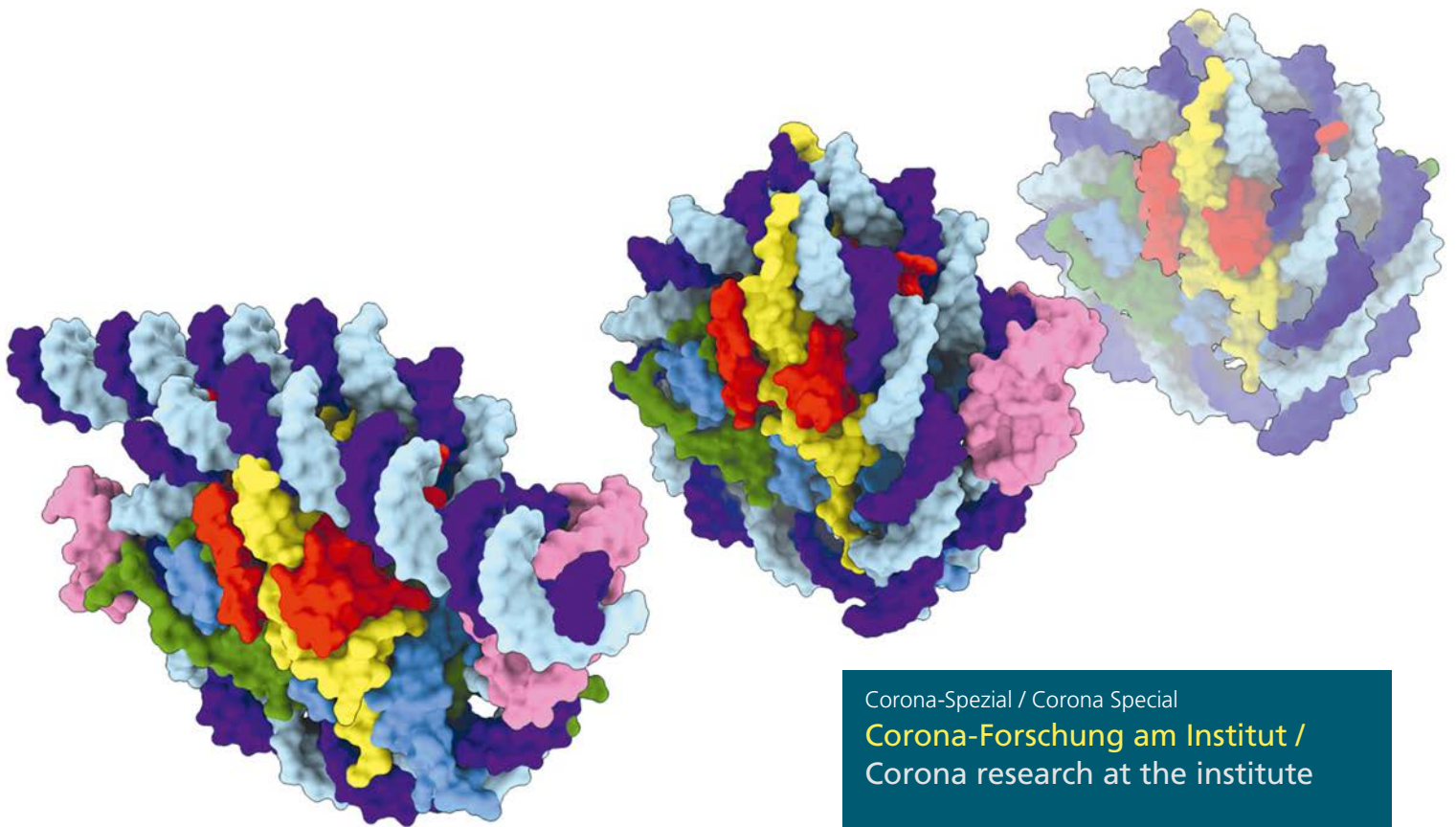




Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

MPIbpc NEWS

26. Jahrgang | April / Mai / Juni 2020



Corona-Spezial / Corona Special

Corona-Forschung am Institut /
Corona research at the institute

Der neue Arbeitsalltag
mit Corona / The new working
routine with Corona

Mitarbeit im Corona-Diagnostik-
Labor / Working in the corona
diagnostic lab

Nachrichten / News

Claus Ropers ist neuer Direktor /
Claus Ropers is new Director

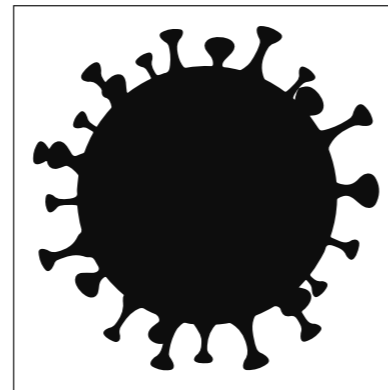
Alles unter Kontrolle in
der zellulären Fettsäure-Fabrik /
Command and control in the
cellular fatty acid factory



INHALT / CONTENT

CORONA-SPEZIAL / CORONA SPECIAL

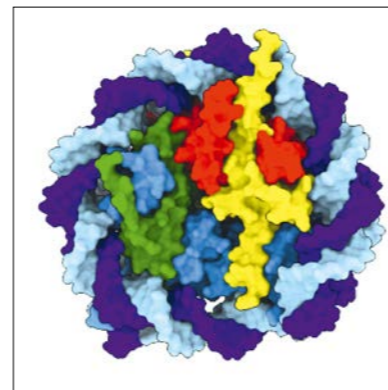
- 4 Corona-Forschung am Institut
Corona research at the institute
- 12 Wie das Coronavirus sein Erbgut vermehrt
How the coronavirus multiplies its genetic material
- 16 Mitarbeit im Corona-Diagnostiklabor der Universitätsmedizin
Göttingen – Erfahrungen aus erster Hand
Working in the corona diagnostic lab of the University Medical Center
Göttingen – a first-hand experience
- 20 Der neue Arbeitsalltag mit Corona
The new working routine with corona
- 36 Der Corona-Krisenstab sagt Danke!
The corona crisis team says thank you!



- 4 **Corona-Spezial: Forschung, Arbeitsalltag und mehr in Zeiten der Corona-Pandemie**
Corona Special: Research, daily work, and more in times of the corona pandemic

NEUES AUS DER FORSCHUNG / RESEARCH NEWS

- 38 Ein Wegbereiter zum Genomzugang
A pioneer for genome access



- 38 **Forschungsnachrichten: Ein Wegbereiter zum Genomzugang**
Research News: A pioneer for genome access



- 44 **Neuer Emeritus-Direktor: Stefan Kaufmann forscht jetzt am Institut**
New Emeritus Director: Stefan Kaufmann continues his researches at the institute



- 58 **Eltern-Kind-Büros am Institut: Mit Kind zur Arbeit**
Parent-child offices at the institute: With child to work

NACHRICHTEN / NEWS

- Claus Ropers ist neuer Direktor am MPI-BPC
Claus Ropers is appointed as new Director at the MPI-BPC 40
- Stefan Kaufmann wird Emeritus-Direktor am Institut
Stefan Kaufmann becomes Emeritus Director at the MPI-BPC 44
- Alles unter Kontrolle in der zellulären Fettsäure-Fabrik
Command and control in the cellular fatty acid factory 48
- Ubiquitin regelt Stop-and-go auf dem Weg zum zellulären Müllschredder 52
- Patrick Cramer erhält ERC Advanced Grant und wird Mitglied der National Academy of Sciences
Patrick Cramer receives ERC Advanced Grant and is elected to the National Academy of Sciences 54

- IMPRESSUM / IMPRINT 58

Titelbild: Strukturelle Zwischenprodukte der Nukleosomen-Invasion durch einen SOX-Pionier-Transkriptionsfaktor.
(Abbildung: Svetlana Dodonova / MPI-BPC)

Cover image: Structural intermediates of the nucleosome invasion by a SOX pioneer transcription factor.
(Image: Svetlana Dodonova / MPI-BPC)

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



Corona-Forschung am Institut

Bislang existiert für Covid-19 weder ein Impfstoff noch gibt es ein lebensrettendes Medikament. Auch viele diagnostische Verfahren stecken noch in den Kinderschuhen. Wissenschaftler weltweit unternehmen in diesen Monaten große Anstrengungen, um das zu ändern, und haben unzählige Corona-Projekte ins Leben gerufen. Auch Forscher des MPI-BPC bringen ihre Expertise ein, um die Corona-Pandemie zu bekämpfen – mit ganz unterschiedlichen Projekten auf verschiedenen Gebieten. Einige konnten bereits erste Erfolge erzielen.

Mögliche Wirkstoffe gegen das Coronavirus identifizieren

Holger Stark und Projektgruppenleiter **Ashwin Chari** aus der Abteilung *Strukturelle Dynamik* beteiligen sich mit ihrem Team an einem großen Kooperations-Projekt, an dem Wissenschaftler des Deutschen Elektronensynchrotrons DESY, der Universitäten Hamburg und Lübeck, des Fraunhofer-Instituts für Molekularbiologie, des EMBL Hamburg und des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin mitarbeiten.

Die Forscher wollen rasch Wirkstoffe finden, die die Vermehrung des neuen Coronavirus SARS-CoV-2 hemmen. Dazu testen sie über 6 000 Substanzen, die bereits für andere Krankheiten als Medikament zugelassen sind oder gegenwärtig in Studien an Patienten getestet werden. Der Vorteil ist, dass diese relativ schnell eingesetzt werden könnten, um Covid-19 zu behandeln, sollten sie sich dort als wirksam erweisen. Bei neuartigen und noch nicht zugelassenen Substanzen kann es mehrere Jahre dauern, bis sie erprobt und freigegeben sind.

Dabei wollen die Wissenschaftler jene Wirkstoffe herausfinden, die an ein bestimmtes Protein des neuen Coronavirus andocken, die sogenannte Hauptprotease. Diese Protease spielt bei der Vermehrung des Virus eine entscheidende Rolle: In der Wirtszelle produziert der Erreger all seine Proteine nicht einzeln, sondern in zwei Proteinketten. Die Protease zerschneidet diese beiden Ketten jeweils in ihre einzelnen Proteine. Erst dann können die Proteine aktiv werden und neue Viren produzieren. Schafft man es also, die Hauptprotease zu blockieren, so ließe sich die Vermehrung des Virus verlangsamen oder sogar stoppen.

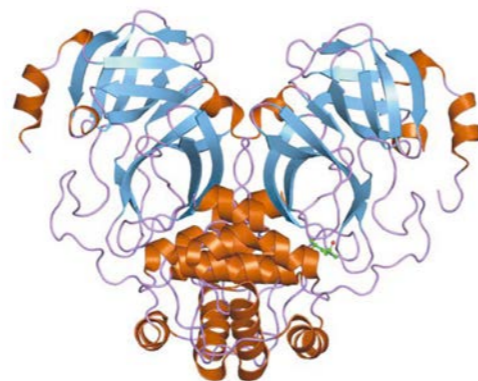
Um festzustellen, welche Wirkstoffe an die Protease binden, nutzen die Forscher ein automatisiertes strukturelles Hochdurchsatzverfahren. Dazu binden sie die Wirkstoffe zunächst einzeln an die Protease und kristallisieren Protease und gebundenen Wirkstoff dann gemeinsam. Diese Kristalle durchleuchten die Wissenschaftler anschließend mit einer starken Röntgenstrahlungsquelle am Hamburger DESY, um die Struktur, die Bindung des Wirkstoffs und den Mechanismus, wie er die Protease blockiert, räumlich darzustellen. Chari hat mehrere Reagenzien und Protokolle zu diesem Verfahren beigesteuert, was zur extrem schnellen und effizienten Strukturbestimmung verhalf.

Innerhalb von nur zwei Wochen konnten die Strukturbiologen so bereits 70 Prozent der Substanzen testen und 13 Kandidaten identifizieren, die an die Hauptprotease binden (*Stand 23. April*). In weiteren funktionalen Studien soll

nun geprüft werden, ob diese Substanzen die Aktivität der Protease blockieren und das Virus daran hindern, sich zu vermehren. Neben der bereits untersuchten Hauptprotease wollen die Forscher die Wirkstoff-Bibliothek auch an weiteren möglichen Angriffspunkten des Coronavirus testen. Dabei weiten sie die etablierten systematischen Methoden auf andere infektionsrelevante Proteasen aus. So wollen die Wissenschaftler möglichst viele potenzielle therapeutische Ansätze parallel testen.

In einem zweiten Projekt untersucht das Team von Stark und Chari einen weiteren Ansatzpunkt für Medikamente gegen Covid-19. Dabei steht ein Proteinkomplex aus menschlichen Zellen im Fokus, der als E3-Ubiquitin-Ligase bezeichnet wird. Dieser Proteinkomplex ist daran beteiligt, einen molekularen Marker namens Ubiquitin an zelluläre Proteine anzuheften. Eine solche Ubiquitin-Markierung kann ganz unterschiedliche Auswirkungen haben – so kann sie etwa die Aktivität eines Proteins verändern oder den Kontakt zu anderen Proteinen vermitteln. Hauptsächlich aber nutzt die Zelle die Markierung durch Ubiquitin als „Müll-Label“: Derartig markierte Proteine werden dann durch das Proteasom, den zellulären Proteinschredder, entsorgt.

Vor Kurzem hat man herausgefunden, dass ein Protein des neuen Coronavirus an diese E3-Ubiquitin-Ligase andockt. Man vermutet, dass das Virus den Komplex für seine eigenen Zwecke kapert und möglicherweise sogar darauf angewiesen ist, um sich zu vermehren. Eine solche „feindliche Übernahme“ ist von anderen Viren bereits bekannt.



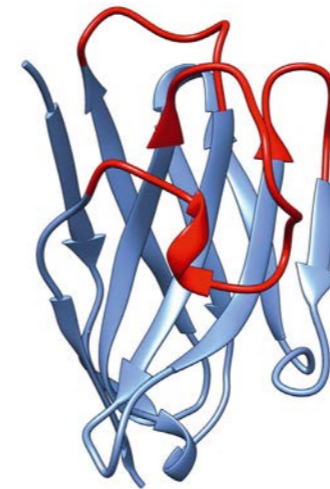
Protease (Abbildung: www.ebi.ac.uk/)



Die Göttinger Strukturbiologen wollen die räumliche Struktur des Komplexes aus E3-Ubiquitin-Ligase und Virusprotein ermitteln. Dabei hilft ihnen ihre jahrelange Erfahrung strukturellogischer Forschung an verschiedenen Ubiquitin-Ligasen. Zeitgleich entwickeln sie in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Kai Tittmann an der Universität Göttingen Verfahren, mit denen sich Wirkstoffe darauf testen lassen, ob sie den Kontakt zwischen Ligase und Virusprotein verhindern. Derartige Substanzen wären potenzielle Medikamente, um Covid-19 zu behandeln.

Therapeutische Anti-Coronavirus-Nanobodies

Dirk Görlich möchte mit Projektleiter **Volker Cordes** und seinem Team aus der Abteilung *Zelluläre Logistik* Nanobodies erzeugen, die als Medikament zur Behandlung von Covid-19 eingesetzt werden können. Nanobodies sind winzige Teilstücke einer besonderen Art von Antikörpern, die zum Beispiel Alpakas nach einer Impfung gegen das ihnen gespritzte Antigen bilden. Die genetische Information für solche Nanobodies lässt sich aus einer kleinen Blutprobe des Alpakas extrahieren. Anhand dieser Baupläne und mithilfe von Mikroorganismen können dann ausgewählte Nanobodies in praktisch unbegrenzter Menge produziert werden.



Nanobody-Struktur (Abbildung: *Tino Pleiner und Sergei Trakhanov / MPI-BPC*)

Die Forscher haben ihre Alpakas mit Bestandteilen des neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 geimpft, und zwar mit dem auf der Virusoberfläche befindlichen Spike-Protein, das der Erreger benutzt, um in eine menschliche Zelle einzudrin-

gen. Nanobodies, die das Spike-Protein blockieren, werden deshalb verhindern, dass weitere Viren bisher gesunde Zellen befallen. Die therapeutischen Nanobodies sollen – nach entsprechenden Tests und offizieller Zulassung – Covid-19-Patienten verabreicht werden, um eine weitere Verbreitung des Virus im Körper zu verhindern und um dem Immunsystem stattdessen zu erlauben, den Erreger zu eliminieren.

Görlich und seine Mitarbeiter wollen die gewonnenen Nanobodies außerdem für die Diagnostik nutzbar machen: Sie könnten Antigene des neuartigen Coronavirus in Patienten nachweisen und damit eine aktive Covid-19-Infektion bestätigen oder ausschließen.

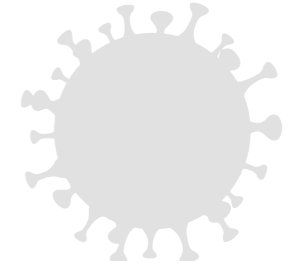
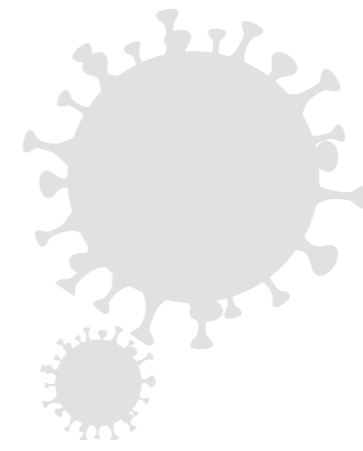
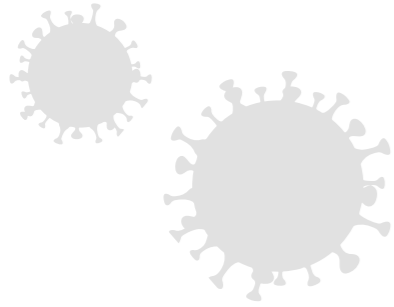
Ergänzt werden diese Arbeiten durch die Entwicklung von Zellkultursystemen, mit denen sich Nanobodies schnell auf ihre antivirale Aktivität testen lassen. Darüber hinaus wollen die Wissenschaftler die Systeme nutzen, um niedermolekulare Substanzen zu identifizieren, die gegen SARS-CoV-2 und andere Viren wirken.

Das Muster von Zuckerketten des Spike-Proteins analysieren und verstehen

Das Oberflächenprotein Spike des neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 steht auch bei **Henning Urlaub** und seinem Team im Fokus. Mit seiner Forschungsgruppe *Bioanalytische Massenspektrometrie* und seinem von **Christof Lenz** geleiteten Labor *Bioanalytik* an der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) untersucht er die Zuckerketten, die an mehreren Stellen an das Spike-Protein angeheftet sind. Wissenschaftler nennen diese Proteinveränderung durch Zuckermoleküle Glykosylierung.

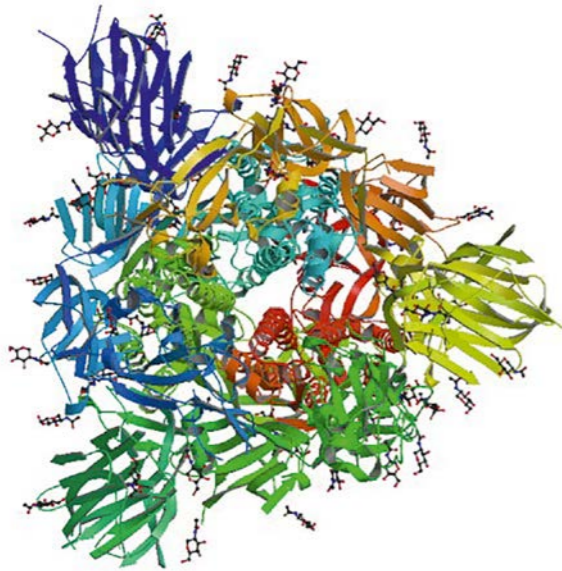
Glykosylierungen beeinflussen unter anderem, an welche anderen Proteine und zellulären Strukturen Spike andocken kann. Da Spike den Kontakt zwischen Virus und Wirtszelle vermittelt, spielt die Glykosylierung des Proteins bei Infektion und Virus-Vermehrung eine wichtige Rolle, zum Beispiel bei der Aufnahme des Virus durch die Wirtszelle. Umgekehrt ist Spike aber auch das Ziel von Antikörpern, die das Virus daran hindern sollen, in eben diese Wirtszelle einzudringen. Detaillierte Kenntnisse über das Glykosylierungsmuster von Spike sind daher eine wichtige Grundlage, um Impfstoffe und Medikamente gegen Covid-19 zu entwickeln.

Allerdings ist es nicht ganz einfach, solche Glykosylierungen zu untersuchen. Es gibt derzeit noch keine Standardmethoden, um genau zu bestimmen, an welcher Stelle des Proteins welche Zuckerkette angeheftet ist. Die Göttinger Forscher haben daher gemeinsam mit Thomas Oellerich vom Universitätsklinikum Frankfurt ein besonderes



Massenspektrometrie-basiertes Verfahren entwickelt, das es ermöglicht, sogar kleinste Unterschiede in den Zuckerketten von Spike, aber auch von anderen Proteinen in verschiedenen Stämmen des Coronavirus aufzuspüren.

Die Wissenschaftler vermuten, dass sich dieses Glykosylierungsmuster nicht nur zwischen verschiedenen Virusstämmen sondern möglicherweise auch je nach Infektionsstadium bei ein und demselben Patienten unterscheidet. Detaillierte Informationen über die Zuckerketten könnten daher auch dazu beitragen, den Infektionsprozess bei Covid-19 besser zu verstehen und unterschiedliche Verläufe der Krankheit in verschiedenen Regionen und Altersgruppen zu erklären.



Spike (Abbildung: Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. | www.rcsb.org/structure/6VYB)

Erste Ergebnisse haben die Forscher noch im April erzielt: Gemeinsam mit dem Virologen Jindrich Cinatl vom Universitätsklinikum Frankfurt gelang es Urlaub und seinem Team, mehr als 30 verschiedene Glykosylierungen an Proteinen von SARS-CoV-2 zu identifizieren und zwischen diesem und dem verwandten SARS-CoV-1, welches 2002/2003 die Lungenerkrankung SARS verursachte, eindeutig zu unterscheiden. Das Team von Urlaub am MPI-BPC arbeitet jetzt daran, das Analyseverfahren zu verfeinern, um auf diese Weise eine größere Anzahl Virusisolate auf ihre Glykosylierungsmuster untersuchen zu können.

In einem weiteren Projekt kooperieren Urlaub und Lenz mit Uwe Groß, der die Corona-Diagnostik an der Universitätsmedizin Göttingen koordiniert. Sie wollen testen,

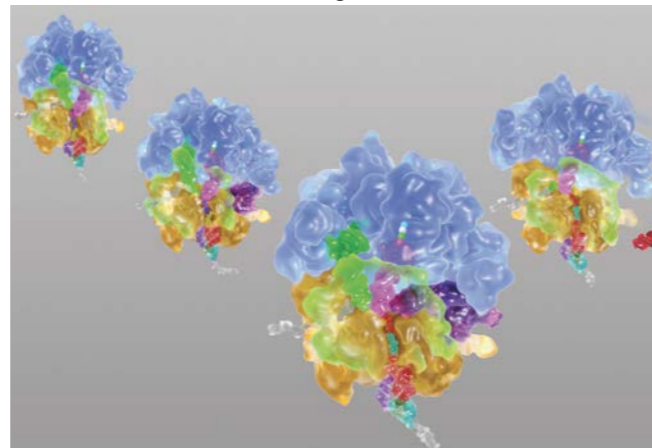
ob sich Massenspektrometrie prinzipiell auch dazu nutzen lässt, eine Covid-19-Infektion direkt zum Beispiel in Rachenabstrichen von Patienten nachzuweisen. Da die Massenspektrometrie Proteine mit sehr hoher Zuverlässigkeit aufspüren und ihre Konzentration bestimmen kann, könnte sie sich einsetzen lassen, um zu überprüfen, ob massenspektrometrische Nachweisverfahren für SARS-CoV-2 gut genug sind für den Einsatz in der Routine-Diagnostik.

Die virale Leseraster-Verschiebung ausschalten

Eine Achillesferse des neuartigen Coronavirus ist das Ziel eines Kooperationsprojekts von **Marina Rodnina** und ihrer Abteilung *Physikalische Biochemie*, an dem auch das Labor von Stefan Pöhlmann am Deutschen Primatenzentrum beteiligt ist. Sie wollen die sogenannte -1 programmierte ribosomale Leserasterverschiebung des Virus angreifen und so die Produktion einiger seiner Schlüsselproteine lahmlegen. Wie lebende Zellen ist das Virus auf seine Proteine als molekulare Werkzeuge zwingend angewiesen.

Die zelluläre Proteinfabrik, das Ribosom, fügt einzelne Aminosäuren zu einer langen Kette zusammen, die sich anschließend in das funktionsfähige Protein faltet. Die Bauanleitung dazu liefert die Boten-RNA: In der Abfolge der RNA-Bausteine ist verschlüsselt, in welcher Reihenfolge das Ribosom die Aminosäuren aneinanderfügt. Dabei bilden immer drei aufeinanderfolgende Bausteine ein sogenanntes Codon, das für eine bestimmte Aminosäure des neuen Proteins steht. Jedes Mal, wenn das Ribosom der wachsenden Kette eine Aminosäure hinzufügt, bewegt es sich exakt ein Codon weiter, um das nächste Codon zu übersetzen. Nur so kann das Ribosom die Proteine so herstellen, wie es die Boten-RNA vorgibt.

Diese universale Fähigkeit des Ribosoms, sich genau um ein Codon weiterzubewegen, ist bei der Leserasterver-



Ribosom (Abbildung: Neva Caliskan, Wen-Ti Liu | MPI-BPC)

schiebung aufgehoben. Die Leserasterverschiebung ist ein bemerkenswerter Mechanismus, der es Viren ermöglicht, die Verschlüsselungskapazität ihres Erbguts zu erhöhen: Das Ribosom beginnt wie gewöhnlich mit der Übersetzung der Boten-RNA, doch an einem genau definierten Punkt rutscht es einen Baustein zurück. So ergibt sich fortan ein ganz anderes Leseraster, da die Codons nun um eine Stelle verschoben sind und somit den Einbau einer anderen Aminosäure anweisen.

Die Leserasterverschiebung ist in vielen Viren zu finden, darunter bei den Coronaviren. Diese nutzen den Mechanismus, um ihre essenziellen Proteine zu produzieren. Rodnina und ihre Kollegen wollen Wirkstoffe finden, die diese Leserasterverschiebung blockieren und das Virus dadurch daran hindern, sich zu vermehren. Da so viele Viren die Leserasterverschiebung nutzen und von ihr abhängig sind, um sich zu vermehren, könnte dieser Ansatz – wenn erfolgreich – auch bei zukünftigen Virus-Epidemien helfen.

Die virale Kopiermaschine abschalten

Patrick Cramer und seine Abteilung *Molekularbiologie* analysieren die „Kopiermaschine“ des neuartigen Coronavirus, die Polymerase. Sie erstellt in der Wirtszelle Kopien des viralen RNA-Erbguts, die dann in neue Viren verpackt und aus der Zelle ausgeschleust werden.

In Rekordzeit haben Cramer und seine Mitarbeiter bis Ende April die räumliche Struktur der aktiven Corona-Polymerase entschlüsselt und konnten beobachten, wie das Virus sein Erbgut vervielfältigt (siehe Seite 12). Nun haben die Forscher Remdesivir im Fokus. Dieser Wirkstoff wurde am 1. Mai zur Behandlung von Covid-19 in den USA zugelassen. Remdesivir blockiert die Corona-Polymerase, doch wie dies genau funktioniert, wird das Team erst noch untersuchen müssen. Außerdem wollen die Forscher nach neuartigen Wirkstoffen fahnden, die die Kopiermaschine stoppen.

In einem weiteren Projekt planen die Strukturbiologen, einige Helferfaktoren des Virus zu untersuchen. Diese verändern die Virus-RNA so, dass sie durch das menschliche Immunsystem nicht abgebaut werden kann.

Eine Datenbank zur klinischen Covid-19-Forschung

Lena Wartosch, Tommaso Cavazza, Ida Jentoft, Alexandre Webster und **Katerina Menelaou** aus der Abteilung *Meiose* von **Melina Schuh** arbeiten an einer Literaturdatenbank, die aktuelle klinische Studien zur Behandlung von Covid-19 zusammenträgt. Eine vergleichbare Datenbank existiert bisher noch nicht. Sie ist aber für Ärzte, die Covid-19-Patienten versorgen, eine große Hilfe, um sich über die rasant entwickelnde Corona-Forschung sowie

Behandlungserfolge – und -misserfolge – zu informieren und hier auf dem Laufenden zu bleiben.

Bisher haben die Wissenschaftler die Datenbank nur einigen Ärzten zur Verfügung gestellt, die sie persönlich kennen. Die Rückmeldungen waren durchweg positiv. Daher wollen die Forscher die Datenbank möglichst bald frei verfügbar machen, sodass jeder Mediziner bei Bedarf darauf zugreifen kann. Gegenwärtig arbeiten die Göttinger Wissenschaftler gemeinsam mit Max-Planck-Vizepräsident Bill Hanson und der Generalverwaltung der Max-Planck-Gesellschaft daran, alle dafür relevanten technischen und rechtlichen Details zu klären.

Prognose zum Bedarf an Intensivbetten

Zu Beginn der Covid-19-Pandemie in Deutschland dauerte es einige Zeit, bis das Ausmaß der Bedrohung in der Öffentlichkeit wahr- und ernst genommen wurde. Die rasch steigenden Fallzahlen ließen Mitte März befürchten, dass das Gesundheitssystem bald – wie in Italien geschehen – an seine Belastungsgrenze kommen und insbesondere die Zahl der verfügbaren Betten auf Intensivstationen nicht ausreichen würde.

Um dies mit wissenschaftlichen Daten zu untermauern, haben Forscher des Göttingen Campus – darunter **Helmut Grubmüller**, Leiter der Abteilung *Theoretische und Computergestützte Biophysik*, und **Reinhard Jahn**, Präsident der Universität Göttingen – die voraussichtliche Entwicklung der Infektionszahlen und insbesondere das zu erwartende Aufkommen an schweren Verläufen von Covid-19 abgeschätzt, die einer intensivmedizinischen Versorgung bedürfen.

Am 19. März warnten die Forscher in einer Pressemitteilung vor der möglichen Überlastung des Gesundheitssystems innerhalb weniger Wochen und mahnten dazu, die zu jenem Zeitpunkt gerade eingeführten Maßnahmen zur sozialen Distanzierung zu befolgen, um dies zu verhindern.

Die Wissenschaftler haben die zu erwartende Entwicklung anschaulich in einer Grafik dargestellt. Die Daten werden auf <https://goettingen-campus.de/de/coronavirus/szenarien-covid-19> von dem Team um Viola Priesemann am MPI für Dynamik und Selbstorganisation regelmäßig aktualisiert. (fk)



© AdMedia / Wikimedia Commons



Corona research at the institute

So far, no life-saving treatment or vaccination exists for Covid-19, many diagnostic methods are still in their infancy. In these months, scientists worldwide make an effort to change this and have launched countless corona projects. Researchers at the MPI-BPC have also deployed their skills to tackle the corona pandemic – with very different projects in various fields. Some already scored a first success.

Identifying drug candidates for Covid-19

Holger Stark and Project Group Leader **Ashwin Chari** of the Department of *Structural Dynamics* participate with their team in a huge collaborative project involving scientists of the German Electron Synchrotron DESY, the Universities of Hamburg and Lübeck, the Fraunhofer Institute for Molecular Biology, EMBL Hamburg, and the Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine.

The aim of the researchers is to quickly identify compounds that inhibit the proliferation of the novel coronavirus SARS-CoV-2. To this end, they are testing over 6,000 substances that are already approved as drugs for other diseases or are currently being tested in clinical trials. If they should prove effective against Covid-19, those drugs could be used relatively soon. In contrast, new candidates may take several years to be tested and approved.

The scientists hope to identify compounds that bind specifically to the so-called main protease of this novel coronavirus. This protease plays a decisive role in the reproduction of the virus: In the host cell, the pathogen does not produce all its proteins individually, but in two protein chains. The protease cuts these two chains into their individual proteins. Only then can the proteins become active and produce new viruses. If a way is found to block the main protease, viral reproduction can be slowed or even stopped.

To find compounds that bind to the protease, a high-throughput, automated structural biology screening method is applied: First drug candidates are bound to the protease individually and then co-crystallized. The scientists then irradiate these crystals with a powerful X-ray source at DESY in Hamburg to elucidate the structure of the protease, the mode by which the compound is bound, and the inhibition. Chari contributed several reagents and protocols to this process, which helped to determine the structures very quickly and efficiently.

Within only two weeks, the structural biologists were thus able to test 70 percent of the compounds in the library and identify 13 main protease binding candidates (as of April 23). Further functional studies will now follow to test whether these compounds block the protease's activity and prevent

the virus from proliferating. In addition to the already investigated main protease, the researchers plan to test the drug library on other potential targets of the coronavirus, primarily infection-relevant proteases. The hope here is to simultaneously target several infection-relevant targets to grind the virus to a halt as quickly as possible!



Protease (Image: www.ebi.ac.uk)

In a second project, Stark and Chari's team investigates another Covid-19 drug target. The approach focuses on a protein complex in human cells known as E3 ubiquitin ligase. This protein complex is involved in attaching a molecular label called ubiquitin to cellular proteins. Such a ubiquitin label can have very different effects – for example, it can alter the activity of a protein or mediate contact with other proteins. The main purpose of ubiquitin, however, is tagging them for waste disposal: Proteins labeled in this way are recognized and degraded by the proteasome, the cell's protein shredder.

It was recently discovered that one protein of the new coronavirus binds to the E3 ubiquitin ligase. The scientists assume that the virus hijacks the complex for its own purposes and may even rely on it for reproduction. Such a 'hostile takeover' has already been shown for other viruses.

The structural biologists want to determine the spatial structure of the complex of E3 ubiquitin ligase and viral protein. Many years of experience in structural biological research on various ubiquitin ligases will help them to do so. At the same time, in cooperation with Kai Tittmann's lab at the University of Göttingen, they develop methods to test substances for their ability to prevent contact between ligase and viral protein. Such substances would be potential drugs to treat Covid-19.

Therapeutic anti-coronavirus nanobodies

Dirk Görlich and Project Group Leader **Volker Cordes** with the team of the Department of *Cellular Logistics* are producing nanobodies for treating Covid-19. Nanobodies are tiny fragments of a special type of antibodies which alpacas and other camelids produce against an immunized antigen. A small alpaca blood sample is sufficient for extracting the genetic information for such nanobodies. These blueprints then allow producing selected nanobodies in microorganisms in practically unlimited amounts.

The scientists have vaccinated their alpacas with a component of the novel coronavirus SARS-CoV-2. This component



Nanobody structure (Image: [Tino Pleiner und Sergei Trakhanov / MPI-BPC](#))

is the spike protein that the pathogen deploys to enter human cells. Nanobodies that block the spike protein will therefore prevent viruses from infecting healthy cells. Following a thorough testing and official approval, the therapeutic nanobodies are planned to be administered to Covid-19 patients to stop further spreading of the virus within the body and to allow the immune system to eliminate the pathogen.

Görlich and his team also hope to use the nanobodies for diagnostics, namely to detect antigens of the novel coronavirus and thus confirm or exclude an active Covid-19 infection in patients.

This work is complemented by establishing cell culture systems that allow to test nanobodies for antiviral activity and to identify small molecules that are effective against SARS-CoV-2 and other viruses.

Analyzing and understanding the spike protein's pattern of sugar chains

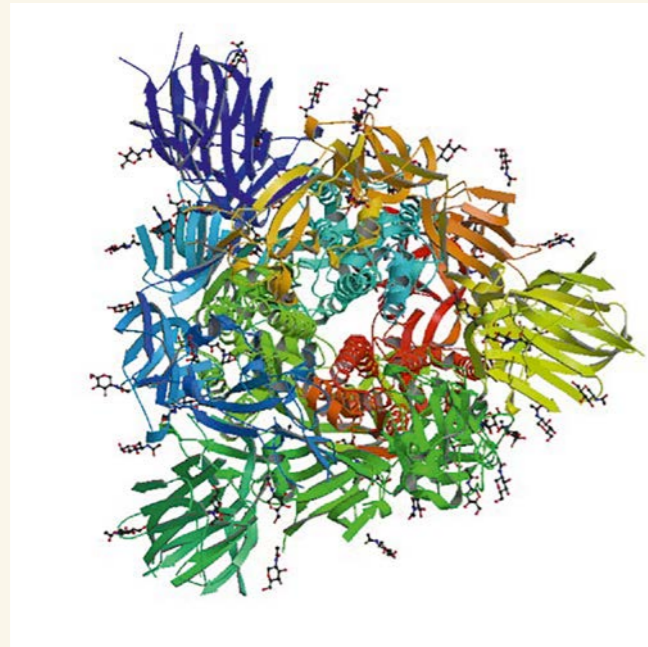
The surface protein spike of the novel coronavirus SARS-CoV-2 is also in the focus of **Henning Urlaub** and his team. With his Research Group *Bioanalytical Mass Spectrometry* and his lab *Bioanalytics* at the University Medical Center Göttingen (UMG) headed by **Christof Lenz**, he investigates the sugar chains that are attached to spike at several sites. Scientists call this protein alteration by sugar molecules glycosylation.

Among other things, glycosylations influence which other proteins and cellular structures spike can bind to. Since spike mediates the contact between virus and host cell, the glycosylation of the protein plays an important role in infection and virus replication, for example in the uptake of the virus by the host cell. Conversely, spike is also the target of antibodies designed to prevent the virus from entering the host cell. Detailed knowledge of the glycosylation pattern of spike is thus an important basis for the development of vaccines and drugs against Covid-19.

However, such glycosylations are not easy to study. Currently, no standard methods exist to determine exactly at which site of the protein which sugar chain is attached. Therefore, the Göttingen researchers, together with



Thomas Oellerich at the University Hospital Frankfurt, have developed a special mass spectrometry-based method that enables them to detect even the smallest differences in the sugar chains of spike, but also of other proteins in different strains of coronavirus.



Spike (Image: Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. | www.rcsb.org/structure/6VYB)

The scientists suspect that this glycosylation pattern not only differs between different virus strains but possibly also depending on the stage of infection in one and the same patient. Detailed information about the sugar chains might therefore also help to better understand the infection process in Covid-19 and explain different courses of the disease in different regions and age groups.

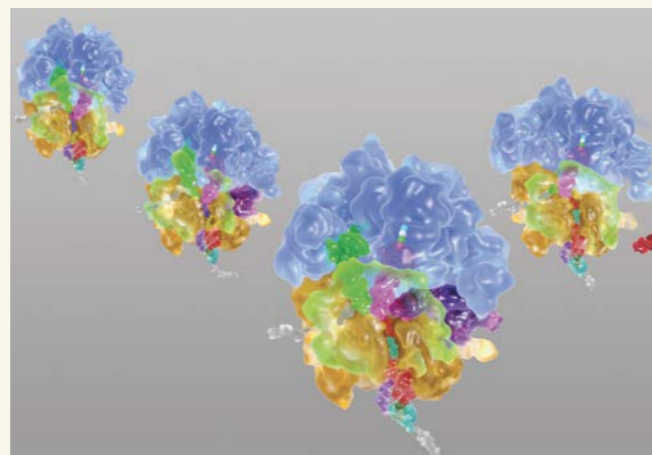
The researchers obtained initial results as recently as April: In collaboration with the virologist Jindrich Cinatl at the University Hospital Frankfurt, Urlaub and his team identified more than 30 different glycosylations on proteins of SARS-CoV-2 and could clearly differentiate between this virus and the related SARS-CoV-1, which caused the lung disease SARS in 2002/2003. Urlaub's team at the MPI-BPC now works on refining the analytical method to be able to examine a larger number of virus isolates as to their glycosylation patterns.

In another project, Urlaub and Lenz collaborate with Uwe Groß, who coordinates corona diagnostics at the University

Medical Center. They want to test whether mass spectrometry can in principle be used to detect covid-19 infections directly, for example in throat swabs from patients. Since mass spectrometry can detect proteins with very high sensitivity and can determine their concentration, it could be used to check whether mass spectrometric detection methods for SARS-CoV-2 are good enough for routine diagnostics.

Shutting down viral frameshifting

Marina Rodnina and her Department of *Physical Biochemistry* target an Achilles' heel of the novel coronavirus. Together with scientists from other institutes, among them Stefan Pöhlmann's lab at the German Primate Center, they want to attack the so-called -1 programmed ribosomal frameshifting of the virus and thus block production of some of its key proteins. Like living cells, the virus is absolutely dependent on its proteins as molecular tools.



Ribosome (Image: Neva Caliskan, Wen-Ti Liu | MPI-BPC)

The cellular protein factory, the ribosome, connects individual amino acids to a long chain that subsequently folds into the functional protein. The instructions are provided by the messenger RNA (mRNA): The sequence of its building blocks encodes the order in which the ribosome has to connect the amino acids. Three successive building blocks form a codon that always represents one specific amino acid of the new protein. Each time an amino acid is added to the growing chain, the ribosome moves exactly by one codon to translate the next codon, which is essential to synthesize the proteins as encoded by the blueprint of the mRNA.

This universal ability of ribosomes to move one codon at a time is alleviated during frameshifting. Frameshifting is a remarkable mechanism that allows viruses to increase the coding capacity of their genomes: The ribosome starts to translate the mRNA in a normal way, but at a precisely defined point it slides back by one building block. This results in a completely different reading frame for the remaining mRNA sequence since the codons are now shifted by one position and thus code for different amino acids.

The frameshifting is found in many viruses, including coronaviruses, where it is used to produce the essential viral proteins. Rodnina and her colleagues want to find drugs that inhibit frameshifting and thereby stop virus propagation. Because the frameshifting is evolutionary conserved and essential for viral replication, this approach, if successful, may help to fight infections by other viruses to come.

Stopping the viral copy machine

Patrick Cramer and his team at the Department of *Molecular Biology* focus on the polymerase of the novel coronavirus. In the host cell, the polymerase creates copies of the viral RNA genome, which are then packed into new viruses and released from the cell.

Cramer and his co-workers have deciphered the spatial structure of the active corona polymerase in record time. By the end of April, they were able to observe how the polymerase replicates the viral genome (see page 14). The researchers are now focusing on remdesivir, a compound that just obtained emergency approval for the treatment of Covid-19 patients in the United States. Remdesivir blocks the corona polymerase, but the team still has to investigate how this works in detail. In addition, the researchers want to identify novel substances that inhibit the polymerase.

In another project, the structural biologists plan to investigate the several helper factors of the virus. These factors modify the viral RNA so that it escapes degradation by the human immune system.

A database for clinical Covid-19 research

Lena Wartosch, Tommaso Cavazza, Ida Jentoft, Alexandre Webster, and Katerina Menelaou of **Melina Schuh's** Department of *Meiosis* are working on a literature database that compiles current clinical studies on the treatment of Covid-19. A comparable database does not yet exist. It would, however, be of great help for physicians treating Covid-19 patients to keep up to date with the rapidly

progressing corona research and to find out about successful treatments as well as failures.

So far, only a number of doctors personally known to the scientists had access to the database. Since their feedback has been highly positive, the researchers now want to make the database broadly available as soon as possible so that every physician can access it when needed. Currently, the Göttingen scientists are working together with Max Planck Vice President Bill Hanson and the Max Planck Society's General Administration to clarify technical and legal details.

Prognosis for the demand for intensive care beds

At the beginning of the Covid-19 pandemic in Germany, the extent of the threat was not immediately recognized and taken seriously by the public. In mid-March, rapidly increasing case numbers gave rise to fears that the German health system would soon reach its limit as happened in Italy, and that the number of available beds in intensive care units would not suffice.

In order to support this view with scientific data, Göttingen Campus researchers – among them **Helmut Grubmüller**, head of the Department of *Theoretical and Computational Biophysics*, and **Reinhard Jahn**, President of the University of Göttingen – estimated the probable development of infection rates and in particular the expected occurrence of severe cases of Covid-19 requiring intensive medical care.

In a press release on March 19, the scientists warned about the possible overloading of the health system within a couple of weeks and urged to follow the rules for social distancing just introduced at that time to prevent this.

The researchers illustrated the expected development in a diagram. The data is regularly updated on goettingen-campus.de/de/coronavirus/szenarien-covid-19 by Viola Priesemann's team at the MPI for Dynamics and Self-Organization. (fk)





Wie das Coronavirus sein Erbgut vermehrt

Wenn sich ein Mensch mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 infiziert, vermehrt sich der Erreger in dessen Zellen rasend schnell. Dazu muss das Virus sein Erbgut, das aus einem langen RNA-Strang besteht, vervielfältigen. Diese Aufgabe übernimmt die virale „Kopiermaschine“, Polymerase genannt. Wissenschaftler um Patrick Cramer vom MPI-BPC haben nun sichtbar gemacht, wie das Corona-Virus seine RNA verdoppelt und welche 3D-Struktur die Polymerase während des Kopierens einnimmt. Damit lässt sich erforschen, wie antivirale Substanzen wirken, die die Polymerase blockieren. Darunter ist auch der Hoffnungsträger Remdesivir. Außerdem können neue Wirkstoffkandidaten gesucht werden.

Im Angesicht der derzeitigen Pandemie wollten wir helfen“, sagt Max-Planck-Direktor Cramer. „Wir verfügen über umfassende Erfahrung, Polymerasen zu untersuchen.“ So lag das Forschungsthema für die Wissenschaftler auf der Hand.

„Das Überraschendste für uns war, dass der Aufbau der Coronavirus-Kopiermaschine aus der Reihe fällt, denn sie unterscheidet sich von anderen Polymerase-Strukturen“, erklärt Hauke Hillen, der zuvor bereits die Struktur einer anderen viralen Polymerase aufklären konnte.

Die Corona-Polymerase bindet zwar so an die RNA, wie es auch von anderen Virusarten bekannt ist. Doch diese Kopiermaschine besitzt ein weiteres Element, mit dem sie sich an der RNA festklammert, bis sie das Erbgut kopiert hat. Das ist gerade für das Coronavirus wichtig, denn sein Erbgut besteht aus rund 30 000 Bausteinen und ist damit besonders lang, das Kopieren eine echte Mammutaufgabe.

Zu wissen, welche dreidimensionale Struktur die Polymerase des Corona-Virus hat, während sie die RNA kopiert, eröffnet neue Möglichkeiten, den Erreger besser zu verstehen und zu bekämpfen. Im nächsten Schritt will das Forscherteam um Cramer im Detail untersuchen, wie antivirale Substanzen die Vermehrung von Coronaviren blockieren. „Auf Remdesivir, das die Corona-Polymerase direkt blockiert, ruhen viele Hoffnungen. Durch die Polymerase-Struktur könnte es möglich werden, bereits vorhandene Substanzen wie Remdesivir zu optimieren und ihre Wirkung zu verbessern. Doch wir wollen auch nach neuen Substanzen fahnden, die die Virus-Polymerase stoppen können“, so Cramer.

Ihre Ergebnisse haben die Göttinger Forscher in einem Manuskript bereits im Internet veröffentlicht. Inzwischen hat das Wissenschaftsmagazin *Nature* die Arbeiten publiziert. „Wir wollten unsere Erkenntnisse sofort mit der internationalen Forschungsgemeinschaft teilen, denn es muss jetzt, wo wir uns mitten in der Pandemie befinden, besonders schnell gehen“, berichtet Lucas Farnung, der in Kürze auf eine Professur an die US-amerikanische Harvard University wechseln wird.

Der Weg hin zur Struktur der kopierenden Corona-Polymerase war steinig. „Zunächst mussten wir die Polymerase aus drei gereinigten Proteinen im Reagenzglas nachbauen. Nach einigen Optimierungen war sie schließlich funktionsfähig“, erläutert Goran Kocic. „Nur so konnten wir untersuchen, wie sie arbeitet.“ Der Wissenschaftler hatte dazu auf die Schnelle einen speziellen Test etabliert, um die Aktivität der Polymerase bestimmen zu können.

Die Corona-Kopiermaschine 100 000-fach vergrößert

Im Anschluss untersuchte das Team die Proben im Elektronenmikroskop bei über 100 000-facher Vergrößerung – und zunächst machte sich Enttäuschung breit: „Obwohl wir zehn Tage und Nächte rund um die Uhr Bilder aufgenommen hatten, konnten wir keine detaillierten Einblicke in die Struktur gewinnen“, erinnert sich Christian Dienemann, Experte für Elektronenmikroskopie. „Allerdings sah eine Probe anders aus, irgendwie seltsam. Unser erster Gedanke war, sie zu verwerfen. Glücklicherweise haben wir das nicht getan: Ausgerechnet diese Probe hat uns die hochwertigen Daten geliefert, die wir unbedingt brauchten“, erklärt Dimitry Tegunov, Datenverarbeitungsexperte der Gruppe, der auch die Software programmiert hat, um schnell große Mengen von Bilddaten zu verarbeiten.

Die dreidimensionale Struktur der kopierenden Corona-Polymerase soll nicht der letzte Beitrag der Göttinger Forscher zur Bewältigung der Pandemie sein: „Wir haben auch die sogenannten Helferfaktoren im Visier, die die Virus-RNA so verändern, dass sie durch das menschliche Immunsystem nicht abgebaut werden kann“, so Cramer. „Und natürlich hoffen wir als Strukturbiologen, weitere Angriffspunkte im Virus zu finden, die mittelfristig neue Therapiestrategien eröffnen.“ (pc/cr/fk)

Originalveröffentlichung

Hillen HS*, Kocic G*, Farnung L*, Dienemann C*, Tegunov D*, Cramer P*: Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. *Nature*, doi: 10.1038/s41586-020-2368-8 (2020). (*gleichwertiger Beitrag)



Die Polymerase des neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 vervielfältigt das RNA-Erbgut (blau und rot) des Erregers. (Abbildung: Lucas Farnung, Christian Dienemann und Hauke Hillen / MPI-BPC)

Das Corona-Forscherteam: Hauke Hillen, Christian Dienemann, Goran Kocic, Dimitry Tegunov, Patrick Cramer und Lucas Farnung (v. links)





How the coronavirus multiplies its genetic material

When someone becomes infected with the novel coronavirus SARS-CoV-2, the pathogen proliferates rapidly in the cells of the infected person. To do so, the virus has to multiply its genetic material, which consists of a single long RNA strand. This task is performed by the viral ‘copy machine’, the so-called polymerase. Scientists led by Patrick Cramer of the MPI-BPC have now visualized how the corona virus replicates its RNA and which 3D structure the polymerase adopts during copying. This makes it possible to investigate how antiviral drugs such as remdesivir – which blocks the polymerase – work, and to search for new inhibitory substances.

In view of the current pandemic we wanted to help,” Max Planck Director Cramer says. “We have extensive experience in studying polymerases.” It was therefore obvious to the scientists what project to choose.

“We were surprised to find that the structure of the coronavirus polymerase is special – it differs from other structures that we have been investigating so far,” explains Hauke Hillen, who has previously solved the structure of another viral polymerase.

The coronavirus polymerase binds to the RNA in the same way as is known from other types of viruses. However, this copy machine comprises an additional element with which it binds the RNA until it has copied the genetic material. This is important for the coronavirus as its genome consists of around 30,000 building blocks and is therefore particularly long, making copying a major challenge.

Knowing the three-dimensional structure of the coronavirus as it copies the RNA opens up new possibilities to better understand and combat the pathogen. In the next step, Cramer’s team will investigate in detail how antiviral substances block the proliferation of coronaviruses. „Many hopes rest on remdesivir, which directly blocks the polymerase. With the structure at hand it might be possible

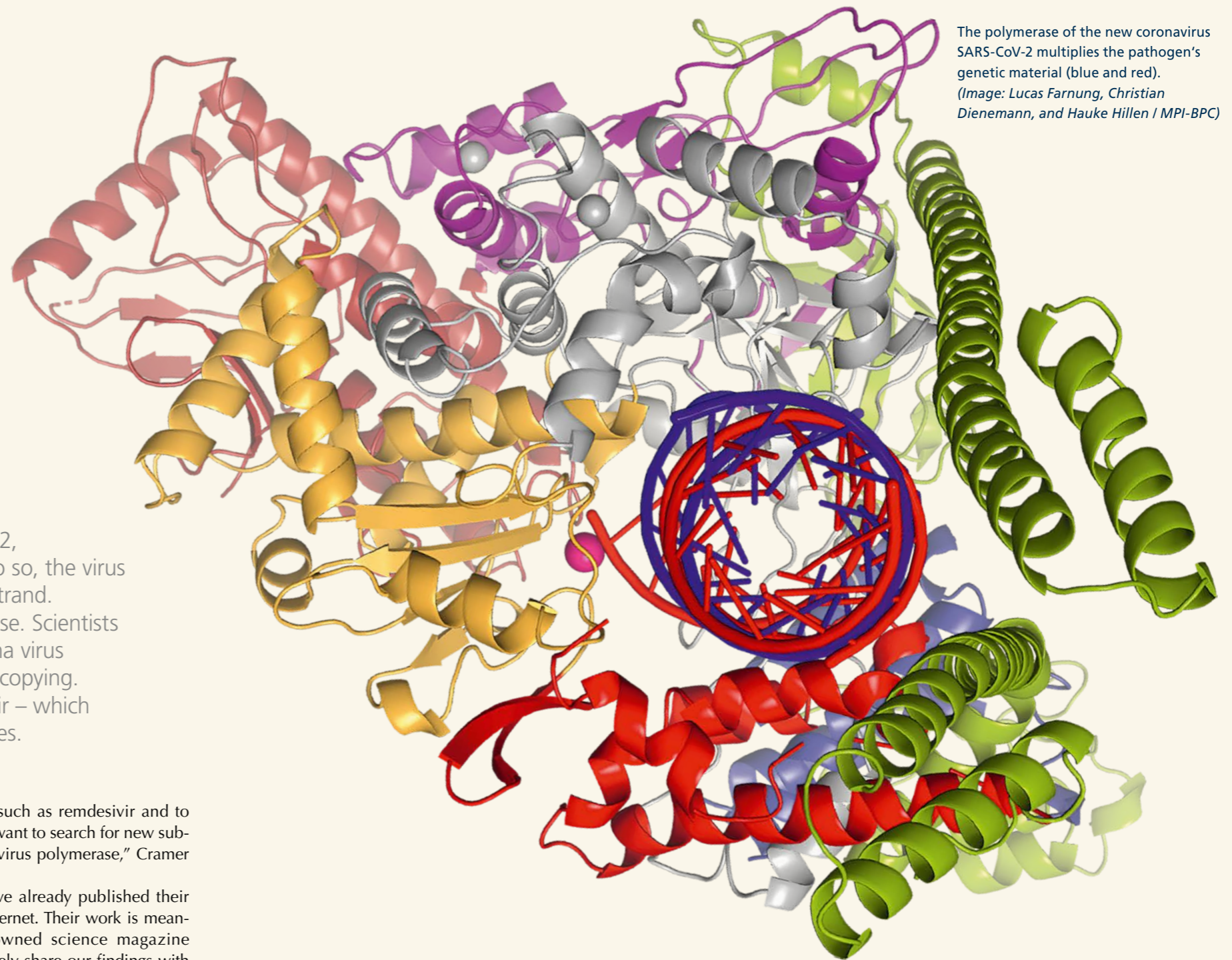
to optimize existing substances such as remdesivir and to improve their effect. But we also want to search for new substances that are able to stop the virus polymerase,” Cramer says.

The Göttingen researchers have already published their results in a manuscript on the internet. Their work is meanwhile also printed in the renowned science magazine *Nature*. “We wanted to immediately share our findings with the international scientific community to speed things up, now that we are in the middle of the pandemic,” reports Lucas Farnung, who will soon take up a professorship at Harvard University in the United States.

The path to the three-dimensional structure of the copying corona polymerase was rocky. “First, we had to reconstitute the polymerase from three purified proteins. After some optimization, it was finally functional in the test tube,” explains Goran Kokic. “Only then we were able to study how it works.” To do so, the scientist had quickly established a special test to determine the activity of the polymerase.

Corona polymerase at 100,000-fold magnification

The team then examined the samples in the electron microscope with a magnification of more than 100,000-



The polymerase of the new coronavirus SARS-CoV-2 multiplies the pathogen’s genetic material (blue and red).
(Image: Lucas Farnung, Christian Dienemann, and Hauke Hillen / MPI-BPC)

fold – and at first disappointment set in: “Although we took pictures around the clock for ten days and nights, we were unable to gain detailed insights into the structure,” recalls Christian Dienemann, an expert in electron microscopy. “However, one sample looked different, somehow strange. Our first thought was to discard it. Fortunately, we did not: This sample, over all, provided us with the high-quality data we needed,” says Dimitry Tegunov, the group’s data processing expert who also programmed the software to process large volumes of image data in a short time.

The three-dimensional structure of the copying corona polymerase should not be the last contribution of the Göttingen researchers to tackle the pandemic: “We are

planning to take a look at the helper factors that change the viral RNA in such a way that it cannot be degraded by the human immune system,” Cramer says. “And of course, as structural biologists, we hope to find further targets in the virus that might open up new therapeutic strategies in the medium term.” (Patrick Cramer/cr/fk)

Original publication

Hillen HS*, Kokic G*, Farnung L*, Dienemann C*, Tegunov D*, Cramer P*: Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. *Nature*, doi: 10.1038/s41586-020-2368-8 (2020). (*equal contribution)



Mitarbeit im Corona-Diagnostiklabor der Universitätsmedizin Göttingen – Erfahrungen aus erster Hand

Um die Testkapazitäten auf das neuartige Coronavirus in Göttingen deutlich zu erhöhen, gibt es seit Anfang April das *Diagnostische Netzwerk des Göttingen Campus*. Es wird von Uwe Groß und Michael Weig vom Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) koordiniert. Daran beteiligt sind Institute der UMG und der Universität, das Deutsche Primatenzentrum, das MPI für Experimentelle Medizin und unser Institut. Alle beteiligten Einrichtungen stellen Geräte zur Verfügung, um die Testkapazität des Diagnostiklabors zu erhöhen. Im Einsatz sind aber auch viele freiwillige Helfer direkt vor Ort. Eine von ihnen ist Ute Neef, Technische Assistentin in der Abteilung *Molekularbiologie* von Patrick Cramer. Carmen Rotte hat mit ihr über ihre Aufgaben und Herausforderungen gesprochen.

Wie kamen Sie auf die Idee, sich als Helferin für das Diagnostiklabor zu bewerben?

Als das Diagnostiklabor zu Beginn der Corona-Krise Helfer gesucht hat, wurde ich in unserem Bekanntenkreis direkt angesprochen, ob ich nicht mitmachen wolle. Ich könne das doch. Ich habe mich dann tatsächlich mit einer E-Mail beworben, wer ich bin und was ich methodisch kann. Fast zeitgleich gab es einen campusweiten Aufruf der UMG mit Bitte um Unterstützung. Insgesamt hatten sich damals rund 150 Freiwillige gemeldet und ich glaube, gesucht wurden vor allem Helfer, die viel Praxiserfahrung mitbringen. In der letzten Märzwoche erhielt ich schließlich einen Anruf von der UMG, ob ich für das Diagnostiklabor noch zur Verfügung stehe. Ich wurde einen Tag eingearbeitet und habe schließlich am 28. März dort angefangen.

Was war Ihre Motivation, im Diagnostiklabor mitzuarbeiten?

Für mich war die Entscheidung ganz einfach: Wenn ich die Möglichkeit habe zu helfen, dann tue ich es!

Was ist dort Ihre Aufgabe?

Wenn die für unser Diagnostiklabor bestimmten Proben ankommen, werden sie zunächst ins S3-Labor gebracht. Dort lesen wir die Proben ein und versehen sie mit einem Strichcode. Der nächste Schritt ist dann der kritischste:

Die Patientenprobe – ein klassischer Watteabstrich – wird unter dem Abzug geöffnet und das Wattestäbchen mit eventuell daran haftenden Viruspartikeln wird in einen Puffer eingerührt. Ein Teil der Proben kommt aber auch als Nassabstrich bereits in einem solchen Puffer gelöst bei uns an. Von allen Proben wird eine kleine Menge abgenommen und in einen Lysispuffer gegeben, der die Virus-Partikel zerstört. Anschließend wird in einem gewöhnlichen S2-Labor aus dieser Probe die RNA isoliert. Die RNA-Isolation übernimmt entweder ein Roboter oder einer der Studierenden, die extra für die RNA-Extraktion eingestellt wurden. Im letzten Schritt wird von der RNA eine Probe entnommen und diese mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Ketten-Reaktion (RT-PCR) analysiert. Wir werten dann die Daten aus und hoffen natürlich immer, dass die Probe negativ ist. Für die PCR haben wir sechs Maschinen, teils Leihgaben aus anderen Einrichtungen. Die Hilfsbereitschaft am Campus war wirklich sehr groß, nicht nur bei den Helfern, sondern auch beim Ausleihen von Geräten und Materialien.

Was sehen Sie bei Ihrer neuen Aufgabe als die größte Herausforderung?

Die größte Herausforderung für mich ist, dass ich mit Patientenproben arbeite. Viele dieser Proben stammen aus dem Landkreis und teils auch aus Altenheimen – und darunter sind natürlich auch infektiöse Proben. Daher muss man zum

Schutz für sich selbst und für seine Kolleginnen und Kollegen sehr sorgfältig, konzentriert und wachsam arbeiten, und man darf auf keinen Fall etwas durcheinanderbringen.

Welche Sicherheitsmaßnahmen hat das Diagnostiklabor zum Schutz der Mitarbeiter und Helfer etabliert?

Wir tragen im S2-Diagnostiklabor alle Mundschutz, blaue OP-Kittel und lange Handschuhe; man ist sehr warm eingepackt. Im S3-Labor ist die sehr eng sitzende FFP2-Maske Pflicht, dagegen ist der einfache Mund-Nasenschutz aus Baumwolle richtig angenehm. Was mich beruhigt hat, ist, dass das Labor in über 20 Jahren keinen einzigen Infektionsfall eines Mitarbeiters hatte und die Sicherheitsmaßnahmen dort offensichtlich gut funktionieren.

Wie ist die Arbeit im Diagnostiklabor organisiert?

Ich arbeite 20 Stunden in der Woche und nehme dabei gern die Dienste am Wochenende, die nicht so beliebt sind. Da kann mein Mann die Betreuung unserer drei kleinen Kinder übernehmen und das Familienleben lässt sich besser organisieren. In seinem Homeoffice während der Woche ist das deutlich schwieriger. Die UMG hatte die Laborarbeit von Anfang an sehr gut strukturiert. Wir sind in zwei Teams eingeteilt, die sich nur während der Übergabe sehr kurz begegnen, und arbeiten im Schichtdienst von 6 Uhr in der Früh bis abends um 22 Uhr – mit vier Schichten zu je vier Stunden.

Das klappt sehr gut. Ähnlich halten es auch die eigentlichen Mitarbeiter des Instituts, die das Labor am Laufen halten müssen.

War es für Sie eine große Umstellung, jetzt in der Diagnostik statt in der Forschung zu arbeiten?

Bei meiner Arbeit am Institut bin ich auch im Geist mit dabei und habe einen direkten Bezug zum Projekt. Im Diagnostiklabor dagegen handelt es sich ausschließlich um Routinearbeit, sich wiederholende Abläufe. Gleichzeitig ist sehr viel Konzentration gefragt, nicht nachlässig zu werden. Und während ich bei meiner normalen Arbeit die Zellen, die ich angezogen habe, vor Kontamination schütze, ist es in der UMG umgekehrt. Dort muss ich auf mich und meine Kolleginnen und Kollegen aufpassen, Handgriffe und Abläufe entsprechend anpassen. Ungewohnt ist auch, dass ich zu anderen Zeiten und im Schichtdienst arbeite. Und ganz generell ist im Augenblick natürlich jeder Tag an sich für uns eine große Umstellung, weil es keinen Alltag, keine normalen Abläufe mehr gibt. So viele Dinge sind anders, auf die man sich einstellen muss. Geplant ist nun, dass ich im Mai zum Teil an der UMG und am MPI-BPC arbeite und ab Juni dann wieder ganz am Institut bin.



(Foto: lba)



Working in the corona diagnostic lab of the University Medical Center Göttingen – a first-hand experience

To significantly increase the test capacities for the novel coronavirus in Göttingen, the *Göttingen Campus Diagnostic Network* was established in the beginning of April. It is coordinated by Uwe Groß and Michael Weig of the Institute for Medical Microbiology at the University Medical Center Göttingen (UMG). Institutes of the UMG and the University of Göttingen, the German Primate Center, the MPI for Experimental Medicine, and the MPI-BPC are involved in this network. They all provide equipment to increase the test capacity of the diagnostic lab. Many volunteers are also working directly on site. One of them is Ute Neef, technical assistant in Patrick Cramer's Department of *Molecular Biology*. Carmen Rotte talked with her about her tasks and challenges at the UMG.



Image: "State Public Health Laboratory in Exton Tests for COVID-19" by Governor Tom Wolfe (CC BY)

How did you come up with the idea to apply as a volunteer in the diagnostic lab?

When the UMG lab was looking for helpers at the beginning of the corona crisis, I was contacted directly by friends if I would like to join as I have the required expertise. I then applied by e-mail, telling them who I was and which methods I bring along. Almost at the same time, there was a campus-wide call by the UMG asking for support. A total of about 150 volunteers had registered at that time and I believe that they were mainly looking for helpers who had a lot of practical experience. In the last week of March, I then received a call from the UMG asking whether I was still available for the diagnostic lab. I was trained for one day and finally started working there on March 28.

What was your motivation to work in the diagnostic lab?

For me the decision was very simple: If I have the opportunity to help, I will do so!

What is your task there?

When the samples for the diagnostic lab arrive, they are first brought to the S3 laboratory. There, we register the samples and provide them with a barcode. The next step is then the most critical one: The patient sample – a classic cotton swab – is opened under the fume hood and the cotton swab with potentially adherent virus particles is stirred into a buffer. Some of the samples also reach us as wet swabs already immersed in a buffer solution. We then take a small amount of the sample and transfer it into a lysis buffer, which destroys the virus particles. Then, the RNA is isolated from the sample in an ordinary S2 lab. The RNA isolation is done either by a robot or by one of the students specially hired for extracting RNA. In the last step, a sample is taken from the RNA and analyzed by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). We then evaluate the data and of course always hope that the sample is negative. For the PCR we have six machines, some of them on loan from other institutions. The helpfulness on campus was really great, not only in terms of voluntary helpers, but also when borrowing equipment and materials.

What do you see as the biggest challenge in your new job?

The biggest challenge for me is that I work with patient samples. Many of these samples come from the district and some from nursing homes – and among them are of course

infectious samples. Therefore, in order to protect yourself and your colleagues, you have to work very carefully, with concentration and vigilance, and under no circumstances should you get things mixed up.

What safety measures are established in the diagnostic lab to protect employees and helpers?

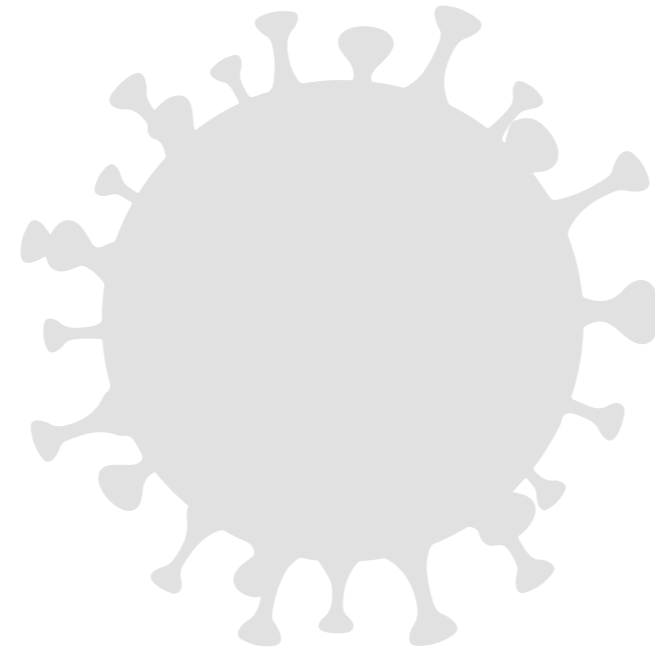
In the S2 lab we all wear face masks, blue surgical gowns, and long gloves; you are wrapped up very warm. In the S3 lab, the very tight-fitting FFP2 mask is obligatory, after this a simple cotton mask feels really comfortable. What reassured me is that the diagnostic lab has not had a single case of infection of an employee in over 20 years and that the safety measures there obviously work well.

How is the work in the diagnostic lab organized?

I work 20 hours a week and I like to take weekend shifts, which are not so popular. That is when my husband can take care of our three small children and we can organize our family life better. In his home office during the week this is much more difficult. The UMG had structured the lab work very well from the beginning. We are divided into two teams, which only meet very briefly during handover, and work in shifts from 6 am in the morning to 10 pm in the evening – with four shifts of four hours each. That works very well. The actual employees of the institute, who have to keep the laboratory running, keep it similar.

Was it a big change for you to work in diagnostics instead of research?

In my work at the institute I am mentally involved in the project and I am directly connected to it. In the UMG lab, on the other hand, it is all routine work, repetitive processes. At the same time, a great deal of concentration is required not to become careless. And while in my normal work I protect the cells I have cultured from contamination, in the UMG it is the other way around. There, I have to take care of myself and my colleagues, and adjust handlings and procedures accordingly. It is also unfamiliar for me that I work at other times and in shifts. And in general, every day is a big change for us at the moment, because there is no longer any everyday life or normal procedures. So many things are different and you have to adjust to them. It is now planned that I will work partly at the UMG and at the MPI-BPC in May and then return to the institute in June.



Der neue Arbeitsalltag mit Corona

Abstand halten lautet die Devise, der heimische Schreibtisch oder Esstisch wurde für viele zum Büro. Manche Bereiche am Institut bildeten Notfallteams, die untereinander keinen Kontakt mehr haben dürfen. Die Corona-Krise stellte alle Institutsangehörigen vor neue Herausforderungen. Wir haben uns umgehört in den Werkstätten, den Forschungslabors, den Servicegruppen, den Sekretariaten und der Verwaltung. Wie hat sich der Arbeitsalltag der Mitarbeiter an unserem Institut verändert? (is)

The new working routine with Corona

Keep your distance, the home desk or dining table became the office for many. Some groups at the institute formed emergency teams that are no longer allowed to have contact with each other. The corona crisis confronted all institute members with new challenges. We asked around in the workshops, labs, service facilities, and offices. How has everyday life of the employees at the MPI-BPC changed? (is)

Janine Blümel, Assistentin der Abteilung *Molekularbiologie*

In unserer Abteilung *Molekularbiologie* gilt immer noch die Weisung, dass wir vor Ort nur das erledigen sollen, was unbedingt notwendig ist, um die Zahl der Anwesenden zu reduzieren. Zumeist arbeite ich vormittags bis zu drei Stunden am Institut und den Rest des Tages im Homeoffice. Ich musste mich also ganz neu organisieren: Alle Tätigkeiten, die ich vor Ort erledigen muss – etwa Neueinstellungen, bei denen relativ viel Papier involviert ist – plane ich für die Morgenstunden ein. Für alles andere bleiben dann noch die Nachmittage im Homeoffice. Meetings halten wir über Zoom ab, was wirklich gut funktioniert. Die größte Herausforderung ist, dass mir die direkten, unkomplizierten Absprachen fehlen. Ich arbeite normalerweise Tür an Tür mit unserem Direktor, Patrick Cramer. Die kurzen Wege fallen nun komplett weg, stattdessen müssen wir das Meiste per E-Mail absprechen. Generell sind die Kommunikationswege dadurch länger geworden. Ein großer Unterschied ist auch, dass vor der Krise die Organisation von Dienstreisen ein wichtiger Schwerpunkt meiner Arbeit war. Außer Absagen zu händeln und Termine vorzumerken, gibt es in diesem Bereich heute nur noch wenig zu tun. Auch daran musste ich mich erst einmal gewöhnen.

Janine Blümel, Assistant in the Department of *Molecular Biology*

In our Department of *Molecular Biology*, the rule still applies that we should do on site only what is absolutely necessary to reduce the number of people present. Usually, I spend up to three hours in the morning at the institute and work from home for the rest of the day. So, I had to completely reorganize myself: All activities that I have to do at the MPI-BPC – such as new hires that involve a relatively large amount of paper work – I schedule for the morning hours. The rest of the jobs are done in the afternoons in my home office. We hold meetings via zoom, which works really well. The biggest challenge is that I miss the direct arrangements. I usually work next door to our director, Patrick Cramer. This short way is missing now, instead we have to coordinate most issues via e-mail. In general, the communication channels have become much longer. Another big difference is that before the crisis, organizing business trips was a major part of my work. Apart from dealing with cancellations and registering appointments, there is very little to do there at the moment. This is something else I have to get used to.





Peter Böttcher, Leiter der Tischlerei

Unser Alltag hat sich verändert: Wir arbeiten nun in Zweierteams, die sich nicht begegnen dürfen und im Wochenwechsel rotieren. Können wir während der Arbeit nicht den geforderten Mindestabstand einhalten, müssen wir grundsätzlich FFP2-Schutzmasken tragen. Man bekommt darunter leider nicht so gut Luft, die Kanten schneiden stark ein – und das wird unangenehm bei längerem Tragen. Für Tätigkeiten, bei denen wir den Mindestabstand einhalten können, verwenden wir unsere Institutsmasken, das ist deutlich besser. Momentan arbeiten viele Mitarbeiter im Homeoffice und wir müssen rechtzeitig klären: Wann sind Ansprechpartner vor Ort? Wann ist der Arbeitsplatz freige-räumt und wann können wir beginnen? Das hat den Arbeits-ablauf verändert, sodass wir nun immer zwei Wochen im Voraus planen müssen.

Die größte Herausforderung ist für uns, dass es genauso viele Aufträge gibt wie früher, aber wir nur mit der halben Besetzung vor Ort arbeiten können. Auch die Planung ist vom Homeoffice aus viel umständlicher als vor Ort – und natürlich sind einem als Handwerker zu Hause die Hände gebunden.

Sehr positiv finde ich, wie gut und schnell das Institut auf die Krise und unseren ersten und Einzigen Erkrankungsfall reagiert hat. Der Kollege hatte mehr als 40 Kontakte und trotzdem hat sich niemand angesteckt. Da muss ich sagen: Hut ab für die schnell ergriffenen Maßnahmen, das hätte auch schief gehen können.

Peter Böttcher, Head of Carpentry

Our everyday life has changed: We now work in teams of two, which are not allowed to meet each other and rotate on a weekly basis. If the required minimum distance during our work can not be kept, we always have to wear FFP2 protective masks. You cannot breathe too well underneath them, the edges cut in strongly, and this becomes very unpleasant when worn for a long time. For activities where we keep the minimum distance, we wear our institute masks. They are much more comfortable. Of course, at the moment many employees work from home and we have to get things sorted out in time: When are the contact persons on site? When will the workplace be vacated and when can we start? This has changed our workflow, because we now always have to plan two weeks ahead.

The biggest challenge for us is that there are just as many orders and jobs to do as before, but we are only half of the team. Planning from home office is also much more complicated than on site – and of course as a craftsman at home your hands are tied.

What I find very positive is how well and quickly the institute reacted to the first and only covid-19 infection case at the institute. The colleague had more than 40 contacts and yet nobody else became ill. I have to say: Hats off to the measures taken quickly, that could have gone wrong.



(Foto: Alex Faesen)

Alex Faesen, Leiter der Max-Planck-Forschungsgruppe Biochemie der Signaldynamik

Abgesehen von den offensichtlichen Sorgen um die Gesundheit meiner Mitarbeiter und ihrer Familien gibt es zwei große Herausforderungen: Erstens sind wir noch eine sehr junge Gruppe, die gerade neue und aufregende Forschungsprojekte aufbaut. Diese werden fast ausschließlich im Nasslabor durchgeführt, sodass es meine Leute besonders hart trifft, weil sie ihre Forschung nicht von zu Hause fortsetzen können. Und noch ist niemand so weit, dass er oder sie im Homeoffice eine Veröffentlichung oder Doktorarbeit schreiben könnte. Ein wichtiger Grund für die Einrichtung unseres Labors in Göttingen war, dass wir hier herausragende Möglichkeiten für die wissenschaftliche Zusammenarbeit haben. Gerade das könnte aber für eine Weile besonders schwierig werden, weil wir den Kontakt zwischen den Labors und Türmen beschränken müssen.

Eine zweite große Herausforderung ist die Sorge um das psychische Wohlbefinden meiner Labormitarbeiter, aber auch der Studierenden, für die ich mich verantwortlich fühle. Plötzlich sitzen sie zu Hause fest und haben vielleicht noch kein soziales Umfeld, keine Freunde. Sie leben weit entfernt von ihren Familien, die sich teilweise in einem stark von Corona betroffenen Gebiet aufhalten, zu den Risikopersonen gehören oder sogar selbst erkrankt sind. Es ist nicht einfach, mit Vorgesetzten darüber zu sprechen – und virtuell wird das noch viel schwieriger.

Es gibt aber auch gute Seiten: Zum Beispiel habe ich gemerkt, dass diese Situation auch Menschen zusammenschweißt. Einen gemeinsamen Feind oder ein Problem zu haben, über das alle sich beschweren können, ist ein großartiges „Bindemittel“. Als eine weitere gute Seite empfinde ich, dass es einfacher geworden ist, Termine für digitale Treffen mit vielbeschäftigten Menschen zu vereinbaren.

Alex Faesen, Leader of the Max Planck Research Group Biochemistry of Signal Dynamics

Beyond the obvious worries about the health of my coworkers and their families, there are two major challenges.

Firstly, we are still a very young group, starting new and exciting research projects. These are almost exclusively performed in the wet lab, so it hits my people particularly hard because they cannot do their research at home. And nobody is ready yet to finish a manuscript or thesis in home office. A major reason to establish my lab in Göttingen was that we have amazing opportunities for scientific cooperation here. However, this could be particularly difficult for a while, as we try to limit contacts between labs and towers.

The second major challenge deals with the mental well-being of my lab members, but also of students you feel responsible for. Suddenly, they find themselves stuck at home and they might not have a social life and friends here yet. They live far away from their families, who might be in a corona hot spot area, might be a risk person, or might even be sick. It is not easy to talk to your supervisor about this, and doing this virtually is even harder.

However, also good things have come out of this: I have noticed, for example, that this situation also brings people together. Having a common enemy or something to complain about is a great bonding tool. Another noticeable improvement is that it has been easier to get a virtual meeting with busy people.



(Foto: Jbg)





Rashi Goel, Externe PhD-Vertreterin des MPI-BPC

Wir sitzen alle im selben Boot, das von der Corona-Pandemie getroffen ist. Die meisten Doktoranden arbeiten seit Wochen im Homeoffice. Die Übergangsphase in den ersten zwei Wochen war für uns alle etwas verwirrend, aber schließlich haben die meisten Studierenden Vollzeit von zu Hause aus gearbeitet. Während des Lockdowns fühlten sich viele gestresst und einsam – wegen der Ungewissheit über die eigene Karriere und Projekte und wegen des Mangels an sozialer Interaktion. Der geringere Input zu Forschungsprojekten, das Fehlen persönlicher Kontakte zu Kollegen und die ständige Sorge um Familien, die möglicherweise in besonders betroffenen Gebieten leben, haben die Produktivität und Moral der Doktoranden belastet. Gegenwärtig arbeiten die Labors teilweise mit Online-Terminplänen und Schichten, wobei wir versuchen, den Schaden so gering wie möglich zu halten. Vermisst haben wir auch gesellschaftliche Veranstaltungen wie die Happy Hour am Freitag. Glücklicherweise hielten uns Zoom-Meetings, die Datenanalyse, das Lesen, die Sonne genießen, Bier- und Tee-Veranstaltungen per Zoom, Zeitschriftenclubs, Beratungsgespräche und Tonnen von Online-Recherche-material in Gang – und bei Verstand. Dass Verträge und Fristen für die Einreichung von Doktorarbeiten verlängert wurden, hat vielen von uns diese Situation erleichtert. Wir hoffen, dass die Arbeit bald wieder annähernd normal verläuft und die Wissenschaft mit voller Kraft weitergeht!

Rashi Goel, External PhD representative of the MPI-BPC

We are all sailing in the same boat that is hit by the corona pandemic. Most doctoral researchers have been working from home for weeks now. The beginning phase of two weeks was slightly confusing when people were transitioning, but eventually most of the students were working full time from home. During lockdown many felt stressed and lonely – because of the uncertainty about their career and projects and lack of social interaction. The decreased input on projects, lack of personal contact with colleagues, and constantly being worried about families who might be in risk prone areas, certainly reduced the productivity and morale of doctoral researchers. Currently, labs are functioning partially with online schedules and shifts, while trying hard to minimize the loss as much as possible. We have been also missing social events such as Happy Hour on Fridays. Fortunately, the zoom meetings, data analysis, reading, enjoying the sun, beer/tea events via zoom, journal clubs, counseling sessions, and tons of online resource material kept us going – and kept us all sane. The extension of contracts and PhD submission deadline did make many of us more comfortable about the situation. We hope that soon the work gets back close to normal and science goes on with full flow!

Henriette Irmer, Koordinatorin der IMPRS for Genome Science

Meine Arbeit als IMPRS-Koordinatorin hat sich durch die Pandemie sehr verändert: Ich kann im Homeoffice nicht wie gewohnt meine Arbeitszeit am Stück ableisten, Privatleben und Beruf sind viel stärker miteinander verwoben als zuvor. Die Kinderbetreuung teile ich mir zwei anderen Familien, sodass ich zweimal in der Woche fünf Jungs bei mir zu Hause bekoche und im Homeschooling betreue. An den anderen Tagen kann ich dafür frei arbeiten, das läuft eigentlich sehr gut. Und natürlich hilft das Homeoffice auch, um etwa Einkäufe zu erledigen, wenn nicht so viele Menschen unterwegs sind, denn die Arbeitszeit lässt sich gut abends nachholen.

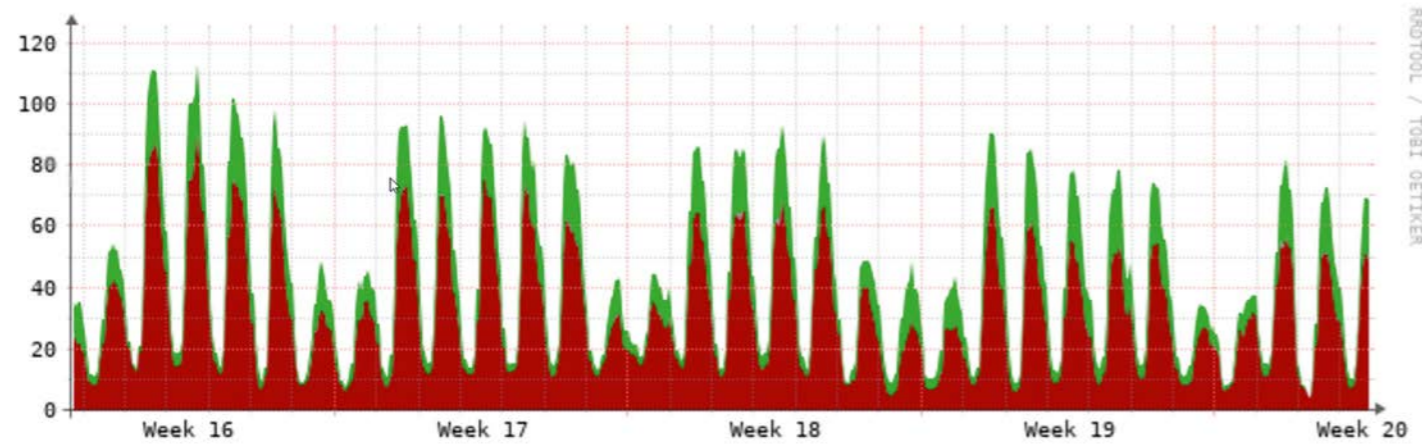
Tatsächlich haben wir Koordinatoren momentan mehr zu tun als vor der Krise: Es gibt ständig neue Beschlüsse und Rahmenbedingungen, die wir diskutieren und an die Studierenden kommunizieren müssen. Und Veranstaltungen wie die Bewerbertage können nicht wie gewohnt ablaufen, stattdessen organisieren wir Videokonferenzen. Die Zahl der Zoom-Meetings hat auch im sonstigen Alltagsgeschäft zugenommen – ob mit anderen Koordinatoren am Göttingen Campus oder deutschlandweit. Es hilft in dieser Zeit sehr, sich untereinander auszutauschen. Vielleicht hatten andere Koordinatoren bereits mit ähnlichen Problemen zu kämpfen und haben Lösungen dafür gefunden – oder wir erarbeiten gemeinsam ein Konzept. Es gibt auch positive Nebeneffekte der Krise: Weil der Weg zur Arbeit wegfällt und ich die Zeit freier einteilen kann, gehe ich momentan täglich joggen statt wie früher nur am Wochenende. Und wir versuchen, viel lokal einzukaufen, um das Restaurant, die Weinhandlung oder den Buchhändler vor Ort zu unterstützen.

Henriette Irmer, Coordinator of the IMPRS for Genome Science

My work as IMPRS coordinator has changed a lot as a result of the pandemic: I cannot work at home as I am used to do at the institute, my private life and job are much more interwoven than before. We share childcare with two other families, so twice a week I cook for five boys at home and look after them in home schooling. On the other days, I can work full-time, which actually works out very well. And, of course, the home office also helps me to do some shopping when there are not so many people in the supermarket, because the working hours can be made up for in the evening.

In fact, we coordinators have more to do at the moment than before the crisis: There are always new decisions and new framework conditions we need to discuss and to communicate to the students. And events such as the interview days cannot take place as usual, so we do organize video conferences instead. The number of zoom meetings in other everyday business has also increased – whether with coordinators at the Göttingen Campus or throughout Germany. Sharing information with each other is very helpful these times. Perhaps another coordinator already had to deal with similar problems and found a good solution – or we can work out a concept together. There are also positive side-effects of the crisis: Because I do not need to travel to work anymore and can plan my time more freely, I currently go jogging every day instead of just on weekends as I used to. And we try to do a lot of local shopping to support the local restaurant, wine shop, or bookseller.





Sessions	Current	Average	Maximum
SSLVPN Tunnels	48.46	31.41	92.28
Clientless VPN	170.56m	141.97m	2.37
IPSEC	19.43	10.18	28.15
Lan-to-Lan	0.00	0.00	0.00
Email	0.00	0.00	0.00
Load Balancer	0.00	0.00	0.00

Petra Küster, Leiterin des IT & Elektronik Service

Als sich Anfang März abzeichnete, dass die Pandemie zur Schließung des Instituts führen könnte, war ich erst einmal zuversichtlich, dass wir die für das Homeoffice nötigen Dienste anbieten könnten. Es gibt ein leistungsfähiges *Virtual Private Network* (VPN)-Gateway, das von den Wissenschaftlern schon immer viel genutzt wurde, einen Login-Server für die Linux-Nutzer und einen sogenannten EZ-Proxy, mit dem sich Online-Zeitschriften und Intranet-Webseiten aufrufen lassen. Für die schnelle Kommunikation untereinander bietet die GWDG das Programm Rocket.Chat an, und über das Angebot des Deutschen Forschungsnetzes (DFN) kann jeder Videokonferenzen abhalten.

Dann wurde uns aber schnell klar, dass die Nutzung solcher Dienste um Größenordnungen höher liegen wird als bisher. Ein Blick in die Spezifikationen unseres VPN-Gateways zeigte, dass die Kapazitäten mit einem Maximum von 250 Verbindungen und einem Durchsatz von 250 Megabits pro Sekunde vielleicht doch nicht ausreichen.

Anfang März gab es dann eine Krisensitzung der IT-Admins am Institut. Wir saßen alle in einem Raum – das kann man sich gar nicht mehr vorstellen! Gemeinsam haben wir überlegt, wie wir die Mitarbeiter beim Umzug ins Homeoffice unterstützen und wie wir das VPN-Gateway entlasten könnten. Dazu haben wir Alternativen und Empfehlungen erarbeitet, wie beispielsweise die Remote-Desktop-Verbindung (RDP) zu Rechnern im Institut zu verwenden, sodass nur der Bildschirminhalt übertragen wird.

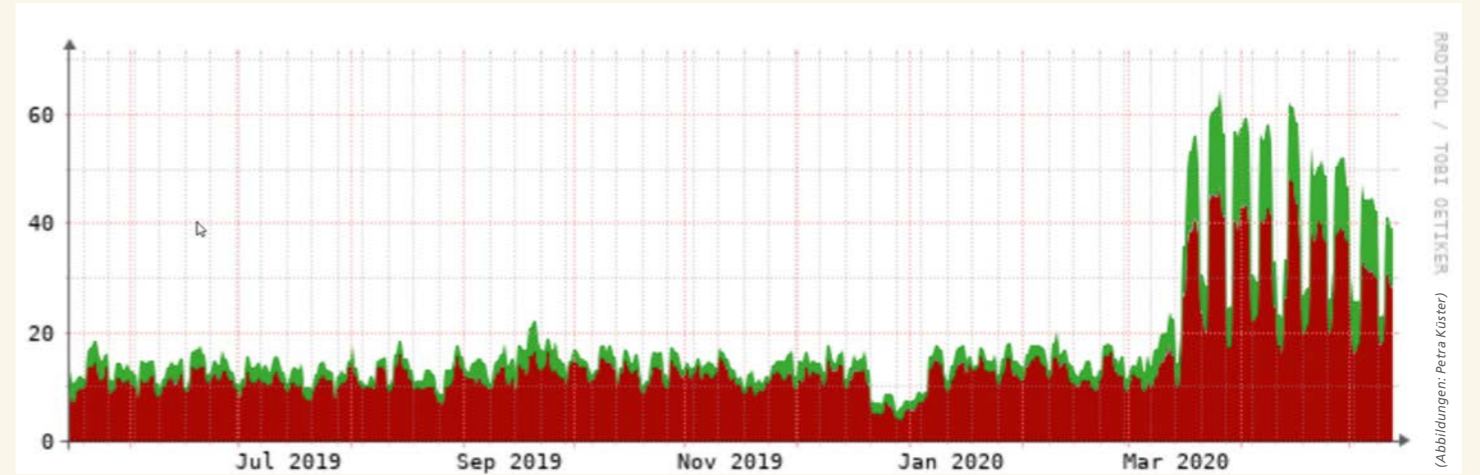
Uns fiel dann ein, dass wir noch ein zu unserem VPN-Gateway baugleiches Austauschgerät im Schrank hatten. Dies könnte zwar in 18 Monaten aufgrund eines defekten Chips möglicherweise ausfallen, aber was sind 18 Monate!

Die GWDG begann sofort damit, dieses einzurichten. Als dann die Mehrheit der Mitarbeiter ins Homeoffice wechselte, schnellte die VPN-Nutzung rapide in die Höhe: Statt 20 gleichzeitigen Verbindungen waren es 120. Zeitweise war der Datendurchsatz am Anschlag, aber grundsätzlich funktionierte VPN.

Rocket.Chat wurde ein wichtiges Kommunikationsmittel. Einzig das Videokonferenzangebot des DFN brach unter der Nutzerlast durch die Universitäten und Forschungsinstitute Deutschlands zusammen. Meetings mit dem Videotool Zoom dagegen funktionierten sehr stabil. Glücklicherweise konnten wir hier rasch eine datenschutzkonforme Lösung finden, um Zoom-Lizenzen anzuschaffen. Sie werden am Institut jetzt breit genutzt. Die GWDG hat mittlerweile ein eigenes Videokonferenz-Angebot aufgebaut auf Basis von *BigBlueButton* (<https://meet.gwdg.de>), mit dem man sich ebenfalls spontan mit Kollegen virtuell treffen kann.

Bevor wir im *IT & Elektronik Service* dann alle ins Homeoffice gegangen sind, gab es noch viel zu tun: neue Laptops beschaffen, Rechner einrichten, die Mitarbeiter mit ins Homeoffice nehmen wollten – und den RDP-Zugriff auf Rechnern im Institut einrichten. Es gab Anfragen, Rechnerzubehör auszuleihen und Fragen von Nutzern, die VPN noch nie verwendet hatten. Zudem mussten wir Firewallregeln für die neuen Zugriffe von außen anpassen.

Ich möchte mich an dieser Stelle bei meiner Gruppe und den anderen IT-Admins im Institut für die Arbeit, die sie geleistet haben, und die tolle Zusammenarbeit bedanken. Den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen im Institut danke ich für das Verständnis und die Geduld, wenn nicht alles sofort funktioniert hat und wir nicht immer umgehend Probleme lösen konnten.



Petra Küster, Head of the IT & Electronics Service

When it became apparent at the beginning of March that the pandemic could lead to the institute's closure, I was initially confident that we would be able to provide the services necessary for home office. There is a powerful Virtual Private Network (VPN) gateway, which has always been used by the scientists, a login server for Linux users, and a so-called EZ-Proxy, which you can use to access online journals and intranet websites. The GWDG offers the software Rocket.Chat for communicating with each other, and via the German Research Network (DFN) anyone can hold video conferences.

But we soon realized that we would have to expect usage in orders of magnitude higher than before. A glance at the specifications of our VPN gateway showed that the capacities with a maximum of 250 connections and a performance of 250 megabits per second might not be sufficient after all.

At the beginning of March, there was a crisis meeting of the institute's admins. We were all sitting in one room – it is hard to imagine that now! Together we considered how we

could support people in moving to their home office and especially how we could relieve the strain on the VPN gateway. We jointly developed alternatives and recommendations such as the connection via Remote Desktop Protocol (RDP) to computers inside the institute, so only the monitor signals have to be transmitted.

We remembered that we still had an identical device to our VPN gateway in the storage cabinet. It could fail in 18 months due to a defective chip, but what are 18 months! The GWDG immediately started setting it up. When the majority of the employees moved to home office, VPN usage skyrocketed: Instead of 20 simultaneous connections, there were 120. At times, the data throughput was at its limit, but VPN basically worked.

Rocket.Chat developed into an important means of communication. Only DFN's videoconferencing service collapsed under the burden of use by Germany's universities and research institutes. Meetings with the video tool zoom, on the other hand, worked very stably. Fortunately, we were able to quickly find a data protection-compliant solution to acquire zoom licenses. They are now widely used at the institute. Meanwhile, the GWDG has built up its own videoconferencing service based on *BigBlueButton* (<https://meet.gwdg.de>), which also allows spontaneous virtual meetings with colleagues.

Before the *IT & Electronics Service* went to home office, there was still a lot to do: procure new laptops, set up computers, that employees wanted to take with them to home office – and set up RDP access to computers in the institute. There were requests to borrow computer equipment and questions from users, who had never used VPN before. We also had to adapt firewall rules for the new access from outside.

I would like to take this opportunity to thank my group and all IT admins at the institute for the work they have done and the great cooperation. I would also like to thank everybody in the institute for their understanding and patience when things did not work out immediately and we were not always able to solve problems promptly.





Mario Lengauer, Stellvertretender Leiter der Feinmechanik-Werkstatt

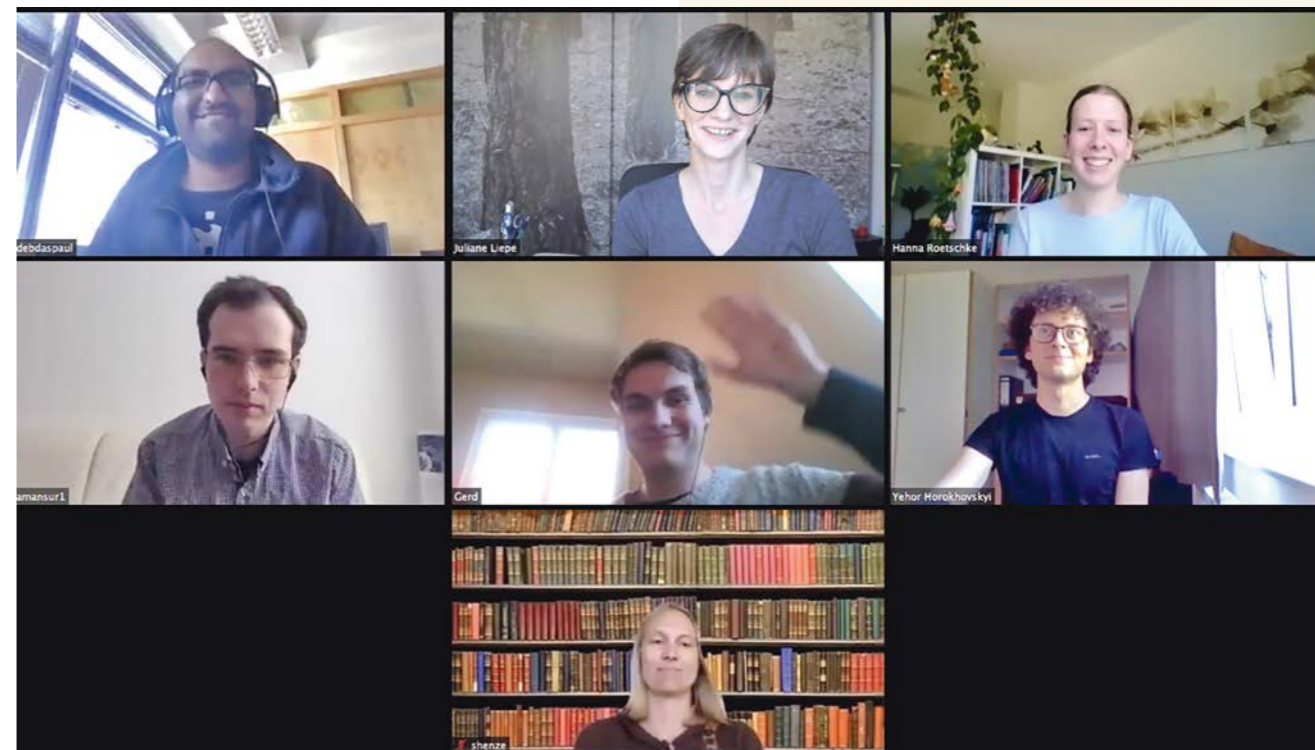
Wir haben Dreiergruppen gebildet, die sich bei der Arbeit vor Ort abwechseln, und waren deshalb natürlich auch eingeschränkt in unserem Leistungsvermögen. Die Arbeitszeiten musste ich rund zwei Wochen im Voraus planen. Es war schon eine Herausforderung, dies so zu organisieren, dass sich niemand benachteiligt fühlte. Neuerdings dürfen wir in Absprache mit der Geschäftsleitung in Fünfergruppen arbeiten. Dabei handelt es sich wieder um feste Teams, die abwechselnd vor Ort sind und einander nicht begegnen. Da sich die Arbeitsplätze großzügig im Raum verteilen, haben wir immer nur jeden zweiten Platz belegt und vermeiden es gänzlich, Kollegen an gegenüberliegenden Standorten einzusetzen. Die Sicherheitsabstände können wir daher bequem einhalten, und es war meist nicht notwendig, FFP2-Masken zu tragen. Trotz gesunkener Auftragslage gab es für die Mitarbeiter vor Ort mehr zu tun. Seit die Einschränkungen im öffentlichen Leben gelockert sind, spüren wir zudem, dass die Anzahl der Anfragen durch Mitarbeiter steigt und das Leben am Institut insgesamt an Fahrt aufnimmt.

Mario Lengauer, Deputy Head of the workshop for Precision Mechanics

We formed groups of three, which alternate on site, and therefore, we were of course limited in our performance. I had to plan working hours about two weeks ahead. It was quite a challenge to organize this in such a way that nobody felt disadvantaged. Recently, in agreement with the institute's management, we have been allowed to work in groups of five. These are again fixed teams that alternate and do not meet. Since our workplaces are sparsely distributed throughout the workshop, we use only every second place and do not place colleagues at opposite sites. We could thus easily keep the safety distances and it was usually not necessary to wear FFP2 masks. Despite the reduced workload, there was more to do for the employees on site. Since restrictions in public life have been eased, we also feel that the number of requests is increasing and life at the institute restarts slowly again.



(Foto: ibg)



(Foto: Juliane Liepe)

Juliane Liepe, Leiterin der Forschungsgruppe Quantitative und System-Biologie

Unser Team arbeitet hauptsächlich am Computer. Daher ist unsere Forschung im Homeoffice prinzipiell durchführbar. Wir hatten glücklicherweise genügend Zeit, alle Teammitglieder mit allem zu versorgen, um ein angenehmes Arbeiten von zu Hause zu ermöglichen. Ab und an haben wir kleine Probleme mit Netzwerkverbindungen, aber generell läuft alles super. Zumindest können wir das über die Infrastruktur sagen.

Dennoch ist das dauerhafte Arbeiten im Homeoffice für einige belastend. Viele von uns arbeiten UND wohnen seit Wochen auf kleinstem Raum. Ein Bett sollte zum Schlafen da sein und nicht als Ersatzschreibtisch dienen. Diese Vermischung von Wohnen und Arbeiten fällt dem einen leichter als dem anderen. Sich immer wieder selbst zu motivieren, ohne die Kollegen um sich herum, ist auf Dauer sehr schwer. Da helfen auch regelmäßige Zoom-Meetings nur begrenzt.

Das Foto zeigt übrigens ein Zoom-Meeting an einem Montagabend, an dem wir eine kleine *Remote-Paper-Accepted-Party* gefeiert haben. Auch wenn wir uns nicht persönlich treffen können um zu feiern, wollten wir mit dieser Tradition nicht brechen. Trotz schwieriger Umstände, wir machen weiter.

Juliane Liepe, Head of the Research Group Quantitative and Systems Biology

Our team works mainly on the computer. Therefore, our research is in principle feasible in home office. Fortunately, we had enough time to provide all team members with everything they needed to work comfortably from home. From time to time we have small problems with network connections, but in general everything is going well. At least, we can say that about the infrastructure.

Nevertheless, permanent work at home can be a burden. Many of us have been working AND living for weeks in a very small space. A bed should be there for sleeping and not serve as a spare desk. This mixture of living and working is easier for one person than the other. To motivate yourself again and again, without the colleagues around you, is very difficult in the long run. Even regular zoom meetings can only help to a limited extent.

By the way, the photo shows a zoom meeting on a Monday evening, where we celebrated a small *remote paper accepted party*. Even though we can not meet personally to celebrate, we did not want to break with this tradition. Despite challenging circumstances, we move on.



Antonio Politi, Betriebsmanager in der Facility zur Mikroskopie lebender Zellen

Ich unterstütze Kollegen in ihrer Arbeit an Mikroskopen und bei der Datenanalyse. Meine Tätigkeit ist von einer starken menschlichen Interaktion geprägt und genau dies schien mit dem Virus nicht vereinbar zu sein. Dank der Technik und unserem IT-Service waren wir jedoch in der Lage, unseren Service weiterhin anzubieten. Über eine Remote-Verbindung konnte ich mich mit den Gerätenuzern verbinden und sie unterstützen. Wir haben zahlreiche Videokonferenzen einberufen, um eine lebendige Diskussion aufrechtzuerhalten. In der Anfangsphase, in der praktisch eine komplette Schließung des Instituts stattgefunden hat, hatte ich Zeit, Lehrveranstaltungen zu organisieren, die hoffentlich ein wenig Abwechslung vom Homeoffice-Alltag gebracht haben. Es ist eine spannende, aber anstrengende Zeit, in der vieles umständlicher ist als sonst. All diese technischen Lösungen können leider den menschlichen Kontakt mit Kollegen und Freunden nicht ersetzen und es bleibt ein fader robotischer Nachklang.

Antonio Politi, Operational Manager at the Live-cell Imaging Facility

I support my colleagues in their work on microscopes and in data analysis. My work is characterized by strong human interaction and this is exactly what seemed to be incompatible with the virus. However, thanks to technology and our IT Service we could continue to provide our service. Via remote connection I was able to connect to the device users and support them. We conducted numerous video conferences to maintain a lively discussion. In the initial phase, in which there was practically a complete institute lockdown, I had time to organize courses, which hopefully brought a little change from the daily home office routine. It is an exciting but exhausting time, in which many things are more complicated than usual. Unfortunately, all these technical solutions cannot replace human contact with colleagues and friends and a bland kind of robotic echo remains.



(Foto: ibg)



Reiner Schymura, Leiter der Betriebstechnik

Wir haben in unserem Gebiet ja immer drei Herausforderungen am Institut: Dies sind erstens die Reparatur- und Wartungsarbeiten, um die technischen Anlagen am Laufen zu halten, zweitens die Umbauarbeiten im laufenden Betrieb und drittens die Neubauten am Campus.

Für Wartungs- und Reparaturarbeiten mussten wir die gesamte Mannschaft im ersten Schritt vierteln, sodass aus den beiden Gewerken (Elektrotechnik und Heizung/Kühlung/Lüftung/Sanitär) immer nur jeweils zwei Personen am Institut arbeiteten. Im zweiten Schritt haben wir die Mannschaft halbiert – und nun sind aus jedem Gewerk jeweils vier Personen vor Ort. Im Zuge der Krise ist daher einiges an Wartungsarbeiten an der technischen Infrastruktur auf der Strecke geblieben.

Die Umbaumaßnahmen haben wir bei Ausbruch der Krise komplett gestoppt, um keine fremden Leute in den Gebäuden zu haben. Wir konnten die Arbeiten inzwischen wieder aufnehmen, lassen aber die verschiedenen Gewerke nacheinander ihre Maßnahmen durchführen. Das bedeutet für uns natürlich mehr Arbeit in der Schnittstellenkoordination.

Die Neubaumaßnahmen für die NMR III laufen indes uneingeschränkt weiter. Wir haben die einzelnen Arbeitsschritte umkoordiniert und versucht, die räumliche Nähe der Personen von unterschiedlichen Dienstleistern zu entzerren. Hier gab es bisher keinen Zeitverzug, was wir auch der Disziplin der beauftragten Firmen zu verdanken haben.

Weil insgesamt weniger Mitarbeiter am Institut ihren Dienst versehen, habe ich persönlich nicht ganz so viel zu tun wie vor Corona und konnte mich dadurch auch mal um Liegengelassenes kümmern.

Reiner Schymura, Head of the Facility Management

We always have three challenges in the institute: Firstly, the repair and maintenance work to keep the technical equipment running, secondly, the reconstruction work during ongoing operations and thirdly, the setting up of new buildings on campus.

For maintenance and repair work, we divided the entire team into quarters in the first step, so that only two people from each of the two technical trades (electrical engineering and heating/cooling/ventilation/sanitary technology) worked here at the same time. In the second step, we have now divided the team in half – and four people from each technical trade are now on site. In the course of the crisis, a number of maintenance works on the technical infrastructure have remained unfinished.

When the crisis broke out, we completely stopped the renovation work so that no strangers could enter the buildings. In the meantime, we have been able to resume work, but we are letting the various technical trades carry out their measures one after the other. This naturally means much more coordination work for us.

The construction work of the new NMR III continues without restrictions. We have re-coordinated the individual work steps and are trying to equalize the physical proximity of people from different contractors. So far, we have no time delay here, which we also owe to the discipline of the companies commissioned.

Since fewer employees are on duty at the institute, I personally do not have as much to do as before corona and was able to take care of what had been left behind.





(Foto: i. Ninadini Sharma)

Ninadini Sharma, Doktorandin in der Abteilung Meiose

Durch die Arbeit von zu Hause aus wurde mir klar, wie alle Experimente, auch die fehlgeschlagenen, ihren Zweck erfüllen und den Geist auf Hochtouren halten. Es ist so erfüllend, sich nach einer harten Arbeitswoche über eine schöne Mikroskopie-Aufnahme zu freuen oder einen neuen Plan für die Experimente zu entwerfen, die nicht geklappt haben. Der wohl beste Aspekt der Laborarbeit ist das Team, mit dem man seine Ergebnisse und Leidensgeschichten teilen kann. Meine Freunde und Laborpartner auf dem Campus nicht zu sehen, machte das Leben ziemlich langweilig und ereignislos – bis wir anfangen, uns virtuell zu treffen. Bei unseren Meetings im Zoom-Labor war es schön, alle zu sehen, mit dem gemeinsamen Gefühl, dass wir alle im selben Boot sitzen. Ich habe die vielen Gelegenheiten in der Vergangenheit bedauert, wenn ich eine Happy Hour oder eine Party verpasst habe, und bin entschlossen, mir in Zukunft keine mehr entgehen zu lassen.

Es wäre nicht richtig, wenn ich nicht auch die positive Seite der Meetings im Schlafanzug und des guten Wetters sehen würde. Selbst wenn ich die Sonne nur von meinem Schlafzimmerfenster oder vom Balkon aus erlebe, macht sie mich glücklich und positiv.

Ich habe versucht, eine Routine mit definierten Zeiten für Arbeit, Bewegung und Freizeit einzuhalten. Die zusätzliche Zeit hat mir geholfen, meine Projektarbeit und mich selbst viel besser zu organisieren. Es gibt auch viele Online-Kurse, Webinare und Tutorials, die kostenlos angeboten werden. Trotzdem ist es nicht einfach, zu Hause konzentriert zu bleiben, und ich spüre, dass die Produktivität etwas nachlässt. Obwohl es wunderbar ist, auch mal Zeit für sich selbst zu haben, bleibt immer das schlechte Gewissen, dass man nicht genug arbeitet. Ich persönlich glaube, dass man dem am besten Einhalt gebieten kann, wenn man erkennt, dass solche Gedanken normal sind und wir nicht zu streng mit uns selbst sein sollten.

Mit Familie und Freunden in Kontakt zu bleiben, ist das beste Mittel gegen Einsamkeit und negative Gedanken. Der beste Stressabbau ist ein Videochat mit meiner Familie, einschließlich aller Hunde und Katzen. Das verändert die Sichtweise und erinnert mich daran, dass es mehr Dinge gibt im Leben.

Ninadini Sharma, PhD Student in the Department of Meiosis

Working from home made me realize how all experiments, even the failed ones, bring purpose and keep the engines of the mind revved up. It is gratifying to look at a beautiful microscopy image after a hard week's work, or to come up with a plan for the experiments that did not work. Most importantly, the best part of the lab is arguably the team that you share these results and sob stories with. Not seeing my friends and lab mates on campus made life quite dull and uneventful – until we started seeing each other virtually. In our zoom lab meetings it was nice to see everyone and feel that we are all in this together. I regretted all the times in the past when I missed a happy hour or a party, and I am resolute to never miss another in the future.

I will be amiss not to look at the bright side of attending meetings in pajamas and the weather. Even if experienced just from my bedroom window or a balcony, the sun makes me so happy and positive.

I tried to keep a routine with a defined time for work, exercise, and leisure. Having extra time on my hands helped me organize my project work and myself better. There are also many opportunities for online courses, webinars, and tutorials that can be accessed for free. However, staying focused at home is not trivial, and I felt a decline in my productivity. Although it is terrific to have time to yourselves, one can often find themselves distracted and guilty for not working enough. Personally, I believe that the best way to stop this is to realize that this is very understandable, and we should not be hard on ourselves.

Keeping in touch with family and friends is the best remedy for loneliness and negative thoughts. For me the best stress buster is to video chat with my family including all the dogs and cats. It changes your outlook and reminds you that there are more things in life.



Detlef Steinmann, Leiter des Rechnungswesens

Als uns die Krise erreichte, hatten wir zumindest zwei Vorteile: Kurz zuvor hatte die Max-Planck-Gesellschaft die sogenannten virtuellen Arbeitsplätze an unserem Institut eingeführt. Damit gab es nun die Möglichkeit, von jedem Standort in Deutschland auf wichtige Ressourcen wie unsere Datenbanken zuzugreifen. Anfang dieses Jahres wurde zudem die elektronische Rechnung eingeführt.

Zu Beginn der Corona-Pandemie im März erwiesen sich diese Anpassungen als günstige Ausgangssituation – denn wir mussten das Personal vor Ort ja ebenfalls reduzieren. Viele Mitarbeiter konnten wir ins Homeoffice schicken. Priorität hatten dabei besonders gefährdete Personen mit Vorerkrankungen. Dies galt allerdings nicht für das Personalwesen, das die sensiblen Daten nicht von zuhause aus handeln darf. Eine große Herausforderung war auch, die Abläufe zu koordinieren. Selten bearbeitet eine Person einen Vorgang in Gänze. Die unterschiedlichen Arbeitsbereiche der Verwaltung sind stark miteinander verstrickt und alle müssen Hand in Hand arbeiten. Die Mitarbeiter im Anwesenheitsbetrieb haben sich daher unter anderem darum gekümmert, benötigte Akten und Vorgänge per PDF oder Scan an die Kollegen im Homeoffice zu übermitteln.

Während der Reisekostenbereich verständlicherweise wegen Wegfall der Dienstreisen ziemlich heruntergefahren war, liefen im Personalbereich viel mehr Fragen auf als sonst: Was passiert mit meinem befristeten Arbeitsvertrag? Was bedeutet die aktuelle Situation für mein Visum? Es gab Mitarbeiter, die im Ausland Urlaub machten, zurückkommen wollten und nicht einreisen konnten. Waren an einem Tag Pläne ausgearbeitet, mussten sie im nächsten Moment wieder über den Haufen geworfen werden, weil die Situation sich so dynamisch änderte, kurz: Es war eine enorme Herausforderung, den Anwesenheitsbetrieb in der Verwaltung eines so großen Instituts im Eiltempo herunterzufahren.

Detlef Steinmann, Head of Accounting

When the crisis reached us, we had at least two advantages: Shortly before, the Max Planck Society had introduced so-called virtual workplaces at our institute. This allowed us to access important resources such as our databases from any location in Germany. At the beginning of this year, electronic invoicing was also introduced.

In the early days of the corona pandemic in March, these adaptations proved to be a good starting point – because we also had to reduce the staff number on site and could send many employees into home office. Priority had colleagues at higher risk from corona. This did not apply to the human resources department though, which is not allowed to handle sensitive data from home. Coordinating the processes was also a major challenge. Rarely does one person handle a process in its entirety. The different areas of administration are strongly intertwined and everyone has to work hand in hand. The employees in attendance therefore took care, among other things, to transmit required files and processes to their colleagues in home office via PDF or scan.

While the travel expenses section was understandably rather downsized due to loss of business trips, many more questions than usual arose in the personnel section: What happens to my temporary employment contract? What does the current situation mean for my visa? There were employees who were on holiday abroad, wanted to come back and could not enter the country. If plans were made one day, they had to be thrown over the edge the next because the situation was changing so dynamically. To put it in a nutshell: It was an enormous challenge to reduce the administration's attendance rate of such a large institute at record speed.



(Foto: ibg)



Ulrike Teichmann, Leiterin der Tierhaltung

Als ich noch nicht absehen konnte, wie viele Krankheits- oder Quarantäne-Ausfälle in der Tierhaltung auf uns zukommen, war die größte Herausforderung für mich, vorausschauend zu planen: Hier arbeiten normalerweise zwei Teams. Ich musste für die neuen Pläne theoretisch abdecken, dass Mitarbeiter in Tierhaltungsbereichen eingesetzt werden, in denen sie sonst nicht tätig sind. Manche waren aus Hygienegründen noch nie in dem jeweils anderen Bereich. Andere Tierpfleger sind bisher nicht für die Spezies zuständig gewesen, die sich in einem anderen Bereich befindet. Dafür mussten wir sehr viele logistische Vorbereitungen treffen. Das fing bei Zugangsberechtigungen an (wir haben etwa 80 Türen mit Zutrittskontrolle in 5 Gebäudebereichen) und ging weiter mit Hygieneregeln und komplexer Materiallogistik, die jeder für alle Bereiche kennenlernen musste. Außerdem haben meine beiden Meister Elisabeth Munk und Thomas Gundlach Arbeitspläne geschrieben, die im Zweifelsfall auch ein Tierpfleger verstehen muss, der sich in dem Bereich noch nicht auskennt. Die Mitarbeiter waren in Gruppen eingeteilt und arbeiteten im Schichtwechsel. Wenn einer sich angesteckt hätte, hätten alle aus der Gruppe in Quarantäne gehen müssen. Das war die anfängliche Strategie.

Inzwischen haben wir dies komplett geändert: Die Mitarbeiter begegnen sich dank Sechsstunden-Arbeitstagen, fehlender Pausen und versetzter Arbeitszeiten gar nicht mehr. So müsste im Ernstfall nur der Erkrankte zu Hause bleiben und alle anderen könnten weiterarbeiten. Weil wir die Mitarbeiter räumlich voneinander trennen, können diese sich aber auch nicht mehr so gut unterstützen wie früher. Das empfinden wir alle als sehr unerfreulich. Aber jeder sieht

die herausragende Verantwortung, dass wir trotz Pandemie 365 Tage im Jahr für die Tiere da sein müssen. Auf meine Mitarbeiter bin ich sehr stolz und freue mich darüber, wie gut sie mit neuen Schwierigkeiten umgehen. Manche hatten in der Corona-Anfangsphase zum Beispiel das Problem, dass sie Arbeiten, die sie normalerweise auf drei Wochentage verteilen, nun an einem Tag schaffen mussten, weil sie nur an diesem Tag in diesem Bereich tätig sein durften.

Eine Mammutaufgabe gab es gleich zu Beginn der Corona-Krise: Wir hatten einen Aufruf an die Abteilungen gestartet, welche Mauslinien kryokonserviert werden sollten. Dazu werden die Embryonen im Zweizellstadium eingefroren und wir haben sozusagen Backups der Mauslinien. Viele Abteilungen haben schnell und gut darauf reagiert, und meine Kollegin Kirsten Kiel hat unter unglaublichem Arbeitseinsatz über mehrere Wochen an diesen Kryokonservierungsaufträgen gearbeitet, um einer eventuellen Pandemiewelle zeitlich zuvorzukommen.

Momentan steigt die Arbeitsbelastung in der gesamten Tierhaltung wieder: Wir merken ganz deutlich, dass seit Beginn der Lockerungsmaßnahmen viel mehr Anfragen für neue Projekte und Tierbestellungen aus den Abteilungen und Forschungsgruppen kommen. Die Meister überprüfen die jeweiligen Arbeitspläne und passen diese anhand der Anregungen der Mitarbeiter und der eingehenden Arbeitsaufträge an.

Übrigens arbeiten die Mitarbeiter der Tierhaltung in den Tierbereichen grundsätzlich mit Mund-Nasen-Schutz oder FFP2-Masken. In dieser Hinsicht ist für uns also alles beim Alten geblieben.



(Photo: Itagi)

Ulrike Teichmann, Head of the Animal Facility

When I could not yet foresee how many disease or quarantine incidents would occur in the animal facility, the biggest challenge for me was planning with foresight: Normally, two teams work here. For the new schedules, I had to theoretically cover the fact that employees are deployed in an animal facility division where they would otherwise not be working at all. Some have never been in the other area before due to hygiene measurements. Other animal keepers have not been responsible for the species which are in another area. We had to prepare a lot of logistics for this, starting with access authorizations (we have about 80 doors with controlled entry in 5 building areas) and continuing with hygiene rules and complex material logistics, which everyone had to learn about for all areas. As a result, my two masters, Elisabeth Munk and Thomas Gundlach, wrote working instructions which even an animal keeper who is not yet familiar with this area must understand. The employees were divided into groups and worked in shifts. If one of them was infected, the whole subgroup would have had to go into quarantine. That was the initial strategy.

In the meantime, we have completely changed this: Thanks to six-hour workdays, no breaks, and staggered working hours, the employees no longer meet at all. In an emergency, only the sick person would have to stay at home and everyone else could continue working. However, since our employees are physically separated, they can no longer support each other as they used to. We all find this very

unpleasant. But everyone sees the outstanding responsibility of taking care for our animals 365 days a year despite the pandemic. I am very proud of my employees and am pleased how well they handle all new difficulties which come along. For example, some had the problem in the beginning of the pandemic that they had to complete work normally distributed over three days in a single day because they were only allowed to work in this area on that day.

There was a colossal task right at the beginning of the corona crisis: We had launched a call to all departments which mouse lines should be cryoconserved. For this purpose, the embryos are frozen at the two-cell stage and we get backups of the mouse lines, so to speak. Many departments and research groups reacted quickly and well to this, and my colleague Kirsten Kiel worked on these cryopreservation orders for several weeks under unbelievable dedication in order to anticipate a possible pandemic wave. At the moment, the workload in the entire animal facility is increasing again: We notice quite clearly that since the beginning of easing measures, there are more and more requests for new projects and animals coming in from departments and research groups. The masters are checking respective work plans and adjusting them based on suggestions of the employees and incoming work orders.

By the way, the facility's employees in the animal areas generally work with face masks or FFP2 masks. So, in this respect, everything has remained the same for us.



(Photo: cr)



Der Corona-Krisenstab sagt Danke!

Liebe Angehörige unseres Instituts, seit Anfang März hat die Corona-Pandemie unser aller Alltag privat und beruflich auf den Kopf gestellt, das Institut ist noch immer im reduzierten Betrieb. Innen weisen Schilder mit Sicherheitsvorkehrungen darauf hin, dass wir hier gut aufeinander achtgeben müssen.

Der Corona-Krisenstab des Instituts trifft sich seit Beginn der Pandemie regelmäßig, um Sie bestmöglich zu schützen, einen sicheren Betrieb des MPI-BPC zu ermöglichen und dazu beizutragen, die Pandemie einzudämmen. Alle vom Krisenstab erarbeiteten Maßnahmen würden aber ins Leere laufen ohne Ihre Unterstützung und Kooperation. Sie haben die von uns eingeführten Einschränkungen klaglos mitgetragen, unsere zahlreichen langen und detaillierten Mails

gelesen, wichtige Experimente verschoben, sich stets an die Regeln zur sozialen Distanzierung gehalten und uns konstruktive Rückmeldungen gegeben, wenn etwas unklar war.

Unser Institut ist ein sicherer Ort, es gab hier bisher nur einen einzigen Infektionsfall, der aber keine weiteren Ansteckungen zur Folge hatte. Inzwischen konnten wir zu einem eingeschränkten Präsenzbetrieb zurückkehren. Das ist ganz wesentlich auch Ihr Verdienst. Für Ihr Verständnis, Ihre Kooperation und Ihre Mitarbeit bedanken wir uns ganz herzlich! Bitte handeln Sie auch weiterhin verantwortungsvoll zum Wohle aller. Bleiben Sie gesund!

Frederik Köpper
im Namen des gesamten Krisenstabs

The corona crisis team says thank you!

Dear institute members, Since the beginning of March, the corona pandemic has turned all our private and professional lives upside down, the institute is still in reduced operation. Inside, signs with safety precautions remind us that we have to take good care of each other wherever we are.

The institute's corona crisis team has met regularly since the pandemic began in order to provide you with the best possible protection, to enable a safe operation of the MPI-BPC, and to help contain the pandemic. However, all measures implemented by the crisis team would be in vain without your support and cooperation. You accepted all restrictions we introduced without complaint, read our numerous long and detailed e-mails, postponed important

experiments, always followed the rules of social distancing, and gave us constructive feedback when something was unclear or needed to be considered.

Our institute is a safe place – we had only a single case of infection so far, which did not entail any further infections. In the meantime, we have been able to return to limited presence operation. This goes to your credit to a large extend. We would like to thank you for your understanding and your cooperation! Please continue to act responsibly for the benefit of all. Stay healthy!

Frederik Köpper
on behalf of the whole crisis team



Der Corona-Krisenstab trifft sich regelmäßig per Video-Konferenz: / The Corona crisis team meets regularly via video conference:
Marina Rodnina (Geschäftsführende Direktorin / Managing Director);
Dirk Görlich (Stellvertretender Geschäftsführender Direktor / Deputy Managing Director);
Ulrich Nauber (Referent der Geschäftsleitung / Officer to the Managing Director);
Helena Miletic (Assistentin der Geschäftsleitung / Assistant to the Managing Director);
Carmen Rotte, Frederik Köpper, Johannes Pauly (Pressestelle / Press Office);
Thomas Nick (Bevollmächtigter im Arbeits- und Strahlenschutz / Authorized representative for occupational safety and radiation protection)
Ulrich Franke (Fachkraft für Arbeitssicherheit / Occupational safety engineer)
Achim Rodeck (Verwaltungsleiter / Head of Administration);
Detlef Steinmann (Stellvertretender Verwaltungsleiter / Deputy Head of Administration);
Dirk Wenzel (Stellvertretender Betriebsratsvorsitzender / Deputy Chairman of the Works Council);
Ulrike Teichmann (Leiterin der Tierhaltung / Head of the Animal Facility);
Sarah Kimmina (Tierschutzbeauftragte / Animal Welfare Officer)

A pioneer for genome access

Svetlana Dodonova, Christian Dienemann, and Patrick Cramer

Department of *Molecular Biology*

Stem cells are fundamental to life. They are pluripotent and can be converted into other cell types. Pluripotency and cell type conversion both rely on 'pioneer' transcription factors. Such factors invade chromatin and activate regions of the genome that define the cell type. Our new study now shows how a pioneer factor accesses the genome.

The activity of the human genome is controlled by more than 1,600 transcription factors. These factors recognize DNA elements and recruit proteins to regulate gene activity. Most of them only bind free DNA that it is not wrapped up into chromatin. Only so-called pioneer factors can bind chromatin directly, they do so via contacts to its nucleosome units. Pioneer factors are required for stem cell pluripotency, embryo development, and cell differentiation. But it is poorly understood how they engage with chromatin and trigger cell type conversion.

A prominent pioneer factor is SOX2. This factor is essential for the self-renewal of embryonic stem cells. SOX2 is also part of the *Yamanaka cocktail*, which is used to reprogram cells into induced pluripotent stem cells for regenerative medicine. SOX2 interacts with nucleosomes and can trigger chromatin opening. There are over a dozen factors in the SOX family that are essential for development and can lead to severe congenital disorders and cancer when mutated.

We now report structures of the DNA-binding domains of SOX2 and SOX11 bound to nucleosomes – the first structures of pioneer factor complexes with nucleosomes to date (Dodonova et al., 2020; see figure). We find that SOX factors can bind and locally distort DNA on both sides of the nucleosomal disc. SOX factor binding also facilitates detachment of terminal nucleosomal DNA and thereby increases DNA accessibility. SOX factors furthermore trigger a repositioning of the N-terminal region of histone H4. This is predicted to interfere with the stacking of nucleosomes and higher-order chromatin structure. Traditionally, pioneer factors were thought to mark chromatin regions and recruit other factors that can slide, evict, and modify nucleosomes. Our results, however, indicate that pioneer factors can to some extent also initiate chromatin opening themselves.

Provided the importance of pioneer factors, why did it take so long to get first structures of such factors bound to nucleosomes? In retrospect, we see how difficult it is to prepare stable pioneer factor-nucleosome complexes that are required for structural analysis. Indeed, we only succeeded because we previously selected DNA sequences for stable complex formation (Zhu et al., 2018). Also, the SOX domains are small and difficult to spot by cryo-electron microscopy, and their nucleosome complexes are pseudo-symmetric and difficult to orient.

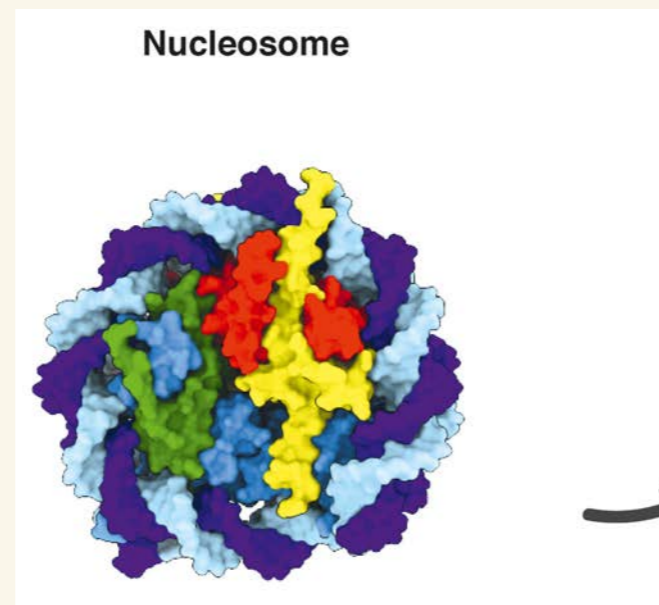
In the future, we will study how various pioneer factors cooperate to open chromatin and activate genes. These studies can contribute to an understanding of the molecular grammar that underlies stem cell pluripotency and cell type-specific genome activity.

Previous study that paved the way

Zhu F, Farnung L, Kaasinen E, Sahu B, Yin Y, Wei B, Dodonova SO, Nitta KR, Morgunova E, Taipale M, Cramer P, Taipale J: The interaction landscape between transcription factors and the nucleosome. *Nature* **562**, 76-81 (2018).

New study described here

Dodonova SO, Zhu F, Dienemann C, Taipale J, Cramer P: Nucleosome-bound SOX2 and SOX11 structures elucidate pioneer factor function. *Nature*, doi: 10.1038/s41586-020-2195-y (2020).



Structures of the canonical nucleosome (left) and the nucleosome-SOX complex (right). Surface representations of histone proteins (yellow, red, green, blue) and DNA (blue/cyan). The SOX factors are shown in pink. SOX factor binding goes along with a detachment of terminal DNA, increasing DNA accessibility to other factors.

Ein Wegbereiter zum Genomzugang

Svetlana Dodonova, Christian Dienemann und Patrick Cramer

Abteilung für *Molekularbiologie*

Stammzellen sind lebenswichtig. Sie sind pluripotent und können in andere Zelltypen umgewandelt werden. Pluripotenz und Zelltyp-Umwandlung werden durch sogenannte Pionier-Transkriptionsfaktoren erreicht. Solche Faktoren dringen in das Chromatin ein und aktivieren Regionen des Genoms, die den Zelltyp definieren. Unsere neueste Studie zeigt, wie ein Pionierfaktor Bindungsenergie nutzt, um auf das Genom zuzugreifen.

Die Aktivität des menschlichen Genoms wird durch mehr als 1600 Transkriptionsfaktoren gesteuert. Diese Faktoren erkennen DNA-Elemente und rekrutieren Proteine für die Genaktivierung. Die meisten Transkriptionsfaktoren binden allerdings nur an freie DNA. Wenn die DNA als Chromatin verpackt ist, binden sie nicht. Dies können nur sogenannte Pionierfaktoren, indem sie an Nucleosomen – Komplexe aus DNA und Histonen, die die DNA im Chromatin als dicke Faser zusammenhalten – andocken. Pionierfaktoren werden für die Pluripotenz von Stammzellen, die Embryonalentwicklung und die Zelldifferenzierung benötigt. Man weiß jedoch wenig darüber, wie sie mit dem Chromatin wechselwirken und die Umwandlung des Zelltyps auslösen.

Ein wichtiger Pionierfaktor ist SOX2. Dieser Faktor ist essenziell für die Selbsterneuerung embryonaler Stammzellen. SOX2 ist auch Teil des sogenannten *Yamanaka-Cocktails*, mit dem Zellen für die regenerative Medizin zu induzierten pluripotenten Stammzellen neu programmiert werden. SOX2 interagiert mit Nucleosomen und kann die

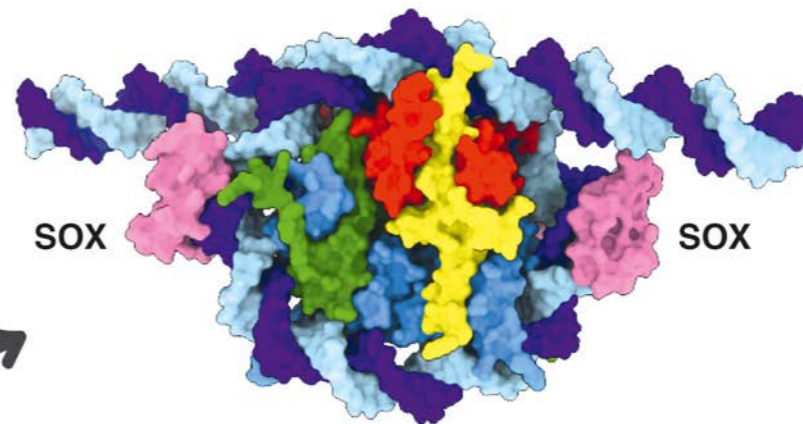
Öffnung des Chromatins auslösen. Es gibt über ein Dutzend Faktoren in der SOX-Familie, die für die Entwicklung wesentlich sind und bei Mutation zu Krebs führen können.

Wir berichten in unserer aktuellen Publikation in *Nature* über Strukturen der DNA-Bindungsdomänen von SOX2 und SOX11 im Komplex mit Nucleosomen (Dodonova et al., 2020; siehe Abbildung). Wie wir herausgefunden haben, binden die SOX-Faktoren DNA auf beiden Seiten der Nucleosomen-Scheibe und können diese lokal verzerren. Die Bindung des SOX-Faktors erleichtert auch die Ablösung der endständigen DNA von Nucleosomen und erhöht so die Zugänglichkeit der DNA für andere Proteine. SOX-Faktoren lösen ferner eine Neupositionierung der N-terminalen Region des Histons H4 aus. Dies beeinträchtigt die Stapelung von Nucleosomen und wahrscheinlich auch von Chromatinstrukturen höherer Ordnung. Bisher wurde angenommen, dass Pionierfaktoren Chromatin öffnen, indem sie andere Faktoren rekrutieren, die Nucleosomen verschieben, entfernen oder verändern. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass Pionierfaktoren die Chromatinöffnung selbst in Gang setzen und zugänglicher für andere Faktoren machen können.

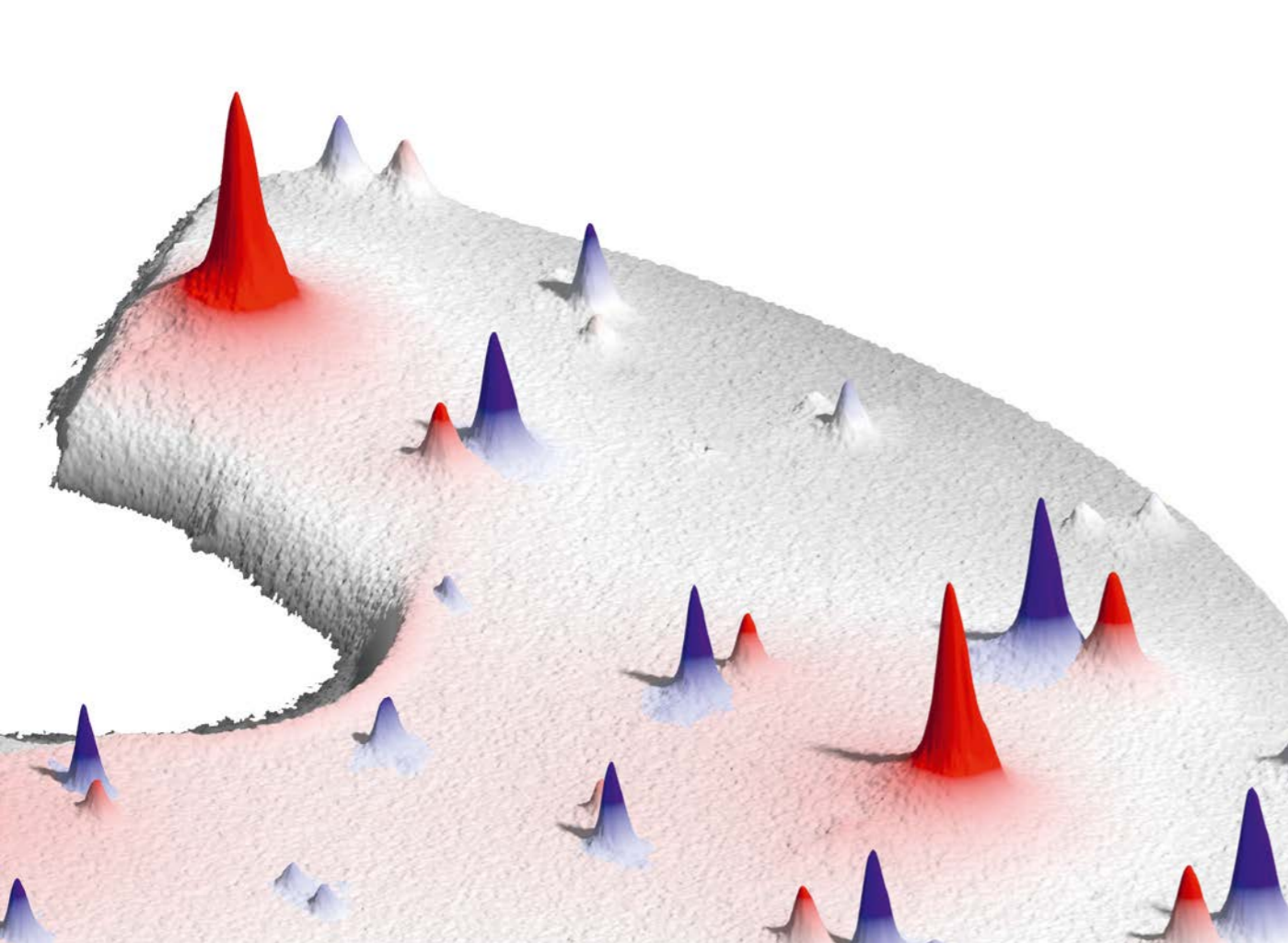
Warum hat es angesichts der Bedeutung von Pionierfaktoren so lange gedauert, bis erste Strukturen solcher Faktoren im Komplex mit Nucleosomen aufgeklärt werden konnten? Rückblickend wissen wir jetzt, wie schwierig es ist, stabile Pionierfaktor-Nucleosom-Komplexe herzustellen, die für die Strukturanalyse benötigt werden. Dies gelang uns nur, weil wir zuvor DNA-Sequenzen für die stabile Komplexbildung selektiert hatten (Zhu et al., 2018). Außerdem sind SOX-Domänen klein und in der Kryo-Elektronenmikroskopie schwer zu sehen; ihre Nucleosomen-Komplexe sind pseudo-symmetrisch und schwer zu orientieren.

In Zukunft möchten wir untersuchen, wie mehrere Pionierfaktoren zusammenwirken, um Chromatin zu öffnen und Gene zu aktivieren. Diese Studien können zum Verständnis der molekularen Grammatik beitragen, die der Stammzell-Pluripotenz und der Zelltyp-spezifischen Genomaktivität zugrunde liegt.

Nucleosome-SOX complex



Strukturen des Nucleosoms (links) und des Nucleosom-SOX-Komplexes (rechts). Gezeigt sind die Oberflächendarstellungen von Histonproteinen (gelb, rot, grün, blau) und DNA (blau/cyan). Die SOX-Faktoren sind rosa gefärbt. Die Bindung der SOX-Faktoren geht mit einer Ablösung der terminalen DNA einher und macht die DNA zugänglicher für andere Faktoren.



◀ Visualisierung der Messdaten eines Experiments mit ultrakurzen Elektronenpulsen. Dargestellt ist das Beugungsmusters von Elektronen, die an einer optisch angeregten Materialoberfläche gestreut werden. Die Anregung der Oberfläche führt zu einer Veränderung der atomaren Struktur und somit zu Änderungen des Musters. Rot eingefärbte „Berge“ signalisieren hierbei eine wachsende Beugungsintensität, blaue Berge sind dabei, zu verschwinden.
(Abbildung: Simon Vogelgesang)



(Foto: Swen Pförtner)

Claus Ropers ist neuer Direktor am MPI-BPC

Der Physiker hat die Stelle im Nebenamt angetreten und bleibt zunächst weiter als Professor für Experimentelle Festkörperphysik an der Universität Göttingen tätig. Mit seinem Team entwickelt er experimentelle Methoden, die es ermöglichen, mikroskopische Prozesse auf sehr kurzen Zeitskalen zu beobachten. Dazu setzt Ropers ultraschnelle Elektronenmikroskopie ein – ein Gebiet, das er entscheidend mitgeprägt hat und auf dem er weltweit einer der führenden Wissenschaftler ist.

Ropers wird am MPI-BPC zukünftig die Abteilung *Ultraschnelle Dynamik* leiten und dort vorerst mit einem kleineren Team forschen, bis die neuen Räumlichkeiten am Institut fertiggestellt sind.

„Wir freuen uns außerordentlich, dass wir Claus Ropers als neuen Kollegen gewinnen konnten“, sagt Marina Rodnina, Geschäftsführende Direktorin des Instituts. „Claus Ropers verfolgt originelle Strategien, mit denen es ihm gelingt, anspruchsvolle Konzepte experimentell umzusetzen und zu untermauern. Mit seinen visionären Ideen und seiner Kreativität hat er viele innovative Forschungsansätze initiiert und ist in neue Dimensionen der zeitaufgelösten Elektronenmikroskopie vorgestoßen.“

Ultraschnelle Vorgänge in Super-Zeitlupe beobachten

Der Experimentalphysiker untersucht mit seinem Team die strukturelle, elektronische und magnetische Dynamik in Festkörpern, Nanostrukturen sowie Oberflächen. Mit seiner Forschung möchte er fundamentale Fragen klären, die

auch von technologischer Relevanz sind: Wie entstehen die komplexen Eigenschaften von Materialien? Wie laufen fotovoltaische Energieumwandlungsprozesse ab? Dass man dafür neue Experimente entwickeln muss, macht für Ropers sein Forschungsgebiet besonders reizvoll. „Mich begeistert, dass wir mit neuen experimentellen Zugängen zum ersten Mal Prozesse sehen und erforschen können, die bisher verborgen blieben. Wir betrachten die ultraschnellen Vorgänge in der mikroskopischen Welt von Atomen und Molekülen, die in Femto- oder Pikosekunden – also Billiardsteln und Billionsteln einer Sekunde – ablaufen, sozusagen in Super-Zeitlupe“, erklärt der neu berufene Max-Planck-Direktor.

Um solch ultraschnelle Bewegungen sichtbar zu machen, nutzen Ropers und seine Gruppe extrem kurze Elektronenpulse, die sie mit einem Laser erzeugen. In seinen Experimenten vereint der Physiker eine hohe zeitliche und eine hohe räumliche Auflösung. Zum Einsatz kommt dabei unter anderem ein sogenanntes Ultraschnelles Transmissionselektronenmikroskop. Damit können die Forscher

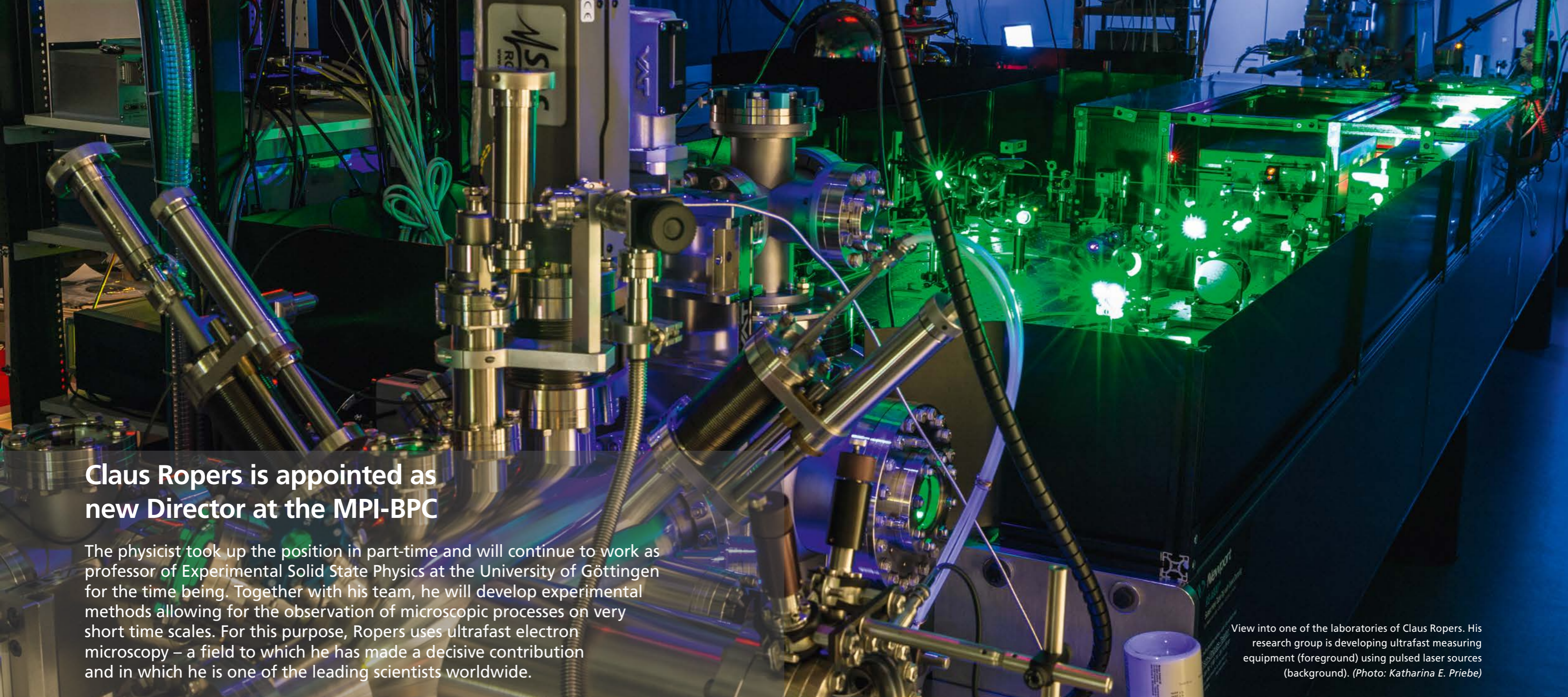
feinste Änderungen atomarer Strukturen abbilden – in bisher unerreicht hoher zeitlicher Präzision. Weiterhin erlaubt diese Technik, schnellste magnetische Schaltprozesse zu beobachten, die in zukünftigen digitalen Speichern Anwendung finden könnten.

Kürzere Elektronenblitze erzeugen

Zu den jüngsten Erfolgen seines Teams gehört, den Strahl eines Elektronenmikroskops mit Laserlicht gezielt räumlich und zeitlich kontrollieren zu können, um noch kürzere Elektronenblitze zu formen. Auf dem Weg dorthin haben die Forscher einige grundlegende Quanten-Phänomene der Wechselwirkung von Licht und Elektronen aufgezeigt.

In den nächsten Jahren will die Abteilung *Ultraschnelle Dynamik* die Möglichkeiten am MPI-BPC nutzen, um weitere einzigartige Instrumente zu entwickeln. So wollen die Wissenschaftler unter anderem ein gänzlich neues Elektronenmikroskop realisieren, mit dem elementare Prozesse in einzelnen atomaren und molekularen Schichten gefilmt werden können.

Nach seinem Studium der Physik an der Universität Göttingen und der *University of California, Berkeley (USA)*, arbeitete Ropers am Berliner Max-Born-Institut und promovierte 2007 an der Humboldt-Universität zu Berlin. Nach einem Jahr als Projektleiter am Max-Born-Institut kehrte er 2008 zurück an die Universität Göttingen, wo er zunächst als Juniorprofessor mit Tenure Track-Option und Leiter der Arbeitsgruppe *Nano-Optik* und *ultraschnelle Dynamik* forschte. 2011 berief ihn die Universität mit nur 34 Jahren als Professor. Seit 2013 hat er die Professur für Experimentelle Festkörperphysik inne und leitet seit 2014 das IV. Physikalische Institut – *Festkörper und Nanostrukturen*. Für seine Arbeiten wurde er vielfach ausgezeichnet, darunter mit dem Carl-Ramsauer-Preis der Physikalischen Gesellschaft zu Berlin, dem Walter-Schottky-Preis der Deutschen Physikalischen Gesellschaft, dem Klung-Wilhelmy-Wissenschaftspreis, dem Ernst-Ruska-Preis sowie dem Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft. (cr)



Claus Ropers is appointed as new Director at the MPI-BPC

The physicist took up the position in part-time and will continue to work as professor of Experimental Solid State Physics at the University of Göttingen for the time being. Together with his team, he will develop experimental methods allowing for the observation of microscopic processes on very short time scales. For this purpose, Ropers uses ultrafast electron microscopy – a field to which he has made a decisive contribution and in which he is one of the leading scientists worldwide.

View into one of the laboratories of Claus Ropers. His research group is developing ultrafast measuring equipment (foreground) using pulsed laser sources (background). (Photo: Katharina E. Priebe)

Ropers will in the future head the Department of *Ultrafast Dynamics* at the MPI-BPC, where he will initially conduct research with a smaller team until a new research building will be completed.

“We are extremely pleased that Claus Ropers becomes our new colleague,” says Marina Rodnina, Managing Director of the institute. “Claus Ropers pursues original strategies with which he realizes sophisticated experimental approaches. With his visionary ideas and creativity, he has initiated many innovative research avenues and has entered new dimensions in time-resolved electron microscopy.”

Observing ultrafast processes in slow motion

The experimental physicist and his team investigate the structural, electronic, and magnetic dynamics in solids, nanostructures, and surfaces. Thereby, the scientists want to answer fundamental questions that are also of technological relevance: How do the complex properties of materials

emerge? How do photovoltaic energy conversion processes take place? To do so, Ropers needs to develop new experiments. “This makes my research field particularly attractive,” the newly appointed Max Planck Director explains. “I’m excited that with new experimental approaches we can now, for the first time, observe and investigate processes that were previously hidden. We are looking at ultrafast processes in the microscopic world of atoms and molecules, occurring within femto- and picoseconds – in other words, trillionths and quadrillionths of a second – in extreme slow motion, so to speak.”

To reveal such ultrafast movements, Ropers and his group use extremely short electron pulses that they generate with a laser. In their experiments, the physicists combine a high temporal with a high spatial resolution, using a so-called ultrafast transmission electron microscope. This enables the researchers to image finest changes in atomic structures – with previously unattained temporal precision. Furthermore,

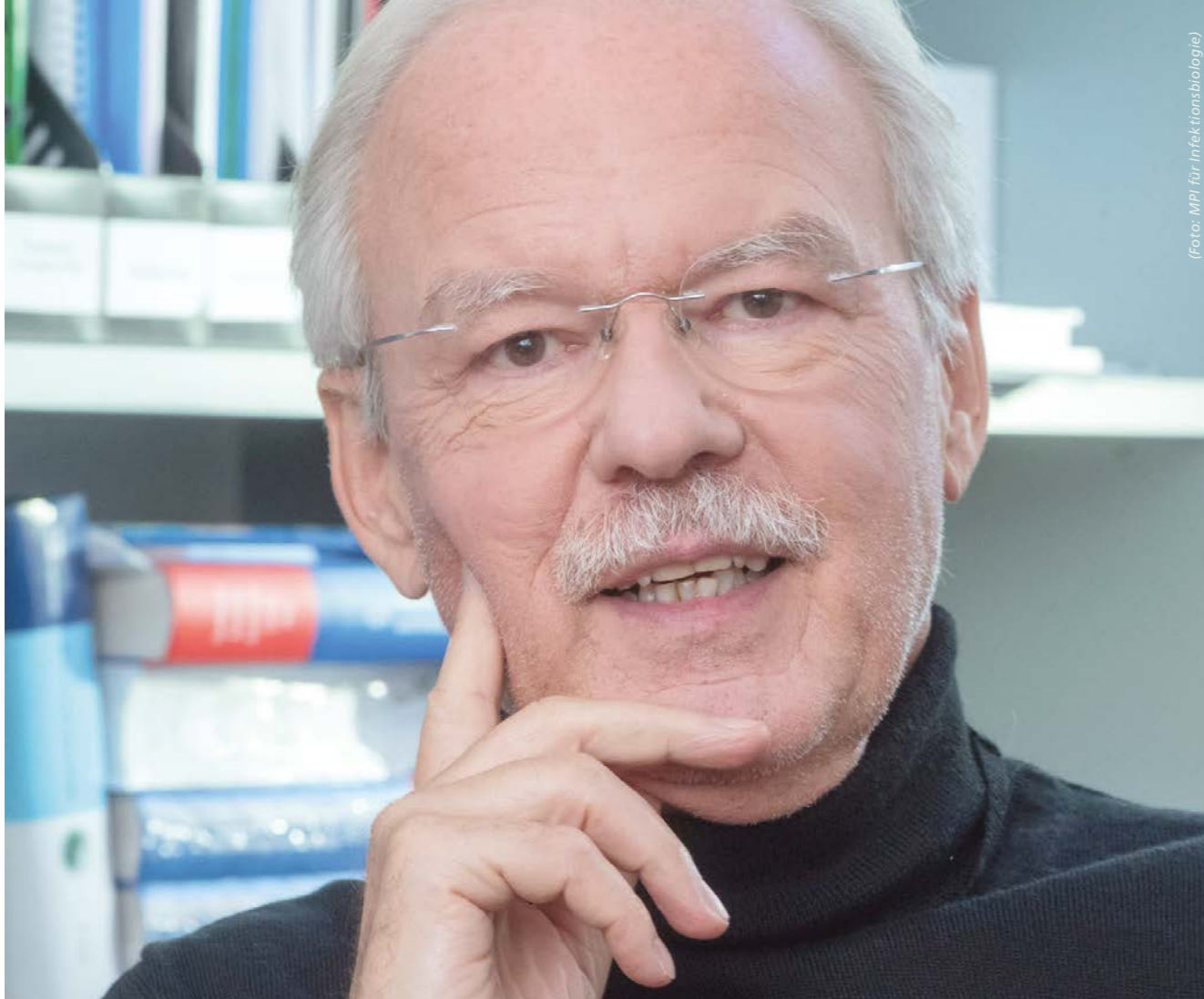
this technique makes it possible to observe very fast magnetic switching processes that could be used in future digital memories.

Generating shorter electron flashes

One of the most recent successes of the Göttingen team is that they are now able to control the beam of an electron microscope with laser light in space and time, forming even shorter electron flashes. Along the way, the researchers have demonstrated some fundamental quantum phenomena in the interaction of light and electrons.

In the coming years, the Department of *Ultrafast Dynamics* aims to use the possibilities at the MPI-BPC to develop further unique instruments. The scientists, for example, want to realize a completely new electron microscope with which they can film elementary processes in individual atomic and molecular layers.

After studying physics at the University of Göttingen and the University of California, Berkeley (United States), Ropers worked at the Max Born Institute in Berlin and received his doctorate at the *Humboldt-Universität zu Berlin* in 2007. After a year as project leader at the Max Born Institute, he returned to the University of Göttingen in 2008, where he initially worked as a junior professor with tenure track, heading the research group *Nano-Optics and Ultrafast Dynamics*. In 2011, the University appointed him as professor at the age of only 34 years. Since 2013, he has held the professorship for Experimental Solid State Physics and has been Managing Director of the IV. Physical Institute – *Solid State and Nanostructures* since 2014. He has received numerous awards for his work, including the Carl Ramsauer Prize of the Physical Society of Berlin, the Walter Schottky Prize of the German Physical Society, the Klung Wilhelmy Science Prize, the Ernst Ruska Prize and the Leibniz Prize of the German Research Foundation. (cr)



(Foto: MPI für Infektionsbiologie)

Stefan Kaufmann wird Emeritus-Direktor am MPI-BPC

Mit seinem Team hat Stefan H. E. Kaufmann die Entwicklung eines neuen Impfstoffs gegen Tuberkulose vorangetrieben, der auch als Zwischenlösung bei Covid-19 dienen könnte. Der Infektionsbiologe wird in Göttingen seine Forschung mit einer Emeritusgruppe fortsetzen.

Kaufmann erforscht bereits sein ganzes Wissenschaftlerleben die Erreger von Seuchen wie AIDS, SARS, MERS und Tuberkulose. Seit vier Jahrzehnten steht die Tuberkulose-Erkrankung besonders im Fokus des Max-Planck-Forschers. Keine andere Infektionskrankheit tötet mehr Menschen: Im letzten Jahr erkrankten 10 Millionen Menschen weltweit neu an Tuberkulose und rund 1,5 Millionen Menschen starben daran. Sie wird durch Mykobakterien ausgelöst, die überwiegend die Lunge, aber auch jedes andere Organ befallen können. Die Krankheit trifft vor allem die Armen, warnt Kaufmann immer wieder. Er setzt sich auf verschiedenen Ebenen dafür ein, dass Impfstoffe auch ärmsten Ländern zugutekommen und unterstützt Länder in Afrika darin, immunologische und infektionsbiologische Kompetenz aufzubauen.

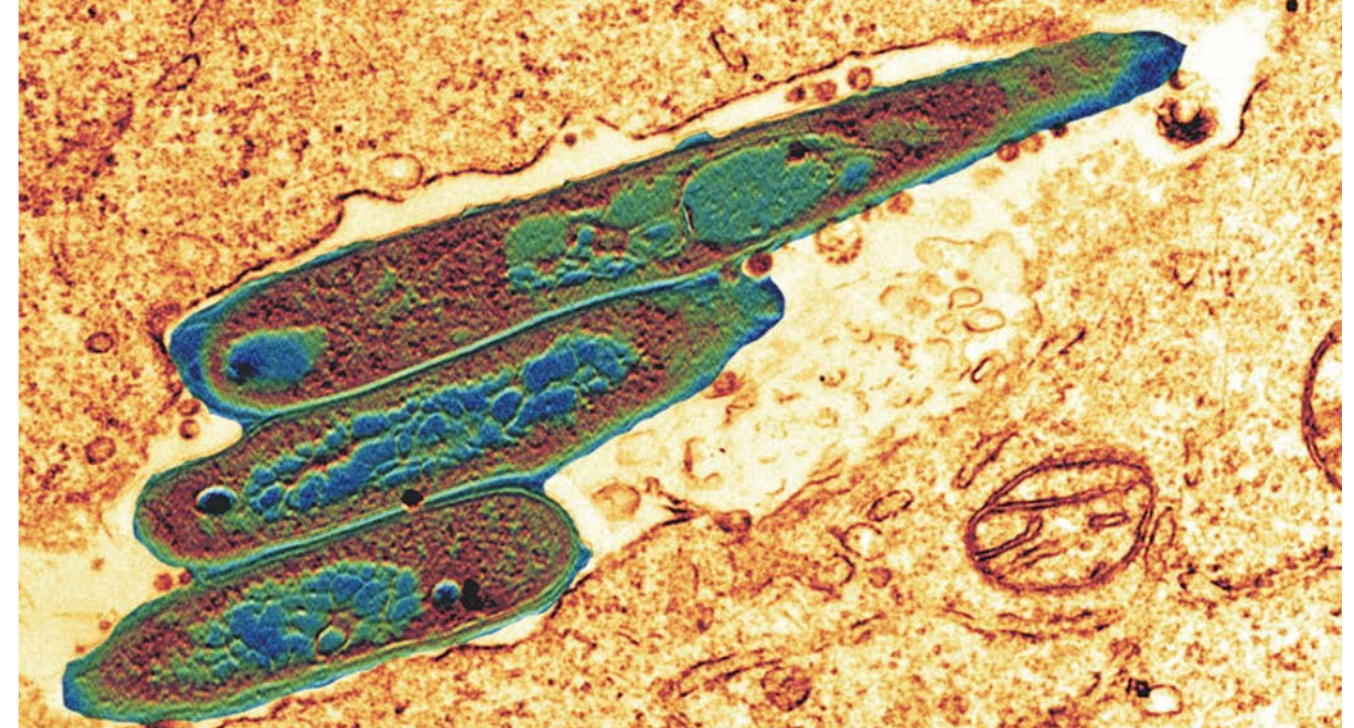
Bis heute existiert ein einziger Impfstoff gegen Tuberkulose: *Bacillus Calmette Guérin* (BCG). Dieser Impfstoff enthält abgeschwächte Erreger der Tuberkulose bei Rindern. „Wir wissen heute, dass er allerdings nur Kleinkinder zu schützen vermag und auch da nicht immer“, erklärt der

Infektionsbiologe. Seit den 1990er-Jahren arbeitet er mit seinem Team bereits an einem verbesserten Nachfolger. Dazu hat er den abgeschwächten Impfstamm BCG genetisch so verändert, dass Immunzellen die Erreger besser erkennen können.

Impfung mit VPM1002 in klinischen Studien

Dieser neue Impfstoff, VPM1002 genannt, befindet sich derzeit in zwei klinischen Phase-III-Studien, in denen erwachsene Probanden in Indien auf Schutz gegen Tuberkulose getestet werden. Diese Studien sollen im nächsten Jahr abgeschlossen werden und Kaufmann ist hoffnungsvoll: „Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass eine Impfung mit VPM1002 sicherer und wirksamer ist als eine Standardimpfung mit BCG.“

Eine weitere Studie zum Schutz von HIV-exponierten Kleinkindern gegen Tuberkulose in zahlreichen Ländern Subsahara-Afrikas soll dieses Jahr beginnen. VPM1002 zeigt nämlich ein deutlich besseres Sicherheitsprofil als der BCG-Impfstamm, der daher für eine Impfung von HIV-exponierten Neugeborenen nicht empfohlen wird.



Bakterien des Tuberkulose-Impfstammes BCG im Inneren einer Fresszelle des Immunsystems (Makrophagen). (Foto: Volker Brinkmann / MPI für Infektionsbiologie)

Mögliche Zwischenlösung bei Covid-19

In kontrollierten Studien hat sich gezeigt, dass BCG als sogenannter Bystander-Impfstoff aber auch gegen das neuartige Corona-Virus helfen könnte. „BCG stimuliert die angeborene Immunität und kann vor viralen Atemwegsinfekten schützen“, sagt der Wissenschaftler. In zwei weiteren Phase-III-Studien soll nun untersucht werden, ob VPM1002 ebenfalls vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 schützen und schwere Krankheitsverläufe verhindern kann. Die erste Studie wird Beschäftigte im Gesundheitswesen mit erhöhtem Infektionsrisiko umfassen. Die zweite erfolgt mit älteren Personen, die besonders gefährdet sind. Die Studien werden an mehreren Krankenhäusern in Deutschland durchgeführt; eine zentrale Klinik wird die Medizinische Hochschule Hannover sein.

Neben den hier vorgestellten Anwendungen verspricht VPM1002 nicht zuletzt Hoffnung bei Krebserkrankungen. So kann es das Wiederauftreten von Blasen Tumoren bei Patienten, die auf eine Behandlung mit BCG nicht richtig ansprechen, verhindern.

Vorhersage einer schützenden Immunantwort gegen Tuberkulose

Kaufmann hat in den letzten Jahren unterstützt von der *Bill & Melinda Gates-Stiftung* ein großes internationales Nord-Süd-Netzwerk initiiert, an dem mehrere Studienzentren in Afrika beteiligt sind. Ziel dieses Netzwerks ist die Charakterisierung sogenannter Biosignaturen, die eine schützende Immunantwort gegen Tuberkulose voraussagen können. Den Forschern ist es bereits gelungen, sogenannte Transkriptom- und Metabolom-Biosignaturen zu identifizieren, die das Risiko einer aktiven Tuberkulose vorhersagen. In den nächsten Jahren will Kaufmann die beiden Bereiche – klinische Impfstudien und Design prognostischer Biosignaturen – verknüpfen. Mithilfe von Transkriptom- und Metabolom-Daten, die in den klinischen Impfstudien erhoben werden, will der Infektionsbiologe Signaturen definieren, die die Schutzwirkung und Sicherheit des Impfstoffs voraussagen.

Die Max-Planck-Gesellschaft hat die Lizenz für den Impfstoff VPM1002 im Jahr 2004 an das Unternehmen *Vakzine Projekt Management* (VPM) vergeben. Ab 2012 entwickelte die Firma den Impfstoff zusammen mit dem *Serum Institute of India*, einem der größten Impfstoffhersteller weltweit, weiter. (cr)

Stefan H. E. Kaufmann

studierte Biologie an der Universität in Mainz, promovierte dort 1977 und habilitierte sich vier Jahre später an der Freien Universität Berlin. Zu seinem Fachgebiet, sagt er, sei er durch seinen Mentor Paul Klein gekommen. Dieser habe ihn gelehrt, wie stark Wissenschaft begeistern kann. Von Berlin wechselte er für sechs Jahre an das Freiburger MPI für Immunbiologie. 1987 folgte er dem Ruf an die Universität Ulm. 1993 kehrte er zur Max-Planck-Gesellschaft zurück mit dem Auftrag, das MPI für Infektionsbiologie in Berlin zu gründen. Dort leitete er bis zu seiner Emeritierung 2019 die Abteilung *Immunologie* und ist weiter als Emeritus-Direktor wissenschaftlich aktiv. Seit 1998 ist er Honorarprofessor an der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Für seine Forschung wurde Kaufmann vielfach ausgezeichnet, darunter mit dem Smith Kline Beecham-Wissenschaftspreis, dem Merckle-Forschungspreis und dem Gardner Middlebrook-Preis. Er ist Mitglied der Wissenschaftlichen Akademie Leopoldina, der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften und der *European Molecular Biology Organization*. In seiner bisherigen Karriere hat er mehr als 900 wissenschaftliche Arbeiten und Artikel veröffentlicht. Schon 2008 warnte er in seinem Buch *Wächst die Seuchengefahr?* vor der Gefahr einer Pandemie und zeigte bereits damals Lösungsvorschläge zur Früherkennung und raschen Eindämmung von Ausbrüchen neuer Krankheitserreger auf.

Stefan Kaufmann becomes Emeritus Director at the MPI-BPC

Together with his team, Stefan H. E. Kaufmann has advanced the development of a new vaccine against tuberculosis, which could also serve as an interim solution for Covid-19. The infection biologist will continue his research with an emeritus group in Göttingen.

Tuberculosis bacteria inside a macrophage, a scavenger of the immune system.
(Image: Volker Brinkmann / MPI for Infection Biology)

Kaufmann has been researching the pathogens of epidemics such as AIDS, SARS, MERS, and tuberculosis throughout his whole scientific career. For four decades, the tubercle bacillus has been a particular focus of the Max Planck researcher. No other infectious disease kills more people: Last year, 10 million people worldwide newly developed tuberculosis disease, and 1.5 million people died from it. It is caused by mycobacteria, which mainly attack the lungs, but can also affect any other organ. The disease mainly hits the poor, Kaufmann warns again and again. He is committed at different levels to ensure that vaccines also benefit the poorest countries and supports countries in Africa to build up expertise in immunology and infection biology.

To this day, a single vaccine against tuberculosis exists: *Bacillus Calmette Guérin* (BCG). This vaccine contains attenuated bovine tuberculosis pathogens. "We now know that it can only protect small children, and even these not consistently", the infection biologist explains. Since the 1990s, he and his group have already been working on an improved successor. To this end, Kaufmann's group succeeded to genetically modify the attenuated vaccine strain BCG in such a way that immune cells can recognize the pathogens more easily.

Vaccination with VPM1002 in clinical trials

This new vaccine, called VPM1002, is currently in two phase III clinical trials in which adult volunteers in India are tested for prevention of tuberculosis. These studies are expected to be completed next year and Kaufmann is hopeful: "The results so far show that vaccination with VPM1002 is safer and more effective than standard vaccination with BCG."

A further study on the protection of HIV-exposed infants against tuberculosis in numerous countries in sub-Saharan Africa is to start this year. VPM1002 shows a significantly better safety profile than the BCG vaccine strain, which, therefore, is not recommended for vaccination of HIV-exposed newborns.

Possible interim solution for Covid-19

Controlled studies have shown that BCG – as a so-called bystander vaccine – could also help against the novel corona virus. "BCG stimulates innate immunity and can protect against viral respiratory infections," the scientist says. Two further phase III studies aim at investigating whether VPM1002 can also protect against infection with SARS-CoV-2 and prevent severe disease progression. The first study will involve healthcare workers at increased risk of infection. The second will be conducted with elderly people who are particularly at risk. The studies will be carried out at several hospitals in Germany; a central clinic will be the Hanover Medical School.

In addition to the applications presented here, VPM1002 promises hope not least in cancer. So it can prevent the recurrence of bladder tumors in patients who do not respond properly to treatment with BCG.

Prediction of a protective immune response against tuberculosis

Supported by the *Bill & Melinda Gates Foundation*, Kaufmann has initiated a large international North-South network in recent years involving several study centers in Africa. The goal of this network is to characterize so-called biosignatures that can predict a protective immune response against tuberculosis. The researchers have already succeeded in identifying so-called transcriptome and metabolome biosignatures that predict the risk of active tuberculosis. Over the next few years, the infection biologist hopes to combine these two areas, namely clinical vaccine trials and biosignature design. Using transcriptome and metabolome data obtained in the clinical vaccination studies, Kaufmann hopes to define biosignatures that can predict the protective efficacy and safety of the vaccine.

In 2004, the Max Planck Society granted the license for the VPM1002 vaccine to the company *Vakzine Project Management* (VPM). Starting in 2012, the company will further develop the vaccine together with the *Serum Institute of India*, one of the largest vaccine manufacturers worldwide. (cr)



Stefan H. E. Kaufmann

studied biology at the University of Mainz, received his doctorate there in 1977, and habilitated at the Free University of Berlin four years later. He says that he came to his field of expertise through his mentor Paul Klein who taught him how inspiring science can be. From Berlin, he moved to the MPI for Immunobiology in Freiburg. The University of Ulm appointed him as professor in 1983. Ten years later, he returned to the Max Planck Society with the task of founding the MPI for Infection Biology in Berlin. There, he headed the Department of *Immunology* until his retirement in 2019 and continues to be scientifically active as an Emeritus Director. Since 1998, he has been honorary professor at the Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Kaufmann has received numerous awards for his research, including the Smith Kline Beecham Science Prize, the Merckle Research Prize, and the Gardner Middlebrook Prize. He is a member of the Scientific Academy Leopoldina, the Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities, and the European Molecular Biology Organization. During his career, he has published more than 900 scientific papers and articles to date. As early as 2008, he warned of a pandemic in his book *The New Plagues (Wächst die Seuchengefahr?)*, and already at that time suggested solutions for early surveillance and rapid containment of outbreaks of emerging pathogens.

Alles unter Kontrolle in der zellulären Fettsäure-Fabrik

Keine andere Infektionskrankheit tötet mehr Menschen als die Tuberkulose. Sie wird durch Mykobakterien ausgelöst, die überwiegend die Lunge, aber auch fast jedes Organ befallen können. Um die Erreger zu bekämpfen, ist die Fettsäure-Fabrik des Bakteriums ein wichtiger Ansatzpunkt. Göttinger Forscher haben jetzt erstmals ein Protein entdeckt, das die Arbeit der Fettsäure-Synthase (FAS) reguliert. Dies eröffnet in der Medizin neue Möglichkeiten, Wirkstoffe insbesondere gegen Tuberkulose zu entwickeln. Für die Biotechnologie bietet es Chancen für maßgeschneiderte Fettsäure-Synthesen, die Produkte herstellen, die bisher unter anderem aus Erdöl gewonnen werden.

Die Fettsäure-Synthase war ein Projekt, um das sich anfangs in unserer Gruppe niemand gerissen hat. Solche großen Nanomaschinen wie die FAS biochemisch und strukturell zu untersuchen, ist äußerst schwierig, ein Erfolg ist nicht garantiert“, erzählt Holger Stark, der am MPI-BPC die Abteilung für *Strukturelle Dynamik* leitet.

Fettsäure-Fabriken sind für Lebewesen unverzichtbar – ebenso wie die von ihnen produzierten, oft als Dickmacher verschrienen Fettsäuren. Letztere dienen als Energiespeicher, Baumaterial für biologische Membranen oder zelluläre Botenstoffe. In Hefepilzen und höheren Organismen besteht die FAS aus einem großen Komplex unterschiedlicher Enzyme. In Bakterien übernehmen einzelne Enzyme die gleichen Aufgaben. Auch wenn die Architektur der FAS in Organismen sehr unterschiedlich ist, sind die an der Fettsäure-Herstellung beteiligten Enzyme strukturell sehr ähnlich. Dies gilt besonders für die FAS-Enzyme aus Hefepilzen und Tuberkulose-Erregern. Erkenntnisse über die Hefepilz-FAS lassen sich daher direkt auf die bakterielle Fettsäure-Fabrik übertragen. Letztere ist ein wichtiger Ansatzpunkt im Kampf gegen die Infektionskrankheit: Hemmt man die Mykobakterien-FAS gezielt, kann man die Vermehrung des Erregers stoppen – und das, ohne die Fettsäure-Fabrik in menschlichen Zellen zu beeinträchtigen, da sich beide in ihrer dreidimensionalen Architektur hinreichend unterscheiden.

Molekulares Shuttle durch die Fettsäure-Fabrik

In Hefepilzen hat die FAS die Form einer Tonne und besteht aus zwei Kuppeln, die insgesamt sechs Reaktionskammern umfassen. Genau wie ihr Pendant beim Menschen bildet sie in sieben einzelnen Reaktionsschritten aus verschiedenen Molekülgruppen Fettsäuren, vor allem Palmitinsäure. Jeden dieser Schritte katalysiert ein eigenes Enzym an einer anderen Stelle der Fettsäurefabrik; die Fettsäuren müssen daher innerhalb der FAS von einem Enzym zum nächsten transportiert werden. Diese Aufgabe übernimmt ein molekulares Shuttle, das sogenannte Acyl-Carrier-Protein (ACP). „Uns hat vor allem interessiert, wie dieser Transport durch das verschlungene Labyrinth der FAS-Reaktionskammern

von einem Enzym zum nächsten funktioniert“, sagt Projektleiter Ashwin Chari.

Tatsächlich waren sechs Jahre Arbeit und zwei Doktorarbeiten nötig, um diese Frage zu beantworten – die Ergebnisse hielten für die Forscher eine große Überraschung bereit. Doktorand Kashish Singh erinnert sich noch gut an die Schrecksekunde, als sie die ersten Ergebnisse Chari präsentierten: „Ashwin sah sofort, dass unsere aufgereinigte FAS einen Baustein zu viel enthielt.“ Sein Kollege Benjamin Graf ergänzt: „Unser erster Gedanke war, dass die Probe verunreinigt ist und alles umsonst war.“

Erster Regulator der Fettsäure-Synthase

Doch Chari interpretierte das Ergebnis seiner Doktoranden anders: Was, wenn der Baustein gar keine Verunreinigung ist, sondern ein bisher unbekannter, fester Bestandteil der FAS? Nach zwei weiteren Jahren harter Arbeit war klar: Der Baustein gehört tatsächlich zur FAS! Die Identität ebenso wie die Wechselwirkung mit FAS konnten massenspektrometrische Analysen der Gruppe von Institutskollege Henning Urlaub bestätigen. Die Göttinger Forscher gaben dem Baustein den Namen Gamma-Untereinheit. „Bei den bisher eingesetzten deutlich harscheren Aufreinigungsmethoden wurde diese vermutlich immer von der FAS abgetrennt und ausgewaschen – so wurde die Gamma-Untereinheit in den über 50 Jahren, die man die FAS bereits erforscht, übersehen“, sagt Chari.

Die nächste Herausforderung für die Doktoranden war es nun, die dreidimensionalen Strukturen der FAS mit und ohne Gamma-Untereinheit aufzuklären, um herauszufinden, welche Funktion dieser Baustein hat. Dazu haben Graf und Singh Röntgenstrukturanalysen mit der Kryo-Elektronenmikroskopie kombiniert.

„Die langwierigen Experimente haben sich ausgezahlt. Wir konnten nachweisen, dass die Gamma-Untereinheit unentbehrlich ist, damit die Fettsäureproduktion starten kann und die Fettsäuren von einem Enzym zum nächsten transportiert werden. Die Untereinheit bringt die Fettsäurefabrik zunächst in die Startposition. Wie dies funktioniert, konnte die Gruppe um den Enzymologen Kai Tittmann von der Universität Göttingen durch eine detaillierte kinetische Ana-



The illustration shows how the fatty acid synthase of yeast fungi produces fatty acids, symbolized as oil river. One of the two branches of the river slowly transforms into the major cellular end-product of fatty acid synthesis – the biomembrane. The second branch of the oil river illustrates the emerging application of fatty acid synthases in biotechnology and industry.

Die Illustration zeigt, wie die Fettsäure-Synthase von Hefepilzen Fettsäuren produziert, hier symbolisiert als Ölfluss. Einer der beiden Flussarme verwandelt sich langsam in das wichtigste zelluläre Endprodukt der Fettsäuresynthese – die Biomembran. Der zweite Flussarm veranschaulicht die sich immer stärker abzeichnende Anwendung von Fettsäure-Synthesen in der Biotechnologie und Industrie.

(Abbildung / Image: Sandro Rybak / MPI-BPC)

lyse aufklären. Erst dann kann die FAS mit der Fettsäureproduktion beginnen. Und sie weist dem mit Fettsäuren beladenen ACP-Shuttle den Weg von einem Enzym zum nächsten. Dabei verändert sie die FAS-Struktur derart, dass der Weg für das Shuttle viel kürzer wird“, erklärt Stark.

Nutzen für die Medizin und Biotechnologie

Dass Forscher erstmals verstehen, wie die Arbeit der FAS gesteuert wird, ist ein wichtiger Durchbruch in der Erforschung der Fettsäure-Synthase. „Unsere Erkenntnisse eröffnen neue Möglichkeiten, die FAS in Hefen enzymatisch zu verändern oder zukünftig neue Wirkstoffe zu entwickeln, die die Fettsäure-Fabrik beim Tuberkulose-Erreger hemmen. Dies könnte die FAS zu einem noch besseren Ansatzpunkt im Kampf gegen diese Infektionskrankheit machen“, erklärt Chari. Neue Therapieansätze sind umso wichtiger, da zunehmend mehr resistente Tuberkulose-Erreger auftreten. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkranken weltweit jährlich rund 10 Millionen Menschen an Tuberkulose, etwa 1,5 Millionen sterben jedes Jahr an den Folgen der Krankheit.

Die verbesserten Methoden der Göttinger Forscher könnten auch bei der FAS in menschlichen Zellen neue Erkennt-

nisse bringen, die sich möglicherweise im Kampf gegen Krebs einsetzen ließen. Denn Krebszellen benötigen für ihr rasantes Wachstum viel Energie. Viele Tumorarten haben dafür weit mehr Fettsäurefabriken als normale Körperzellen. Indem man ihre Fettsäureproduktion drosselt, könnte man auch die Vermehrung der Krebszellen hemmen.

Weitere wichtige Anwendungen sehen die Wissenschaftler in der Biotechnologie. Fettsäuren sind Bestandteil von Kosmetika, Seifen und Aromastoffen, aber auch in pharmazeutischen Wirkstoffen und Biokraftstoffen enthalten. Für die Forscher bieten sich Chancen, Fettsäuren nachhaltiger zu produzieren: „Bisher werden die dafür benötigten Fettsäuren vor allem chemisch aus Erdöl hergestellt oder aufwändig aus ölhaltigen Pflanzen extrahiert. Hefezellen mit maßgeschneiderten Fettsäure-Fabriken könnten Fettsäuren mit den gewünschten Eigenschaften herstellen. Diese könnten zukünftig fossile Energieträger ersetzen“, berichtet Chari. (cr)

Originalveröffentlichung

Singh K, Graf B, Linden A, Sautner V, Urlaub H, Tittmann K, Stark H, Chari A: Discovery of a regulatory subunit of the yeast fatty acid synthase. *Cell* **180**, 1130-1143 (2020).

Command and control in the cellular fatty acid factory

No other infectious disease kills more people than tuberculosis. It is caused by mycobacteria, which mainly attack the lungs but can also affect almost any other organ. To fight the pathogens, the fatty acid factory of the bacteria is an important starting point. Göttingen researchers now discovered a protein that regulates the work of the fatty acid synthase (FAS). This opens up new possibilities in medicine for developing active substances, particularly against tuberculosis. For biotechnology, it offers opportunities for tailor-made fatty acid synthases that synthesize products so far been obtained from for example crude oil.

The fatty acid synthase was a project that no one in our department was initially keen to tackle. Such large nanomachines as the FAS impose difficulties both for biochemistry and structural biology; success is not guaranteed," says Holger Stark, who heads the Department of Structural Dynamics at the MPI-BPC.

Fatty acid factories are indispensable for living organisms – as are the fatty acids they produce, which are often frowned upon as fatteners. Fatty acids serve as energy stores, building blocks for biological membranes, or cellular messenger substances. In yeast and higher organisms, FAS forms a higher order structure of several enzymes. In bacteria, isolated enzymes perform the same tasks. Although FAS architecture is considerably divergent in different organisms, the enzymes involved in fatty acid production are structurally very similar. This is especially true for FAS enzymes from yeast fungi and tuberculosis infectious mycobacteria. Therefore, findings on yeast FAS can be directly transferred to the bacterial fatty acid factory: If mycobacterial FAS are specifically inhibited, the pathogen's proliferation can be stopped – and this without affecting the fatty acid factory in human cells, since the two differ sufficiently in their three-dimensional architecture.

Molecular shuttle through the fatty acid factory

In yeast fungi, the FAS has the shape of a barrel and consists of two domes with a total of six reaction chambers. Just like its human counterpart, it forms fatty acids, mainly palmitic acid, from different molecular groups in seven individual reaction steps. Each of these steps is catalyzed by its own enzyme at a different part of the fatty acid factory. Therefore, the fatty acids must be transported from one enzyme to the next within the FAS. This task is performed by a molecular shuttle, the so-called acyl carrier protein (ACP). "We were particularly interested in how this transport through the intricate labyrinth of FAS reaction chambers from one enzyme to the next works," project leader Ashwin Chari explains.

It actually took six years of work and two doctoral theses to answer this question – the results came as a big surprise to the researchers. PhD student Kashish Singh remembers the moment of shock when presenting the first results to Ashwin Chari: "Ashwin immediately saw that our purified

FAS contained an additional subunit." His colleague Benjamin Graf adds: "Our first thought was that the sample was contaminated and the whole effort was futile."

First regulator of fatty acid synthase

But Chari interpreted the results of his doctoral students differently: What if the building block is not an impurity at all, but a previously unknown, integral part of the FAS? After two more years of hard work, it was clear: The building block indeed belongs to the FAS! Its identity and interaction with FAS could be confirmed by mass spectrometric analysis carried out in the group of institute colleague Henning Urlaub. The Max Planck researchers gave it the name gamma subunit. "With the harsher purification methods used so far, the gamma subunit probably was dissociated from the FAS, which probably explains how it was overlooked in over 50 years of FAS research," Chari comments.

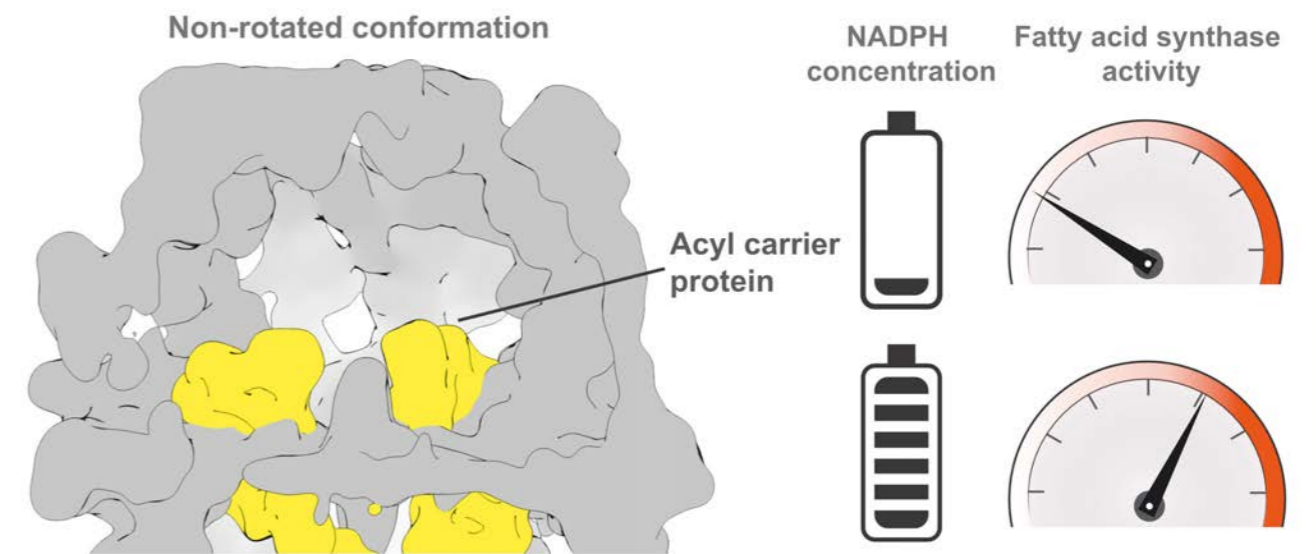
The next challenge for the PhD students was to solve the three-dimensional structures of the FAS with and without gamma subunit to elucidate the function of this component. To do this, Graf and Singh combined X-ray structure analyses with cryo-electron microscopy.

"The lengthy experiments have paid off. We were able to prove that the gamma subunit is indispensable for start of fatty acid production and for transport of fatty acids from one enzyme to another. The subunit initially puts the fatty acid factory in the starting position. How this works has been determined by the research group of enzymologist Kai Tittmann at the University of Göttingen with help of detailed kinetic analysis. Only then can the FAS start fatty acid production. And it helps the ACP shuttle loaded with fatty acids finding its way from one enzyme to the next. In doing so, it changes the FAS structure in such a way that the shuttle's path is much shorter," Stark says.

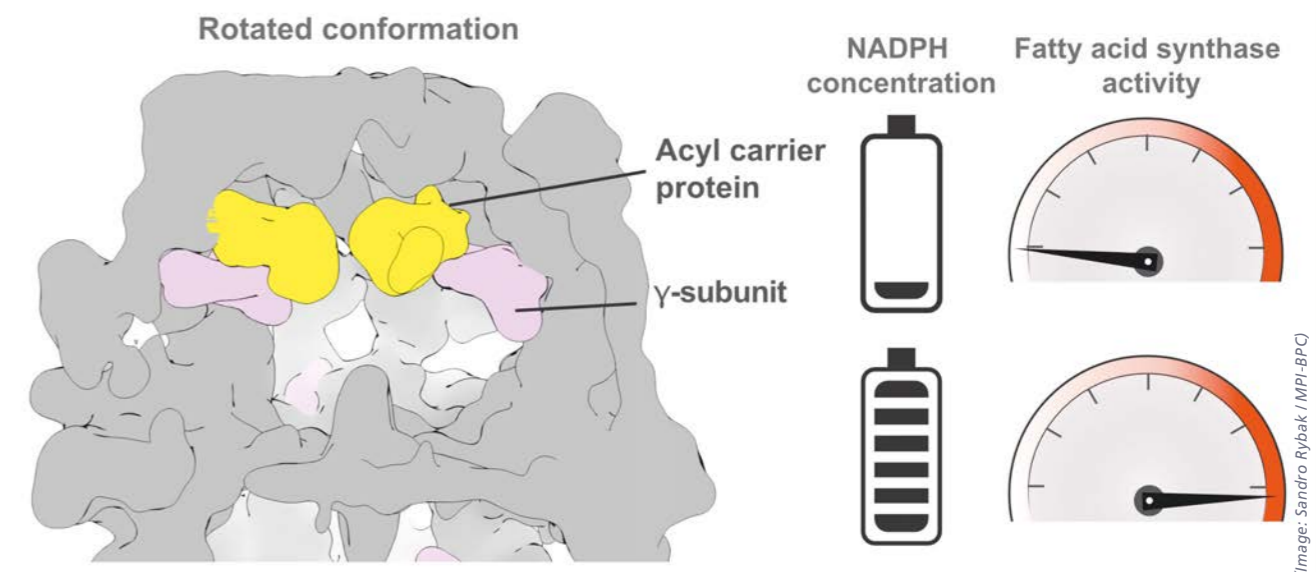
Benefits for medicine and biotechnology

The understanding of FAS activity control is an important breakthrough in research into fatty acid synthase. "Our findings open up new possibilities to enzymatically modify FAS in yeasts or to develop novel active compounds in the future that inhibit the fatty acid biosynthetic factory in

Yeast Fatty Acid Synthase activity is unregulated without γ -subunit



γ -subunit regulates Fatty Acid Synthase activity and conformation



mycobacteria. This could make FAS an even better starting point in the fight against this infectious disease," Chari stresses. New therapeutic approaches are increasingly important because there is a growing number of resistant tuberculosis pathogens. According to the World Health Organisation (WHO), around 10 million people worldwide are infected with tuberculosis every year, around 1.5 million die each year as a result of the disease.

The improved methods developed by the researchers in Göttingen could also lead to new insights into FAS function in human cells, which could possibly be used in the fight against cancer, which requires a lot of energy for its rapid growth. Many tumor types have far more fatty acid biosynthetic factories for this purpose than normal body cells. Reducing their fatty acid production could also inhibit proliferation of cancer cells.

The Göttingen scientists see further important applications in biotechnology. Fatty acids are components of cosmetics, soaps, and flavorings, but they are also contained in active pharmaceutical ingredients and biofuels. For the researchers, there are chances to produce fatty acids more sustainably: "Up to now, the fatty acids required for this purpose have mainly been produced chemically from crude oil or extracted laboriously from oil-containing plants. Yeast cells with tailor-made fatty acid factories could produce fatty acids with the desired properties. These could replace fossil fuels in the future," reports Chari. (cr/translation Ashwin Chari)

Original publication

Singh K, Graf B, Linden A, Sautner V, Urlaub H, Tittmann K, Stark H, Chari A: Discovery of a regulatory subunit of the yeast fatty acid synthase. *Cell* **180**, 1130-1143 (2020).

Ubiquitin regelt Stop-and-go auf dem Weg zum zellulären Müllschredder

Wie für menschliche Siedlungen ist auch für lebende Zellen eine funktionierende Müllentsorgung wichtig, damit sich kein Unrat ansammelt. In Zellen spielt dabei das kleine Molekül Ubiquitin eine zentrale Rolle: Es wird an fehlerhafte Proteine geheftet, die damit als „Müll“ markiert und für die Entsorgung freigegeben sind. Doch Ubiquitin kann noch viel mehr, wie Göttinger Wissenschaftler jetzt entdeckt haben: Es fungiert auch als Türöffner, indem es defekte Proteine auf ihrem Weg zum zellulären Müllschredder einen Membran-Kanal passieren lässt.

Auch bei der Produktion der Proteine, den Werkzeugen der Zelle, läuft nicht immer alles nach Plan, eine zelluläre Qualitätskontrolle ist auch hier unerlässlich“, berichtet Michael Meinecke, der am Institut für Zellbiochemie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) die Gruppe *Molekulare Membranbiologie* leitet. Einen Großteil dieser Proteine stellt die Zelle in einem verzweigten Röhrensystem her, dem sogenannten Endoplasmatischen Retikulum oder kurz ER. „Nach der Produktion prüft die Zelle jedes Protein auf Funktionalität, bevor es an seinen Einsatzort gelangt. Ist ein Protein fehlerhaft, wird es aus dem ER heraustransportiert und anschließend im zellulären Müllschredder entsorgt“, erklärt der UMG-Forscher. „Das ist wichtig, weil defekte Proteine die fein abgestimmten Vorgänge in der Zelle durcheinanderbringen und Krankheiten verursachen können.“

Bisher war allerdings nicht klar, wie die defekten Proteine aus dem ER herausgeschafft werden, denn die das ER umgebende Membran ist für Proteine eigentlich undurchlässig. „Man wusste bereits, dass ein Proteinkomplex, zu dem ein Protein namens Hrd1 gehört, in der ER-Membran an diesem Prozess beteiligt ist“, erläutert Meineckes Kollege Alexander Stein, Forschungsgruppenleiter am MPI-BPC. Was aber bisher unklar war: Wie macht Hrd1 den Weg frei, sodass kaputte Proteine die ER-Membran passieren können?

Um diese Frage zu beantworten, kombinierten Stein und Meinecke ihre jeweiligen Expertisen in Biochemie und Biophysik. „Wir mussten die einzelnen Bestandteile – Hrd1, defekte Proteine, Ubiquitin, Membranen und weitere Faktoren – sorgfältig in Reinform gewinnen und das System im Reagenzglas Stück für Stück zusammensetzen, um es untersuchen zu können“, erzählt Stein. Die Teams der beiden Wissenschaftler kombinierten dann die biochemische Methodik mit biophysikalischen Messungen einzelner Moleküle. „Das war alles andere als einfach. Das komplexe System mit Modellmembranen innerhalb der Zelle nachzubauen und die Aktivitäten auf Einzelmolekül-Ebene zu messen, war

extrem aufwändig. Ehrlich gesagt waren wir überrascht, dass das überhaupt funktioniert“, berichtet Meinecke. So konnten die Forscher erstmals zeigen, was man bisher nur vermutet hatte: Dass Hrd1 einen Kanal bildet, über den fehlerhafte Proteine die ER-Membran durchqueren.

Ubiquitin als Türöffner

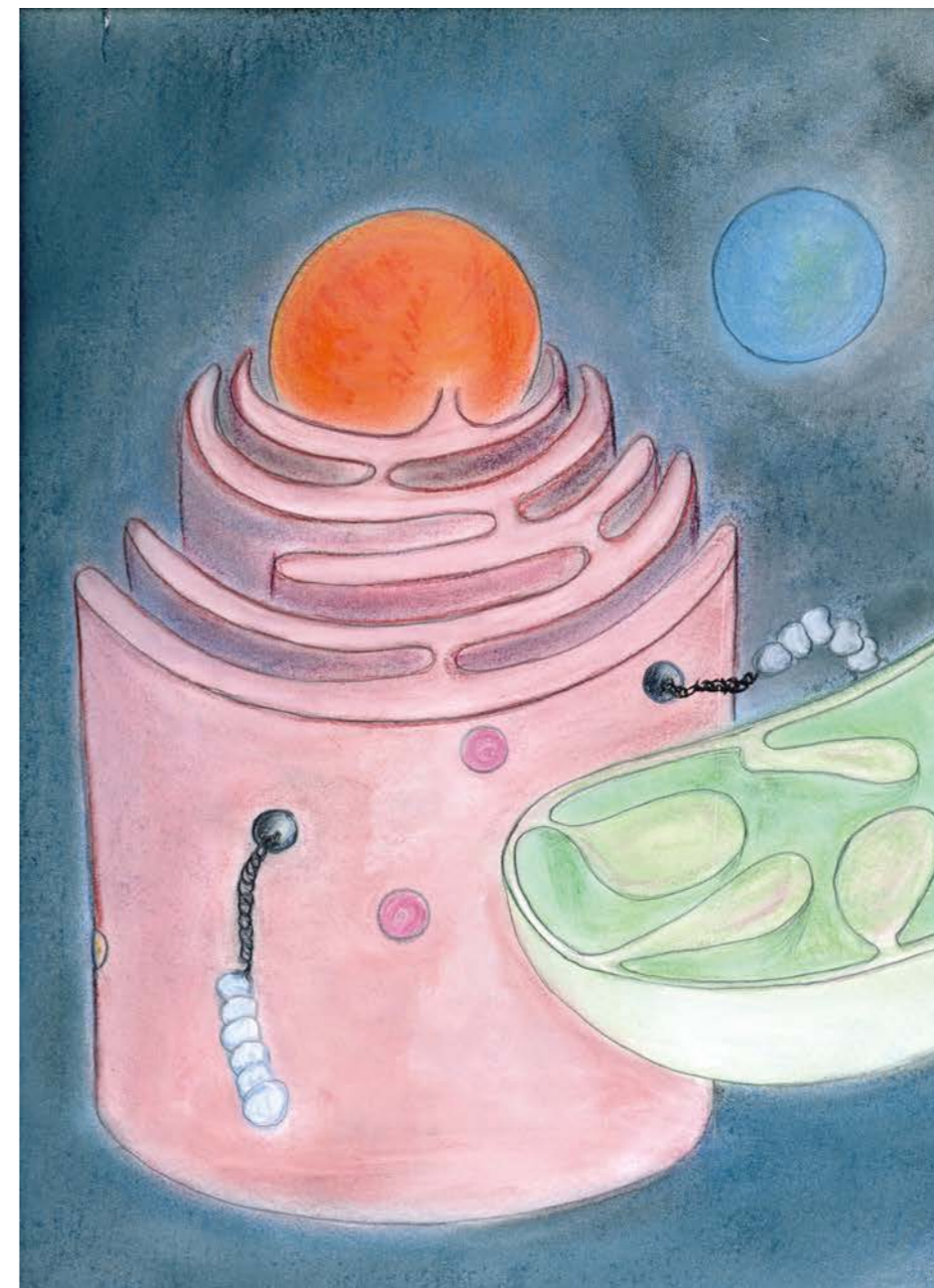
Dieser Nachweis sei ein wichtiger Schritt gewesen, der aber direkt eine neue Frage aufwarf, erzählt Vedran Vasic, Doktorand bei Stein: „Wenn es diesen Kanal gibt, muss er auch gezielt geöffnet und geschlossen werden, damit die Zelle kontrollieren kann, welche Proteine ihn durchqueren.“ An dieser Stelle sei Ubiquitin ins Spiel gekommen, ergänzt Meineckes ehemaliger Doktorand Niels Denkert: „Wir wussten, dass Hrd1 sich selbst mit Ubiquitin markieren kann und dass es in diesem Fall kein Müll-Label ist – allerdings war unklar, was diese Markierung bewirken soll.“

Daher testeten die Wissenschaftler, wie Hrd1 auf die Markierung mit Ubiquitin reagiert – und entdeckten Überraschendes: Sobald Hrd1 mit dem Ubiquitin-Etikett versehen war, änderte der Membrankanal seine Struktur, öffnete sich und defekte Proteine konnten passieren. Entfernten die Forscher das Ubiquitin, schloss sich der Kanal.

„Ubiquitin ist das Signal für ‚Go‘. Es steuert also als Türöffner die Durchlässigkeit des Hrd1-Kanals in der ER-Membran“, fasst Stein die neue Funktion von Ubiquitin zusammen. „Es wird nun spannend sein zu untersuchen, ob das Molekül auch bei anderen zellulären Kanälen eine ähnliche Rolle spielt.“ (fk)

Originalveröffentlichung

Vasic V, Denkert N, Schmidt CC, Riedel D, Stein A, Meinecke M: Hrd1 forms the retrotranslocation pore regulated by auto-ubiquitination and binding of misfolded proteins. *Nat Cell Biol* **22**, 274-281 (2020).



Oben: Fehlerhafte Proteine (schwarze Spiralen), die durch Ubiquitin (helle Kugeln) als „Müll“ markiert sind, verlassen das Endoplasmatische Retikulum (rosa) über den Hrd1-Membran-Kanal. Orange: Zellkern; grün: Mitochondrium.

Unten: Ubiquitin steuert als Türöffner die Durchlässigkeit des Kanals: Nur Hrd1-Membran-Kanäle, an die Ubiquitin angeheftet ist, öffnen sich und lassen Proteine passieren.

(Abbildungen: Johanna Rischke)

Patrick Cramer erhält ERC Advanced Grant und wird Mitglied der National Academy of Sciences

Jedes Jahr bewerben sich Spitzenforscher beim Europäischen Forschungsrat (ERC) um Fördermittel, besonders begehrt sind die hochdotierten *ERC Advanced Grants*. Patrick Cramer war dabei jetzt bereits zum dritten Mal erfolgreich – eine Ausnahmeleistung. Der Biochemiker erforscht, wie Zellen die im Erbgut gespeicherte Information nutzen. Seine Arbeit zur Regulation dieses fundamentalen Prozesses wird nun mit rund zwei Millionen Euro gefördert. Auch die US-amerikanische *National Academy of Sciences* hat Cramers herausragende Forschung gewürdigt und ihn als Auswärtiges Wissenschaftliches Mitglied aufgenommen.

Wie entsteht aus einer befruchteten Eizelle ein Lebewesen? Wie werden Nerven-, Muskel- oder Hautzellen gebildet? „Unsere Gene sind in verschiedenen Zellen unterschiedlich aktiv“, weiß Cramer, der am MPI-BPC die Abteilung *Molekularbiologie* leitet. Zellen steuern je nach Bedarf, welche Gene sie aktivieren, um die in ihnen gespeicherte Information abzurufen. Nur von aktiven Genen werden Kopien in Form von langen RNA-Molekülen erstellt, die dann als Bauanleitung für Proteine dienen. Diesen Vorgang – Transkription genannt – übernehmen zelluläre Kopiermaschinen, die sogenannten RNA-Polymerasen, die nur etwa 15 millionstel Millimeter groß sind.

Cramers Team war es bereits gelungen, die dreidimensionale Struktur mehrerer RNA-Polymerasen zu entschlüsseln und so ihre Funktionsweise zu verstehen. „In unseren bisherigen Arbeiten haben wir untersucht, wie RNA-Polymerasen DNA als Kopiervorlage verwenden, um RNA zu produzieren“, sagt der Max-Planck-Forscher. „Dabei haben wir herausgefunden, wie die Kopiermaschine den Anfang der Gene erkennt und wie sie an der DNA entlanggleitet, um die RNA-Kette zu verlängern.“ Die Abteilung konnte auch zeigen, wie der Prozess gleich zu Beginn reguliert wird, noch bevor lange RNA-Moleküle gebildet werden.

Doch die Situation in lebenden Zellen ist viel komplizierter: Denn die DNA liegt nicht „nackt“ vor, sondern bildet mit mehreren Proteinen einen Komplex, der Chromatin genannt wird. Das Zusammenspiel zwischen Chromatin

und der Transkriptionsmaschinerie sei viel weniger verstanden, so Cramer. Gemeinsam mit seinen Mitarbeitern will der Wissenschaftler aufklären, wie das Chromatin lokal geöffnet wird und die Kopiermaschine Zugang zur DNA erhält. Denn dieser Prozess spielt bei der Entwicklung von Organismen und der Entstehung verschiedener Zelltypen eine zentrale Rolle. Zudem hat diese Chromatin-Regulation wichtige Funktionen in Stammzellen und bei der Entstehung von Krebs.

„Der dritte *ERC Advanced Grant* ist ein toller Erfolg für unser ganzes Team, denn er würdigt neben unseren Plänen auch das, was wir in den vergangenen Jahren erreicht haben“, erklärt Cramer. „Wir wollen die Förderung jetzt nutzen, um mehr über die Mechanismen der Transkription im Chromatin-Kontext zu erfahren.“ (is/fk)

Über die ERC Advanced Grants

Die *ERC Advanced Grants* werden seit 2008 vom ERC vergeben. Bewerben können sich Wissenschaftler, die unabhängige Gruppen leiten und mindestens zehn Jahre exzellenter Forschung vorweisen können. Im Schnitt bewerben sich rund 2000 von ihnen jährlich um die Förderung. Der Wettbewerb um die Fördermittel ist hoch kompetitiv: In diesem Jahr waren von den eingereichten 1881 Anträgen lediglich 185 erfolgreich. Das entspricht einer Förderquote von knapp zehn Prozent.



Doppelte Würdigung für Patrick Cramer und seine Forschung: *ERC Advanced Grant* und die Aufnahme in die *National Academy of Sciences*.
(Foto: ibg, Abbildung: Hauke Hillen / MPI-BPC)

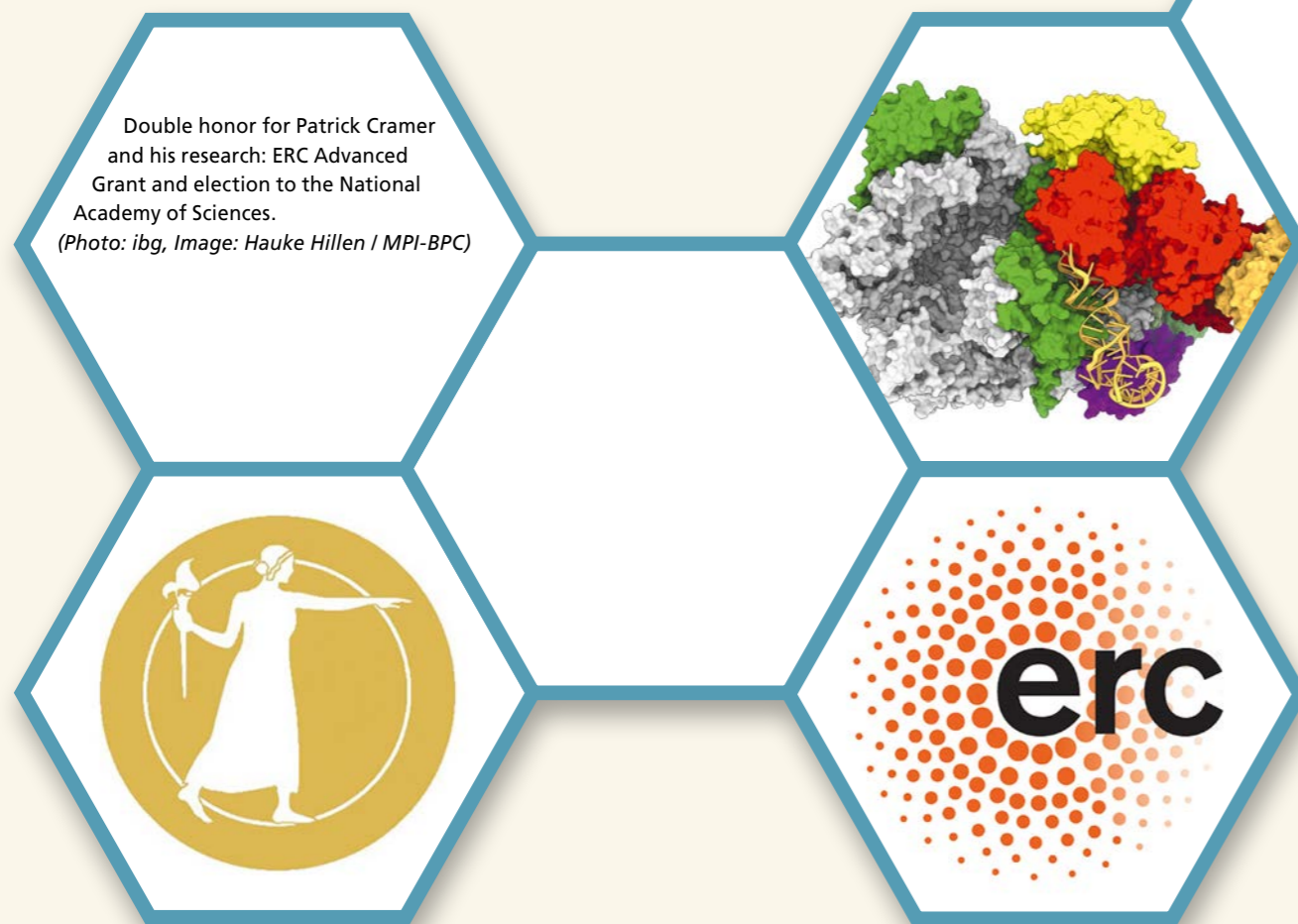
Über die National Academy of Sciences

Als private, gemeinnützige Gesellschaft wurde die Akademie 1863 mit der Unterschrift Abraham Lincolns gegründet. Sie berät die US-Regierung in wissenschaftlichen und technologischen Fragen. Neben etwa 2400 US-amerikanischen Wissenschaftlern hat die Gesellschaft derzeit weltweit ungefähr 500 Auswärtige Mitglieder.

Die Gesellschaft hat in diesem Jahr neben Cramer 25 weitere Nicht-US-Amerikaner in die Gesellschaft aufgenommen, darunter die Max-Planck-Forscher Tobias Bonhoeffer, Anthony Hyman, Erin Schuman und Mark Stoneking. Nach Manfred Eigen, Erwin Neher, Reinhard Jahn und Stefan Hell ist Patrick Cramer der fünfte Wissenschaftler am MPI-BPC, dem diese Ehre zuteil wird.

Patrick Cramer

studierte Chemie in Stuttgart und Heidelberg sowie im britischen Bristol und Cambridge. Nach Abschluss seiner Doktorarbeit am *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) in Grenoble (Frankreich) forschte er an der *Stanford University* (USA) im Labor des späteren Nobelpreisträgers Roger Kornberg. 2001 wurde er als Professor für Biochemie an das Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität in München berufen, dessen Direktor er von 2004 bis 2013 war. Seit 2014 ist er Direktor am MPI-BPC und leitet dort die Abteilung *Molekularbiologie*. Für seine Forschungsarbeiten erhielt Cramer zahlreiche Auszeichnungen, darunter den Schering-Preis, den Jung-Preis für Medizin und den Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis. Im Jahr 2012 wurde er mit dem Bundesverdienstkreuz geehrt.



Patrick Cramer receives ERC Advanced Grant and is elected to the National Academy of Sciences

Every year, top researchers apply for funds from the European Research Council (ERC), and the highly endowed ERC Advanced Grants are sought after in particular. Patrick Cramer has now been successful for the third time – an exceptional achievement. The biochemist investigates how cells use the information stored in their genome. His work on the regulation of this fundamental process is now funded with about two million euros. Cramer's outstanding research is also recognized by the US-American National Academy of Sciences, which elected him as Foreign Associate.

How does a fertilized egg cell become a living being? How are nerve, muscle, or skin cells formed? "Our genes show different states of activity in different cells," states Cramer, who heads the Department of *Molecular Biology* at the MPI-BPC. Depending on their needs, cells selectively activate genes to retrieve the stored information. Only the DNA of active genes is copied in the form of long RNA molecules which then serve as building instructions for proteins. This process – known as transcription – is carried out by cellular copying machines, so-called RNA polymerases, which are only about 15 millionths of a millimeter in size.

Cramer's team has already succeeded in deciphering the three-dimensional structure of several RNA polymerases and thus gained important insights into their function. "In our previous work, we have investigated how RNA polymerases use DNA as a blueprint to produce RNA," the Max Planck researcher says. "In doing so, we have found out how the copying machine recognizes the starting point of the genes and how it glides along the DNA to elongate the RNA chain." The department was also able to show how the process is regulated at the very beginning, even before long RNA molecules are formed.

However, the situation in living cells is more complicated: The DNA is not 'naked' but with several proteins forms a complex called chromatin. The interaction between chroma-

tin and the transcription machinery is much less understood, Cramer explains. Together with his co-workers, the scientist hopes to clarify how the chromatin is opened locally and how the copying machine gains access to the DNA. This process plays a central role in the development of organisms and in the generation of different cell types. In addition, this chromatin regulation is important in stem cells and in the development of cancer.

"The third ERC Advanced Grant is a great success for our entire team because it honors not only our plans but also what we have achieved over the last few years," Cramer emphasizes. "We now want to use the grant to learn more about mechanisms of transcription in the chromatin context". (is/fk)

About the ERC Advanced Grants

The ERC Advanced Grants have been awarded by the ERC since 2008. Applications are accepted from scientists who are working as independent group leaders and have at least ten years' experience of excellent research. On average, more than 2,000 scientists apply for funding every year. Getting an ERC Advanced Grant is not easy: This year only 185 of the 1,881 applications submitted were successful. This corresponds to a funding rate of ten percent.

Patrick Cramer

studied chemistry in Stuttgart and Heidelberg as well as Bristol and Cambridge (United Kingdom). After completing his PhD at the European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Grenoble (France), he carried out research at Stanford University (United States) in the laboratory of the later Nobel Laureate Roger Kornberg. In 2001, he became Professor of Biochemistry at the Gene Center of the *Ludwig-Maximilians-Universität* in Munich, which he headed as Director from 2004 to 2013. Since 2014, he has been Director at the MPI-BPC and head of the Department of *Molecular Biology*. Cramer has received numerous awards for his research work, including the Ernst Schering Prize, the Jung Prize for Medicine, and the Gottfried Wilhelm Leibniz Prize. In 2012, he was awarded the Federal Cross of Merit of the Federal Republic of Germany.

About the National Academy of Sciences

The academy was founded in 1863 as a private non-profit organization with the signature of Abraham Lincoln. It advises the US government on scientific and technological issues. In addition to about 2,400 US-American scientists, the society currently has about 500 Foreign Associates worldwide. Together with Cramer, 25 other non-US Americans will join the society this year, including Max Planck researchers Tobias Bonhoeffer, Anthony Hyman, Erin Schuman, and Mark Stoneking. After Manfred Eigen, Erwin Neher, Reinhard Jahn, and Stefan Hell, Patrick Cramer is the fifth scientist at the MPI-BPC to receive this honor.

IMPRESSUM / IMPRINT



**Redaktionsleitung /
Editorial management**
Carmen Rotte (cr), Tel. 1304

Redaktion / Editorial staff
Frederik Köpper (fk), Tel. 1310
Johannes Pauly (jp), Tel. 1308
Carmen Rotte
Iris Schaper (is), Tel. 1330

Layout
Johannes Pauly

Fotos & Grafiken / Photos & graphics
Irene Böttcher-Gajewski (ibg), Tel. 1135
Johannes Pauly
Carmen Rotte

Druck / Print
Bonifatius GmbH, Paderborn

Max-Planck-Institut für
biophysikalische Chemie
Am Faßberg 11, 37077 Göttingen
+49 551 201-0
www.mpibpc.mpg.de
pr@mpibpc.mpg.de