

Max-Planck-Institut für medizinische Forschung Heidelberg

Geschäftsführender Direktor

Prof. Dr. Kenneth C. Holmes (bis 31. 12. 2000)
Prof. Dr. Peter H. Seeburg (ab 1. 1. 2001)

Jahnstr. 29
69120 Heidelberg
Postfach 10 38 20
69028 Heidelberg
Telefon 0 62 21/48 62 71
Telefax 0 62 21/48 64 37
E-mail: sekr@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
Prof. Dr. Peter H. Seeburg

Weiteres Wissenschaftliches Mitglied

Prof. Dr. Eckhard Mandelkow

Selbständige Nachwuchsgruppen

Leiter: Dr. Dean Madden · Dr. Harald Hutter

Mitarbeiter

Ende 2000 waren insgesamt 198 Mitarbeiter (einschließlich der Drittmittelbeschäftigten) am Institut tätig, darunter 46 Wissenschaftler; dazu kamen im Berichtsjahr 44 Nachwuchs- und 33 Gastwissenschaftler.

Forschungsthemen im Überblick

Entwicklung neuer Methoden in der biologischen Mikroskopie (Denk)
Molekulare Mechanismen der Muskelkontraktion; Mechanismen nukleotidabhängiger 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)

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. Wolfgang Kabsch

Dr. F. Jon Kull

Dr. Dietmar Manstein

Emeritierte Wissenschaftliche Mitglieder:

Prof. Dr. Wilhelm Hasselbach

Prof. Dr. Karl H. Hausser

(gestorben 11. 2. 2001)

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. Dennis W. Choi, St. Louis/USA

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. 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. Hausser; 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 Naturstoffchemie). 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 Strukturerrforschung 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 Strukturerrforschung 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 zelluläre Basis aller Lebensprozesse gewährleistet eine verstärkte Zusammenarbeit zwischen den Abteilungen.

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 Rechenvorgänge 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 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-discoidium*-Proteinen, die die enzymatische Aktivität von Rho-p21 regulieren. – Charakterisierung von Vesikeltransport und Endozytose in *D. discoidium*. 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 Expressieren von Genprodukten in *Dictyostelium discoideum* zum Zwecke der Strukturbestimmung, schnelle Kinetik enzymkatalysierter Reaktionen, gene targeting, total internal reflection fluorescence microscopy, single molecular imaging.

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 in der Maus von Schlüssel molekülen für synaptische Reizleitung, insbesondere ionotroper Glutamatrezeptoren in mutierter Form, mittels transgener Techniken. Einfluss synaptischer Plastizität auf das Lernverhalten von Mäusen. Physiologische Bedeutung der RNA-Editierung durch Adenosindeaminierung.

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 Glutamatrezeptoren 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 Ansätze möchten wir die Aktivierung und Desensibilisierung von GluR auf molekularer Ebene verstehen. Protein für diese Arbeiten wird in einem Insektenzellensystem überexprimiert und anschließend aufgereinigt. Die kristallographische Strukturbestimmung an einer H⁺-ATPase der P-tyr-Familie stellt ein zweites Projekt dar. Diese ATPasen sind für den Aufbau und für die Aufrechterhaltung von transmembranen Ionengradienten verantwortlich, die für eine Vielzahl physiologischer Prozesse essenziell sind (z. B. Signale im Nervensystem).

Aktueller Forschungsschwerpunkt

Molekularer Aufbau und Funktion von Glutamatrezeptoren

Die Komplexität unseres Denkens und Verhaltens basiert auf der steuerbaren Kommunikation zwischen Nervenzellen. Diese Kommunikation

findet typischerweise an Synapsen statt – Stellen, wo sich die Zellmembranen von einer „Sender“- und einer „Empfänger“-Zelle nähern. Hier können vom Sender ausgeschüttete chemische Botenstoffe durch den synaptischen Spalt zum Empfänger hin diffundieren, wo sie von entsprechenden Rezeptorproteinen in der Zellmembran erkannt werden. So können Reize den räumlichen Abstand zwischen benachbarten Zellen überspringen. Durch steuerbare Eigenschaften der Rezeptorproteine wird die Art und Stärke der Antwort bestimmt. Eine zusätzliche Steuerung der synaptischen Antwort wird durch Wechselwirkungen zwischen den Rezeptoren und anderen Proteinen bewirkt, die die Anzahl und Position der Rezeptoren in der Zellmembran beeinflussen.

Ziel unserer Forschung ist es, Mechanismen der Aktivierung und Steuerung eines solchen Rezeptors auf molekularer Ebene zu verstehen. Sehr viele neuronale Rezeptoren sind Ionenkanäle, die aus mehreren Untereinheiten bestehen und nach folgendem Schema arbeiten: Im Ruhezustand ist der Kanal geschlossen. Nach Bindung des Botenstoffs öffnet sich eine Pore im Kanal, so dass Ionen durchfließen können. Der Kanal desensibilisiert dann, d. h. die Pore schließt sich rasch wieder, auch wenn der Botenstoff weiterhin vorhanden ist. Der transiente Ionenfluss erzeugt ein elektrisches Signal, das von der Empfänger-Zelle intern weiterverarbeitet werden kann. Die Übergänge zwischen den verschiedenen Funktionszuständen dieser Kanäle werden durch Strukturänderungen – auch Konformationsänderungen genannt – innerhalb und zwischen einzelnen Untereinheiten bewirkt. Um die Grundlagen seiner Funktion zu verstehen, müssen wir deshalb den molekularen Aufbau des Rezeptorkomplexes entschlüsseln.

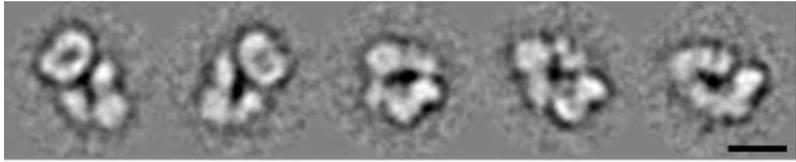
Weiterhin ist ein solcher struktureller Einblick Voraussetzung für ein Verständnis der regulatorischen Wechselwirkungen mit anderen Proteinen.

Als Versuchsobjekt haben wir uns eine Subfamilie der ionotropen Glutamatrezeptoren (GluR) ausgesucht, die eine charakteristisch hohe Affinität für den synthetischen Liganden AMPA besitzt und dessen Mitglieder daher als AMPA-Rezeptoren bezeichnet werden. Diese Ionenkanäle werden *in vivo* von Glutamat aktiviert und sind wesentlich für die Übermittlung erregender Signale im zentralen Nervensystem. Ein großer experimenteller Vorteil der AMPA-Rezeptoren ist es, dass sie molekularbiologisch in lösliche Domänen zerlegt werden können, die ihre Funktion beibehalten. Diese Eigenschaft ist fast einzigartig unter den neuronalen Ionenkanälen und erlaubt uns den Einsatz von komplementären Techniken zur Strukturbestimmung.

Das Hauptproblem der strukturellen Arbeiten am AMPA-Rezeptor ist, dass es anders als beim Acetylcholinrezeptor keine natürliche Quelle für die zur Strukturbestimmung notwendigen Mengen von homogenen Glutamatrezeptoren gibt. Gehirnpreparationen enthalten ein Gemisch von Rezeptoren in geringen Mengen und mit einer unbekannt und variablen Zusammensetzung der Untereinheiten, die auch durch den Einsatz von Antikörpern nicht verbessert werden kann. Daher waren wir gezwungen, AMPA-Rezeptoren mithilfe der Gentechnologie herzustellen, was mit einem klonierten AMPA-Rezeptor aus der Ratte gelungen ist. Eine Untereinheit wird in Insektenzellen exprimiert, wo sie funktionelle homomere Ionenkanäle bildet. Diese Kanäle werden in reiner Form isoliert.

Ein weiteres Problem ist, dass der Rezeptor wie alle Membranproteine notwendigerweise ein biochemisches

Abb. 1: Verschiedene Ansichten eines AMPA-Rezeptors. Homomere Rezeptorkomplexe, bestehend aus der GluRB-Untereinheit, sind in Uranylacetat eingebettet, so dass sie als helle Bereiche auf einem dunkleren Hintergrund gesehen werden. Dunkle Bereiche inmitten des Proteinmoleküls entsprechen Hohlräumen, die mit Kontrastmittel gefüllt sind und die für die Porenbildung wichtig sein können. Längliche (z. B. links) und rundlichere Bilder (z. B. Mitte) entsprechen Ansichten senkrecht bzw. parallel zur Längsachse des Moleküls. Um das Rauschen im Einzelbild zu minimieren und eine genauere Darstellung zu erhalten, wurden mehr als 10 000 Einzelbilder nach Ähnlichkeit in 155 Klassen sortiert und die Bilder jeder Klasse dann gemittelt. Fünf repräsentative gemittelte Ansichten sind gezeigt. Balken = 10 nm.



Zwitterwesen ist. Die dem Wasser zugewandten Teile der Proteine sind hydrophil, die dem Membraninneren zugewandten Teile sind dagegen hydrophob. Die Anwendung von Detergenzien, um die hydrophoben Bereiche mit einer wasserlöslichen Oberfläche zu versehen, kann zur Destabilisierung der Struktur führen und erfordert daher besondere biochemische Vorsicht. Wir haben nun für die Solubilisierung und Aufreinigung der Kanäle Bedingungen identifiziert, die die oligomere Zusammensetzung und die Ligandenbindungsaktivität der Kanäle erhalten. Das Molekulargewicht der isolierten Kanäle zeigt, dass sie aus vier Untereinheiten bestehen.

Im Elektronenmikroskop sehen wir verschiedene Ansichten (**Abb. 1**) eines länglichen Moleküls (**Abb. 2**) mit einer Länge von ~ 17 nm und einem Querschnitt von $\sim 11 \times 14$ nm. Im Innern des Proteins befinden sich wassergefüllte Hohlräume, die für die Porenbildung wichtig sein können. Obwohl die einzelnen Untereinheiten bei dieser räumlichen Auflösung

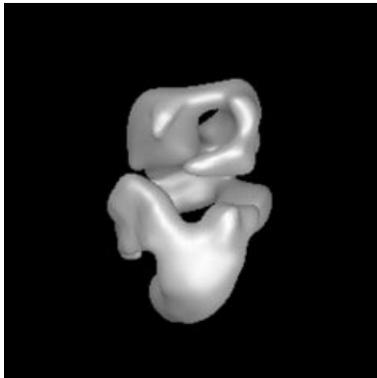
nicht identifiziert werden können, können wir jetzt funktionell wichtige Stellen (z. B. die Ionenpore) durch Zugabe von Antikörpern mit definierten Bindungsstellen markieren. Eine wesentlich bessere Auflösung erwarten wir durch elektronenmikroskopische Untersuchungen an gekippten Präparaten, aus denen man ergänzende Ansichten gewinnen wird.

Für ein detailliertes Verständnis der AMPA-Rezeptoren ist aber die elektronenmikroskopische Analyse einzelner Proteinmoleküle nicht ausreichend, weil das Sichtbarmachen gleichzeitig eine schädliche Bestrahlung mit Elektronen erfordert. Damit sind Elektronendosis und räumliche Auflösung zwangsläufig begrenzt.

Um diese Begrenzung zu umgehen, verfolgen wir zwei Strategien. Zum einen versuchen wir, das Protein zweidimensional zu kristallisieren, um es dann mit Hilfe der Elektronenkristallographie zu studieren. Mit der Anzahl symmetrieverwandter Partikel steigt der Informationsgehalt einer elektronenmikroskopischen Aufnahme bei gleicher Dosis, so dass diese Methode im Prinzip die Möglichkeit einer Strukturbestimmung bei fast atomarer Auflösung bietet. Unser Expressionssystem liefert erstmals die für diese Versuche erforderlichen Mengen von AMPA-Rezeptoren in der notwendigen biochemischen Qualität.

Der zweite Ansatz folgt dem Prinzip *divide et impera*. Obwohl eine Röntgenstrukturanalyse des vollständigen Rezeptors wegen noch höheren Proteinbedarfs nicht möglich ist, können wir diese Technik bei den zwei extrazellulären Domänen anwenden,

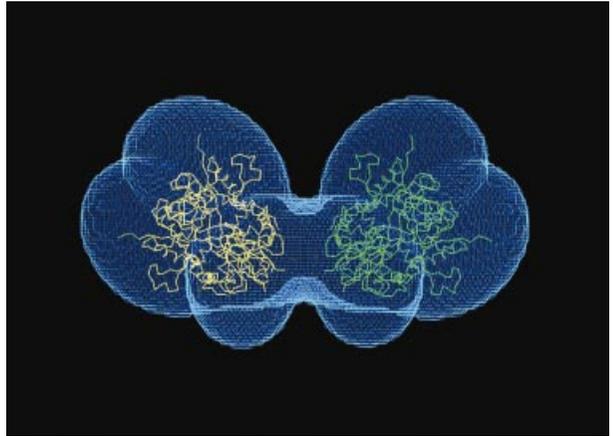
Abb. 2: Modell eines AMPA-Rezeptors mittels Rückprojektion aus den verschiedenen Ansichten bei einer Auflösung von ca. 25 Å. Gezeigt wird eine Seitenansicht des Moleküls (11×17 nm).



von denen eine für die Glutamatbindung verantwortlich ist. Zusammen machen diese Domänen fast 80% der Masse eines Rezeptors aus. Wie oben erwähnt, können sie – getrennt oder zusammen – in funktioneller Form in Insektenzellen hergestellt werden, und zwar in Mengen, die eine dreidimensionale Kristallisation erlauben. Kristallographische Untersuchungen am Kern einer solchen Domäne haben bereits gezeigt, dass sie aus zwei globulären Hälften besteht, zwischen denen sich ein Spalt befindet. Glutamat bindet in diesem Spalt und begünstigt die Schließung des Spalts, so dass sich die zwei Teildomänen nähern.

Die strukturellen Veränderungen in der isolierten ligandenbindenden Domäne sind damit zwar bekannt. Um jedoch zu verstehen, wie diese Veränderungen eine Öffnung der Ionenpore bewirken, müssen die Wechselwirkungen zwischen Domänen und Untereinheiten bestimmt werden. Daher ist es ein wichtiges Ziel unserer Forschung, die räumliche Anordnung dieser Domäne zueinander und zu den anderen Domänen im AMPA-Rezeptor zu verstehen. Aus diesem Grund haben wir die Struktur einer größeren Domäne kristallographisch bestimmt. Dieses Konstrukt unterscheidet sich vom bisher untersuchten Kern darin, dass es auch diejenige Teile der Polypeptidkette enthält, die zu den Ionenporenbildenden Transmembrandomänen des Rezeptors hinführen.

Der Kern alleine bildet in fast allen Kristallformen einen Dimer, dessen Struktur auch die physiologischen Konsequenzen einiger Mutationen erklärt. In unseren Kristallen des verlängerten Konstrukts stehen sich zwei Dimere gegenüber, und zwar so, dass eine Wechselwirkung zwischen den zusätzlichen Peptiden ermöglicht wird (Abb. 3). Diese „Dimer-of-dimers“-Anordnung wurde in fünf un-



abhängigen kristallographischen Umgebungen beobachtet und spiegelt deshalb wahrscheinlich eine physiologische Interaktion wider. Zudem passt die räumliche Ausdehnung der kristallographischen 2×2 -Komplexe zur elektronenmikroskopischen Struktur (Abb. 2).

Die Entdeckung einer möglichen zweistufigen Dimerisierung löst den scheinbaren Widerspruch zwischen der beobachteten tetrameren Stöchiometrie des AMPA-Rezeptors und der dimeren Struktur des glutamatbindenden Kerns. Ein „Dimer-of-dimers“ stellt ein für Ionenkanäle bisher seltenes Aufbauprinzip dar: Bei den meisten anderen untersuchten oligomeren Ionenkanälen sind die Untereinheiten symmetrisch oder pseudo-symmetrisch um eine zentrale Achse verteilt, wie z. B. für den nikotinischen Acetylcholinrezeptor. Das Aufbauprinzip der GluR entspricht aber auch bestimmten funktionellen Eigenschaften: GluR der NMDA-Familie werden nur durch die gleichzeitige Wirkung von Glyzin und Glutamat an unterschiedlichen Untereinheiten aktiviert. Eine enge Paarung von je einer glyzin- und glutamatbindenden Domäne in einem Dimer würde die funktionelle Kupplung gewährleisten. Ein solcher Dimer hätte alleine aber nicht

Abb. 3: Raumstruktur eines „Dimer-of-dimers“-Modells für die verlängerten GluRB-Ligandenbindungsdomänen (blaues Volumen; 10×18 nm). Wechselwirkungen zwischen den Kern-Dimeren (gelbe und grüne Polypeptidketten) werden in der Mitte des Bildes von den zusätzlichen Peptiden im verlängerten Konstrukt vermittelt. Der molekulare Umriss für das verlängerte Protein wurde mithilfe von Röntgenkleinwinkelstreuung in Lösung bestimmt und relativ zu jeder der vier Kerndomänen positioniert, um den Umriss des „Dimer-of-dimers“ zu berechnen.

genügend Transmembrandomänen, um eine funktionsfähige Ionenpore zu bilden, was einen zweiten Dimerisierungsschritt notwendig macht.

Um zu sehen, wie die Strukturveränderungen der Bindungsdomäne tatsächlich auf die Ionenpore übertragen werden und auch wie die Wechselwirkungen zwischen den Rezeptoren und regulatorischen Proteinen ablaufen, müssen wir nun die elektronenmikroskopischen und röntgenkristallographischen Ergebnisse zusammenführen. Dies setzt erstens eine verbesserte Auflösung (Kipppaare; 2D-Kristallisation) und Kartierung (Antikörpermarkierung) der elektronenmikroskopischen Struktur voraus, damit die Domänen innerhalb des Rezeptors visualisiert und identifiziert werden können. Zweitens wird die Kristallstrukturanalyse von noch größeren löslichen Domänen verfolgt, insbesondere des kompletten extrazellulären Teils. Eingebettet in die elektronenmikroskopische Übersichtsstruktur können die hoch auflösenden Kristallstrukturen dieser Domänen Einblicke in den Mechanismus des gesamten Rezeptors geben. Drittens sollen die kristallographischen und elektronenmikroskopischen Strukturen in Anwesenheit von Glutamat bestimmt und mit der ligandenfreien Struktur verglichen werden, um die Konformationsänderungen in den Komplexen zu beobachten, die die Porenöffnung kontrollieren (*Madden, Safferling, Kümmerle, Tichelaar, Féthière*).

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 sequenzierten Genom interessante neue Genfamilien auf eine mögliche Rolle bei der Entwicklung der Verschaltung des Nervensystems hin untersucht.

Arbeitsgruppe Organische Chemie

Leiter:

Emeritus 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 Elektronen-Übertragungen in Modellsystemen zur biologischen Photosynthese.

Arbeitsgruppe Prof. Dr. Heinz Faulstich

Arbeitsgebiete

Struktur und Wirkung der Toxine des Grünen Knollenblätterpilzes *Amanita phalloides*. Chemische Modifizierung der Toxine, um ihre cytotoxische Wirkung für die Tumorthherapie verfügbar zu machen (DFG-Projekt).

Arbeitsgruppe Dr. Thierry Soldati**Arbeitsgebiete**

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

**Ehem. Arbeitsgruppe
Molekülkristalle**

Leiter: Prof. Dr. U. Haeberlen

Arbeitsgebiete

Ordnungs-Unordnungs- und inkomensurable Phasenübergänge in Molekülkristallen und die diese Phasenübergänge begleitende Moleküldynamik.

Em. Wissenschaftliche Mitglieder**Prof. Dr. Wilhelm Hasselbach****Arbeitsgebiete**

Zellkalzium: Transport und Freisetzung.

**Prof. Dr. Karl H. Hausser
(gestorben am 11. 2. 2001)****Arbeitsgebiete**

Molekülphysik, insbesondere Untersuchungen von organischen Molekülkristallen und Biomolekülen mittels Elektronen- und Kernspinresonanz und Relaxation.

**Prof. Dr. Dr. Hartmut
Hoffmann-Berling****Arbeitsgebiete**

DNA-Helikasen; aktive Verlagerung von Protein entlang DNA.