemandem auf. Dass die Gehirne von Gauß und Fuchs jetzt korrekt zugeordnet sind, ist auch eine wichtige Information für die Göttinger Gauß-Gesellschaft. „Ihr Geschäftsführer Axel Wittmann hat das Projekt von Anfang an aktiv unterstützt und begleitet, sein umfangreiches Wissen war extrem hilfreich, um die Verwechslung aufzudecken“, berichtet Renate Schweizer.

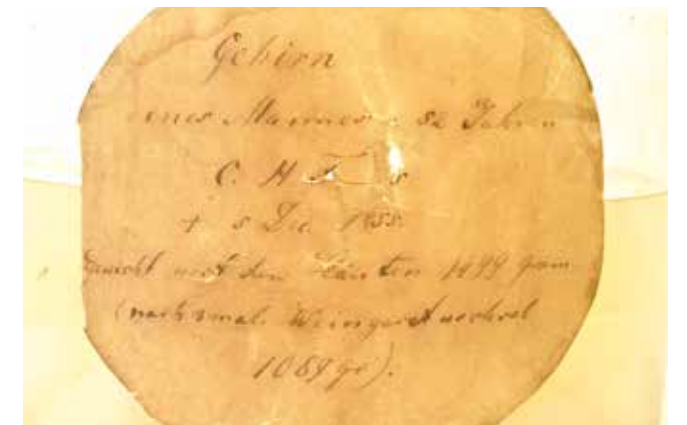
Schätze für die Forschung

Ihre Entdeckung zeigt, wie wichtig historische Sammlungen für die aktuelle Forschung sind. Renate Schweizer bekräftigt: „Es ist ein Glücksfall für uns Forscher, dass die Gehirne in der Sammlung auch nach über 150 Jahren in einem einwandfreien Zustand der Wissenschaft zugänglich sind.“ So konnte sie die Verwechslung eindeutig feststellen und die historischen Gehirne im Magnetresonanztomografen untersuchen. Dafür arbeitete die Neurowissenschaftlerin eng mit ihrem ehemaligen Teamkollegen Gunther Helms zusammen, der sich in der *Serviceeinheit MR-Forschung* der Abteilung *Kognitive Neurologie* an der Universitätsmedizin Göttingen mit der MRT von Hirnpräparaten befasst. Der Leiter der *Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH* Jens Frahm betont: „Wir suchen nicht nach dem Genie in den Hirnwindungen. Für uns steht die langfristige Dokumentation



Historisches Etikett für das Gehirn von Carl Friedrich Gauß: „Gehirn eines Mannes v. 78 Jahren. C.F. Gauss. Gestorben 1855, wog frisch mit den Häuten 1492 gr., ohne Häute 1415 gr., am 15. Mai 1856 wiedergewogen 1016 gr.“

Historical label for the brain of Carl Friedrich Gauss: “Brain of a man aged 78 years. C.F. Gauss. Died 1855, weight with fresh cerebral membranes 1492 gr., without cerebral membranes 1415 gr., weighed again on May 15th, 1856: 1016 gr.”



Historisches Etikett für das Gehirn von Conrad Heinrich Fuchs: „Gehirn eines Mannes v. 52 Jahren. C.H. Fuchs, gestorben 5. Dec. 1855, Gewicht mit den Häuten 1499 Gramm, (nach 3 mal. Weingeistwechsel 1089 gr.)“

Historical label for the brain of Conrad Heinrich Fuchs: “Brain of a man aged 52 years. C.H. Fuchs. Died on December 5th, 1855, weight with cerebral membranes 1499 gr. (after three times change of alcohol 1089 gr.)“

im Vordergrund, um eine Basis für weitergehende Grundlagenforschung zu schaffen.“ Alle MRT-Bilder und Fotografien der historischen Gehirne werden digital archiviert und so langfristig für die Wissenschaft gesichert. Für neue Forschungsprojekte sind diese ein wichtiger Impuls. So untersucht Renate Schweizer derzeit anhand der MRT-Bilder die zweigeteilte Zentralfurche in Fuchs' Gehirn auch unter der Oberfläche der Hirnrinde.

Mithilfe der MRT-Bilder konnten die Forscher auch nachweisen, dass frühere Veröffentlichungen über das vermeintliche Gauß-Gehirn keine falschen Informationen lieferten. In diesen wurde das Denkorgan des Mathematikers als normal beschrieben. Walter Schulz-Schaeffer, Leiter des Schwerpunkts *Prion- und Demenzforschung* des Instituts für Neuropathologie an der Universitätsmedizin Göttingen, bestätigt nach einer ersten Begutachtung der aktuellen MRT-Bilder:

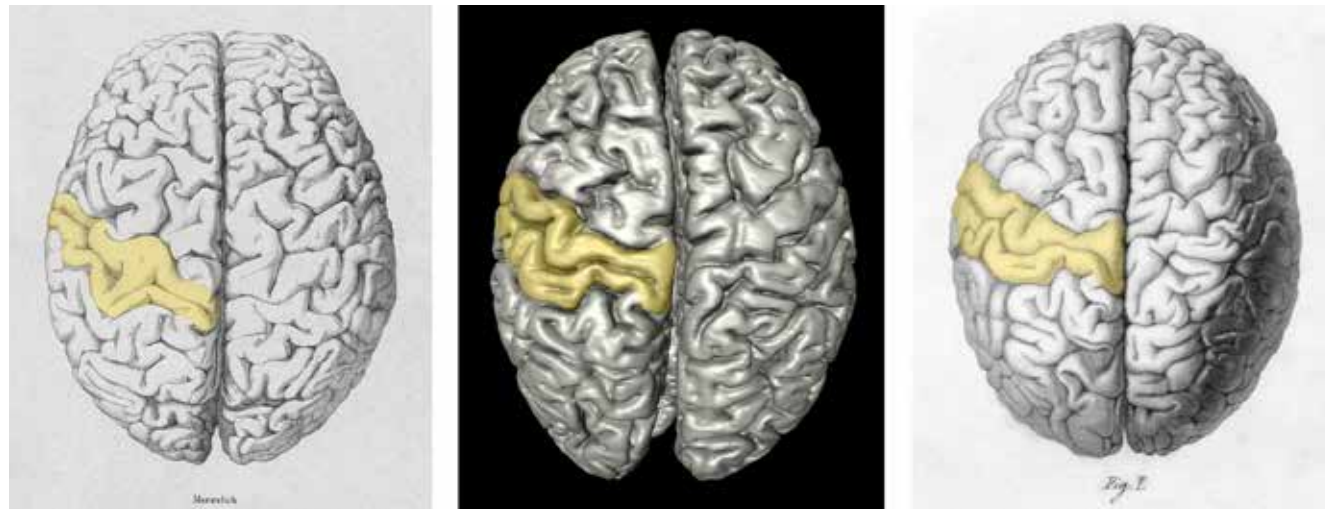
Das Gehirn des genialen Mathematikers und Astronomen Gauß ist ebenso wie das des Mediziners Fuchs anatomisch weitgehend unauffällig. Beide ähneln sich zudem in Größe und Gewicht. „Die altersbedingten Veränderungen an Gauß' Gehirn sind für einen 78-jährigen Mann normal. Veränderungen in den Basalganglien lassen auf einen Bluthochdruck schließen“, so der Neuropathologe.

Nicht jede MRT-Untersuchung eines historischen Präparats lässt eine solch klare Aussage zu. Neuropathologen und MRT-Wissenschaftler erforschen daher derzeit gemeinsam, wie sich Gewebe und Organe bei jahrzehnte- oder jahr-

hundertelanger Aufbewahrung in Alkohol verändern und wie sich mit angepassten MRT-Methoden die Interpretation der erhaltenen Bilder verbessern lässt.

Die historischen Gehirne haben indes nach den Untersuchungen wieder ihre wohlverdiente Ruhe in der Universitätsammlung gefunden. Eine Verwechslung ist künftig ausgeschlossen. ■ Carmen Rotte, Eilsa Schubert

Hören Sie in einem Podcast, wie Renate Schweizer die Verwechslung der Gehirnpräparate von Gauß und Fuchs aufdeckte: <http://eu.www.mpg.de/de/institute/mpibpc/gaussgehirn.mp3>



Die Gehirne von Carl Friedrich Gauß und Conrad Heinrich Fuchs im Vergleich. Rudolf Wagners Lithografie des Fuchs-Gehirns aus dem Jahr 1862 (links) und sein Kupferstich des Gauß-Gehirns von 1860 (rechts) zeigen deutliche Unterschiede. Das mittlere Bild ist eine aktuelle MRT-Oberflächenrekonstruktion von Gauß' Gehirn. Die Zentralfurche ist in der linken Gehirnhälfte jeweils gelb eingefärbt.

The brains of Carl Friedrich Gauss and Conrad Heinrich Fuchs side by side. Rudolf Wagner's lithograph of Fuchs' brain from 1862 (left) and his copperplate of Gauss' brain from 1860 (right) show clear differences. The middle image is a recent MRI surface reconstruction of Gauss' brain. The central sulcus in the left half of each brain is colored yellow. (MRT image: Jens Frahm and Sabine Hofer / Biomedizinische NMR Forschungs GmbH 2013)

Unraveling the true identity of the brain of Carl Friedrich Gauss

Historical brain specimens of mathematician Carl Friedrich Gauss and Göttingen physician Conrad Heinrich Fuchs, preserved over 150 years ago, were mixed up – and this probably happened soon after their death in 1855. This is the surprising conclusion reached by Renate Schweizer, neuroscientist at the *Biomedizinische NMR Forschungs GmbH*. She has now correctly identified the two brains, which are kept in a collection at the University Medical Center Göttingen. Working together with experts from various disciplines, she documented the brains using modern magnetic resonance imaging (MRI). (*Brain*, Oktober 26th 2013)

Walnut-like structures appear on the computer screen. They reveal what is inside the MRI scanner at the *Biomedizinische NMR Forschungs GmbH*: the 150-year-old brain of mathematician Carl Friedrich Gauss. Renate Schweizer monitors the

MRI measurements as the images of the brain come into view section by section. Then she carefully places another brain on the examination table, where usually subjects are prepared for their MRI scans. It is the brain of Conrad Heinrich Fuchs – who was a medical scholar and founder

of the University of Göttingen's collection of pathological specimens and, like Gauss, died in 1855. This unusual examination of historical brains from the collection at the Institute of Ethics and History of Medicine at the University Medical Center Göttingen has a specific purpose: “What scientists have recently been examining as Gauss' brain was not his brain at all, but actually originated from Fuchs. The two scientists' brains have been mixed up many years ago, and now need to be properly documented again,” explains Renate Schweizer, biologist and psychologist, the surprising results of her investigations.

Renate Schweizer made this unexpected discovery during extended anatomical studies in her own research field – the region of the brain around the so-called central sulcus. The gyrus on one side along the central sulcus processes somatosensory stimuli like touch, temperature, or pain, the gyrus on the other side controls muscular movements. She suspected that Gauss' brain featured a very rare anatomical variation: a divided central sulcus. This variation is found in less than one percent of the population and remains without consequences to the people affected. If at all, it can cause minimal changes in motor and somatosensory function.

Images were not congruent

In the MRI surface reconstruction of the alleged Gauss brain, taken in 1998 by Jens Frahm's team at the *Biomedizinische NMR Forschungs GmbH*, Renate Schweizer had spotted this division of the central sulcus. To confirm her findings, she checked the original literature. Rudolf Wagner, a Göttingen anatomist and friend of Gauss, had not only preserved and studied the brains of both Gauss and Fuchs, but has also meticulously depicted the brain surfaces in his publications dating back to 1860 and 1862. But contrary to what she expected to see, Renate Schweizer did not find the divided central sulcus in the images of Gauss' brain. Instead, the MRI surface reconstruction perfectly matched Wagner's picture of Fuchs' brain.

When Renate Schweizer went to the collection at the Institute of Ethics and History of Medicine, her initial suspicion was convincingly confirmed: The jar marked “C. F. Gauss” contained the brain taken from C. H. Fuchs, while the original brain taken from Gauss was in a jar marked “C. H. Fuchs”. “My theory, according to the information I currently have, is that the brains were probably put into the wrong jars soon after Wagner's studies, at the time when the surface of the cerebral cortex was being re-evaluated by other scholars in 1864,” the neuroscientist states. No further comparative studies of the brains of Gauss and Fuchs are known to have been undertaken afterwards and so no one noticed the mix-up.

That the brains of Gauss and Fuchs are now properly assigned is also a significant finding for the Göttingen-based Gauss Society. “Its secretary, Axel Wittmann, provided excellent support right from the start of the project, and his extensive knowledge was extremely helpful in uncovering the – probably unintentional – mistake made so many years ago,” Renate Schweizer reports.

The discovery also shows how important historical collections are for modern-day research. The neuroscientist states, “It is a stroke of luck that the brains in the collec-

tion are in very good condition and still accessible to researchers more than 150 years later.” For the MRI measurements she closely collaborated with former team colleague Gunther Helms, an expert for investigations of brain specimens in the MR Research Unit at the Department of Cognitive Neurology at the University Medical Center Göttingen. As Jens Frahm, head of the *Biomedizinische NMR Forschungs GmbH*, emphasizes: “We are not looking for the genius in the gyri of the brain. Our aim is to fully document the historical specimens to preserve them for future research.” All MRI scans, surface reconstructions, and photographs of the historic brains are now digitally archived, saving them as long-term scientific assets. The MRI scans are already significant for present-day research projects: Renate Schweizer herself is currently using the images to gain novel insights into the divided central sulcus in Fuchs' brain below the surface of the cerebral cortex.



Neuroscientist Renate Schweizer

The new MRI results also demonstrate that earlier publications on the alleged Gauss brain did not provide false information. There, the mathematician's brain was described as normal. Walter Schulz-Schaeffer, head of the *Prion and Dementia Research Unit* of the Institute of Neuropathology at the University Medical Center Göttingen, inspected the recent images. He confirms that the brain of the brilliant mathematician and astronomer Gauss, like that of the physician Fuchs, is largely anatomically inconspicuous. The two brains are also similar in size and weight. “The age-related changes in Gauss' brain are normal for a 78-year-old man. Changes in the basal ganglia could be indicative of high blood pressure,” the neuropathologist comments.

Not every MRI scan of a historical specimen allows for such clear statements. That is why neuropathologists and MRI scientists are now cooperating to study how tissue and organs change if stored in alcohol for decades or centuries, and how MRI methods can be adapted to improve the interpretation of the images obtained – to make even better use of all the information stored in the historical specimens.

In the meantime, the historical brains have again found their well-earned rest in the university collection – with no chance of a mix-up ever again. ■ Carmen Rotte, Renate Schweizer



Mary Osborn und Klaus Weber Ende der 1960er Jahre in Mexiko. Gemeinsam veröffentlichten sie 1969 eine Publikation im *Journal of Biological Chemistry* (links), die es jetzt in die Bestenliste der meistzitierten Artikel der Wissenschaftsgeschichte geschafft hat. (Bild: Klaus Weber)

Eine Methode schreibt Geschichte

Es ist einer der meistzitierten Fachartikel in den Naturwissenschaften: Klaus Weber und Mary Osborn, emeritierte Forscher am MPI-BPC, veröffentlichten vor mehr als 45 Jahren eine wegweisende Arbeit. Sie machte die sogenannte Polyacrylamid-Gelelektrophorese in kürzester Zeit zur Standard-Methode, um das Molekulargewicht von Proteinen zu bestimmen. Damit schafften sie es auf Platz 30 in der Liste der *top 100 papers*, die in der Zeitschrift *Nature* erschienen ist. Ein Blick zurück.

Wenn es in der Wissenschaft zu etwas bringen will, muss erfolgreich publizieren. Und das heißt: Ergebnisse in angesehenen Fachzeitschriften veröffentlichen. Ebenso wichtig ist es aber, dass andere Forscher die eigenen Arbeiten lesen und zitieren. Daran erinnerte jüngst die Zeitschrift *Nature* mit ihrem Sonderbeitrag *The top 100 papers*. In dem Artikel listet die Zeitschrift die 100 wissenschaftlichen Veröffentlichungen auf, die seit dem Beginn des 20. Jahrhunderts am häufigsten zitiert wurden.

Jener Artikel, der die Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamid-Gelelektrophorese, kurz SDS-PAGE, als Standard zur Größenbestimmung von Proteinen etablierte, sammelte seit seinem Erscheinen 23 642 Zitate (Stand: 7. Oktober 2014) – Platz 30 in der ewigen Bestenliste. Er erschien im Jahr 1969 unter dem Titel *The Reliability of molecular weight determinations with dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis* im *Journal of Biological Chemistry*. Geschrieben haben ihn Klaus Weber und Mary Osborn. „Ich habe überhaupt nicht damit gerechnet,

dass der Artikel so viele Zitate sammelt“, erklärt Klaus Weber, ehemaliger Direktor am MPI-BPC, heute. „Ich habe ihn selbst kaum zitiert. Schließlich hat sich die Methode schnell als Standard etabliert, und einen Standard muss man eigentlich nicht zitieren.“ Das sahen viele Wissenschaftler offenbar anders.

Wohl jeder Forscher, der Proteine entsprechend ihrer Größe voneinander trennen möchte, nutzt dafür heutzutage die SDS-PAGE. Die Methode ist so einfach wie verlässlich, und vor allem ist sie vergleichsweise schnell: Innerhalb nur eines Arbeitstages hat man das Ergebnis. In der heutigen Zeit eine Selbstverständlichkeit. Doch das war nicht immer so.

Ende der 1960er Jahre arbeiteten Klaus Weber als *Assistant Professor* und Mary Osborn als Postdoktorandin in der Gruppe von Nobelpreisträger James Watson an der Harvard University (USA). Zu jener Zeit waren Forschungsgelder knapp und der Erfolgsdruck hoch. Proteine zu identifizieren und ihre Größe zu bestimmen war noch eine mühselige und recht teure Angelegenheit. Mehrere Tage konnten vergehen, bis man sich

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 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 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

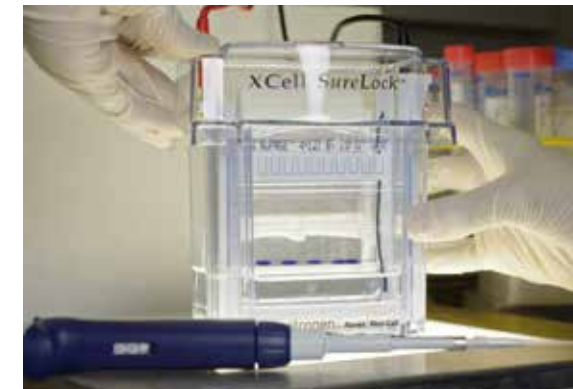
Die Arbeit von Arnold Shapiro hatte den *proof of principle* erbracht, dass die SDS-PAGE sich per se eignet, um Proteingrößen zu bestimmen. In ihrem heute berühmten Artikel zeigten Klaus Weber und Mary Osborn nun, dass die Methode verlässlich und breit einsetzbar ist. Und die SDS-PAGE hatte noch einen 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. ■ Frederik Köpper

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



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 7th 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. ■

Frederik Köpper

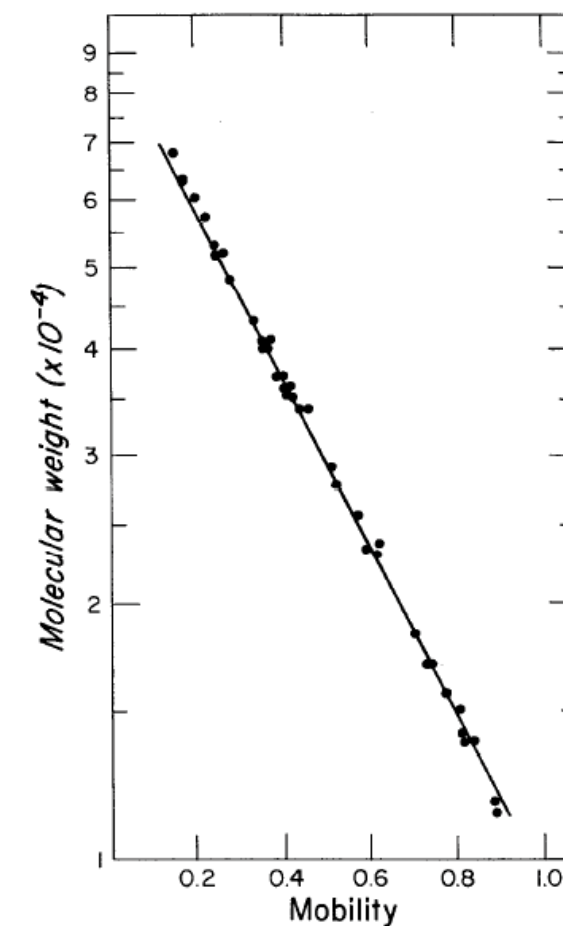


Fig. 4 from the highly cited paper by Klaus Weber and Mary Osborn: Comparison of the molecular weight of 37 different polypeptide chains in the molecular weight range from 11,000 to 70,000 with their electrophoretic mobilities. (Image taken from Weber K, Osborn M, *J Biol Chem* 244, 4410 (1969), © the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

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 20th 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 can be found following www.nature.com/top100

Schärferer Blick in die Proteinfabrik als je zuvor

Forscher um Holger Stark am MPI-BPC haben gemeinsam mit Göttinger Kollegen die Proteinfabrik der Zelle – das Ribosom – schärfer sichtbar gemacht als je zuvor. Mit einem neuen Auflösungsrekord für elektronenmikroskopische Strukturen von unter drei Ångstrom konnten die Wissenschaftler erstmals die „Chemie“ im Ribosom direkt beobachten. Ein Ångstrom entspricht etwa dem Durchmesser eines Atoms. Ihre Struktur macht wichtige Veränderungen im Inneren der Proteinfabrik sichtbar, mit deren Hilfe sich Bakterien erfolgreich gegen Antibiotika wehren. Die Erkenntnisse der Wissenschaftler liefern einen wichtigen Beitrag, um zukünftig neue Klassen von Antibiotika erforschen und entwickeln zu können. (*Nature*, 23. April 2015)

Ribosomen sind molekulare Hochleistungsmaschinen. Nach den genetisch vorgeschriebenen Bauplänen produzieren sie Proteine, die universellen Werkzeuge aller Zellen. Auf der molekularen Skala des Lebens sind Ribosomen riesig: Sie bestehen aus 50 verschiedenen Proteinen und mehreren Ribonukleinsäure-Molekülen, den sogenannten ribosomalen RNAs. Mit einem Durchmesser von 20 bis 30 Nanometern sind Ribosomen damit etwa so groß wie die kleinsten Viren. Für die Aufklärung der ersten Ribosomenstrukturen mithilfe der Röntgenkristallografie wurden die Forscher Venkatraman Ramakrishnan, Thomas Steitz und Ada Yonath im Jahr 2009 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet. Ribosomen im atomaren Detail sichtbar zu machen, bleibt aber bis heute für Strukturbiologen eine große Herausforderung.

Die Göttinger Max-Planck-Forscher Holger Stark und Niels Fischer haben jetzt gemeinsam mit ihrer Institutskollegin Marina Rodnina sowie Ralf Ficner von der Universität Göttingen

einen neuen Auflösungsrekord für die elektronenmikroskopische Struktur des Ribosoms aufgestellt. Ihre mittels der Kryo-Elektronenmikroskopie abgebildete Struktur der Proteinfabrik aus dem Bakterium *Escherichia coli* bricht zum ersten Mal die Auflösungsgrenze von drei Ångstrom.

Für diesen Durchbruch mussten Holger Stark und Niels Fischer die Kryo-Elektronenmikroskopie und die computergestützte Bildgebung methodisch deutlich weiterentwickeln. „Neben dem methodischen Fortschritt waren

auch die Anforderungen an die Reinheit der Proben sehr hoch. Die Ribosomen mussten äußerst sauber präpariert werden“, erklärt Holger Stark. „Wie bei einem Legobaukasten haben wir die Komplexe der Ribosomen mit mehreren Bindungspartnern zunächst aus einzelnen Bausteinen zusammengesetzt. Anschließend wurden sie für die Kryo-Elektronenmikroskopie schockgefroren, um den ursprünglichen Zustand zu erhalten. Hier hat sich unsere erfolgreiche Zusammenarbeit mit dem Team um Marina Rodnina am MPI-BPC wieder sehr gut bewährt“, betont der Strukturbiologe.

Kryo-Elektronenmikroskop mit „Brille“

Um die Ribosomen möglichst ohne Informationsverlust abzubilden, setzten die Forscher das weltweit erste Kryo-Elektronenmikroskop mit einer speziellen Korrekturlinse ein. „Wie eine fein abgestimmte Brille reduziert diese Korrekturlinse die wichtigsten Abbildungsfehler und ermöglicht so schärfere Bilder als je zuvor“, erklärt Niels Fischer, Nachwuchsforscher in Holger Starks Arbeitsgruppe. Für die neue höchstauflösende Ribosomenstruktur hat er mit dem Mikroskop mehr als 1,4 Millionen zweidimensionale Bilder aufgenommen. „Die größte Herausforderung für uns war, dass die beweg-

lichen Teile der Proteinfabrik wie bei einer echten Maschine ständig in Bewegung sind“, berichtet er. Diese Bewegungen führen zu „unscharfen“ Bereichen in den Ribosomenstrukturen, wie man sie auch von der Fotografie kennt. Um diese Unschärfen zu entfernen, trennte Niels Fischer die Bilder daher mithilfe eines Grafikkarten-Supercomputers nach unterschiedlichen Bewegungszuständen des Ribosoms. Anschließend berechnete er die dreidimensionalen Strukturen dieser Ribosomen-Gruppen. Aber erst die Verwendung von Software, die üblicherweise in der Kristallografie genutzt wird, lieferte den Göttinger Wissenschaftlern schließlich die hochaufgelösten atomaren Strukturmodelle.

Auflösungsweltrekord für elektronenmikroskopische Struktur

„Mit diesem Ansatz haben wir im Inneren des *E. coli*-Ribosoms zum ersten Mal eine lokale Auflösung von bis zu 2,65 Ångstrom erreicht“, sagt Holger Stark. „Dank dieser Detailschärfe können wir nun vor allem in Bereichen, die für die Funktion des Ribosoms wichtig sind, sehr viel mehr Einzelheiten erkennen. Wir sind damit in einen Auflösungsbereich vorgestoßen, der es uns erlaubt, die ‚Chemie‘ der Proteinfabrik zu sehen.“ So konnten die Wissenschaftler beispielsweise erstmals wichtige Ver-

änderungen der ribosomalen RNA in der Struktur sichtbar machen. „Diese Veränderungen waren bisher in keiner Röntgenstruktur zu sehen“, erzählt Piotr Neumann, der in der Abteilung für *Molekulare Strukturbiologie* von Ralf Ficner an der Universität Göttingen forscht. Durch diese tiefen Einsichten in die Proteinfabrik lässt sich nun sehr viel besser verstehen, wie das Ribosom auf molekularer Ebene arbeitet.

Die Erkenntnisse der Strukturbiologen sind auch für die Medizin von großer Bedeutung: Die erstmals sichtbar gemachten Veränderungen an der ribosomalen RNA beeinflussen die Wirksamkeit vieler Antibiotika. Solche Antibiotika hemmen ganz spezifisch nur die bakterielle Proteinfabrik, indem sie diese an bestimmten Stellen binden. Sind diese Bindungsstellen chemisch verändert, bleibt das Antibiotikum wirkungslos – das Bakterium ist resistent geworden. Dass bakterielle Krankheitserreger zunehmend Resistenzen gegen Antibiotika entwickeln, stellt bereits heute ein großes Problem dar. Wissenschaftler arbeiten daher mit Hochdruck daran, neue Wirkstoffe zu entwickeln, gegen die Bakterien weniger leicht resistent werden. Die neuen detaillierten Informationen von der Struktur des bakteriellen Ribosoms bieten dafür einen wichtigen neuen Ansatzpunkt. ■ Carmen Rotte, Niels Fischer

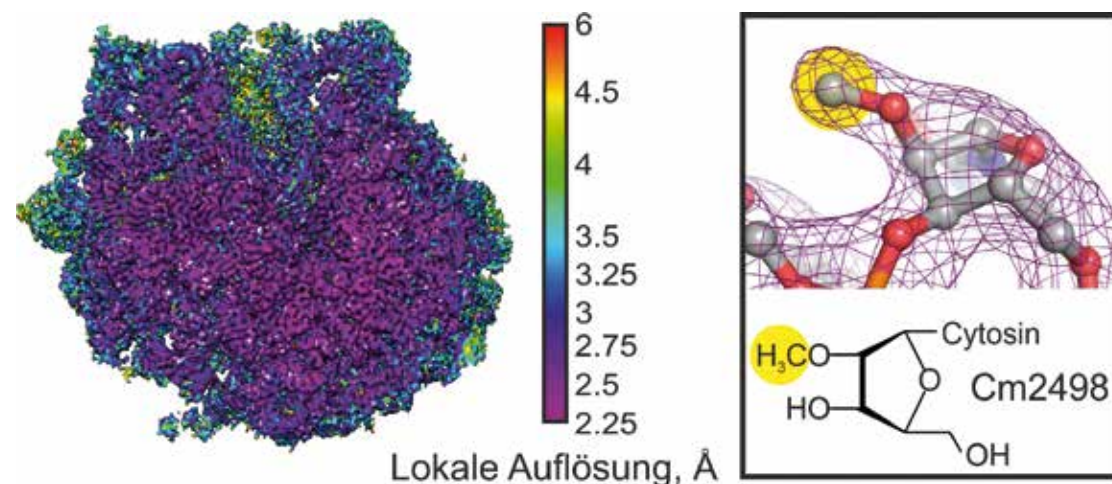


Abb. 1. Hochauflösende Kryo-Elektronenmikroskopie (EM)-Struktur des *E. coli*-Ribosoms. Die elektronenmikroskopische Struktur bricht zum ersten Mal die Auflösungsgrenze von drei Ångstrom und ist in vielen Bereichen deutlich besser aufgelöst (links). Die Struktur konnte somit alle chemischen Veränderungen der RNA des Ribosoms sichtbar machen, wie im Kasten rechts für das RNA-Nukleotid 2'-O-Methylcytidin beispielhaft gezeigt. (gelbe Markierung: chemische Veränderung; magentafarbiges Maschennetz: elektronenmikroskopische Dichte)

Fig. 1. High-resolution cryo-electron microscopy (EM) structure of the *E. coli* ribosome. The structure breaks the three Ångstrom resolution limit in single particle cryo-EM for the first time and is in many areas much better resolved (left). As a consequence, the cryo-EM structure visualizes all chemical modifications of the ribosomal RNA as exemplarily shown in the box on the right for the RNA nucleotide 2'-O-methylcytidine. (yellow mark: chemical modification; magenta-colored mesh: cryo-EM density)

Sharper view into the protein factory than ever before

Researchers around Holger Stark at the MPI-BPC have visualized the cell's protein factory – the ribosome – more sharply than ever before. With a resolution for the ribosome better than three Ångstrom the scientists set a new record for single particle cryo-electron microscopy (cryo-EM). One Ångstrom roughly corresponds to the diameter of an atom. Their structure visualizes important modifications in the bacterial ribosome for the first time. With the help of these modifications bacteria successfully defend themselves against antibiotics. The scientists' insights are an important contribution to investigate and develop new classes of antibiotics in the future. (*Nature*, April 23rd 2015)

Ribosomes are high-performance molecular machines. According to the construction plans encoded in the DNA, they produce proteins, the universal tools of all cells. On the molecular scale of life ribosomes are huge: They consist of 50 different proteins and a number of large ribonucleic acid molecules, the so-called ribosomal RNAs. With a diameter of 20 to 30 nanometers ribosomes have about the same size as the smallest viruses. How important it is to determine

ribosome structures was highlighted in 2009 with the Nobel Prize in Chemistry awarded to the researchers Venkatraman Ramakrishnan, Thomas Steitz, and Ada Yonath for the first X-ray crystal structures of ribosomes.

The Max Planck researchers Holger Stark and Niels Fischer, together with their MPI-BPC colleague Marina Rodnina and Ralf Ficner of the University of Göttingen, have now set a new record in resolution for the cryo-EM structure of the

ribosome. They determined the structure of the protein factory from the bacterium *Escherichia coli* using cryo-EM. Their structure breaks the three Ångstrom resolution barrier of the technique for the first time. For this breakthrough, Holger Stark and Niels Fischer had to substantially improve different aspects of cryo-EM imaging and computational image processing. "Besides the progress in the cryo-EM technique itself, also the demands on sample purity were very high. Ribosomes in complex with several binding partners had to be prepared in a very well-defined composition," Holger Stark explains. "As in a Lego construction set, we assembled the ribosome complexes from individual purified components. Subsequently, these complexes were rapidly flash-frozen for cryo-EM to preserve their original state. Here, our cooperation with the team of Marina Rodnina at the MPI-BPC proved to be successful again," the structural biologist emphasizes.

Cryo-electron microscope with "glasses"

In order to image the ribosomes without losing information, the researchers made use of the first cryo-electron microscope with a special corrective lens. "Like finely tuned glasses, this corrective lens reduces the most important imaging aberrations and thus allows sharper images than ever before," explains Niels Fischer, scientist in Holger Stark's research group. For the new highly-resolved ribosome structure he recorded more than 1.4 million two-dimensional images with the microscope. "For us, the biggest challenge were the mobile parts of the protein factory, which – like in a real machine – are moving all the time," he states. These movements result in "blurred" regions in the ribosome structure, as we know them from photography. In order to remove this motion blurring, Niels Fischer grouped the images according to the conformational states of the ribosome using a graphics card super-computer.

He then computed the three-dimensional structure of these different groups of ribosomes individually. But only software normally used in crystallography finally yielded the highly-resolved atomic structure models.

World record in resolution for cryo-EM structure

"Using this approach we achieved for the first time a local resolution of down to 2.65 Ångstrom inside the *E. coli* ribosome," Holger Stark says. "Owing to this high resolution we can see much more structural detail, particularly in the areas important for the ribosome function. Now, we reach into a resolution range that allows us to observe the 'chemistry' of the protein factory." The scientists could thus for the first time visualize important modifications of the ribosomal RNA with their structure. "These modifications have not been visible in any X-ray structure so far," says Piotr Neumann, who works in Ralf Ficner's Department of *Molecular Structural Biology* at the University of Göttingen. "These insights into the protein factory help to much better understand how the ribosome functions on the molecular level."

The findings of the structural biologists are also of high medical relevance: The modifications of the ribosomal RNA that are now visible for the first time influence the action of many antibiotics. Such antibiotics only override the bacterial protein factory by binding to these particular sites. If these binding sites are modified, the antibiotic remains ineffective – the bacterium is resistant. The fact that pathogenic bacteria increasingly develop resistance against antibiotics poses a big problem already today. Therefore, scientists world-wide work on the development of new drugs against which bacteria become resistant less easily. For this endeavor, the new much more detailed structural information of the bacterial ribosome provides an important new starting point. ■

Frederik Köpper, Niels Fischer

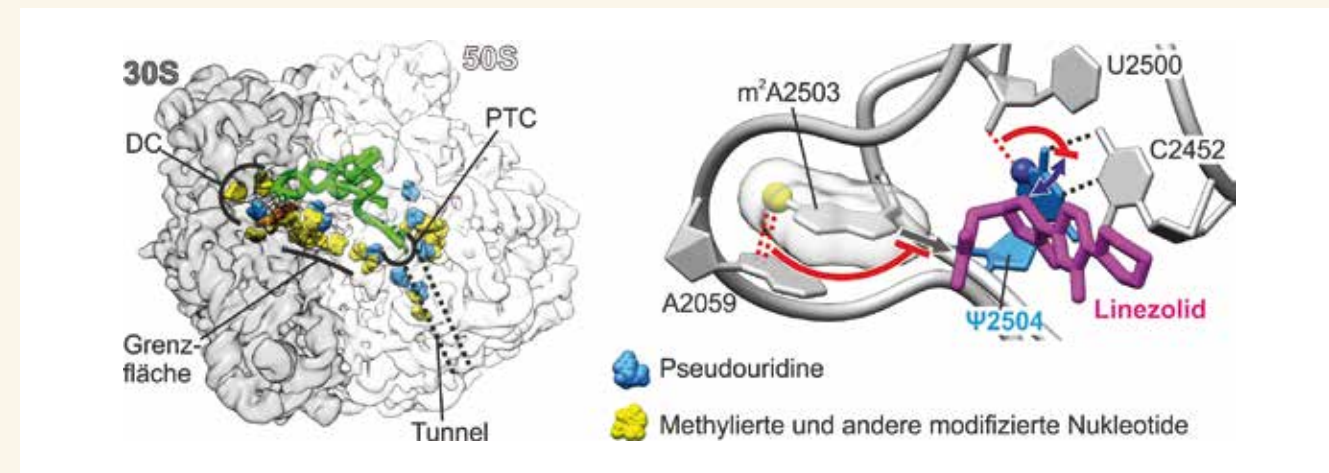


Fig. 2. Modifications of the ribosomal RNA. The cryo-EM structure explains the modifications' important role in various functional centers of the ribosome (left) and in antibiotic action. For instance, the binding of the antibiotic linezolid is stabilized by the modified RNA nucleotide 2-methyladenosine (m^2A), but destabilized by the nucleotide pseudouridine (Ψ) (right). DC, decoding center; PTC, peptidyl transferase center.

Abb. 2. Veränderungen der ribosomalen RNA. Die elektronenmikroskopische Struktur erklärt die bedeutende Rolle der Veränderungen in verschiedenen funktionalen Zentren des Ribosoms (links) sowie bei der Wirkung von Antibiotika. So wird zum Beispiel die Bindung des Antibiotikums Linezolid durch das veränderte RNA-Nukleotid 2-Methyladenosin (m^2A) stabilisiert, durch das Nukleotid Pseudouridin (Ψ) aber destabilisiert (rechts). DC, Dekodierungszentrum; PTC, Peptidyltransferase-Zentrum.

MPI für Dynamik und Selbstorganisation feierte 10-jähriges Jubiläum

Unser Nachbarinstitut, das MPI für Dynamik und Selbstorganisation (MPIDS), feierte am 12. Dezember 2014 mit rund 250 Gästen sein 10-jähriges Jubiläum. Mit neuem Namen und einem innovativen Forschungskonzept entstand es im Herbst des Jahres 2004 aus dem früheren MPI für Strömungsforschung. Seitdem heißt es MPI für Dynamik und Selbstorganisation. Ein Jubiläumssymposium mit Vorträgen der Kooperationspartner stellte die Geschichte und die Spannweite seiner Forschung vor.

Der Geschäftsführende Direktor des MPIDS, Theo Geisel, betonte bei der Eröffnung der Festveranstaltung, dass der Erfolg des Instituts in den letzten zehn Jahren nicht nur die Leistung Einzelner sei. „Es ist der engagierten Mitarbeit aller zu verdanken, in den Abteilungen und Forschungsgruppen ebenso wie in der Verwaltung und den Werkstätten.“ Der Geschäftsführende Direktor am MPI-BPC, Gregor Eichele, unterstrich die gute Nachbarschaft: „Der Umzug des Instituts auf den Faßberg im Jahr 2011 hat unseren Standort sehr bereichert. Wir können hier auf dem Campus gemeinsam noch viel erreichen.“

Das MPIDS mit seinen 270 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern macht

es sich zur Aufgabe, dynamische und selbstorganisierte Phänomene der unbelebten und belebten Natur auf vielen Größenskalen aufzuklären – von Nanomaschinen lebender Zellen bis zur Wolkenbildung und Turbulenz auf globaler Skala. Gegründet wurde es im Jahr 1925 als Kaiser-Wilhelm-Institut für Strömungsforschung. Sein Gründungsdirektor Ludwig Prandtl prägte die frühen Jahrzehnte und machte das Institut zur führenden Einrichtung der experimentellen und theoretischen Strömungsforschung. Ein Prandtl-scher Windkanal aus der Anfangszeit



Die Instituts-Jazzband mit Theo Geisel, Direktor des MPI für Dynamik und Selbstorganisation, am Saxophon.

Deutschen Museum München in seinem Festvortrag ein.

Weitere Vorträge der Kooperationspartner am Standort Göttingen beleuchteten verschiedene Facetten der heutigen Forschung am MPIDS. Mit einem gemeinsamen Abendessen und vielen angeregten Gesprächen klang das Symposium in gemütlicher Runde aus. ■ Carmen Rotte, Elisa Schubert



Walter Stühmer heißt Erwin Neher herzlich willkommen. Ein gemeinsames Symposium mit vielen Weggefährten des Emeritus-Direktors fand Anfang Dezember 2014 am MPI-BPC statt.

Two symposia honoring Erwin Neher

In honor of Erwin Neher's 70th birthday two symposia with companions, former co-workers, and colleagues of the Nobel Laureate took place at the MPI-BPC from December 4th to 6th 2014. The beginning was marked by the one-day mini-symposium *Presynaptic Mechanisms*, which was organized by Manfred Lindau, Tobias Moser, and Silvio Rizzoli.

Twelve scientists from Germany and abroad presented their latest research results. The *Membrane Biophysics Symposium* on the following two days also brought Bert Sakmann back to the institute. Together, Erwin Neher and Bert Sakmann had been awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1991 for developing the patch clamp technique. This new method made it possible, for the first time, to measure the weak current generated by a single open ion channel in a nerve cell membrane.

The numerous short talks inspired a lively discussion among the mostly invited guests, who honored Erwin Neher's research. "It is a pleasure for us to come together here with our mentor, colleague, and friend, whose passion is science," said his former co-worker and present Max Planck Director Walter Stühmer. "Erwin Neher is one of the most polite, patient, but also persistent scientists I know." The other organizers of the symposium, Stefan Hell, Tobias Moser, and Holger Taschenberger could only agree to these words.



Auch Bert Sakmann war gekommen, mit dem Erwin Neher im Jahr 1991 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin erhalten hatte (unten rechts).



Zwei Ehrensymposien für Erwin Neher

Zu Ehren von Erwin Neher's 70. Geburtstag fanden vom 4. bis 6. Dezember 2014 zwei Symposien mit Weggefährten, ehemaligen Mitarbeitern und Forscherkollegen des Nobelpreisträgers am MPI-BPC statt.

Den Auftakt bildete das eintägige Minisymposium *Presynaptic Mechanisms*, das von Manfred Lindau, Tobias Moser und Silvio Rizzoli organisiert wurde. Zwölf Wissenschaftler aus dem In- und Ausland präsentierten die neuesten Ergebnisse aus ihrer Forschung. Das *Membrane Biophysics Symposium* an den zwei darauffolgenden Tagen führte nicht zuletzt auch Nobelpreisträger Bert Sakmann ans Institut. Erwin Neher und Bert Sakmann hatten im Jahr 1991 gemeinsam den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin erhalten. Sie waren damit für ihre Patch-Clamp-

Methode ausgezeichnet worden, mit der sich erstmals der außerordentlich schwache Strom durch einen einzigen geöffneten Ionenkanal in einer Nervenzellmembran messen ließ.

Die zahlreichen Kurzvorträge sorgten für einen regen Austausch unter den vorwiegend geladenen Gästen, die Erwin Neher's Forschungsarbeit würdigten. „Es ist uns eine Freude, mit unserem Mentor, Kollegen und Freund hier zusammenzukommen, dessen Leidenschaft die Wissenschaft ist“, sagte sein ehemaliger Mitarbeiter und heutiger Max-Planck-Direktor Walter Stühmer. „Erwin Neher ist einer der höflichsten, geduldigsten, aber auch hartnäckigsten Wissenschaftler, die ich kenne.“ Die weiteren Organisatoren des Symposiums, Stefan Hell, Tobias Moser, und Holger Taschenberger konnten sich diesen Worten nur anschließen.



Erwin Neher with speakers and guests of the two symposia at the MPI-BPC.



◀ Das im Mai 2014 eingeweihte MPI für Sonnensystemforschung war ein Publikumsmagnet der Nacht des Wissens. Die Universitätspräsidentin Ulrike Beisiegel eröffnete hier gemeinsam mit Max-Planck-Direktor Sami Solanki auch den Abend (linkes Bild). Besonders spannend fanden die Besucher die Mission der Raumsonde Rosetta – rechts ein Modell des Landers Philae.



Großer Andrang zur 2. Nacht des Wissens

„Hereinspaziert und ausprobiert“ hieß es bei der 2. Nacht des Wissens am 17. Januar 2015: Von 17 Uhr bis Mitternacht öffneten die Universität Göttingen und die Forschungseinrichtungen des *Göttingen Campus* ihre Türen für die Öffentlichkeit. Mehr als 19000 Interessierte strömten zu den Veranstaltungen im ganzen Stadtgebiet. Zahlreiche Mitmach-Aktionen, Führungen, Vorträge und Experimente lockten die Besucher. Unser Institut präsentierte sich im neuen Gebäude des MPI für Sonnensystemforschung.

Endlich verstehen, wie man Hieroglyphen liest. Von einem Experten erklärt bekommen, wie Hören, Sehen und Riechen genau funktionieren. Oder lernen, was in einer Digitalkamera passiert, wenn man auf den Auslöser drückt: Das waren nur drei der über 250 spannenden Angebote, aus denen die Besucher bei der 2. Göttinger Nacht des Wissens wählen konnten. Die mehr als 20 Veranstaltungsorte verteilten sich von der Südstadt über die Innenstadt, das Zentrale Hörsaalgebäude der Universität, das Klinikum bis zum Nordcampus. Kostenfreie Shuttlebusse zwischen den Stationen sorgten für kurze Wegzeiten.

Besonderer Publikumsmagnet war das im vergangenen Jahr in Göttingen neu eröffnete MPI für Sonnensystemforschung. In dem Neubau auf dem Nordcampus präsentierte sich unser Institut gemeinsam mit den anderen drei naturwissenschaftlichen MPI der Stadt. Mehr als 9000 Neugierige kamen, um von den engagierten Wissenschaftlern mehr über die Forschung der Institute zu erfahren.

Im Auditorium drängten sich die Besucher für den Vortrag über Magnetresonanztomografie von Jens Frahm, Leiter der *Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH*. Das Publikum

hörte gebannt zu, als er Echtzeit-Videos aus dem Inneren unseres Körper zeigte.

Die beiden Stände des MPI-BPC weckten ebenfalls großes Interesse: Den ganzen Abend war der Stand der Abteilung *Theoretische und Computergestützte Biophysik* umlagert von einer Menschengruppe. Groß und Klein tauchten hier mithilfe von Computersimulationen in die Welt der Proteine ein. Ausgerüstet mit 3D-Brillen und angeleitet von den Wissenschaftlern, bewegten sie mittels eines Joysticks Proteine und konnten die großen Kräfte spüren, die in den Molekülen wirken. Kein Durchkommen herrschte auch am Stand gegenüber, wo Forscher aus der Abteilung *Gene und Verhalten* unsere „innere Uhr“ erläuterten. Anhand eines Fragebogens konnten die Besucher ihre eigenen Schlafgewohnheiten reflektieren und herausfinden, welcher Chronotyp sie sind. Außerdem erfuhren sie, wie sehr ihr eigener Rhythmus vom Durchschnitt oder auch von dem Rhythmus abweicht, den uns der Arbeitsalltag vorgibt.

Auch zu später Stunde war der Andrang noch riesengroß. Mancher Besucher wäre gerne noch länger geblieben – zu viel gab es in den paar Stunden zu entdecken. ■ Frederik Köpper

Heavy rush at the 2. Nacht des Wissens

On January 17th 2015, everyone was invited to “come by and try” at the 2. *Nacht des Wissens*: From 5 pm until midnight, the University of Göttingen and the research institutions of the Göttingen Campus opened their doors to the public. More than 19,000 people interested in science joined the events taking place in various locations in the city. Numerous activities, guided tours, talks, and experiments attracted the visitors. All Göttingen MPI presented themselves in the new building of the MPI for Solar System Research.

Visitors could choose from more than 250 exciting offers at the 2. *Nacht des Wissens*. The more than 20 venues were spread from the south of the city over the center, the university’s central campus, and the university hospital all the way to the north campus. Free shuttle busses between the locations provided quick transfer.

A special crowd-puller was of course the MPI for Solar System Research, which had moved to Göttingen the previous year. More than 9,000 curious visitors came to find out more about its research and that of the other Göttingen MPI.

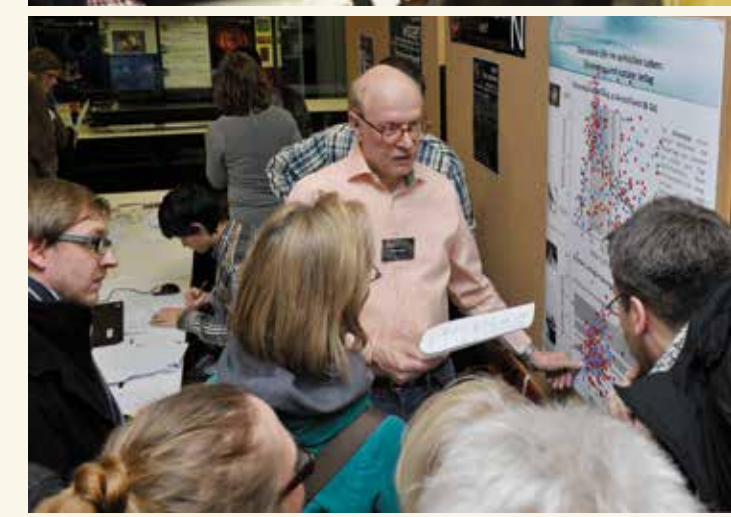
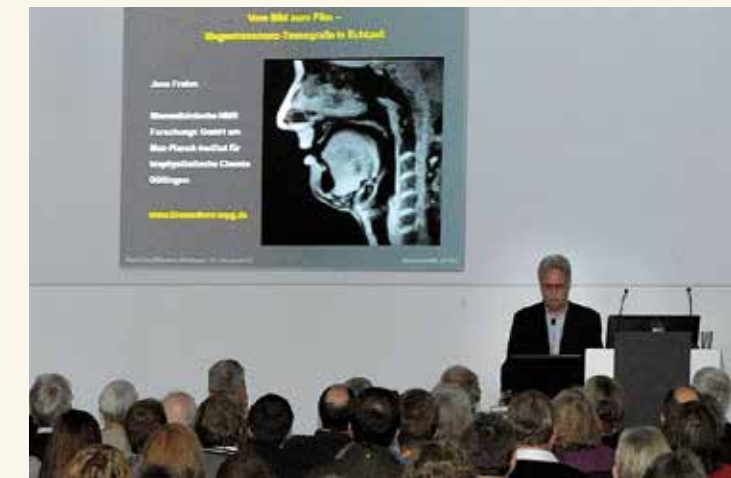
People crowded also in the auditorium for the presentation on magnetic resonance imaging by Jens Frahm of the *Biomedizinische NMR Forschungs GmbH*. They listened attentively when he showed fascinating real-time videos from inside our living body.

Even at late night the new MPI for Solar System Research was crowded with curious visitors

The two booths of the MPI-BPC also sparked great interest: The booth of the Department of *Theoretical and Computational Biophysics* was surrounded by a crowd of people all evening. Here, with the help of computer simulations, young and old guests alike plunged into the world of proteins. Equipped with 3D glasses and instructed by scientists, they moved proteins using a joystick and could feel the strong forces that are at work in the molecules.

The booth opposite was also buzzing with activity as researchers of the Department of *Genes and Behavior* explained all about the “body clock”. Using a questionnaire, visitors could reflect their own sleeping habits and find out which chronotype they are. They also learned how much their rhythm deviates from the average and also from the one forced upon them by their jobs.

Even late at night the rush was unbroken. Many visitors surely would have loved to stay even longer – there was just too much to be discovered in the few hours. ■ Frederik Köpper



▼ Jens Frahm speaks to a crowded auditorium (top), Reinhard Klement explains with a 3D simulation how proteins perform their work (middle, picture: Frank Wiederschein), and Gregor Eichele shows the visitors how their chronotype can be positioned compared to other probands (bottom).



»Das Institut ist eine Zierde für Niedersachsen.«

Ministerpräsident Stephan Weil

Landesregierung zu Besuch am Institut

Das niedersächsische Kabinett unter der Leitung von Ministerpräsident Stephan Weil hat am 24. Februar 2015 eine auswärtige Sitzung am MPI-BPC abgehalten. Höhepunkt des Besuchs der Politiker war ein Vortrag von Chemie-Nobelpreisträger Stefan Hell mit anschließender Führung durch dessen Labore.

Die einrollenden Limousinen verrieten es: Hoher Besuch traf an diesem sonnigen Februartag am Institut ein. Die Ministerinnen und Minister des niedersächsischen Kabinetts samt Staatssekretären tauschten für einen Tag ihre Sitzungsräume in Hannover mit dem MPI-BPC.

Mit dieser auswärtigen Tagung würdigte das Kabinett die erfolgreiche Forschungsarbeit des Instituts. „Das ist wirklich eine ausgesprochen exzellente Forschung, die in der Max-Planck-Gesellschaft stattfindet. Das Institut ist eine Zierde für Niedersachsen“, sagte Ministerpräsident Stephan Weil, bevor er in der Tagungsrunde im Großen Seminarraum Platz nahm. Neben Stephan Weil waren 14 Mitglieder der Landesregierung nach Göttingen gekommen, darunter die Wissenschaftsministerin Gabriele Heinen-Kljajić und Umweltminister Stefan Wenzel.

Auch Göttingens Oberbürgermeister Rolf-Georg Köhler war bei dem Besuch dabei. Im Anschluss an die Kabinettsitzung stellte der Geschäftsführende Direktor Herbert Jäckle den Gästen in einem Vortrag das Institut vor. Begleitet von Filmteams und Fotografen besuchten die Politiker danach Stefan Hells Abteilung *NanoBiophotonik*.

Minister zeigt sich beeindruckt

Dort konnten sich die Mitglieder der Landesregierung in einem Vortrag von Stefan Hell mit der Forschung des Nobelpreisträgers vertraut machen. Gemeinsam mit Elisa D'Este und Dirk Kamin erläuterte der Physiker im Anschluss das STED-Mikroskop und zeigte im Labor Aufnahmen aus dem Inneren lebender Zellen.

„Das Durchbrechen der Beugungsgrenze in der Lichtmikroskopie ist ein schönes Beispiel dafür, dass Forschung,

die von Neugier getrieben ist, zu wichtigen Entdeckungen führt. Und wenn etwas wichtig ist, so führt es auch über kurz oder lang zu wirtschaftlich relevanten Anwendungen“, sagte Stefan Hell. So habe die STED-Mikroskopie in Göttingen hochqualifizierte Arbeitsplätze geschaffen. „Und die Entwicklung hat gerade erst begonnen“, betonte er. Nach dem Besuch bei Stefan Hell resümierte Wissenschaftsministerin Gabriele Heinen-Kljajić: „Professor Hell hat uns an seiner eigenen Biografie geschildert, wie man aus talentierten und wissbegierigen jungen Menschen Spitzenforscher macht.“ Und auch Ministerpräsident Stephan Weil trat erfreut aus dem Labor: „Stefan Hell hat die Gabe, die Prinzipien, an denen hier gearbeitet wird, sehr gut zu erläutern. Ich finde es tief beeindruckend, was mir hier heute präsentiert worden ist.“ ■

Elisa Schubert

Lower Saxony State Government visited the institute

The Cabinet of Lower Saxony, led by Prime Minister Stephan Weil, came together for an external meeting at the MPI-BPC on February 24th 2015. Highlight of the visit was a presentation by Nobel Laureate Stefan Hell and a subsequent tour through his laboratories.

With this meeting, the Cabinet recognized the scientific accomplishments of the institute. “There is really excellent science happening in the Max Planck Society. The institute is a showcase for Lower Saxony”, Prime Minister Stephan Weil said.

With him came 14 members of the State Government, among them the Minister for Science and Culture Gabriele Heinen-

Kljajić and the Minister for Environment, Energy, and Climate Protection Stefan Wenzel. Rolf-Georg Köhler, Mayor of Göttingen, also joined the visit. After the meeting of the Cabinet, the institute’s Managing Director, Herbert Jäckle, gave an overview of the MPI-BPC. During the subsequent visit to the Department of *NanoBiophotonics*, the members of the State Government gained insights into the research field of Stefan Hell both by

a talk of the Nobel Laureate and the presentation of a STED microscope. Gabriele Heinen-Kljajić summarized: “With his own biography Professor Hell has demonstrated how talented and curious young people can become world class scientists.” The Prime Minister added: “Stefan Hell has the gift to explain his research topics very well. I am deeply impressed by what has been presented to me today.” ■ Ulrike Gerischer, Frederik Köpper



Prime Minister Stephan Weil and the Minister for Science and Culture Gabriele Heinen-Kljajić visit one of Stefan Hell's labs (from left to right).



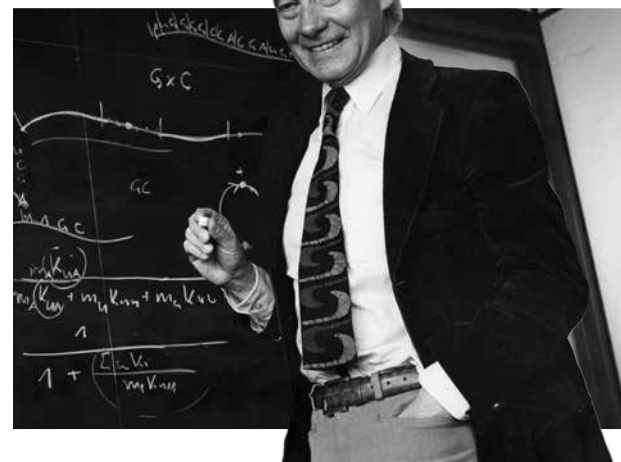
MANFRED
EIGEN
FÖRDERSTIFTUNG

MANFRED EIGEN-FÖRDERSTIFTUNG ins Leben gerufen

Exzellente Wissenschaft braucht großes Engagement: von Forschern, aber auch von Förderern. Die im Jahr 2015 gegründete MANFRED EIGEN-FÖRDERSTIFTUNG möchte eine Brücke zwischen ihnen schlagen und die Exzellenz in der Forschung am Institut unterstützen. Dazu soll die Stiftung wissenschaftliche Projekte und Veranstaltungen fördern, den Nachwuchs stärken und den Austausch zwischen Generationen und Kulturen festigen.

Manfred Eigen, Nobelpreisträger in Chemie des Jahres 1967, steht für intellektuelle Brillanz und den Mut, die Antwort auf scheinbar unlösbare wissenschaftliche Fragestellungen zu finden. Als Gründer unseres Instituts hat er die Forschung am MPI-BPC von Beginn an stark multi- und interdisziplinär ausgerichtet. Eine Vision, die den Erfolg des Instituts maßgeblich mitbestimmt hat und die in den Abteilungen und Forschungsgruppen auch heute noch trägt. Um die Spitzenforschung am Institut in diesem Sinne zu unterstützen, wurde im Frühjahr dieses Jahres die MANFRED EIGEN-FÖRDERSTIFTUNG ins Leben gerufen.

Die MANFRED EIGEN-FÖRDERSTIFTUNG ist eine selbstständige Stiftung innerhalb des privaten Vermögens der Max-Planck-Gesellschaft – und damit eine Verbrauchsstiftung. So ist gewährleistet, dass Stiftungsmittel direkt genutzt werden können. So soll die MANFRED EIGEN-FÖRDERSTIFTUNG beispielsweise wissenschaftliche Projekte unterstützen, die von Förderorganisationen zwar als sehr wichtig, aber als „zu riskant“ eingestuft werden und daher oft keine Unterstützung durch öffentliche Förderprogramme erfahren. Neben der Etablierung neuer Arbeitsgruppen und Forschungsthemen soll die Stiftung ferner helfen, den internationalen wissenschaftlichen Austausch über Tagungen, Symposien oder Vortragsreihen zu fördern, Spitzenforscher zu rekrutieren oder ausgewählte Veranstaltungen zu unterstützen. Darüber hinaus möchte die Stiftung besondere Verdienste um die Wissenschaft und unser Institut würdigen und den Aus-



Manfred Eigen im Jahr 1980.

tausch zwischen Kulturen und Generationen festigen. Die Unterstützung schließt die Vergabe von Lang- und Kurzzeitstipendien an Wissenschaftler sowie Reisekosten für internationale Arbeitstreffen und Konferenzen mit ein.

Nicht zuletzt sollen mithilfe der Stiftung unter Einbeziehung von Kunst und Kultur kreative Freiräume geschaffen werden, um neue Impulse in die Forschung am MPI-BPC, aber auch am Göttingen Campus einzubringen.

Nähere Informationen zur MANFRED EIGEN-FÖRDERSTIFTUNG finden Sie auf unserer Institutswebseite unter: www.mpibpc.mpg.de/stiftung ■ Elisa Schubert

MANFRED EIGEN-FÖRDERSTIFTUNG initiated

Excellent research needs commitment: of scientists, but also of conveyors. The MANFRED EIGEN-FÖRDERSTIFTUNG, founded in 2015, wants to build a bridge between them to foster the excellence in research at our institute. For this purpose, the foundation aims to promote scientific projects and events, to support junior scientists, and to strengthen exchange between generations and cultures.



Manfred Eigen, Nobel Laureate in Chemistry in 1967, stands for intellectual brilliance and the courage to find the answer to seemingly intractable scientific problems. As founder of our institute he has focused on multi-disciplinarity as well as interdisciplinarity from the beginning. This vision has played a decisive role in the success of the MPI-BPC, and still stands today in the departments and research groups. To support cutting-edge research at the institute in this sense, the MANFRED EIGEN-FÖRDERSTIFTUNG was launched in spring this year.

The MANFRED EIGEN-FÖRDERSTIFTUNG is a dependent foundation established within the private assets of the Max Planck Society. It is a limited-term trust, thereby guaranteeing that the funds can also be used directly.

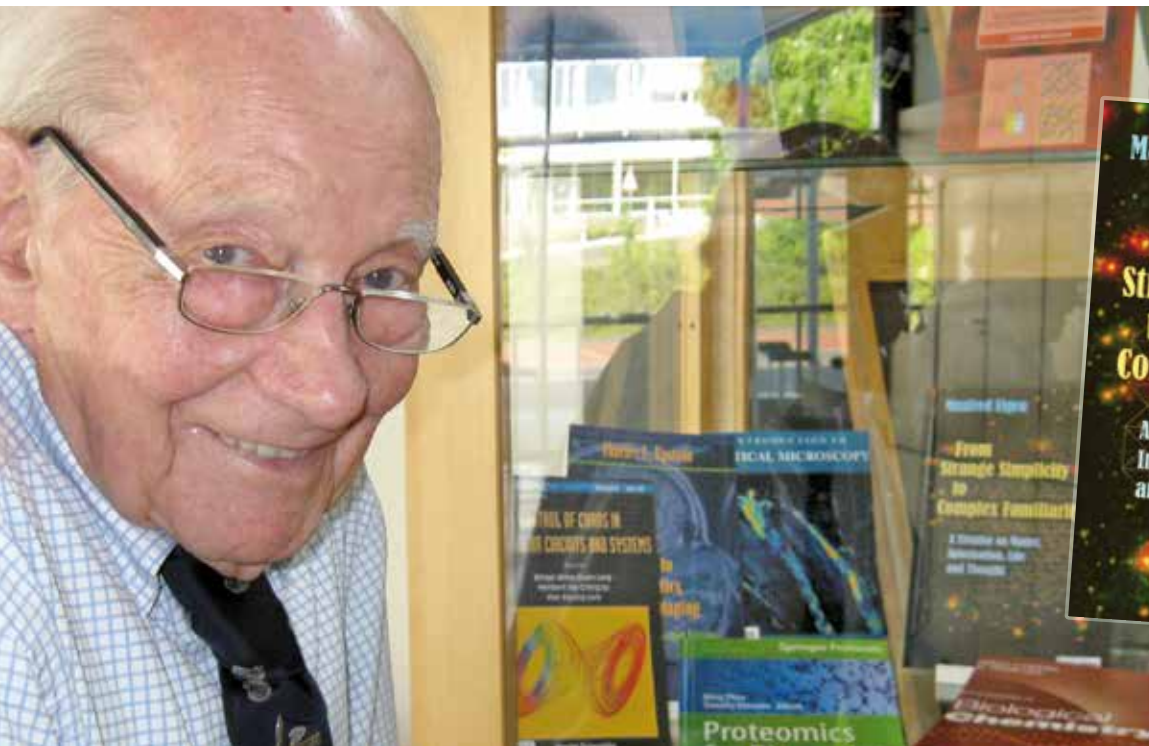
Aim of the foundation is to support scientific projects and to help establish new research groups and topics. This specifically includes scientific projects that – even though funding bodies deem them important and interesting – are considered “too risky” and, therefore, often do not receive funding.

In addition, the foundation wants to strengthen scientific exchange between generations and different nationalities in the framework of science events, lecture series, seminars, or conferences.

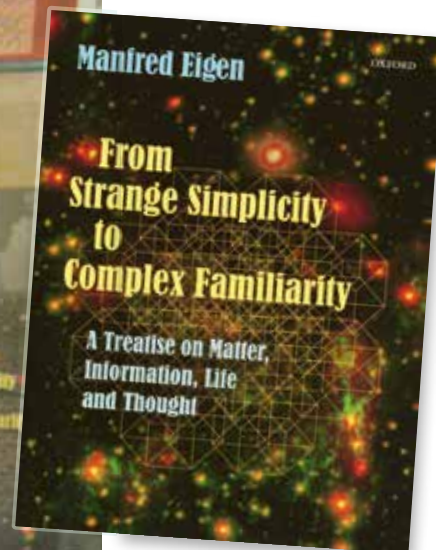
Not least, the MANFRED EIGEN-FÖRDERSTIFTUNG shall help to establish creative scope by building a bridge between science and arts & culture to create new stimuli for research.

For more information about the MANFRED EIGEN-FÖRDERSTIFTUNG please follow the link at our institute's website: www.mpibpc.mpg.de/en/stiftung ■ Carmen Rotte





(Bild: Ruthild Oswatitsch)



Oxford University Press
(May 23rd 2013)

Review of Manfred Eigen's newest book: From strange simplicity to complex familiarity

His musical home drew Manfred Eigen's zeal towards the arts, and had it not been for Hitler's war he might have started a career as piano virtuoso. But when the war ended, a day before his 18th birthday, he had been forced to serve as anti-aircraft auxiliary for more than two years and found himself detained in an American prisoner-of-war camp near Salzburg. Returning home after a two-month walk on foot, he decided to seize the first opportunity to attend a university, and chose to study physics and chemistry in Göttingen. But in spite of his brilliant achievements in the natural sciences and his manifold duties in the scientific community, he never neglected his love for music, literature, and the fine arts. With this book, almost seventy years later, he presents the summa of his life's work and interests:

From strange simplicity to complex familiarity – A treatise on matter, information, life, and thought.

Neither a textbook nor a piece of popular science, and also not an autobiography – it is a combination of science and reflection, of subtle arguing and casual talk; a meticulously composed work of art in itself. Manfred Eigen outlines in his personal manner the world-view which is no doubt the prevailing view of the majority of scientists at our time. He describes how the universe is built, how it functions, and how it evolves: from simple constituents and laws that we perceive as *strange*, to structures of unimaginable complexity with which we are nevertheless *familiar* in everyday life; from quarks, atoms, and molecules to living beings and their brains. Embedded in this all-embracing presentation is Eigen's own theory of

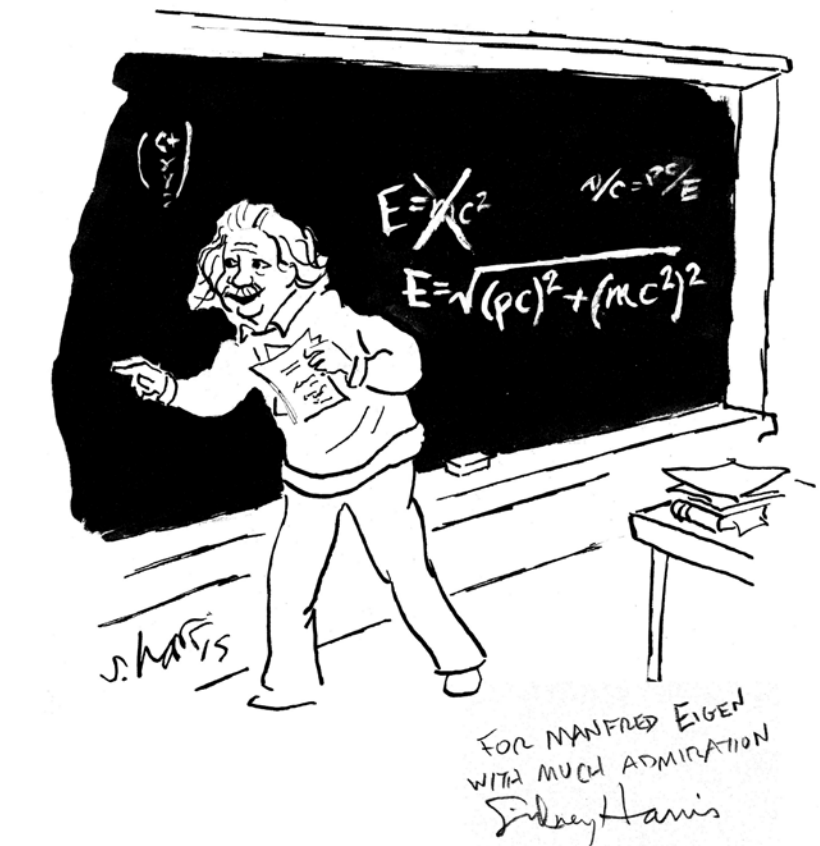
biological evolution, conceived in the late sixties, after he had won the Nobel Prize of Chemistry, and refined in the course of the last forty years: a theory which describes Darwinian evolution on a molecular level and formulates it with the rigor of physical laws.

The book encompasses virtually all the natural sciences plus mathematics. Hence it reaches out beyond the expertise of almost any single person. The reading is by no means easy; we are drawn deep down into the subtleties of the author's arguments and high up onto the summits of his visions. It takes time and dedicated participation to digest all this, but every now and then the hard stuff is interrupted by digressions of many kinds: recollections of encounters with colleagues from all fields, historical annotations, anecdotes, or charming plays on words.

The treatise is a succession of fifty essays, ten each in five chapters whose titles shake hands as they proceed from "strange" elementary simplicity to "familiar" complex organization: 1. Matter and energy, 2. Energy and entropy, 3. Entropy and information, 4. Information and complexity, 5. Complexity and self-organisation. The individual essays are headed by provoking questions, some tongue-in-cheek like "How far is it from Shannon to Darwin?" (playing with the names of towns and theories), others rather stern like "How is entropy related to order?". Even though each essay is a fitting piece in the design of the grand opus, it may be read (almost) independently of the others, just as one may listen to individual movements of a symphony. Yet they are artfully arranged, and the very last section – 5.10. "It from bit" or "Bit from it" – comes full circle back to the beginning when it muses about the evolution of the entire universe.

Theory for the origin of life

Every single essay would deserve a thorough discussion, both for its own line of thought and for its role as building block in the overall reasoning. Lack



of space prevents this here, so let us focus on the central theme: the foundation of a theory for the origin of life, following the tradition of physics, but extending it from the physics of matter to "the physics of information".

The first two chapters deal with the physics of non-living matter – simple in its composition and elementary in the theories developed for an understanding, such as quantum mechanics and relativity theory. Since much of it could only be unveiled with ever more sophisticated instruments which extend our sensual perception, and with highly abstract thinking, the *simplicity* of this aspect of the world appears indeed *strange*. It characterizes the laws that govern the most fundamental phenomena like quarks inside nuclei, electrons in atoms, or the interaction of radiation and matter. But it also applies to the macro world of composite but inanimate matter such as solids, liquids, or stars, where thermodynamics and statistical mechanics provide appropriate tools. Entropy has served here well as the key concept relating microstates to macrostates, with the crucial assumption that all possible microstates have equal a priori probability; the entropy is then the logarithm

of the number of microstates compatible with a given macrostate. The same number can be interpreted as the *information* needed to specify a microstate: Shannon used this purely quantitative concept as a measure of the information content of a message transmitted along a communication line.

At this point Manfred Eigen argues that there must be more to information than this number because it completely ignores the *meaning* of a message. He turns his attention to the *semantic* aspect of information and uses this as the fundamental concept when it comes to an understanding of life. The distance between Shannon airport in Ireland and the seaport Darwin in Australia, almost antipodes on our globe, is taken as a metaphor for the different nature of Shannon's communication theory and Darwin's theory of evolution, both dealing with information. The book's third chapter is devoted to an explication of this difference.

The stage is then set for a new *physics of information* – of information with meaning generated in the course of evolution. The fourth chapter, where this theory unfolds, is the longest of

the book and undoubtedly its central part; the corresponding mathematics is provided in an elaborate appendix by Peter Schuster. The chapter starts with the questions “How complex is chemistry?” and “How does nature tame chemical complexity?”. Considering any conceivable chemical compound as a possible microstate, their sheer number ridicules the basic assumption of statistical physics that they should all be equally probable: The vast majority of them cannot even exist because the number of compounds exceeds by far the number of atoms in the universe. The real complexity of the living world could only emerge “by first reducing chemical complexity”, and that is what happened some four billion years ago, when molecules of tRNA type appeared, which had the combined abilities to perform catalytic functions and to reproduce themselves, with certain probabilities for errors/mutations on which selection could operate – in short, when Darwinian evolution started on the level of molecules.

Natural selection as a physical law

Manfred Eigen constructs, as an appropriate framework for the dynamics of Darwinian evolution, a 4^N -dimensional information space, where N is the total length of the sequences of four nucleic acids that have so far come in existence. Genes are points in this space, and their kinship is expressed in terms of the geometry defined by Hamming distances as a metric. On this basis, and drawing on his seminal paper of 1971, Eigen describes “natural selection as a physical law” (section 4.7.). An important feature of the governing equations is that they



Paphiopedilum MANFRED EIGEN 'Eminent' SM / JOGA

The clone “Eminent” of *Paphiopedilum* MANFRED EIGEN, registered in 1983 by Motoo Kimura

do not select for single points in information space but for distributions of such points which come as eigenstates of a dynamical matrix – called *quasi-species* in analogy to the quasiparticles of physics.

Underlying and corroborating this reasoning is a rich body of “Darwinian experiments” with phage RNA. They were inspired by Sol Spiegelman’s work on “serial transfer” in the 1960s and carried out under the guidance of the late Christof Biebricher in Eigen’s institute. The importance of empirical guidance as a prerequisite of theoretical thinking is strongly advocated in the closing section of chapter 4 whose heading “pure thought = poor thought?”, if taken without question mark, expresses Eigen’s credo as a scientist. “Poor thinking” may not be lacking sophistication, elegance, or intellect, he says, but as long as it has not been checked by observation, it remains speculation. As an amusing case in point he tells the story of the wrong prediction of the genetic code by Francis Crick and others.

The origin of life – on a molecular level – is the topic of the last chapter. It goes into more detail of both experiments and their theoretical description. Exponential growth is demonstrated to

characterize normal Darwinian evolution where new quasispecies get a chance to compete with the old, but the selection of the basic design of life – coupling of genotype (information) and phenotype (function) with cyclic feedback – followed a hyperbolic growth law where newcomers are suppressed even if they might have won the original race had they happened to be there. The key feature of such design is its *hypercyclic organization* as proposed in Eigen’s original work of 1971, and elaborated on in his book with Peter Schuster *The hypercycle* of 1979. The chapter goes on to compare these ideas with those of others, friends in spirit and critics. Section 5.9. reports on the development of “evolution machines” based on experience and ideas acquired in Eigen’s lab at the Göttingen Max Planck Institute for Biophysical Chemistry, and used to start a biotechnological company. The last section, as mentioned before, connects back to the beginning with reflections on *The life of the cosmos* (Smolin 1977).

Several times, notably at the end of the conclusions, it is mentioned that the full path from “strange simplicity” to “complex familiarity” has not yet been completed. The “Treatise on matter, information, life, and thought” has come so far as to cover the early stages of life on earth. A second volume is planned, with main emphasis on even more complex and familiar topics: “Life, thought, and human culture”. At his age of 86 Manfred Eigen is not sure he will be able to complete this task.

Let us be grateful for the present book which took a long time to mature: a masterpiece of scientific literature, an authoritative compendium of what the natural sciences have achieved up to the turn of the millennium, a magnum opus of a unique kind, unmatched in character and scope. ■ Peter Richter



Peter Richter

studied theoretical physics in Göttingen and received his PhD in 1971 from the University of Marburg. In 1973, he returned to Göttingen and worked as a research associate with Manfred Eigen at the MPI-BPC until 1977. After research stays at MIT in Cambridge (USA) and Stanford University (USA) Peter Richter was appointed as professor of theoretical physics at the University of Bremen in 1980. His research interests are nonlinear systems

and structure formation, mathematics of dynamical systems, chaos, fractals, integrable problems of classical mechanics, as well as regular and chaotic spinning tops. From 2003 to 2005, he was also Vice President for teaching affairs at the University of Bremen. Since his retirement in 2011, he is engaged in physics teacher education as *Wilhelm und Else Heraeus Seniorprofessor*.

Neun Axolotl haben ihr Aquarium im Tierhaus bezogen



Bizarre Wesen schwimmen seit dem 25. April 2013 in einem großen Schau Becken im BTL auf dem Max-Planck-Campus. Neun Axolotl, mexikanische Schwanzlurche mit lidlosen runden Augen und sechs Kiemenästen am breiten Kopf, die wie Zöpfe wippen, haben hier am Institut ihr neues Zuhause bezogen. Es ist der erste Etappenerfolg des Axolotl-Azubiprojektes, in dem 14 junge Leute aus neun Fachrichtungen am MPI-BPC zusammenarbeiten. Dem ersten Schauaquarium soll noch ein zweites Versuchsbecken folgen. „Es ist spannend, dass die Tiere jetzt da sind“, sagte Ulrike Teichmann, die Leiterin des Tierhauses.



Drei goldene, zwei schwarze und vier weiße Schwanzlurche haben ihren Weg von einem Züchter aus Bückeburg nach Göttingen gefunden. Die Tierpflege-Auszubildenden Silvana Grzelachowski und Mareike Müller haben bei der Auswahl neben der Farbgebung der Tiere besonders auf die Größe geachtet. „Sie müssen ungefähr gleich groß sein, weil sonst die Gefahr besteht, dass sie sich gegenseitig auffressen“, erzählt Silvana Grzelachowski.

Nun drehen die Axolotl, die aufgrund eines fehlenden Schilddrüsenhormons kurioserweise immer im Larvenstadium bleiben, ihre Runden in dem drei Meter langen, 900 Liter fassenden Aquarium. Umgesetzt wurde das Projekt mithilfe des Ausbildungsstättenpreises der Max-Planck-Gesellschaft, der im Sommer 2011 an die Tierhaltung des MPI-BPC ging.

7 500 Euro Preisgeld standen den Auszubildenden zur Verfügung. „Das Projekt war sehr anspruchsvoll im Zeitaufwand. Im Januar 2013 war die Planung abgeschlossen und dann haben wir angefangen zu bauen“, erzählt Ulrike Teichmann. Der Schrank für das Axolotl-Aquarium, der eine Tonne Gewicht tragen muss, war dabei die größte technische Herausforderung, der sich die Tischlerei-Auszubildende Julia Eilers stellte. Sie erklärt: „Das Schwierigste war, die Statik dafür hinzubekommen.“ In präziser Arbeit wurde das Becken schließlich auf einer Schaumstoffmatte platziert, um Sprünge durch Steinchen zu vermeiden.

„Wenn die Prüfungen der Auszubildenden vorbei sind, werden wir die Planung des zweiten Forschungsaquariums in Angriff nehmen. Da könnten dann Larven unter verschiedenen Futterbedingungen bei ihrer Entwicklung beobachtet werden. In einem zweiten Schritt lassen sich dann zum Beispiel die Lichtbedingungen variieren oder weiße und schwarze Axolotl vergleichend beobachten“, blickt Ulrike Teichmann in die Zukunft. ■ Elisa Schubert

Nine axolotls moved into the Animal Facility

They look bizarre with big round eyes and gills like seesawing feathers on their flat heads: Nine axolotls, Mexican salamander that lack a thyroid hormone and, therefore, spend their entire life in a larval state, have moved into their new home at the MPI-BPC’s Animal Facility BTL on April 25th 2013. It is the first stage victory of the axolotl project carried out by 14 apprentices from nine professions at the MPI-BPC. While the first aquarium is for watching purposes only, the next step is to install another one for research issues. “We are happy that the animals have finally arrived,” said Ulrike Teichmann, head of the BTL.

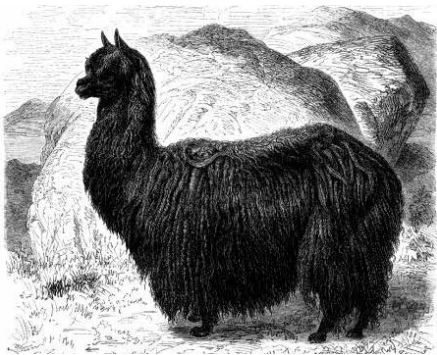
Three golden, two black, and four white colored axolotls are now swimming their laps inside the large aquarium, which

is about three meters long. The project could be realized after the Animal Facility of the MPI-BPC won the *Ausbildungsstättenpreis* in summer 2011, a prize of the Max Planck Society endowed with 7,500 Euros. “The project was very time-consuming. In January 2013, we finished our planning and then started building,” said Ulrike Teichmann. The biggest technical challenge was to construct the cabinet to carry the heavy aquarium. It was built by Julia Eilers, apprentice in the carpentry at the institute. “The next aquarium, which we will plan after the exams, will be set up to study how the axolotls develop under certain conditions like different food or light, or to compare white and black ones,” Ulrike Teichmann gives a foresight. ■ Elisa Schubert

Alpakas finden am Institut eine Heimat

Nach einem halben Jahr Vorbereitung war es am 30. Mai 2013 endlich soweit. Frisch geschoren machten sich zwei Alpakas aus dem Landkreis Delmenhorst auf den Weg zum MPI-BPC. Seitdem sind weitere vier Alpaka-Stuten eingezogen. Sie produzieren spezielle Antikörper für die Forschung am Institut.

Im Frühjahr 2013 haben die ersten zwei von mittlerweile sechs Alpakas ihr neues Quartier auf dem Faßberg bezogen. Zwar waren die zweijährigen Stuten Olga und Rita noch etwas scheu, zugleich aber auch neugierig auf alles, was um sie herum passiert. Beide stammen aus derselben Zuchtgruppe einer auf Alpakas spezialisierten Farm südlich von Bremen. „Die Tiere haben sich sehr gut bei uns eingelebt und entwickeln sich positiv“, erzählte Ulrike Teichmann, die Leiterin des Tierhauses. „Zudem vertragen sie sich ausgesprochen gut und sind beste Freundinnen. Sie treten überall im Doppelpack auf.“



Das Alpaka

gehört zur Familie der Neuweltkameliden und hat keine Höcker. Der Paarhufer mit Schwielensohlen kommt in zwei Rassen vor: *Huacaya* und *Suri*. Die Lebenserwartung der Alpakas beträgt bis zu 20 Jahre.

Als Pflanzenfresser ernähren sie sich von Gras, Kräutern und Laub. Gespuckt wird meist nur in der Herde, um die Rangordnung klarzustellen. Alpakas wurden bereits vor mehr als 5000 Jahren in Südamerika domestiziert und in den Anden vor allem wegen der Wolle gezüchtet. Die Tiere produzieren drei bis sechs Kilogramm Wolle pro Jahr.

Damit sich die Alpakas heimisch fühlen, wurde das terrassierte Gelände oberhalb der Gärtnerei zum Tiergehege umgestaltet. Die Planung hatte dabei das Tiergartengestaltungsbüro Wiesenthal aus Gleichen übernommen. Es wurden ein Stall ausgebaut, Weideflächen angelegt, Carports als Unterstände und zwei Tränken aufgestellt. Außerdem gibt es einen Schotterrasen. Dieser ist für die Tiere besonders wichtig, damit sie ihre Schwielensohlen genügend abnutzen können. Auch wurde eine Wiese frisch eingesät. Seit alles fertig angelegt ist, können sich die Alpakas auf einem rund 7 000 Quadratmeter großen Gelände mit Bäumen und Büschen frei bewegen.

Spezielle Alpaka-Antikörper

Seit 2006 werden Alpakas in der Biomedizin als „Entwicklungshelfer“ für ganz besondere Antikörpervarianten eingesetzt, die *Single domain*-Antikörper oder auch *Nanobodies* genannt werden. „Normale“ Antikörper erkennen ihre Antigene (wie beispielsweise Viren, Bakterien oder andere Krankheitserreger) mithilfe zweier Proteinketten, der schweren und der leichten Kette. Alpakas (und andere Kamele) produzieren jedoch auch einfachere Antikörper, deren Antigen-Bindungsstelle von einer einzigen schweren Kette gebildet wird. Solche einfachen Antikörper lassen sich durch molekularbiologische Verfahren weiter zu Nanobodies verkleinern. Diese werden dabei so ausgewählt, dass sie ein spezifisches Antigen erkennen, beispielsweise ein für die Forschung interessantes Protein.

Fluoreszenz- oder goldmarkiert lassen sich die Nanobodies einsetzen, um das gewünschte Protein mit höchster Genauigkeit innerhalb einer Zelle zu lokalisieren. Dabei kommen Fluoreszenz- und Elektronenmikroskope zum Einsatz. Bis-

her wurden hierfür „normale“ Antikörper verwendet. Allerdings haben Nanobodies eine viel geringere Abmessung (etwa 4 Nanometer) als die normalen Antikörper (etwa 16 Nanometer). Daher erlauben die Mini-Antikörper eine wesentlich präzisere Lokalisierung.

Nanobodies können für eine hoch-effektive (affinitätschromatografische) Aufreinigung von Proteinen ebenso verwendet werden wie als Hilfsmittel in der Röntgenstrukturanalyse. Diese Analyse macht Proteine in atomarer Auflösung sichtbar, erfordert aber, dass sich das Protein zunächst zu einem Kristall ordnet. Leider sind viele interessante Proteine aber derart beweglich, dass sie nur sehr widerwillig kristallisieren. Der richtige Nanobody kann sie in einen geordneten Kristall zwingen und somit die Analyse selbst in solch schwierigen Fällen ermöglichen. Die Abteilung *Zelluläre Logistik* von Dirk Görlich setzt diese Nanobodies erfolgreich ein, um intrazelluläre Transportprozesse zu analysieren. Auch will sein Team die Frage klären, wie Zellen ihren Zellkern bilden.

Nur ein kleiner „Piks“

Und wie erzeugt man nun Nanobodies? Zunächst wird ein Alpaka mit dem gewünschten Antigen (einem gereinigten Protein) geimpft, was unserer herbstlichen Gripeschutzimpfung entspricht. Daraufhin bildet das Immunsystem – genauer gesagt die B-Lymphozyten – Antikörper, um den Fremdkörper abzuwehren. Die Baupläne dieser Antikörper zirkulieren mit den Lymphozyten in der Blutbahn und können deshalb aus einer einfachen Blutprobe extrahiert werden.

Die Blutprobe enthält jedoch Baupläne für Millionen unterschiedlicher Antikörpervarianten, von denen die allermeisten gegen Objekte gerichtet sind, die den Forscher zunächst weniger



interessieren (zum Beispiel natürliche Viren oder Bakterien). Deshalb kommt ein spezielles Phagen-Display-Verfahren zum Zuge. Damit können spezifisch die Baupläne jener Antikörper isoliert werden, die das gewünschte Antigen tatsächlich erkennen. Mit dieser Information werden schließlich *E. coli*-Bakterien so programmiert, dass sie die gewünschten Nanobodies in beliebiger Menge produzieren, und das ohne weiteres Zutun eines Alpakas. Noch ein großer Vorteil: Aus einer einzigen Blutprobe lassen sich sehr viele verschiedene Nanobodies gewinnen.

Die Alpakas sind damit nur sehr kleinen Eingriffen ausgesetzt: der Impfung und einer vierteljährlichen Blutspende. Sie spüren dabei im Idealfall ähnlich wie der Mensch lediglich einen kleinen „Piks“. Zudem werden die Antigene so präpariert, dass sie für die Alpakas ungefährlich sind. Tatsächlich sind die Belastung und die benötigte Blutmenge so gering, dass ein Tier im Laufe seines Lebens an mehreren Nanobody-Projekten mitwirken kann und dabei eine gute Lebensqualität und hohe Lebenserwartung genießt. Dies alles sind sehr wichtige Tierschutzaspekte.

Die zuständige Tierschutzbehörde hat das erprobte und standardisierte Verfahren geprüft und „grünes Licht“ gegeben. Mit dem Projektstart am Institut wurde dennoch gewartet. „Wir wollten, dass die Tiere hier erst einmal in Ruhe ankommen und sich gut eingewöhnen“, erklärte Ulrike Teichmann. Wer zuschauen möchte, wie Olga, Rita und ihre mittlerweile vier Alpaka-Kolleginnen am Institut leben, kann sie am Tor der alten Gärtnerei (gegenüber der Kita) gern besuchen. ■

Marianne Steinke, Dirk Görlich



Alpacas took up residence at the institute

On May 30th 2013, after half a year of preparations, the time had finally come: Two freshly shorn alpacas started their journey from the district of Delmenhorst to the MPI-BPC. The staff at the animal facility was curious to see how the two mares, who will help to produce miniaturized antibodies for research, will like their new animal enclosure. Meanwhile, the institute has six alpacas.

In spring 2013, the first of meanwhile six alpacas settled into their new quarters on Faßberg and seem to be feeling very comfortable. The two-year-old mares, Olga and Rita, were a little shy, but also very curious about everything that is happening around them. Both come from the same breeding group at a farm south of Bremen, which specializes in alpacas. "The animals have settled in very well and are developing favorably", Ulrike Teichmann, head of the animal facility, told. "Moreover, they get on extremely well with each other and are best friends. They always appear as a twosome."

The terraced grounds above the nursery have been reshaped for the

alpacas to make them feel at home. The zoological garden design office *Tiergartengestaltung Wiesenthal* from Gleichen took on the planning. A stable has been expanded, an area of pasture land has been created, carports for shelter and two drinking troughs have been set up. Furthermore, there is a gravel area which is particularly important for the animals, so that they can sufficiently wear down their callus soles. Moreover, a meadow has been newly sown. When everything is finished, Olga and Rita can roam about freely in an area of approximately 7,000 square meters with trees and bushes.

The alpacas joined the institute to help us with very special antibody tools. Normal antibodies recognize their antigens by means of two polypeptide chains, a heavy and a light chain. However, Alpacas (and other camels) also produce antibodies that bind epitopes with just a heavy chain. The antigen-binding domain of such a simpler antibody can be cloned and recombinantly expressed. It is then called a nanobody.

Nanobodies (diameter: about 4 nm) are far smaller than conventional antibodies (about 16 nm). They therefore allow for a greater precision of protein localization by fluorescence or electron microscopy. Nanobodies can also be used for affinity chromatography or as a small-sized inhibitor of their target proteins. Another application is X-ray crystallography of proteins and protein complexes. This method can yield an atomic structure, but requires the protein to crystallize in the first place. Many very interesting proteins, however, are highly flexible and thus crystallize only very reluctantly. Nanobodies can rigidify such proteins and thus promote crystallization even in difficult cases.

How are nanobodies made? First, the Alpaca is immunized to trigger an anti-

gen-specific antibody production. Later on, a blood sample is taken and mRNAs encoding these antibodies are isolated from the circulating B-lymphocytes. The mRNAs are then reverse transcribed into a cDNA library. The library, however, represents not only antibodies directed against the desired antigen, but a far larger number that target other antigens. For selecting specific ones, bacteriophages (that is, viruses that infect bacteria) are used. Individual cDNAs are placed into the genome of individual phages in such a way that the encoded antibody fragment becomes displayed at the surface of the phage. Antigen-specific phages are then selected with immobilized antigen. The corresponding antibody cDNA is re-cloned into an *E. coli* expression vector, and used to produce virtually unlimited amounts of the nanobody in a recombinant form. Many different nanobodies can be obtained from a single blood sample.

The alpacas are therefore only exposed to minimal intervention, that is, immunization and quarterly blood sampling. Ideally, they only feel a little "prick", just like a human would. Furthermore, the antigens are prepared in such a way that they are harmless for the alpacas. The strain and the required amount of blood are in fact minimal, so the animal can take part in several nanobody projects and still enjoy a good quality of life and a high life expectancy. These, to us, are very important animal welfare aspects.

The relevant animal welfare authority has checked the well-tried and standardized procedure and given their "green light". If you would like to watch how the alpacas explore their home, you may visit them at the old nursery gate (opposite the daycare facility for children). ■

Connie Paz, Dirk Görlich



Fellowship Program

Gästeprogramm für Nachwuchsforscher

Das Institut hat ein Förderprogramm für Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler gestartet, das zu Ehren der Nobelpreisträger Manfred Eigen (Chemie 1967), Erwin Neher (Medizin oder Physiologie 1991) und Stefan Hell (Chemie 2014) nach diesen benannt wurde. So kann das Stefan-Hell-Stipendium an interessierte Jungwissenschaftler vor dem Antritt einer Dissertation für einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten vergeben werden. Postdoktoranden können sich um ein Manfred-Eigen-Stipendium bewerben, das eine Förderung der ersten zwei Jahre ermöglichen wird. Die Erwin-Neher-Stipendien werden Gastwissenschaftler für bis zu zwei Jahre unterstützen. Eine Doktorandenförderung ist nicht vorgesehen, da Doktoranden Förderverträge erhalten.

The MPI-BPC provides a small number of fellowships for predoctoral students, foreign postdocs, and established researchers, named in honor of its Nobel Laureates Manfred Eigen (1967), Erwin Neher (1991), and Stefan Hell (2014).

The Stefan Hell fellowship for predoctoral students will allow to participate in the research of a department or a research group at the MPI-BPC for up to six months. The Manfred Eigen fellowship for postdoctoral fellows will allow to join a MPI-BPC department/research group for an initial period of two years. The Erwin Neher fellowship for established researchers will support visiting scientists (sabbatical, collaborations, and others) for up to two years.

All doctorate students receive employment contracts (*Förderverträge*) and, thus, they are not eligible to apply for fellowships.

www.mpibpc.mpg.de/fellowships

Literaturherbst steht wieder vor der Tür



Vom 9. bis 18. Oktober 2015 findet der 24. Göttinger Literaturherbst statt. Unter den insgesamt 57 Veranstaltungen finden sich prominente Gäste wie Peer Steinbrück, Jonathan Franzen und Günter Wallraff. Die Reihe Wissenschaft beim Göttinger Literaturherbst startet mit dem Astrophysiker Harald Lesch, der sein Werk *Die Entdeckung des Higgs-Teilchens. Oder wie das Universum seine Masse bekam* präsentieren wird (9. Oktober, 19 Uhr, Paulinerkirche). Mehr Informationen finden Sie unter www.literaturherbst.com



The Max Planck Society is researching its own history

In a seven-year research program, the Max Planck Society (MPS) investigates every facet of its own history. The research will shed light on the Society's dynamism as well as its ethical lapses, its missteps and its successes. The research project started in winter 2015 and is based at the Max Planck Institute for the History of Science in Berlin.

The idea of researching the MPS' history was first initiated in spring 2014 by the then President of the Society, Peter Gruss. The current President, Martin Stratmann, then launched a research program in June 2014 to study the *History of the Max Planck Society 1948-2002* with the promise of maximum support, and it is this project that has now begun its work. The next seven years will witness a historical investigation of the development of the MPS from its establishment in 1948 through to the end of Hubert Markl's presidency in 2002.

The object of the research program is to comprehensively reconstruct the history of the Max Planck Society and place it in the context of temporal and scientific historic developments. The work will also include a study of the continuities in terms of personnel, institutions and scientific history carried over from MPS' predecessor organization, the Kaiser Wilhelm Society and its institutes. Following on from the work of

the Presidential Commission appointed to study the *History of the Kaiser Wilhelm Society under National Socialism*, the new program will also investigate the encumbrances left over from the National Socialist past that have weighed on the history of the MPS, and how the involvement of the Kaiser Wilhelm Society in Nazi crimes was dealt with.

The new project concerns the history of both the MPS as a whole, as well as of its institutes, its scientific programs and working methods, its structures, and results. Both successes and failures over the decades will be analyzed in equal measure. The project will also consider numerous points of view: not only of administrators and their administrative methods, but also those of scientific and non-scientific staff, as well as the Society's own perception of itself, its cooperative efforts and its relationships to industry, society, politics, and culture. Critical issues, too, such as the ethical boundaries of research, the dual

use issue, and external influences will be investigated without reservation. The object here is to create new links between the history of science and contemporary history. The focus will be on change at the MPS in consideration of its integration into society, science, and politics.

Based at the Max Planck Institute for the History of Science in Berlin, the program is headed by Jürgen Renn (Max Planck Institute for the History of Science), Carsten Reinhardt (President of the Chemical Heritage Foundation, Philadelphia/ Bielefeld University) and Jürgen Kocka (Berlin Social Science Center). The operational administration of the project is in the hands of Florian Schmaltz (Max Planck Institute for the History of Science). The research team is comprised of highly qualified historians specializing in the history of science and contemporary and social history. The research program will be supported by an international Scientific Advisory Board. ■ based on an MPS press release

Max-Planck-Direktor Leo De Maeyer verstorben

Das MPI-BPC trauert um seinen emeritierten Direktor Leo C. M. De Maeyer. Am 18. Juni 2014 ist der Forscher im Alter von 86 Jahren verstorben.

Er war ein Wissenschaftler der ersten Stunde an unserem Institut. Mit seinen herausragenden und inspirierenden Forschungsarbeiten hat er Apparaturen in der Molekularbiologie entwickelt, die heute weltweit experimentelle Anwendung finden. Für seine Verdienste um die Wissenschaft und seinen unermüdlichen Einsatz für die Belange des Instituts sind wir Leo De Maeyer zutiefst dankbar“, sagte der damalige Geschäftsführende Direktor, Gregor Eichele.

Leo De Maeyers Leidenschaft war ohne Zweifel die Wissenschaft, die er sehr intensiv und mit ansteckender Begeisterung betrieb. Der Chemiker befasste sich im Laufe seiner Karriere mit grundlegenden Problemen der physikalischen Chemie. Bereits kurz nach seiner Promotion kam der gebürtige Belgier im Jahr 1956 mit einem Alexander von Humboldt-Stipendium in die Arbeitsgruppe von Manfred Eigen am damaligen Göttinger MPI für physikalische Chemie. Dort lieferte er wesentliche Beiträge zur Weiterentwicklung der sogenannten Relaxationsmethoden. Mithilfe dieser innovativen Messanordnung gelang es Manfred Eigen schließlich, die Geschwindigkeit extrem schneller chemischer Reaktionen zu bestimmen, die bis dahin als unmessbar galten. Im Jahr 1967 wurde Manfred Eigen dafür mit dem Chemie-Nobelpreis ausgezeichnet. Eine lange Publikationsserie von Leo De Maeyer und Manfred Eigen dokumentiert den Fortschritt dieser Technik und die Erweiterung ihres Anwendungsbereichs.

Anfangs wurde diese Methode hauptsächlich für die Aufklärung der Kinetik anorganischer Reaktionen wie der Protonenübertragung und der Bildung von Metallkomplexen angewandt. Später wurden diese auf biochemische Systeme wie Proteine, Nukleinsäuren und Membranen ausgeweitet. Leo De Maeyer hat nicht zuletzt die Verbreitung der Relaxationsmethoden weltweit befördert, indem er eine handliche Temperatursprungapparatur konstruierte. Neben diesem Beispiel für einen erfolgreichen Technologietransfer haben seine experimentellen Methoden in vielen Bereichen der Biologie, Chemie und Physik breite Anwendung gefunden.

Aufgrund seiner äußerst erfolgreichen Forschungsarbeiten wurde Leo De Maeyer im Jahr 1965 zum Wissenschaftlichen Mitglied der Max-Planck-Gesellschaft ernannt und als Direktor an das MPI für physikalische Chemie berufen. An der Überführung dieses Instituts in das 1971 neu gegründete MPI für



Leo C. M. De Maeyer.

biophysikalische Chemie hatte er entscheidenden Anteil. Hier leitete er bis zu seiner Emeritierung im Jahr 1995 die Abteilung *Experimentelle Methoden*. In den Jahren 1978 bis 1981 unterstand ihm zudem die *Instrumentation Division* am Heidelberger *European Molecular Biology Laboratory*.

Kollegen und Mitarbeiter schätzten sein stets offenes Ohr für die Belange seiner Mitmenschen, seine Unterstützung und seinen Humor. Legendär war sein Findungsreichtum, wenn eine Apparatur am Institut den Geist aufgab. Als begnadeter Tüftler scheute er nicht vor Reparaturen zurück, die andere längst aufgegeben hatten – und rettete so manches wertvolle Gerät für die Forschung. ■ Carmen Rotte



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

Patrick Cramer ist neuer Direktor am Institut

Das MPI-BPC hat Patrick Cramer zum 1. Januar 2014 als Direktor berufen. In seiner neu eingerichteten Abteilung *Molekularbiologie* klärt der Chemiker seitdem auf, wie die im Erbgut gespeicherten Informationen

ausgelesen und genutzt werden. Diesen elementaren Prozess des Lebens und seine Regulation möchte der Forscher in der Zelle analysieren und Schritt für Schritt bis ins atomare Detail sichtbar machen.

Patrick Cramer is new Director at the institute

The MPI-BPC has appointed Patrick Cramer as Director as of January 1st 2014. In the new Department of *Molecular Biology* the chemist elucidates how the information stored in the genome is read out and used.

His aim is to analyze this elemental process of life in the cell and visualize it step by step in atomic detail. "Our goal is to understand the molecular mechanisms of gene transcription and the principles of genomic regulation in

eukaryotic cells," Patrick Cramer explains. For this purpose, his team uses integrated structural biology and complementary functional studies to solve the three-dimensional and functional architecture of large macromolecular complexes involved in transcription. In the long-term, Patrick Cramer's aim is to understand the functional genome as a regulatory network.

Patrick Cramer

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

(born in 1969) studied chemistry at the Universities of Stuttgart and Heidelberg and was a research student in Bristol and Cambridge (Great Britain). After completing his PhD at the *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) in Grenoble (France) in 1998, he was a postdoctoral fellow at *Stanford University* (USA) in the lab of Roger D. Kornberg, who later received the Nobel Prize in Chemistry. In 2001, Patrick Cramer joined the *Ludwig Maximilians University* in Munich as Tenure-track Professor. He was the director of the university's Gene Center from 2004 until 2013. For his research Patrick Cramer received numerous scientific awards, among them the Feldberg Foundation Prize, the Ernst Jung Prize for Medicine, and the Gottfried Wilhelm Leibniz Prize of the German Research Foundation. In 2012, he was awarded the Cross of Merit of the Federal Republic of Germany.

Melina Schuh als Direktorin berufen

Das MPI-BPC hat Melina Schuh als Direktorin berufen und sie hat den Ruf angenommen. Seit dem 1. Juni 2015 übt Melina Schuh diese Funktion zunächst im Nebenamt aus. Ab dem 1. Januar 2016 wird die Biochemikerin dann im Hauptamt am Institut tätig sein.



In der neu eingerichteten Abteilung *Meiose* will Melina Schuh mit ihrem Team erforschen, wie sich befruchtungsfähige Eizellen in Säugetieren entwickeln. Bevor eine Eizelle mit einer Samenzelle verschmelzen kann, muss sie wie die Samenzelle ihren Chromosomensatz halbieren. Einer der beiden Chromosomensätze verbleibt in der Eizelle, während der andere unter Bildung eines sogenannten Polkörpers aus dem Zytoplasma ausgeschleust wird. Fehler während dieser Aus-

schleusung führen zu Embryonen, bei denen einzelne Chromosomen überzählig sind oder fehlen. Die Folge sind Fehlgeburten, genetische Anomalien wie das Down-Syndrom oder Unfruchtbarkeit.

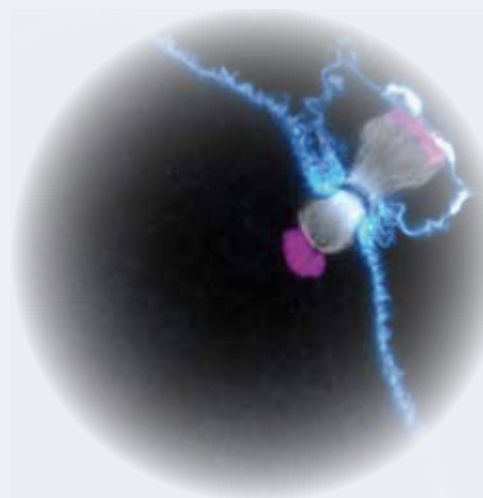
Mit ihrer Forschung will Melina Schuh zu einem besseren Verständnis dieses wichtigen Prozesses der Ausschleusung beitragen.

Melina Schuh appointed as new Director

The MPI-BPC has appointed Melina Schuh as Director and she has accepted the institute's offer. Since June 1st 2015, Melina Schuh fulfills the position part-time. With beginning of next year, the biochemist will then work with her team full-time at the MPI-BPC.

In her new Department of *Meiosis* Melina Schuh will investigate how mammalian oocytes develop and how they mature into fertilizable eggs.

To become a fertilizable egg, an oocyte has to eliminate half of the chromosomes into a small polar body, because the sperm will contribute the other half during fertilization. Errors during chromosome elimination result in aneuploid embryos and, thus, miscarriages, genetic disorders such as Down syndrome, or infertility. With her research, Melina Schuh wants to contribute to a better understanding of this essential elimination process.



Ausschluss von Chromosomen in den Polkörper in einer menschlichen Eizelle.

Elimination of chromosomes into a small polar body of a human oocyte.

(Picture: Zuzana Holubcová, Melina Schuh)

Melina Schuh

studierte Biochemie an der Universität Bayreuth und promovierte 2008 am *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) und an der Universität Heidelberg. Im Anschluss wechselte sie nach Cambridge (England), wo sie seit 2009 als Gruppenleiterin am *MRC Laboratory of Molecular Biology* forschet. Für ihre Arbeiten wurde sie mehrfach ausgezeichnet, darunter mit dem *Biochemical Society Early Career Award*, dem *Lister Research Prize* und dem *John Kendrew Young Scientist Award*.

studied biochemistry at the University of Bayreuth. She then did her PhD at the *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) in the group of Jan Ellenberg and received a joint PhD degree from the University of Heidelberg and EMBL in 2008. Subsequently, she moved to Cambridge (UK), where she has been a group leader at the *MRC Laboratory of Molecular Biology* since 2009. Melina Schuh is a recipient of the *Biochemical Society Early Career Award*, the *Lister Research Prize*, and the *John Kendrew Young Scientist Award*.

APPOINTMENTS



Manfred Lindau

Forschungsgruppe Zellbiologie auf der Nanoskala

Erforschung der molekularen Maschine, die im Körper die Freisetzung vieler Neurotransmitter und Hormone aus neuronalen Zellen bewerkstelligt.

Research Group Nanoscale cell biology

Achieve a mechanistic understanding of the molecular nanomachine that releases neurotransmitters, hormones, and other compounds from secretory cells in the body.



Alexander Stein

Forschungsgruppe Membranproteinbiochemie

Erforschung des molekularen Mechanismus des endoplasmatischen Retikulum-assoziierten Proteinabbaus; Import von Proteinen in den Apicoplast.

Research Group Membrane protein biochemistry

Understanding the molecular mechanism of endoplasmic reticulum-associated protein degradation; import of proteins into the apicoplast.



Rasmus Linser

Emmy-Noether-Forschungsgruppe Festkörper-NMR-Spektroskopie

Erforschung von Membranproteinen sowie von Amyloiden, die traditionell schlecht für andere Methoden in der Strukturbiologie zugänglich sind.

Emmy Noether Research Group Solid-state NMR spectroscopy

Focus on membrane proteins and amyloidogenic proteins that are traditionally ill-suited for other structural biology methods.



Johannes Söding

Forschungsgruppe Bioinformatik

Entwicklung von computerbasierten statistischen Methoden für die Vorhersage der Struktur und Funktion von Proteinen aus ihren Aminosäure-Sequenzen; Erforschung der Transkriptionsregulation.

Research Group Computational Biology

Developing computational and statistical methods for predicting the structure and function of proteins from their amino acid sequences; better understanding of transcriptional regulation.



Samuel Meek

Forschungsgruppe Präzisions-Infrarotspektroskopie an kleinen Molekülen

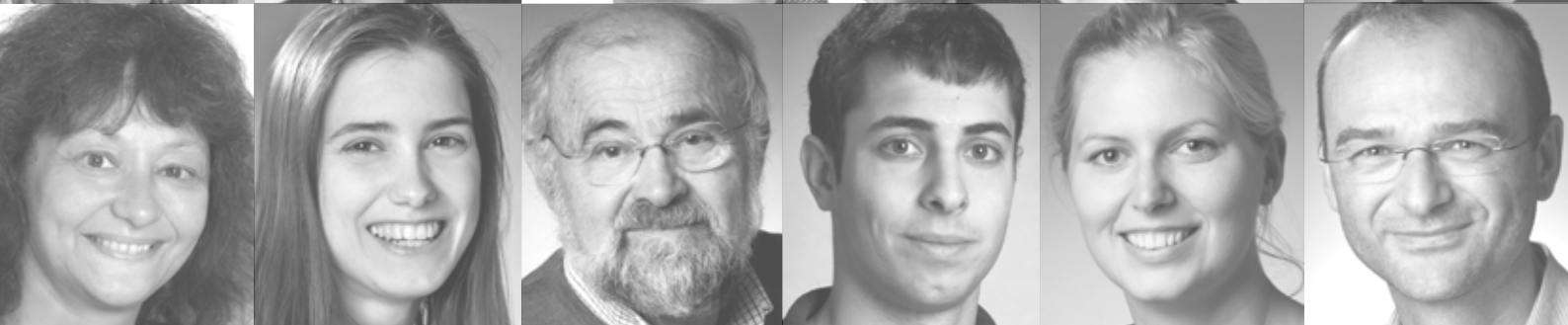
Erweiterung der Präzisionsspektroskopie auf Vibrationsübergänge in leichten, zweiatomigen Molekülen, besonders im OH-Radikal.

Research Group Precision infrared spectroscopy on small molecules

Extending precision spectroscopy to vibrational transitions in light diatomic molecules, with particular emphasis on the gas-phase OH radical.



AUSGEZEICHNET!



Prizes and Awards 2013 - 2015

- | | |
|-----------------------|---|
| David Ban | Otto-Hahn-Medaille 2013 |
| Verena Börger | 1. Platz in der Gesellenprüfung im Tischlerhandwerk Südniedersachsen 2015
Azubipreis der Max-Planck-Gesellschaft 2014 |
| Steffen Bürmann | Azubipreis der Max-Planck-Gesellschaft 2013 |
| Patrick Cramer | Arthur-Burkhardt-Preis 2015 |
| Jean-Philippe Demers | Otto-Hahn-Medaille 2014 |
| Karine dos Santos | Promotionspreis der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie 2013 |
| Julia Eilers | Leistungswettbewerb des Deutschen Handwerks 2013, 2. Kammeriegerin
Azubipreis der Max-Planck-Gesellschaft 2013 |
| Jens Frahm | Wissenschaftspreis des Stifterverbandes für die Deutsche Wissenschaft 2013
Niedersachsenprofessur 2015 |
| Christian Griesinger | Ampere-Preis 2014
Mitglied der Bayerischen Akademie der Wissenschaften 2014
Argentinien-Preis 2013 |
| Helmut Grubmüller | Frankfurter Rolf-Sammet- Gastprofessur 2013 |
| Silvana Grzelachowski | Azubipreis der Max-Planck-Gesellschaft 2013 |
| Stefan Hell | Nobelpreis für Chemie 2014 🏆
Kavli-Preis für Nanowissenschaften 2014
Hall of Fame der Deutschen Forschung 2014
Paul Karrer Medaille 2013, Carus Medaille 2013
Otto-Hahn-Medaille 2012 (awarded in 2013)
Hellmut-Bredereck-Preis 2013
Argentinischer Staatspreis 2014
Preis für internationale wissenschaftlich-technische Zusammenarbeit der VR China 2013 |
| Matías Hernández | |
| Claudia Höbartner | |
| Herbert Jäckle | |
| Reinhard Jahn | Mitglied der Akademie der Wissenschaften zu Göttingen 2015
Foreign Associate of the National Academy of Sciences 2015
Heinrich-Wieland-Preis 2014
Eduard-Bucher-Preis 2013 |
| Florian Jordan | Azubipreis der Max-Planck-Gesellschaft 2014 |
| Tom Jovin | Gregorio Weber Award 2014
Fulwyler Award 2013 |
| Rasmus Linser | Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe 2015 |
| Reinhard Lührmann | Lifetime Achievement in Science Award 2014 |
| Tobias Moser | Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis 2015 |
| Sina Mozaffari Jovin | Otto-Hahn-Medaille 2013 |
| Stefanie Mühlhausen | Synaptic Systems-Stipendium 2013 |
| Erwin Neher | Premio Capu d'Orlando 2014 |
| Lea Nolte | Azubipreis der Max-Planck-Gesellschaft 2013 |
| Mary Osborn | Bundesverdienstkreuz 2014 |
| Danail Rachev | Azubipreis der Max-Planck-Gesellschaft 2014 |
| Marina Rodnina | Hans Neurath Award 2015 |
| Patricia Scholtysek | Azubipreis der Max-Planck-Gesellschaft 2015 |
| Halyna Shcherbata | EMBO Young Investigator 2014 |
| Holger Stark | Ernst-Ruska-Preis 2013 |
| Simone Techert | Morino Lectureship Award 2014 |
| Hans-Jürgen Troe | Otto-Hahn-Preis 2015 |
| Jan Zelmer | Leistungswettbewerb des Deutschen Handwerks 2013, Kammer- und Landessieger |
| Tischlerei | MPG-Ausbildungsstättenpreis 2013 |

ERC Grants

- | | |
|------------------|-------------------------|
| Henrik Bringmann | ERC Starting Grant 2015 |
| Adam Lange | ERC Starting Grant 2013 |
| Manfred Lindau | ERC Advanced Grant 2013 |

Honorary Degrees

- | | |
|----------------------|--|
| Christian Griesinger | Universität Rosario 2013 |
| Stefan Hell | Polytechnische Universität Bukarest 2013 |
| Erwin Neher | Xi'an Jiaotong University, Xi'an 2014 |
| Hans-Jürgen Troe | Universität Helsinki 2014 |

IMPRINT

Editor-in-Chief & Content Authority
Carmen Rotte

Editorial Staff
Ulrike Gerischer
Frederik Köpper
Carmen Rotte
Elisa Schubert

Layout & Typesetting
Claus-Peter Adam, Frederik Köpper,
Elisa Schubert

Pictures
Irene Böttcher-Gajewski
Peter Goldmann
Elisa Schubert

Printing
Bonifatius GmbH, Paderborn

Publisher
Max Planck Institute for Biophysical Chemistry
Am Faßberg 11, 37077 Göttingen, Germany
Phone +49 551 201-0
Fax +49 551 201-1222
www.mpibpc.mpg.de