

# **Max-Planck-Institut für medizinische Forschung Heidelberg**

## **Geschäftsführender Direktor**

Prof. Dr. Peter H. Seeburg (bis 31. 12. 2002)

Jahnstr. 29  
69120 Heidelberg  
Postfach 103820  
69028 Heidelberg  
Telefon 0 62 21/48 64 96  
Telefax 0 62 21/48 61 10  
E-mail: seeburg@mpimf-heidelberg.mpg.de  
Internet: www.mpimf-heidelberg.mpg.de

## **Wissenschaftliche Mitglieder, Direktoren**

Dr. Winfried Denk · Prof. Dr. Kenneth C. Holmes · Prof. Dr. Bert Sakmann ·  
Dr. Ilme Schlichting (ab 1. 1. 2002) · Prof. Dr. Peter H. Seeburg

## **Weiteres Wissenschaftliches Mitglied**

Prof. Dr. Eckhard Mandelkow

## **Selbständige Nachwuchsgruppen**

*Leiter:* Dr. Dean Madden · Dr. Harald Hutter

## **Mitarbeiter**

Ende 2001 waren insgesamt 225 Mitarbeiter am Institut tätig, darunter  
40 Wissenschaftler und 38 Nachwuchswissenschaftler; dazu kamen  
17 Drittmittelbeschäftigte und 55 Gastwissenschaftler.

## **Forschungsthemen im Überblick**

Entwicklung neuer Methoden in der biologischen Mikroskopie (Denk)  
Molekulare Mechanismen der Muskelkontraktion; Mechanismen nukleotid-  
abhängiger Enzyme; Struktur und physiologische Bedeutung von Komplexen  
des Aktins mit Aktin-bindenden Proteinen; Kreatinkinase; Dynamin, Myosin;  
Struktur von Filamenten des Zellskeletts; Expression und Charakterisierung  
von Proteinen des HIV (Holmes)

Molekulare Grundlagen der interzellulären Signalvermittlung im zentralen und peripheren Nervensystem; molekularer Aufbau transmitter- und spannungsgesteuerter Ionenkanäle und Mechanismen der Regulation ihrer Expression (Sakmann)

Molekularer Aufbau und genetische Regulation glutamatgesteuerter Ionenkanäle im zentralen Nervensystem; Mauslinien mit genetisch manipulierten Glutamatrezeptoren; molekulare Mechanismen für synaptische Plastizität (Seeburg)

Ligandenbindung an Hämproteine, molekularer Mechanismus der Allosterie in Tryptophan-Synthase, Phenolkopplungsmechanismen in der Biosynthese von Vancomycin, Spezifität und Mechanismus von NO-Synthasen, Mechanismus von Zwei-Komponenten-Signalproteinen (Schlichting)

Studium von Genen, die für die Zielfindung von Nervenfortsätzen im Nematoden *C. elegans* von Bedeutung sind (Hutter)

Struktur und Funktion von Ionenkanälen (Madden)

#### *Forschungsgruppenleiter:*

Dr. Rainer Friedrich

Dr. Wolfgang Kabsch

Dr. Eva-Maria Mandelkow

Dr. Dietmar Manstein

Dr. Rolf Sprengel

#### *Emeritierte Wissenschaftliche Mitglieder:*

Prof. Dr. Wilhelm Hasselbach

Prof. Dr. Dr. Hartmut Hoffmann-Berling

Prof. Dr. Dr. Heinz A. Staab

#### *Auswärtige Wissenschaftliche Mitglieder:*

Prof. Dr. Hermann Bujard, Heidelberg

Prof. Dr. Amiram Grinvald,

Rehovot/Israel

Prof. Dr. Herbert Gutfreund, Bristol/UK

#### *Fachbeirat:*

Prof. Dr. Philippe Ascher,

Paris/Frankreich

Prof. Dr. Carl-Ivar Brändén,

Stockholm/Schweden

Prof. Dr. Jean-Pierre Changeux,

Paris/Frankreich

Prof. Dr. Hugh E. Huxley, Waltham/USA

Prof. Dr. Eric R. Kandel, New York/USA

Prof. Dr. Jeff Lichtman, St. Louis/USA

Prof. Dr. Dino Moras,

Illkirch/Frankreich

Prof. Dr. Shigetada Nakanishi,

Kyoto/Japan

Prof. Dr. Stephen J. Smith,

Stanford/USA

Prof. Dr. Robert H. Waterston,

St. Louis/USA

#### **Institutsgeschichte**

Seine Gründung im Jahr 1927 verdankt das Institut der Initiative des Heidelberger Internisten Ludolf v. Krehl, dessen Leitidee es war, die medizinische Grundlagenforschung durch Zusammenarbeit von Klinikern, Physiologen, Chemikern und Physikern in einem Institut zu fördern. Das Institut hat 1930 seine Arbeit mit vier Teilinstituten aufgenommen: Institut für Physik (K. W. Hauser; W. Bothe 1934–1957, Nobelpreis 1954); Institut für Chemie (R. Kuhn bis 1967, Nobelpreis 1938); Institut für Physiologie (O. Meyerhof, Nobelpreis 1922) und Institut für Pathologie (L. v. Krehl).

Nach Krehls Tod 1937 und Meyerhofs Emigration 1938 wurden deren Institute nicht weitergeführt. Erst 1952 wurde das Institut für Physiologie wiedergegründet (H. Rein; ab 1954 H. H. Weber, emeritiert 1966). Aus dem Institut für Physik ging 1958 das MPI für Kernphysik unter der Leitung von W. Gentner hervor. Nach dem Tod von R. Kuhn 1967 übernahm Th. Wieland dessen Institut (die spätere Abteilung Naturstoff-Chemie). Th. Wieland wurde 1981 emeritiert. Aus dem früheren Institut

für Physik sind ebenfalls zwei Abteilungen hervorgegangen: K. H. Hausser (emeritiert 1987) und K. C. Holmes (seit 1968). Die Abteilung Holmes (Biophysik) befasst sich mit der Strukturforschung von Proteinen mit den Methoden von Röntgenstrahlbeugung, Kernresonanzspektroskopie und Elektronenmikroskopie. Die Chemie wurde seit 1976 durch H. A. Staab vertreten, der an organisch-chemischen Molekülen die Strukturabhängigkeit chemischer, physikalischer und biologischer Eigenschaften untersuchte. 1989 gründete B. Sakmann (Nobelpreis 1991) die Abteilung Zellphysiologie. Mit dieser Neuberufung begann eine Neuorientierung des Instituts auf die Erforschung der molekularen und zellulären Grundlagen des Lebens. Sakmanns Hauptinteresse gilt der Nervenzelle, die er mit einer Kombination von Molekularbiologie und mikrophysikalischen Messmethoden wie „Patch clamp“ und Mikrofluorimetrie untersucht. 1996 wurde als Nachfolger von H. A. Staab der Molekular- und Neurobiologe P. H. Seeburg berufen, dessen Arbeiten sich mit den Mechanismen der synaptischen Plastizität im Gehirn befassen. Die Neuausrichtung des Instituts wurde weiterhin durch W. Almers (Abteilung Molekulare Zellforschung) ergänzt, der sich der Erforschung des Membrantransports mit zellbiologischen und mikrophysikalischen Methoden widmete. Er verließ das Institut 1998 für eine Position am Vollum-Institut in Portland/USA. Seit 1. August 1999 gibt es die neue Abteilung Biomedizinische Optik unter der Leitung von Winfried Denk. Eine selbständige Nachwuchsgruppe auf dem Gebiet der Strukturforschung leitet Dean Madden. Eine zweite selbständige Nachwuchsgruppe zur Neurogenetik von *C. elegans* wird von H. Hutter geleitet. Die gezielte Ausrichtung des Instituts auf die molekulare und zell-

luläre Basis aller Lebensprozesse gewährleistet eine verstärkte Zusammenarbeit zwischen den Abteilungen.

Am 1. 1. 2002 nahm die fünfte Abteilung „Biomolekulare Mechanismen“ unter der Leitung von Ilme Schlichting, der ersten weiblichen Direktorin am Institut, ihre Arbeit auf.

### **Abteilung Biomedizinische Optik**

*Direktor: Dr. Winfried Denk*

#### **Arbeitsgebiete**

Optische Methoden zur Erforschung des intakten Nervensystems. Weiterentwicklung der hoch auflösenden Multiquanten-Fluoreszenzmikroskopie zur Erforschung der biochemischen Rechengänge in den dendritischen und axonalen Ausläufern von Nervenzellen und zur Beobachtung von Aktivität in Populationen von Neuronen, die mit genetisch kodierten Sensoren versehen worden sind. Adaptive Optik zur Verbesserung der Auflösung und Gewebsdurchdringung. Suche nach neuen molekular-optischen Sensoren und Aktuatoren. Methoden zur optischen Schnittbildung bei der Anwendung der spannungsabhängigen Farbstoffe im intakten Gehirn.

### **Abteilung Biomolekulare Mechanismen**

*Direktorin: Dr. Ilme Schlichting  
(ab 1. 1. 2002)*

#### **Arbeitsgebiete**

Zur Beschreibung eines molekularen Reaktionsmechanismus eines Enzyms oder Proteins müssen neben dem zeitlichen Ablauf der Reaktion auch die Raumstrukturen der Aus-

gangs- und Endzustände sowie die aller Zwischenstufen bekannt sein. Letztere kristallographisch zu bestimmen, ist aufgrund der großen Kluft zwischen der üblicherweise nur sehr kurzen Lebensdauer von Intermediaten einerseits und der langen Messzeit andererseits meist nicht ohne weiteres möglich. Ein großer Teil unserer Arbeit besteht daher darin, Wege zu finden, Reaktionen in Kristallen schnell, schonend und gleichmäßig zu starten, Nachweismethoden zu etablieren, mittels derer die Umwandlung der Reaktanden im Kristall verfolgt werden können und die Intermediate lange genug für die Datensammlung zu stabilisieren. Mittels dieser ‚kinetischen Kristallographie‘ untersuchen wir Modellsysteme von Enzymfamilien, wie etwa die Häm-Thiolat-Enzyme P450 und NO-Synthase.

### Abteilung Biophysik

*Direktor: Prof. Dr. Kenneth C. Holmes*

### Arbeitsgebiete

Molekulare Mechanismen der Muskelkontraktion. Struktur und physiologische Bedeutung der Muskelproteine. Myosin, Aktin und Komplexe des Aktin mit interagierenden Proteinen. – Kleine G-Proteine und ihre Bedeutung für die Dynamik des Zellskeletts. Identifizierung und Charakterisierung von *Dictyostelium discoideum*-Proteinen, die die enzymatische Aktivität von Rac und Rab regulieren. – Charakterisierung von Vesikeltransport und Endozytose in *D. discoideum*. Strukturelle und funktionelle Untersuchung von Dynamin. – Aufklärung der Wirkungsweise von mechanistisch interessanten Enzymen im Hinblick auf die Entwicklung neuer Medikamente: „Induced-fit“-Mechanismus von UDP-N-Acetylglucosa-

min-enolpyruvyl-transferase (MurA), Metallabhängigkeit der Peptid-Deformylase, „Energy-shuttle“-Kreislauf der Creatin-Kinase, Radikal-Mechanismus der Pyruvat-Format-Lyase. – Methodische Schwerpunkte: Röntgenstrukturanalyse von Proteinkristallen und Faserproteinen, zeitaufgelöste Röntgenbeugung mithilfe von Synchrotronstrahlung, Elektronenmikroskopie und rechnerische Bildverarbeitung, Klonieren und Exprimieren von Genprodukten in *Dictyostelium discoideum* zum Zwecke der Strukturbestimmung, schnelle Kinetik enzymkatalysierter Reaktionen, gene targeting, total internal reflection fluorescence microscopy, single molecular imaging.

### Aktueller Forschungsschwerpunkt

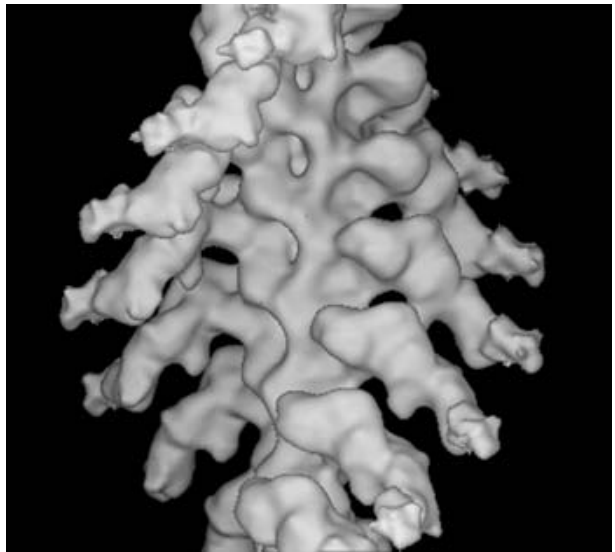
*Die Struktur des Aktin-Myosin-Komplexes: Folgerungen für den Mechanismus der Muskelkontraktion*

Die Interaktion von Myosin und Aktin als grundlegender Mechanismus der Muskelkontraktion dient auch noch heute – nach Jahrzehnten intensiver Forschung – als Modellsystem für die Funktionsweise molekularer Motoren. Dabei ist schon lange bekannt, dass die Interaktion dieser Proteine unter Umsetzung des Nucleotids ATP in ADP und P<sub>i</sub> Kräfte im Piko-Newton-Bereich erzeugen kann. Ebenso sind gewisse Konformationsänderungen ultrastrukturell beobachtbar und wurden schon lange im Querbrückenmodell beschrieben. Damit wurde ein phänomenologisches Modell der Krafterzeugung entwickelt („*swinging crossbridge model*“ mit dem „*powerstroke*“ als eigentlich krafterzeugender Konformationsänderung).

Natürlich sind solche phänomenologischen Modelle nicht ausrei-

chend für eine funktionelle Beschreibung des molekularen Vorgangs. Hierzu sind vielmehr hoch aufgelöste Molekülstrukturen der Einzelproteine und der Interaktionskomplexe nötig, die eine detaillierte Beschreibung der biochemischen Reaktionsschritte innerhalb des Querbrückenzyklus liefern.

Aus diesem Grund wurden Kristallstrukturen der Myosin-Motordomäne in verschiedensten Nukleotidzuständen ermittelt und die so erhaltenen Myosinstrukturen in möglichen Funktionsmodellen angeordnet. Da allerdings keine Kristalle des Komplexes von Myosin mit dem Reaktionspartner Aktin verfügbar sind, bietet letztlich nur die elektronenmikroskopische Bildgebung des Komplexes einen direkten Zugriff auf dessen Struktur. Als Untersuchungsobjekt verwenden wir dabei filamentöses Aktin, das mit der Myosin-Motordomäne im nukleotidfreien Rigorzustand „dekoriert“ wird. Das entstehende helikale Untersuchungsobjekt zeichnet sich durch eine hoch geordnete Struktur aus. Unter Verwendung verschiedener neuer Methoden wie z. B. spektral gefilterter Bildgebung, der Anwendung der Einzelpartikel-Bildverarbeitung auf ein helikales Objekt und die Bestimmung der Orientierung der helikalen Filamente mittels statistischer Verfahren konnte jetzt eine wirklich hoch aufgelöste 3D-Struktur des Rigor-Komplexes er-



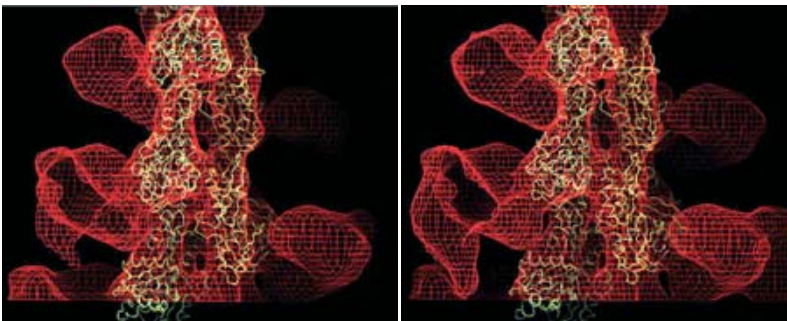
halten werden. **Abbildung 1** zeigt einen Ausschnitt aus dem helikalen Komplex in einer Oberflächendarstellung.

Ein erster Test für die Qualität der jetzt rekonstruierten Dichte des Molekülkomplexes ist ein Vergleich mit der bekannten Struktur des F-Aktins. Wird das verfügbare Aminosäuremodell in die Dichtekarte eingepasst, so ergibt sich eine – für den betrachteten Auflösungsbereich – perfekte Übereinstimmung, wie in der Stereorepräsentation der **Abbildung 2** deutlich wird.

In einem Anfang der 90er-Jahre entwickelten quasimolekularen Mo-

**Abb. 1:** Modell des Komplexes von filamentösem F-Aktin (zentrale Achse, vgl. Abb. 2) und Myosin-Molekülen bei einer Strukturauflösung von etwa 18 Å. Gezeigt ist eine Volumendarstellung einer rekonstruierten Wiederholungsperiode von 38,5 nm des helikalen Komplexes.

**Abb. 2:** Stereobilder des molekularen Modells des filamentösen F-Aktins eingebettet in das rekonstruierte Volumen des Aktin-Myosin-Komplexes (vgl. Abb. 1). Ein Startmodell des molekularen Modells war früher bereits mittels Röntgendiffraktion an orientierten Aktin-Gelen bestimmt worden. Mit der nunmehr vorliegenden elektronenmikroskopischen Moleküldichte konnte das F-Aktin-Modell weiter verfeinert werden und zeigt neue Details der intermolekularen Wechselwirkung.



**Abb. 3:** Vergleich des originalen kristallographischen und eines entsprechend den neuen experimentellen Daten modifizierten molekularen Modells des Myosins. Die Abbildungen zeigen eine Ansicht des Komplexes entlang der Achse des F-Aktins (gelbe Markierung in (a)). Die Myosin-Modelle entsprechen in (a) dem nukleotidfreien Zustand, wie er bereits röntgenkristallographisch beschrieben wurde (Modell in Cyan) sowie einem modifizierten Modell in (b). Bei der starken Bindung von Myosin an Aktin zeigt ein Teil des Moleküls eine Konformationsänderung (grüner Molekülanteil, der Rest des Moleküls (gelb) bleibt unverändert). Wesentlich bei dieser beobachteten Konformationsänderung ist das Öffnen der Nukleotidbindungstasche des Myosins (Pfeil in (b)).

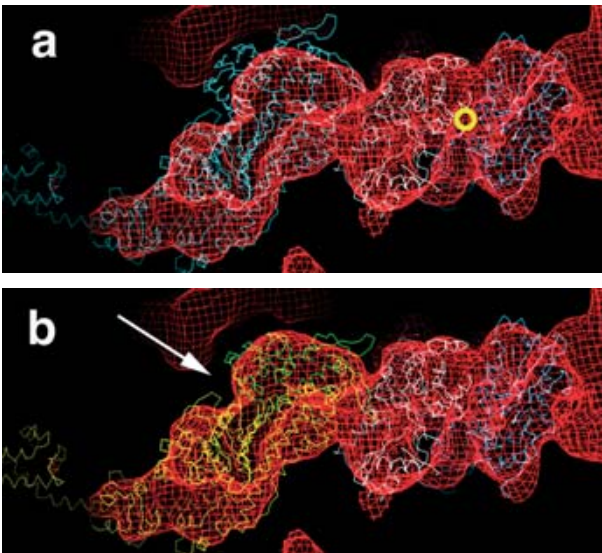
dell war offensichtlich, dass die Kristallstrukturen der Einzelmoleküle nicht unverändert in die Komplexstruktur eingehen konnten. Die damals verfügbare Strukturauflösung reichte aber nicht aus, um weitere Aussagen zu treffen.

Mit der jetzt rekonstruierten, in **Abbildung 1** gezeigten Komplexstruktur lassen sich die quasiautomaten Modelle der Einzelkomponenten neu in ein Komplexmodell einpassen. Wie erhofft können dabei spezifische Konformationsänderungen beobachtet werden, die wichtige Hinweise auf die Funktionsweise des molekularen Motors Myosin geben.

Das auffälligste Detail der Modelle ist in **Abbildung 3** illustriert: Lässt man einen *least-squares*-Algorithmus die Position der besten Übereinstimmung zwischen Molekülen und rekonstruierter Dichte finden, so ergibt sich für unmodifizierte Kristallmodelle eine Situation, wie sie in **Abbildung 3 a** dargestellt ist. Generell ergibt sich ein Modell, das sich in vielen Bereichen sehr gut in die angebotene Dichte einpasst. Für den Bereich der Myosin-Motordomäne, der mit

dem Aktin in Wechselwirkung tritt und die Aktin-Bindungsfläche mit der Nukleotidbindungsstelle im Myosin verbindet, wird allerdings eine deutliche Diskrepanz zwischen Modell und Dichte beobachtet. Bei diesem Bereich handelt es sich um die so genannte Myosin 50kD *upper domain*. Erlaubt man dem molekularen Modell eine gewisse Strukturänderung, so findet der Suchalgorithmus eine wesentlich bessere Übereinstimmung, wie sie in **Abbildung 3 b** dargestellt ist. Die beobachtete Konformationsänderung besteht in der Rotation einer strukturellen Untereinheit der *upper domain*, so dass die Motordomäne eine wesentlich kompaktere, größere Bindungsfläche für das Aktin anbietet. Gleichzeitig öffnet sich eine Struktur an der Oberfläche der Motordomäne, die wir als Nukleotid-Bindungsstelle des Myosins identifizieren konnten.

Die Interpretation der modifizierten Struktur liefert weit reichende Hinweise auf die Funktionsweise des Aktin-Myosin-Komplexes, dabei speziell auf den Übergang des Komplexes in seine krafterzeugende, stark gebundene Form, wie sie durch den Rigor-Komplex visualisiert wird. Die jetzt beobachtete Öffnung der Nukleotidbindungsstelle steht im Kontrast zu den geschlossenen Formen, wie sie bisher in allen Kristallstrukturen vorliegen. Damit folgt ein sehr suggestiver Ablauf der Reaktionsereignisse bei der Krafterzeugung: Bindet die Motordomäne mit den immer noch gebundenen Reaktionsprodukten ADP und  $P_i$  der Nukleotidhydrolyse an das F-Aktin, so bildet sich zunächst ein schwach gebundener Komplex aus. Die Bindung an Aktin induziert nun die Rotation der 50kD-Substruktur, die ihrerseits ein Signal an die Nukleotidbindungsstelle liefert. Es ist leicht vorstellbar, dass die neue Koordination des Nukleotids in der Bindungsstelle deren Affinität zu



den Reaktionsprodukten ändert und diese so den Komplex verlassen können. Dieses Ereignis hat dann weitere Konformationsänderungen innerhalb der Motordomäne zur Folge, die letztlich zu den bereits beschriebenen, in den Kristallstrukturen des isolierten Myosins beobachteten Rotationen der Konverterdomäne und des Myosin-Hebelarms führen.

Das Neue in unserem Modell ist die Beobachtung eines Mechanismus für die Koppelung der Änderungen an der Nukleotidbindungsstelle mit der Bindung des Myosins an Aktin. Dabei bleiben allerdings die zeitlichen Abläufe der Ereignisse weiterhin unbestimmt. Dies liegt in der Natur unserer Untersuchungen, die – zumindest im Augenblick – nur den Endzustand des Wechselwirkungskomplexes beschreiben können. Die Extrapolation der Strukturänderungen aus den einzelnen Kristallstrukturen und dem jetzt verfügbaren Rigor-Komplex ergeben zwar ein schlüssiges Bild der Reaktionsabläufe, alternative molekulare Details bleiben aber bei der jetzt verfügbaren Strukturauflösung weiterhin ununterscheidbar. Weitere Arbeiten am Aktin-Myosin-Komplex mit verbesserten Mikroskopen werden aber in naher Zukunft 3D-Strukturdaten mit einer Auflösung von besser als 10 Å verfügbar machen. Mit solchen Daten werden weitere Details der Aminosäurekette sichtbar werden, so dass dann wohl der Reaktionsanteil des *Powerstrokes* innerhalb des Querbrückenzyklus endgültig beschrieben werden kann.

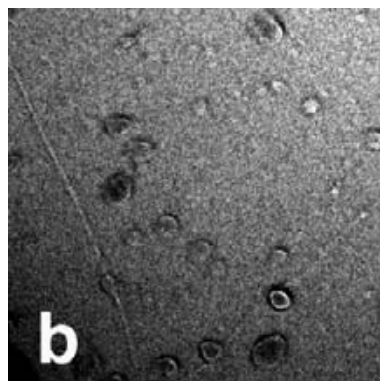
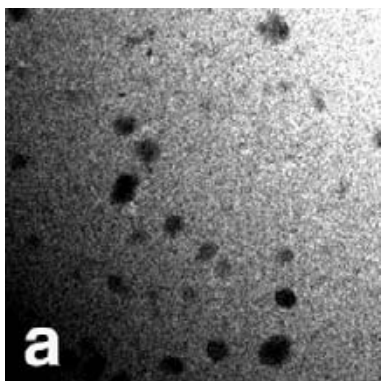
Nach der Diskussion all der beschriebenen Details bleibt die berechnete Frage, wieviel mehr an Information wir danach noch benötigen, um den Mechanismus des Aktin-Myosin-Motorsystems komplett zu beschreiben. Und gekoppelt damit stellt sich auch die Frage, mit welchen Methoden in Zukunft die noch wünschens-

werte Information gesammelt werden kann.

Unter vielen Aspekten erscheinen uns dabei aus heutiger Sicht zwei Fragenkomplexe noch völlig unbeantwortet: Zum Einen ist die Struktur des „*weak binding complex*“ zwischen Myosin und Aktin, also der kinetisch sehr klar beschriebene, nicht kraft-erzeugende Bindungszustand der Proteine (Aktin · Myosin · ADP · P<sub>i</sub>) in seiner Struktur weiterhin völlig unbekannt. Die Isomerisierung zwischen schwach und stark gebundenem Zustand spielt aber eine wesentliche Rolle für die Geschwindigkeit innerhalb des Querbrückenzyklus. Ebenso bestimmt die Struktur des schwach gebundenen Zustands für prozessive Myosine, d. h. an einem Aktinfilament kontinuierlich entlanglaufende Myosine, die Ausbildung des nächsten, vorwärtsgerichteten Schrittes des Motormoleküls. Zum Anderen ist die Rolle des Aktinfilaments bei der Krafterzeugung sehr schlecht untersucht. Ob es sich hierbei um ein – mehr oder weniger – starres Gerüst für das Angreifen des eigentlichen Motorproteins Myosin handelt, oder ob erst spezifische Konformationsänderungen in der Struktur des filamentösen Aktins die Krafterzeugung erlauben, kann derzeit noch nicht entschieden werden.

Damit sind wieder Komplexe zwischen Aktin und Myosin die Objekte der notwendigen Untersuchungen. Im Gegensatz zum Rigor-Komplex handelt es sich aber dieses Mal nicht notwendiger Weise um hoch geordnete helikale Strukturen. Erste Ergebnisse anderer Labors zeigen variable Aktin-Strukturen, die mittels Varianzanalysen elektronenmikroskopischer Aufnahmen gefunden wurden. Natürlich hängen die Ergebnisse solcher Analysen sehr stark vom Kontrast des Objektes in der mikroskopischen Aufnahme ab, d. h. also allgemein von der Signalstärke.

**Abb. 4:** Erste experimentelle Realisierung der Phasenplatte vom Zernike-Typ für die Cryo-Elektronenmikroskopie biologischer Proben. Abbildung (a) zeigt eine typische elektronenmikroskopische Hellfeld-Aufnahme (ohne Phasenplatte) einer vitrifizierten Suspension von filamentösem F-Aktin. Die Aufnahmebedingungen sind mit dem so genannten „Scherzer-Fokus“ so gewählt, dass eine maximale Strukturauflösung erreichbar wäre, leider zeigen biologische Proben dabei aber nahezu keinen Kontrast. Dagegen sind in der Aufnahme mit Phasenplatte (b) die Aktin-Filamente ohne weiteres zu erkennen. Sie sind so einer nachfolgenden Bildverarbeitung zugänglich.



Um in Zukunft auch bei der Analyse von nichtperiodischen Objekten 3D-Rekonstruktionen mit möglichst hoher Strukturauflösung zu erhalten, haben wir in der letzten Zeit neue, noch weiter verbesserte Abbildungsmöglichkeiten nativer Proteinproben im Elektronenmikroskop untersucht. **Abbildung 4** zeigt am Beispiel von Aktin-Filamenten eingebettet in vitrifiziertem Eis, in welchem Maße der Objektkontrast durch die Verwendung einer neu entwickelten Phasenplatte für die Transmissions-Elektronenmikroskopie verstärkt werden kann. Diese ersten Ergebnisse bestärken uns in der Erwartung, dass sehr bald auch modifizierte Aktinstrukturen und unregelmäßig mit Myosin dekoriertes F-Aktin mit hoher 3D-Auflösung rekonstruierbar sein werden (Holmes, Schröder, Angert, Jahn, Bele).

#### **Abteilung Molekulare Neurobiologie**

*Direktor: Prof. Dr. Peter H. Seeburg*

#### **Arbeitsgebiete**

Mechanismen und genetische Kontrolle der Plastizität erregender Synapsen im zentralen Nervensystem. Zellspezifische und konditionale

Steuerung der Expression von Schlüssel molekülen für synaptische Reizleitung, insbesondere ionotroper Glutamatrezeptoren, auch in mutierter Form, mittels transgener Techniken in der Maus. Einfluss synaptischer Plastizität auf das Lernverhalten von Mäusen. Physiologische Bedeutung der RNA-Editierung durch Adenosindeaminierung. Zelluläre Änderungen im Gehirn in genetisch regulierbarem Epilepsiemodell in der Maus. Beobachtung aktivitätsbedingter Dynamik von GFP-markierten synaptischen Proteinen im Gehirn der Maus mit optischen Verfahren (in Zusammenarbeit mit den Abteilungen „Zellphysiologie“ und „Biomedizinische Optik“).

#### **Abteilung Zellphysiologie**

*Direktor: Prof. Dr. Bert Sakmann*

#### **Arbeitsgebiete**

Molekulare Grundlagen der interzellulären Signalvermittlung im zentralen und peripheren Nervensystem. Molekularer Aufbau transmitter- und spannungsgesteuerter Ionenkanäle und Mechanismen der Regulation ihrer Expression.



### **Selbständige Nachwuchsgruppe Ionenkanalstruktur**

*Leiter: Dr. Dean R. Madden*

#### **Arbeitsgebiete**

Struktur und Funktion von ligandenaktivierten Ionenkanälen, Vermittlern von interzellulären Signalen im Zentralen Nervensystem. Wir untersuchen die Struktur von Glutamat-rezeptoren und von ihren Ligandenbindungsdomänen mithilfe von Elektronenmikroskopie und Röntgenkristallographie. Gleichzeitig charakterisieren wir die Bindung von Agonisten und die damit verbundenen Strukturänderungen mit spektroskopischen und biochemischen Methoden. Durch diese komplementären Einsätze möchten wir die Aktivierung und Desensibilisierung von GluR auf molekularer Ebene verstehen. Protein für diese Arbeiten wird in einem Insektenzellsystem überexprimiert und anschließend aufgereinigt.

### **Selbständige Nachwuchsgruppe Entwicklungsgenetik des Nervensystems**

*Leiter: Dr. Harald Hutter*

#### **Arbeitsgebiete**

Identifizierung und Studium von Genen im Nematoden *Caenorhabditis elegans*, die eine bedeutende Rolle bei der axonalen Wegfindung und synaptischen Zielerkennung spielen. Dies beinhaltet insbesondere die molekulare und phänotypische Analyse von Mutanten mit entsprechenden Defekten im Nervensystem, die im Labor neu isoliert wurden. In einem komplementären Ansatz werden aus dem

mittlerweile vollständig sequenzier-ten Genom interessante neue Genfamilien auf eine mögliche Rolle bei der Entwicklung der Verschaltung des Nervensystems hin untersucht.

### **Arbeitsgruppe Dr. Thierry Soldati (bis 31.7.2001)**

#### **Arbeitsgebiete**

Funktionen ungewöhnlicher Myosine als molekulare Motoren und Bedeutung für intrazelluläre Transportprozesse, molekulare Wechselwirkungen und Integration in Signaltransduktion-Kaskaden.

### **Em. Wissenschaftliche Mitglieder**

#### **Prof. Dr. Wilhelm Hasselbach**

#### **Arbeitsgebiete**

Zellkalzium: Transport und Freisetzung.

#### **Professor Dr. Dr. H. A. Staab**

#### **Arbeitsgebiete**

Untersuchungen der Strukturabhängigkeit chemischer, biochemischer und physikalischer Eigenschaften organisch-chemischer Verbindungen; komplexe Synthese von Modellverbindungen für die Untersuchung spezifischer Struktur-Eigenschafts-Beziehungen. Ein Schwerpunkt der Forschungsarbeiten liegt in dem Gebiet der Synthese, Strukturaufklärung und der Untersuchung der Elektro-Übertragungen in Modellsystemen zur biologischen Photosynthese.

