



(Foto: ibg)

Zur richtigen Zeit am richtigen Ort

Seit November 2017 leitet Alex Faesen die neue Max-Planck-Forschungsgruppe *Biochemie der Signaldynamik* am MPI-BPC. In einem Interview erzählte uns der studierte Ingenieur, wie er sein Interesse an der Biochemie entdeckte.

Eigentlich habe ich Biomedizintechnik studiert und gelernt, wie man Maschinen für die medizinische Diagnostik und Therapie baut, beispielsweise Magnetresonanztomografen“, erzählt der niederländische Forschungsgruppenleiter. Sein Dozent für organische Chemie an der Technischen Universität Eindhoven (Niederlande) inspirierte ihn dazu, sich in der organischen Chemie auszuprobieren. Aber nach einem Praktikum wurde Faesen schnell klar, dass dies nichts für ihn war. Doch in der gleichen Abteilung gab es eine kleine Forschungsgruppe, die sich mit Proteinen beschäftigte. „Ich weiß nicht genau, warum ich mich zu dieser Gruppe hingezogen gefühlt habe. Vielleicht, weil sich das Labor so sehr von den anderen an unserer Universität unterschied“, berichtet er. „Ich habe dann dort meine Masterarbeit gemacht. So bin ich über die organische Chemie in die Biochemie hineingeraten und schließlich dageblieben.“

In der kleinen Forschungsgruppe stieß Faesen auf eine Technik, mit der sich die Struktur von Proteinen – den Werkzeugen unserer Zellen – auf der Ebene von Atomen analysieren lässt: Röntgenkristallografie. „Diese Methode war etwas Besonderes für mich, ich hatte noch nie davon

gehört. Atome sind die Bausteine aller Materie und ich fand es erstaunlich, dass die Röntgenkristallografie es erlaubt, die genaue Position jedes einzelnen Atoms innerhalb eines Moleküls zu bestimmen“, erinnert er sich. Weil er von dieser Technik so fasziniert war, entschloss er sich, in eine Röntgenkristallografie-Gruppe am Niederländischen Krebsinstitut (*Nederlands Kanker Instituut*) in Amsterdam zu wechseln, wo er die nächsten sechs Jahre für seine Doktorarbeit forschte. Während dieser Zeit löste er die Struktur einiger Proteine, die als komplexe Maschinen in der Zelle arbeiten und biochemische Reaktionen ermöglichen. Doch am Ende reichte ihm das nicht: „Ich war wirklich fasziniert von der Röntgenkristallografie, aber sie hat mir nie das ganze Bild gezeigt. Ich habe die statische Struktur von Proteinmaschinen betrachtet, aber ich wollte sehen, wie sich diese Maschinen bewegen, so wie sie es in einer lebenden Zelle tun.“

Aus diesem Grund nahm Faesen eine Postdoktorandenstelle im Labor von Andrea Musacchio am MPI für Molekulare Physiologie in Dortmund an. Musacchio erforscht die molekularen Grundlagen der Zellteilung und untersucht in diesem Zusammenhang mit seinem Team die dynamischen

Mechanismen großer Proteinkomplexe. „Das war genau das, was ich gesucht habe“, sagt Faesen. „Ich wollte entschlüsseln, wie alle Teile eines Proteinkomplexes zusammenwirken und auf einzigartige Weise Signale übertragen.“

Proteine können Signale übertragen, indem sie ihre Struktur verändern

Für lebende Zellen ist es unerlässlich, dass Proteine zur richtigen Zeit am richtigen Ort sind, um ihre Funktion zu erfüllen und Signale weiterzugeben. Neben der Zellteilung werden auch andere wichtige biologische Prozesse wie das Recyclingprogramm der Zelle oder die Reaktion auf DNA-Schäden im Wesentlichen durch Signalwege gesteuert. In vielen dieser Signalwege werden Proteinen kleine funktionelle Gruppen angehängt, um das Signal „an-“ und „auszuschalten“. Der Mechanismus, auf den sich Faesen als Postdoktorand konzentrierte, ist anders: Er beruht darauf, dass bestimmte Proteine ihre dreidimensionale Struktur verändern, um ein Signal zu übertragen. Verantwortlich dafür ist eine sogenannte HORMA-Domäne im Protein. Die strukturelle Änderung dieser HORMA-Domänen funktioniert in zwei Richtungen – Signal „an“ oder „aus“ –, wodurch sich das Signal dynamisch steuern lässt.

Nach fünfeinhalb Jahren in Dortmund etablierte Faesen schließlich seine eigene Max-Planck-Forschungsgruppe am MPI-BPC. Hier will er erforschen, ob sich die Prinzipien, die er während seiner Zeit als Postdoktorand aufgedeckt hat, in anderen Signalwegen wiederfinden. Um diese Frage zu beantworten, wandte sich Faesen der Autophagie zu – einem Programm, das es Zellen ermöglicht, beschädigte und falsch gefaltete Proteine oder sogar ganze Organellen abzubauen und zu recyceln. Der Proteinkomplex, der die Autophagie bei Säugetieren auslöst, enthält zwei HORMA-Domänen-Proteine. Faesen will untersuchen, ob diese beiden Proteine die gleiche strukturelle Umwandlung vollziehen können wie ihre Verwandten in der Zellteilung. „Wir wollen zum einen die Mechanismen klären, die die Autophagie starten. Darüber hinaus wollen wir den Auslöser kontrollieren können, der bestimmt, ob der Prozess ein- oder ausgeschaltet wird“, erklärt er sein ehrgeiziges Ziel.

Störungen im Recyclingprogramm wurden mit einer Reihe von Krankheiten, darunter neurodegenerative Erkrankungen und Krebs, in Verbindung gebracht. Daher kann die Erforschung des detaillierten Autophagie-Mechanismus dazu beitragen, hochspezifische pharmakologische Wirkstoffe zu identifizieren, die den Prozess günstig beeinflussen. Solche Wirkstoffe wären nicht nur für die Grundlagenforschung, sondern auch für die Therapie menschlicher Erkrankungen von Bedeutung.

Statt die Autophagie in ihrer komplexen zellulären Umgebung zu erforschen, wollen Faesen und sein Team –

derzeit bestehend aus zwei Doktoranden, einem Master-Studenten und einer technischen Assistentin – diese dynamischen Reaktionen aus aufgereinigten Komponenten im Reagenzglas rekonstruieren. Dies erlaubt es den Forschern, alle biochemischen Aktivitäten gezielt zu analysieren und zu manipulieren, den minimalen Satz an Komponenten zu identifizieren, der für eine Reaktion notwendig ist, und letztendlich die zugrundeliegenden Mechanismen aufzudecken. Der Biochemiker verwendet für seine Projekte einen sogenannten Bottom-up-Ansatz: „Das heißt, wir bauen unsere Proteinmaschinen von Grund auf neu, um sie mit einer Kombination aus biochemischen, strukturellen und biophysikalischen Untersuchungen im Detail zu verstehen. Es ist ein iterativer Prozess, bei dem man sich schrittweise annähern muss. Zuerst muss man die beteiligten Proteine identifizieren und zu einem Komplex zusammenfügen. Danach stellt man fest, dass einige notwendige Komponenten fehlen, weil die Prozesse nicht so funktionieren wie in der Zelle. Dann geht man zurück in die Zellen und sucht nach weiteren Komponenten.“

» Ich wollte sehen, wie sich Protein-Maschinen in der lebenden Zelle bewegen. «

Obwohl nicht alles auf Anhieb klappt, liebt Faesen seine Arbeit: „Da ich meinen Forschungsschwerpunkt mit meiner jetzigen Position als Gruppenleiter erneut gewechselt habe, bin ich noch kein Experte für Autophagie. Wenn wir uns Experimente überlegen, lerne ich im Grunde genommen gemeinsam mit meinen Studenten – das ist eine Herausforderung, aber gleichzeitig eine Menge Spaß!“ Und er lebt gerne in Göttingen: „Diese Stadt ist großartig! Es gibt so viele Möglichkeiten zur Zusammenarbeit mit anderen Gruppen, so viel modernste Ausstattung und so viel guten Willen. Was hier heraussticht, ist die fröhliche Atmosphäre.“ Den Umzug nach Göttingen empfand der Niederländer so, als wäre er in seine Heimat zurückgekehrt: „Meine Familie und ich lieben es, überall mit dem Fahrrad hinzufahren und Göttingen ist eine sehr fahrradfreundliche Stadt. Mir gefällt zudem, dass der Ort so international ist und viele junge Leute das Stadtleben bereichern. In Göttingen zu leben und am MPI-BPC zu arbeiten fühlt sich an, als wäre ich zur richtigen Zeit am richtigen Ort!“ (ad)



Alex Faesen (middle) and his Max Planck Research Group Biochemistry of Signal Dynamics. (Photo: ibg)

In the right place at the right time

Since November 2017, Alex Faesen is heading the new Max Planck Research Group *Biochemistry of Signal Dynamics* at the MPI-BPC. In an interview, the graduated engineer told us how he discovered his interest in biochemistry.

Actually, I studied biomedical engineering and learned how to design medical machines,” the Dutch research group leader relates. His lecturer in organic chemistry at Eindhoven University of Technology (the Netherlands) inspired him to try organic chemistry. However, after an internship Faesen quickly realized that it was not his cup of tea. But in the same department, there was a small research group working on proteins. “I do not know exactly why I was drawn to that. Maybe because it was so much different from the other labs at our university,” he tries to reconstruct the premise of his joining the group for his Master’s thesis. “Eventually, I kind of rolled into biochemistry through organic chemistry and that is what I am still at.”

In the small team, Faesen came across a technique that allows to look at the structure of proteins – the tools of our cells – on the level of atoms: X-ray crystallography. “This method was special for me, I had never heard of it before. Atoms are the building blocks of all matter and I found it amazing that X-ray crystallography allows you to see the exact position of every single atom within a molecule,” he recalls. Because he was so intrigued by this technique, Faesen decided to join an X-ray crystallography group at the Netherlands Cancer Institute in Amsterdam, where he spent the next six years working on his doctorate. During this time, he solved the structure of a number of proteins that act like complex machines in the cell and facilitate

biochemical reactions. However, in the end this was not enough for him: "I was really fascinated by X-ray crystallography, but it never told me the whole picture. I looked at the static structure of protein machines, but I wanted to see how these machines move, as they do in a living cell."

For this reason, Faesen accepted a postdoctoral position in Andrea Musacchio's lab at the MPI of Molecular Physiology in Dortmund. Musacchio investigates the molecular basis of how cells divide. In this context, he and his team analyze the dynamic mechanisms of large protein complexes. "That was exactly what I was looking for," Faesen says. "I wanted to find out how all the parts of a protein complex work together and create this unique way of transducing signals."

Proteins can transduce signals by altering their structure

For living cells, it is indispensable that proteins are in the right place at the right time to fulfill their function and transmit their signal. Not only cell division, but also other important biological processes such as the recycling program of the cell or the reaction to DNA damage are essentially regulated by signaling pathways. In many of these, proteins are modified with small functional groups to switch the signal "on" and "off". The mechanism Faesen focused on during his postdoctoral project works differently: It is based on altering the three-dimensional structure of a protein to transmit a signal, made possible by a so-called HORMA domain. The structural conversion of these HORMA domains functions in two directions – signal "on" or "off" – and thus enables dynamic control of signaling.

After five and a half years in Dortmund, Faesen finally joined the MPI-BPC in Göttingen to start his own research group. In his new position, he aims at determining if the principles he revealed during his postdoctoral research are conserved. Together with his team he wants to investigate if proteins with a HORMA domain also play a similar role in other cellular pathways and induce a change in the structure of the protein they belong to.

To address this question Faesen turned his focus on autophagy – a recycling program that enables cells to degrade damaged or misfolded proteins or even whole organelles and to recycle them. The protein complex that initiates autophagy in mammals contains two such HORMA domain proteins. Faesen wants to explore if these proteins can do the same structural switch in autophagy as they can do in cell division. "We do not only want to clarify the mechanisms that initiate autophagy, we also want to be able to control the trigger that dictates whether the process is switched on or off," he explains his ambitious goal.

Impaired autophagy has been implicated in a number of human diseases, such as neurodegenerative disorders and cancer. Therefore, unravelling the detailed mechanism of

this process may inspire the design of highly specific pharmacologic modulators of autophagy, with possible applications not only in basic research, but also in therapy of human diseases.

Instead of examining these processes in their complex cellular environment, Faesen and his team – currently including two PhD students, one Master student, and one technician – aim at biochemically reconstituting these dynamic reactions from purified components in the test tube. This allows the researchers to study and manipulate all biochemical activities specifically, to identify the minimal set of components, and ultimately to reveal the underlying fundamental principles. For his projects, the biochemist uses a so-called bottom-up approach: "Usually, we build macromolecular machines from scratch to understand them in detail using a combination of biochemical reconstitution, structural biology, and biophysical investigations. It is an iterative process, where you have to go back and forth. First, you have to identify the proteins involved, then you start to assemble them into a complex, after that you realize that you are missing some components, because things are not working as they would in the cell. Then you go back into the cells and start searching again."

« I wanted to see
how protein machines move
in the living cell. »

Even if not everything works right away, Faesen loves his job: "As I have again switched my research focus I am not an expert in autophagy yet. When we are setting up experiments, I am basically learning together with my students – which is quite a challenge but also a lot of fun!" Furthermore, he enjoys living in Göttingen: "This city is amazing! There is so much collaboration possible, so much state-of-the-art equipment, and so much good will. What stands out here is the happy atmosphere." From the personal perspective, having arrived in Göttingen felt like coming back home to the Netherlands: "My family and I love to cycle everywhere and Göttingen is a very bicycle-friendly city. I also like that the place is so international and there are many young people adding up to the city life. Living in Göttingen and working at the MPI-BPC feels like I am in the right place at the right time!" (ad)

Fünf Fragen

5 questions to Alex Faesen



(Foto: ibg)

Was fasziniert Sie am meisten an Ihrer Arbeit?

Wir haben einen wirklich inspirierenden Job. Das eigene Projekt von Grund auf zu entwickeln, mit all den Herausforderungen und Entlohnungen, die dies mit sich bringt, ist eine lebensverändernde Erfahrung. Wir arbeiten an den Grenzen des Wissens, wo wir erleben, wie sich neue Theorien und spätere Beweise manifestieren, ohne zu wissen, wohin uns der Weg führen wird. Konkret für mein Fachgebiet versuchen wir zu verstehen, wie sich all diese im Wesentlichen einfachen Proteine in der Zelle selbst zu komplizierten und eleganten molekularen Maschinen zusammenbauen können, ohne dass dafür Köpfe, Hände oder Füße benötigt werden. Diese Maschinen machen das Leben möglich und unglaublich robust. Faszinierend!

What fascinates you most about your job?

We have a truly inspiring job: Building your own project from the ground up while facing all its challenges and rewards is a life-changing experience. We work at the frontier of knowledge, where we see new theories and subsequent proof materialize, without knowing where the path will lead us. More concretely for my scientific field, we try to understand how all these essentially simple proteins in the cell can self-assemble into complicated and elegant molecular machines, without the need of heads, hands, or feet. These molecular machines make life possible and incredibly robust. Fascinating!

Was war der spannendste Moment Ihrer Karriere?

Unsere Arbeit ist bereichernd, aber manchmal auch sehr frustrierend. Für mich sind die aufregenden Momente die bahnbrechenden, hellen Stunden nach den langen, „dunkleren“. Aufregend war es zum Beispiel, meinen ersten Proteinkristall zu züchten und seine Struktur zu lösen, die erste Veröffentlichung, der erste Vortrag auf einer großen Konferenz, der erste Preis, den man gewinnt, oder die Hypothese zu beweisen, die man vor Jahren so kühn aufgestellt hat. Im Moment genieße ich, dass ich meine eigene Forschungsgruppe an einem so inspirierenden Institut leiten kann, was ich mir noch vor zwei Jahren niemals erträumt hätte – und ich kann es immer noch kaum glauben.

What was the most exciting moment in your career?

Our work is rewarding, although sometimes it can be so frustrating. For me, the exciting moments are the bright moments following those long "darker" ones – in my case, for example, growing my first protein crystal and solving its structure, the first paper, the first talk at a big conference, the first prize you win, or proving the hypothesis that you so boldly stated years before. At the moment, I am enjoying the fact that I am heading my own research group at such an inspiring institute, something that I would have never expected even two years back, and I still have trouble believing it sometimes.

Wie tanken Sie nach einem harten Arbeitstag Energie?

Meine Frau und unsere zwei Kinder spielen eine wichtige Rolle, wenn es darum geht, von Zeit zu Zeit von der Arbeit abzuschalten. Oft braucht der Kopf jedoch eine stärkere Ablenkung, um das Kreisen der Gedanken zu unterbrechen. Tatsächlich sind mir die meisten bahnbrechenden Ideen – auch wenn sie im Wesentlichen recht einfach sind – während einer „Auszeit“ gekommen. Als ehrgeiziger Mensch fühle ich mich außerdem zum Leistungssport hingezogen. Während meiner Promotion war ich Turniertänzer und habe an nationalen Wettbewerben teilgenommen. Als Postdoktorand habe ich dann mit dem Radfahren angefangen, sowohl auf der Straße als auch mit dem Mountainbike. Letztes Jahr war ich sogar bei der lokalen *Tour d'Energy* an der Spitze dabei. Ich finde, dass es meiner Arbeit hilft, fit zu sein, und ich glaube fest daran, dass meine berufliche Karriere stark von den Lektionen profitiert hat, die ich während meinen Freizeitaktivitäten gelernt habe.

How do you recharge your batteries after a tough day of work?

My wife and our two kids play an important factor in putting the work aside from time to time. Often, however, the brain needs a stronger distraction to stop the mind from racing. In fact, most breakthrough ideas, although usually quite simple in essence, have come to me during my "down-time". As an ambitious person, I am also naturally drawn to doing sports on a competitive level. During my PhD I was a ballroom dancer and participated in national competitions. During my postdoc I picked up cycling, both road and mountain biking. Last year, I finished in the top of the local *Tour d'Energy*. I find that being fit helps my work and I strongly believe that my professional career has greatly benefitted from lessons I learned during my extra-curricular activities.

Welche andere Tätigkeit könnten Sie sich vorstellen?

Wenn ich wählen müsste, würden wahrscheinlich auch die Berufe Lehrer, Politiker oder Profisportler gut zu mir passen.

If you had to choose a different profession, what would that be?

If I had to choose, perhaps being a teacher, politician, or professional athlete would also fit me quite well.

Welche Begabung hätten Sie gerne?

Sprachen leicht zu lernen wäre toll, aber ich würde mich auch „nur“ mit einem erstaunlichen Gedächtnis begnügen.

Which talent would you like to have?

To easily learn languages would be amazing, but I would also settle for "just" an amazing memory.