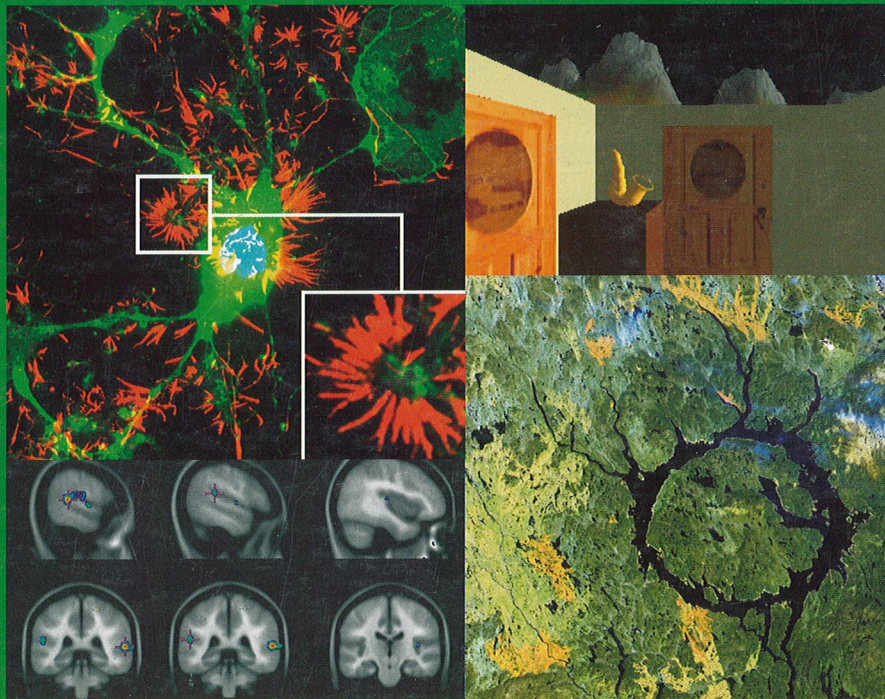


NOVA ACTA LEOPOLDINA

NEUE FOLGE, SUPPLEMENTUM 20

Ergebnisse des Leopoldina-Förderprogramms V

Gunter S. Fischer / Andreas Clausing /
Volker ter Meulen (Hrsg.)



Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, Halle (Saale) 2006
In Kommission bei Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

NOVA ACTA LEOPOLDINA

Abhandlungen der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina

Im Auftrage des Präsidiums herausgegeben von

HARALD ZUR HAUSEN

Vizepräsident der Akademie

NEUE FOLGE

SUPPLEMENTUM

NUMMER 20

Ergebnisse des Leopoldina- Förderprogramms V

Tagung und Berichte der Stipendiaten

am 17. und 18. November 2006

Halle (Saale)

Herausgegeben von

Gunter S. FISCHER (Halle/Saale)

Vizepräsident der Akademie

Andreas CLAUSING (Halle/Saale)

Förderprogramm-Koordinator

Volker TER MEULEN (Würzburg – Halle/Saale)

Präsident der Akademie

Mit 102 Abbildungen



Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, Halle (Saale) 2006
In Kommission bei Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Redaktion: Dr. Michael KAASCH und Dr. Joachim KAASCH

Die Schriftenreihe Nova Acta Leopoldina erscheint bei der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart, Bundesrepublik Deutschland. Jedes Heft ist einzeln käuflich!

Die Schriftenreihe wird gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie das Kultusministerium des Landes Sachsen-Anhalt.

Einbandbild:

Die Stipendiaten des Leopoldina-Förderprogramms kommen aus den verschiedensten Bereichen der Naturwissenschaften, der Medizin und der empirischen Kulturwissenschaften. Die Vielfalt ihrer Arbeitsgebiete spiegelt sich in den hier vorgestellten Projekten. Das Einbandbild zeigt Abbildungen aus Biologie (*links oben*: Immunhistologische Färbung einer *in-vitro*-differenzierten Oligodendrozyten-Vorläuferzelle, siehe S. 30), Psychologie (*rechts oben*: Beispiel eines Raumes für Lernexperimente, S. 54), Neurowissenschaften (*links unten*: Aufnahmen der Antworten auf verschiedene Aspekte von Schall mit Funktionellem Magnetresonanz-Imaging, S. 132) und Geowissenschaften (*rechts unten*: Aufnahme des Manicougan-Impakt-Kraters in Kanada, S. 144).

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdruckes, der fotomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Heft berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

© 2006 Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e. V.
06019 Halle (Saale), Postfach 11 05 43, Tel. + 49 345 4723934
Hausadresse: 06108 Halle (Saale), Emil-Abderhalden-Straße 37
Herausgeber: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Harald ZUR HAUSEN, Vizepräsident der Akademie
Printed in Germany 2006
Gesamtherstellung: druck-zuck GmbH Halle (Saale)
ISBN-10: 3-8047-2358-6
ISBN-13: 978-3-8047-2358-0
ISSN 0369-4771
Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.

Inhalt

FISCHER, Gunter S.: Begrüßung und Einführung.....	7
CLAUSING, Andreas: Das Förderprogramm zwischen 2004 und 2006	9
Meeting	
Ergebnisse des Leopoldina-Förderprogramms V am 17. und 18. November 2006 in Halle (Saale) Programm und Einladung.....	13
Stipendiaten und Projekte zwischen 2004 und 2006	17
KÖNIG, Stephan, MADRY, Henning, und KÜHRT, Ekkehard: 1. Treffen ehemaliger Leopoldina-Stipendiaten 2005 und Aktivitäten des „Netzwerkes ehemaliger Leopoldina-Stipendiaten“	163
Das Leopoldina-Postdoc-Stipendium Informationen und Ausschreibung.....	165

Begrüßung und Einführung

Gunter S. FISCHER (Halle/Saale)

Vizepräsident der Akademie

Die Stipendiatentreffen zum Leopoldina-Förderprogramm haben bereits Tradition. Die Zahl fünf in der Überschrift des vorliegenden Tagungsbandes weist darauf hin, daß zahlreiche Stipendiaten nicht nur dieses Jahr, sondern auch in der Vergangenheit unser Angebot angenommen haben, über ihre Arbeiten im Kreise der Mitstipendiaten und der ehemaligen Teilnehmer am Förderprogramm zu berichten.

Auch diesmal wieder ist für die Teilnehmer an diesem Meeting Gelegenheit gegeben, ein Charakteristikum einer Wissenschaftsakademie wie der Leopoldina hautnah zu erleben, die Multidisziplinarität. Hier werden Arbeiten in einer sonst auf wissenschaftlichen Konferenzen eher seltenen Bandbreite, von der Elementanalyse alter Sterne über mathematische Modelle naturwissenschaftlicher Phänomene bis zu neuen Therapiekonzepten bei Herzkrankheiten, vorgestellt. Die Leopoldina möchte mit diesem Meeting Rechenschaft über das Förderprogramm der letzten Jahre ablegen und möchte mit der Qualität der Arbeiten, die geförderte Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler vorstellen, nachweisen, daß die aufgewandten Mittel des Bundesministeriums für Bildung und Forschung im Dienste hervorragender Wissenschaft ausgegeben wurden. Natürlich hängt die nachhaltige Wirkung eines Stipendienprogramms von der Qualität der Stipendiaten und damit letztlich von der Qualität der eingesandten Bewerbungen, der Zielgerichtetheit des Auswahlverfahren im Stipendienprogramm und dem Engagement der Stipendiatinnen und Stipendiaten während der Projektlaufzeit ab. In der Summe dieser Faktoren entscheidet es sich, ob mit den zur Verfügung gestellten Fördermitteln das Programm sich als erfolgreich und für die Nachwuchsförderung in Deutschland unverzichtbar etablieren konnte.

Für die Verantwortlichen dieses Förderinstrumentes war es deswegen sehr wichtig zu sehen, daß die Zahl der Bewerbungen zur Aufnahme in das Förderprogramm seit Jahren zugenommen hat. In einem mehrstufigen Auswahlverfahren wird die Vergabe der Stipendien entschieden. An dieser Stelle soll vor allem einmal den zahlreichen externen Gutachtern, sehr oft Mitglieder unserer Akademie, gedankt sein, die durch gehaltvolle und alle Aspekte der eingereichten Projekte umfassende Gutachten eine qualitätsgerechte Stipendienvergabe überhaupt erst ermöglichen. Ohne das zeitaufwendige Engagement dieser oft in ihren Einrichtungen wegen ihrer erfolgreichen Arbeit besonders beanspruchten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wäre ein hochrangiges Stipendienprogramm nicht zu bewerkstelligen. Es hat sich gezeigt, daß die Gutachten neben der Projektbeurteilung auch auf eine tiefgründige Analyse der wissenschaftlichen Entwicklung der Bewerberinnen und Bewerber gerichtet sind. Dies führt zu einem Gesamtbild der wissenschaftlichen Persönlichkeit der Bewerber, daß es dem Vergabeausschuß im Förderprogramm der Leopoldina ermöglicht, sachgerecht und objektiv über die Mittelverteilung zu entscheiden. Jeder Antrag wird durch zwei oder mehr unabhängige Gutachten begleitet und im Vergabeausschuß von fachnahen Leopoldina-Mitgliedern nochmals eingehend behandelt. In diesem Ausschuß wird diese Fachkompetenz ergänzt durch Mitglieder des Präsidiums der Leopoldina, Vertreter des BMBF und den Koordinator im Büro des Förderprogramms.

In diesem Gremium, sensibilisiert durch Diskussionen mit den externen Gutachtern und anderen Mitgliedern der Leopoldina, sind auch sorgenvolle Töne zu vernehmen. Wie läßt sich die dauerhafte Abwanderung hoffnungsvoller junger Talente ins Ausland verhindern? Wie muß sich unser Stipendienprogramm verändern, um einen Beitrag zu leisten, deren Rückkehr zu erleichtern? Wie kann es vermittelt werden, daß Stipendienprogramme wie das der Leopoldina bei der geplanten Erhöhung der Bildungs- und Forschungsausgaben in Deutschland gebührend Berücksichtigung finden?

Um hier neue und schlagkräftige Ideen zu entwickeln und Argumente vorzubringen, brauchen wir die Hilfe aller gegenwärtigen und ehemaligen Stipendiaten. Unser diesjähriges Treffen wird Gelegenheit dazu geben, in dieser Richtung aktiv zu werden. Ohne die aktive Teilnahme der Stipendiaten und ohne die organisatorische Vorarbeit des Büros des Förderprogramms wären aber alle diese Worte vergebens. Deswegen bedanke ich mich im Namen des Präsidiums der Leopoldina bei allen Stipendiaten und Gästen dieses Meetings für ihr Kommen und insbesondere bei Herrn Dr. Andreas CLAUSING für seine unverzichtbare Tätigkeit im Vorfeld der Tagung.

Prof. Dr. Gunter S. FISCHER
Vizepräsident der Akademie
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
PF 11 05 43
06019 Halle (Saale)
Bundesrepublik Deutschland

Das Förderprogramm zwischen 2004 und 2006

Andreas CLAUSING (Halle/Saale)

Zum fünften Mal veranstaltet die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina ein Treffen ehemaliger Stipendiatinnen und Stipendiaten. Der hier vorgelegte Band „Ergebnisse des Leopoldina-Förderprogramms V“ soll im wesentlichen die Aktivitäten im Postdoc-Förderprogramm seit dem vierten Treffen im Oktober 2004 dokumentieren. Die Vielfalt der Disziplinen und der Forschungsergebnisse bieten die Gelegenheit, die geförderten Projekte der Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler und diese selbst kennenzulernen.

Seit 1992 können, dank der Zuwendungen durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung, Stipendien vergeben werden und herausragende junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in ihrer beruflichen Weiterentwicklung gefördert werden. Die Stipendiaten setzen innerhalb von zwei bis drei Jahren eigenständig ein Forschungsprojekt um, in der Regel an ausländischen Wissenschaftseinrichtungen. Im Rahmen des Förderprogramms konnten so bereits über 285 Forscherinnen und Forscher unterstützt werden.

Das Postdoc-Förderprogramm der Leopoldina konnte in den Berichtsjahren 2005 und 2006 seine Position als Bindeglied zwischen der Akademie und dem Wissenschaftsnachwuchs – und damit zur kommenden Generation der wissenschaftlichen Gesellschaft in Deutschland – weiter festigen. Nach 81 Bewerbungen im Jahr 2004 stieg die Zahl auf 100 im Jahr 2005 und liegt für 2006 auch bereits bei über 60 Anträgen. Die bewilligten Haushaltsmittel erlauben es, eine ganzjährige Förderung von durchschnittlich 40 Personen vorzunehmen. Die bewilligten Zuwendungen werden es gestatten, diese Zahl auch in den Folgejahren beizubehalten, sofern die Qualität der Anträge dies zulässt. Das anhaltend hohe Interesse am Förderprogramm wird durch die konstant hohe Anzahl von Anfragen und Bewerbungen belegt.

Seit der Übernahme des Präsidentenamtes der Akademie im Jahr 2003 liegen Projektleitung und Vorsitz der Vergabekommission in den Händen von Professor Dr. Volker TER MEULEN. Dr. Andreas CLAUSING hat seit 2003 die Position des Förderprogramm-Koordinators inne. Frau Corinna SCHOLZ leistet seit 2004 als Sachbearbeiterin im Förderprogramm wertvolle und unverzichtbare Unterstützung.

In den Jahren 2004, 2005 und 2006 fanden jeweils vier Vergabesitzungen zum Förderprogramm in etwa vierteljährlichem Abstand statt. Dadurch konnten die Bewilligungsentscheidungen erheblich beschleunigt und die Konkurrenzfähigkeit gegenüber anderen Programmen verbessert werden. Bewerber erhalten nun durchschnittlich vier Monate nach Antragstellung einen endgültigen Bescheid zu ihrem Projektvorschlag zugestellt.

Die folgenden Bewerberinnen und Bewerber aus den genannten Heimatinstitutionen erhielten das Leopoldina-Postdoc-Stipendium seit Ende 2004 zuerkannt, in der Regel für eine Dauer von zwei Jahren:

- Bogdan BEIROWSKI, Medizinische Fakultät, Universität Köln;
- Markus BUSSEN, Institut für Molekularbiologie, Medizinische Hochschule Hannover;
- Matthias DANCKWERTS, Fritz-Haber-Institut Berlin;

- Jeroen DICKSCHAT, Department für Pharmazeutische Biotechnologie, Universität Saarbrücken;
- Tobias DONNER, Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie, UKE Hamburg;
- Christian DUCHO, Organische Chemie, Universität Hamburg/Firma Sanofi-Aventis;
- Jan GLÄSCHER, Department of Systems Neuroscience, UKE Hamburg;
- Stefanie GRÄFE, Institut für Physikalische Chemie, Universität Würzburg;
- Björn GÜCKER, Leibniz-Institut für Gewässerökologie und Binnenfischerei (IGB) Berlin und Universität Potsdam;
- Kim HATTERMANN, Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Charité Berlin;
- Thomas HELLERER, Physikalische Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München;
- Johannes HERMANN, Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Düsseldorf;
- Inken HUTTNER, Institut für Molekulare Medizin und Zellforschung, Universität Freiburg;
- Christian JASPER, Institut für Organische Chemie, Universität Hannover;
- Matthias KELLER, Max-Planck-Institut für Quantenoptik, Garching;
- Christoph KORTE, Geologisches Institut, Universität Bochum;
- Tobias MECKEL, Institut für Botanik, TU Darmstadt;
- Christoph MERTEN, Paul-Ehrlich-Institut, Langen;
- Dirk Johannes MIKOLAJEWSKI, Zoologisches Institut, TU Braunschweig;
- Michael MOOS, Institut für Vaskuläre Medizin, Universität Jena;
- Friedrich MÜHLTHAU, Institut für Organische Chemie, TU München;
- Frauke NAUMANN, Institut für Molekularbiologie, Universität Köln;
- Ralph PAULINI, Institut für Organische Chemie, ETH Zürich;
- Britta PLANER-FRIEDRICH, Institut für Geologie, TU Freiberg;
- Thorsten PRETSCH, Institut für Anorganische Chemie, FU Berlin;
- Tobias RIEDE, Institut für Theoretische Biologie, Humboldt-Universität Berlin;
- Jürgen SCHAUBER, Medizinische Klinik, Universität Würzburg;
- Marc SCHOENWIESNER, Max-Planck-Institut für Kognitive Neurowissenschaften, Leipzig;
- Roald Alberto TAGLE BERDAN, Museum für Naturkunde, Berlin;
- Daniel THOMAS, Max-Planck-Institut für extraterrestrische Physik, Garching;
- Simone TILMES, ICG-I: Stratosphäre, Forschungszentrum Jülich;
- Arne TRAUlsen, Institut für Theoretische Physik und Astrophysik, Christian-Albrechts-Universität Kiel;
- Silke WISSING, Interfakultäres Institut für Biochemie, Universität Tübingen;
- Roland ZAHN, Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Freiburg.

Darüber hinaus konnten einigen Stipendiaten Verlängerungen ihrer Förderung zwischen einem Monat und einem Jahr gewährt werden, nachdem eine positive Beurteilung der erbrachten Leistungen in der regulären Förderzeit erfolgte.

- Damian BROCKSCHNIEDER, Department of Molecular Cell Biology, Weizmann Institute of Science, Rehovot (Israel);
- Astrid BRUCKMANN, Institute of Biology, University Leiden (Niederlande);
- Holger BRÜGGEMANN, Laboratory of Genomics of Microbial Pathogens, Institut Pasteur, Paris (Frankreich);
- Daniela DIETERICH, Caltech und Howard Hughes Medical Institute, Division of Biology, Pasadena/CA (USA);
- Stefan GLEITER, Department of Molecular, Cellular and Developmental Biology, University of Michigan, Ann Arbor/MI (USA);

- Oliver HUCKE, Department of Biochemistry, University of Washington, Seattle/WA (USA);
- Andreas KORN, Uppsala Astronomical Observatory (Schweden);
- Andreas LASAROW, Department of Computer Science, Katholische Universität Leuven (Belgien);
- Jürgen SCHAUBER, Dermatology, University of California, San Diego/CA (USA);
- Dieter SPITELLER, Department of Biochemistry, University Cambridge (Großbritannien);
- Simone TILMES, National Center for Atmospheric Research, Boulder/CO (USA);
- Jeanette WINTER, Department of Molecular, Cellular and Developmental Biology, University of Michigan, Ann Arbor/MI (USA);
- Elisabeth ZEISBERG (geb. HÖCHT), Cardiovascular Research, Harvard Medical School, Boston/MA (USA).

Die Gastinstitute befanden sich für etwa 70 % der geförderten Stipendiaten in Übersee, für die übrigen in Europa. Die USA blieben das gefragteste Ziel für Postdoc-Projekte, Großbritannien war der attraktivste europäische Standort. Die Schweiz, Österreich, Dänemark, Schweden, die Niederlande, Belgien, Frankreich und Spanien sind als Gastländer innerhalb der EU ausgewählt worden. Darüber hinaus gingen Stipendiaten nach Israel, Australien, Neuseeland und Kanada.

Die bearbeiteten Projekte entstammen den Teildisziplinen: Astronomie, Biochemie, Biophysik, Biotechnologie, Biowissenschaften, Anorganische/Physikalische Chemie, Organische Chemie, Geowissenschaften, Mathematik, Physik, Umwelt-/Ökologie-/Klimaforschung, Wissenschaftsgeschichte, Immunologie/Zellbiologie/Molekularbiologie, Molekulare Medizin, Veterinärmedizin und Humanmedizin (darunter Dermatologie, Innere Medizin, Neurologie, Ophthalmologie, Pädiatrie, Psychologie, Radiologie).

Aus den Leopoldina-Stammländern Schweiz und Österreich werden weiterhin kaum Nachwuchswissenschaftler gefördert, da entsprechende Bewerbungen aufgrund der Beschränkung auf das Gastland Deutschland weitgehend fehlen.

Abweichungen im Förderverlauf ergaben sich durch einige Verlängerungen und einzelne Unterbrechungen (u. a. Elternzeit). Vorzeitige Abbrüche der Förderung sind ebenfalls zu verzeichnen. Sie erfolgten meist zugunsten längerfristiger Anstellungen, nachdem ein Großteil des Projekts abgeschlossen war oder kurz vor dessen Ende. Die Mehrzahl der Kandidaten kehrte an eine deutsche Universität zurück, einige erst nach einer in der Regel vom Gastinstitut ermöglichten Verlängerungszeit, und einige blieben im Gastland. Damit ist ein Ziel des Leopoldina-Programms, ausgezeichnete Wissenschaftler im Ausland zu qualifizieren und damit attraktiver für Stellen in Deutschland zu machen, nicht immer erreicht worden. Die Möglichkeiten für eine erfolgreiche Arbeitsaufnahme in Deutschland nach der Rückkehr werden von den Stipendiaten sehr verschieden beurteilt. Die anhaltend schlechte Arbeitsmarktlage bei den „harten“ Naturwissenschaften drängt verstärkt viele Jungwissenschaftler ins Ausland (bzw. in die Arbeitslosigkeit). Als problematisch werden das persönliche Kontakthalten bzw. -aufnehmen über die großen Entfernungen angesehen. Eine Ausnahme bilden noch die Biowissenschaften, deren Entwicklung zwar durch wachsenden Konkurrenzdruck auf dem Arbeitsmarkt geprägt ist, die sich aber weiterhin durch vergleichsweise breite und neue Einsatzfelder auszeichnen.

Im Rahmen der Nachförderung von ehemaligen Stipendiaten wurden regelmäßig Aktivitäten mit Beihilfen unterstützt. Es wurden vorwiegend Kongreßteilnahmen gefördert, daneben aber auch Arbeitsaufenthalte und Publikationszuschüsse gewährt. Diese Unterstützung dient der weiteren Profilbildung ehemaliger Stipendiaten. Im Förderverlauf entwickelte Wis-

senschaftskooperationen konnten erhalten werden. Wissenschaftliche Ergebnisse, die direkt während der Stipendienzeit oder als Folge der Förderung entstanden sind, konnten in die wissenschaftliche Öffentlichkeit eingebracht werden.

Zahlreiche Stipendiaten und ehemalige Stipendiaten nutzten die Leopoldina-Jahresversammlung oder Tagungen in der Nähe des Akademiesitzes, um den Kontakt zur Leopoldina aufrechtzuerhalten. Auch per E-Mail, telefonisch und brieflich ist weiter der Kontakt zu einer Vielzahl ehemals Geförderter gegeben.

PD Dr. Andreas CLAUSING
Förderprogramm-Koordinator
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
PF 11 05 43
06019 Halle (Saale)
Tel.: +49 345 4723950/51
Fax: +49 345 4723959
E-Mail: stipendium@leopoldina-halle.de
Homepage: <http://www.leopoldina-halle.de/>

Meeting Ergebnisse des Leopoldina-Förderprogramms V

am 17. und 18. November 2006 in Halle (Saale)

Einladung und Programm

Auch in diesem Jahr werden wir wieder ein Treffen der bisher von der Leopoldina geförderten Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler in Halle abhalten. Ich lade Sie herzlich ein, am Meeting »Ergebnisse des Leopoldina-Förderprogramms V« teilzunehmen. Dies gibt Ihnen die Gelegenheit, sich über die Forschungsergebnisse der von uns Geförderten zu informieren und mit ihnen zu diskutieren. Bei diesem bereits fünften Treffen werden wieder die verschiedenen Disziplinen in bewährter Weise durch Beiträge vertreten sein. Für den Plenarvortrag konnte diesmal Professor François DIEDERICH, Organische Chemie der ETH Zürich, gewonnen werden. Er wird über seine hochaktuelle Forschung an optoelektronischen Materialien sprechen.

Die Tagung wird es Stipendiaten und Leopoldina-Mitgliedern wieder ermöglichen, Anregungen zu sammeln, Kollegen kennenzulernen und Kontakte zu knüpfen. Die Diskussionsrunde zum Ende der Tagung wird sich besonders den Zurückgekehrten und ihren zukünftigen Arbeitsfeldern widmen. Das vor zwei Jahren initiierte „Netzwerk ehemaliger Stipendiaten“ lädt zudem zur Mitarbeit ein. Wir sind deshalb auch sehr daran interessiert, wieder Stipendiaten zu begrüßen, deren Förderung bereits vor einigen Jahren abgeschlossen war.

Unser Dank gilt erneut dem Bundesministerium für Bildung und Forschung, dessen Zuwendungen es seit 1992 ermöglichen, die berufliche Weiterentwicklung herausragender junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zu fördern. Mit dieser Unterstützung konnten bereits Stipendien an über 290 Forscherinnen und Forscher vergeben werden. Die Stipendiaten setzen innerhalb von zwei bis drei Jahren eigenständig ihre Projekte an ausländischen Wissenschaftseinrichtungen um und schärfen damit ihr eigenes Forschungsprofil.

Wir freuen uns auf neue wissenschaftliche Erkenntnisse und die Gelegenheit zur persönlichen Begegnung mit den teilnehmenden Stipendiaten.

Halle (Saale), im September 2006

Prof. Dr. Volker TER MEULEN

Leopoldina-Präsident und Vorsitzender des Vergabeausschusses

Freitag, 17. November 2006

- 9.15 Uhr **Eröffnung und Begrüßung**
Volker TER MEULEN (Würzburg)
Präsident der Leopoldina
- 9.30 Uhr Andreas LASAROW (Leuven)
Lösung von Interpolationsproblemen vom Nevanlinna-Pick-Typ für
matrizielle Carathéodory-Funktionen *via* orthogonaler rationaler
Matrixfunktionen
- 10.00 Uhr Thomas HELLERER (Hohenems)
Visualisierung der Fetteinlagerung bei *C. elegans* mit CARS-
Mikroskopie
- 10.30 Uhr Andreas KORN (Uppsala)
Lithium in Alten Sternen
- 11.00 Uhr Posterpräsentation, Pause
- 11.30 Uhr Christoph KORTE (Bochum)
Entwicklung der Kohlenstoff- und Sauerstoffisotopie des Meerwassers
während des Trias/Jura-Übergangs
- 12.00 Uhr Michael MANTHEY (Greifswald)
Die Rolle zwischenartlicher Konkurrenz für die Nischenbreiten
temperater Baumarten
- 12.30 Uhr Astrid HAMMER (Rostock)
Mathematische Modelle zur Mixotrophie
- 13.00 Uhr Mittagspause
- 14.30 Uhr Claudia RENN (Aachen)
Role of Langerhans Cells in Antiviral Immunity of the Skin
- 15.00 Uhr Frank LANGER (Saarbrücken)
Neue Therapiekonzepte bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz
- 15.30 Uhr Jeanette WINTER (München)
Oxidativer Stress in *E. coli*
- 16.00 Uhr Posterpräsentation, Pause
- 16.30 Uhr **Plenarvortrag**
François DIEDERICH (Zürich)
Aufbau fortschrittlicher optoelektronischer Materialien auf Basis von
Acetylengerüsten
- 19.30 Uhr Gemeinsames Abendessen

Samstag, 18. November 2006

- 9.00 Uhr Thorsten PRETSCH (Berlin)
Anomale thermische Expansion in cyanidhaltigen Materialien
- 9.30 Uhr Christian JASPER (Darmstadt)
Multistep Electron Transfer in Oligopeptides: Direct Observation of Radical Cation Intermediates
- 10.00 Uhr Dieter SPITELLER (Jena)
Funktionale und mechanistische Charakterisierung von Sekundärmetabolitenzymen
- 10.30 Uhr Posterpräsentation, Pause
- 11.00 Uhr **Podiumsdiskussion über das Förderprogramm**
Günter BENZ (BASF),
N. N. (BMBF),
Volker TER MEULEN (Leopoldina),
Jutta SCHNITZER-UNGEFUG (Leopoldina),
Andreas CLAUSING (Leopoldina)
- 12.30 Uhr Ende der Veranstaltung

Informationen zu den geförderten Stipendiatinnen und Stipendiaten, die zum Leopoldina-Meeting am 17. und 18. November 2006 Vorträge und Poster präsentierten, sind den Kurzvorstellungen in alphabetischer Reihenfolge zu entnehmen.

Stipendiaten und Projekte zwischen 2004 und 2006

Nachfolgend sind in alphabetischer Reihenfolge die Namen der Stipendiatinnen und Stipendiaten aufgeführt, die von der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina zwischen Herbst 2004 und Herbst 2006 gefördert wurden. Darunter sind auch diejenigen ehemals Geförderten zu finden, die bei der Tagung »Ergebnisse des Leopoldina-Förderprogramms V« am 17. und 18. November 2006 ihre Projekte in Vorträgen und als Poster vorstellen. Sie finden nähere Informationen zu den Personen und ihrer Arbeit auf den folgenden Seiten.

AMSLINGER, Sabine.....	19	KORN, Andreas.....	88
BEER, Christiane.....	22	KORTE, Christoph.....	90
BEIROWSKI, Bogdan.....	25	LANDT, Hermine.....	92
BLANK, Lars M.....	27	LANGER, Frank.....	93
BROCKSCHNIEDER, Damian.....	29	LASAROW, Andreas.....	95
BRÜGGEMANN, Holger.....	31	LEHMANN, Maik Jörg.....	97
BUSSEN, Markus.....	34	MANTHEY, Michael.....	100
DANCKWERTS, Matthias.....	35	MANZ, Niklas.....	103
DICKSCHAT, Jeroen S.....	38	MECKEL, Tobias.....	105
DIETERICH, Daniela C.....	42	MERTEN, Christoph.....	107
DONNER, Tobias H.....	45	MIKOLAJEWSKI, Dirk Johannes.....	109
DUCHO, Christian.....	47	MOOS, Michael.....	111
ENDERS, Peter.....	48	MÜHLTHAU, Friedrich A.....	113
FISCHER, Tobias W.....	49	NAUMANN, Frauke.....	115
FORSTER-HEINLEIN, Brigitte.....	52	PAULINI, Ralph.....	117
GLÄSCHER, Jan.....	53	PLANER-FRIEDRICH, Britta.....	119
GLEITER, Stefan.....	56	PRETSCH, Thorsten.....	121
GOLA, Susanne.....	58	RENN, Claudia N.....	123
GRÄFE, Stefanie.....	60	RIEDE, Tobias.....	125
GÜCKER, Björn.....	62	SCHÄFER, Andreas.....	127
HAMMER, Astrid.....	63	SCHAUBER, Jürgen.....	129
HANDEL, Robyn W.....	66	SCHÖNWIESNER, Marc.....	131
HATTERMANN, Kim.....	70	SEIDL, Armin.....	133
HELLERER, Thomas.....	71	SINGER, Tania.....	134
HERMANN, Johannes C.....	72	SPITELLER, Dieter.....	137
HUCKE, Oliver.....	74	STÖHR, Meike.....	141
HUTTNER, Inken.....	77	TAGLE BERDAN, Roald Alberto.....	143
IRION, Stefan.....	79	TEWS, Jörg.....	146
JASPER, Christian.....	81	THOMAS, Daniel.....	149
JUNG, Gregor.....	84	TILMES, Simone.....	150
KELLER, Matthias.....	86	TRAULSEN, Arne.....	152

WIDDER, Julian.....	153	ZAHN, Roland	159
WINTER, Jeannette	155	ZEISBERG (geb. Höcht), Elisabeth.....	161
WISSING, Silke.....	157		

Dr. rer. nat. Sabine Amslinger

(BMBF-LPD 9901/8-98)

Geboren 1974 in Weißenburg (in Bayern). 1993–1995 Studium der Technischen Chemie an der Fachhochschule Nürnberg; 1995–2000 Studium der Chemie an den Universitäten Erlangen und Kansas, Lawrence (USA); 2000–2003 Dissertation am Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität München mit einem Kekulé-Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie; 2004–2006 Postdoc-Forschungsaufenthalt an der University of California, Berkeley (USA), mit einem Leopoldina-Postdoc-Stipendium; seit 2006 Aufbau einer Nachwuchsgruppe an der Universität Regensburg mit einem Liebig-Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie.



Projekt:

Anwendung der kobaltmedierten [2+2+2]-Cycloaddition borylierter Alkine zur Herstellung polycyclischer Strukturen: Untersuchungen zur Totalsynthese der Abietatrienditerpene Galdosol und 7-Methoxyrosmanol und Verwendung des Indolkerns als Gerüst zum Aufbau N-enthaltender polycyclischer Verbindungen

Kürzlich konnte gezeigt werden, daß die Abietatrienditerpene Galdosol und 7-Methoxyrosmanol aus *Salvia officinalis* am humanen Benzodiazepinrezeptor wirken. Abgesehen von einer Semisynthese, welche mit den Abietatrienditerpenen Carnosinsäure und Carnosol beginnt und einer Synthese der racemischen Dimethylether dieser Substanzen, wurde bisher keine stereoselektive Synthese der beiden Verbindungen beschrieben. Die Totalsynthese der 6 β -Lactone Galdosol und 7-Methoxyrosmanol sollte über eine Bildung des B- und C-Ringes mittels einer kobaltmedierten [2+2+2]-Cycloaddition durchgeführt werden, die in der Gruppe von K. P. C. VOLLHARDT intensiv untersucht wird. Diese Herstellung des 1,2-hydroxysubstituierten Arensystems sollte durch Verwendung von pinakolboryl-substituierten Alkinen in der [2+2+2]-Cycloaddition erfolgen, wobei die Borolansubstituenten nach der Cyclisierung oxidativ in die entsprechenden Hydroxyfunktionen umgewandelt werden. Die zwei entscheidenden Problemstellungen waren zum einen die stereoselektive Synthese der Diin-Verbindung, welche die [2+2+2]-Cycloaddition eingehen soll, und zum anderen die [2+2+2]-Cycloaddition der Diin-Vorstufe mit Isopropyl-pinakolborylacetylen, wonach weitere stereo- und regioselektive Modifikationen notwendig sind, die zur Bildung der beiden Zielmoleküle führen. Zunächst wurde die Durchführbarkeit des in einem späten Stadium der Synthese geplanten Cyclisierungsschrittes untersucht. Dazu wurde ein Modellsystem etabliert, anhand dessen die kobaltmedierte [2+2+2]-Cycloaddition untersucht werden konnte. Um zwei Sechsringe in einem Schritt zu erzeugen, wurden Reaktionen mit 1,7-Octadiinmonoboronsäureester und Isopropyl-acetylenboronsäureester durchgeführt. Dabei wurden als Mediatoren sowohl CpCo(CO)₂ als auch Co₂(CO)₈ eingesetzt. Die mit beiden Reagenzien gefundenen bisborylierten Produkte zeigten nicht das gewünschte 1,2-Diborylsubstitutionsmuster, stattdessen wurde reproduzierbar eine 1,3-Substitution gefunden. Sterische Gründe

für diese Regioselektivität konnten ausgeschlossen werden, da die Umsetzung von Bisboryl-1,7-octadiin die 1,2,4-triborylsubstituierte Verbindung in guter Ausbeute lieferte. Da die vorgeschlagene Regioselektivität für den Schlüsselschritt im Testsystem nicht gefunden werden konnte, ist die Bildung des gewünschten Substitutionsmusters für die Zielverbindungen über diese Synthesevariante sehr fraglich. Daher wurde die Verwendung von borylierten Alkinen auf weitere Systeme übertragen, um diese Methode an anderen Beispielen zu untersuchen.

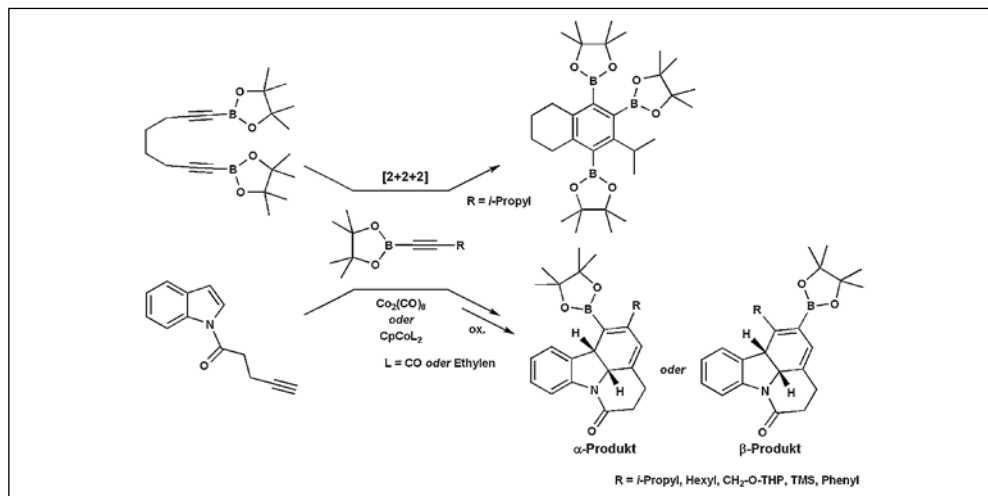


Abb. 1 Die Verwendung von borylierten Alkinen stellt eine wichtige Weiterentwicklung der kobaltmedierten [2+2+2]-Cycloaddition von Alkinen und Alkenen dar, welche es ermöglicht, Struktureinheiten bereitzustellen, die in Kupplungsreaktionen wie der Suzuki-Miyaura-Reaktion in eine Vielzahl verschiedener Derivate umgewandelt werden können, was insbesondere in der Wirkstoff- und Katalysatorentwicklung anwendbar ist.

Die Verwendung von Indol als Grundbaustein für inter- und intramolekulare Cyclisierungen hat u. a. zur Entwicklung einer Synthese von Strychnin in der Gruppe von K. P. C. VOLLHARDT mittels einer intramolekularen kobaltmedierten [2+2+2]-Cycloaddition geführt. In der intermolekularen Cyclisierung der mittels eines Phenylsulfonyl-Substituenten aktivierten 2,3-Doppelbindung von Indol mit dem zweifach borolansubstituierten 1,7-Octadiin unter Verwendung des $\text{CpCo}(\text{Ethylen})_2$ -Mediators erhält man den erwarteten Produkt-Cp-Komplex. Die besten Ausbeuten wurden bei niedrigen Temperaturen ($-20\text{ }^\circ\text{C}$ bis $0\text{ }^\circ\text{C}$) erhalten, überstiegen aber auch dann nicht 10–20 %, weshalb im weiteren intramolekulare Varianten dieser Reaktion untersucht wurden. Dazu wurde über eine *N*-Acylierung eine Alkineinheit über eine Acylalkankette direkt als Amid an den Indolkern gebunden, wodurch gleichzeitig die 2,3-Doppelbindung von Indol aktiviert ist. Unter Verwendung des $\text{CpCo}(\text{Ethylen})_2$ -Mediators wurden fünf verschiedene Borylacetylene cyclisiert: Isopropyl-, Hexyl-, $\text{CH}_2\text{-O-THP}$ -, TMS- und Phenylborylacetylen. Da die gebildeten Komplexe sehr oxidationsempfindlich sind, wurden die Liganden durch oxidative Dekomplexierung mit $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ freigesetzt. Dabei wurden die folgenden Regioselektivitäten gefunden, welche sich aufgrund der Addition des Borylalkins bei der Bildung des Metallacycluses im ersten Schritt der Cyclisierung ergeben: Isopropyl-, Hexyl- und $\text{CH}_2\text{-O-THP}$ -borylacetylen 100 % α -Produkt, TMS-borylacetylen 77:23 α : β und Phenylborylacetylen praktisch keine Selektivität mit einer 54:46-Mischung der beiden möglichen Produkte.

Publikationen

- GANDON, V., LEBOEUF, D., AMSLINGER, S., VOLLHARDT, K. P., MALACRIA, M., and AUBERT, C.: Chemo-, regio-, and stereoselective cobalt-mediated [2+2+2] cycloaddition of alkynyl boronates to alkenes: 1,3- and 1,4-diboryl-1,3-cyclohexadienes. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* *44/43*, 7114–7118 (2005)
- GRAWERT, T., KAISER, J., ZEPECK, F., LAUPITZ, R., HECHT, S., AMSLINGER, S., SCHRAMEK, N., SCHLEICHER, E., WEBER, S., HASLBECK, M., BUCHNER, J., RIEDER, C., ARIGONI, D., BACHER, A., EISENREICH, W., and ROHDICH, F.: IspH protein of *Escherichia coli*: studies on iron-sulfur cluster implementation and catalysis. *J. Amer. Chem. Soc.* *126/40*, 12847–12855 (2004)
- LAUPITZ, R., HECHT, S., AMSLINGER, S., ZEPECK, F., KAISER, J., RICHTER, G., SCHRAMEK, N., STEINBACHER, S., HUBER, R., ARGIONI, D., BACHER, A., EISENREICH, W., and ROHDICH, F.: Evolution of isoprenoid biosynthesis: Type II isopentenyl diphosphate isomerase of *Bacillus subtilis*. *FEBS J.* *271*, 2658–2669 (2004)

Dr. rer. nat. Christiane Beer

(BMBF-LPD 9901/8-81)

Geboren 1973 in Magdeburg. 1992–1998 Studium der Biotechnologie an der Technischen Universität Braunschweig; 1998–2001 Dissertation, Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH Braunschweig (GBF); 2001–2003 wissenschaftliche Mitarbeiterin, GBF, Braunschweig; 2003 Zuerkennung eines Leopoldina-Stipendiums mit zweijährigem Aufenthalt an der Universität Aarhus (Dänemark); seit 2005 Fortsetzung des Projektes an der Universität Aarhus durch finanzielle Mittel der Carlsberg-Stiftung.



Projekt:

Untersuchungen zum Infektionsmechanismus von amphotropen Maus-Leukämie-Viren

Zu den am häufigsten in der Gentherapie eingesetzten Vektoren zählen retrovirale Vektoren, die auf dem Moloney-Maus-Leukämie-Virus basieren und mit dem Oberflächenprotein (*Envelope Protein*) des amphotropen Maus-Leukämie-Virus (A-MLV) ausgestattet sind. Der Infektionsmechanismus dieser Vektoren, die die Infektionseigenschaften von A-MLV besitzen, wurde trotz ihres häufigen und auch erfolgreichen Einsatzes in der Gentherapie nur in seinen Grundzügen untersucht.

Im Rahmen des bearbeiteten Projektes konnte nun zum ersten Mal gezeigt werden, daß A-MLV Zellen *via caveola*-abhängiger Endozytose infizieren kann. So ist der Rezeptor für das A-MLV, der natriumabhängige Phosphat-Symporter Pit2, zu circa 50 % in cholesterinreichen Mikrodomänen der Plasmamembran lokalisiert und interagiert darüber hinaus mit Caveolin-1 (Cav-1). Cav-1 ist eine der strukturellen Hauptkomponenten von Caveolae, cholesterinreiche omegaförmige Einstülpungen der Plasmamembran, die u. a. der Endozytose dienen. Die Bindung von Pit2 an Cav-1 erfolgt vermutlich über Caveolin bindende Domänen, die innerhalb der Proteinsequenz von Pit2 identifiziert werden konnten.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, daß die Infektion mit A-MLV alle Merkmale einer Endozytose *via Caveolae* aufweist. Die Infektion mit A-MLV ist langsam (die halbmaximale Infektionsrate wird erst nach ca. 4–5 Stunden erreicht) und abhängig von Cholesterin und Caveolin-1. Die Inhibierung der Endozytose mit dem Phosphatasehemmer Okadainsäure führt zu einer Reduktion der Infektionsrate von ungefähr 70 %. Darüber hinaus konnten Untersuchungen zeigen, daß A-MLV bevorzugt an cholesterinreiche GM1-positive Plasmamembranregionen der Zellen bindet.

Arbeiten mit fusionsdefekten fluoreszenzmarkierten A-MLV-Partikeln (GagYFP A-MLV) konnten darüber hinaus nachweisen, daß A-MLV tatsächlich die Zellmembran durch Endozytose *via Caveolae* überwindet. GagYFP-A-MLV-Partikel kolokalisierten nicht nur extrazellulär *via Caveolae*, sondern auch intrazellulär mit Caveolin-1. 3D-„Live cell imaging“ konnte die intrazelluläre Kolokalisierung mit Caveolin-1 bestätigen, zeigte jedoch auch, daß an der Zelloberfläche gebundene A-MLV-Partikel kaum Bewegungen aufwiesen. Da für diese Versuche mit einer Fibroblastenzell-Linie gearbeitet wurde, wurde vermutet, daß die Viren an die extrazelluläre

Fibronectinmatrix dieser Zellen gebunden hatten. Unterstützt wurde diese Vermutung von früheren Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen zur Erhöhung der Infektionseffizienz von A-MLV durch den Zusatz von Fibronectinfragmenten. Diese Studien deuten sehr stark darauf hin, daß A-MLV in der Lage ist, Fibronectin zu binden. In meinen Arbeiten konnte ich nun zum ersten Mal mit immunzytochemischen Studien nachweisen, daß A-MLV tatsächlich an die Fibronectinfilamente der extrazellulären Matrix von Fibroblasten bindet.

Basierend auf meinen Ergebnissen sowie den aus der Literatur bekannten Informationen wurde ein neues Modell für die ersten Schritte einer Infektion von Fibroblasten und anderen Zellen, die über eine extrazelluläre Fibronectinmatrix verfügen, entwickelt (Abb. 1). Demnach bindet A-MLV zuerst Rezeptorunabhängig an die extrazelluläre Fibronectinmatrix, vermutlich über virusgebundenes Heparin, Heparansulfat oder Fibronectin. Anschließend könnte A-MLV in cholesterinreichen Mikrodomänen, wie Rafts, seinen Rezeptor Pit2 binden und danach zu Caveolae transportiert und aufgenommen werden. Alternativ könnte fibronectingebundenes A-MLV aber auch passiv *via* Fibronectin zu Caveolae transportiert und aufgenommen werden. Dafür spricht, daß Caveolae am Turnover von Fibronectin beteiligt sind (SOTTILE et al. 2005). Die Assoziierung von Pit2 mit Caveolin-1 und Caveolae ermöglicht weiterhin den Kontakt zwischen A-MLV und seinem Rezeptor in Caveosomen, wodurch die Fusion der viralen Membran mit der Membran der Caveosomen und die Freisetzung der viralen Kapside in das Zytoplasma ermöglicht wird.

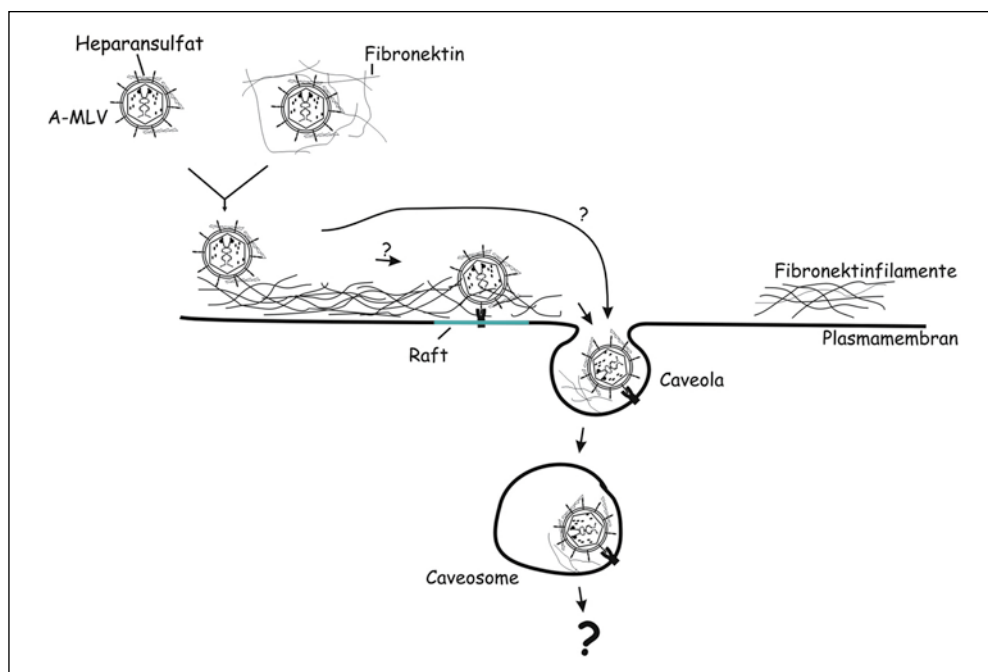


Abb. 1 Arbeitsmodell zur A-MLV-Infektion

Die weitere Fortsetzung des Projektes an der Universität von Aarhus konnte dieses Modell bestätigen und zeigen, daß die Bindung von A-MLV an Fibronectin entscheidend für eine effiziente Infektion mit A-MLV ist und A-MLV und Fibronectin intrazellulär kolokalisieren.

Literatur

SOTTILE, J., and CHANDLER, J.: Fibronectin matrix turnover occurs through a caveolin-1-dependent process. *Mol. Biol. Cell.* 16, 757–768 (2005)

Publikationen

BEER, C., ANDERSEN, D. S., ROJEK, A., and PEDERSEN, L.: Caveolae-dependent endocytic entry of amphotropic murine leukemia virus. *J. Virol.* 79, 10776–10787 (2005)

BEER, C., and PEDERSEN, L.: Amphotropic murine leukaemia virus is preferentially attached to cholesterol-rich microdomains after binding to mouse fibroblasts. *Viol. J.* 3, 21 [eJ] (2006)

BEER, C., PEDERSEN, L., and WIRTH, M.: Amphotropic murine leukaemia virus envelope protein is associated with cholesterol-rich microdomains. *Viol. J.* 2, 36 [eJ] (2005)

YU, Z., BEER, C., KOESTER, M., and WIRTH, M.: Caveolin-1 interacts with the Gag precursor of murine leukaemia virus and modulates virus production. *Viol. J.* 3, 73 (2006)

ZHENG, Y*, BEER, C.*, KOSTER, M., and WIRTH, M.: Caveolin-1 interacts with the Gag precursor of murine leukaemia virus and modulates virus production. *Viol. J.* (submitted, 2006) [* These authors contributed equally to this work]

Dr. med. Bogdan Beirowski

(BMBF-LPD 9901/8-128)

Geboren am 2. April 1977 in Bromberg (Polen) 1998–2005 Studium der Medizin an der Universität Köln; 2005 Promotion und Approbation; Leopoldina-Stipendiat für zwei Jahre seit November 2005; Projektarbeit im Babraham Institute am Laboratory of Neuronal Development and Survival in Cambridge (Großbritannien).



Projekt:

Rescue of Axons in Neurodegenerative Disorders and the Underlying Mechanisms

Wallerian degeneration, the characteristic degeneration sequence of nerve fibres separated from their cell bodies, was described by WALLER in 1850 and further investigated by RAMÓN Y CAJAL. In recent years, it became apparent that Wallerian degeneration is initiated by an active process sharing features with apoptosis, and depends on properties intrinsic to the axon.

Further research showed that Wallerian degeneration is mechanistically related to axon loss in many neurodegenerative disorders such as multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, Charcot-Marie-Tooth disease, toxic neuropathy, and possibly Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. The work of the host laboratory and collaborators confirmed this, showing that the neuroprotective mutation *Wld^S* alleviates diverse PNS and CNS axon disorders, including dysmyelination and dying back neuropathy in *P0^{-/-}* mutants, motor neuropathy in *pnn* mutants, axon degeneration in Vincristine and Taxol toxicity, Parkinson's disease and in gracile axonal dystrophy (*gad*) mice.

So far, axons have been preserved by *Wld^S* in neurodegenerative disorders for just a few additional weeks. Thus, one primary aim of this project is to determine whether there are types, levels and durations of acute insult from which *Wld^S* axons can survive permanently and recover.

Intriguingly, despite its ability to protect distal axons isolated by transection, the *Wld^S* protein is detectable only in the nucleus of neurons. The pathway linking nuclear *Wld^S* protein to axonal protection remains unclear. There is good reason to believe that *Wld^S* alters the expression of an axonal effector protein. Thus, we additionally intend to use gene profiling to identify axonal effectors that are altered by *Wld^S*, revealing new opportunities for intervention in the pathway that regulates axon degeneration in humans.

The progressive nature of Wallerian degeneration has long been a controversial topic. Understanding the pattern of spread and identifying the origin of degeneration should provide insights into the mechanisms of axon death and lead to investigation into possible means of altering Wallerian degeneration. Thus, the third aim of the project is to carry out a full morphological characterization of the process of Wallerian degeneration in nerve explant cultures exploiting the novel method of real-time observation of Y FP positive axons in conjunction with fluorescently labeled Schwann cells.

Publikationen

- ADALBERT, R., GILLINGWATER, T. H., HALEY, J. E., BRIDGE, K., BEIROWSKI, B., BEREK, L., WAGNER, D., GRUMME, D., THOMSON, D., CELIK, A., ADDICKS, K., RIBCHESTER, R. R., and COLEMAN, M. P.: A rat model of slow Wallerian degeneration (WldS) with improved preservation of neuromuscular synapses. *Eur. J. Neurosci.* 21/1, 271–277 (2005)
- BEIROWSKI, B., ADALBERT, R., WAGNER, D., GRUMME, D. S., ADDICKS, K., RIBCHESTER, R. R., and COLEMAN, M. P.: The progressive nature of Wallerian degeneration in wild-type and slow Wallerian degeneration (WldS) nerves. *BMC Neuroscience* 6/1, 6 (2005)
- BEIROWSKI, B., WEBER, M., and GROSS, O.: Chronic renal failure and shortened lifespan in COL4A3+/- mice: An animal model for thin basement membrane nephropathy. *J. Amer. Soc. Nephrol.* 17/7, 1986–1994 (2006)
- COLEMAN, M. P., ADALBERT, R., and BEIROWSKI, B.: Neuroprotective strategies in MS: lessons from C57BL/Wld(S) mice. *J. Neurol. Sci.* 233/1–2, 133–138 (2005) (Review)
- CONFORTI, L., FANG, G., BEIROWSKI, B., WANG, M. S., SORCI, L., ASRESS, S., ADALBERT, R., SILVA, A., BRIDGE, K., HUANG, X. P., MAGNI, G., GLASS, J. D., and COLEMAN, M. P.: NAD(+) and axon degeneration revisited: Nmnat1 cannot substitute for Wld(S) to delay Wallerian degeneration. *Cell Death Differ.* 10.1038/sj.cdd.4401944 (2006)
- LASER, H., CONFORTI, L., MORREALE, G., MACK, T. G., HEYER, M., HALEY, J. E., WISHART, T. M., BEIROWSKI, B., WALKER, S. A., HAASE, G., CELIK, A., ADALBERT, R., WAGNER, D., GRUMME, D., RIBCHESTER, R. R., PLOMANN, M., and COLEMAN, M. P.: The slow Wallerian degeneration protein, WldS, binds directly to VCP/p97 and partially redistributes it within the nucleus. *Mol. Biol. Cell.* 17/3, 1075–1084 (2006)
- MI, W., BEIROWSKI, B., GILLINGWATER, T. H., ADALBERT, R., WAGNER, D., GRUMME, D., OSAKA, H., CONFORTI, L., ARNHOLD, S., ADDICKS, K., WADA, K., RIBCHESTER, R. R., and COLEMAN, M. P.: The slow Wallerian degeneration gene, WldS, inhibits axonal spheroid pathology in gracile axonal dystrophy mice. *Brain* 128, 405–416 (2005)

Dr.-Ing. Lars M. Blank

(BMBF-LPD/8-78)

Geboren 1969 in Hilden. 1990–1997 Studium der Chemietechnik und der Biologie an der Universität Dortmund und an der Ruhr-Universität Bochum; 1998–2002 Dissertation am Chemical Engineering Department der University of Queensland, Brisbane (Australien); 2002–2003 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Biotechnologie der ETH Zürich (Schweiz); 2003–2004 Leopoldina-Postdoc-Stipendium mit Aufenthalt am Institut für Biotechnologie der ETH Zürich (Schweiz); seit November 2004 Leiter der Gruppe Systembiotechnologie am Lehrstuhl Biotechnik im Fachbereich Bio- und Chemieingenieurwesen der Universität Dortmund.



Projekt:

Quantitative mini-physiologische und intrazelluläre Kohlenstoffflußanalyse in *Saccharomyces cerevisiae*

Die Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* ist einer der bedeutendsten eukaryotischen Modellorganismen und nimmt eine Vorreiterrolle in der fachübergreifenden Systembiologie ein. In der Systembiologie werden Informationen, z. B. aus Hochdurchsatzexperimenten wie dem Transkriptom oder Proteom, benutzt, um Rückschlüsse auf die Funktion der Zelle (des Systems) zu ziehen. Transkriptom- oder Proteomveränderungen geben aber nicht direkt Auskunft über den Phänotyp eines Organismus, deswegen wäre die Korrelation vom Inventar mit der zellulären Physiologie wünschenswert (BAILEY 1991). Ein möglicher Ansatz ist die Flußanalyse, welche die Quantifizierung des Kohlenstoffflusses durch das metabolische Netzwerk erlaubt und so direkt eine Verbindung zwischen Geno- und Phänotyp einer Zelle erstellt (HELLERSTEIN 2003). Jedoch waren die Methoden der Flußanalyse vor Beginn meiner Arbeit nicht für Hochdurchsatzexperimente mit *S. cerevisiae* geeignet, wobei die drei Hauptlimitationen folgende waren: *Erstens*, mathematisch anspruchsvolle Isotopomeren-Modelle mußten für den Organismus erstellt werden; *zweitens*, diese Modelle waren sensitiv gegenüber experimentellen Ungenauigkeiten in der Kohlenstoffbilanz, die häufig nur mit großem experimentellen Aufwand, z. B. unter Benutzung von Chemostaten, vermeidbar waren, und *drittens*, die ¹³C-Markierungsmuster wurden mit Hilfe der nuklearmagnetischen Resonanzspektroskopie (NMR) gemessen, welche große Mengen an Biomasse benötigt. Meine erste Aufgabe bestand darin, eine für Bakterien entwickelte, auf Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) basierende Flußanalyse (FISCHER und SAUER 2003) zur Messung des kompartimentierten Metabolismus der Bäckerhefe einzusetzen.

Die erfolgreiche Adaption dieses Analyseverfahrens wurde durch Vergleiche mit Daten aus NMR-Messungen validiert (BLANK und SAUER 2004). Daraufhin habe ich mich mit Fragestellungen des Designs und der Probennahme für Experimente mit mittlerer bis hoher Durchsatzrate beschäftigt. Das Protokoll wurde in entscheidenden Details, wie dem Zeitpunkt der Probennahme, dem Ablauf des Experiments und der eingesetzten Aminosäurederivati-

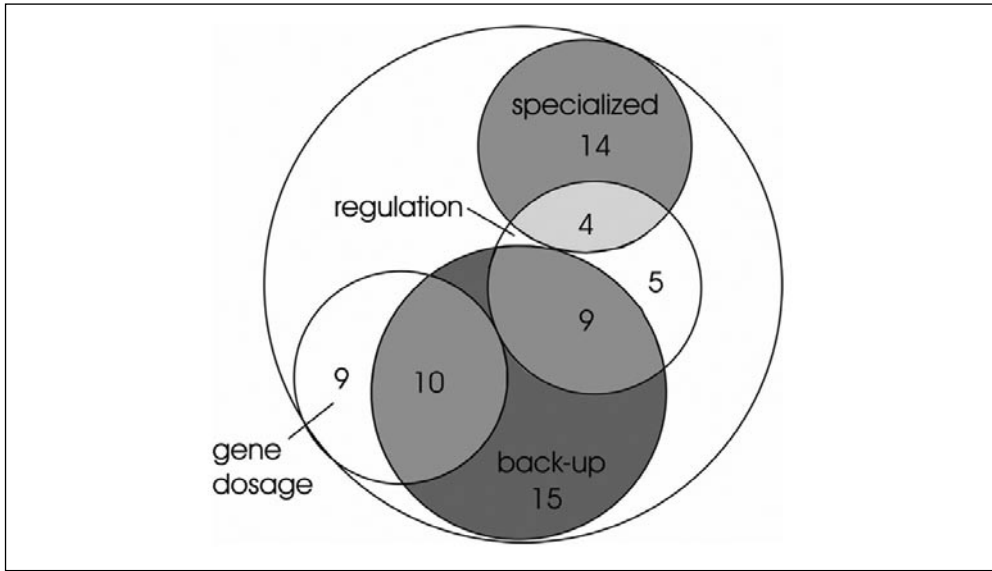


Abb. 1 Verteilung der Funktionen der 105 metabolischen Isoenzymfamilien von *S. cerevisiae*. Die funktionellen Aktivitäten sind „gene dosage“ um die Enzymaktivität zu erhöhen, „back-up“ um Deletionen zu kompensieren, spezialisierte Funktionen und Regulation spezifischer Zellfunktionen.

sierung, verbessert. Danach habe ich diese neue quantitative mini-physiologische und intrazelluläre Kohlenstoffflußanalyse für die Beantwortung von biologischen Fragestellungen, z. B. im Bereich der Glukoserepression und der Robustheit des metabolischen Netzwerkes der Hefe gegen Mutation, eingesetzt. Für über 90 Hefemutanten wurde die intrazelluläre Kohlenstoffflußverteilung und quantitative Physiologie bestimmt. Somit beinhalten diese Arbeiten eine größere Anzahl von Flußanalysen, als außerhalb der Arbeitsgruppe von PD Dr. U. SAUER in der ganzen Literatur zu finden sind. Sie zeigen die Stärken dieser Analyseverfahren. Über die reine Menge an Versuchen hinaus konnten und können so vorher nicht beantwortbare Fragestellungen bearbeitet werden. Eine weitere Verbreitung dieser Technologie ist dementsprechend zu erwarten.

Literatur

- BAILEY, J. E.: Toward a science of metabolic engineering. *Science* 252, 1668–1675 (1991)
- BLANK, L. M., and SAUER, U.: TCA cycle activity in *Saccharomyces cerevisiae* is a function of the environmentally determined specific growth and glucose uptake rates. *Microbiology* 150, 1085–1093 (2004)
- FISCHER, E., and SAUER, U.: Metabolic flux profiling of *Escherichia coli* mutants in central carbon metabolism using GC-MS. *Eur. J. Biochem.* 270, 880–891 (2003)
- HELLERSTEIN, M. K.: In vivo measurement of fluxes through metabolic pathways: the missing link in functional genomics and pharmaceutical research. *Annu. Rev. Nutr.* 23, 379–402 (2003)

Publikationen

- BLANK, L. M., KUEPFER, L., and SAUER, U.: Large-scale ¹³C-flux analysis reveals mechanistic principles of metabolic network robustness to null mutations in yeast. *Genome Biology* 6, R49 (doi:10.1186/gb-2005-6-6-r49) (2005)
- KUEPFER, L., SAUER, U., and BLANK, L. M.: Metabolic functions of duplicate genes in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genome Research* 15, 1421–1430 (2005)

Dr. rer. nat. Damian Brockschnieder

(BMBF-LPD 9901/8-104)

Geboren 1972 in Rheda-Wiedenbrück. 1993–1999 Studium der Biologie an der Universität Bielefeld und am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin; 1999–2003 Dissertation am Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg (ZMNH); 2003–2004 Postdoktorand am ZMNH in Hamburg; 2004–2006 Zuerkennung eines Leopoldina-Postdoc-Stipendiums, verbunden mit zweijährigem Aufenthalt am Weizmann Institute of Science (Israel), ab Herbst 2006 – Schering AG Berlin.



Projekt:

Ermin, ein oligodendrozytenspezifisches Protein, das die Zellmorphologie reguliert

Eine wichtige Voraussetzung für eine schnelle, saltatorische Leitung von Aktionspotentialen innerhalb von Nerven ist das Vorhandensein einer isolierenden Myelinscheide. Im zentralen Nervensystem (ZNS) bilden Ausläufer von Oligodendrozyten eine multilamellare Struktur von kompaktem Myelin um Axone herum. Trotz der klinischen Relevanz des Myelins ist bisher wenig darüber bekannt, welche molekularen Mechanismen es Oligodendrozyten erlauben, ihre spezialisierten Membranhüllungen zu erzeugen.

Wir haben eine auf Diphtherietoxin basierende Ablationstechnik genutzt, um gezielt Oligodendrozyten in Mäusen zu eliminieren. Mit Hilfe von DNA-Chips wurde dann die Genexpression von Gehirnen ohne Oligodendrozyten mit dem Expressionsprofil normaler Gehirne verglichen, um neue, gliale Gene, die in der Myelinisierung des ZNS involviert sind, zu finden. Dieser Ansatz resultierte in der Identifikation von Ermin, einem neuen zytoskelettalen Molekül, das spezifisch von Oligodendrozyten exprimiert wird.

Ermin wird erst in einer späten Phase des Myelinisierungsprozesses exprimiert und kommt in reifen Nerven in einer zytoplasmatischen Tasche der Myelinscheide und den sogenannten paranodalen Loops vor. In kultivierten Oligodendrozyten wird Ermin in weit differenzierten, Myelin-Basic-Protein(MBP)-positiven Zellen sichtbar, wo es in F-Aktin reichen Zellfortsätzen konzentriert vorkommt (»Ermin-Spikes«) (siehe Abb. 1.). Ektopische Expression von Ermin, jedoch nicht einer mutierten Form von Ermin ohne Aktin-Bindungsdomäne, induziert die Formation von zahlreichen Zellfortsätzen und drastische Veränderungen der Zellmorphologie.

Unsere Resultate zeigen, daß Ermin einen neuen, späten Marker für myelinisierende Oligodendroglia-Zellen darstellt, und legen nahe, daß Ermin eine Rolle während der späten Phasen der Myelinbildung und/oder -erhaltung spielt. Die funktionale Bedeutung von Ermin wird derzeit an verschiedenen transgenen Mausmodellen und Ermin-knockout-Mäusen untersucht.

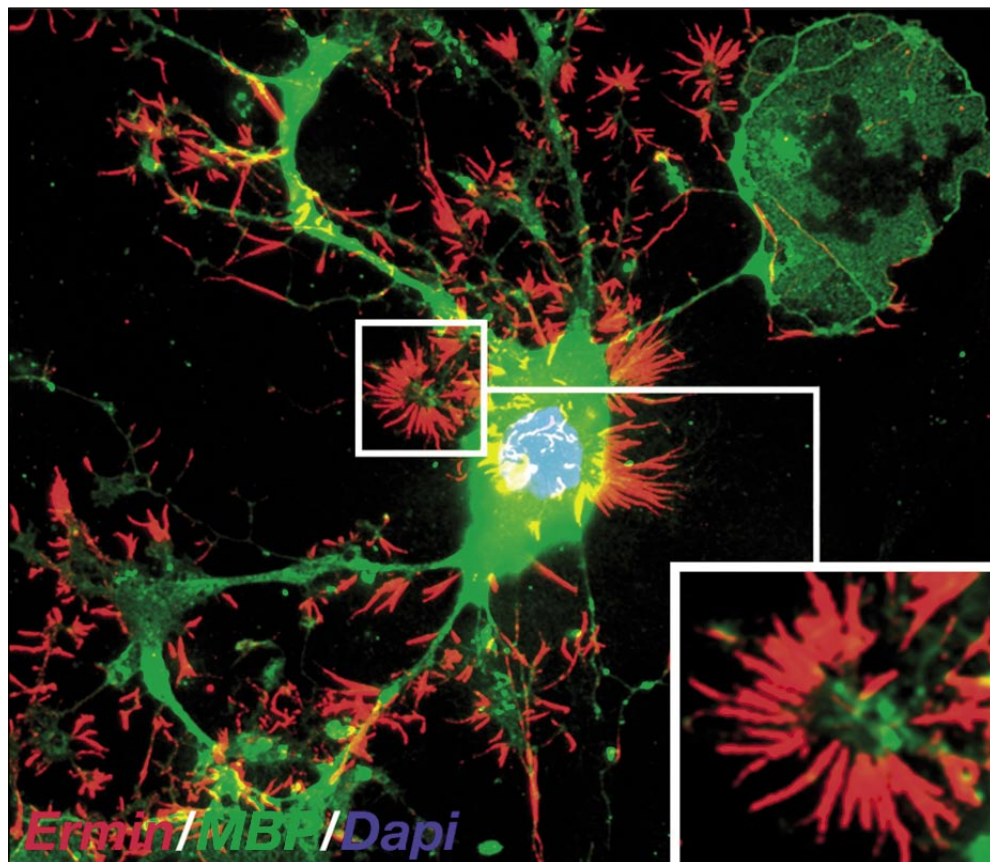


Abb. 1 Immunhistologische Färbung einer *in-vitro*-differenzierten Oligodendrozyten-Vorläuferzelle mit Hilfe von Antikörpern gegen Ermin (rot) und Myelin-Basic-Protein (MBP) (grün).

Publikationen

- BROCKSCHNIEDER, D., LAPPE-SIEFKE, C., GOEBBELS, S., BOESL, M. R., NAVE, K. A., and RIETHMACHER, D.: Cell depletion due to diphtheria toxin fragment A after Cre-mediated recombination. *Mol. Cell. Biol.* 24, 7636–7642 (2004)
- BROCKSCHNIEDER, D., PECHMANN, Y., SONNENBERG-RIETHMACHER, E., and RIETHMACHER, D.: An improved mouse line for Cre-induced cell ablation due to diphtheria toxin A, expressed from the Rosa26 locus. *Genesis* 44/7, 322–327 (2006)
- BROCKSCHNIEDER, D., SABANAY, H., RIETHMACHER, D., and PELES, E.: Ermin, a myelinating oligodendrocyte-specific protein that regulates cell morphology. *J. Neurosci.* 26/3, 757–762 (2006)

Dr. rer. nat. Holger Brüggemann

(BMBF-LPD9901/8-101)

Geboren 1972 in Neuenhaus. 1993–1999 Studium der Biologie an den Universitäten Göttingen und Birmingham (Großbritannien); 2000–2003 Dissertation am Institut für Mikrobiologie und Genetik der Universität Göttingen; 2003–2004 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität Würzburg; ab 2004 Leopoldina-Postdoc-Stipendium, verbunden mit Aufenthalt am Institut Pasteur, Paris (Frankreich).



Projekt:

Functional Genomics on *Legionella pneumophila* to Study Host–Microbe Interactions

Legionella pneumophila is the causative agent of the pneumonia-like Legionnaires' disease. The bacterium's survival and spread depends on the ability to replicate inside eukaryotic phagocytic cells. A particular feature of *Legionella* is its dual host system allowing the intracellular growth in protozoa like *Acanthamoeba castellanii*, *Hartmannella* sp. or *Naegleria* sp., and during infection in human alveolar macrophages. It was speculated that the interaction of *L. pneumophila* with aquatic protozoa has generated a pool of virulence traits during evolution, which allow *Legionella* to infect also human cells. Upon internalization into the eukaryotic cell, *L. pneumophila* guarantees its survival by manipulating host cell functions such as disturbing vesicle trafficking, therewith reprogramming the endosomal-lysosomal degradation pathway of the phagocytic cell. The genome sequences of three *L. pneumophila* strains Paris, Lens and Philadelphia are available since autumn 2004 (CAZALET et al. 2004). Thus, the Leopoldina-funded Postdoc project at the Institute Pasteur, Paris, aimed at the exploitation of the genome sequence of *L. pneumophila* using post-genomic tools, in particular DNA microarrays, to study the virulence strategies and their regulation *in vitro* and *in vivo*.

The first months of the project were devoted to the analysis and interpretation of the genome sequence. Several interesting conclusions were drawn from this analysis, such as high genome plasticity between the two strains Paris and Lens, and an abundance of eukaryotic-like proteins encoded in the genomes. Such proteins are hot candidates for the modulation of host cell functions to the pathogen's advantage (CAZALET et al. 2004, BRÜGGEMANN et al. 2006a). Thereafter, DNA microarrays were constructed, covering the genomes of three different *Legionella* strains. The DNA chips were used to study genome-wide gene expression of *L. pneumophila* during its intracellular life cycle within *A. castellanii*. The analysis revealed gene expression patterns in a time-dependent manner, and specific genes could be assigned to defined stages of the *Legionella* life cycle (Abb. 1). The early (replicative) phase was characterized by the up-regulation of genes involved in amino acid metabolism and respiration, which guaranteed fast multiplication using substrates (peptides, amino acids) derived from the amoebal protein factory. The late (transmissive) phase, in which the bacteria became highly motile and infectious, was characterized by the induction of genes involved in motility, metabolic peculiarities, adhesion, host cell entry and modulation. But also new sets of previously uncharacterized genes were induced in the transmissive phase, such as eu-

karyotic-like proteins, and proteins with regulatory GGDEF/EAL domains (BRÜGGEMANN et al. 2006b).

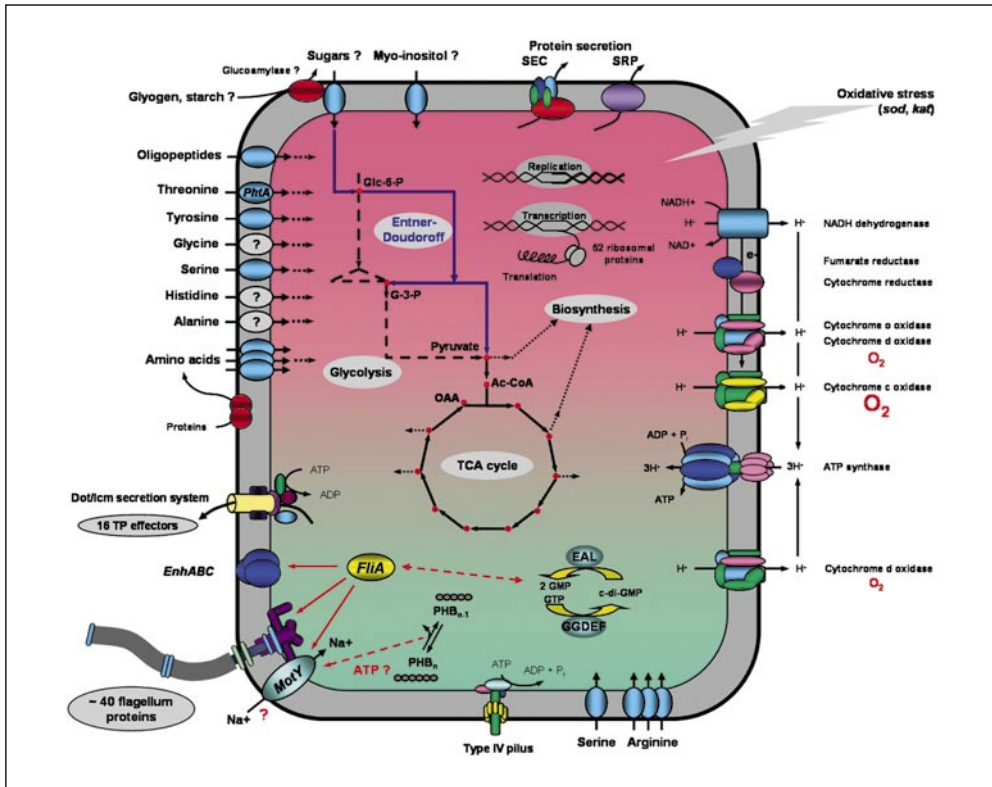


Fig. 1 Overview of major characteristics of the biphasic life cycle of *L. pneumophila* as deduced from transcriptional analyses. The colour gradation of the background represents transcriptional changes from the replicative phase (RP, pink) to the transmissive phase (TP, cyan). Main replicative traits are: amino acid and oligopeptide transporters, sugar transporters, the glycolysis and the Entner-Doudoroff pathways, Sec- and SRP (signal recognition protein)-dependent protein secretion systems, oxidative stress response proteins, and the replication, transcription and translation machinery. Important transmissive traits are: GGDEF/EAL proteins, serine and arginine transporters, type IV pilus biosynthesis, synthesis and degradation of polyhydroxybutyrate (PHB), flagellum formation, invasion-associated traits (e.g. EnhABC) and host cell-modulators secreted by the Dot/Icm secretion system.

The time-dependent gene expression program was compared in all three sequenced strains, revealing high conservation of the transcriptional program among the three strains. Furthermore, the *in vivo* transcriptional program was compared to *in vitro* obtained expression data during growth of *L. pneumophila* in complex media. This allowed the identification of genes, which are functional exclusively during the infection of eukaryotic cells, pointing to their involvement in host cell modulation or host-pathogen interactions.

Two key systems involved in virulence and motility regulation (FliA and LetA/LetS) were analyzed further in order to acquire an improved understanding of the regulatory network of *Legionella's* infectious cycle. FliA (sigma factor 28) is an important regulator in the cascade expression of flagellar genes. A *fliA* mutant was constructed in the strain Paris and compared

to the wild-type strain. The mutant possessed a truncated flagellum and showed attenuated virulence, i.e. reduced cytotoxicity and cell invasion. Transcriptional analysis identified the FliA regulon, a distinct set of genes under the control of FliA, such as the gene *flaA* for flagellin, invasion-associated virulence factors, and GGDEF/EAL regulators (BRÜGGEMANN et al. 2006b).

Future work is devoted to the LetA/LetS system and other so far partially studied regulators, as well as new regulatory genes with so far unknown implications in the biology of *L. pneumophila*. In particular, the role of GGDEF/EAL domain proteins is of utmost interest. Since these proteins have been recently discovered in a variety of bacterial genomes, the outcome of their functional characterization in *L. pneumophila* has an impact for many other bacterial species as well.

Publikationen

- BRÜGGEMANN, H., CAZALET, C., and BUCHRIESER, C.: Adaptation of *Legionella pneumophila* to the host environment: role of protein secretion, effectors and eukaryotic-like proteins. *Curr. Opin. Microbiol.* 9, 86–94 (2006a)
- BRÜGGEMANN, H., HAGMAN, A., JULES, M., SISMEIRO, O., DILLIES, M.-A., GOUYETTE, C., KUNST, F., STEINERT, M., HEUNER, K., COPPÉE, J.-Y., and BUCHRIESER, C.: Virulence strategies for infecting phagocytes deduced from the *in vivo* transcriptional program of *Legionella pneumophila*. *Cell. Microbiol.* 8, 1228–1240 (2006b)
- CAZALET, C., RUSNIOK, C., BRÜGGEMANN, H., ZIDANE, N., MAGNIER, A., MA, L., TICHIT, M., JARRAUD, S., BOUCHIER, C., VANDENESCH, F., KUNST, F., ETIENNE, J., GLASER, P., and BUCHRIESER, C.: Evidence in the *Legionella pneumophila* genome for exploitation of host cell functions and high genome plasticity. *Nature Genetics* 36, 1165–1173 (2004)

Dr. rer. nat. Markus Bussen

(BMBF-LPD 9901/8-141)

Geboren 1974 in Emsdetten. 1995–1999 Studium der Biologie an der Universität Köln; 1999–2000 Aufenthalt am Institute for Metabolic Diseases der Rockefeller University in New York (USA); 2001 Diplom in Biologie; 2000–2001 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Immunbiologie in Freiburg; 2001–2005 Institut für Molekularbiologie der Medizinischen Hochschule Hannover; 2005 Promotion; 2005 Zuerkennung eines zweijährigen Leopoldina-Stipendiums; Februar 2006 bis Januar 2008 Postdoc-Projekt am Department of Anatomy der University of California in San Francisco (USA).



Projekt:

Study of the Developmental Defects Caused by the Inactivation of the Mouse *Sprouty* Genes *Spry1*, *Spry2* and *Spry4*

The precise development of the vertebrate body plan requires cell signaling. Various cell signaling pathways have been described to be involved in early development. Signaling through receptor tyrosine kinases (RTK) is a common mechanism that allows cells to sense an extracellular signal. Fibroblast growth factors (FGF), together with their specific receptors (FGFR) are not just curtail for several aspects of vertebrate development but also involved in disease and tumor formation. The tight regulation of FGF signaling has gained significant attention over the last years. Members of the *Sprouty* gene family have been shown to be involved in these processes. Here, I propose a genetic approach that allows to study *Sprouty* gene function in early vertebrate development. Also, it allows me to get insight into the functional redundancy of *Sprouty* genes.

The specific aim of the project is to study the developmental defects caused by the inactivation of the mouse *Sprouty* genes *Spry1*, *Spry2* and *Spry4*. The plan discusses the generation and the phenotypic analysis of a *Spry1*, *Spry2*, *Spry4* triple null mice.

Publications

AIRIK, R., BUSSEN, M., SINGH, M. K., PETRY, M., and KISPERT, A.: Tbx18 regulates the development of the ureteral mesenchyme. *JCI* 116, 663–674 (2006)

BUSSEN, M., PETRY, M., SCHUSTER-GOSSLER, K., LEITGES, M., GOSSLER, A., and KISPERT, A.: The T-box transcription factor Tbx18 maintains the separation of anterior and posterior somite compartments. *Genes and Development* 18/10, 1209–1221 (2004)

Dr. rer. nat. Matthias Danckwerts

(BMBF-LPD 9901/8-103)

Geboren 1971 in Regensburg. 1991–1999 Studium der Physik an den Universitäten Kiel, Heriot-Watt University, Edinburgh (Großbritannien) und Technische Universität Berlin; 1999–2002 Promotion am Fritz-Haber-Institut der Max-Planck-Gesellschaft in Berlin bei Prof. G. ERTL; 2003–2004 wissenschaftlicher Angestellter am Fritz-Haber-Institut und an der Freien Universität Berlin (Prof. G. ERTL, Prof. M. WOLF); 2004–2006 Leopoldina-Postdoc-Stipendiat mit Aufenthalt am Institute of Optics, University of Rochester (USA).



Projekt:

Spitzenverstärkte Nahfeldspektroskopie an Quantenstrukturen

Im Mittelpunkt des Projektes stand die Entwicklung spitzenverstärkter Nahfeld-Spektroskopie. Dabei wird eine scharfe Metallspitze, die sich in einem Abstand von wenigen Nanometern über einer Probenoberfläche befindet, im Fokus eines Lasers positioniert. An der Spitze wird das elektromagnetische Feld derart verstärkt, daß eine lokalisierte Wechselwirkung des Laserfeldes mit der zu untersuchenden Oberfläche erreicht wird (siehe Abb. 1A). Mit dieser Methode wurden Halbleiter-Nanostrukturen und ihre Kopplungen untereinander und zum Substrat untersucht.

Nanostrukturen und Nanopartikel, metallisch oder halbleitend, spielen eine immer wichtigere technologische Rolle; ihr Einsatz reicht von optoelektronischen Anwendungen, wie Laser, Leuchtdioden und neuartigen elektronischen Bauelemente, bis hin zur Biologie und Medizin, wo sie als Labels in der Mikroskopie oder gar zur Tumorbehandlung und *drug delivery* verwendet werden können. Aufgrund der Fortschritte in der Nanotechnologie ist es heute außerdem möglich, funktionale Systeme gezielt aus Nanostrukturen wie Quantenpunkten, Metallclustern oder auch Biomolekülen aufzubauen. Die Funktionalität des Gesamtsystems hängt von den Eigenschaften der einzelnen Bausteine, aber auch sehr stark von ihren Wechselwirkungen ab, da Kopplungen zwischen individuellen Partikeln in der Regel dramatischen Einfluß auf die optischen und elektronischen Eigenschaften haben. Der Grund liegt im Überlapp der Wellenfunktionen elementarer Anregungen und elektronischer Zustände. Den Übergang vom individuell separierten zum gekoppelten System zu untersuchen, war Hauptbestandteil des Projektes.

In der spitzenverstärkten Nahfeld-Mikroskopie stellt die Wechselwirkung zwischen Spitze und zu untersuchendem Objekt selbst eine Kopplung zwischen Quantensystemen dar, die für die Signalverstärkung an der Spitze mitverantwortlich ist und den optischen Kontrast erst ermöglicht. Das Verständnis der optischen Vorgänge an einer metallischen Spitze hat sich seit Beginn des Projektes erheblich vertieft. Die Spitze stellt eine Nanoantenne dar, deren Elektronensystem resonant auf bestimmte einstrahlende Wellenlängen reagiert, wobei die Anregung von Oberflächenplasmonen eine wesentliche Rolle spielt. Um Spitzen mit kontrollierten Resonanzeigenschaften herzustellen, habe ich einzelne Gold-Nanopartikel von 60–80 nm Durch-

messer an eine scharfe Glasspitze angelebt. Ich habe mit solchen Spitzen nahfeldmikroskopische Bilder einzelner Halbleiter-Quantenpunkte aufgenommen, die auf einer Glasoberfläche verteilt waren. Bei Anregung in der Nähe der Partikelresonanz erhält man Intensitätsverstärkungen aufgrund der Kopplung Quantenpunkt-Goldpartikel von bis zu $\times 7$ sowie eine laterale Auflösung von etwa 30 nm (siehe Abb. 1A).

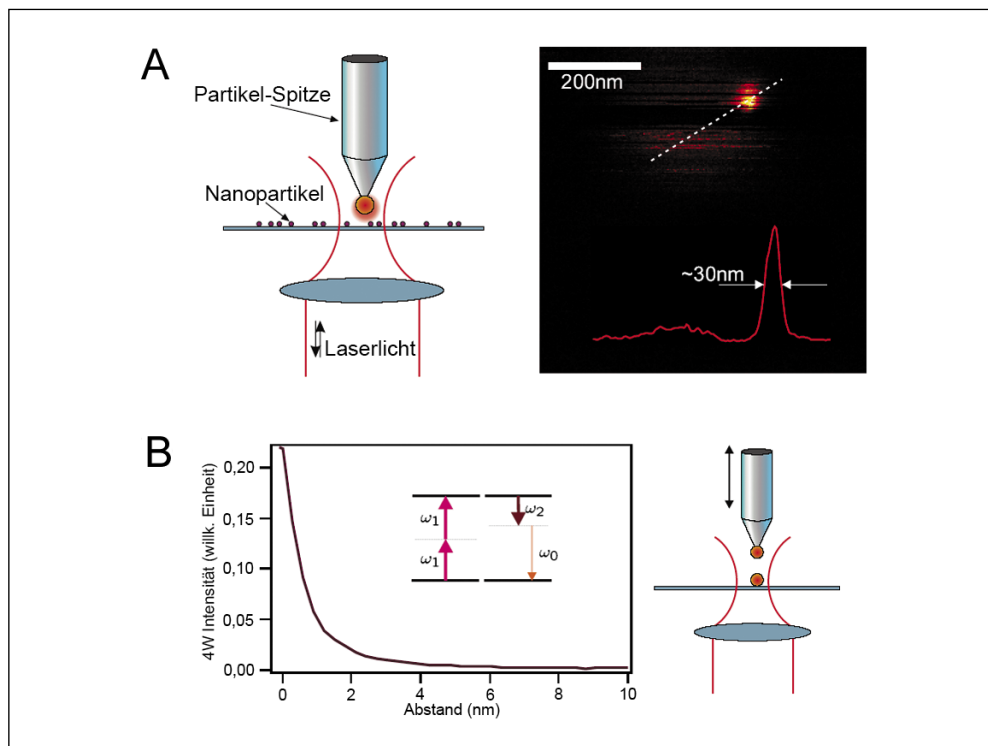


Abb. 1 (A) Bei Anregung in der Nähe der Partikelresonanz erhält man Intensitätsverstärkungen aufgrund der Kopplung Quantenpunkt-Goldpartikel von bis zu $\times 7$ sowie eine laterale Auflösung von etwa 30 nm. (B) Bei sehr geringen Abständen (< 5 nm) tritt eine Verstärkung der 4-Wellenmischung um bis zu 4 Größenordnungen auf.

Die Anregung metallischer Nahfeldsonden mit fs-gepulstem Laserlicht erwies sich, in Ergänzung zur ursprünglichen Projektplanung, als viel versprechend. Nur sehr wenige Arbeiten widmen sich dem Gebiet der nichtlinearen und zeitabhängigen Nanooptik. Im Rahmen meines Projektes wurde erstmalig die nichtlineare 4-Wellenmischung (4WM) an einer nanoskopischen Spitze gezeigt. Dabei werden Photonen der Wellenlängen 800 nm und 1200 nm gemäß dem Zusammenhang $\omega_{4WM} = 2\omega_1 - \omega_2$ gemischt, die resultierende Wellenlänge liegt bei 600 nm. Die Spitze funktioniert also in diesem Fall als Nanoemitter, die 4WM-Emission ist spektral schmalbandig und von der Anregung deutlich getrennt. Neben der 4WM-Linie emittiert die Spitze einen schwachen Weißlicht-Hintergrund, der von Interbandübergängen zwischen dem Au-d-Band und den sp-Bändern herrührt. Diese nanoskopische Lichtquelle kann für Mikroskopie sowie spektroskopische Messungen im Nahfeld verwendet werden. In meinen Experimenten konnte ich zeigen, daß mit der Weißlichtemission ein komplettes Extinktionsspektrum einer Molekülschicht im Nahfeld aufgenommen werden kann, in Analogie

zur UV/VIS-Spektrometrie im Fernfeld. Durch Rastern der Spitze über eine nanostrukturierte Oberfläche konnte die Absorption von Farbstoffmolekülclustern von etwa $(30 \text{ nm})^3$ gemessen werden. Durch Steigerung der Emission der Spitze und der Sensitivität beim Nachweis wird eine Verbesserung der Methode bis hin zur Einzelmolekülabsorption erwartet.

Ferner wurde gezeigt, daß effiziente nichtlinear-optische Wellenmischung an Nanostrukturen von der Resonanz der Struktur mit dem eingestrahnten Licht abhängt. Durch die elektromagnetische Nahfeld-Kopplung zweier Au-Teilchen verschiebt sich die Plasmonenresonanz des Systems im Vergleich mit einzelnen Teilchen vom Sichtbaren in den IR-Bereich. Hierdurch wird die Struktur resonant mit dem eingestrahnten Licht. In dem Projekt konnte dieser Prozeß erstmals im Übergang von separiert (nicht-resonant) zu gekoppelt (resonant) verfolgt werden (DANCKWERTS et al. 2006). Indem ein kugelförmiges Au-Partikel von 60 nm Durchmesser vertikal an ein zweites, identisches Teilchen angenähert wurde, war es möglich, die Intensität der 4-Wellenmischung in Abhängigkeit vom Abstand der Kugeln zu messen. Bei sehr geringen Abständen ($<5 \text{ nm}$) tritt eine Verstärkung der 4-Wellenmischung um bis zu 4 Größenordnungen auf (siehe Abb. 1B). Auf dieser Basis können in der weiteren Arbeit Strukturen mit bestimmten Resonanzen gezielt aus Partikeln aufgebaut werden. Mögliche Anwendungen liegen im Bereich Nanolichtquellen, resonante Nanoantennen für spitzenerstärkte Mikroskopie sowie Untersuchungen des Zeitverhaltens resonanter Anregungen bei Kopplung zweier Partikel.

Publikationen

- DANCKWERTS, M., HÄRTLING, T., and NOVOTNY, L.: Nonlinear wave mixing at a resonant optical nano-antenna. *Phys. Rev. Lett.* (2006, submitted)
- DANCKWERTS, M., OSLONOVITCH, Y.-J., LI, J., PETTINGER, B., and KRISCHER, K.: The role of the Au(111) surface structure in the inhibition of the periodate electroreduction by camphor. *J. Phys. Chem. B* *108*, 14398–14406 (2004)
- HORSWELL, S. L., PINHEIRO, A. L. N., SAVINOVA, E. R., DANCKWERTS, M., PETTINGER, B., ZEI, M. S., and ERTL, G.: A comparative study of hydroxide adsorption on the (111), (110) and (100) faces of silver with cyclic voltammetry, ex-situ electron diffraction and in-situ second-harmonic generation. *Langmuir* *20*, 10970–10981 (2004)
- TEGEDER, P., DANCKWERTS, M., HAGEN, S., HOTZEL, A., and WOLF, M.: Structural transition in cyclooctatetraene adsorbed on Ru(001) probed by thermal desorption and 2-photon photoemission spectroscopy. *Surf. Sci.* *585*, 177–190 (2005)

Dr. rer. nat. Jeroen S. Dickschat

(BMBF-LPD 9901/8-143)

Geboren am 3. Juni 1977 in Nordhorn. 1997–2002 Studium der Chemie an der TU Braunschweig; 2002–2005 Promotion an der TU Braunschweig unter Anleitung von Prof. Dr. Stefan SCHULZ als Stipendiat des Fonds der Chemischen Industrie; 2005–2006 Postdoktorand an der Universität des Saarlandes in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Rolf MÜLLER; seit Mai 2006 Postdoktorand an der Universität Cambridge (Großbritannien) in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Peter LEADLAY als Stipendiat der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina.



Projekt: Untersuchungen zur Biosynthese des Lankacidins

Lankacidin wird von *Streptomyces rochei* var. *volubilis* in den Formen Lankacidin A (**1**) und C (**2**) sowie Lankacidinol A (**3**) und C (**4**) produziert. Diese Gruppe verwandter Verbindungen zeigt eine antibiotische Wirkung gegen diverse Bakterien (TSUCHIYA et al. 1971) sowie eine cytostatische Aktivität gegen Leukämiezellen (OOTSU et al. 1975). Die Biosynthese von (**2**) wurde in Fütterungsexperimenten mit isotope-markierten Vorläufern untersucht (URAMOTO et al. 1978). Das 17gliedrige Makrolacton wird aus einer Einheit Glycin und acht Acetat-Einheiten aufgebaut. Die Methylgruppen stammen von *S*-Adenosylmethionin (SAM) ab; der Ursprung der *N*-Acylgruppe ist unbekannt.

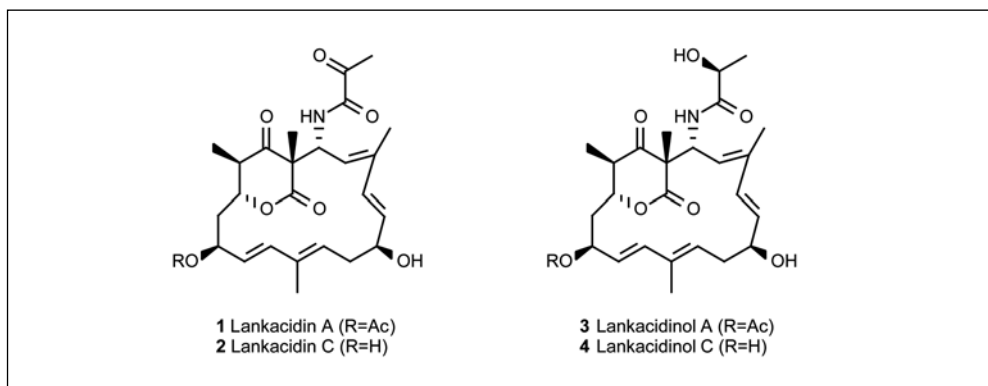


Abb. 1 Lankacidine

Die Lankacidine sind PKS-NRPS-Hybride, d. h., sie beinhalten einen durch Polyketid-Synthesen (PKS) und einen durch nichtribosomale Peptid-Synthetasen (NRPS) hergestellten Molekülteil. Das zugehörige PKS-NRPS-Biosynthese-Gencluster für Lankacidin (Abb. 1)

ist auf einem linearen Plasmid lokalisiert, das vollständig sequenziert wurde (MOCHIZUKI et al. 2003). Das Biosynthese-Gencluster von Lankacidin weist mehrere Ungewöhnlichkeiten auf. Es beinhaltet die PKS-NRPS-Gene LkcA, LkcC, LkcF und LkcG, enthält aber nur eine Acyltransferase-Domäne (AT, LkcD) und eine Dehydratase-Domäne (DH, LkcB), die beide *in trans* wirken und vermutlich in acht (AT) bzw. vier (DH) Biosyntheseschritten eingreifen. Außerdem agiert die einzige vorhandene Methyltransferase in einem Fall *in trans*. Jedes Protein des PKS-NRPS-Systems trägt die Ketosynthase-Domäne (KS) des nachfolgenden Moduls; die KS-Domäne des zugehörigen Moduls ist im vorangehenden Protein kodiert. Der PKS-Teil des Lankacidins wird aus acht Einheiten Malonyl-CoA aufgebaut, im Gencluster sind jedoch nur drei PKS kodiert (LkcC enthält die genetische Information für den Einbau einer Einheit Malonyl-CoA, LkcF diejenige für zwei und LkcG für eine Einheit), so daß eines oder mehrere dieser Proteine iterativ verwendet werden muß. Die iterative Verwendung von Modulen wurde erstmals im Fall von Stigmatellin erkannt (GAIATZIS et al. 2002) und ist auch für die Biosynthese von Aureothin (HE und HERTWECK 2003) und Borrelidin (OLANO et al. 2003) bekannt. Da die Struktur der Lankacidine ein repetitives Muster im PKS-Teil aufweist, kann die Iteration LkcC-LkcF-LkcC-LkcF-LkcC abgeleitet werden. Auch die Organisation von LkcC ist ungewöhnlich, da zwei Acyl-Carrier-Proteine (ACP) mit exakt gleicher Basensequenz vorhanden sind. Nach Prozessierung des NRPS-PKS-Teils wird das Produkt als Valerolacton durch die Thioesterase-Domäne (TE) freigesetzt. Es folgen die Acetylierung der 7-Hydroxygruppe, die im Falle der Verbindungen (2) und (4) offensichtlich ausgelassen wird, eine Cyclisierung durch LkcE (ARAKAWA et al. 2005) und Modifikation der *N*-Acylgruppe.

Verschiedene Aspekte der Biosynthese der Lankacidine, wie die Art der verwendeten Startereinheit, sollen untersucht werden. Peptidyl-Carrier-Proteine (PCP) beinhalten ein konserviertes Serin, das den Phosphopantothenzylrest zur Aufladung einer aktivierten Aminosäure (hier: Glycin) trägt. Serin in dem PCP von LkcA soll in einer Punktmutation gegen Alanin getauscht werden, so daß die Mutante kein Lankacidin produziert. Die Produktion von Lankacidin kann eventuell durch Verfütterung des richtigen Startermoleküls in Form seines Thioesters mit *N*-Acetylcysteamin (SNAC-Ester) wiederhergestellt werden. Dafür kommen die SNAC-Ester von Glycin, *N*-Lactoyl- und *N*-Pyruvylglycin in Frage, die zu diesem Zweck synthetisiert werden. Ein weiterer interessanter Aspekt der Lankacidin-Biosynthese ist die Dopplung des ACP in LkcC. Ebenso wie PCP tragen ACP ein konserviertes Serin, das einen Phosphopantothenzylrest zur Anbindung einer PKS-Verlängerungseinheit wie Malonyl-CoA trägt. Austausch dieses Serins gegen Alanin soll in jeweils einer der beiden ACP durchgeführt werden, um zu klären, ob beide ACP für die Biosynthese von Lankacidin erforderlich sind oder diese sich gegenseitig komplementieren können. Eine Doppelmutante, in der die konservierten Serine beider ACP gegen Alanin ausgetauscht sind, sollte kein Lankacidin produzieren.

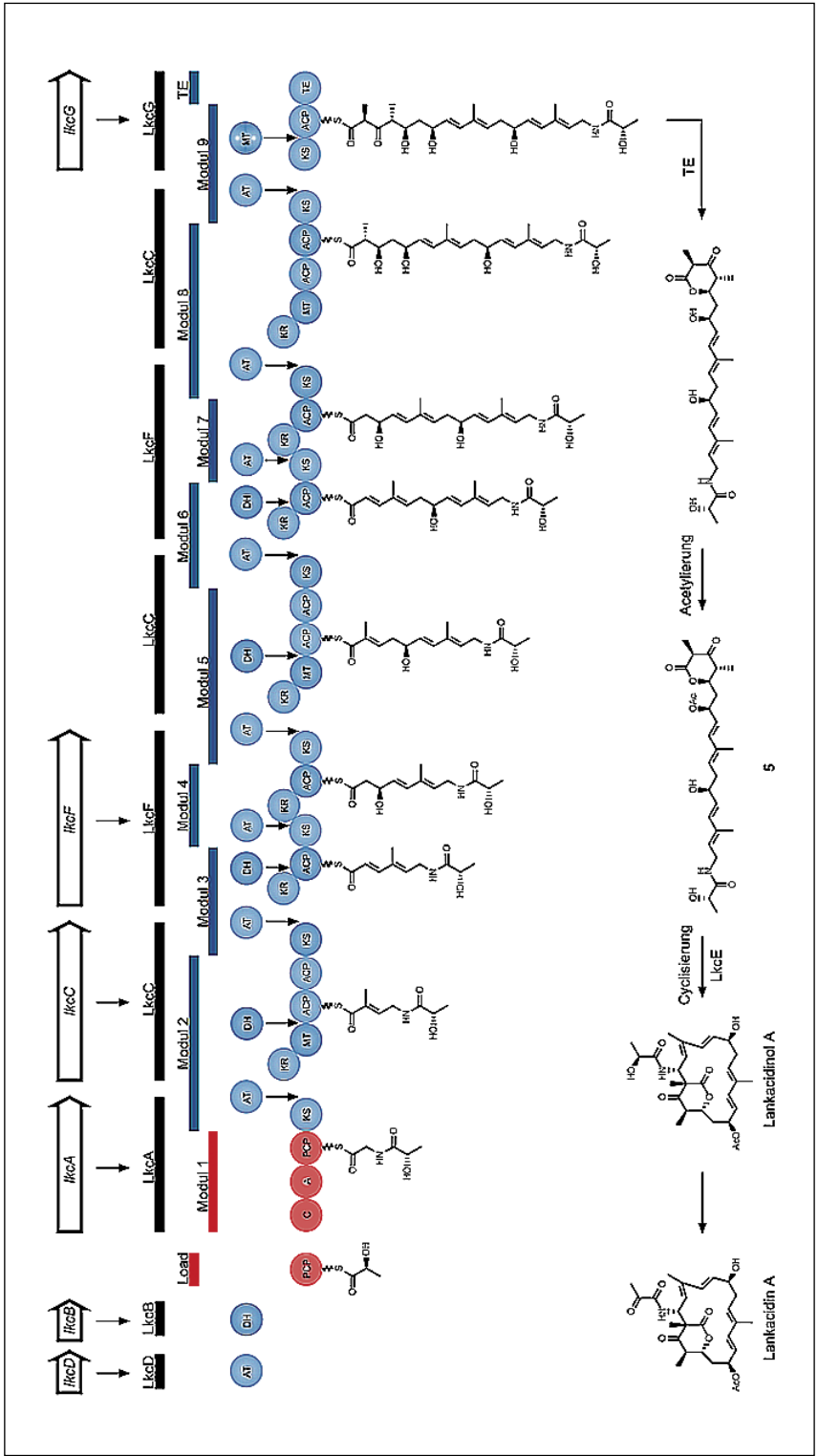


Abb. 2 Das Biosynthese-Gencluster des Lankacidins

Literatur

- ARAKAWA, K., SUGINO, F., KODAMA, K., ISHII, T., and KINASHI, H.: Cyclization mechanism for the synthesis of macrocyclic antibiotic lankacidin in *Streptomyces rochei*. *Chem. Biol.* *12*, 249–256 (2005)
- GAITATZIS, N., SILAKOWSKI, B., KUNZE, B., NORDSIEK, G., BLÖCKER, H., HÖFLE, G., and MÜLLER, R.: The biosynthesis of the aromatic myxobacterial electron transport inhibitor stigmatellin is directed by a novel type of modular polyketide synthase. *J. Biol. Chem.* *277*, 13082–13090 (2002)
- HE, J., and HERTWECK, C.: Iteration as programmed event during polyketide assembly; Molecular analysis of the aureothin biosynthesis gene cluster *Chem. Biol.* *10*, 1225–1232 (2003)
- MOCHIZUKI, S., HIRATSU, K., SUWA, M., ISHII, T., SUGINO, F., YAMADA, K., and KINASHI, H.: The large linear plasmid pSLA2-L of *Streptomyces rochei* has an unusually condensed gene organization for secondary metabolism. *Mol. Microbiol.* *48*, 1501–1510 (2003)
- OLANO, C., WILKINSON, B., MOSS, S. J., BRAÑA, A. F., MÉNDEZ, C., LEADLAY, P. F., and SALAS, J. A.: Evidence from engineered gene fusions for the repeated use of a module in a modular polyketide synthase. *Chem. Commun.* *2003*, 2780–2782 (2003)
- OOTSU, K., MATSUMOTO, T., HARADA, S., and KISHI, T.: Antitumor and immunosuppressive activities of lankacidin-group antibiotics: structure-activity relationships. *Cancer Chemother. Rep.* *59*, 919–928 (1975)
- TSUCHIYA, K., YAMAZAKI, T., TAKEUCHI, Y., and OISHI, T.: Studies on T-2636 antibiotics. IV. In vitro and in vivo antibacterial activity of T-2636 antibiotics. *J. Antibiot.* *24*, 29–41 (1971)
- URAMOTO, M., OTAKE, N., CARY, L., and TANABE, M.: Biosynthetic studies with carbon-13. Lankacidin group of antibiotics. *J. Amer. Chem. Soc.* *100*, 3616–3617 (1978)

Publikationen

- DICKSCHAT, J. S., BODE, H. B., MAHMUD, T., MÜLLER, R., and SCHULZ, S.: A novel type of geosmin biosynthesis in myxobacteria. *J. Org. Chem.* *70*, 5174–5182 (2005)
- DICKSCHAT, J. S., BODE, H. B., WENZEL, S. C., MÜLLER, R., and SCHULZ, S.: Biosynthesis and identification of volatiles released by the myxobacterium *Stigmatella aurantiaca*. *ChemBioChem* *6*, 2023–2033 (2005)
- DICKSCHAT, J. S., REICHENBACH, H., WAGNER-DÖBLER, I., and SCHULZ, S.: Novel pyrazines from the myxobacterium *Chondromyces crocatus* and marine bacteria. *Eur. J. Org. Chem.* *2005*, 4141–4153 (2005)

Dr. rer. nat. Daniela C. Dieterich

(BMBF-LPD 9901/8-95)

Geboren 1974 in Aalen. 1994–1998 Studium der Biochemie an der Universität Hannover; 1999–2003 Dissertation am Leibniz-Institut für Neurobiologie in Magdeburg; 2003 Zuerkennung eines Leopoldina-Postdoc-Stipendiums mit zweijährigem Aufenthalt am California Institute of Technology, Pasadena (USA); 2005 Zuerkennung einer einjährigen Verlängerung des Leopoldina-Postdoc-Stipendiums am selben Gastinstitut.



Projekt:

Identifizierung und Visualisierung lokal synthetisierter Proteine in neuronalen Dendriten der Ratte nach synaptischer Aktivierung

Zellen reagieren auf Veränderungen ihrer Umwelt, indem sie ihr Proteom durch Proteinsynthese oder -degradation anpassen. In Neuronen gibt es immer mehr Hinweise darauf, daß lokale dendritische Proteinsynthese es einzelnen Synapsen ermöglicht, dynamisch auf Veränderungen in ihrem Aktivierungsmuster zu reagieren. Diese Veränderungen gehen einher mit der Etablierung, Aufrechterhaltung und Plastizität synaptischer Kontakte (SCHUMAN et al. 2006). Fehler in der Regulation neuronaler Synapsen gelten heute als potentielle Grundlage neuropsychischer und neurodegenerativer Erkrankungen (GROSSMAN et al. 2006) und damit als an den Proteinbesatz individueller Synapsen gekoppelt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll die Identifizierung und lokale Spezifität dendritisch synthetisierter Proteine in der Synaptoneurosomenfraktion aus dem Rattenhirn bzw. aus primären Hippocampusneuronen vorgenommen werden. Die Identifizierung spezifisch neusynthetisierter Proteine erfolgt mittels BONCAT (*bioorthogonal non-canonical amino acid tagging*, siehe Abb. 1A), einer von mir im Labor von Prof. Erin SCHUMAN in Kollaboration mit Prof. David TIRRELL (beide *California Institute of Technology*) entwickelten Methode, welche die spezifische Anreicherung metabolisch markierter Proteine und ihre nachfolgende massenspektrometrische Identifikation ermöglicht. Die Publikation dieser Methode erfolgte kürzlich in PNAS (DIETERICH et al. 2006). In einem zweiten Teilprojekt werden die Spezifität lokaler Proteinsynthese und der Bestimmungsort der dendritisch synthetisierten Proteine *in situ* ermittelt. Ausgehend von der massenspektrometrischen Identifikation neusynthetisierter Proteine mit BONCAT wurde in den letzten Monaten eine Weiterentwicklung dieser Technik vorgenommen, welche die direkte *In-situ*-Visualisierung neusynthetisierter Proteine mit fluoreszenten Markermolekülen (Tags) ermöglicht (siehe Abb. 1B). Diese Teilmethode wird als FUNCAT (für *fluorescent non-canonical amino acid tagging*) bezeichnet. Mittels BONCAT und FUNCAT soll ein Beitrag zur Klärung der funktionellen Bedeutung lokaler Proteinsynthese im Kontext synaptischer Plastizität erbracht werden. Konkret sollen dabei NMDA- und AMPA-Rezeptoren stimuliert (NMDA, AMPA, Glutamat) bzw. inhibiert (APV, CNQX) sowie das dopaminerge System durch geeignete Agonisten und Antagonisten untersucht werden. NMDA- und AMPA-Rezeptoren sowie das dopaminerge System spielen bei der Etablierung und Erhaltung synaptischer Plastizität eine wichtige Rolle.

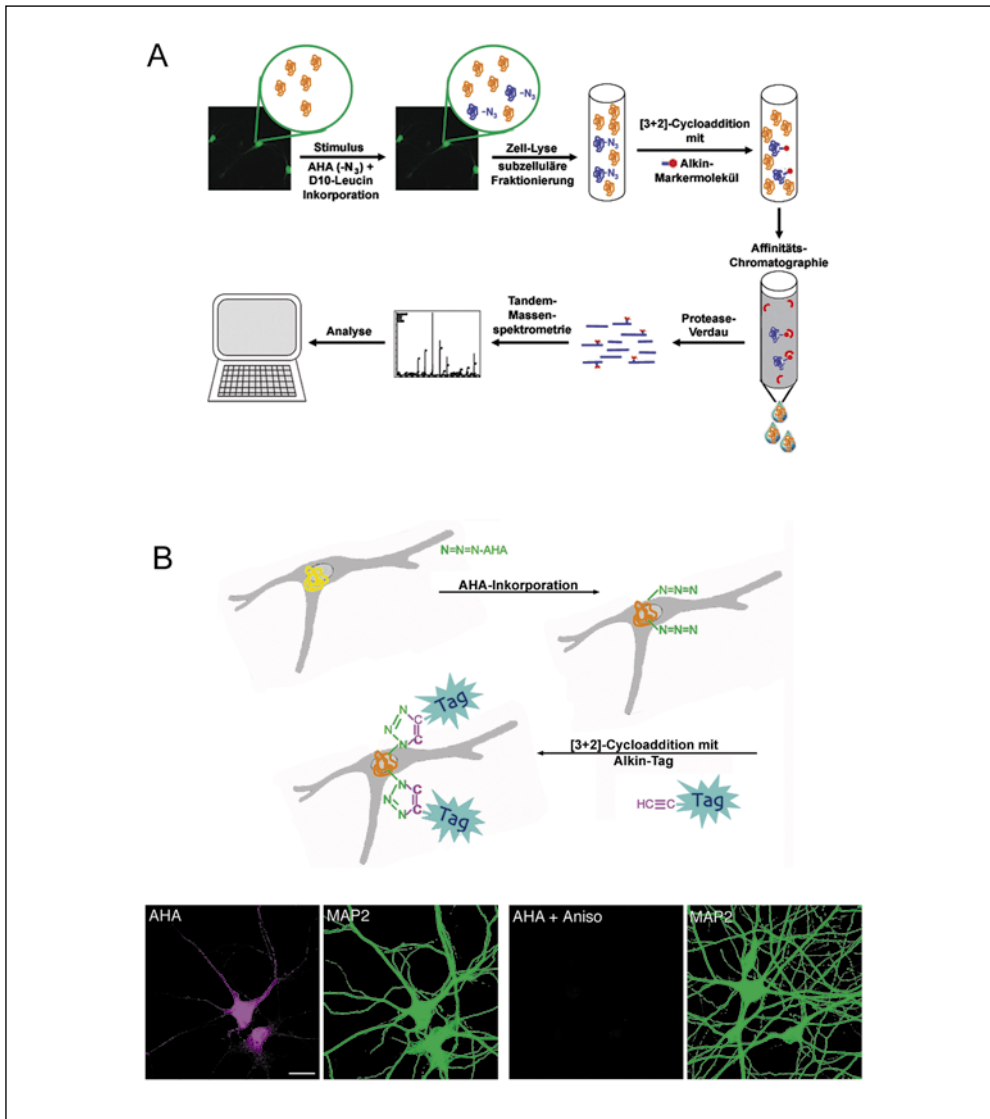


Abb. 1 Identifikation und Visualisierung neusynthetisierter Proteine mittels BONCAT und FUNCAT. Schemata zur metabolischen Markierung neusynthetisierter Proteine mit der modifizierten Aminosäure AHA zur massenspektrometrischen Identifikation (Abb. A, BONCAT) und *In-situ*-Visualisierung (Abb. B, FUNCAT) neusynthetisierter Proteine. Untere Teilabbildung in B: Dissoziierte hippocampale Primärkulturen (DIV 17) wurden in 4 mM AHA bzw. in Anwesenheit von AHA und 40 mM Anisomycin (Aniso) für 60 min inkubiert und anschließend der [3+2]-Cycloaddition mit einem fluoreszenten Alkin-Tag und einer Immunfärbung für das dendritische Markerprotein MAP2 unterzogen. Neusynthetisierte AHA-inkorporierte Proteine sind sowohl in Somata als auch in Dendriten AHA-behandelter Neuronen detektierbar, nicht jedoch in den mit dem Proteinsynthese-Inhibitor Anisomycin behandelten Neuronen. Größenbalken = 20 μ m.

Zentrale Fragen des Visualisierungsprojekts sind: Ist die lokale Proteinsynthese nach synaptischer Aktivierung auf den unmittelbaren Bereich der vorausgegangenen Aktivierung beschränkt? Welche räumliche Ausdehnung zeigen die nach synaptischer Aktivität dendritisch

synthetisierten Proteine? Werden sie nur an die aktivierten Synapsen „geliefert“ oder auch an eng benachbarte Synapsen, die nicht unmittelbar stimuliert wurden? Grundlage dieses Projektes ist die Beobachtung, daß bei der örtlich begrenzten Stimulation einer Gruppe von Synapsen auch Synapsen in unmittelbarer Nähe (bis zu circa 50 µm) ebenfalls moduliert werden, nicht jedoch weiter entfernte Synapsen (ENGERT und BONHOEFFER 1997, SCHUMAN et al. 1994). Aus der Analyse, wie weit lokal synthetisierte Proteine nach örtlich begrenzter synaptischer Aktivierung räumlich verteilt werden, soll bestimmt werden, ob das Ausbreitungsmuster der lokal synthetisierten Proteine mit der elektrophysiologisch meßbaren räumlichen Ausdehnung synaptischer Plastizität entsprechend korreliert. Dies würde implizieren, daß diese Proteine an der räumlichen Begrenzung und damit an der Spezifität synaptischer Plastizität einen maßgeblichen Anteil haben. Eine weitere, bisher ungeklärte Frage gilt den relativen Anteilen von somatisch *versus* dendritisch neusynthetisiertem Protein, die nach synaptischer Aktivierung post-, aber auch präsynaptisch verankert werden. Das Schicksal der in Soma und Dendriten synthetisierten Proteine, beobachtet nach verschiedenen Stimuli und unterschiedlichen Zeitpunkten nach synaptischer Aktivierung, verspricht ein generelles, bisher nicht erfaßtes Verständnis des Zusammenspiels von Dendriten und Soma.

Literatur

- ENGERT, F., and BONHOEFFER, T.: Synapse specificity of long-term potentiation breaks down at short distances. *Nature* 388, 279–284 (1997)
- GROSSMAN, A. W., ALDRIDGE, G. M., WEILER, I. J., and GREENOUGH, W. T.: Local protein synthesis and spine morphogenesis: Fragile X syndrome and beyond. *J. Neurosci.* 26, 7151–7155 (2006)
- SCHUMAN, E. M., DYNES, J. L., and STEWARD, O.: Synaptic regulation of translation of dendritic mRNAs. *J. Neurosci.* 26, 7143–7146 (2006)
- SCHUMAN, E. M., MEFFERT, M. K., SCHULMAN, H., and MADISON, D. V.: An ADP-ribosyltransferase as a potential target for nitric oxide action in hippocampal long-term potentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 11958–11962 (1994)

Publikationen

- BEATTY, K. E., LIU, J. C., XIE, J., DIETERICH, D. C., SCHUMAN, E. M., WANG, Q., and TIRRELL, D. A.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (2006, accepted for publication)
- DIETERICH, D. C., LINK, A. J., GRAUMANN, J., TIRRELL, D. A., and SCHUMAN, E. M.: Selective identification of newly synthesized proteins in mammalian cells using bioorthogonal noncanonical amino acid tagging (BONCAT). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 9482–9487 (2006)
- KREUTZ, M. R., WEISE, J., DIETERICH, D. C., KREUTZ, M., BALCZAREK, P., BOCKERS, T. M., WITTKOWSKI, W., GUNDELFINGER, E. D., and SABEL, B. A.: Rearrangement of the retino-collicular projection after partial optic nerve crush in the adult rat. *Eur. J. Neurosci.* 19, 247–257 (2004)
- SEIDENBECHER, C. I., LANDWEHR, M., SMALLA, K. H., KREUTZ, M., DIETERICH, D. C., ZUSCHRATTER, W., REISSNER, C., HAMMARBACK, J. A., BOCKERS, T. M., GUNDELFINGER, E. D., and KREUTZ, M. R.: Caldendrin but not calmodulin binds to light chain 3 of MAP1A/B: an association with the microtubule cytoskeleton highlighting exclusive binding partners for neuronal Ca(2+)-sensor proteins. *J. Mol. Biol.* 336, 957–970 (2004)

Dr. med. Tobias H. Donner

(BMBF-LPD 9901/8-136)

Geboren am 7. November 1974 in Leverkusen. Von 1994 bis 1997 Studium der Medizin an der Universität Köln; Oktober 1997 bis Juli 2002 Promotion am Berlin Neuroimaging Centre der Charité; von September 2003 bis März 2006 Postdoktorand am Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und des F. C. Donders Centre for Cognitive Neuroimaging, Nijmegen (Niederlande); seit April 2006 Postdoc-Stipendium der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina am Center for Neural Science and Department of Psychology der New York University (USA).



Projekt:

Die neuronale Basis des visuellen Bewußtseins: Corticale Interaktionen während bewegungsinduzierter Blindheit

Ein wesentliches Ziel der kognitiven Neurowissenschaft besteht darin, die neuronalen Grundlagen des Bewußtseins zu verstehen. Im Primaten sind die Struktur und Funktion des visuellen Systems besonders gut charakterisiert. Dieses System bietet sich daher an, die neuronalen Grundlagen des Bewußtseins zu untersuchen. Aktuelle Theorien postulieren, daß zwei Typen neuronaler Interaktionen in der Hirnrinde (Cortex cerebri) kritisch für die bewußte visuelle Wahrnehmung sind: (1.) kompetitive Interaktionen innerhalb früherer Stufen der Hierarchie des corticalen visuellen Systems und (2.) Rückkopplung von Signalen aus hierarchisch hohen zu frühen visuellen corticalen Arealen. Um diese Hypothesen zu testen, benutzen wir eine als »bewegungsinduzierte Blindheit« bezeichnete Wahrnehmungstäuschung. Dabei verschwindet ein von einem bewegten Muster umgebener visueller Reiz für einige Sekunden vollkommen aus dem Bewußtsein, um daraufhin wieder für einige Sekunden sichtbar zu werden. Diese zyklischen Fluktuationen der bewußten Wahrnehmung entfalten sich bei konstanter sensorischer Stimulation. Deswegen bietet die bewegungsinduzierte Blindheit die Gelegenheit, neuronale Aktivitätsmuster zu identifizieren, die mit dem Zustand des Bewußtseins und dessen plötzlichen Änderungen korreliert sind. Darüber hinaus lassen sich aus den psychophysischen Charakteristika des Phänomens präzise Vorhersagen über die Quellen der damit assoziierten Fluktuationen neuronaler Aktivität im visuellen Cortex ableiten. Wir messen raumzeitliche Muster neuronaler Massenaktivität im menschlichen Gehirn mittels moderner Techniken der Neurobildgebung (funktionelle Magnetresonanztomographie und Magnetoenzephalographie), während Probanden die bewegungsinduzierte Blindheit erleben und per Knopfdruck den Zustand ihrer Wahrnehmung berichten. Wir analysieren daraufhin mittels statistischer Verfahren, (1.) wo im visuellen Cortex die neuronale Aktivität den Wahrnehmungszustand am genauesten widerspiegelt und (2.) ob die plötzlichen Änderungen dieses Zustandes primär auf Interaktionen *innerhalb* des frühen visuellen Cortex oder auf die Rückkoppelung von Signalen aus hierarchisch höheren Arealen zurückzuführen sind. Die Ergebnisse dieser Analysen werden das Verständnis der Rolle corticaler Intra- und Inter-Areal-Interaktionen in der visuel-

len Wahrnehmung fördern. Wir hoffen darüber hinaus, aus den Resultaten neue Einsichten in allgemeine Prinzipien der neuronalen Basis des menschlichen Bewußtseins zu gewinnen.

Publikationen

- DONNER, T. H., SIEGEL, M., OOSTENVELD, R., FRIES, P., BAUER, M., and ENGEL, A. K.: Population activity in human prefrontal and parietal cortex predicts the accuracy of a perceptual decision. (2006, submitted)
- PARTON, A.*, DONNER, T. H.*, DONNELLY, N., and USHER, M.: Perceptual grouping based on temporal structure: Impact of subliminal flicker and visual transients. *Visual Cognition* 13/4, 481–502 (2006) [*shared first co-authorship]
- SCHIRA, M. M., FAHLE, M., DONNER, T. H., KRAFT, A., and BRANDT, S. A.: Differential contribution of early visual areas to the perceptual process of contour processing. *J. Neurophysiol.* 91/4, 1716–1721 (2004)
- SIEGEL, M., DONNER, T. H., OOSTENVELD, R., FRIES, P., and ENGEL, A. K.: High-frequency activity in human visual cortex is modulated by visual motion strength. *Cerebral Cortex* [Epub ahead of print, 2006, Apr. 28; PMID: 16648451] (2006)

Dr. rer. nat. Christian Ducho

(BMBF-LPD 9901/8-137)

Geboren am 17. September 1976 in Hamburg. 1996–2001 Studium der Chemie an der Universität Hamburg; 2001 Diplom als Chemiker; 2001–2005 Promotionsstudium; 2002–2004 Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie; 2005 Promotion; Oktober 2005 bis Oktober 2007 Stipendiat am Chemistry Research Laboratory der University of Oxford (Großbritannien).



Projekt:

Mechanistische Studien an Carbapenem-Synthase (CarC) – Ein Enzym aus der Carbapenem-Biosynthese, das eine synthetisch bemerkenswerte Epimerisierung katalysiert

Carbapenem-Synthase (CarC) katalysiert die abschließenden Schritte (Epimerisierung, Bildung der C-C-Doppelbindung) in der Biosynthese der medizinisch bedeutenden Carbapenem-Antibiotika. Die Epimerisierung, die vermutlich durch eine Ferryl-Spezies (Fe(IV)=O) vermittelt wird, kann als synthetisch bemerkenswert bezeichnet werden. Der katalytische Mechanismus von CarC soll durch die Synthese von deuterierten Substraten und von Substrat-Analoga sowie durch enzymkinetische und kristallographische Studien untersucht werden.

Die übergeordnete Zielstellung des beschriebenen Forschungsprojektes besteht in der Entwicklung eines detaillierten mechanistischen Verständnisses der durch das Enzym CarC in der Carbapenem-Biosynthese katalysierten Reaktionen. Das Projekt wird sich im wesentlichen in zwei Teile gliedern: Der erste Teil des Projektes beinhaltet die Synthese deuterierter CarC-Substrate. In der zweiten Phase des Projektes soll eine Analyse des CarC-Mechanismus durch kristallographische Methoden als Ziel im Vordergrund stehen.

Publikationen

- DUCHO, C., JESSEL, S., GISCH, N., BALZARINI, J., and MEIER, C.: Novel *cycloSal* nucleotides with reduced inhibitory potency towards human butyrylcholinesterase. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 24/5–7, 519–522 (2005)
- MEIER, C., DUCHO, C., GÖRBIG, U., ESNOUF, R., and BALZARINI, J.: Interaction of *cycloSal*-pronucleotides with cholinesterases from different origins. A structure-activity relationship. *J. Med. Chem.* 47, 2839–2852 (2004)

Dr. sc. nat. Peter Enders

(BMBF-LPD 1995-4)

Geboren 1953 in Potsdam. 1974–1979 Studium der Physik an der Humboldt-Universität zu Berlin; 1980–1983 Dissertation an der Lomonossow-Universität Moskau (Rußland); 1984–1997 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Zentralinstitut für Optik und Spektroskopie/Max-Born-Institut für Nichtlineare Optik und Kurzzeit-Spektroskopie in Berlin-Adlershof; 1995 Zuerkennung eines Leopoldina-Förderpreises mit halbjährigem Aufenthalt an der University of Illinois at Urbana-Champaign (USA), seit 1997 bei der Siemens AG.

Projekt:

Zur Einheit der Klassischen Physik

NEWTON, EULER und HELMHOLTZ haben die Grundlagen der Klassischen Mechanik so allgemeingültig dargestellt, daß man sie im Sinne von HERTZ auch auf andere Disziplinen anwenden kann, ohne diese auf Mechanik zu reduzieren. In diesem Beitrag werden die Grundgleichungen der klassischen Elektrodynamik (Maxwell-Lorentz-Gleichungen, Lorentz-Kraft) aus rein mechanischen Überlegungen und mit den Mitteln der Schulmathematik abgeleitet. Damit wird das bisherige Nebeneinander beider Disziplinen aufgehoben. Außerdem wird das Problem der Eindeutigkeit der Hamilton-Funktion diskutiert, insbesondere werden manifest eichinvariante Lagrange- und Hamilton-Funktionen vorgestellt.

Publikationen

ENDERS, P.: (In)Distinguishability of classical and quantum particles. 6th Int. Symp. 'Frontiers of Fundamental Physics', Udine (Italien), 26.–28. 09. 2004 (publ. Kluwer) (2006)

ENDERS, P.: Von der klassischen Physik zur Quantenphysik. Ein historisch-kritischer deduktiver Zugang mit Anwendungsbeispielen aus der Festkörperphysik. Heidelberg: Springer 2006

ENDERS, P., and SUISKY, D.: Quantization as selection problem. *Int. J. Theor. Phys.* 44, 151–192 (2005)

Dr. med. Tobias W. Fischer

(BMBF-LPD 9901/8-113)

Geboren 1969 in München. 1990–1997 Studium der Humanmedizin an der Universität München; 1997–1999 Arzt im Praktikum an der Klinik für Dermatologie und dermatologische Allergologie der Universität Jena; 1998 Promotion an der Technischen Universität München; 1999–2002 Assistenzarzt; Juli 2002 Facharzt für Dermatologie; September 2002 Funktionsoberarzt an der Klinik für Dermatologie und dermatologische Allergologie der Universität Jena; 2004 Zuerkennung eines Leopoldina-Postdoc-Stipendiums verbunden mit einem 18monatigen Aufenthalt am Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN (USA); seit Juli 2006 Oberarzt an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Lübeck mit Fortführung der wissenschaftlichen Tätigkeit und Einleitung des Habilitationsverfahrens.



Projekt:

Untersuchungen zu Melatonin als Antioxidanz unter UV-induziertem oxidativen Stress in der Haut

Im ersten Teil des Projektes konnte erstmals in humanen Keratinozytenkulturen gezeigt werden, daß Melatonin, welches aus Voruntersuchungen im Heimatlabor als starkes Antioxidanz in bezug auf UV-induzierten oxidativen Stress identifiziert werden konnte, in der für die Haut relevanten Zellpopulation eine potente protektive Substanz darstellt. Humane Keratinozyten wurden mit ansteigenden Dosen (25, 50 mJ/cm²) von UV-Strahlung in einer Wellenbereichszusammensetzung, wie sie in der Natur auf die humane Haut einwirkt (kombinierte UVB/UVA-Strahlungsquelle), exponiert und deren Proliferations- und Koloniebildungsfähigkeit sowie Apoptoseentwicklung mittels radiomarkierter DNA-Inkorporation, Colony-Formations-Assay und TUNEL-Assay untersucht. Melatonin konnte durch signifikante Prävention der UV-induzierten Apoptose die Zellüberlebensrate und Koloniebildungsfähigkeit von Keratinozyten erhöhen. In weiterführenden Experimenten wurden die Mechanismen der Apoptose im Detail parallel zu zellmorphologischen Analysen untersucht. Der mitochondriale (intrinsische) und *Death*-Rezeptor-vermittelte (extrinsische) Apoptoseweg wurde aufgeschlüsselt und die relevanten Initiator- (Casp-9/Casp8) und Effektor-Caspasen (Casp-3/Casp7) mittels Immunoblot identifiziert. Sowohl der intrinsische (Casp-9) als auch der extrinsische (Casp-8) Apoptoseweg und die *down-stream*-regulierten Effektor-Caspasen (Casp-3/Casp7) wurden signifikant durch Melatonin gehemmt. Das Schlüsselereignis des mitochondrialen Apoptoseweges ist der Abfall des mitochondrialen Membranpotentials, welches in unseren Untersuchungen mit JC-1 und konfokaler Lasermikroskopie gemessen wurde. Es konnte gezeigt werden, daß Melatonin das Membranpotential ebenfalls aufrechterhält. Auch durch Annexin-V (Flowzytometrie) wurde die mitochondrienprotektive Wirkung von Melatonin bestätigt. Im letzten Schritt konnte gezeigt werden, daß Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP), der

direkt-proportionale Parameter für DNA-Schaden, in den ersten 24 Stunden nach Initiierung der UV-induzierten Apoptose signifikant durch Melatonin herunterreguliert ist. In den parallel durchgeführten Untersuchungen zur Zellmorphologie führte die UV-Bestrahlung zur vermehrten Ablösung von apoptotischen Keratinozyten, die Zellmembranschwellung und Chromatin-Kondensierung aufwiesen, welche durch die Behandlung mit Melatonin vermindert werden konnten. Somit wurde auf allen relevanten molekularen und zellbiologischen Ebenen die potente protektive Wirkung von Melatonin auf den UV-induzierten programmierten Zelltod gezeigt. Im Zusammenhang mit der verminderten Rate von DNA-Schäden würde die Apoptose-supprimierende Wirkung *in natura* das Überleben einer nicht-malignen Zellpopulation von Keratinozyten unterstützen und somit eine effektive Strategie zur Prävention von UV-induzierter Hautalterung und Fotokarzinogenese darstellen.

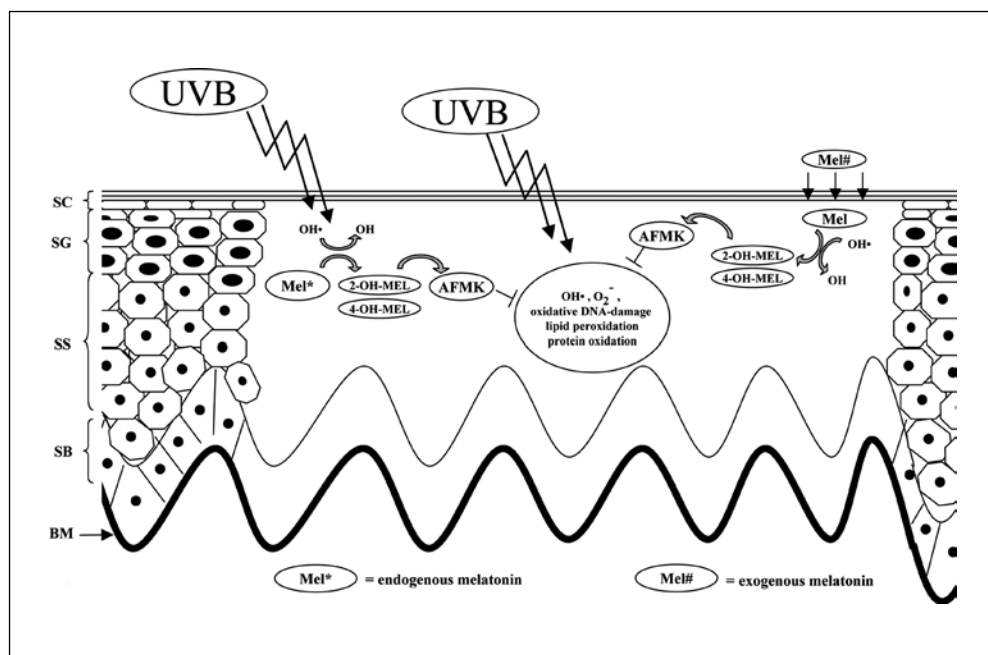


Abb. 1 Das Melatoninerge antioxidative System (MAS) der Haut. Parallel zum Fangen von UVB-induzierten ROS (*reactive oxygen species*), vor allem von Hydroxylradikalen, wird Melatonin zu 2-Hydroxymelatonin, 4-Hydroxymelatonin und dann zu AFMK umgewandelt. AFMK ist ein potenter Radikalfänger und kann die Haut gegen Lipidperoxidation, Proteinoxidation und oxidative DNA-Schäden schützen. Das endogene melatoninerge System kann durch die exogene Gabe von Melatonin, das leicht durch das Stratum corneum in tiefere Schichten der Haut eindringt, unterstützt werden. SC, Stratum corneum; SG, Stratum granulosum; SS, Stratum spinosum; SB, Stratum basale; BM, Basementmembran.

Im zweiten Teil des Projektes wurde der Metabolismus von Melatonin unter UV-Induktion und in nativen Keratinozyten untersucht. Unter ansteigenden UV-Dosen (25, 50, 75, 100 mJ/cm²) konnten vier Metabolite mittels HPLC und LC-MS identifiziert werden: 2-OH-Melatonin, 4-OH-Melatonin, 6-OH-Melatonin und N¹-acetyl-N²-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK). Diese waren sowohl zur UV-Dosis als auch zur Melatoninsubstratkonzentration direkt-pro-

portional. Erstmals konnte auch ein autonomer 24-Stunden-Melatonin-Metabolismus in humanen Keratinozyten beobachtet werden. Damit sind humane Keratinozyten nicht nur eine Zielzellpopulation, sondern auch ein Synthesort für Melatonin mit lokalspezifischem autonomem und UV-induzierbarem Stoffwechsel. Die durch UV-Strahlung induzierten Metabolite sind selbst starke Antioxidanzien, so daß durch die Kombination von endogenem und exogenem zugeführtem Melatonin ein melatoninerges antioxidatives System (MAS) der Haut definiert werden kann, welches über die im ersten Teil des Projektes beschriebenen Mechanismen die Haut vor UV-induzierten Schäden schützt.

Im dritten Projektteil wurden bisher noch nicht identifizierte zytosolische und nukleäre Melatoninrezeptoren in Keratinozyten, Melanozyten, Fibroblasten sowie in verschiedenen Zellreihen von malignem Melanom untersucht. Der zytosolische Melatoninrezeptor MT-3, der kürzlich als das Enzym Quinon-Reduktase Typ 2 (NQO2) identifiziert wurde, konnte in allen benignen Hautzelltypen und in drei Melanom-Zelllinien mittels RT-PCR nachgewiesen werden. Der nukleäre Rezeptor ROR α bzw. seine Isoform RZR1/ROR α 4 wurde in adulten epidermalen Keratinozyten und Fibroblasten, in immortalisierten Keratinozyten, in neonatalen Melanozyten sowie in drei Melanom-Zelllinien nachgewiesen.

In der neu zu etablierenden Arbeitsgruppe an der Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, werden weiterführende Untersuchungen zur Rolle und Potenz der identifizierten Melatoninmetabolite sowie zur Funktion des Melatoninrezeptors MT-3 (Quinon-Reduktase Typ 2/NQO2) in verschiedenen kutanen Zellsystemen zell- und molekularbiologisch durchgeführt. Als neues Gebiet wird das melatoninerge antioxidative System (MAS) der Haut im humanen Haarfollikel als ein plurivalentes Stressmodell untersucht.

Publikationen

- FISCHER, T. W., SCHOLZ, G., KNÖLL, B., HIPLER, U. C., and ELSNER, P.: Melatonin suppresses reactive oxygen species (ROS) induced by UV-irradiation in leukocytes. *J. Pineal. Res.* 12, 107–112 (2004)
- FISCHER, T. W., SWEATMAN, T. W., SEMAK, I., SAYRE, R. M., WORTSMAN, J., and SLOMINSKI, A.: Constitutive and UV-induced metabolism of melatonin in keratinocytes and cell-free systems. *FASEB J.* 20, 1564–1566 (2006)
- FISCHER, T. W., ZBYTEK, B., SAYRE, R. M., APOSTOLOV, E. O., BASNAKIAN, A. G., SWEATMAN, T. W., WORTSMAN, J., ELSNER, P., and SLOMINSKI, A.: Melatonin increases survival of HaCaT keratinocytes by suppressing UV induced apoptosis. *J. Pineal. Res.* 14, 18–21 (2006)
- FISCHER, T. W., ZMIJEWSKI, M. A., ZBYTEK, B., SWEATMAN, T. W., SLOMINSKI, R. M., WORTSMAN, J., and SLOMINSKI, A.: Oncostatic effects of the indole melatonin and expression of its cytosolic and nuclear receptors in cultured human melanoma cell lines. *Int. J. Oncol.* 29, 665–672 (2006)
- SLOMINSKI, A., FISCHER, T. W., ZMIJEWSKI, M. A., WORTSMAN, J., SEMAK, I., ZBYTEK, B., SLOMINSKI, R. M., and TOBIN, D. J.: On the role of melatonin in skin physiology and pathology. *Endocrine* 27, 137–148 (2005)

Prof. Dr. rer. nat.
Brigitte Forster-Heinlein

(BMBF-LPD 9901/8-64)

Geboren 1974 in München. 1993–1998 Studium der Mathematik, mit Nebenfach Elektrotechnik, an der Technischen Universität München und der Université de Metz (Frankreich); 1998–2001 Stipendiatin im Graduiertenkolleg des Zentrums Mathematik der Technischen Universität München mit abschließender Promotion; 2002 Zuerkennung eines Leopoldina-Postdoc-Stipendiums mit einjährigem Aufenthalt an der École Polytechnique Fédérale de Lausanne (Schweiz); 2003–2004 dort Marie-Curie-Fellow im Rahmen des europäischen Forschungsnetzwerks Harmonic Analysis and Statistics for Signal and Image Processing HASSIP; seit November 2004 Nachwuchswissenschaftlerin im Sinne einer Juniorprofessur für Mathematische Methoden in der Medizintechnik am Zentrum Mathematik der TU München in Garching; seit November 2005 Team-Leiterin des Marie-Curie-Excellence-Teams „MAMEBIA – Mathematical Methods in Biological Image Analysis“. Im September 2004 erhielt sie den Max Anliker Memorial Poster Award beim Annual Meeting of the Swiss Society of Biomedical Engineering. (<http://www.brigitte-forster.de/>)



Projekt:
Evaluation of Stent Expansions in Stenosed Arteries

The implantation of a coronary stent is the most promising attempt to treat arteriosclerosis. The main limitation of this method is restenosis provoked by stent-induced arterial strain, and therefore injuries of the vessels wall. To analyze the induced axial and radial strains as well as torsion during stent expansion, we developed a complete, autonomous stent testing system. This system includes rebuilding the stenosed coronary artery in silicone phantom as well as evaluating the expansion behavior by determining the induced strains and the dog-bone effect. Thus, our method can replace animal experiments in the pre-analysis.

Publikationen

- FORSTER, B.: Approximated Leont'ev coefficients. *Journal of Computational Analysis and Applications* 7/2, 123–134 (2005)
- FORSTER, B.: Direct approximation theorems for Dirichlet series in the norm of uniform convergence. *Journal of Approximation Theory*, 132, 1–14 (2005)
- FORSTER, B., BLU, T., and UNSER, M.: Complex B-splines. *Applied and Computational Harmonic Analysis* 20/2, 261–282 (2006) [Special Issue: Computational Harmonic Analysis – Part 3. Edited by Akram ALDROUBI and Charles CHUI]

Dr. rer. nat. Jan Gläscher

(BMBF-LPD 9901/8-140)

Geboren 1972 in Hamburg. Von Oktober 1995 bis Oktober 2001 Studium der Psychologie an den Universitäten Gießen und Mannheim. Von Januar 2002 bis September 2005 Dissertationsprojekt am Department of Systems Neuroscience, Neuroimage Nord, der Universität Hamburg. Seit Februar 2006 Postdoktorand im Förderprogramm der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina am Department of Humanities and Social Sciences, Caltech, Pasadena, CA (USA).



Projekt:

Using Formal Learning Theory to Dissociate Goal-directed and Habit Learning

In my postdoctoral fellowship at Caltech I am investigating the neural underpinnings of two different learning systems in the brain using functional magnetic resonance imaging (fMRI). During *habit learning* one typically observes a gradual improvement of performance. Furthermore, animal studies suggest that once the behavior is completely habitized the behavioral sequence is resilient to change even though performing the habit proves to be ineffective in obtaining a desired outcome. In contradistinction, *goal-directed learning* is conceived to be sensitive to changes in the behavioral outcome. Therefore, goal-directed behavior can change abruptly once the environmental contingencies change.

Habit learning is thought take place in the ventral striatum, a part of the brain that is known to be involved in the computation of a prediction error, i.e. the difference between an actual reward and its expectation. Reinforcement learning (RL) theories conceive this prediction error as the learning signal that the agent is trying minimize of an extended learning sequence. On the contrary, goal-directed learning is thought to be localized in the medial prefrontal cortex, a region of the brain that is known to be involved in higher-order planning of behavior.

I am investigating these two learning systems by utilizing an experimental paradigm borrowed from animal psychology called *latent learning*: two groups of subject traverse through a virtual 3D maze consisting of rooms and corridors until they reach a goal room (see Fig.1 Panel A for a maze overview and Panel B for an example of a room). The first group (Non-latent Learners, NL) always finds a monetary reward in the goal room, whereas the second group (Latent Learners, LL) only finds a reward in the second half of the experiment.

One index of learning is the number of moves to reach the goal room. Figure 1 Panels C and D show the data for NL and LL subject (pilot sample) from that session in which each group first encounters a reward (i.e., session 1 for NL and session 2 for LL). Colored lines show individual data, the black line represents the averaged performance (error bars = sem). Although the average learning curve clearly exhibits a different slope between the groups – LL subjects find the goal room more rapidly and in less moves that NL subjects, presumably due to their maze exploration in session 1 without rewards –, these averaged curves also conceal the fact that individual learning curve do not all exhibit a gradual, but rather abrupt improvement.

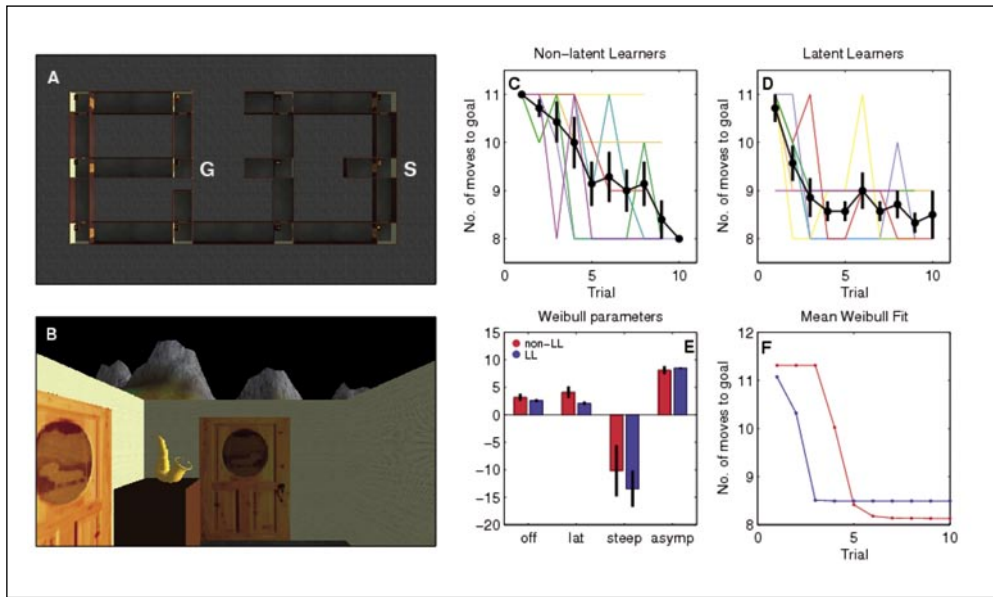


Fig. 1 (A) Maze overview, (B) example of a room, (C) and (D) data for NL and LL subject, (E) averaged Weibull parameters, (F) fitted learning curve (see text for further reference).

Thus, I have fitted the individual data with a Weibull function that is capable of capturing a range of different learning curves from gradual to stepwise change. An interesting feature of the Weibull function is that its four parameters are directly interpretable (see Fig. 1, Panel E). Figure 1 Panel F shows the fitted learning curve derived from the averaged Weibull parameters in panel E. Clearly, LL subject (blue) gain from their exploration in session 1 which results in a steeper learning curve. Furthermore, their latency parameter is also smaller than in the NL group suggesting that they find the goal room more quickly.

In the next step I will measure subjects' brain responses during this task using fMRI. In the analyses, I will use formal RL theories and Bayesian models of learning to fit these activation data and derived different state and action values for the different group. These two classes of theories are thought to capture the differences between habit and goal-directed learning. Furthermore, I am looking forward to testing patients with circumscribed lesions in our target regions in order to link them causally to these to learning systems.

Publikationen

- GLÄSCHER, J., and ADOLPHS, R.: Processing of the arousal of sub- and supraliminal emotional stimuli by the human amygdala. *J. Neurosci.* 23/32, 10274–10282 (2003)
- GLÄSCHER, J., and BÜCHEL, C.: Formal learning theory dissociates brain regions with different temporal integration. *Neuron* 47/2, 295–306 (2005)
- GLÄSCHER, J., ROSE, M., and BÜCHEL, C.: Two forms of the interaction of attention and emotion. *J. Neurosci.* (2006, under review)
- GLÄSCHER, J., TÜSCHER, O., WEILLER, C., and BÜCHEL, C.: Elevated response to constant facial emotions in different faces in the human amygdala: an fMRI study of facial identity and expression. *BMC Neurosci.* 5, 45 (2004)
- MORITZ, S.*, GLÄSCHER, J.*, SOMMER, T., BÜCHEL, C., and BRAUS, D.: Neural correlates of memory confidence. *Neuroimage* (2006, in press) [* shared first authorship]

- REINDERS, A. A., GLÄSCHER, J., DE JONG, J. R., WILLEMSSEN, A. T., DEN BOER, J. A., and BÜCHEL, C.: Detecting fearful and neutral faces: BOLD latency differences in amygdala-hippocampal junction. *Neuroimage* [Epub ahead of print, 2006, Sep. 2; PMID: 16952466] (2006)
- REUTER, J., RÄDLER, T., ROSE, M., HAND, I., GLÄSCHER, J., and BÜCHEL, C.: Pathological gambling is linked to reduced activation in mesolimbic reward system. *Nature Neurosci.* 8, 147–148 (2005)
- YACUBIAN, J.*, GLÄSCHER, J.*, SCHRÖDER, K., SOMMER, T., BRAUS, D., and BÜCHEL, C.: Dissociable systems for gain and loss related value predictions in the human brain. *J. Neurosci.* (2006, in press) [* shared first authorship]

Dr. rer. nat. Stefan Gleiter

(BMBF-LPD 9901/8-79)

Geboren 1972 in Laupheim. 1993–1998 Studium der Biochemie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; 1998–2002 Promotionsstudium am Institut für Biotechnologie der MLU Halle-Wittenberg; 2003 Zuerkennung eines zweijährigen Leopoldina-Postdoc-Stipendiums; Januar 2003 bis März 2005 Stipendiat an der University of Michigan, Ann Arbor, MI (USA); seitdem Arbeit als Postdoktorand im Bardwell Laboratory am Department of Molecular Cellular Developmental Biology in Ann Arbor.



Projekt:

Durchführung von strukturellen Untersuchungen zur Wechselwirkung zwischen DsbA und Substraten bzw. DsbA und DsbB

Das geförderte Projekt beschäftigte sich mit der molekularen Grundlage der Disulfidbildung in Proteinen durch das periplasmatische Protein DsbA und mit dem Elektronentransfer von DsbA auf Ubichinon durch das Membranprotein DsbB.

Während Cysteine in zytosolischen Proteinen von *E. coli* in reduzierter Form vorliegen, werden in vielen sekretierten Proteinen Disulfidbrücken ausgebildet. Diese Disulfidbrücken erhöhen oft die Stabilität der sekretierten Proteine (strukturelle Disulfide), können aber auch zu deren Aktivität beitragen (funktionelle Disulfide). Während lange Zeit Luftsauerstoff als Oxidant für die Thiole angesehen wurde, konnte BARDWELL 1991 nachweisen, daß *E. coli* über ein katalytisches System zur Oxidation von Proteinthiolen verfügt. Die Hauptakteure für die oxidative Faltung im Periplasma sind die Proteine DsbA und DsbB. Neben diesem oxidierenden System besitzt *E. coli* ein System, bestehend aus DsbC, DsbD und DsbG, um falsch oxidierte Disulfidbrücken zu isomerisieren.

Als Oxidoreduktase kann DsbA die Thiolgruppen periplasmatischer Proteine oxidieren. Im aktiven Zentrum besitzt DsbA ein Cys-X-X-Cys-Motiv, das eine katalytisch aktive Disulfidbrücke ausbildet. Außerdem besitzt DsbA eine dem Thioredoxin verwandte Tertiärstruktur. Diese beiden Merkmale sind typisch für Enzyme in Elektronenübertragungsreaktionen. Während Thioredoxin mit einem Redoxpotential von -270 mV Substratproteine im Zytosol reduziert, besitzt DsbA ein stark oxidierendes Redoxpotential von ca. -120 mV. Der Unterschied im Redoxpotential wird maßgeblich über die Aminosäuren 31 und 32 zwischen den Cysteinen Cys³⁰ und Cys³³ im aktiven Zentrum von DsbA bestimmt. Diese beiden Aminosäuren beeinflussen den pKa-Wert des katalytisch aktiven Cys³⁰ in DsbA, dessen Wert mit 3,5 extrem niedrig liegt. Im Vergleich dazu liegt der pKa-Wert des katalytisch aktiven Cystein in Thioredoxin bei 7,1. Zusätzlich wird die Oxidationsreaktion eines Substratproteins thermodynamisch angetrieben, da die reduzierte Form von DsbA um rund 10–20 kJ/mol stabiler ist als die oxidierte Form und somit die Reduktion der Disulfidbrücke im aktiven Zentrum von DsbA begünstigt wird. Strukturelle Untersuchungen an der oxidierten und reduzierten Form

von DsbA zeigen, daß das aktive Zentrum in der Nähe einer hydrophoben Grube liegt, von der vermutet wird, daß sie an der Substratbindung beteiligt ist.

Um einen konstanten Nachschub an oxidativer Kraft im Periplasma zu gewährleisten, muß DsbA re-oxidiert werden. Dies geschieht durch die spezifische Interaktion von DsbA mit dem Membranprotein DsbB. DsbB besitzt ebenfalls ein Cys-X-X-Cys-Motiv und zwei weitere, an der Katalyse beteiligte Cysteine. Innerhalb von DsbB werden die Elektronen von der ersten Disulfidbrücke (Cys¹⁰⁴-Cys¹³⁰), die mit DsbA interagiert, auf die zweite Disulfidbrücke (Cys⁴¹-Cys⁴⁴) übertragen. Diese Kaskade von Thiol-Austauschreaktionen führt zur Anhäufung von reduziertem DsbB, kann aber nicht den katalytischen Charakter von DsbB erklären. Erst durch die Aufklärung des kompletten Reaktionsweges konnte nachgewiesen werden, wie DsbB Disulfidbrücken *de novo* erzeugen kann. DsbB ist in der Lage, Ubichinon zu binden. Diese niedermolekularen, redox-aktiven Moleküle können die Elektronen von DsbB übernehmen. Die Reduktion des gebundenen Ubichinons zu Ubichinol erlaubt die gleichzeitige Reoxidation von DsbB. Als Koenzyme von Cytochrom-Oxidasen übertragen Ubichinole schließlich die Elektronen auf Luftsauerstoff, der zu Wasser reduziert wird. So konnte gezeigt werden, daß Sauerstoff den ultimativen Elektronenakzeptor darstellt und die oxidative Kraft für die Ausbildung von Disulfidbrücken im Periplasma liefert.

Obwohl der generelle Mechanismus des DsbA-DsbB-Systems bekannt ist, gibt es noch immer wichtige Teilreaktionen, über die unser Wissen sehr limitiert ist. So konnte bislang auf molekularer Ebene nicht geklärt werden, wie DsbA während des katalytischen Zyklus zwischen einem Substratprotein und DsbB unterscheidet. Die Interaktion mit beiden Komponenten ist essentiell, um einen kompletten katalytischen Zyklus zu durchlaufen. Dennoch muß zwischen beiden Interaktionen unterschieden werden, da die oxidative Proteinfaltung nur dann stattfinden kann, wenn oxidiertes DsbA mit reduziertem Substratprotein und reduziertem DsbA mit DsbB interagiert.

Während die Thiol-Austauschreaktion relativ gut charakterisiert ist, gibt es bislang noch kaum Untersuchungen zum Mechanismus des Elektronentransfers von DsbB auf Ubichinon. Unser Labor konnte als erste Gruppe zeigen, daß für diesen Schritt wahrscheinlich ein Quinhydrone gebildet wird, das einen *Charge-transfer*-Komplex aus reduziertem und oxidiertem Ubichinon darstellt.

Publikationen

- GOULDING, C. W., APOSTOL, M. I., GLEITER, S., PARSEGHIAN, A., BARDWELL, J., GENNARO, M., and EISENBERG, D.: Gram-positive DsbE proteins function differently from Gram-negative DsbE homologs. A structure to function analysis of DsbE from *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Biol. Chem.* 279/5, 3516–3524 (2004)
- REGIMBAL, J., GLEITER, S., TRUMPOWER, B. L., YU, C. A., DIWAKAR, M., BALLOU, D. P., and BARDWELL, J. C.: Disulfide bond formation involves a quinhydrone-type charge-transfer complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100/24, 13779–13784 (2003)

Dr. rer. nat. Susanne Gola

(BMBF-LPD 9901/8-114)

Geboren am 26. Oktober 1972 in Hamm-Heessen. 1992–1997 Studium der Biologie an der Universität Marburg; 1998–2001 Dissertation am Institut für Mikrobiologie der Universität Jena; 2001–2004 Postdoktorandin am Institut für Mikrobiologie der Universität Jena; 2004 Zuerkennung eines Leopoldina-Postdoc-Stipendiums; seit September 2004 Postdoktorandin in der Arbeitsgruppe von Prof. J. PLA an der Universidad Complutense de Madrid (Spanien).



Projekt:

Die Bedeutung des Polyols D-Arabinitol im humanpathogenen Pilz *Candida albicans*

Der dimorphe Pilz *Candida albicans* gehört weltweit zu den bedeutendsten Erregern opportunistischer Mykosen. Als Kommensale besiedelt *C. albicans* verschiedene Orte des gesunden menschlichen Körpers, ohne Symptome hervorzurufen. Bei bestimmten Prädispositionen aber, wie Immunsuppression, kommt es häufig zu schweren Infektionen mit *C. albicans*. Es ist eine zunehmende Häufigkeit systemischer Mykosen in Europa zu verzeichnen, wobei die steigende Population immundefizienter Menschen und die Anwendung neuer, aggressiver und invasiver therapeutischer Strategien, z. B. in der modernen Transplantationsmedizin oder der Behandlung von Tumorpatienten, zu diesem Trend beitragen.

Das klinische Erscheinungsbild einer Infektion mit *C. albicans* (Candidiasis) ist sehr divers: Es kommt zu lokalen Infektionen der Haut, des Oesophagus oder der Vagina, aber auch zu schweren systemischen Mykosen durch das Eindringen des Pilzes und seine Dissemination über den Blutstrom, was letztlich zur Besiedelung innerer Organe, wie der Niere, führen kann.

Die Fähigkeit von *C. albicans*, in den unterschiedlichsten physiologischen Umgebungen des menschlichen Körpers erfolgreich zu bestehen, demonstriert die Vielseitigkeit dieses Pilzes. Zellen nehmen ihre Umwelt wahr und leiten diese Informationen ins Zellinnere weiter, um eine Anpassung an sich ändernde Bedingungen zu ermöglichen. Diese Adaption ist für das Pathogen essentiell, wenn es sich um schädigende Einflüsse handelt. So ist *C. albicans* mit verschiedenen Stresssituationen, wie niedrigem pH-Wert bei vaginaler Infektion oder hoher Osmolarität in der Niere, bei der Besiedelung des menschlichen Wirtes konfrontiert.

Die komplexen Prozesse, die während einer Infektion mit *C. albicans* ablaufen, sind bislang nur teilweise verstanden. Die Adaption an nischenabhängige Mikromilieus, die als Folge von Stressantworten des Pilzes zustande kommt, trägt möglicherweise zur Virulenz von *C. albicans* bei.

Das Polyol-D-Arabinitol (DA) ist ein Metabolit vieler Pilze, und gerade *C. albicans* produziert große Mengen dieses Moleküls. Während die Detektion von DA in Blut und Urin von Patienten als Marker für die Diagnose von invasiver Candidiasis herangezogen wird, ist die biologische Funktion dieses Polyols weitgehend unbekannt.

Die bislang im Projektverlauf erzielten Ergebnisse weisen tatsächlich auf eine Verbindung des DA-Stoffwechsels mit der zellulären Antwort auf unterschiedliche Umweltbedingungen

hin. Es wurden Deletionsmutanten hergestellt, denen ein Schlüsselenzym zur Umsetzung von D-Arabinitol fehlt, nämlich die DA-Dehydrogenase Ard1p. Dieses Protein wird von *C. albicans* für das Wachstum auf DA als einziger Kohlenstoffquelle benötigt. Die Quantifizierung von DA im Überstand von Kulturen, die unter verschiedenen Bedingungen angezogen wurden, ergab, daß die MAP-Kinase-Mutante *hog1* außerordentlich hohe DA-Spiegel unter osmotischem Stress produziert und diese Werte in einer *hog1ard1*-Doppelmutante deutlich reduziert sind. Folglich spielt Ard1p nicht nur für den Abbau von DA, sondern auch für dessen Synthese eine Rolle. Des weiteren legt die eingehende Phänotypanalyse von *ard1*-Mutanten eine biologische Funktion des Polyols als alternative C-Quelle nahe, die benutzt wird, wenn Glukosekonzentrationen im Medium limitiert sind. Außerdem zeigen die Deletionsmutanten einen Wachstumsphänotyp unter hypoxischen Bedingungen, der DA in einen Zusammenhang mit der Regulation des zellulären Redoxgleichgewichtes stellt. Dieses Ergebnis ist besonders interessant, da *C. albicans* sowohl in der normalen Interaktion als Kommensale im menschlichen Darm als auch in der pathogenen Interaktion, wenn der Pilz tief in Gewebe eindringt, mit Bedingungen konfrontiert ist, in denen die Sauerstoffkonzentrationen niedrig sind. Das Wachstum von *C. albicans* unter nischenspezifischer Hypoxie ist ein hochaktuelles Forschungsgebiet, und die Regulation des DA-Stoffwechsels speziell unter diesen Bedingungen soll in abschließenden Transkriptomanalysen untersucht werden.

Publikationen

- ALONSO-MONGE, R., ROMÁN, E., ARANA, D. M., GOLA, S., and PLA, J.: Signalling and defences against oxidative stress in *Candida albicans*. In: AVERY, S. (Ed.): BMS Symposium Volume Series. (2006, accepted for publication)
- GOLA, S., and PLA, J.: The 24th International Specialized Symposium on Yeasts (ISSY24) "Cell surface: a genomic and proteomic approach". Oropesa del Mar (Castellón, Spain), 28th September – 2nd October 2005. FEMS Yeast Res. 6, 143–147 (2006)
- KOTHE, E., GOLA, S., and LENGELER, K. B.: Sexual attraction: Analogies and homologies in fungal pheromone perception. Eukaryot. Cell (invited review, 2006, in revision)

Dr. rer. nat. Stefanie Gräfe

(BMBF-LPD 9901/8-139)

Geboren am 27. August 1979 in Düsseldorf. 1998–2003 Studium der Chemie an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg; April 2003 bis Mai 2005 Promotionsstudentin bei Prof. V. ENGEL ebenfalls an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Thema: Laser-Control of Molecular Dynamics. Nachfolgend bis zum Beginn des Postdoc-Stipendiums im März 2003 wissenschaftliche Angestellte am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg. Seit 1. 3. 2003 Postdoktorandin am Institute for Molecular Sciences am National Research Council in Ottawa (Kanada).



Projekt:

Strong-field Imaging of Molecular Structures and Attosecond Electronic Dynamics

Electronic wavefunctions are responsible for the chemical properties of molecules. Observing them as well as mapping their changes during chemical reactions has to occur on a time-scale similar to that of the electronic motion. Recently, temporal resolution approaching hundred attoseconds ($1 \text{ as} = 10^{-18} \text{ s}$) has become experimentally accessible. Moreover, the physics underlying the production of attosecond pulses opens avenues for combining this unprecedented time resolution with sub-Angstrom ($1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m}$) spatial resolution. It has been possible to experimentally reconstruct the electronic structure of small molecules, such as N_2 , using the new technique of tomographic imaging with intense short laser pulses.

Such strong fields, when acting on atoms or small molecules, may ionize them and therefore induce ultra-fast electronic wave-packets. Due to the small mass of the electron its dynamics is strongly influenced by the laser field. Re-collision of the electronic wave-packet with the ion results in emission of XUV bursts. Tomographic reconstruction of molecular orbitals relies on using spectra of this radiation as a function of molecular orientation.

The theoretical description of the experiments has so far been presented in a significantly simplified picture. Even though these models allow for a qualitative explanation of most arising phenomena, several key assumptions of this model will have to be revised and improved within the research project. For example, description of the laser-driven electronic motion in the continuum in terms of plane waves should be improved to include the effects of the molecular potential. We will examine how information about the spectrum of the emitted harmonic radiation, specifically the relative phase of the emitted harmonics, can be recorded experimentally and retrieved theoretically without relying on separate experiments. Such information is crucial for complete reconstruction of the electronic wavepacket that images the molecular structure, and is an integral part of the tomographic reconstruction of the molecular orbitals. Finally, the relevance of concurrent processes such as inelastic scattering will be scrutinized and if required included into the expanded model.

Publikationen

GRÄFE, S., and ENGEL, V.: Local control theory applied to coupled electronic and nuclear motion. *Chem. Phys. Lett.* (2006, accepted)

GRÄFE, S., MARQUETAND, P., and ENGEL, V.: Classical aspects emerging from local control of energy and particle transfer in molecules. *J. Photochem. Photobiol. A.* *180*/3, 271–276 (2006)

MARQUETAND, P., GRÄFE, S., SCHEIDEL, D., and ENGEL, V.: Local control of the quantum dynamics in multiple potential wells. *J. Chem. Phys.* *124* (2006, in print, 054325-1–7)

Dr. rer. nat. Björn Gücker

(BMBF-LPD 9901/8-135)

Geboren am 12. März 1975 in Frankenberg/Eder. 1994–2001 Studium der Biologie an der Philipps-Universität Marburg; 2001–2005 Doktorarbeit am Leibniz-Institut für Gewässerökologie und Binnenfischerei, Berlin, zum Thema: *Regulation des Nährstoffrückhaltes in Bachökosystemen*; seit 1. August 2005 Postdoc-Stipendiat am Departamento de Botânica der Universidade Federal de Minas Gerais, in Belo Horizonte (Brasilien). (www.bjoern-guecker.de)



Projekt: Kinetiken des Nährstoffrückhaltes in Fließgewässern

Fließgewässer sind die Adern der Landschaft, deren Nährstoffüberschüsse sie aufnehmen, transportieren, aber eben auch zurückhalten („Nährstoffretention“). Ihre Eigenschaft, gelöste Pflanzennährstoffe durch abiotische und biotische Prozesse aus der Wassersäule zu eliminieren und damit möglicherweise positiv zur Wasserqualität stromabwärts gelegener Gewässersysteme beizutragen, verleiht kleinen Bächen eine Schlüsselstellung im Stoffhaushalt der Gewässereinzugsgebiete. Bisherige Arbeiten zielten darauf ab, herauszufinden, welche Retentionsleistung Bäche bei gegebenen Umweltbedingungen erbringen, ermöglichten jedoch keine Aussagen zu kurz- und langfristigen Konzentrationskinetiken und damit zur Plastizität der Nährstoffretention. Im geförderten Projekt werden erstmals Kinetiken der Nährstoffretention verschiedener Bachmorphotypen unter naturnahen Bedingungen und anthropogenen Belastungen ermittelt. Hierzu werden Ergebnisse von naturnahen Bächen mit Ergebnissen von landwirtschaftlich belasteten und experimentell eutrophierten Bächen verglichen. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, daß landwirtschaftlich belastete Bäche bei gegebenen Umweltkonzentrationen zwar geringere Nährstoffretentionseffizienzen als naturnahe Bäche aufweisen, dafür aber wesentlich effektiver kurzfristig auftretende hohe Nährstofffrachten zurückhalten können.

Publikationen

- GÜCKER, B., and BOËCHAT, I. G.: Stream morphology controls ammonium retention in tropical headwaters. *Ecology* 85, 2818–2827 (2004)
- GÜCKER, B., BRAUNS, M., and PUSCH, M.: Effects of wastewater treatment plant discharge on ecosystem structure and function of lowland streams. *J. North Amer. Benthol. Soc.* 25, 313–329 (2006)
- GÜCKER, B., and PUSCH, M. T.: Regulation of nutrient uptake in eutrophic lowland streams. *Limnol. Oceanog.* 51, 1443–1453 (2006)

Dr. rer. nat. Astrid Hammer

(BMBF-LPD 9901/8-100)

Geboren 1971 in Rodewisch. 1991–1997 Studium der Biologie an den Universitäten Rostock und Namur (Belgien); 1998–2003 Promotionsstudium an der Universität Rostock; 2004 Zuerkennung eines Leopoldina-Postdoc-Stipendiums; Februar 2004 bis Dezember 2005 zweijähriger Aufenthalt an der University of York (Großbritannien); 2006 Forschungsstelle am Max-Planck-Institut für Demographie/Bereich Biodemographie in Rostock.



Projekt: Mathematische Modelle zur Mixotrophie

Mixotrophie wird definiert als die Aufnahme von partikulärem organischem Material und Photosynthese durch ein und dasselbe Individuum. Diese Ernährungsstrategie ist insbesondere in Gewässersystemen mit limitierenden oder stark variierenden Ressourcen ein verbreitetes Phänomen, wurde jedoch in Funktionsmodellen des aquatischen Ökosystems bislang weitgehend ignoriert. Ziel des Projektes war es daher, verschiedene Arten der Mixotrophie in bestehende mathematische Modelle von Ökosystemen einzubinden sowie ihre Konsequenzen für die Dynamik von Planktonblüten und die Produktivität zu bestimmen.

Die Mixotrophie wurde unter Verwendung von Systemen nichtlinearer Differentialgleichungen modelliert. Als Ansatz diente ein nicht-mixotrophes Modell der Phytoplankton (P)- und Zooplankton (Z)-Dynamik:

$$\frac{dP}{dt} = rPA(P) - Zg(P) \quad [1]$$

$$\frac{dZ}{dt} = \gamma Zg(P) - Z\mu(Z) \quad [2]$$

Hierbei stellt die Funktion $A(P)$ die Konkurrenz unter Algen um Licht und/oder Nährstoffe dar, die Funktion $g(P)$ den Grazingdruck pro Individuum und die Funktion $\mu(Z)$ die Z-Mortalität. Der Parameter r steht für die maximale P-Wachstumsrate, und γ ist die Effizienz der Nahrungsumsetzung durch Z. Die Typ-III-Mixotrophie (d. h. heterotrophe Protozoen mit autotrophen Endosymbionten) bezieht einen kleinen Anteil ε ($\ll 1$) an Z ein, der auch photosynthetisiert und folglich mit P um Licht und/oder Nährstoff konkurriert und gleichzeitig die Z-Population erhöht. Dies ergibt folgendes System:

$$\frac{dP}{dt} = rPA(P + \varepsilon Z) - Zg(P) \quad [3]$$

$$\frac{dZ}{dt} = \gamma Zg(P) + \varepsilon ZrA(P + \varepsilon Z) - Z\mu. \quad [4]$$

Das System [1, 2] hat ein nicht-triviales Gleichgewicht (Abb. 1). Dieses verschiebt sich unter Einbeziehung der Mixotrophie [3, 4] nach links/oben. Eine Hopf-Bifurkation von einem stabilen zu einem instabilen Gleichgewicht ist nun noch unwahrscheinlicher als im nicht-mixotrophen System, d. h., die Einbeziehung der Mixotrophie III hat einen stabilisierenden Einfluß auf das System. Verglichen mit dem nicht-mixotrophen System ist eine weitaus größere

Perturbation notwendig, um eine Phytoplanktonblüte auszulösen. Auch wird zusätzlich die Gesamtprimärproduktion für den Zeitraum der Blüte erhöht. Mixotrophie I (Heterotrophie und Phototrophie zu gleichen Anteilen) und Mixotrophie II (Aufnahme von partikulärer Nahrung durch Algen) hatten hingegen keinen Einfluß auf die Planktodynamik.

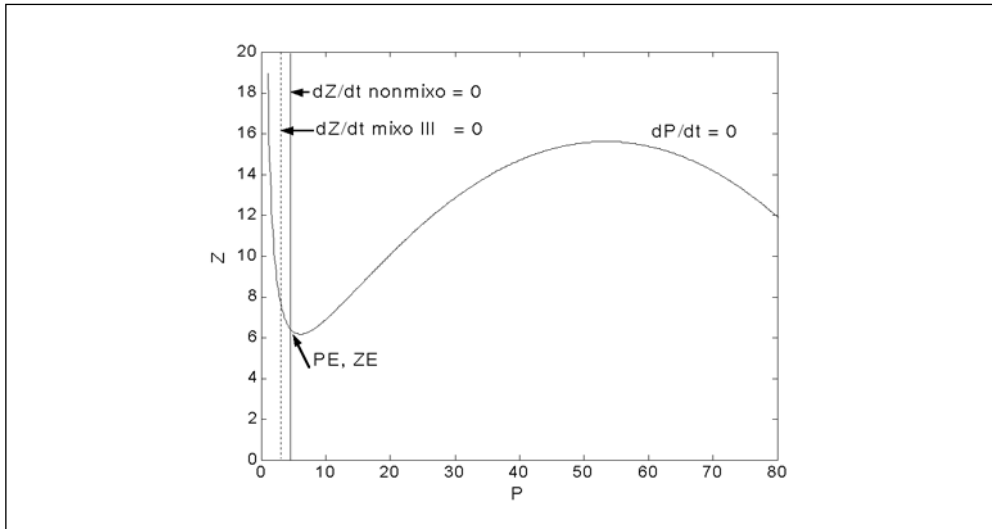


Abb. 1 Isoklinen und Gleichgewichte (P_E , Z_E) des originalen P-Z-Systems [1, 2] und des Mixotrophie-Typ-III-Systems [3, 4]

Die entwickelten Modelle wurden auf ein umfassend untersuchtes Ökosystem (Darß-Zingster Boddenkette) angewendet. Das Gewässer ist durch weitgehende Dominanz von Cyanophyceen/Chlorophyceen charakterisiert. Allerdings können im Winter, insbesondere bei Eisbedeckung, Cryptophyceen sehr hohe Biomassen erreichen. Die ohnehin geringe Lichtverfügbarkeit in diesen Monaten wird im Fall einer Eisbedeckung drastisch eingeschränkt. Unter diesen Bedingungen bestreiten Cryptophyceen einen hohen Beitrag ihrer Ernährung durch Partikelaufnahme (HAMMER 2002). Mit Hilfe eines mixotrophen Lotka-Volterra-Konkurrenzmodells sollte geklärt werden, welche Bedingungen die Koexistenz von Cryptophyceen und Cyano-/Chlorophyceen ermöglichen. Analyse und Simulation des Modells zeigten, daß (1.) unter statischen Bedingungen oder (2.) mit einer jahreszeitlichen oder stochastischen Variation in abiotischen/biotischen Parametern oder (3.) Zeitverschiebungen eine Koexistenz von Cyano-/Chlorophyceen und Cryptophyceen nicht möglich ist. Erst Allelopathie (= Hemmung konkurrierender Organismen durch Ausscheidung chemischer Substanzen) durch Cyano-/Chlorophyceen erlaubt Koexistenz. Ein Vergleich mit empirischen Daten des letzten Jahrzehnts ergab eine sehr gute Übereinstimmung bezüglich der Dynamik und Blütenbildung der Cryptophyceen. Dies läßt vermuten, daß Mixotrophie als auch Allelopathie die Planktodynamik in der Darß-Zingster Boddenkette entscheidend mitbestimmen.

Publikationen

HAMMER, A., and PITCHFORD, J.: The role of mixotrophy in plankton bloom dynamics, and the consequences for productivity. ICES J. Mar. Sc. 62, 833–840 (2005)

- HAMMER, A., and PITCHFORD, J.: Mixotrophy, allelopathy, and the population dynamics of phagotrophic algae (cryptophytes) in the Darss Zingst Bodden estuary, Southern Baltic. MEPS Marine Ecological Progress Series (2006, submitted and accepted)
- HAMMER, A., SCHUMANN, R., and SCHUBERT, H.: Light and temperature acclimation of *Rhodomonas salina* (Cryptophyceae): Photosynthetic performance. *Aquat. Microb. Ecol.* 29, 287–296 (2002)
- SCHUMANN, R., HAMMER, A., GÖRS, S., and SCHUBERT, H.: Winter phytoplankton composition and production in a eutrophicated, shallow estuary of the Southern Baltic Sea, Germany. *Est. Coast. Shelf Sci.* 62, 169–181 (2005)

Dr. phil. nat. Robyn W. Handel

(BMBF-LPD 9901/8-102)

Geboren 1973 in Graz (Österreich). 1994–1999 Studium der Chemie an den Universitäten Freiburg und Edinburgh (Großbritannien); 1999–2002 Promotion an der Universität Basel (Schweiz) und an der University of Birmingham (Großbritannien); 2004 Zuerkennung eines Leopoldina-Postdoc-Stipendiums mit einjährigem Aufenthalt an der Otago University, Dunedin (Neuseeland); 2006 freie Mitarbeit im Verlag Wiley VCH.



Projekt:

Towards Nanoswitches and Memory Devices

The proposed aim of this stipend has been the design and synthesis of new organic ligands based on a central pyrazine unit and Schiff base chemistry. This was to be followed up with experiments concerning the formation of metal complexes and their characterization. We were aiming at grid like structures incorporating four metal centers at defined distances to each other that have potential for interesting properties such as mixed valence states, electrochemical and photophysical interaction.

In a systematic approach to understand the formation of these multinuclear systems, mononuclear complexes with iron(II) and cobalt(II) metal centers have been prepared. Complexation behavior and the structural features of these simple Schiff bases, L1-L4, and the $[MN_6]^{2+}$ coordinating environment they provide were investigated, to get a deeper understanding of its influence on electrochemical and magnetochemical properties of the metal center, which plays an important role for mixed-valence compounds.

Parallel to that work several ways to prepare the central dialdehyde pyrazine building block were investigated and initial iron complexation reactions with a diketo pyrazine derivative carried out. Finally, experiments combining ruthenium chemistry with Schiff base ligands have opened up the possibility of preparing a new area of ruthenium imine compounds with potentially interesting properties.

Background

Pyridazine based ligands have been used as two-atom bridge in transition metal complexes and show the ability to mediate significant magnetic interactions between metal centers: $[2 \times 2]$ -grid-type complexes (Fig 1). A variety of paramagnetic supramolecular architectures were obtained by altering the metal ion.

Pyrazine ligands have been reported as bridging ligands for preparation of Creutz-Taube style complexes with Ru and Os metal centers. These complexes display mixed valent state chemistry and interesting redox and photophysical properties. Additionally, Schiff bases coordinating to heavy metals such as Ru, Os, Rh, and Ir may find applications in catalytic chemistry.

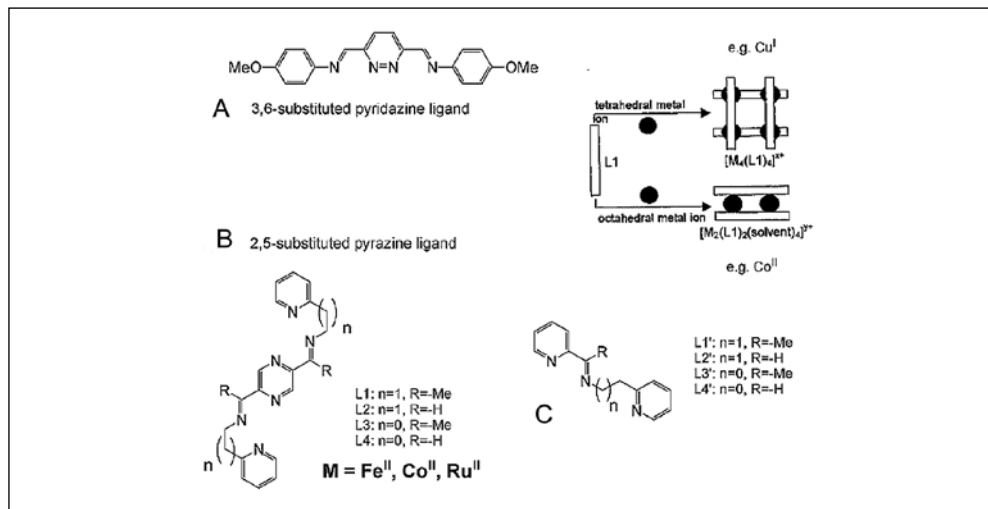


Fig. 1 (A) Symmetrical ligand L1, with four donor atoms in two neighboring bidentate sites, and possible modes of coordination: $[2 \times 2]$ grid with tetrahedral Cu(I) versus side-by-side complex with octahedral Co(II), (B) pyrazine based ligand for grid structures, and (C) Schiff base ligand for mononuclear coordination studies.

Dialdehyde Pyrazine – A Keystone towards Grids

The first part of my project work concentrated on the organic synthesis of ligands and their precursors. The key compound being pyrazine dialdehyde, I started with optimization experiments of a preliminary preparation done in the group. Several synthetic routes were investigated (Fig. 2). Unfortunately, this proved to be more challenging than anticipated, since it involved a three step synthesis and optimization was elusive.

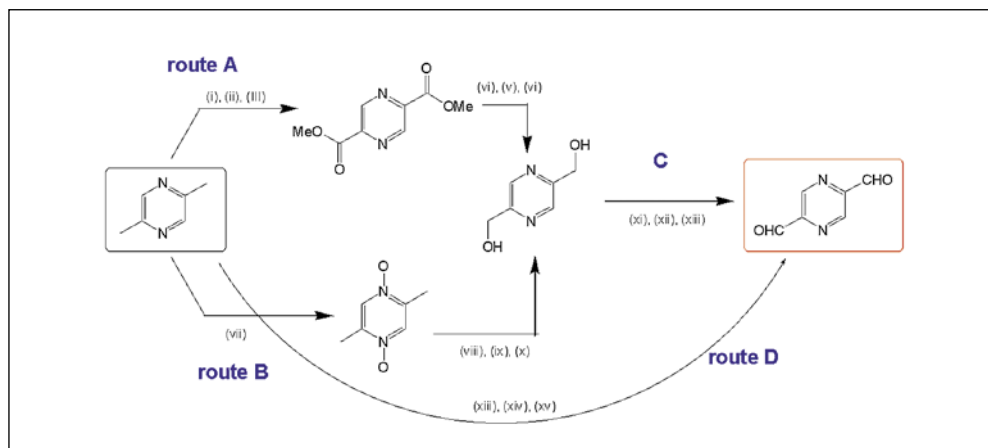


Fig. 2 Synthetic pathways to dialdehyde pyrazine: Route A: (i) SeO_2 , py/ H_2O , reflux, (ii) H_2O , filtration, (iii) $SOCl_2$, MeOH, reflux, (iv) $NaBH_4$, EtOH, RT 2d, (v) conc. HCl, aq NH_3 , (vi) column; Route B: (vii) AcOH, H_2O_2 , 95°C 3 d, (viii) DMAP, $CHCl_3$, (ix) ion exchange, (x) column; Route C: (xi) MnO_2 , $CHCl_3$, reflux, (xii) column; route D: (xiii) SeO_2 , dioxane, reflux 5 h, (xiv) filtration, (xv) extraction.

Mononuclear Schiff Base Complexes

In a systematic approach to understand ligand formation and complexing behavior of simple Schiff bases, mononuclear complexes with Fe(II) and Co(II) and ligands L1-L4 were prepared.

Crystal structures of the Co(II) complexes were obtained (e.g. Fig. 3) and showed the mixed nature of the ligand systems investigated: one part rigid comparable to tpy coordination, the other more flexible due to the bridging $-CH_2$ spacer. Co-N distances were typical for high-spin Co(II) compounds and displayed a distorted octahedral geometry due to the non-planarity of the ligands.

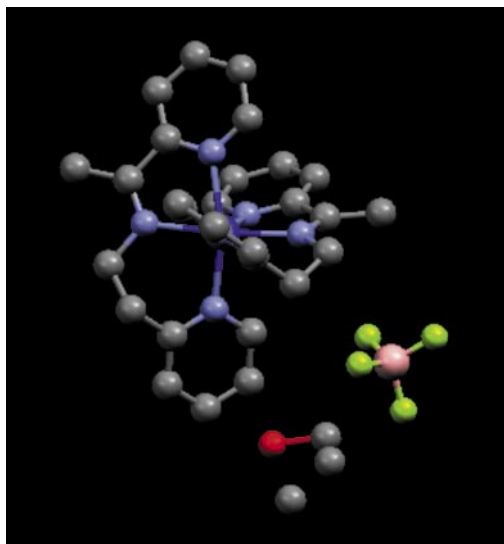


Fig. 3 Crystal structure of $[Co(L1)_2](BF_4)_2$

All compounds were electrochemically active and displayed a metal-centred $M^{2+/3+}$ redox wave and ligand based reduction processes. The bridging methylene/ethylene group had a much smaller influence on the redox potential than the presence or absence of the methyl group.

Ru and Schiff Bases

The points we had to address for the preparation of such ruthenium complexes were the formation and stability of the Schiff base while reducing Ru(III) to Ru(II), and the loss of coordinating groups of the starting material. We tried several different starting materials, including $cis-RuCl_2(DMSO)_4$ and $[RuCl_2(CO)_2]_n$, that have the advantage of the right oxidation state. Counter intuitively the preparation of a complex in EtOH:water (2:1) with the DMSO compound gave the best results.

Literatur

- CHAN, Y., MEYER, D., and OSBORN, J. A.: Chemoselective hydrogenation of imines catalysed by Ir(III) complexes. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990/12, 869–870 (1990)
- DALAL, M. K., and RAM, R. N.: Surface characterization and catalytic activity of polymer-anchored Ru(III)-schiff-base complex. *J. Mol. Cat. A Chem.* 159/2, 285–292 (2000)
- GHOSH, A. K., KAMAR, K. K., PAUL, P., PENG, S. M., LEE, G. H., and GOSWAMI, S.: Photoinduced and chemical oxidation of coordinated imine to amide in isomeric osmium(II) complexes of *N*-arylpiperidine-2-carboxaldehydes. Synthesis, characterization, electron transfer properties, and structural studies. *Inorg. Chem.* 41, 6343–6350 (2002)
- KAIM, W., KLEIN, A., and GLÖCKLE, M.: Exploration of mixed-valence chemistry: Inventing new analogues of the Creutz-Taube ion. *Acc. Chem. Res.* 33, 755–763 (2000)
- LAN, Y., KENNEPOHL, D. K., MOUBARAKI, B., MURRAY, K. S., CASHION, J. D., JAMESON, G. B., and BROOKER, S.: Coordination algorithms control molecular architecture: [Cu₄(L₂)₄]⁴⁺ grid complex versus [MII₂(L₂)₂X₄]^{y+} side-by-side complexes (M = Mn, Co, Ni, Zn; X = solvent or anion) and [FeII(L₂)₃][Cl₃FeIIIOFeIIICl₃]. *Chem. Eur. J.* 9, 3772–3784 (and front cover feature) (2003)
- LAU, V. C., BERBEN, L. A., and LONG, J. R.: [(Cyclen)(4)Ru(4)(pz)(4)](9+): a Creutz-Taube square. *J. Amer. Chem. Soc.* 124, 9042–9043 (2002)
- SCHERING, T., KAIM, W., OLABE, J. A., PARISE, A. R., and FIEDLER, J.: The valence-localized decacyanodiruthenium(III,II) analogue of the Creutz-Taube ion. Completing the full d⁵/d⁶ triad [(NC)₅M(m-pz)M(CN)₅]⁵⁻, M = Fe, Ru, Os; pz = pyrazine. *Inorg. Chim. Acta* 300–302, 125–130 (2000)
- TAUBE, H.: Electron transfer between metal complexes – A retrospective view. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23, 329–339 (1984)

Publikationen

- CONSTABLE, E. C., HANDEL, R. W., HOUSECROFT, C. E., MORALES, A. F., VENTURA, B., FLAMIGNI, L., and BARIGEL-LETTI, F.: Metal-directed synthesis and photophysical studies of trinuclear V-shaped and pentanuclear X-shaped ruthenium and osmium metallorods and metallostars based upon 4'-(3,5-dihydroxyphenyl)-2,2':6',2''-terpyridine divergent units. *Chem. – Eur. J.* 11, 4024–4034 (2005)
- CONSTABLE, E. C., HANDEL, R. W., HOUSECROFT, C. E., NEUBURGER, M., SCHOFIELD, E., and ZEHNDER, M.: Efficient synthesis of thienyl-2,2':6',2''-terpyridines and coordination behavior of 4'-(2-thienyl)- and 4'-(3-thienyl)-2,2':6',2''-terpyridine. *Polyhedron* 23, 135–143 (2004)
- HJELM, J., HANDEL, R. W., HAGFELDT, A., CONSTABLE, E. C., HOUSECROFT, C. E., and FORSTER, R. J.: Conducting polymers containing in-chain metal centers: Electropolymerization of oligothiopyrenyl-substituted {M(tpy)₃} complexes and in-situ conductivity studies, M = Os(II), Ru(II). *Inorg. Chem.* 44, 1073–1081 (2005)
- HJELM, J., HANDEL, R. W., HAGFELDT, A., CONSTABLE, E. C., HOUSECROFT, C. E., and FORSTER, R. J.: Electropolymerisation dynamics of a highly conducting metallopolymer: poly-[Os(4'-(5-(2,2'-bithienyl))-2,2':6',2''-terpyridine)₂]²⁺. *Electrochem. Commun.* 6, 193–200 (2004)

Dr. med. vet. Kim Hattermann

(BMBF-LPD 9901/8-133)

Geboren am 22. März 1974 in Varel. Von Oktober 1993 bis Mai 1999 Studium der Veterinärmedizin an der Tierärztlichen Hochschule Hannover; August 1999 bis Dezember 2002 Doktorandin am Robert-Koch-Institut, Berlin; Von Februar 2003 bis Juni 2004 wissenschaftliche Angestellte im „Zentrum für Biologische Sicherheit“ des Robert-Koch-Instituts, Berlin; von August 2004 bis Dezember 2004 wissenschaftliche Angestellte im Institut für Mikrobiologie und Hygiene der Charité, Berlin; seit 2005 Postdoc-Stipendiatin der Leopoldina am Centre de Recherche en Rhumatologie et Immunologie du CHUQ, Quebec (Kanada).



Projekt:

The Toll-like Receptors and the Lipid Mediators of Inflammation

The importance of innate immunity as a powerful first line of defense against pathogens has become increasingly apparent. The Toll-like receptor (TLR) family has now been identified to play an important role in the innate recognition system for microbial invaders in mammals and recognizes various pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). Activation of Toll-like receptors results in the production of antiviral and antibacterial molecules such as interferons and tumor necrosis factor (TNF)- α .

Lipid mediators of inflammation, which include leukotrienes, platelet-activating factor and prostaglandins, are produced by many cell-lines participating in the front line of innate immune response and have the ability to modulate the functional response of numerous cells involved in inflammation and host defense.

In this research project the links between the TLR system and the biosynthesis of the lipid mediators of inflammation will be investigated. Using TLR ligands the consequence of TLR activation on lipid mediator biosynthesis in human neutrophils and monocytes will be determined. Furthermore, the potential stimulatory effect of viral and bacterial pathogens regarding TLR activation and lipid mediator production will be assessed in order to facilitate the development of novel therapeutic and preventive strategies during disease processes.

Publikationen

HATTERMANN, K., PICARD, S., BORGEAT, M., LECLERC, P., POULIOT, M., and BORGEAT, P.: The TLR7/8-ligand R-848 efficiently primes human neutrophils for leukotriene and PAF biosynthesis. *Blood* (2006, submitted)

HATTERMANN, K., NITSCHKE, A., WENDT, S., MUELLER, M., DONOSO-MANDTKE, O., and NIEDRIG, M.: Susceptibility of different eukaryotic cell lines to SARS-coronavirus. *Arch. Virol.* 150/5, 1023–1031 (2005)

HOFMANN, H., HATTERMANN, K., MARZI, A., GRAMBERG, T., GEIER, M., KRUMBIEGEL, M., KUATE, S., GUENTHER, S., UEBERLA, K., NIEDRIG, M., and POEHLMANN, S.: The S protein of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus mediates entry into hepatocytes and is targeted by neutralizing antibodies in infected patients. *J. Virol.* 78/12, 6134–6142 (2004)

Dr. rer. nat. Thomas Hellerer

(BMBF-LPD 9901/8-112)

Geboren am 27. Juni 1973 in München. 1994–1999 Studium der Physik an der Technischen Universität München; 2000–2004 Promotion am Lehrstuhl Prof. C. BRÄUCHLE am Department Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München; vom 1. Oktober 2004 bis 30. September 2005 Postdoc-Stipendiat der Akademie Leopoldina an der Chalmers Universität, Göteborg (Schweden); seit Oktober 2005 Produktmanager bei HighQLaser Production GmbH, Hohenems (Österreich).



Projekt: CARS mikroskopiert Apoptose

Mein Forschungsvorhaben in Schweden hatte zum erklärten Ziel, die CARS-Mikroskopie (CARS = kohärente Anti-Stokes-Raman-Streuung) für zellbiologische Untersuchungen einzusetzen und ihr wenig genutztes Potential auf diesem Gebiet zu erkunden. Bisher unbeobachtbare zelluläre Prozesse sollten mit dieser innovativen Technik erstmals visualisiert werden. In dem knapp bemessenen Jahr meines Aufenthaltes konnte ich dieses ehrgeizige Ziel auch erreichen, mußte dazu aber das ursprüngliche Projekt aufgeben.

Bei dem Modellorganismus *C. elegans* gelang es uns dann erstmals, den Fettstoffwechsel in den verschiedenen Entwicklungsstadien und bei unterschiedlichen Mutanten im Gegensatz zur Standardmethode nichtinvasiv, *in vivo* und auch vollständig zu quantifizieren. Ein entsprechendes Manuskript zur Veröffentlichung unserer Daten in der renommierten Fachzeitschrift *PNAS* befindet sich in Vorbereitung.

Publikationen

- KIRAZ, A., EHRL, M., HELLERER, T., MÜSTECAPLIOGLU, Ö. E., BRÄUCHLE, C., and ZUMBUSCH, A.: Indistinguishable photons from a single molecule. *Phys. Rev. Lett.* 94, 223602-1 (2005)
- HELLERER, T., ENEJDER, A. M. K., and ZUMBUSCH, A.: Spectral focusing: High spectral resolution spectroscopy with broadbandwith laser pulses. *Appl. Phys. Lett.* 85, 25–27 (2004)
- HELLERER, T., SCHILLER, A., JUNG, G., and ZUMBUSCH, A.: Coherent anti-stokes Raman scattering (CARS) correlation spectroscopy. *Chem. Phys. Chem.* 3, 630–633 (2002)

Dr. rer. nat. Johannes C. Hermann

(BMBF-LPD 9901/8-115)

Geboren am 26. Februar 1974 in Frankfurt am Main. 1994–1999 Studium der Pharmazie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg; von März 2000 bis Juni 2004 wissenschaftlicher Mitarbeiter (Anfertigung der Dissertation) am Institut für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; von Juni 2004 bis Oktober 2004 Postdoc-Aufenthalt an der University of Bristol (Großbritannien), gefördert durch DAAD und Royal Society; seit November 2004 Postdoc-Stipendiat der Leopoldina an der University of California San Francisco (USA).



Projekt:

Virtuelles Screening zur Vorhersage von Enzymfunktionen

Mit dem großen Wissenszuwachs aus den Genomics-Projekten, der Sequenzierung von Genen und der Strukturaufklärung von Proteinen ist nun die Funktionsaufklärung von Proteinen eines der dringendsten Probleme in Proteomics. Die hilfreichsten Methoden, um die Liste von potentiellen Substraten für z. B. ein Enzym einzuzugrenzen, sind derzeit bioinformatische Anwendungen wie Sequenzvergleiche und Genkontext-Analysen zwischen verschiedenen Proteinen. Leider sind viele, zu einem Protein unbekannter Funktion, nächste verwandte Proteine immer noch so unterschiedlich zu diesen, daß viele Funktionszuordnungen nicht erfolgreich sind und Funktionen häufig falsch zugeordnet werden.

Wir haben eine neue, strukturbasierte Methode entwickelt und angewendet, um Substrate für Enzyme unbekannter Funktion vorhersagen zu können. Hierbei verwenden wir Techniken des *Molecular Dockings*. Bei dieser – auch *Virtual High-throughput Screening* genannten Methode – wird eine Datenbank potentieller Substrate per Computer virtuell in das aktive Zentrum eines Enzyms plaziert. Aufgrund der unterschiedlichen Wechselwirkungsmöglichkeiten des Enzyms mit den verschiedenen potentiellen Substraten können Wechselwirkungsenergien berechnet werden und die Substrate in einer *Hitliste* entsprechend ihrer Wechselwirkungsenergien geordnet werden. Diese *Hitliste* gibt Aufschluß darüber, welche potentiellen Substrate wahrscheinlicher wirkliche Substrate für das untersuchte Enzym sind. Eine nun stark reduzierte Auswahl wird anschließend experimentell getestet, um das vorhergesagte Substrat zu bestätigen und die Funktion des Enzyms zu bestimmen.

Da die Liste von Enzymen und potentiellen Substraten unendlich ist, haben wir uns auf eine Enzym-Superfamilie, die Amidohydrolasen, konzentriert. Eine Innovation besteht darin, daß wir die Substrate nicht in ihren Grundzuständen docken, sondern in den, der untersuchten Reaktion entsprechenden, Übergangszuständen. Die wirklichen Substrate werden von den Enzymen als Übergangszustände besser erkannt als die korrespondierenden Grundzustände. Die Wiederfindungsrate von Substraten durch das *Molecular Docking* ist dadurch stark verbessert.

Publikationen

- HENSEN, C., HERMANN, J. C., NAM, K., MA, S., GAO, J., and HÖLTJE, H.-D.: A combined QM/MM approach to protein-ligand interactions: Polarization effects of the HIV-1 protease on selected high affinity inhibitors. *J. Med. Chem.* *47/27*, 6673–6680 (2004)
- HERMANN, J. C., GHANEM, E., LI, Y., RAUSHEL, F. M., IRWIN, J. J., and SHOICHET, B. K.: Predicting substrates by docking high-energy intermediates to enzyme structures. *J. Amer. Chem. Soc.* (2006, submitted)
- HERMANN, J. C., HENSEN, C., RIDDER, L., MULHOLLAND, A. J., and HÖLTJE, H.-D.: Mechanisms of antibiotic resistance: QM/MM modeling of the acylation reaction of a class A beta-lactamase with benzylpenicillin. *J. Amer. Chem. Soc.* *127/12*, 4454–4465 (2005)
- HERMANN, J. C., RIDDER, L., HÖLTJE, H.-D., and MULHOLLAND, A. J.: Molecular mechanisms of antibiotic resistance: QM/MM modelling of deacylation in a class A beta-lactamase. *Org. Biomol. Chem.* *4/2*, 206–210 (2006)
- LODOLA, A., MOR, M., HERMANN, J. C., TARZIA, G., PIOMELLI, D., and MULHOLLAND, A. J.: QM/MM modelling of oleamide hydrolysis in fatty acid amide hydrolase (FAAH) reveals a new mechanism of nucleophile activation. *Chem. Comm.* *35*, 4399–4401 (2005)
- NOWLAN, C., LI, Y., HERMANN, J. C., EVANS, T., CARPENTER, J., GHANEM, E., SHOICHET, B. K., and RAUSHEL, F. M.: Resolution of chiral phosphate, phosphonate, and phosphinate esters by an enantioselective enzyme library. *J. Amer. Chem. Soc.* (2006, submitted)
- RANAGHAN, K. E., RIDDER, L., SZEFCZYK, B., SOKALSKI, W. A., HERMANN, J. C., and MULHOLLAND, A. J.: Transition state stabilization and substrate strain in enzyme catalysis: ab initio QM/MM modelling of the chorismate mutase reaction. *Org. Biomol. Chem.* *2/7*, 968–980 (2004)

Dr. rer. nat Oliver Hucke

(BMBF-LPD 9901/8-77)

Geboren 1968 in Bochum. 1989–1996 Studium der Chemie an den Universitäten Bochum und Freiburg; 1996–2002 Promotion an der Universität Freiburg; 2002–2003 wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Physikalische Chemie der Universität Freiburg; 2003–2005 Leopoldina-Postdoc-Stipendium am Biomolecular Structure Center, Department of Biochemistry der University of Washington, Seattle, WA (USA); seit August 2005 Research Scientist bei Böhlinger-Ingelheim Canada, Laval (Kanada).



Projekt:

Strukturbasiertes Design von Inhibitoren von Protein-Farnesyltransferasen als Wirkstoffe gegen tropische Krankheiten

Durch protozoische Parasiten erkranken jährlich mehrere hundert Millionen Menschen an tropischen Krankheiten, vor allem an Malaria. Da diese Krankheiten überwiegend die ärmsten Regionen der Erde heimsuchen, werden in der pharmazeutischen Industrie nicht in ausreichendem Maße Wirkstoffe für ihre Behandlung entwickelt. Dieses Projekt soll dazu beitragen, diesem Mangel abzuhelpfen.

Eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung von Therapeutika ist die Verfügbarkeit von Leitstrukturen, d. h. von hinreichend guten Inhibitoren, die zu Wirkstoffen modifiziert werden können. Aus diesem Grund ist die Protein-Farnesyltransferase (PFT) (GELB et al. 2003, GELB und HOL 2002) ein interessantes Zielprotein: Die Entdeckung, daß die Hemmung der PFT zum Rückgang des Wachstums von Tumoren führt, macht dieses Enzym zu einem wichtigen Zielprotein für die Behandlung von Krebserkrankungen. In der pharmazeutischen Industrie wurden deshalb bei der Suche nach Medikamenten gegen Krebs umfangreiche Bibliotheken hochpotenter PFT-Inhibitoren erstellt. Es konnte gezeigt werden, daß verschiedene dieser Inhibitoren in nanomolarer Konzentration letal für die Erreger einiger tropischer Krankheiten sind, und daß dies auf der Hemmung der PFT der Parasiten beruht. Die Inhibitoren der PFT des Menschen sind damit interessante Leitstrukturen für die Entwicklung von Wirkstoffen gegen die von diesen Parasiten ausgelösten Krankheiten.

Das wird im Rahmen dieses Projektes unter der Leitung der Professoren Michael GELB, Wesley VAN VOORHIS, Christophe VERLINDE (alle University of Washington, Seattle, USA) und Andrew HAMILTON (Yale University, USA) angestrebt. Unter dem Dach der Organisation *Medicines for Malaria Venture* (Genf) besteht eine *Public Private Partnership* mit der Firma Bristol-Myers Squibb, was den Zugriff auf die dort vorhandenen Bibliotheken von PFT Inhibitoren ermöglicht. Mir kommt dabei die Aufgabe zu, durch *Molecular Modeling* und Simulationsrechnungen gezielte Modifikationen der Leitstrukturen zu ermöglichen, die zu den gewünschten Eigenschaften führen sollen. Das Ziel ist, hochpotente Inhibitoren der PFT mit pharmakokinetischen Eigenschaften zu erzeugen, die sie in Medikamenten verwendbar machen. Idealerweise sollte die Wirkung spezifisch für die PFT aus Parasiten sein, um Nebenwirkungen durch die Hemmung der PFT des Menschen zu vermeiden.

Als Grundlage für diese Arbeit wurden Homologiemodelle der Strukturen der PFT aus den Parasiten *Plasmodium falciparum* (Malaria), *Trypanosoma brucei* (Schlafkrankheit) und *Leishmania major* (Leishmaniose), basierend auf den Röntgenstrukturen der PFT aus Ratte und Mensch, erstellt. Diese Strukturmodelle wurden verwendet, um den Bindungsmodus von Inhibitoren vorherzusagen. Durch Enzymtests erhaltene Struktur-Aktivitäts-Beziehungen werden dabei herangezogen, um die Strukturvorhersagen zu überprüfen und zu verfeinern. Die Modelle werden zum einen verwendet, um Strukturbereiche der Inhibitoren zu identifizieren, in denen Veränderungen durchgeführt werden können, die die pharmakokinetischen Eigenschaften verbessern könnten, ohne die Potenz der Inhibitoren zu gefährden. Zum anderen dienen sie als Grundlage für Strukturvorschläge, welche die Bindungsaffinität erhöhen sollen. Da in den Strukturmodellen die Unterschiede zwischen der PFT des Menschen und der Parasiten deutlich werden, können sie zum Design von Hemmstoffen, die spezifisch auf die Parasiten wirken, verwendet werden. Eine Klasse von Inhibitoren, die spezifisch an die PFT des Malariaerregers binden, wurde im Labor von Andrew HAMILTON entdeckt. Diese Spezifität konnte auf Grundlage des Homologiemodells erklärt werden (GLENN et al. 2005). Um die Bindungseigenschaften der PFT-Inhibitoren quantitativ zu erklären, werden Moleküldynamik-Simulationen durchgeführt. Solche Simulationen konnten mittels der Methode der thermodynamischen Integration den Unterschied der Bindungsaffinität zweier Inhibitoren mit einer Abweichung von ~ 1 kcal/mol reproduzieren. Dies zeigte, daß das entwickelte

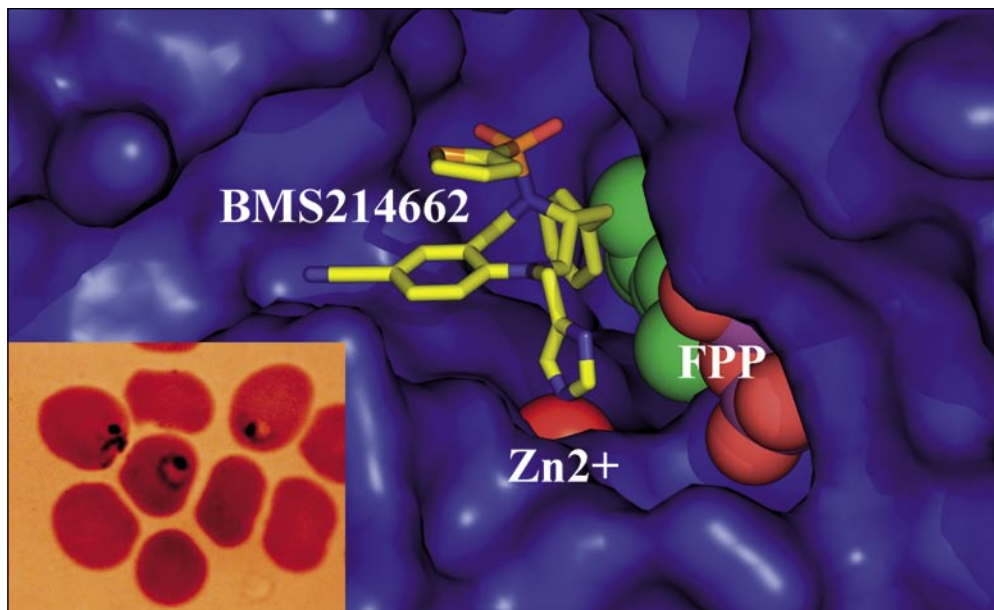


Abb. 1 BMS214662, ein PFT-Inhibitor, der Phase II der klinischen Tests als Wirkstoff gegen Krebs durchlaufen hat, in der Bindungstasche der PFT des Malariaerregers *Plasmodium falciparum*. Im Bild unten links sind Parasitenzellen in roten Blutkörperchen zu sehen. Das Substrat Farnesylpyrophosphat (FPP) und das katalytische Zink-Ion (Zn^{2+}) sind farblich abgesetzt. PFT koppelt den hydrophoben Teil von FPP, die aus drei Isopreneinheiten bestehende Farnesyl-Kette, an bestimmte Proteine. Dadurch werden diese in der Membran verankert, was häufig eine Voraussetzung für ihre Funktionsfähigkeit ist. Die Entdeckung, daß BMS214662 in nanomolarer Konzentration letal auf diese Parasiten wirkt, ist einer der Ausgangspunkte für die Entwicklung von Wirkstoffen gegen Malaria, die in diesem Projekt verfolgt wird.

Simulationsprotokoll zur quantitativen Vorhersage von Bindungsenergien geeignet ist. Wichtige Hinweise auf die Bindungsgeometrien der Inhibitoren in der PFT des Malariaerregers konnten durch die Erzeugung von Resistenzmutationen gewonnen werden (Labor von Wesley VAN VOORHIS). Der Effekt der beobachteten Mutationen konnte durch das Homologiemodell der PFT erklärt werden (EASTMAN et al. 2005). Insgesamt konnten im Rahmen dieses Projektes die pharmakokinetischen Eigenschaften verwandter, aber unterschiedlicher Leitstrukturen deutlich verbessert werden. Der entscheidende Schritt zum Wirkstoffkandidaten wird die Kombination dieser optimierten Eigenschaften in einer Strukturklasse sein.

Kürzlich konnte nachgewiesen werden, daß einige PFT-Inhibitoren ein Enzym der Steroid-Synthese, die sogenannte Lanosterol-14-demethylase (14DM) aus *Trypanosoma cruzi*, inhibieren (BUCKNER et al. 2003). Dieser protozoische Parasit verursacht die Chagas-Krankheit, von der in Lateinamerika 4–5 Mio. Menschen betroffen sind. Ein Homologiemodell der Struktur der 14DM wurde erstellt. Ein schlüssiges Modell des Bindungsmodus eines der Inhibitoren konnte gewonnen werden, von dem ausgehend Strukturveränderungen entworfen wurden, welche die Aktivität gegenüber der PFT des Menschen minimieren und die Potenz als Inhibitoren der 14DM optimieren sollen (HUCKE et al. 2005). Diese Vorschläge werden zur Zeit im Labor von Michael GELB umgesetzt.

Literatur

- BUCKNER, F., YOKOYAMA, K., LOCKMAN, J., AIKENHEAD, K., OHKANDA, J., SADILEK, M., SEBTI, S., VAN VOORHIS, W., HAMILTON, A., and GELB, M. H.: A class of sterol 14-demethylase inhibitors as anti-*Trypanosoma cruzi* agents. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 15149–15153 (2003)
- GELB, M. H., and HOL, W. G.: Parasitology. Drugs to combat tropical protozoan parasites. *Science* 297, 343–344 (2002)
- GELB, M. C., VAN VOORHIS, W. C., BUCKNER, F. S., YOKOYAMA, K., EASTMAN, R., CARPENTER, E. P., PANETHYMITAKI, C., BROWN, K. A., and SMITH, D. F.: Protein farnesyl and N-myristoyl transferases: piggy-back medicinal chemistry targets for the development of antitrypanosomatid and antimalarial therapeutics. *Mol. Biochem. Parasitol.* 126, 155–163 (2003)

Publikationen

- EASTMAN, R. T., WHITE, J., HUCKE, O., BAUER, K. D., NALLAN, L., YOKOYAMA, K., VERLINDE, C. L. M. J., GELB, M. H., RATHOD, P., and VAN VOORHIS, W. C.: Investigation of drug resistance mechanisms to protein farnesyltransferase inhibitors in *Plasmodium falciparum*. *J. Biol. Chem.* 280, 13554–13559 (2005)
- GLENN, M. P., CHANG, S.-Y., HUCKE, O., VERLINDE, C. L. M. J., RIVAS, K., HORNEY, C., YOKOYAMA, K., BUCKNER, F. S., PENDYAL, P. R., CHAKRABARTI, D., GELB, M., VAN VOORHIS, W. C., SEBTI, S. M., and HAMILTON, A. D.: Structurally simple farnesyltransferase inhibitors arrest the growth of malaria parasites. *Angew. Chemie Int. Ed.* 44, 2–5 (2005)
- HUCKE, O., GELB, M. H., VERLINDE, C. L. M. J., and BUCKNER, F. S.: The protein farnesyltransferase inhibitor Tipifarnib as a new lead for the development of drugs against Chagas disease. *J. Med. Chem.* 48, 5415–5418 (2005)

Dr. med. Inken Huttner

(BMBF-LPD 9901/8-106)

Geboren 1977 in Hamburg. 1997–2003 Studium der Humanmedizin an der Universität Freiburg; 2004 Promotion; 2004 Zuerkennung eines einjährigen Leopoldina-Stipendiums; von Mai 2004 bis Mai 2005 Postdoktorandin an der University of Sydney, Department of Medicine, Molecular Medicine Laboratory am Concord Hospital und am ANZAC Research Institute in Concord (Australien); seit 2005 Assistenzärztin an der Universitätsklinik Heidelberg, Abteilung für Kardiologie, Angiologie und Pulmonologie.



Projekt:

Identifizierung eines neuen Gens für eine neue Form der X-gekoppelten rezessiven Charcot-Marie-Tooth (CMTX4)-Neuropathie

Das Forschungsprojekt lieferte die erste Bestätigung dafür, daß X-gekoppelte Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie (CMT) keine einheitliche, sondern genetisch heterogene Krankheit ist. Wir konnten zeigen, daß neben der gut untersuchten X-chromosomal dominanten CMTX1-Form noch eine weitere, X-chromosomal rezessiv vererbte und auch klinisch unterscheidbare Form von CMTX existiert. Diese zeichnet sich durch eine, besonders in bezug auf die sensible Nervenbeteiligung, mildere Klinik ohne Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems aus. Des weiteren sind weibliche Genträger im Gegensatz zu Trägerinnen des CMTX1-Gens asymptomatisch. X-rezessive CMT-Neuropathie sollte daher von Fachärzten vor allem dann als Diagnose in Betracht gezogen werden, wenn in einer Familie ohne Vater-Sohn-Vererbung der Krankheit die häufigsten anderen CMT-Ursachen ausgeschlossen worden sind und nur männliche Familienmitglieder deutliche Symptome zeigen.

Die Kopplungsanalyse hat zu einer deutlichen Einengung des CMTX3-Locus geführt, der so der Mutationsanalyse geeigneter Kandidatengene zugänglich gemacht werden konnte. Bisherige Untersuchungen haben bereits alle bekannten CMTX3-Kandidatengene eliminiert, so daß wir der Identifizierung des krankheitsverursachenden Gens einen großen Schritt nähergekommen sind. Mit Identifizierung des neuen Gens steht uns dann ein einfacher diagnostischer Test zur Verfügung, mit dem die Weitervererbung des Gendefekts kontrolliert werden kann.

Obwohl CMTX3 eine relative seltene Erkrankung zu sein scheint, sind Forschungsprojekte wie das durchgeführte sehr wichtig. Sie entsprechen nämlich im Prinzip einem „natürlichen funktionellen Gen-Screen“, mit dem Schlüsselgene der Biologie peripherer Nerven entdeckt werden können. Neue Mechanismen der axonalen Degeneration könnten verstanden werden, die auch für andere Nervenerkrankungen von Bedeutung sind und eventuell Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Medikamente bieten. Eine in Zukunft zur Verfügung stehende Therapie ist auch im Hinblick auf die gesellschaftlichen und ökonomischen Konsequenzen der CMT-Neuropathien sehr wichtig. Es wird geschätzt, daß allein in Deutschland rund 34000 Menschen von jungen Jahren an für den Rest ihres Lebens von dieser Krankheit betroffen

sind. Der Ausfall an Wirtschaftskraft, sowie der Bedarf an medizinischer und pflegerischer Unterstützung, verursachen geschätzte jährliche Kosten von rund 400 Millionen Euro. Die dem gegenüberstehenden Forschungskosten sind relativ gering.

Publikationen

- BENDIG, G., GRIMMLER, M., HUTTNER, I. G., WESSELS, G., DAHME, T., JUST, S., TRANO, N., KATUS, H. A., FISHMAN, M. C., and ROTTBAUER, W.: Integrin-linked kinase, a novel component of the cardiac mechanical stretch sensor, controls contractility in the zebrafish heart. *Genes and Development* 20, 2361–2372 (2006)
- HUTTNER, I. G., KENNERSON, M., RADOVANOVIC, D., and NICHOLSON, G. A.: Confirmation of heterogeneity in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease – refinement of CMTX3 to Xq26.3-27.3, and exclusion of 18 candidate genes. *Amer. J. of Hum. Gen.* (2006, eingereicht)
- HUTTNER, I. G., KENNERSON, M., REDDEL, S. W., and NICHOLSON, G. A.: Characterization of a connexin 32 mutation-negative form of X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Brain* (2006, eingereicht)

Dr. med. Stefan Irion

(BMBF-LPD 9901/8-107)

Geboren am 7. Dezember 1974 in Balingen. 1996–2003 Studium der Medizin an der Universität Tübingen; seit 2004 an der Mount Sinai School of Medicine New York, NY (USA); gefördert seit September 2004 durch die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina.



Projekt:

Generation of Hematopoietic Stem Cells from Embryonic Stem Cells

Hematopoiesis is initiated at several independent sites in the murine embryo. The earliest site, the yolk sac, supports the development of a restricted hematopoietic program that consists of the production of primitive erythrocytes and macrophages, as well as progenitors of the definitive erythroid, megakaryocytic and mast cell lineages. Lymphoid cells are not generated during this early phase of yolk sac hematopoiesis. Following the onset of yolk sac hematopoiesis, a second hematopoietic program is initiated in a region known as the para-aortic splanchnopleura (P-Sp). The hematopoietic system generated in the P-Sp contains hematopoietic stem cells as well as progenitors of the lymphoid, myeloid and definitive erythroid lineages. The P-Sp does not give rise to primitive erythrocytes. The differentiation of embryonic stem (ES) cells in culture offers an outstanding system for modeling early hematopoietic development and for investigating the mechanisms regulating lineage commitment. While a number of different studies have provided convincing evidence that the ES cell model can recapitulate yolk sac hematopoiesis, it is unclear if the equivalent of the P-Sp hematopoietic system is established in these differentiation cultures.

To address this question we induced different hematopoietic populations with a combination of activin A and bone morphogenic protein in serum-free media using an ES cell line carrying the GFP cDNA targeted to the mesoderm gene brachyury (GFP-Bry ES cells). When induced with these factors, the GFP-Bry cells generated two distinct populations with respect to expression of GFP-Bry and Flk-1, the receptor for vascular endothelial growth factor. The first expressed GFP-Bry, but no Flk-1 (GFP-Bry+/Flk-1-), whereas the second expressed both markers (GFP-Bry+/Flk-1+). When cultured at high density the GFP-Bry+/Flk-1 cells aggregate and within 24 hours differentiate to generate a second GFP-Bry+/Flk-1+ population. Analysis of these two distinct Flk-1 populations revealed that both contained hematopoietic progenitors, but that their hemangioblast as well primitive erythroid and macrophage progenitor potential differed. The first Flk-1 population contained BL-CFC, the *in vitro* equivalent of the hemangioblast and it displayed limited potential to generate B and T lymphocytes when cultured on the OP9 and OP9-DL1 cells respectively. In contrast, the second Flk-1 population did generate B cell and T cells following coculture with the OP9 and OP9-DL1 stromal cells. Upon further culture the second Flk-1+ population generated a CD45-cKit+ CD41 high fraction, which contained a high frequency of T cell progenitors. In addition to lymphoid progenitors, the second Flk-1 population contained multipotent, macrophage and definitive ery-

throid progenitors. It did not, however, contain significant numbers of BL-CFC or primitive erythroid progenitors. Taken together, these findings demonstrate that it is possible to generate two distinct hematopoietic populations in defined culture conditions. The developmental potential of these populations suggests that they could represent the equivalent of the yolk sac and P-Sp hematopoietic programs. These populations are currently under investigation for their hematopoietic stem cell potential.

Publikationen

- BERG, R. E., IRION, S., KATTMAN, S., PRINCIOTTAM, M. F., and STAERZ, U. D.: A physiological ligand of positive selection is recognized as a weak agonist. *J. Immunol.* *165*/8, 4209–4216 (2000)
- BERG, R. E., PRINCIOTTA, M. F., IRION, S., MOTICKA, J. A., DAHL, K. R., and STAERZ, U. D.: Positive selection of an H2-M3 restricted T cell receptor. *Immunity* *11*/1, 33–43 (1999)
- IRION, S., BERG, R. E., and STAERZ, U. D.: A physiological ligand of positive selection is seen with high specificity. *J. Immunol.* *164*/9, 4601–4606 (2000)

Dr. rer. nat. Christian Jasper

(BMBF-LPD 9901/8-131)

Geboren am 28. August 1976 in Lennestadt. Von Oktober 1996 bis August 2001 Studium der Chemie an der Philipps-Universität Marburg mit zwischenzeitlichem Praktikum an der École Nationale Supérieure de Chimie de Lille unter Prof. Dr. C. DION, Lille (Frankreich); von Oktober 2001 bis Januar 2005 Anfertigung der Dissertation bei Prof. Dr. Andreas KIRSCHNING am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover; 2005–2006 Postdoktorand bei Prof. Dr. Bernd GIESE am Departement Chemie der Universität Basel (Schweiz). Seitdem als wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Merck, Darmstadt.



Projekt:

Multistep Electron Transfer in Oligopeptides: Direct Observation of Radical Cation Intermediates

The understanding of electron transfer (ET) reactions is of great interest as they are fundamental in biological processes such as photosynthesis, respiration, and redox-mediated enzyme catalysis (BALZANI 2001, STUBBE und VAN DER DONK 1998). Proteins involved in these biological pathways often carry the charge over a long distance. In class I ribonucleotide reductase (RNR) for example, a stable tyrosyl radical seems to generate a putative transient thiyl radical from a cysteine which is located 35 Å away (STUBBE und VAN DER DONK 1998, CHANG et al. 2004, STUBBE 2003, STUBBE et al. 2003).

Although well investigated for DNA (GIESE 2004, GIESE et al. 2001), electron transfer processes in peptides or proteins are much less understood. As radical cation intermediates could not unambiguously be discovered, there is no clear evidence whether the ET process follows a tunneling or a hopping mechanism.

Strategy

The group of Prof. GIESE has started to investigate multistep electron hole transfer through oligopeptide model systems (Fig. 1).

To this end, the new injector system 1 was attached to 2,4,6-trimethoxy phenylalanine (TMPhe) to prepare the peptide model systems 2a-d (Fig. 1). Upon excitation of the pivaloyl carbonyl group with a laser flash at a wavelength of $\lambda = 308$ nm, the injector system in 2 undergoes a Norrish α -cleavage.

Subsequent β -elimination of the phosphate leaving group generates the enolether radical cation 3, which injects the charge into the aromatic side chain of TMPhe (O'NEILL et al. 1975) and finally tyrosin (CREED 1984) (Fig. 2). The radical cations can be monitored by distinct absorption maxima (TMPhe: $\lambda_{\text{max}} = 550$ nm [O'NEILL et al. 1975], tyrosin: $\lambda_{\text{max}} = 410$ nm [CREED 1984]). Thus it is possible to detect both amino acid radical cation intermediates and

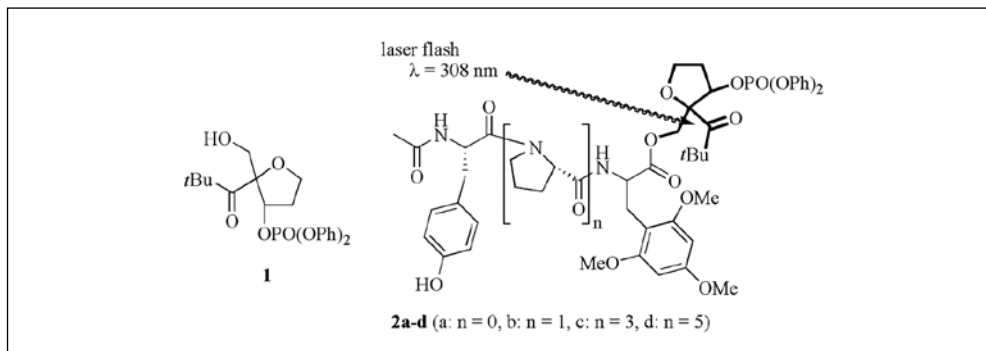


Fig. 1 Peptide model systems 2a-d with oligoproline spacer between tyrosine and the injector system attached to an artificial amino acid side chain.

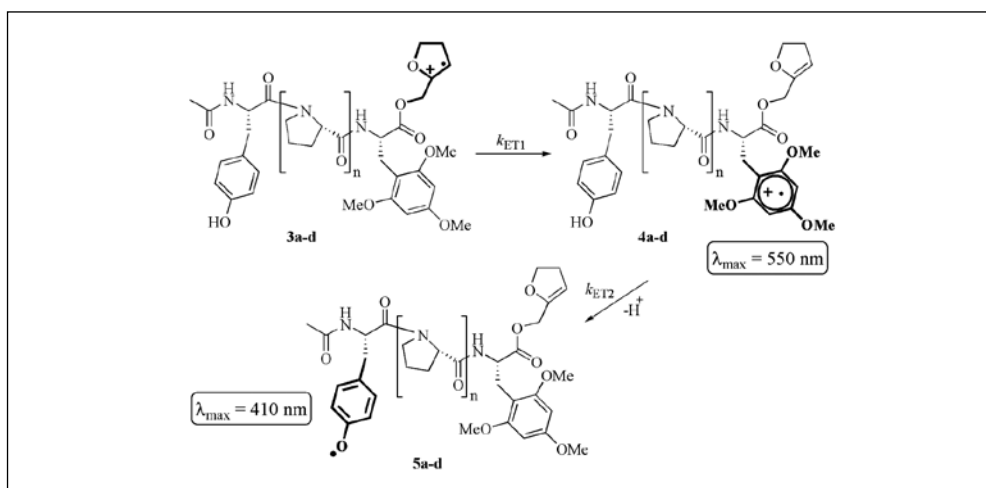


Fig. 2 ET cascade through oligopeptides 1a-d.

to determine the rates of the electron (hole) transfer through this peptide model system (GIESE et al. 2005).

Ongoing Work

Current research is focused on the synthesis of peptide model system 6 with various proline spacers between the aromatic amino acids. 2,4-dimethoxy phenylalanine (DMPhe) as a third aromatic amino acid will be introduced adjacent to the injector moiety (Fig. 3).

In the ET investigations, DMPhe can be monitored by observation of the 450 nm absorption (O'NEILL et al. 1975, YAGCI et al. 1994). Since the reduction potential of the two methoxy substituents bearing DMPhe is similar to that of TMPhe, the charge can migrate from TMPhe to DMPhe. The last step will likely be the oxidation of tyrosine, coupled with deprotonation of its hydroxy group to make this step exothermic and irreversible. Based on

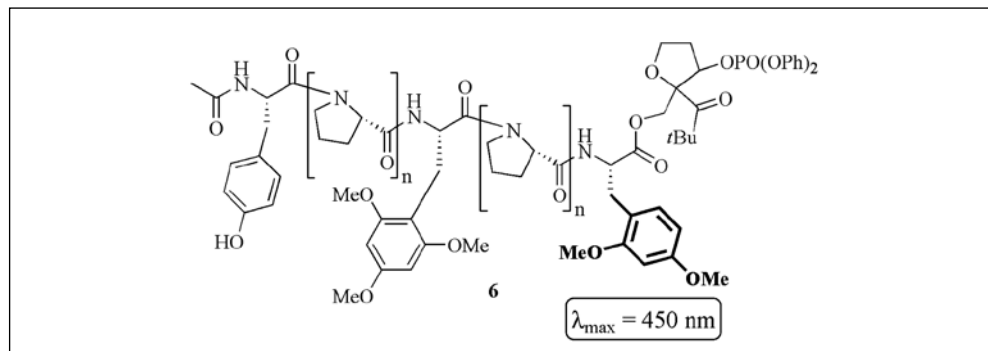


Fig. 3 Peptide model System 6 with three aromatic amino acids.

the knowledge collected for model system 2, the syntheses of 6 and congeners should be fast and efficient and help to investigate the nature of ET processes in peptides.

Future work is intended to incorporate further natural amino acids like tryptophan, histidine and cysteine which are all supposed to be involved in ET reactions in nature.

Literatur

- BALZANI, V.: *Electron Transfer in Chemistry*. Vol. 3. Weinheim: Wiley-VCH 2001
- CHANG, M. C. Y., YEE, C. S., NOCERA, D. G., and STUBBE, J.: Site-specific replacement of a conserved tyrosine in ribonucleotide reductase with an aniline amino acid: a mechanistic probe for a redox-active tyrosine. *J. Amer. Chem. Soc.* *126*, 16702–16703 (2004)
- CREED, D.: The photophysics and photochemistry of the near-UV absorbing amino acids. II. Tyrosine and its simple derivatives. *Photochem. Photobiol.* *39*, 563–575 (1984)
- GIESE, B.: Hole injection and hole transfer through DNA: The hopping mechanism. *Top. Curr. Chem.* *236*, 27–44 (2004)
- GIESE, B., AMAUDRUT, J., KÖHLER, A.-K., SPORMANN, M., and WESSELY, S.: Direct observation of hole transfer through DNA by hopping between adenine bases and by tunnelling. *Nature* *412*, 318–320 (2001)
- GIESE, B., NAPP, M., JACQUES, O., BOUDEBOUS, H., TAYLOR, A. M., and WIRZ, J.: Multistep electron transfer in oligopeptides: direct observation of radical cation intermediates. *Angew. Chem. Int. Ed.* *44*, 4073–4075 (2005)
- O'NEILL, P., STEENKEN, S., and SCHULTE-FROHLINDE, D.: Formation of radical cations of methoxylated benzenes by reaction with OH radicals, Tl²⁺, Ag²⁺, and SO₄^{•-} in aqueous solution. *J. Phys. Chem.* *79*, 2773–2779 (1975)
- STUBBE, J.: Di-iron-tyrosyl radical ribonucleotide reductases. *Curr. Opin. Chem. Biol.* *7*, 183–188 (2003)
- STUBBE, J., NOCERA, D. G., YEE, C. S., and CHANG, M. C. Y.: Radical initiation in the class I ribonucleotide reductase: long-range proton-coupled electron transfer? *Chem. Rev.* *103*, 2167–2202 (2003)
- STUBBE, J., and VAN DER DONK, W. A.: Protein radicals in enzyme catalysis. *Chem. Rev.* *98*, 705–762 (1998)
- YAGCI, Y., SCHNABEL, W., WILPERT, A., and BENDIG, J.: Electron transfer from aromatic compounds to phenyl iodonium and diphenyl sulfinium radical cations. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* *90*, 287–291 (1994)

Publikationen

- FOKKENS, M., JASPER, C., SCHRADER, T., KOZIOL, F., OCHSENFELD, C., POLKOWSKA, J., LOBERT, M., KAHLERT, B., and KLÄRNER, F.-G.: Selective complexation of N-alkylpyridinium salts – binding of NAD⁺ in water. *Chem. Eur. J.* *11*, 477–494 (2005)
- JASPER, C., ADIBEKIAN, A., BUSCH, T., QUITTSCHALLE, M., WITTENBERG, R., and KIRSCHNING, A.: Total synthesis of the cyclic diterpene tonantzitlonone based on highly substrate controlled stereoselective aldol reaction and ring closing metathesis. *Chem. Eur. J.* (2006, accepted)
- JASPER, C., WITTENBERG, R., QUITTSCHALLE, M., JAKUPOVIC, J., and KIRSCHNING, A.: Total synthesis and elucidation of the absolute configuration of the diterpene tonantzitlonone. *Org. Lett.* *7*, 479–482 (2005)

Dr. rer. nat. Gregor Jung

(BMBF-LPD 9901/8-168)

Geboren 1969 in München. 1989–1995 Studium der Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München; 1995 Chemie-Diplom; 1995–1996 Zivildienst am GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit; 1997–2001 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Physikalische Chemie der LMU München; 2001 Promotion; 2001–2002 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Physikalische Chemie der LMU München; 2002–2003 einjähriger Postdoc-Aufenthalt als Stipendiat der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina am Chemistry Department der University of California Berkeley (USA); 2003–2004 wissenschaftlicher Assistent (C1) am Fachbereich Physikalische Chemie am Department Chemie und außerordentliches Mitglied im CeNS-Center for NanoScience LMU München; seit Mai 2005 Juniorprofessor für Biophysikalische Chemie der Naturwissenschaftlichen Fakultät III an der Universität des Saarlandes.



Projekt: Studium der Solvatationsdynamik des Grün-Fluoreszierenden Proteins mit der Photonechospektroskopie

Bei den Experimenten stand die Untersuchung der Solvatationsdynamik des Grün-Fluoreszierenden Proteins (GFP) im Vordergrund. Zunächst war geplant, zu diesem Zweck Photonechospektroskopie an GFP durchzuführen. Zwei Änderungen haben sich hier im Laufe des Projektes ergeben: Zum einen wurde wegen der besseren Performance der Anregungslaser oberhalb von 500 nm statt GFP das Gelb-Fluoreszierende Protein (YFP) untersucht, welches sich von GFP im wesentlichen nur durch eine aromatische Aminosäure in unmittelbarer Umgebung des Chromophors unterscheidet; zum anderen wurde nach Vorexperimenten beschlossen, statt Einfarbenexperimenten wie Photonecho-, Transienter Gitter- sowie Transienter Absorptionsspektroskopie Zweifarben-Pump-Probe-Spektroskopie durchzuführen (WIEHLER et al. 2005).

Die Auswertung der Experimente brachte den Erkenntnisgewinn, daß die gesamte Solvatationsdynamik des Proteins innerhalb der Zeitauflösung der Experimente von ~ 100 fs bereits abgeschlossen ist. Es gelang weder, durch Variation der Umgebung des Proteins noch durch Beeinflussung des Wasserstoffbrückenbindungsnetzes oder durch mutationsbasierte Veränderung der direkten Umgebung des Chromophors die Solvatationsdynamik zu verändern bzw. neue Komponenten im ps-Bereich zu erzeugen, wie sie zuvor an anderen Systemen beobachtet wurden (JUNG et al. 2005). Einerseits spricht dies dafür, daß das Protein tatsächlich in der Lage ist, Ladungsumverteilungen auf der Zeitskala von Elementarreaktion zu stabilisieren. Andererseits ist nicht auszuschließen, daß die Autofluoreszierenden Proteine für die Untersuchung der Solvatationsdynamik ungeeignet sind, weil das starre Proteingerüst, welches für die Aufrechterhaltung der Fluoreszenz unabdingbar ist, Umorientierungen von polaren Gruppen, die als Langzeitantwort für die Stabilisierung einer veränderten Ladungsverteilung nötig sind, unmöglich macht.

Polarisationssensitive Pump-Probe-Experimente an YFP zeigten einen sehr schnellen Zerfall der Fluoreszenzanisotropie mit einer Zeitkonstanten von 2,2 ps. Die finale Anisotropie, die hier erreicht wird, liegt bei 0,28. Durch Analyse von kristallographischen Röntgenstrukturen konnte dieser Zerfall auf vorhandene Aggregation, die bei den verwendeten Konzentrationen zu mehr als der Hälfte vorliegt, zurückgeführt werden. Es konnte gezeigt werden, daß YFP in Lösung eine definierte Dimerstruktur ausbildet. Diese Erkenntnisse sind wegen der Verwendung der Autofluoreszierenden Proteine als Proteinmarker von Bedeutung.

Publikationen

JUNG, G., MA, Y.-Z., PRALL, B., and FLEMING, G.: Ultrafast fluorescence depolarisation in Yellow Fluorescent Protein (YFP) due to its dimerization. *ChemPhysChem* 6, 1628–1632 (2005)

WIEHLER, J., JUNG, G., and ZUMBUSCH, A.: The photophysics of Green Fluorescent Protein: Influence of the key amino acids at positions 65,203, and 222. *Biophys. J.* 88, 1932–1947 (2005)

Dr. rer nat. Matthias Keller

(BMBF-LPD 9901/8-129)

Geboren 1974 in Ravensburg. 1994–1999 Studium der Physik an der Universität Heidelberg; 2000–2004 Doktorarbeit auf dem Gebiet der Quantenoptik an der Ludwig-Maximilians-Universität München; 2004–2005 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Quantenoptik, Garching; 2005 Otto-Hahn-Medaille der Max-Planck-Gesellschaft; seit März 2005 University of Sussex, Brighton (Großbritannien), Advanced Research Fellow mit einem zweijährigen Stipendium der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina.



Projekt:

Resonator-Quantenelektrodynamik mit gespeicherten Kalzium-Ionen

Resonator-Quantenelektrodynamik (Resonator-QED) mit einzelnen atomaren Teilchen stellt ein einzigartiges Mittel zur Untersuchung der Wechselwirkung von elektromagnetischer Strahlung mit Materie dar. Verwendet man einzelne Atome als Medium, so erlaubt dies die Beobachtung der Licht-Materie-Wechselwirkung auf der elementarsten Ebene, d. h. die Interaktion eines einzelnen Lichtteilchens mit einem einzelnen Atom.

In jüngster Zeit hat die Resonator-QED auch auf dem Gebiet der Quanteninformationsbearbeitung an Bedeutung gewonnen. Durch die präzise Kontrolle der Licht-Materie-Wechselwirkung wird es möglich, den Quantenzustand eines Atoms auf ein Photon zu übertragen. Ist dieser Übertragungsprozeß reversibel, so kann ein solches System als Knotenpunkt eines Netzwerkes dienen, mit dem Quanteninformation ausgetauscht werden kann. Dabei wird die Information von einem Atom auf ein Photon übertragen. Dieses Photon kann dann zu einem anderen Knoten gesendet werden, bei dem die Quanteninformation von diesem Photon auf ein weiteres Atom übertragen wird.

Da Photonen zur Informationsübertragung verwendet werden, ist der Abstand zwischen den Ionen nicht von Bedeutung. Dadurch können Ionen miteinander wechselwirken, die viele Meter voneinander entfernt sind (PELLIZZARI et al. 1995). Andererseits können sich die Ionen aber auch im Abstand von nur wenigen Mikrometern im selben Resonator befinden (CIRAC et al. 1997). Durch diese Technologie wird es möglich, neuartige Quantencomputer-Systeme zu entwickeln. Auf Resonator-QED-Techniken basierende Effekte können dazu dienen, mehrere Ionenfallen-Quantenprozessoren miteinander zu verbinden.

Damit der Übertragungsprozeß zwischen Atom und Photon reversibel ist, müssen die Verluste durch spontane Prozesse, wie den spontanen Zerfall der atomaren Anregung als auch den Zerfall des Resonatorfeldes, kleiner sein als die kohärente Kopplung zwischen Atom und Resonator. Dies ist das sogenannte Regime der starken Kopplung.

Von dieser Bedingung abgesehen, ist die Konstanz der Kopplung eine wichtige Voraussetzung für den effektiven Informationsübertrag zwischen Atom und Photon.

Da die Teilchen-Feldkopplung innerhalb des Resonators nicht konstant ist, sondern in longitudinaler Richtung auf einer Skala von der halben Wellenlänge des Übergangs variiert,

muß im optischen Bereich die Position des Teilchens auf wenige 10 nm kontrolliert werden. Das einzige System, mit dem eine solche Lokalisierung bisher demonstriert wurde, ist ein Ionen-Resonator-System. Dabei wurden in einer linearen Paulfalle gefangene Ionen an einen optischen Resonator gekoppelt (GUTHÖHRLEIN et al. 2001). Jedoch waren diese Systeme bisher auf den Bereich der schwachen Kopplung beschränkt.

Im Rahmen des von der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina geförderten Projekts soll ein Experiment aufgebaut werden, mit dem es erstmals möglich wird, Resonator-QED mit Ionen im Regime der starken Kopplung zu erforschen.

Hierfür wurde eine neue Miniatur-Ionenfalle für Kalzium-40-Ionen aufgebaut, die es ermöglicht, selbst bei Spiegelabständen von 1 mm Ionen im Resonator stabil zu lokalisieren. Zudem wird ein Lasersystem aufgebaut, mit dem alle relevanten Prozesse gesteuert werden. So werden verschiedene Laser benötigt, um die Ionen im Resonator zu kühlen, deren elektronischen Zustand zu detektieren und das Ion-Resonatorsystem zu pumpen.

Nach dem Aufbau des Systems soll der Informationsaustausch zwischen zwei Ionen mittels Photonen prinzipiell demonstriert werden. Dazu wird der Zustand eines Ions auf ein Photon übertragen. Das Photon wird nach einer gewissen Verzögerungszeit (nach Durchlauf eines langen Lichtwellenleiters) in den Resonator zurückreflektiert, in dem es vom Ion reabsorbiert wird. Dabei nutzt man die besondere Stabilität des Ion-Resonator-Systems, die sicherstellt, daß sich die Parameter der Wechselwirkung zwischen Ion und Feldmode zwischen Emission und Absorption nicht verändern. Vergleicht man dann die Statistik der Niveaubesetzung des Ions nach der Photonenemission mit und ohne Rückreflektion des Photons, so können Aussagen über die Reversibilität dieses Prozesses gemacht werden.

Literatur

- CIRAC, J. I., ZOLLER, P., KIMBLE, H. J., and MABUCHI, H.: Quantum state transfer and entanglement distribution among distant nodes in a quantum network. *Phys. Rev. Lett.* 78, 3221 (1997)
- GUTHÖHRLEIN, G. R., KELLER, M., HAYASAKA, K., LANGE, W., and WALTHER, H.: A single ion as a nanoscopic probe of an optical field. *Nature* 414, 49–51 (2001)
- PELLIZZARI, T., GARDINER, S., CIRAC, J. I., and ZOLLER, P.: Decoherence, continuous observation, and quantum computing: A cavity QED model. *Phys. Rev. Lett.* 75, 3788 (1995)

Publikationen

- KELLER, M., LANGE, B., HAYASAKA, K., LANGE, W., and WALTHER, H.: Continuous generation of single photons with controlled waveform in an ion-trap cavity system. *Nature* 431, 1075–1078 (2004)
- KELLER, M., LANGE, B., HAYASAKA, K., LANGE, W., and WALTHER, H.: Long-term stability of continuous-wave emission from an ion-cavity system. *Eur. Phys. J. D* 32, 161–166 (2005)
- KELLER, M., LANGE, B., HAYASAKA, K., LANGE, W., and WALTHER, H.: Stable long-term coupling of a single ion to a cavity-mode. *J. Modern Optics* (2006, accepted)

Dr. rer. nat. Andreas Korn

(BMBF-LPD 9901/8-87)

Geboren 1972 in Gießen, aufgewachsen in Marburg. 1989–1990 USA-Aufenthalt als Stipendiat des Deutschen Bundestages; 1992–1998 Studium der Mathematik, Physik und Astronomie an den Universitäten Marburg und Heidelberg; 1995–1996 Dr.-Carl-Duisberg-Stipendiat der Bayer AG am Queen Mary and Westfield College der Universität London (Großbritannien); 1996 Master of Science in Astrophysics, Universität London; 1999–2002 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Sternwarte der Universität München (als Promotionsstipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes); 2002 Promotion in Astrophysik, Universität München; 2002–2003 wissenschaftlicher Angestellter am Max-Planck-Institut für extraterrestrische Physik in Garching; 2003–2006 Leopoldina-Postdoc-Stipendiat am Astronomischen Observatorium der Universität Uppsala (Schweden); seit Februar 2006 Research Fellow in Uppsala (gefördert durch die Schwedische Forschungsgemeinschaft).



Projekt:

Kosmochemie mittels kühler Sterne

Die Kosmochemie ist eine Sparte der Astrophysik, die die Anreicherungsprozesse der chemischen Elemente im Universum zu verstehen versucht. Der globale Anreicherungsprozess nahm kurz nach dem Urknall mit der Bildung von Wasserstoff, Helium und Lithium in der sogenannten primordialen Nukleosynthese seinen Anfang. Alle schwereren Elemente sind über Jahrmillionen und Jahrmilliarden durch Kernfusion in Sternen erzeugt worden. Elemente wie Kohlenstoff, Sauerstoff und Eisen bilden die Grundlage für die Entstehung und Entwicklung von komplexem Leben auf Planeten, die vornehmlich metallreiche Sterne zu umkreisen scheinen.

Sterne der ersten Sternengeneration (sogenannte Population-III-Sterne) sind bis heute unbeobachtet: Theoretischen Vorhersagen zufolge waren sie ausschließlich sehr massereich und kurzlebig und haben den Kosmos soweit mit schweren Elementen angereichert, daß sich auch massearme Sterne wie unsere Sonne bilden konnten. Es besteht aber die Möglichkeit, mehr über die tatsächlichen Eigenschaften der Population III zu lernen, indem man die chemischen Signaturen in den ältesten Sternen unserer Milchstraße untersucht. Diese sind einerseits Sterne, die man in metallarmen Kugelsternhaufen des Galaktischen Halos findet; andererseits gibt es Feldsterne im Halo, die bis zu drei Größenordnungen metallärmer und somit potentiell ursprünglicher sind. Diese beiden Gruppen von Sternen sind also von zentraler Bedeutung für das Verständnis der Galaktischen Entwicklungsfrühphase; sie sind Gegenstand des aktuellen Forschungsprojekts.

Arbeiten zu den metallärmsten bekannten Sternen (HE 0107–5240, HE 1327–2326 und HE 0557–4840) wurden fortgesetzt. In Zusammenarbeit mit Lyudmila MASHONKINA (Moskau) wurde eine spektroskopische Methode entwickelt, Oberflächenschwerebeschleunigungen für diese Klasse von Sternen aus Kalziumlinien abzuleiten (MASHONKINA, KORN und

PRZYBILLA 2006, im Druck). Eine nicht-thermische Beschreibung der Linienentstehung von Kalzium ist in der Lage, Linien von neutralem und einfach ionisiertem Kalzium mit einer Häufigkeit zu beschreiben, was in diesen Sternen bisher nicht möglich war. Es konnte gezeigt werden, daß HE 1327–2326 ein Unterriese ist, was Konsequenzen für die Interpretation seiner Lithiumarmut hat (siehe unten).

Eine Arbeit zum kosmochemischen Verhalten von Schwefel wurde abgeschlossen (KORN und RYDE 2005). Wie im Falle des atomphysikalisch ähnlichen Sauerstoffs finden verschiedene Forschergruppen unterschiedliche Häufigkeitstrends für Schwefel als Funktion des stellaren Metallgehalts. Diese Arbeit untersucht den diesbezüglichen Einfluß der Datenqualität und der zugrundegelegten Sternparameter und kommt zu dem Schluß, daß Schwefel im galaktischen Halo ein für „alpha“-Elemente typisches Verhalten zeigt.

Die homogene spektroskopische und photometrische Untersuchung unentwickelter und entwickelter Sterne im nahen metallarmen Kugelsternhaufen NGC 6397 zeigt erstmalig, daß die atmosphärischen Häufigkeiten unentwickelter metallarmer Sterne zeitlichen Veränderungen unterliegen, die mittels Sternentwicklungsmodellen mit Diffusion quantitativ beschrieben werden können. Dieses Ergebnis ist von theoretischer Seite spätestens seit den 1980er Jahren vorhergesagt worden, die Modelle standen aber bis vor kurzem in deutlichem Widerspruch zu den Beobachtungen. Erst die Hinzunahme von weiteren physikalischen Prozessen (Elementlevitation durch Wechselwirkung mit dem stellaren Strahlungsfeld, turbulente Mischung unterhalb der äußeren Konvektionszone) hat es ermöglicht, Theorie und Beobachtung zu vereinbaren.

Diese Entdeckung hat weitreichende Konsequenzen für die Benutzung unentwickelter Sterne als kosmochemische Datenträger, für kosmologische Altersbestimmungen mit Hilfe von Sternen und für die Interpretation der stellaren Lithiumhäufigkeit als Überbleibsel der primordialen Nukleosynthese. Die Diskrepanz zwischen der im Rahmen der Urknalltheorie berechneten primordialen Lithiumhäufigkeit und der in alten Sternen gemessenen konnte so weitgehend beseitigt werden (KORN et al. 2006).

Publikationen

KORN, A. J., GRUNDAHL, F., RICHARD, O., BARKLEM, P. S., MASHONKINA, L., COLLET, R., PISKUNOV, N., and GUSTAFSSON, B.: A probable stellar solution to the cosmological lithium discrepancy. *Nature* 442, 657–659 (2006)

KORN, A. J., and RYDE, N.: Sulphur abundances in metal-poor stars. *Astronomy and Astrophysics* 443, 1029–1032 (2005)

MASHONKINA, L., KORN, A. J., and PRZYBILLA, N.: *Astronomy and Astrophysics* (2006, im Druck)

Dr. rer. nat. Christoph Korte

(BMBF-LPD 9901/8-38 und 116)

Geboren am 28. Dezember 1965 in Waltrop. Von 1986 bis 1993 Studium der Geologie an der Ruhr-Universität Bochum; 1994–1999 Promotionsstudium an der Ruhr-Universität Bochum; 1994–2001 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Ruhr-Universität Bochum; 2001–2002 Nederlands Instituut voor Onderzoek der Zee (Texel) und Leopold-Franzens-Universität Innsbruck, Stipendiat der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina; 2002–2004 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Ruhr-Universität Bochum; 2004–2006 University of Oxford (Großbritannien), Stipendiat der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina; seit 2006 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Freien Universität Berlin.



Projekt:

Geochemische Trends an zwei bedeutenden Wendepunkten in der Erdgeschichte: Die Perm/Trias- und Trias/Jura-Grenze

Die Übergänge vom Perm zur Trias und von der Trias zum Jura sind gekennzeichnet durch verheerende Massensterben. Die Gründe für diese biotischen Krisen sind noch nicht geklärt; als mögliche Ursachen gelten beispielsweise verstärkter Vulkanismus, anoxische Bedingungen in den Ozeanen oder Einschläge von Himmelskörpern. Die Massensterben sind begleitet von signifikanten Veränderungen der Meerwasserisotopenchemie. Eine weltweit vorkommende $\delta^{13}\text{C}$ -Negativexkursion (BAUD et al. 1989) und ein deutlicher Anstieg im $^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$ (BURKE et al. 1982) am Perm/Trias-Übergang sowie zeitliche Variationen der Kohlenstoffisotopen an der Trias/Jura-Grenze (HESSELBO et al. 2002) sind bereits seit einigen Jahren bekannt; geringe zeitliche Auflösungen und/oder fehlende Bewertung des Probenmaterials erforderte jedoch eine Aufarbeitung dieser Ergebnisse.

Für den Perm/Trias-Übergang wurden umfangreiche Kohlenstoffisotopenanalysen an Karbonaten verschiedener Lokalitäten des Irans, der Südalpen und Ungarns durchgeführt. Zusätzlich sind am Perm/Trias-Grenzprofil Abadeh (Iran) $\delta^{34}\text{S}$ -Analysen an karbonatischem Gesamtgestein vorgenommen worden. Die genauen biostratigraphischen Einstufungen der pelagischen Sedimente ermöglichen eine zeitlich exakte Kalibrierung der Isotopentrends. Die $\delta^{13}\text{C}$ -Negativexkursion ist für alle Lokalitäten ähnlich, und der abfallende Trend hat folgende Gestalt. Er beginnt im obersten Perm, fällt allmählich um zirka 4 ‰ ab und hat die niedrigsten Werte an der Perm/Trias-Grenze. Damit eignet sich die Kohlenstoffisotopenkurve auch als stratigraphisches Werkzeug. Mit der $\delta^{13}\text{C}$ -Negativexkursion kommt gleichzeitig eine $\delta^{34}\text{S}_{\text{Sulfat}}$ -Positivexkursion mit einer Amplitude von fast 10 ‰ vor. Ein Anstieg des $\delta^{34}\text{S}$ im Meerwassersulfat entsteht durch bakterielle Sulfatreduktion unter anaeroben Bedingungen. Bei solchen anoxischen Bedingungen sinkt vermehrt photosynthetisch produziertes organisches Material in tiefere Wasserschichten. Dieses an leichtem ^{12}C angereicherte organische Material wird bei der Sulfatreduktion zu isotopisch leichtem CO_2 oxidiert, und der CO_2 -Gehalt im Wasser kann drastisch ansteigen. Im obersten Oberperm und in der untersten Untertrias wa-

ren weite Teile der Ozeane (geschichtete Ozeane) durch anoxische Bedingungen geprägt, und diese reichten bis in flachere Schelfregionen (WIGNALL und TWITCHETT 1996). Stratifizierte Ozeane halten sich jedoch nur schwer über längere Zeiträume (≥ 106 Jahre, HOTINSKI et al. 2001), so daß davon ausgegangen werden kann, daß die oberpermischen Meere gelegentlich umgewälzt wurden. Deshalb sind $\delta^{34}\text{S}_{\text{Sulfat}}$ -Anstieg und $\delta^{13}\text{C}$ -Abfall an der Perm/Trias-Grenze mit einer Durchmischung von anoxischen Tiefen- und oxischen Oberflächenwässern zu erklären. Die negative Kohlenstoffisotopenexkursion kann deshalb als ozeanisch produziert angesehen werden. Es ist allerdings fraglich, ob dieser Mechanismus einen Abfall von 4 ‰ verursacht haben kann. Möglicherweise gibt es noch andere Gründe (z. B. Zusammenbruch der biologischen Aktivität), die an der $\delta^{13}\text{C}$ -Negativexkursion mitgewirkt haben.

Für den Trias/Jura-Übergang wurden Isotopenanalysen an niedrig-Magnesium-calcitischen Austernschalen verschiedener britischer Lokalitäten durchgeführt. Dieses Probenmaterial eignet sich besonders gut für geochemische Analysen, da umfangreiche Zusatzuntersuchungen (ICP- und REM-Analysen) Aufschluß über den Erhaltungszustand der Fossilien geben. Es war somit möglich, neben kontrollierten $\delta^{13}\text{C}$ -Daten auch interpretierbare $\delta^{18}\text{O}$ -Werte zu erstellen. Die Kohlenstoffisotopen der diagenetisch unveränderten Proben zeigen deutliche Variationen. Die Werte steigen von unter 3 ‰ im Langport Member auf bis zu 5 ‰ im unteren Blue Lias und fallen im weiteren Verlauf wieder auf 2 ‰ ab. Diese Kohlenstoffisotopenkurve folgt dem $\delta^{13}\text{C}$ -Trend, den HESSELBO et al. (2002) am organischen Material des Profils St. Audrie's Bay (Großbritannien) nachgewiesen haben, und beweist, daß diese Variationen primären Ursprungs sein müssen. Die Sauerstoffisotopenkurve fällt im Blue Lias (parallel mit der $\delta^{13}\text{C}$ -Negativexkursion) von 0 ‰ auf -2,5 ‰ (V-PDB) ab. Diese Entwicklung weist auf einen deutlichen Temperaturanstieg hin, der möglicherweise bis zu 10 °C betragen hat. Falls dieses geochemische Meerwassersignal nicht nur lokal beschränkt ist, kann davon ausgegangen werden, daß ein so deutlicher Temperaturanstieg gravierende Folgen für das Ökosystem gehabt hat.

Literatur

- BAUD, A., MAGARITZ, M., and HOLSER, W. T.: Permian-Triassic of the Tethys: Carbon isotope studies. *Geol. Rundsch.* 78, 649–677 (1989)
- BURKE, W. H., DENISON, R. E., HETHERINGTON, E. A., KOEPNICK, R. B., NELSON, H. F., and OTTO, J. B.: Variation of seawater $^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$ throughout phanerozoic time. *Geology* 10, 516–519 (1982)
- HESSELBO, S. P., ROBINSON, S. A., SURLYK, F., and PIASECKI, S.: Terrestrial and marine extinction at the Triassic-Jurassic boundary synchronized with major carbon-cycle perturbation: A link to initiation of massive volcanism? *Geology* 30, 251–254 (2002)
- HOTINSKI, R. M., BICE, K. L., KUMP, L. R., NAJJAR, R. G., and ARTHUR, M. A.: Ocean stagnation and end-Permian anoxia. *Geology* 29, 7–10 (2001)
- WIGNALL, P. B., and TWITCHETT, R. J.: Oceanic anoxia and the end Permian mass extinction. *Science* 272, 1155–1158 (1996)

Publikationen

- KORTE, C., and KOZUR, H. W.: Carbon isotope stratigraphy across the Permian/Triassic boundary at Jolfa (NW-Iran), Peitlerkofel (Sas de Pütia, Sass de Putia), Pufels (Bula, Bulla), Tesero (all three Southern Alps, Italy) and Gerenavár (Bükk Mts., Hungary). *Journal of Alpine Geology* 47, 119–135 (2005)
- KORTE, C., KOZUR, H. W., and VEIZER, J.: $\delta^{13}\text{C}$ and $\delta^{18}\text{O}$ values of Triassic brachiopods and carbonate rocks as proxies for coeval seawater and palaeotemperature. *Palaeogeogr. Palaeoclimatol. Palaeoecol.* 226, 287–306 (2005)

Dr. rer. nat. Hermine Landt

(BMBF-LPD 9901/8-99)

Geboren 1972 in Rimnicu Vilcea (Rumänien). 1991–1997 Studium der Physik und der Astronomie an den Universitäten Münster, Glasgow (Großbritannien) und Hamburg; 1998 Assistentin am Observatorium Hamburg; 1998–2003 Dissertation am Space Telescope Science Institute, Baltimore, MD (USA), und am Observatorium Hamburg; September 2003 Zuerkennung eines Leopoldina-Postdoc-Stipendiums mit zweijährigem Auslandsaufenthalt; seit Januar 2004 Postdoktorand am Harvard-Smithsonian Center for Astrophysics, Cambridge, MA (USA).



Projekt:

Die Geometrie der breiten Emissionslinienregionen in „Radio-Loud“ aktiven Galaxiekernen

Dieses Projekt hatte zum Ziel, die bisher fast unbekannte geometrische und dynamische Anordnung der dichten Materiewolken im aller innersten Kernbereich von Quasaren (wenige Lichtjahre vom schwarzen Loch entfernt) mittels einer originellen Methodik zu ermitteln. In meiner Doktorarbeit habe ich den Grundstein dafür gelegt: die Entdeckung, daß mittels des optischen Spektrums die Orientierung des Quasars bestimmt werden kann. Dadurch läßt sich vereinfacht für eine sehr große Anzahl von Objekten die Abhängigkeit der Emissionslinienbreite und -stärke vom Sichtwinkel studieren, und dadurch ermitteln, ob die zentralen Materiewolken sphärisch angeordnet sind oder eher in einer Scheibe um das schwarze Loch rotieren, und ob es sich bei diesen wirklich um Wolken handelt oder eher um eine kontinuierliche Gasverteilung. Wir haben unsere Studien auf die radio-leisen Quasare ausgedehnt und gezeigt, daß dieser optische Orientierungsindikator auch auf sie angewendet werden kann (LANDT et al. 2005). Außerdem haben wir angefangen, auch die bis jetzt unerforschten breiten Emissionslinien im infraroten Spektralbereich zu analysieren (LANDT et al. 2006). In diesem Zeitraum habe ich zusätzlich meine Arbeit an Blazaren fortgesetzt (LANDT et al. 2006, PADOVANI et al. 2006).

Publikationen

LANDT, H., ELVIS, M., and PADOVANI, P.: American Astronomical Society Meeting 207, 3708 (2005)

LANDT, H., PERLMAN, E. S., and PADOVANI, P.: VLA observations of a new population of blazars. *Astrophys. J.* 637/1, 183–199 (2006)

PADOVANI, P., GIOMMI, P. A., LANDT, H., and PERLMAN, E. S.: The Deep X-ray Radio Blazar Survey (DXRBS). III. Radio number counts, evolutionary properties, and luminosity function of blazars. *Astrophys. J.* (2006, submitted)

Dr. med. Frank Langer

(BMBF-LPD 9901/8-76)

Geboren 1969 in Uelzen. 1989–1996 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule in Hannover; 1999 Promotion an der Medizinischen Fakultät des Saarlandes Saarbücken; 1998–2002 Assistenzarzt an den Universitätskliniken des Saarlandes in Homburg; 2003 Zuerkennung eines Leopoldina-Postdoc-Stipendiums verbunden mit einem achtzehnmonatigen Aufenthalt an der Stanford University, CA (USA); seit Juli 2004 wieder an der Universitätsklinik des Saarlandes in Homburg tätig, Funktionsoberarzt.



Projekt:

Experimentelle Konzepte der Mitralklappenrekonstruktion bei ischämischer Mitralklappeninsuffizienz in einem Schafmodell

Eine ischämische Mitralklappeninsuffizienz ist mit einer nennenswerten Morbidität und Mortalität assoziiert. Die etablierten chirurgischen Verfahren zur Rekonstruktion der Mitralklappe sind der konservativen Therapie und dem prothetischen Ersatz der Mitralklappe zwar überlegen, dennoch ist der rekonstruktive Ansatz problematisch, da sich in mehr als 30 % der Fälle postoperativ eine residuelle oder rekurrende Mitralklappeninsuffizienz zeigt.

In einem Schafmodell einer ischämischen Mitralklappeninsuffizienz wurde durch 3-D-Analyse implantierter röntgendichter Marker sowie paralleler Echokardiographie die komplexe Pathophysiologie erarbeitet. Der zugrundeliegende Pathomechanismus der ischämischen Mitralklappeninsuffizienz ist eine Kombination aus Ringdilatation und eingeschränkter Segelbeweglichkeit durch Papillarmuskeldyslokation. Die Entität Mitralklappe muß folglich als komplexes Zusammenspiel von Klappensegeln, Klappenring, Chordae, Papillarmuskeln und Ventrikel angesehen werden. Das genaue Verständnis der pathologischen Funktion von Mitralklappenmorphologie, -bewegungsmuster und -koaptation im Rahmen einer kardialen Ischämie war die Vorbedingung für die Entwicklung neuer rekonstruktiver Prinzipien. Anhand dieser tierexperimentellen Daten wurden die Grundlagen für eine klinische Anwendung dieser neuen Operationsverfahren geschaffen.

Gegenwärtige Forschungsprojekte

Klinisch-experimentelle Studien zur Zytokin-Ausschüttung bei PTE-Patienten;
Klinische Studien zur Aortenklappenrekonstruktion bei Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz.

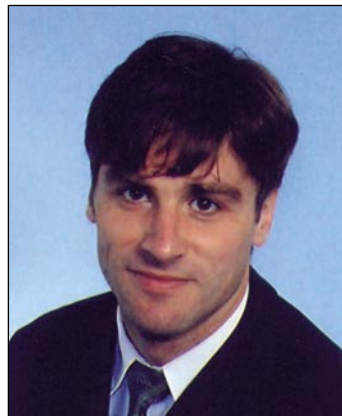
Publikationen

- KUNIHARA, T., GRUN, T., AICHER, D., LANGER, F., ADAM, O., WENDLER, O., SAJO, Y., and SCHÄFERS, H.-J.: Hypothermic circulatory arrest is not a risk factor for neurologic morbidity in aortic surgery: a propensity score analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 130/3, 712–718 (2005)
- LANGER, F., BAUER, M., TSCHOLL, D., SCHRAMM, R., KUNIHARA, T., LAUSBERG, H., GEORG, T., WILKENS, H., and SCHÄFERS, H.-J.: Circulating big endothelin-1: an active role in pulmonary thromboendarterectomy? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 130/5, 1342–1347 (2005)
- LAUSBERG, H. F., AICHER, D., KISSINGER, A., LANGER, F., FRIES, R., and SCHÄFERS, H.-J.: Valve repair in aortic regurgitation without root dilatation – aortic valve repair. *Thorac Cardiovasc Surg.* 54/1, 15–20 (2006)

Dr. rer. nat. Andreas Lasarow

(BMBF-LPD 9901/8-88)

Geboren 1970 in Lutherstadt Wittenberg. 1990–1996 Studium der Mathematik an der Universität Leipzig; 1996–1999 Graduiertenstudium am Mathematischen Institut der Universität Leipzig; 2000 Promotion an der Universität Leipzig; 2000–2001 Angestellter an der Universität Leipzig; 2001–2002 Fortbildungsstipendium der Max-Planck-Gesellschaft in Leipzig; 2002–2003 Postdoc-Stelle an der Technischen Universität Wien (Österreich); 2003 Zuerkennung eines Leopoldina-Postdoc-Stipendiums mit dreißigmonatigem Aufenthalt an der Katholischen Universität Leuven (Belgien) und sechsmonatigem Aufenthalt an der Technischen Universität Wien (Österreich); seit 2006 Forschungsstipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft an der Katholischen Universität Leuven (Belgien).



Projekt:

Einige Aspekte einer Szegő-Theorie orthogonaler rationaler Matrixfunktionen

Im Mittelpunkt meiner mathematischen Forschung stehen orthogonale rationale Matrixfunktionen, deren Einsatz bei der Lösung von Interpolationsaufgaben und Momentenproblemen sowie hiermit zusammenhängender Fragestellungen. In dieser Thematik war auch das durch die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina geförderte Projekt angesiedelt.

Gegen Ende des 20. Jahrhunderts erfolgte eine intensive Entwicklung der Theorie orthogonaler rationaler Funktionen. Dies ist insbesondere das Ergebnis einer überaus erfolgreichen Zusammenarbeit von BULTHEEL, GONZÁLEZ-VERA, HENDRIKSEN und NJASTAD, die in einer Vielzahl von Einzelarbeiten den Aufbau der angestrebten Theorie realisierten. Hierbei ist zu erwähnen, daß das durch die Bedürfnisse von Signalübertragungs- und Nachrichtentechnik hervorgerufene starke Interesse der Ingenieurwissenschaften wesentliche Quellen und Impulse für die Entwicklung der Theorie orthogonaler rationaler Funktionen lieferte (siehe etwa BULTHEEL et al. 1999, HEUBERGER et al. 2005).

Eine Analyse der Anwendungen der Theorie orthogonaler rationaler Funktionen zeigt, daß diese sich übergreifend vom Standpunkt der Theorie linearer Systeme erfassen lassen. Da aber die Mehrzahl der in praktischen Anwendungen auftretenden Systeme mehrere Eingänge und mehrere Ausgänge besitzen, erscheint es plausibel, eine Erweiterung der Theorie orthogonaler rationaler Funktionen auf den Matrixfall vorzunehmen. Erste Schritte in diese Richtung wurden bereits in meiner Dissertation sowie einigen auf jenen Untersuchungen dort aufbauenden Artikeln unternommen.

Das Ziel des Projekts bestand grob gesprochen darin, durch Ausnutzung der Theorie orthogonaler rationaler Matrixfunktionen einen alternativen Zugang zur Lösung eines multiplen Nevanlinna-Pick-Interpolationsproblems für matrixwertige Carathéodory-Funktionen, kurz Problem (MNP), zu schaffen sowie gewisse damit verbundene Extremalaufgaben zu studieren. Insbesondere war eine explizite Beschreibung der gesamten Lösungsmenge aus den gegebenen Daten angestrebt. Das studierte Problem zeichnet sich dadurch aus, daß nicht

nur Werte der holomorphen Funktion selbst, sondern auch Werte der entsprechenden Ableitungen bis zu einer bestimmten Ordnung an fixierten Punkten vorgeschrieben sind.

Interpolationsprobleme vom Nevanlinna-Pick-Typ besitzen eine unmittelbare Anwendung in der Filtertheorie multivariater stationärer Folgen. Die Vorgabe von Interpolationsbedingungen bedeutet in jenem Kontext das Vorschreiben gewisser Eigenschaften der Übertragungsfunktion eines digitalen linearen Filters. Die Lösungsmenge des zugrundeliegenden Interpolationsproblems beschreibt dann die Menge aller möglichen digitalen Filter, welche die gewünschte Übertragungseigenschaft besitzen.

In bezug auf das Problem (MNP) ist aus der Literatur bereits wohlbekannt, daß die Existenz einer matrixwertigen Carathéodory-Funktion, welche eine Lösung des Interpolationsproblems ist, genau dann gesichert ist, wenn eine aus den im Problem (MNP) gegebenen Daten gebildete verallgemeinerte Schwarz-Pick-Potapov-Blockmatrix nichtnegativ hermitesch ist. Weitere Aussagen über die Struktur derartiger Blockmatrizen, Verbindungen zur Theorie orthogonaler rationaler Matrixfunktionen, Charakterisierungen der eindeutigen Lösbarkeit des Problems (MNP), Zusammenhänge zwischen Problem (MNP), einem rationalen Momentenproblem und einem Problem für reproduzierende Kerne, Beschreibungen der gesamten Lösungsmenge des Problems (MNP) sowie Integraldarstellungen zur Berechnung der darin verankerten orthogonalen rationalen Matrixfunktionen von zweiter Art wurden im Förderungszeitraum erhalten und zudem wurde eine Bestimmung der Parameter der zugehörigen Weylschen Matrizenkreise sowie die Diskussion spezieller Lösungen des Problems (MNP), die gewisse Extremaleigenschaften in sich bergen, vorgenommen.

Literatur

- BULTHEEL, A., GONZÁLEZ-VERA, P., HENDRIKSEN, E., and NJASTAD, O.: *Orthogonal Rational Functions*. Cambridge Monographs on Applied and Computational Mathematics Vol. 5. Cambridge: Cambridge University Press 1999
- HEUBERGER, P., VAN DEN HOF, P., and WAHLBERG, B.: *Modelling and Identification with Rational Orthogonal Basis Functions*. London: Springer 2005

Publikationen

- FRITZSCHE, B., KIRSTEIN, B., and LASAROW, A.: Orthogonal rational matrix-valued functions on the unit circle: Recurrence relations and a Favard-type theorem. *Math. Nachr.* 279, 513–542 (2006)
- FRITZSCHE, B., KIRSTEIN, B., and LASAROW, A.: The matricial Carathéodory problem in both nondegenerate and degenerate cases. In: *Interpolation, Schur Functions and Moment Problems*. Operator Theory: Advances and Applications 165, 251–290 Basel: Birkhäuser 2006
- LASAROW, A.: On rank invariance of generalized Schwarz-Pick-Potapov block matrices of matrix-valued Carathéodory functions. *Linear Algebra Appl.* 413, 36–58 (2006)

Dr. rer. nat. Maik Jörg Lehmann

(BMBD-LPD 9901/8-75)

Geboren 1971 in Gießen. 1991–1998 Studium der Chemie und Biochemie an der Philipps-Universität Marburg; 1995–1996 Forschungsaufenthalt an der Universität Oxford (England); 1998–2002 Promotionsstudium am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg; 2002 Promotion an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg; von Juli 2002 bis Mai 2005 Postdoctoral Fellow an der Yale University, School of Medicine, Section of Microbial Pathogenesis, New Haven, CT (USA); Juni 2003 Zuerkennung eines Leopoldina-Postdoc-Stipendiums verbunden mit einem zweijährigen Aufenthalt an der Yale University School of Medicine; seit August 2005 Anfertigung der Habilitation am Hygiene-Institut der Universität Heidelberg, Abteilung Virologie, in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Hans-Georg KRÄUSSLICH.



Projekt:

Auch Viren können surfen ...

Was haben Viren mit Surfen zu tun? Auch wenn diese Frage auf den ersten Blick abwegig erscheinen mag, so stand sie dennoch im Mittelpunkt meiner wissenschaftlichen Untersuchungen an der Yale Medical School. Ich fand in der Arbeitsgruppe von Walther MOTHE heraus, daß Viren zelluläre Mechanismen (aus)nutzen können, um möglichst sicher zum Ziel zu gelangen: die Wirtszelle zu infizieren. Dabei spielen surfende Viren eine große Rolle (LEHMANN und FRISCHKNECHT 2006, LEHMANN et al. 2005).

Trotz intensiver Aufklärung und Forschung ist es bis heute nicht gelungen, einen ausreichenden Schutz vor retroviralen Infektionen zu gewährleisten oder eine erfolgreiche Therapie gegen Krankheiten zu entwickeln, die durch Retroviren verursacht werden. Im Mittelpunkt steht auch heute noch die Behandlung von AIDS, einer durch das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) verursachten unheilbaren Erkrankung. Eine Voraussetzung für die Entwicklung antiviraler Wirkstoffe ist das Verständnis für die Interaktion zwischen dem Virus und seiner Wirtszelle. Um diese Wechselwirkungen besser verstehen zu können, haben wir einen Versuchsansatz entwickelt, der auf fluoreszierenden Viren basiert (SHERER et al. 2003).

Mit Hilfe fluoreszenzmarkierter Partikel des murinen Leukämie-Virus (MLV) konnte ich zeigen, daß das Virus nicht nur mit der Wirtszellmembran assoziiert, sondern sich auch nach Anlagerung an Filopodia in Richtung Zellkörper fortbewegen kann – ein bislang unbekannter Prozeß, der von uns als „virales Surfen“ bezeichnet wurde (siehe Abb. 1). Neben MLV zeigten auch andere Viren wie das HIV das Phänomen des Surfens (LEHMANN et al. 2005).

Ich konnte verdeutlichen, daß eine Infektion der Zelle durch MLV nur am Zellkörper erfolgen kann – ein Virus demnach zunächst zum Zellkörper „surfen“ muß, um infizieren und schließlich in der Zelle replizieren zu können. Virales Surfen ist receptorspezifisch: Viren können sich nur dann in Richtung Zellkörper bewegen, wenn sie ihren spezifischen Rezeptor vorfinden. Meine Untersuchungen zeigten außerdem, daß virales Surfen unter Energiever-

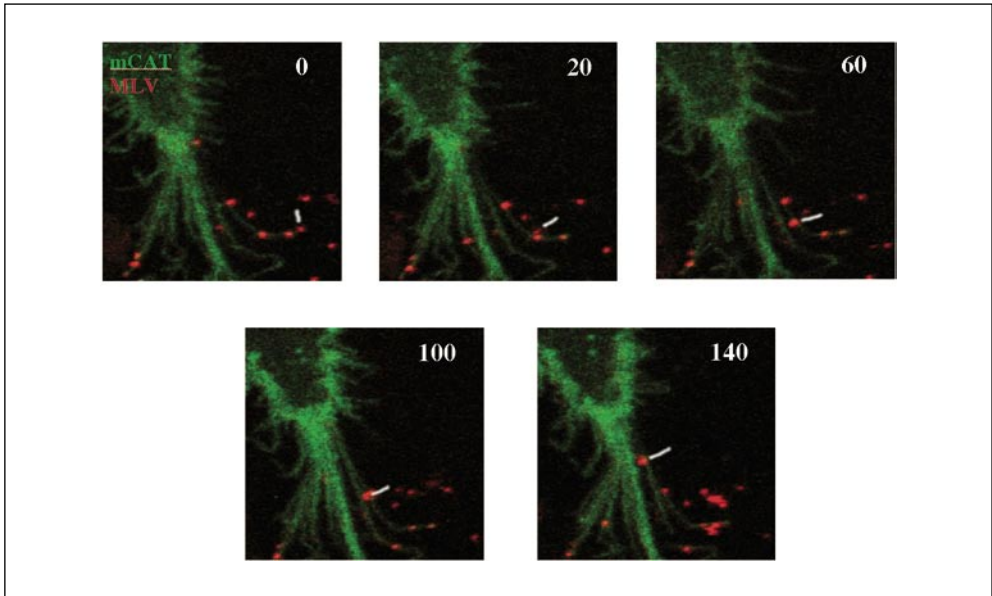


Abb. 1 Virales Surfen. Ein fluoreszenzmarkiertes Viruspartikel des murinen Leukämievirus (MLV, in rot) surft entlang von Zellausläufern (weiß markiert). Die Zelle exprimiert den für den Virus spezifischen Rezeptor auf der Zelloberfläche (mCAT, in grün). Die Zeitabstände innerhalb der gezeigten Sequenz ist in Sekunden angegeben.

brauch stattfindet, daß dabei das Aktinzytoskelett der Wirtszelle involviert ist und das Surfen durch den molekularen Motor Myosin II angetrieben wird. Unterbindet man Surfen im Zellkulturexperiment, z. B. mit ATPase- oder Myosininhibitoren, beobachtete ich einen deutlichen Rückgang der Infektion. Die Mehrzahl viraler Infektionen erfolgt über das Epithelgewebe, wie z. B. die Mukosa. Ich konnte zeigen, daß Viren sich an den Zellausläufern des polarisierten Epithelgewebes, an den sogenannten Mirovillien, anlagern und zum Zellkörper surfen, um dort die Zelle zu infizieren. Unterbindet man das Surfen auf den Mikrovillien, führt dies ebenfalls zu einem signifikanten Rückgang der Infektion (LEHMANN et al. 2005).

Retroviren surfen demnach auf der Zellmembran, um ihre Wirtszellen effizient infizieren zu können. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob virales Surfen ein potentiell Target für antivirale Strategien darstellt.

Viren nutzen Filopodia zum aktiven Transport zum Zellkörper

Das murine Leukämievirus (MLV, fluoreszenzmarkiert in rot) bewegt sich („surft“) entlang von Zellausläufern (Filopodia), um die Zelle am Zellkörper zu infizieren. Die Zelle exprimiert den für das Virus spezifischen Rezeptor auf der Zelloberfläche (in grün). Die Zeitabstände innerhalb der gezeigten Sequenz sind in Sekunden angegeben.

Gegenwärtig konzentrieren sich meine Arbeiten auf Untersuchungen zu den molekularen Mechanismen, die zum viralen Surfen führen. Dabei wird auch der Frage nachgegangen, welche Signalkaskaden das Surfen einleiten und wie dieser spezifische Vorgang unterbunden werden kann, um eine Infektion zu verhindern.

Publikationen

LEHMANN, M. J., and FRISCHKNECHT, F.: Surfing through a sea of sharks. Review. *Traffic* 7, 479–487 (2006)

LEHMANN, M. J., SHERER, N. M., MARKS, C. B., PYPAERT, M., and MOTHEs, W.: Actin- and myosin-driven movement of viruses along filopodia precedes their entry into cells. *The Journal of Cell Biology* 170, 317–325 (2005)

SHERER, N. M., LEHMANN, M. J., JIMENEZ-SOTO, L. F., INGMUNDSON, A., HORNER, S. M., CICHETTI, G., ALLEN, P. G., PYPAERT, M., CUNNINGHAM, J. M., and MOTHEs, W.: Visualization of retroviral replication in living cells reveals budding into multivesicular bodies. *Traffic* 4, 785–801 (2003)

Prof. Dr. rer. nat. Michael Manthey

(BMBF-LPD 9901/8-94)

Geboren 1967 in Wismar. 1984–1986 Berufsausbildung zum Forstfacharbeiter im Staatlichen Forstwirtschaftsbetrieb Wismar; 1986–1988 Leitender Angestellter im StFB Wismar; 1986–1988 Abitur Volkshochschule Wismar; 1988–1990 Grundwehrdienst; 1990–1996 Studium der Biologie an den Universitäten Osnabrück und Greifswald; 1997–2003 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Botanischen Institut der Universität Greifswald; 2002 Promotion; 2003–2005 Leopoldina-Postdoc-Stipendium an der University of Georgia, Athens (USA); seit Oktober 2005 Juniorprofessor für Vegetationsökologie an der Universität Greifswald.



Projekt:

Der Zusammenhang zwischen ökologischen Nischenbreiten und Phytodiversität in temperaten Laubwäldern der Nordhemisphäre

Ausgehend von einer ähnlichen floristischen Ausstattung führten ungünstigere klimatische Bedingungen während des Pleistozäns zu einer höheren Aussterberate von Baumarten in Europa und damit zu einer relativ artenarmen Baumflora im Vergleich mit den sommergrünen Laubwaldgebieten des östlichen Nordamerikas. Das von der Leopoldina geförderte Forschungsvorhaben konzentrierte sich auf die vergleichende Modellierung von realisierten Nischen von Baumarten beider Kontinente in zwei unterschiedlichen räumlichen Skalenebenen. Konkret wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

- Welchen Einfluß haben unterschiedliche Artenzahlen in der regionalen Betrachtungsebene auf die durchschnittliche Breite der ökologischen (realisierten) Nische von Baumarten?
- Welche Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede in den realisierten klimatischen Nischen der Baumarten lassen sich auf der kontinentalen Skalenebene anhand von *Climatic Envelope Models* herausarbeiten?
- Lassen sich anhand vorhandener Unterschiede in den realisierten klimatischen Nischen deterministische Einflüsse des Klimas während des Pleistozäns auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von Baumarten nachweisen?

Die grundlegende im Projekt zu testende Arbeitshypothese besagte, daß die durchschnittliche realisierte Nischenbreite von Baumarten mit zunehmender Artenzahl abnehmen sollte. Dies folgt der klassischen Niscentheorie, welche besagt, daß die realisierte Nische von Arten aufgrund intraspezifischer Konkurrenz kleiner ist als die potentielle (physiologische) Nische. Sie müßte demnach um so kleiner werden, je mehr Arten miteinander konkurrieren.

Die Untersuchungen basierten auf umfangreichen pflanzensoziologischen und klimatologischen Datenbanken und Literaturdaten aus Nordamerika und Europa sowie auf eigenen Untersuchungen in Waldgebieten des Piedmont (Georgia, North und South Carolina). Zur Beantwortung der ersten Frage wurden Datensätze aus klimatisch vergleichbaren Regionen von beiden Kontinenten aufgebaut und so stratifiziert, daß sie einen möglichst vergleichbaren

ökologischen Gradienten abbilden. Für den quantitativen Vergleich der Arten-Nischen wurde ein neuartiges Verfahren angewandt, welches den Spezialisierungsgrad von Arten anhand ihrer Vergesellschaftung mit anderen Arten mißt und dafür das Vorhandensein großer Vegetationsdatensätze voraussetzt. Die Methode basiert auf der simplen Annahme, daß Arten, die in vielen Habitaten vorkommen (Generalisten), mit vielen anderen Arten vergesellschaftet sind. Im Gegensatz dazu sollten Arten, die nur in wenigen Habitattypen vorkommen (Spezialisten), nur mit relativ wenigen anderen Arten vergesellschaftet sein. Die Ergebnisse bestätigen die Arbeitshypothese, daß die Baumarten in Europa im Vergleich zu denen des östlichen Nordamerika breitere ökologische Nischen besitzen bzw. daß es in Europa weniger Spezialisten mit engen Habitatpräferenzen gibt (Abb. 1).

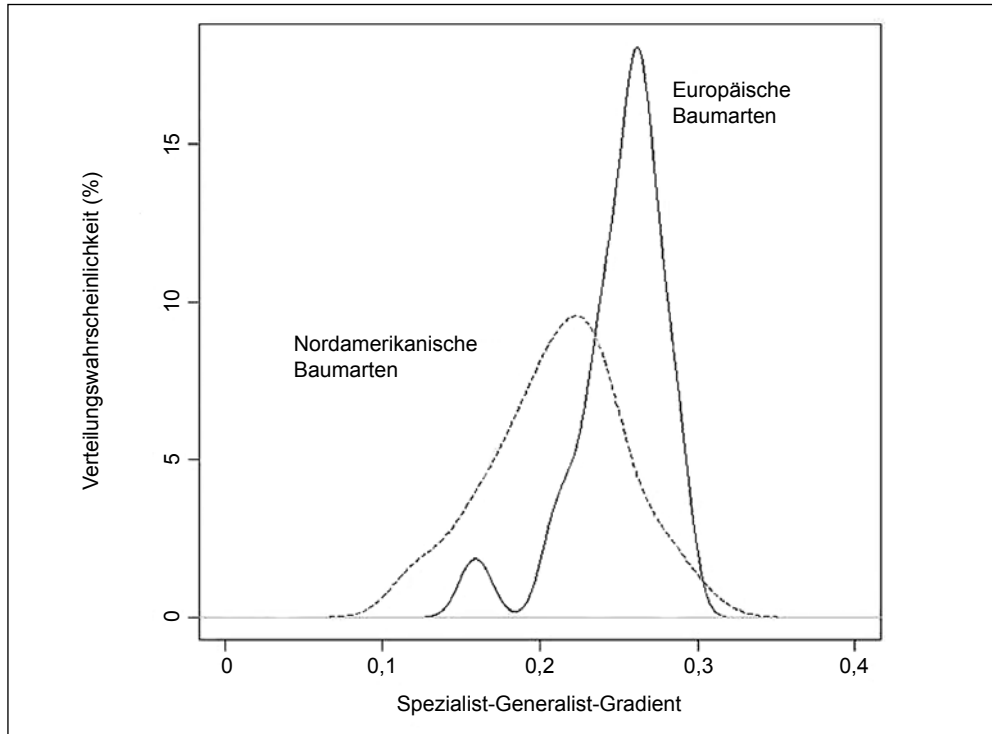


Abb. 1 Kurven der Verteilungswahrscheinlichkeiten von 42 europäischen (geschlossene Linie) und 71 nordamerikanischen Baumarten (gestrichelte Linie) entlang eines Spezialisten-Generalisten-Gradienten. Der Spezialist-Generalist-Gradient basiert auf dem Vergesellschaftungsgrad der analysierten Arten und zeigt den Anteil am Gesamt-Artenpool der jeweiligen Untersuchungsregion, mit dem eine Art durchschnittlich in 20 Vegetationsplots vergesellschaftet ist.

Der Vergleich realisierter klimatischer Nischen von temperaten, sommergrünen Baumarten beider Kontinente durch die Modellierung der Verbreitungsareale mittels *Climate Envelope Models* zeigte, daß zwar die temperaturbedingten Vorkommensgrenzen dieser Lebensform auf beiden Kontinenten relativ ähnlich sind, die Trockenheitstoleranz dagegen bei den europäischen Arten deutlich höher ist. Es wird argumentiert, daß das im Vergleich zum östlichen Nordamerika wesentlich trockenere Klima während des Pleistozäns in Europa zu einem de-

terministischen Aussterbeprozess geführt hat, welcher im Ergebnis nur besonders trockenheitstolerante Arten übrig ließ.

Publikationen

BOX, E. O., and MANTHEY, M.: Oak and other deciduous forest types of Eastern North America and Europe. *Botanica Chronica* 18, 51–62 (2005)

MANTHEY, M., and BOX, E. O.: Realized climatic niches of deciduous trees: comparing western Eurasia and eastern North America. *Journal of Biogeography* (2006, submitted)

Dr. rer. nat. Niklas Manz

(BMBF-LPD 9901/8-85)

Geboren 1968 in Lüneburg. 1988–1997 Studium der Physik an der Technischen Universität Braunschweig; 1998–2002 Promotionsstudent am Institut für Experimentelle Physik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg in der Abteilung Biophysik; 2002 Mitarbeiter des Max-Planck-Instituts für Physik Komplexer Systeme in Dresden in der Nachwuchsgruppe „Musterbildung in Reaktions-Diffusions-Systemen“; 2003 Zuerkennung eines Leopoldina-Postdoc-Stipendiums mit zweijährigem Aufenthalt im Department of Chemistry and Biochemistry, Division of Physical Chemistry an der Florida State University, Tallahassee, FL (USA); seit März 2006 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Henri Begleiter Neurodynamics Laboratory im Department of Psychiatry am SUNY Downstate Medical Center in Brooklyn, New York, NY (USA).



Projekt:

Untersuchung der Dynamik chemischer Erregungswellen in Belousov-Zhabotinsky-Systemen mit anomaler Dispersion

Chemische Reaktionen, die sich weit vom thermodynamischen Gleichgewicht befinden, stellen einfache experimentelle Modelle zur Untersuchung selbstorganisierter Systeme dar. Diese Modelle eignen sich ideal, um theoretisch vorhergesagte Phänomene zu untersuchen, die, aufgrund der Komplexität der eigentlichen Prozesse, normalerweise unzugänglich sind. Ein bekanntes Beispiel ist die Ausbreitung chemischer Erregungswellen, sogenannter Reaktions-Diffusions-Wellen. Diese Art raum-zeitlicher Strukturen ist unter anderem für die periodische Herzaktivität sowie die neuronale Informationsübertragung verantwortlich. Im einfachsten Fall besitzen diese Erregungswellen konstante Form und Geschwindigkeit und breiten sich vergleichbar einem Feuer in einem trockenem Wald aus (Vegetation = erregbar, Feuerfront = erregt). Nach Ablauf einer Refraktärphase (Wachsen neuer Vegetation) ist das System wieder erregbar und erlaubt die Ausbreitung neuer Pulse.

Theoretische und numerische Untersuchungen ergeben, daß Erregungspulse Instabilitäten besitzen können, die qualitativ neue Dynamiken hervorbringen, die experimentell noch nicht beobachtet wurden. Dazu zählen Systeme mit endlicher Dispersionsrelation (Beziehung zwischen Geschwindigkeit und Wellenlänge), periodische Änderungen der Propagationsgeschwindigkeit und Pulsweite („breathing“ waves) und sogenanntes „backfiring“, bei der Pulse neue Pulse erzeugen, die in entgegengesetzte Richtung laufen. Als Untersuchungsmedium verwenden wir die Belousov-Zhabotinsky-Reaktion mit 1,4-Cyclohexandion als organischem Substrat und einer binären Katalysator-Mischung.

Dargestellt werden diese Phänomene in Raum-Zeit-Diagrammen. Dafür werden quasi-eindimensionale Kapillaren mit dem zu untersuchenden Medium gefüllt. Optische Absorptionsspektren werden zum Beispiel jede Sekunde aufgenommen, deren helle und dunkle Grauwerte die oxidierten Pulse im reduzierten Medium darstellen. Von diesen Bildern werden eindimensionale Profile aneinandergereiht, so daß sich eine Darstellung ergibt, die die Abzisse als Kapillar-

Ortskoordinate und die Ordinate als Zeitkoordinate besitzt. In diesen Raum-Zeit-Diagrammen nimmt die Zeit nach oben hin zu. Die Geschwindigkeit der Pulse ist invers proportional zur Steigung der Fronten. Die Weite der Pulse ergibt sich direkt aus der Breite des hellen Bereiches.

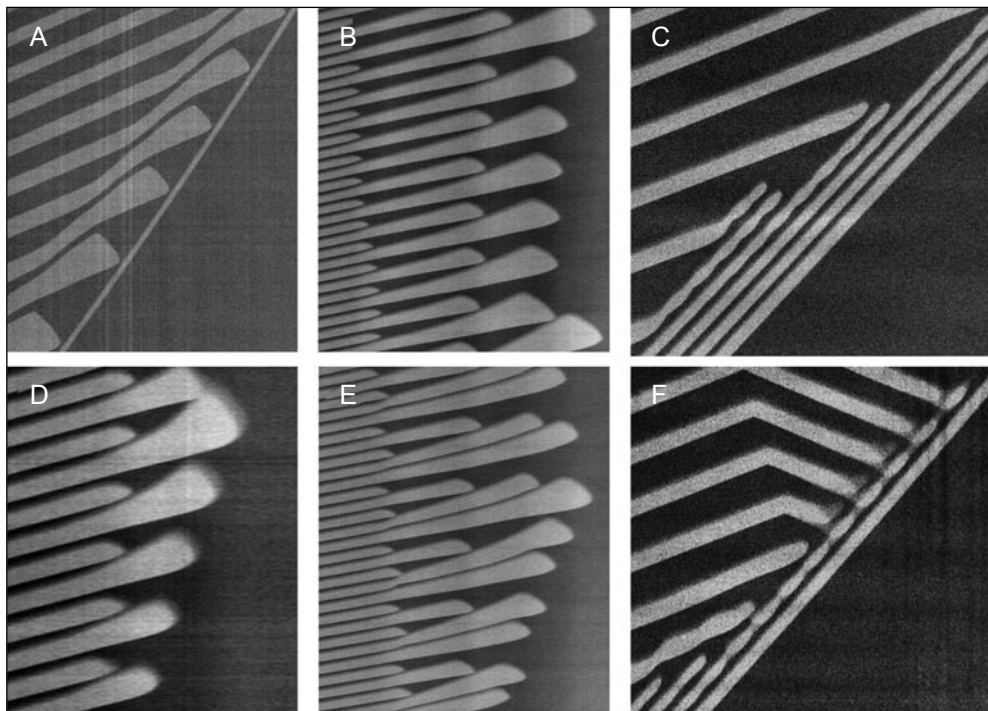


Abb. 1 Raum-Zeit-Diagramme komplexer Dynamiken in der 1,4-Cyclohexandion-Belousov-Zhabotinsky-Reaktion mit einem binärem Katalysator-Gemisch (aus MANZ und STEINBOCK 2006).

In der Abbildung 1 werden einige neue Dynamiken vorgestellt, die sich aus der Verwendung von zwei, bisher getrennt verwendeten, Katalysatoren der Reaktion ergeben haben. Die „einfachen“ Wellenstrukturen mit konstanter Pulsweite und Propagationsstrecke ändern sich zum Beispiel in Dynamiken, bei denen die Pulsweite zum (Puls-Lebens-)Ende hin erst zu- und dann abnimmt (A und D). Außerdem konnten Parameterbereiche gefunden werden, die kompliziertere periodische Wellen-Muster erzeugen (B und E). Abbildung 1 (E) zeigt ein Beispiel eines Systems mit Pulsen, deren Weite sich periodisch ändert. Nimmt die „Einschnürung“ der Pulsweite zu, ohne daß es zu einem Sterben der Welle kommt, kann ein neuer Puls erzeugt werden, der sich in entgegengesetzte Richtung ausbreitet (F).

Publikationen

- MANZ, N., GINN BRENT, T., and STEINBOCK, O.: Propagation failure dynamics of wave trains in excitable systems, *Phys. Rev. E* 73, 066218, 1–4 (2006)
- MANZ, N., and STEINBOCK, O.: Dynamics of excitation pulses with attractive interaction: Kinematic analysis and chemical wave experiments. *Phys. Rev. E* 70, 066213, 1–7 (2004)
- MANZ, N., and STEINBOCK, O.: Propagation failures, breathing pulses, and backfiring in an excitable reaction-diffusion system. *Chaos* (2006, in press)

Dr. rer. nat. Tobias Meckel

(BMBF-LPD 9901/8-124)

Geboren am 2. Februar 1973 in Stuttgart. 1994–1999 Biologiestudium an der Technischen Universität Darmstadt, Hauptfächer: Pflanzenphysiologie, Biochemie, Pharmakologie, Organische Chemie; 1998 Auslandssemester an der Research School of Biological Science (RSBS), Australian National University, Canberra (Australien); von 1999 bis 2000 Diplom an der Technischen Universität Darmstadt („Development of a PAGE-based enzyme activity assay for reactive oxygen scavenging enzymes“); 2001–2004 Promotion am Institut für Botanik, Technische Universität Darmstadt; seit März 2005 Postdoktorand am Leiden Institute of Physics (LION), Universiteit Leiden (Niederlande).



Projekt:

Untersuchungen zur spatio-temporalen Dynamik von Rezeptoren der angeborenen Immunität mit Hilfe von Einzelmolekül-Fluoreszenz-Mikroskopie

Die Lichtmikroskopie hat sich von Beginn an vor allem bei der Erforschung belebter Materie bewährt, denn mit kaum einer anderen Technik ist es möglich, Prozesse in Zellen, Geweben und Organismen mit ähnlich geringer Beeinträchtigung, d. h. nahezu non-invasiv, zu untersuchen. Mit dem Einsatz fluoreszierender Moleküle und Proteine (z. B. dem Grün-Fluoreszierenden Protein, GFP) wurde die Methode später um die Möglichkeit erweitert, auch einzelne Molekül- und Proteinklassen in lebenden Zellen getrennt voneinander zu betrachten. Wurden die Quantifizierungen der damit „visualisierten“ Prozesse in Zeit und Raum immer genauer, erlaubt jedoch erst die Detektion einzelner Moleküle die präzise Analyse komplexer dynamischer Netzwerke an lebenden Zellen. Mit dieser Methode lassen sich die lokalen Konzentrationen und Geschwindigkeiten jeder einzelnen Komponente dieses Netzwerks mit hoher Zeit- und Ortsauflösung bestimmen und somit präzise Informationen für eine detaillierte Modellierung gewinnen. Darüber hinaus lassen sich durch die gleichzeitige Detektion mehrerer einzelner Moleküle auch direkte Aussagen über Interaktionen zwischen z. B. Proteinen, Lipiden und anderen Molekülen erhalten.

Die Methode wird eingesetzt, um die spatiotemporale Dynamik der ersten Schritte der Pathogenerkennung direkt in lebenden Zellen zu visualisieren. Im Zentrum des Interesses steht dabei die Familie der *Toll-like*-Rezeptoren, der primären Rezeptoren der angeborenen Immunabwehr. Ihre Aufgabe ist die Erkennung von eindringenden Pathogenen, die Aktivierung von Entzündungsprozessen zur Eindämmung der Verbreitung der Pathogene sowie die Aktivierung der nachgeschalteten adaptiven Immunantwort, welche für die zielgerichtete Bekämpfung und Entfernung des Pathogens verantwortlich ist.

An einzelnen menschlichen Kulturzellen, die eine Fusion aus TLR2 und YFP (Gelb-Fluoreszierendes Protein) exprimieren, wird die Dynamik des Rezeptors fluoresszenzoptisch mit Einzelmolekülauflösung verfolgt (siehe Abb. 1). Es zeigt sich, daß TLR2-Rezeptoren nach Inkubation mit z. B. bakteriellen Lipoproteinen sich transient, d. h. für etwa 5–10 Minuten, zu

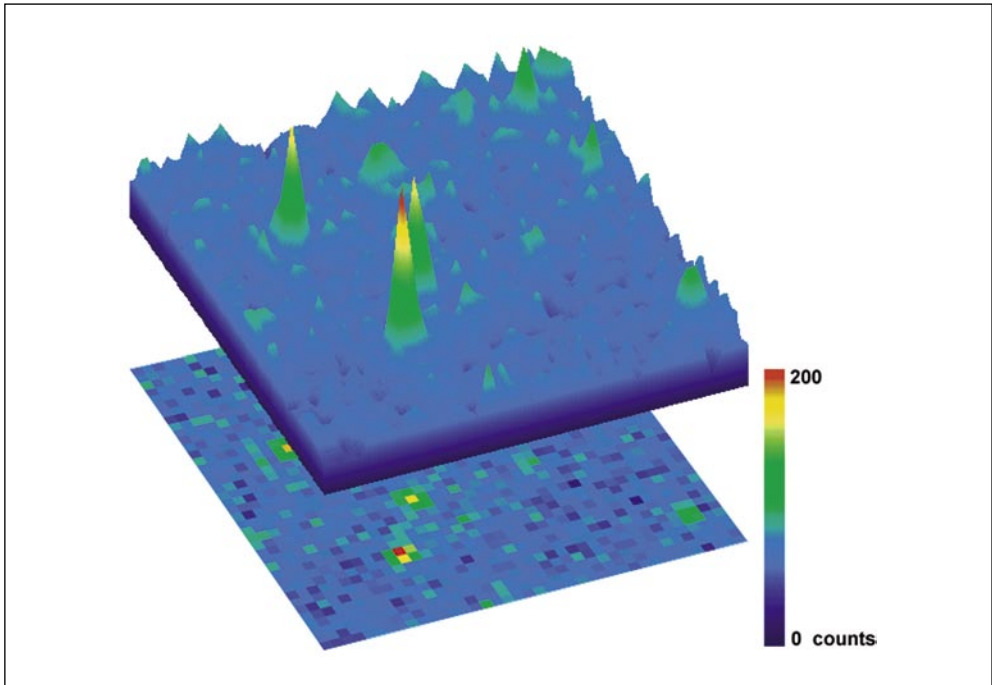


Abb. 1 An einzelnen menschlichen Kulturzellen, die eine Fusion aus TLR2 und YFP (Gelb-Fluoreszierendes Protein) exprimieren, läßt sich die Dynamik des Rezeptors fluoreszenzoptisch mit Einzelmolekülaufösung verfolgen.

di- und multimeren Komplexen organisieren. Diese nur kurz aufrecht erhaltene Organisation reicht aus, um die Information „Pathogenerkennung“ über die Plasmamembran ins Zellinnere weiterzuleiten und über die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NfκB die Expression endzündungsfördernder Zytokine auszulösen.

Publikationen

- HOLTZER, L., MECKEL, T., and SCHMIDT, T.: Nanometric 3D-tracking of individual quantum dots in cells. *Biophys. J.* (2006, submitted)
- MECKEL, T., GALL, L., SEMRAU, S., HOMANN, U., and THIEL, G.: Guard cells elongate: relationship of volume and surface area during stomatal movement. *Biophys. J.* (2006, submitted)
- MECKEL, T., HOMANN, U., HEWING, U., HÜTT, M. T., and HURST, A. C.: Distinct fluorescent pattern of KAT1:GFP in the plasma membrane of *Vicia faba* guard cells. *Eur. J. Cell. Biol.* (2006, submitted)
- MECKEL, T., HURST, A. C., THIEL, G., and HOMANN, U.: Guard cells undergo constitutive and pressure-driven membrane turnover. *Protoplasma* 226/1–2, 23–29 (2005)

Dr. phil. nat. Christoph Merten

(BMBF-LPD 9901/8-120)

Geboren 1976 in Bielefeld. 1995–1999 Studium der Biochemie an der Universität Frankfurt (Main); 2000 Diplomabschluß; 2000–2004 Promotionsstudent und Mitarbeiter am Paul-Ehrlich-Institut in Langen; 2001–2003 Förderung aus dem Fonds der Chemischen Industrie; 2004 Promotion; 2004 Zuerkennung eines zweijährigen Leopoldina-Stipendiums; von Januar 2005 bis August 2005 Stipendiat am MRC Laboratory for Molecular Biology in Cambridge (Großbritannien); September 2005 bis Dezember 2006 Weiterführung am Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires der ULP in Strasbourg (Frankreich).



Projekt:

Directed Evolution of Tissue Plasminogen Activator towards Increased Fibrin Specificity and Decreased Sensibility to Plasminogen Activator Inhibitor by *In vitro* Compartmentalization

Conversion of fibrinogen into fibrin is one of the first steps in blood clotting and plays an important role in wound healing. However pathological effects such as myocardial infarction, pulmonary embolism and deep vein strokes are also correlated with the formation of thrombi. Current emergency therapies of these life threatening diseases are based on fibrinolytic agents such as tissue plasminogen activator (tPA), a serine protease involved in thrombolysis.

Directed evolution strategies based on iterative rounds of mutation/recombination and screening/selection are potentially very powerful methods for engineering enzymes such as tPA. However, existing methods, based on *in vivo* expression and screening, have serious limitations: only relatively small numbers of variants (typically 10^2 – 10^6) can be examined, the screen has a limited dynamic range, and complications can arise due to the presence of many other molecules in the cell which can interfere with the assay. An approach based on selection rather than screening would be preferable as it would enable many more variants to be examined, but no such *in vivo* selection system exists for proteases. A library of factor X_a-trypsin hybrid proteases with the domain architecture of trypsin and the specificity of factor X_a has been selected by using phage display. However, the selection was not directly for catalysis but for binding to soybean trypsin inhibitor in the presence of the FX_a peptide substrate. Therefore, to overcome these problems, we intend to establish a completely *in vitro* system, based on *in vitro* compartmentalization (IVC) of genes in water-in-oil emulsions for directed evolution of proteases. Here, cleavage of peptides results in a fluorescence signal that allows fluorescence activated sorting (FACS) of active variants. We will use this system for directed evolution of tPA to decrease inhibition by endogenous inhibitors and minimize side effects resulting from lack of sufficient specificity for fibrin.

Crystallographic studies and mutational analyses have shown that tPA contains distinct functional domains responsible for fibrin specificity and inhibitor sensitivity. We intend to create libraries of tPA mutants diversified by both random mutagenesis and by targeted muta-

genesis of specific amino acid residues implicated in fibrin specificity and inhibitor sensitivity and select directly for enhanced catalytic activity in presence of fibrinogen and plasminogen activator inhibitors. The selected mutants will be subjected to further rounds of mutation, recombination and selection. The outcome of this project will not only be a new screening method, but also new tPA variants with enhanced properties for thrombolytic therapy.

A reliable and sensitive fluorescence-based assay for tPA activity has been developed. Furthermore, initial problems with protein expression have successfully been solved by establishing a retroviral expression system instead of *in vitro* translation. This unique strategy seems very promising for other applications as well, since it allows directed evolution of enzymes that require posttranslational modifications like disulphide bridging and glycosylation. Besides the assay system, tPA gene libraries diversified at residues critical for fibrin specificity and PAI-1 sensitivity have been generated. Taken together, major achievements have been made during the first year of funding.

Publikationen

- MERTEN, C. A., STITZ, J., BRAUN, G., MEDVEDOVSKA, J., CICHUTEK, K., and BUCHHOLZ, C. J.: Fusoselect: cell-cell fusion activity engineered by directed evolution of a retroviral glycoprotein. *Nucleic Acids Res.* 34, e41 (2006)
- MERTEN, C. A., STITZ, J., BRAUN, G., POESCHLA, E. M., CICHUTEK, K., and BUCHHOLZ, C. J.: Directed evolution of retrovirus envelope protein cytoplasmic tails guided by functional incorporation into lentivirus particles. *J. Virol.* 79, 834–840 (2005)
- NIKLES, D., BACH, P., BOLLER, K., MERTEN, C. A., MONTRASIO, F., HEPPNER, F. L., AGUZZI, A., CICHUTEK, K., KALINKE, U., and BUCHHOLZ, C. J.: Circumventing tolerance to the prion protein (PrP): vaccination with PrP-displaying retrovirus particles induces humoral immune responses against the native form of cellular PrP. *J. Virol.* 7, 4033–4042 (2005)

Dr. rer. nat.

Dirk Johannes Mikolajewski

(BMBF-LPD 9901/8-117)



Geboren am 1. 3. 1975 in Helmstedt. Von Oktober 1995 bis Februar 2001 Studium der Biologie an der Technischen Universität Braunschweig, Hauptfach: Zoologie, Nebenfächer: Ökologie/Mikrobiologie; von Mai 2001 bis Oktober 2001 Postgraduate Student am Department of Ecology and Environmental Science, Umeå University (Schweden); von November 2001 bis August 2004 Doktorand am Zoologischen Institut für Ökologie der TU Braunschweig; seit November 2004 Post-doctoral Fellow am Laboratory for Aquatic Ecology, KU Leuven, (Belgien).

Projekt:

Evolutionary-ecological Study of Sublethal Effects of Pesticides in Larval Damselflies

One of the major causes of the loss of biodiversity in Europe is agricultural practice, for a large part linked with the use of pesticides. Given the current economic climate, excluding pesticides is not feasible; recent studies suggest that pesticide levels below the currently accepted “safe levels” by governments may, however, still cause negative effects on populations over the long-term. Sublethal effects of pesticides may be detected at the level of life history variables such as growth and development rates that will directly affect individual fitness. However, our knowledge on how pesticides alter life histories is relatively small, especially so under combinations with natural stressors. Two notable alarming facts are that higher temperatures, as expected under global warming, and the presence of predators, which are abundant in aquatic systems, may increase the negative sublethal effects of pesticides.

My project specifically focuses on the interaction among stressors. I study one of the hitherto unstudied aspects that the impact of pesticides may differ depending on the thermal regime or predator environment that species and populations are adapted to. As target parameters I measure the combined sublethal effects of pesticides and natural stressors like temperature and predation on behavioral, morphological and life-history traits. Understanding and unraveling the combined effects of these natural and anthropogenic stressors, not only broadens our understanding of the sublethal effects of pesticides, but also sheds new light on our understanding of biotic interactions in natural systems, as pesticides, albeit often in low concentrations, are even ubiquitous in most habitats.

Publikationen

BRODIN, T., MIKOLAJEWSKI, D. J., and JOHANSSON, F.: Behavioural and life history effects of predator diet cues during ontogeny in damselfly larvae. *Oecologia* 148, 162–169 (2006)

MIKOLAJEWSKI, D. J., BRODIN, T., JOHANSSON, F., and JOOP, G.: Phenotypic plasticity in gender specific life-history: effects of food availability and predation. *Oikos* 110, 91–100 (2005)

- MIKOLAJEWSKI, D. J., JOHANSSON, F., WOHLFAHRT, B., and STOKS, R.: Invertebrate predation selects for the loss of a morphological antipredator trait. *Evolution* *60*, 1305–1310 (2006)
- MIKOLAJEWSKI, D. J., JOOP, G., and WOHLFAHRT, B.: Coping with predators and food limitation: testing life history theory for sex-specific larval development. *Oikos* (2006, conditionally accepted)
- WOHLFAHRT, B., MIKOLAJEWSKI, D. J., JOOP, G., and SUHLING, F.: Are behavioural traits in prey sensitive to the risk imposed by predatory fish? *Freshwater Biology* *51*, 76–84 (2006)

Dr. rer. nat. Michael Moos

(BMBF-LPD 9901/8-132)

Ich wurde am 8. Juli 1977 in Erfurt geboren. Im Oktober 1997 begann ich an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena das Biologiestudium, das ich im Mai 2002 mit dem Diplom beendete. Von April 2002 an arbeitete ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Vaskuläre Medizin des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena an meiner Promotion, die im Juni 2005 mit der Erlangung des Titels Dr. rer. nat. abgeschlossen wurde. Seit Juli 2005 arbeite ich, gefördert von der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina, im Department of Physiology der Queen's University Kingston (Kanada).



Projekt:

Erzeugung einer Cysteinyl Leukotriene Receptor 2 (CysLT₂)/Enhanced Green Fluorescent Protein (eGFP) Knock-in Mutantenmaus: Genaue Charakterisierung der CysLT₂-Expressionsorte und Analyse der CysLT₂-Funktion in kardiovaskulären Modellen

Cysteinylleukotriene (CysLTE) gehören zu den aktivsten bisher bekannten Entzündungsmediatoren. Ihre Synthese erfolgt durch die 5-Lipoxygenase (5-LO) und die Aktivität weiterer peripherer Enzyme sowie eines 5-LO aktivierenden Proteins (FLAP). Nach exogener Applikation lösen CysLTE ausgeprägte pro-inflammatorische und kardiovaskuläre Effekte bereits in pikomolaren Konzentrationen aus. Durch welche der beiden CysLT-Rezeptoren diese Effekte mediiert werden, ist unbekannt. Während es umfangreiche Informationen über den Cysteinylleukotrien-1-Rezeptor (CysLT₁R) gibt, sind unsere Kenntnisse über den Cysteinylleukotrien-2-Rezeptor (CysLT₂R) noch sehr begrenzt. Transkripte des CysLT₂R wurden präferentiell im Herzen, der Nebenniere, Lymphorganen und dem zentralen Nervensystem nachgewiesen, seine eindeutige zelluläre Lokalisation ist bisher nicht gelungen. Um diesen Rezeptor zu charakterisieren, soll eine Cysteinylleukotrien-2-Rezeptor/Enhanced Green Fluorescent Protein-Knockin-Mausmutante (CysLT₂R/eGFP-Maus) generiert werden. Mit Hilfe der CysLT₂R/eGFP-Maus soll der CysLT₂R *in vivo* lokalisiert und seine Funktion, insbesondere im kardiovaskulären System, in experimentellen Modellen der Entzündung, der Atherogenese und der Gewebeischämie/Reperfusion untersucht werden.

Der CysLT₂R wird seit längerem mit Gefäßpermeabilität in Verbindung gebracht. Intravitalmikroskopie bietet die Möglichkeit, die Gefäßpermeabilität *in vivo* direkt zu beobachten und zu messen. Die Ergebnisse zeigen, daß bei C57BL/6J-Mäusen durch einen Stimulus mit LTC₄/LTD₄ die Gefäßpermeabilität massiv erhöht wird. Bei transgenen endothelial Hum-CysLT₂R überexprimierenden Mäusen war bereits ohne zusätzlichen LTC₄/LTD₄-Stimulus eine hohe Gefäßpermeabilität zu beobachten. Diese Reaktion wird möglicherweise durch bei der Präparation des Cremaster-Muskels freigesetzte LT stimuliert. Der Vergleich mit CysLT₂R-knockout-Mäusen wird helfen, die Rolle des CysLT₂R für die Gefäßpermeabilität weiter aufzuklären.

Weiterführende Untersuchungen mit dem Einsatz eines CysLT₂R-Antagonisten zeigten eine sofortige Reduktion der Gefäßpermeabilität in HumCysLT₂R überexprimierenden Mäusen. Detailliertere mikroskopische Analysen legen nahe, daß die CysLT₂R regulierte Gefäßpermeabilität auf transzellulärem Vesikeltransport basieren könnte.

Publikationen

MOOS, M. P., JOHN, N., GRABNER, R., NOSSMANN, S., GUNTHER, B., VOLLANDT, R., FUNK, C. D., KAISER, B., and HABENICHT, A. J.: The lamina adventitia is the major site of immune cell accumulation in standard chow-fed apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25, 2386–2391 (2005)

Dr. rer. nat. Friedrich A. Mühlthau

(BMBF-LPD 9901/8-148)

Ich wurde am 3. Oktober 1977 in Salzburg (Österreich) geboren. Das Chemiestudium an der Technischen Universität München konnte ich im Jahr 2002 mit der Note „sehr gut“ abschließen. Während dieser Zeit habe ich auch einen zweimonatigen Forschungsaufenthalt an der University of Southern California (USA) unter der Anleitung von Prof. Dr. George A. OLAH und Prof. Dr. G. K. Surya PRAKASH absolviert. Die Promotion habe ich im Dezember 2005 mit ausgezeichnetem Erfolg („summa cum laude“) abgeschlossen. Nach einem dreimonatigen Praktikum bei Sanofi-Aventis (Frankfurt am Main) bin ich nun seit 1. Juni 2006 als Leopoldina-Stipendiat-Postdoktorand in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Ian PATERSON FRS an der University of Cambridge (Großbritannien) tätig.



Projekt:

Synthese des immunosuppressiven Macrolids Brasilinolid A

Das Ziel meines Aufenthalts in Cambridge ist es, den immunosuppressiven Naturstoff Brasilinolid A zu synthetisieren. Dieses Polyketid ist Teil einer großen Gruppe von Verbindungen mit dem gleichen biosynthetischen Ursprung, von denen viele interessante biologische Eigenschaften besitzen. Mit der Synthese von Brasilinolid A soll ein weiterer hochpotenter immunosuppressiver Wirkstoff synthetisiert werden. Die geplante Route stellt einen sehr effizienten und atomökonomischen Weg für diese Synthese dar.

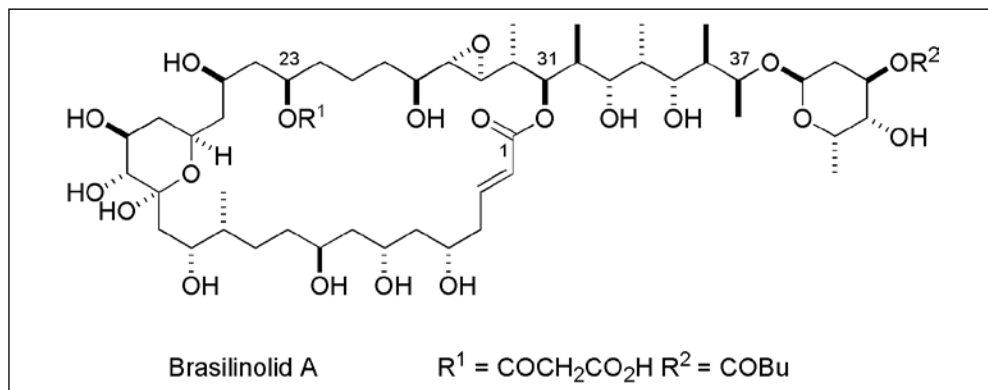


Abb.1 Synthesziel des Projekts: Der immunosuppressive Naturstoff Brasilinolid A

Mit der gewählten Strategie ist es möglich, auf die in der Gruppe von Prof. Dr. Ian PATERSON entwickelten substratkontrollierten Reaktionen mit acyclischer Stereokontrolle zurückzu-

greifen. Diese moderne Methodik, gepaart mit einer konvergenten Synthesestrategie, ermöglicht es auch, in einem späteren Projektstadium einzelne Untereinheiten gezielt zu variieren. Biologische Tests können mit diesen analogen Verbindungen den Zusammenhang zwischen der Struktur dieser Moleküle und ihrer Wirkung am biologischen System ergründen und so eventuell zu verträglicheren, einfacher herstellbaren Analogen führen. Neben Erkenntnissen über die Wirksamkeit des Naturstoffs sollen in diesem Projekt neue Synthesemethoden und Strategien entwickelt werden.

Publikationen

- MÜHLTHAU, F., and BACH, T.: Diastereoselective Friedel-Crafts cyclization reactions to 2-substituted 1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalenes. *Synthesis* 2005/19, 3428–3436 (2005)
- MÜHLTHAU, F., SCHUSTER, O., and BACH, T.: High facial diastereoselectivity in intra- and intermolecular reactions of chiral benzylic cations. *J. Amer. Chem. Soc.* 127, 9348–9349 (2005)
- MÜHLTHAU, F., STADLER, D., GOEPPERT, A., OLAH, G. A., PRAKASH, G. K. S., and BACH, T.: Chiral- α -branched benzylic carbocations: Diastereoselective intermolecular reactions with arene nucleophiles and NMR spectroscopic studies. *J. Amer. Chem. Soc.* 128, 9668–9675 (2006)

Dr. rer. nat. Frauke Naumann

(BMBF-LPD 9901/8-123)

Geboren 1972 in Hamburg. 1991–1998 Studium der Biologie an den Universitäten Düsseldorf und Köln; 1999–2003 Dissertation am Institut für Genetik der Universität zu Köln; 2004 Zuerkennung eines Leopoldina-Postdoc-Stipendiums; 2004–2005 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut Pasteur, Paris (Frankreich); 2005–2006 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Universitätsklinikum Köln (Hämato-Onkologie).



Projekt:

Molekulare Untersuchungen zur Inaktivierung des X-Chromosoms bei Mäusen

Die Inaktivierung eines X-Chromosoms (XCI) in weiblichen Zellen (XX) sichert bei adulten Säugetieren die Dosiskompensation X-chromosomaler Gene im Vergleich zu männlichen Zellen (XY). Durch einen Zählmechanismus (*counting*) wird XCI in männlichen Zellen verhindert, durch einen Auswahlmechanismus (*choice*) wird das zukünftig inaktive X-Chromosom (Xi) in weiblichen Zellen bestimmt. Diese Prozesse werden durch cis-aktive Elemente gesteuert, die im Inaktivierungszentrum des X-Chromosoms (XIC) liegen (Abb. 1B). Dazu gehören u. a. die sich teilweise überlappenden nicht kodierenden RNAs Xist und Tsix. Die Akkumulation von Xist-RNA auf dem Xi löst eine Reihe von enzymatischen Reaktionen aus, die schließlich zur vollständigen Heterochromatinisierung des Chromosoms führen. Die Stärke der Expression von Xist bzw. die Konzentration der RNA wird durch ein komplexes Zusammenspiel von cis-aktiven Elementen, *Antisense*-Transkription, Chromatinmodifikationen und durch posttranskriptionelle Mechanismen reguliert. Bei Mäusen unterscheidet man zufällige XCI in der inneren Zellmasse eines weiblichen Embryos zur Zeit der Implantation und geprägte XCI (*imprinted* XCI) im extraembryonalen Gewebe. Während bei der zufälligen X-Chromosom-Inaktivierung eines der beiden X-Chromosomen transkriptionell abgeschaltet wird, liegt in extraembryonalen Geweben ausschließlich das väterliche X-Chromosom inaktiviert vor.

Ein wichtiges *Ex-vivo*-Modell für die zufällige XCI stellen weibliche embryonale Stammzellen (ES) dar, die während ihrer Differenzierung zufällig eines ihrer X-Chromosome inaktivieren. Durch die Analyse von mutierten ES-Zellen, in denen gezielt Deletionen in das XIC eingeführt worden waren, wurden Regionen identifiziert, die sowohl bei *counting* als auch bei *choice* eine Rolle spielen.

Entfernt man 65 kb 3' von Xist, so wird in weiblichen ES-Zellen immer das mutierte X-Chromosom inaktiviert, während das unveränderte X-Chromosom immer aktiv bleibt. Zellen mit dieser Deletion initiieren XCI selbst dann, wenn sich kein weiteres X-Chromosom in der Zelle befindet, so daß hier sowohl *counting* als auch *choice* gestört sind. Während *counting* durch die Reinsertion der zu Xist proximalen 37 kb wiederhergestellt wird, bleibt es bei der systematischen Inaktivierung des modifizierten X-Chromosoms (Abb. 1A). Die Region von 28 kb scheint somit für den *Choice*-Mechanismus von Bedeutung zu sein. Abgesehen von der Konservierung des einzigen bekannten Gens, *Tsx*, können in dieser Region zwischen

Mensch und Maus keine Sequenzähnlichkeiten festgestellt werden, die auf eine funktionelle Bedeutung hinweisen könnten.

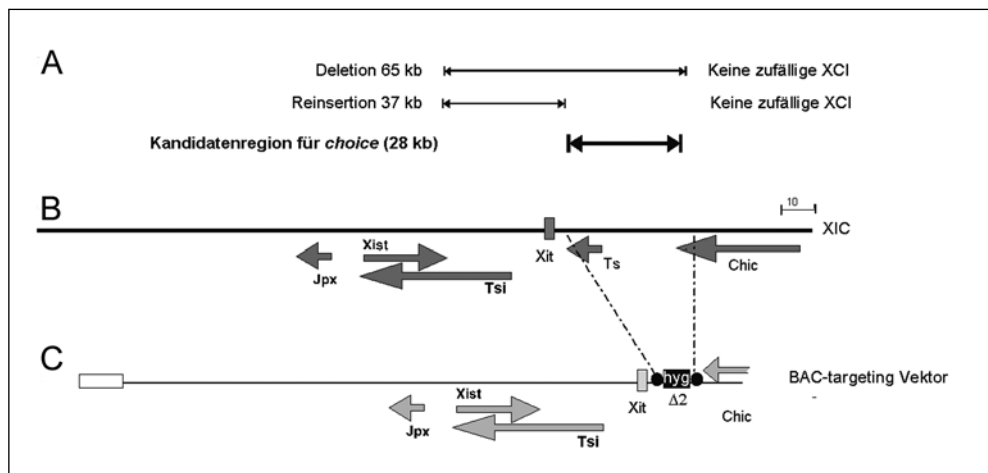


Abb. 1 Abgeleitete Kandidatenregion für *choice* aus Deletionsmutanten (A) im XIC (B) und der verwendete Targeting-Vektor (C)

Im Rahmen des von der Leopoldina geförderten Projektes wurde die 28 kb große Region, die an der Auswahl des zukünftigen Xi beteiligt ist, in männlichen ES-Zellen mit Hilfe von homologer Rekombination mit einem BAC-Vektor in einem Schritt deletiert.

Die Arbeit in männlichen ES-Zellen ermöglichte bisher die Herstellung einer Mauslinie mit dem ersten so gezielt veränderten Klon. Nun soll die funktionelle Bedeutung der Kandidatenregion unter physiologischen Bedingungen während der zufälligen XCI in der inneren Zellmasse getestet werden. Außerdem soll in der dementsprechend veränderten Mauslinie der Effekt der Mutationen auf die geprägte XCI analysiert werden.

Der Verlust der Transkription stromaufwärts von *Tsix* und dem Element *Xite* könnte zudem Veränderungen in der lokalen Chromatinstruktur bewirken. Deshalb soll neben der Quantifizierung der Expression von *Tsix* und *Xist* auch der Status der Chromatinmodifikationen von *Xist* und *Tsix* durch Immunopräzipitation bestimmt werden.

Die Analyse der hier beschriebenen Kandidatenregion könnte zum tieferen Verständnis der genetischen Hierarchie der einzelnen Schritte der XCI beitragen.

Publikationen

- REMUS, R., KANZAKI, A., YAWATA, A., NAKANISHI, H., WADA, H., SUGIHARA, T., ZESCHNIGK, M., ZUTHER, I., SCHMITZ, B., NAUMANN, F., DOERFLER, W., and YAWATA, Y.: DNA methylation in promoter regions of red cell membrane protein genes in healthy individuals and patients with hereditary membrane disorders. *Int. J. Hematol.* 81/5, 385–395 (2005)
- REMUS, R., KANZAKI, A., YAWATA, A., WADA, H., NAKANISHI, H., SUGIHARA, T., ZESCHNIGK, M., ZUTHER, I., SCHMITZ, B., NAUMANN, F., DOERFLER, W., and YAWATA, Y.: Relationships between DNA methylation and expression in erythrocyte membrane protein (band 3, protein 4.2, and beta-spectrin) genes during human erythroid development and differentiation. *Int. J. Hematol.* 82/5, 422–429 (2005)

Dr. rer. nat. Ralph Paulini

(BMBF-LPD 9901/8-142)

Geboren 1977 in Mühlbach (Rumänien). 1997–2001 Studium der Chemie an der Universität Konstanz und der University of Massachusetts Amherst, MA (USA); 2001–2002 Forschungstätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dr. Clemens RICHERT an der Universität Konstanz; 2002–2005 Dissertation an ETH Zürich (Schweiz) unter der Leitung von Prof. Dr. François DIEDERICH; 2006 Zuerkennung eines Leopoldina-Postdoc-Stipendiums mit zweijährigem Aufenthalt in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Larry OVERMAN an der University of California Irvine, CA (USA).



Projekt:

Total Synthesis of Palau'amine, a Marine Bisguanidine Alkaloid with Interesting Immunosuppressive Activity

The proposed total synthesis project targets the development of an enantioselective synthesis of the bisguanidine alkaloid palau'amine (Fig. 1), which is a structurally intricate member of an oroidin-derived family of marine secondary metabolites possessing antibiotic, antifungal and immunomodulatory activity. In addition to its interesting biological activity, the density of functionality of the complex hexacyclic molecular structure, featuring two spiroguanidines and a central core with six contiguous stereocenters, renders palau'amine a truly daunting synthetic target.

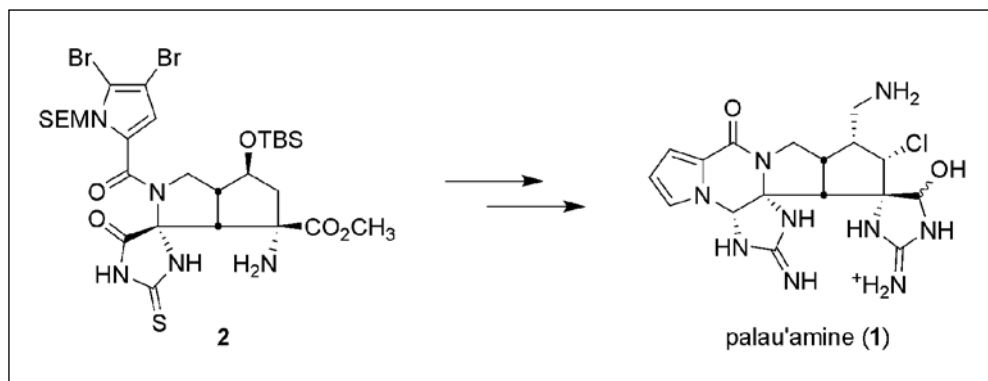


Fig. 1 Proposed synthesis of palau'amine (1) from a precursor (2)

Our approach centers around an intramolecular azomethine imine 1,3-dipolar cycloaddition furnishing a triazatriquinane intermediate. Elaboration of precursor 2 derived from this inter-

mediate to the natural product represents the current challenge of the project. This endeavor therefore combines the objectives of exploring new synthetic pathways and of further improving our ability to carry out chemistry on highly basic intermediates.

Publikationen

- PAULINI, R., LERNER, C., and DIEDERICH, F.: Synthesis and biological evaluation of potent bisubstrate inhibitors of the enzyme catechol O-methyltransferase (COMT) lacking a nitro functional group. *Helv. Chim. Acta* (2006, zur Veröffentlichung angenommen)
- PAULINI, R., MÜLLER, K., and DIEDERICH, F.: Orthogonal multipolar interactions in structural chemistry and biology. *Angew. Chem.* *117*, 1820–1839; *Angew. Chem. Int. Ed.* *44*, 1788–1805 (2005)
- PAULINI, R., TRINDLER, C., LERNER, C., BRÄNDLI, L., SCHWEIZER, W. B., JAKOB-ROETNE, R., ZÜRCHER, G., BORRONI, E., and DIEDERICH, F.: Bisubstrate inhibitors of catechol O-methyltransferase (COMT): the crucial role of the ribose structural unit for inhibitor binding affinity. *Chem. Med. Chem.* *1*, 430–357 (2006)
- SCHÄRER, K., MORGENTHALER, M., PAULINI, R., OBST-SANDER, U. D., BANNER, W., SCHLATTER, D., BENZ, J., STIHLE, M., and DIEDERICH, F.: Quantification of cation- π interactions in protein-ligand complexes: Crystal structure analysis of factor Xa bound to a quaternary ammonium ion ligand. *Angew. Chem.* *117*, 4474–4479, *Angew. Chem. Int. Ed.* *44*, 4400–4404 (2005)

Dr. rer. nat. Britta Planer-Friedrich

(BMBF-LPD 9901/8-138)

Geboren 15. September 1975 in Gunzenhausen. 1994–2000 Studium der Geologie an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg und der Technischen Universität Bergakademie Freiberg, Vertiefungsrichtung Hydro- und Umweltgeologie; 2001–2004 Promotion an der TU Bergakademie Freiberg in Hydrogeologie/Geochemie als Stipendiat; 2004–2005 wissenschaftliche Mitarbeiterin mit Lehrdeputat an der TU Bergakademie Freiberg; Gastwissenschaftler am Marie Curie Excellence Center Liverpool (Großbritannien); seit 1. Dezember 2005 Leopoldina-Postdoc-Stipendiat an der Trent University, Peterborough (Kanada).



Projekt: Umweltrelevanz von Arsen-Schwefel-Verbindungen

Arsen wird heute weltweit als eines der problematischsten umweltrelevanten Elemente eingestuft. Kontaminationen treten punktuell anthropogen sowie großflächig geogen auf. Das bekannteste betroffene Gebiet ist derzeit Bangladesch, wo über 30 % der für Trinkwassergewinnung genutzten Brunnen Arsengehalte über dem dortigen Grenzwert von 50 µg/l aufweisen. Geschätzte 30 bis 40 Millionen Menschen sind von dieser „größten Massenvergiftung in der Geschichte der Menschheit“ betroffen. Vergleichbare Probleme treten auch in vielen anderen Ländern, vor allem Südasiens und Südamerikas, auf.

Entscheidende Unterschiede in Toxizität, Mobilität und Stabilität existieren für die verschiedenen anorganischen und organischen As-Spezies. Reduziertes anorganisches As(III) ist deutlich mobiler und deutlich toxischer als As(V), da es biochemische Prozesse wie die DNA-Reparatur, den zellulären Energiestoffwechsel und rezeptorvermittelte Transportvorgänge stört. Methylierung wurde noch vor wenigen Jahren als Detoxifikation für Arsen betrachtet. Heute weiß man, daß nur die fünfwertigen methylierten Verbindungen weniger toxisch als As(V) sind, wohingegen die intermediär gebildeten dreiwertigen Verbindungen toxischer als As(III) sind. Geringe oder keine Toxizität weisen Arsencholin, Arsenobetain sowie die Arsenzucker auf, die vor allem in marinen Ökosystemen zu finden sind.

In suboxischen bis anoxischen, sulfidischen Wässern wird die Arsen-Speziation noch komplizierter. Durch den Ersatz von Sauerstoff gegen reduzierten Schwefel entstehen Arsen-Thio-Verbindungen. Eine Reihe organischer gelöster und volatiler As-S-Verbindungen wurden bereits nachgewiesen. Wie die dreiwertigen methylierten Arsen-Verbindungen sind auch die organischen Arsen-Thio-Verbindungen toxischer als anorganisches As(III). Wenige Untersuchungen gibt es bislang über die Umweltrelevanz anorganischer As-S-Verbindungen, obwohl deren Existenz seit über einem Jahrhundert bekannt ist und durch neuere Molekülorbitalberechnungen und Ramanspektroskopische Daten unterstützt wird. Theoretisch existieren zwei monomere Serien: drei Thioarsenite $[(H_xAsS_yO_{3-y})^{(3-x)-} \quad y = 1-3]$ und vier Thioarsenate $[(H_xAsS_yO_{4-y})^{(3-x)-} \quad y = 1-4]$. Eine Polymerisierung tritt erst nahe der Sättigung bezüglich Orpiment (As_4S_6) ein. Das Verhalten gegenüber Standardanalysenverfahren, Mobi-

lität, Toxizität und Umweltrelevanz, vor allem der Thioarsenite, ist bislang noch weitgehend unklar – dabei weisen gerade einige der derzeit größten Arsen-Problemgebiete suboxische bis anoxische, sulfidische Bedingungen auf, die die Bildung von Arsen-Schwefel-Verbindungen wahrscheinlich erscheinen lassen.

Im Rahmen meines Postdoc-Projektes konnte ich bislang Standards für drei Thioarsenate in >90%iger Reinheit herstellen, die Analysenbedingungen für die As-S-Verbindungen mittels IC-ICP-MS optimieren und Bildung und Stabilität der Thioarsenate unter verschiedenen pH-, Redox- und Temperatur-Bedingungen sowie bei Anwesenheit verschiedener Schwefel- und Arsen-Spezies untersuchen. Reduktionsexperimente mit anschließender Strukturaufklärung mittels ES-MS-MS zeigten eine Reihe bislang unbekannter Spezies, bei denen es sich vermutlich um die bislang in natürlichen Proben nicht identifizierten Thioarsenite handelt. Untersuchungen natürlicher Geothermalwässer im Juni/Juli 2006 im Yellowstone-Nationalpark belegten das Auftreten von Thioarsenaten in allen Proben von pH 2 bis 10. In neutralen bis alkalischen Proben prädominierten die Thioarsenate gegenüber dem bislang als prädominant identifizierten As(III). In Kooperation mit dem *US Geological Survey* laufen im Moment Vergleichsstudien, wie Thioarsenate in Routine-Analysenverfahren, z. B. Hydridgenerierung, erfaßt werden. Weitere Untersuchungen an natürlichen Wässern werden im August 2006 in einem durch Goldbergbau beeinflussten Wetland in Kanada sowie ab November 2006 im Rahmen eines DFG-Projektes an natürlichen Grundwässern in Bangladesh durchgeführt. Die unter Laborbedingungen ermittelten Bildungs- und Stabilitätskonstanten werden letztlich genutzt, Thermodynamik und Kinetik der Thioarsenate zu beschreiben und anhand der Geländedaten zu validieren. Toxizitätsstudien zu den Thioarsenaten werden ab Januar 2007 im Rahmen einer weiteren von mir betreuten Diplomarbeit durchgeführt. Mit den bereits durchgeführten bzw. geplanten Untersuchungen wird es am Ende des zweijährigen Postdoc-Projektes möglich sein, Relevanz und Verhalten der Arsen-Schwefel-Bedingungen in aquatischen Systemen, ihre Toxizität sowie geeignete Analysenverfahren umfassend zu beschreiben.

Publikationen

MERKEL, B., and PLANER-FRIEDRICH, B.: Groundwater Geochemistry – A Practical Guide to Modeling of Natural and Contaminated Aquatic Systems. Berlin: Springer 2005

PLANER-FRIEDRICH, B., LEHR, C., MERKEL, B., NORDSTROM, K., and SANDSTROM, M.: Speciation of volatile arsenic at geothermal features in Yellowstone National Park. *Geochim. Cosmochim. Acta* 70, 2480–2491 (2006)

PLANER-FRIEDRICH, B., and MERKEL, B. J.: Volatile metals and metalloids in hydrothermal gases. *Environ. Sci. Technol.* 40, 3181–3187 (2006)

Dr. rer. nat. Thorsten Pretsch

(BMBF-LPD 9901/8-125)

Geboren 5. Januar 1976 in Berlin. 1995–2001 Studium der Chemie an der Freien Universität Berlin; 2004 Promotion in Chemie an der Freien Universität Berlin (Arbeitsgruppe Prof. HARTL); 2004 Zuerkennung Leopoldina-Stipendium; 2005 einjähriger Postdoc-Aufenthalt bei Prof. C. KEPERT an der University of Sydney (Australien); seit August 2006 an der Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung (BAM) in Berlin, Arbeitsgebiet „Langzeitverhalten von Geokunststoffen“. Hierzu gehören Produktentwicklung und Prüfung von Geokunststoffen und die Erschließung neuer Anwendungsgebiete.



Projekt:

Anomale thermische Expansion in cyanidhaltigen Materialien

Während meines Postdoc-Aufenthaltes in der Kepert-Gruppe habe ich mich mit temperaturabhängigen *In-situ*-Röntgenbeugungsexperimenten an Einkristallen befaßt. Anhand von Lanthanid(III)-hexacyanocobaltaten(III), $\text{Ln}^{\text{III}}[\text{Co}^{\text{III}}(\text{CN})_6]$ (Ln = Nd, Eu, Er), konnte gezeigt werden, daß diese Verbindungen zwischen 100 und 450 K negatives thermisches Expansionsverhalten (NTE) aufweisen. Das ausgeprägteste NTE wurde für $\text{Eu}^{\text{III}}[\text{Co}^{\text{III}}(\text{CN})_6]$ beobachtet; hier nimmt das Volumen der Elementarzelle beim Erwärmen von 100 auf 450 K um 1,2% ab. Diese Experimente ließen sich durchführen, weil die als Tetrahydrate kristallisierenden Lanthanid-Komplexe ohne Zerstörung der Kristallstrukturen entwässert werden konnten. Das NTE der wasserfreien Lanthanid-Verbindungen ist auf die Existenz von *low-energy transverse vibrational modes* der im Kristall metallverbrückend wirkenden Cyanidspezies zurückzuführen. Diese CN-Schwingungen senkrecht zur $\text{Ln}^{\text{III}}\cdots\text{Co}$ -Achse [$\text{Ln}^{\text{III}}\uparrow\uparrow\text{Co}$; $\text{Ln}^{\text{III}}\uparrow\downarrow\text{Co}$; $\text{Ln}^{\text{III}}\downarrow\uparrow\text{Co}$; $\text{Ln}^{\text{III}}\downarrow\downarrow\text{Co}$] verringern die Abstände der Metallzentren untereinander. Dies wirkt

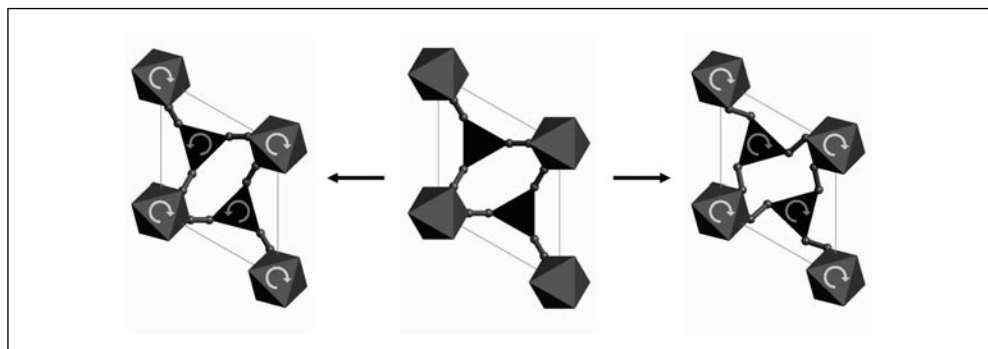


Abb. 1 Schematische Darstellung möglicher *low energy rigid unit modes*, die Rotationen von CoC_6 - und LnN_6 -Koordinationspolyedern verursachen. Diese bringen eine Verringerung des Kristallvolumens mit sich.

sich über weite Temperaturbereiche aus; gekoppelte Schwingungen, sogenannte *rigid unit modes* (RUMs), können sich durch das gesamte Kristallgitter ziehen und liefern so eine Erklärung für das Phänomen NTE (Abb. 1). Berechnungen zufolge sind 33,8 % der Elementarzelle von $\text{Eu}^{\text{III}}[\text{Co}^{\text{III}}(\text{CN})_6]$ leer und somit frei für derartige Vibrationen. Temperaturabhängige *In-situ*-Röntgenbeugungsexperimente an den Einkristallen der wasserhaltigen Substanzen $\text{Ln}^{\text{III}}[\text{Co}^{\text{III}}(\text{CN})_6] \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Ln} = \text{Sm}, \text{Eu}, \text{Er}$) ergaben, daß sich diese beim Erwärmen von 100 auf 375 K ausdehnen – sie zeigen positives thermisches Expansionsverhalten (PTE). Diese Verhaltensumkehr läßt sich durch die Zunahme des kinetischen Volumens des eingelagerten Kristallwassers mit steigenden Temperaturen erklären.

Materialien mit NTE kommen in der keramischen Industrie, in der Materialforschung, in der Automobilindustrie (Zündkerzen, Katalysatorenzusätze), in der Teleskop-Technologie (optische Trägermaterialien für Spiegel auf der Erde und im Weltall), in elektronischen Geräten, in Thermoschock-Anwendungen (temperaturresistentes Kochgeschirr) und als Bauteile für Wärmekraftmaschinen zum Einsatz.

Publikationen

PRETSCH, T., CHAPMAN, K. W., HALDER, G. J., and KEPERT, C. J.: Dehydration of the nanoporous coordination framework $\text{Er}^{\text{III}}[\text{Co}^{\text{III}}(\text{CN})_6] \cdot 4(\text{H}_2\text{O})$: Single crystal to single crystal transformation and negative thermal expansion in $\text{Er}^{\text{III}}[\text{Co}^{\text{III}}(\text{CN})_6]$. *Chem. Comm.* 2006, 1857–1859 (2006)

PRETSCH, T., OSTMANN, J., DONNER, C., NAHORSKA, M., MROZINSKI, J., and HARTL, H.: Synthesis, crystal structure, magnetic properties and electrochemical behaviour of the mixed valence compound $[\text{Cu}(\text{CN})_3\text{Cu}(\text{C}_3\text{H}_{10}\text{N}_2)_2]$. *Inorg. Chim. Acta* 358, 2558–2564 (2005)

URBAN, V., PRETSCH, T., und HARTL, H.: Von AgCN-Ketten zur Fünffach-Helix und fischernetzartigen Gerüststruktur. *Angew. Chem.* 117, 2855–2858 (2005)

URBAN, V., PRETSCH, T., and HARTL, H.: From AgCN-chains to a fivefold helix and a fishnet-shaped framework structure. *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 2794–2797 (2005)

Dr. med. Claudia N. Renn

(BMBF-LPD 9901/8-61)

Geboren 1972 in Köln. 1992–1998 Studium der Humanmedizin an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen; 1999 Promotion; 1999–2002 Ärztin und wissenschaftliche Mitarbeiterin der Universitätshautklinik Aachen/IZKF Biomat; 2002–2005 Leopoldina-Postdoc-Stipendium mit Aufenthalt an der University of California Los Angeles, CA (USA); seit Januar 2006 Ärztin und wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie Aachen.



Projekt:

Toll-like-Rezeptor-Aktivierung Langerhans-ähnlicher dendritischer Zellen vermittelt eine antivirale Immunantwort

Der deutsche Medizinstudent Paul LANGERHANS beschrieb 1868 erstmals die Langerhans-Zelle (LC) der Haut, die zur Gruppe der antigenpräsentierenden, dendritischen Zellen (DC) gehört. Da die LC eine bedeutende Rolle in der Infektabwehr sowie der Pathogenese allergischer Reaktionen und Autoimmunerkrankungen der Haut spielt, eignet sie sich zur Untersuchung der angeborenen Immunität.

Aufgabe des *angeborenen Immunsystems* ist die frühzeitige Erkennung mikrobieller Pathogene und somit die Kontrolle der eingetretenen Infektion. Im Gegensatz dazu agiert das *erworbene Immunsystem* mit hoch spezifischen Rezeptoren (z. B. T-Zell-Rezeptor), dies beinhaltet das immunologische Gedächtnis und kann damit erst verzögert einsetzen. Derzeit sind 12 *Pattern-recognition-Rezeptoren/Toll-like-Rezeptoren (TLR)* auf menschlichen DC und anderen Immunzellen bekannt, die die angeborene Immunantwort gegenüber mikrobiellen Strukturmustern wie Lipoproteinen und Lipopolysacchariden vermitteln.

Langerhans-Zellen (LC), ein Subtyp dendritischer Zellen, bilden ein dreidimensionales Netzwerk in der Epidermis der menschlichen Haut und in den Schleimhäuten. Dieses Netzwerk gilt als immunologische Barriere gegen diverse Umwelteinflüsse und initiiert Immunantworten gegenüber kutanen Antigenen.

Zur Klärung der Bedeutung der LC in der angeborenen Immunität, untersuchten wir *TLR*-Expression und -Funktion von LC-ähnlichen DC, gewonnen aus CD34⁺-Vorläuferzellen im Vergleich zu dendritischen Zellen (gewonnen aus Monozyten des peripheren Blutes/Mo-DC).

LC-ähnliche DC und Mo-DC exprimieren TLR1-10 in vergleichbarer Menge. Trotz ähnlicher Zytokinmuster beider Zelltypen triggert die Stimulation mit dem TLR3-Agonisten poly(I:C) signifikant höhere Mengen der Interferon(IFN)-induzierbaren Chemokine CXCL9 (*monokine induced by IFN*) und CXCL11 (IFN- γ -inducible T cell chemoattractant) in LC-ähnlichen DC als in Mo-DC. Zellkulturüberstände von TLR3-aktivierten LC-ähnlichen DC vermindern die intrazelluläre Replikation des Vesicular-Stomatitis-Virus in Abhängigkeit von IFN.

Zudem kolokalisiert das Chemokin CXCL9 in der Epidermis mit CD1a der Langerhans-Zellen in Hautbiopsien viraler Infektionen (*Verruca vulgaris* and *Molluscum contagiosum*).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, daß Langerhans-Zellen über einen IFN-abhängigen Mechanismus des angeborenen Immunsystems direkt zur Virenabwehr des Menschen beitragen. Da diese antivirale Aktivität durch TLR3 vermittelt wurde, könnten natürliche oder synthetische TLR3-Liganden in Zukunft möglicherweise zur Behandlung von viralen Hauterkrankungen einsetzbar sein.

Ein besseres Verständnis der angeborenen Immunität stellt die Basis für neue Behandlungsmethoden von bakteriellen und viralen Infektionserkrankungen, Autoimmun- und Tumorerkrankungen dar. Diese teilweise schwerwiegenden, andererseits aber auch alltäglichen Erkrankungen spiegeln sich insbesondere in der Dermatologie und Immunologie wider.

Publikationen

- RENN, C. N., SANCHEZ, D. J., OCHOA, M. T., LEGASPI, A. J., OH, C. K., LIU, P. T., KRUTZIK, S. R., SIELING, P. A., CHENG, G., and MODLIN, R. L.: TLR activation of Langerhans cell-like dendritic cells triggers an antiviral immune response. *The Journal of Immunology* 177, 298–305 (2006)
- RENN, C. N., STRAFF, W., DORFMÜLLER, A., AL-MASAOUDI, T., MERK, H. F., and SACHS, B.: Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. *British Journal of Dermatology* 147/6, 1166–1170 (2002)

Dr. rer. nat. Tobias Riede

(BMBF-LPD 9901/8-127)

Geboren am 3. April 1971 in Suhl. 1990–2000 Studium der Biologie an der Humboldt-Universität Berlin und der Universität Edinburgh (Großbritannien) sowie Studium der Tiermedizin an der Freien Universität Berlin; November 2000 bis Mai 2002 praktizierender Tierarzt in einer Gemischtpraxis in Lüchow; Juni 2002 bis Januar 2004 Postdoctoral Fellow des Deutschen Akademischen Austauschdienstes an der Indiana University, Bloomington, IN, und an der Cornell University, Ithaca, NY (USA); von Februar 2004 bis September 2004 Postdoktorand am Institut für Theoretische Biologie der Humboldt-Universität Berlin; von Oktober 2004 bis Februar 2005 praktizierender Tierarzt (selbständig); von März 2005 bis Juni 2005 Postdoktorand im Labor für Physiologie der Schallproduktion des Vogelsangs der Indiana University, Bloomington; von Juli 2005 bis Dezember 2005 Postdoktorand im Stimmlabor des Medical Sciences Center, University of Wisconsin, Madison, WI (USA); seit Februar 2006 Leopoldina-Postdoc-Stipendiat am National Center for Voice and Speech, Denver, CO (USA).



Projekt:

Stimmbildung bei Säugetieren und Vögeln

Ich beschäftige mich mit der Physiologie der Stimmbildung bei Landsäugetieren und Vögeln. Der Mechanismus der Lautproduktion ist ähnlich bei Menschen, nichtmenschlichen Säugetieren und Vögeln. Luft wird aus den Lungen ausgeatmet und liefert die Energie, um die Stimmlippen im Kehlkopf der Säuger oder um Membranen bzw. die seitlich positionierten Labia in der Syrinx der Vögel in Schwingungen zu versetzen. Die Frequenz der schwingenden Strukturen bestimmt die Grundfrequenz im Lautprodukt bei Säugern und beim Vogel. Die myoelastisch-aerodynamische Theorie der Stimmbildung am Kehlkopf postuliert, daß die Oszillationen der Stimmlippen einen selbsterhaltenden Prozeß, mit den Variablen Stimmlippenmasse, Stimmlippenspannung, subglottischer Druck und Öffnungsgrad der Glottis, darstellen. Der Prozeß an der Syrinx wird mit einem ähnlichen Mechanismus erklärt, obwohl die experimentellen Untersuchungen bei weitem nicht so fortgeschritten sind wie am Kehlkopf. Die Energie, die an der jeweiligen Schallquelle umgewandelt wird, passiert daraufhin, in Form von Schallwellen, den Vokaltrakt (Mundraum, Nasenraum, Pharynxraum und beim Vogel zusätzlich Luftröhre, Kehlkopf, Speiseröhre und Schnabel). Im Vokaltrakt wird das Schallprodukt gefiltert und in die Umgebung durch Mund, Nase, Schnabel oder die Haut im Halsbereich abgestrahlt. Die Anatomie der primären Schallquellen, Kehlkopf und Syrinx, ist sehr vielfältig. In der künftigen Arbeit interessiere ich mich für die Frage, welchen Einfluß spezifische anatomische Strukturen auf die Stimmbildung haben. Zu diesem Zweck präpariere ich Kehlkopf und Syrinx und untersuche den Prozeß der Energieumwandlung an diesen isolierten Modellen. Ich plaziere das jeweilige Organ in eine Apparatur, die es erlaubt, kontrolliert Luft durch diese Strukturen zu blasen. Luftdruck, Luftvolumen, Grundfrequenz sind

einige der aufgezeichneten Parameter. Die abgeleiteten physiologischen Parameter werden in Computersimulationen getestet.

Von den Ergebnissen versprechen wir uns Einblicke in den Prozeß der primären Stimm-bildung bei Tieren. Da wir anatomische Verhältnisse des Vokaltraktes berücksichtigen, erwarten wir auch neue Kenntnisse zur Evolution von Quelle und Filter.

Publikationen

RIEDE, T., BRONSON, E., HATZIKIROU, H., and ZUBERBÜHLER, K.: Multiple discontinuities in nonhuman vocal tracts – A response to Lieberman (2006). *Journal of Human Evolution* 50, 222–225 (2006)

RIEDE, T., MITCHELL, B. R., TOKUDA, I., and OWREN, M. J.: Characterizing noise in nonhuman vocalizations: Acoustic analysis and human perception of barks by coyotes and dogs. *J. Acoust. Soc. Amer.* 118, 514–522 (2005)

RIEDE, T., SUTHERS, R. A., FLETCHER, N., and BLEVINS, W.: Songbirds tune their vocal tract to the fundamental frequency of their song. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103/14, 5543–5548 (2006)

Dr. rer. nat. Andreas Schäfer

(BMBF-LPD 9901/8-108)

Geboren am 27. Dezember 1976 in Freiburg (im Breisgau). 1995–2000 Studium der Physik an der Universität Heidelberg als Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes, verbunden mit Forschungsaufenthalten u. a. am Weizmann Institute of Science (Israel) und an der Stanford University, CA (USA); 2000–2001 sechsmonatiger Forschungsaufenthalt im Department of Experimental Psychology, Oxford (Großbritannien); 2001–2004 Dissertation am Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung (Heidelberg) als Stipendiat des Boehringer-Ingelheim-Fonds; 2005 Otto-Hahn-Medaille der Max-Planck-Gesellschaft; 2004–2005 Stipendiat des Leopoldina-Förderprogramms und seit Januar 2006 EMBO Postdoctoral Fellow am Department of Physiology des University College London (Großbritannien).



Projekt:

Integration geruchsevozierter Signale im olfaktorischen System der Maus

Auf welche Weise werden zeitlich strukturierte sensorische Signale im Gehirn repräsentiert? Wie können synaptische Eingänge zusammenwirken, um neuronalen Netzwerken komplexe Informationsverarbeitung zu ermöglichen?

Ein erster Schritt zur Beantwortung dieser Grundfragen ist es zu verstehen, wie die zeitliche Struktur synaptischer Aktivität unter möglichst natürlichen Bedingungen entsteht. Darüber hinaus gilt es, ein Modellsystem zu wählen, das als neurales Korrelat und physiologisches Substrat für spezifische sensorische Verarbeitungen, Lernen und Gedächtnis bekannt ist.

Seit einigen Jahrzehnten tragen Verhaltensstudien, aber auch physiologische Untersuchungen, Modelle und Simulationen dazu bei, daß der olfaktorische Bulbus und Cortex, die ersten Verarbeitungsstufen des Geruchssystems, genau diesen Anforderungen gerecht werden. Experimentelle Neuentwicklungen, wie quantitative Verhaltensbiologie und Ableitungen von einzelnen Nervenzellen in anästhesierten Mäusen, ermöglichen, Fragen synaptischer und dendritischer Verarbeitung und ihre Relevanz direkt experimentell im olfaktorischen System anzugehen.

Spezifisch befaßt sich mein Projekt daher zunächst mit der Bestimmung der zeitlichen Dynamik von unter- und überschwelliger Aktivität von Prinzipalzellen im olfaktorischen System. Dazu werden Ganzzelleableitungen in anästhesierten Mäusen mit Geruchsstimulation kombiniert. In einem zweiten Schritt gilt es, insbesondere die Eingangssignale im olfaktorischen Cortex von assoziativen Signalen zu trennen. Letztere stammen von anderen corticalen Zellen und werden mit Verarbeitungs-, aber auch Gedächtnisleistungen in Verbindung gebracht. Diese Trennung wird teilweise auf pharmakologischem Weg geschehen. Vorwiegend werden jedoch Computersimulationen genutzt, um die sich an verschiedenen Orten des Dendritenbaums befindlichen synaptischen Eingänge in der Analyse des Experiments zu separieren. Die Erweiterung bestehender Modelle der Geruchsverarbeitung durch realistische Modelle synaptischer Eingänge und dendritischer Verarbeitung erlaubt es, Vorhersagen

bezüglich der Fähigkeit von Mäusen, zeitlich strukturierte Gerüche in einem quantitativen Verhaltenstest zu unterscheiden, zu machen.

Diese Kombination aus physiologischen, mathematischen und verhaltensbiologischen Techniken in einem zugänglichen und einfachen System eröffnet die Möglichkeit, generelle Mechanismen der Informationsverarbeitung im Gehirn zu ermitteln, um auf diesem Wege zur Erforschung zellulärer Grundlagen kognitiver Prozesse wie Lernen und Gedächtnis beizutragen.

Publikationen

ABRAHAM, N., SPORS, H., CARLETON, A., MARGRIE, T. W., KUNER, T., and SCHÄFER, A. T.: Maintaining accuracy at the expense of speed: Stimulus similarity defines odor discrimination time in mice. *Neuron* 44, 865–876 (2004)

MARGRIE, T. W., and SCHÄFER, A. T.: Theta oscillation coupled spike latencies yield computational vigour in a mammalian sensory system. *Journal of Physiology* 546, 363–374 (2003)

SCHÄFER, A. T., ANGELO, K., SPORS, H., and MARGRIE, T. W.: Neuronal oscillations enhance stimulus discrimination by ensuring action potential precision. *Public Library of Science* 4, e163 (2006)

SHIMSHEK, D. R., BUS, T., KIM, J., MIHALJEVIC, A., MACK, V., SEEBURG, P. H., SPRENGEL, R., and SCHÄFER, A. T.: Enhanced odor discrimination and impaired olfactory memory by spatially controlled switch of AMPA receptors. *Public Library of Science* 3, e354 (2005)

Dr. med. Jürgen Schauber

(BMBF-LPD 9901/8-119)

Geboren am 6. Oktober 1973 in Laupheim. 1993–2000 Studium der Medizin an der Universität des Saarlandes, Homburg (Saar), am Karolinska-Institut, Stockholm (Schweden) und an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg; von Januar 2001 bis Juni 2002 Arzt im Praktikum, Medizinische Klinik I, Universität Würzburg; von Juli 2002 bis September 2004 Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Medizinischen Klinik I der Universität Würzburg; 2004 Zuerkennung eines Leopoldina-Stipendiums für zwei Jahre; seit Oktober 2004 Postdoctoral Research Fellow am Department of Dermatology der University of California, San Diego, CA (USA).



Projekt:

Regulation antimikrobieller Cathelizidine im gastrointestinalen und dermalen Epithel/ Regulation und Funktion des antimikrobiellen Cathelizidins HCAP-18/II-37 – *in vivo*

Antimikrobielle Peptide sind als endogene Antibiotika ein integraler Bestandteil der angeborenen Immunabwehr an epithelialen Oberflächen. Cathelizidine sind eine Familie evolutionär konservierter, antimikrobieller Peptide, die von Immunzellen und Epithelzellen der Haut und des Gastrointestinaltraktes exprimiert werden. Inzwischen konnte gezeigt werden, daß das einzige humane Cathelizidin eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie humaner Erkrankungen wie der Psoriasis, der atopischen Dermatitis und der Shigellenenteritis spielt. Im vorgestellten Forschungsprojekt werden am Department of Dermatology der University of California, San Diego (USA), mittels verschiedener *In-vivo*- und *In-vitro*-Modelle die molekularen Mechanismen der Cathelizidinregulation in Keratinozyten und Kolonepithelzellen charakterisiert. Ziel des Projektes ist ein besseres Verständnis der Regulation und damit der potentiellen therapeutischen Beeinflussbarkeit der Expression von Cathelizidin an epithelialen Oberflächen.

Im Projektverlauf konnte überraschenderweise beobachtet werden, daß die hormonal aktive Form von Vitamin D₃ – 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ (1,25D₃) – die Expression und Aktivierung von Cathelizidin in humanen Keratinozyten steigert. Andere antimikrobielle Peptide in Keratinozyten werden durch 1,25D₃ nicht beeinflusst. Ebenso haben andere Faktoren des Hautmikromilieus, wie Wachstumsfaktoren, Entzündungsmediatoren und mikrobielle Substanzen, keinen Effekt. Weiterhin beschränkt sich die Wirkung von 1,25D₃ auf Hautepithelzellen, in Kolonepithelzellen wird Cathelizidin durch Faktoren des dortigen Mikromilieus reguliert. Parallel zur Aktivierung der Cathelizidinexpression erhöht 1,25D₃ die antimikrobielle Aktivität von Hautepithelzellen gegen pathogene Bakterien. *In vivo* steigert die topische Applikation von 1,25D₃ die Expression von Cathelizidin in der Haut. Molekular wird der Effekt von 1,25D₃ über ein „Vitamin D responsive element“ im Cathelizidinpromoter vermittelt. Eine Deletion dieses Promotorelements hebt die Wirkung von 1,25D₃ auf die Cathelizidinexpression vollständig auf. Insgesamt belegen unsere Ergebnisse eine bislang nicht bekannte Rolle

von Vitamin D3 in der Regulation von antimikrobiellen Peptiden als Faktoren der angeborenen Immunabwehr der Haut.

In einem Folgeprojekt wird nun untersucht, ob bei Hauterkrankungen, die durch eine gestörte Cathelizidexpression charakterisiert sind, möglicherweise eine Dysregulation von Vitamin-D3-abhängigen Signalwegen vorliegt. Die Cathelizidexpression ist bei verschiedenen Hautentzündungen, wie der Psoriasis, oder in akuten Wunden gesteigert. Bei Untersuchungen eines Wundmodells konnten wir beobachten, daß Zytokine im Wundmilieu die Expression von 1,25D3 aktivierenden Enzymen steigern. Die Vitamin-D3-Proform (25-OH Vitamin D3) wird demnach vermehrt in die aktive Form – 1,25D3 – umgewandelt, die nach Aktivierung des Vitamin-D-Rezeptors eine Induktion Vitamin-D-regulierter Gene bewirkt. Neben einer Expressionssteigerung des antimikrobiellen Cathelizidins induziert 1,25D3 im Wundmilieu die Expression des *Toll-like*-Rezeptors (TLR) TLR2 und des TLR-Kofaktors CD14. TLRs sind spezialisierte Rezeptoren, die für die Erkennung mikrobieller Oberflächensmuster und anschließender Immunreaktion in Immun- und Epithelzellen wichtig sind. Als funktionelle Konsequenz erkennen Keratinozyten nach Stimulation mit 1,25D3 bestimmte mikrobielle Faktoren, die ohne eine 1,25D3-Inkubation nicht erkannt werden. Insbesondere führt eine Aktivierung der Hautepithelzellen mit 1,25D3 zu einer Erkennung von mikrobiellen Faktoren, die über den TLR2,6-Rezeptor detektiert werden.

Zusammenfassend belegen die vorliegenden Daten eine wichtige, wenngleich bislang wenig beachtete, Rolle von Vitamin D3 in der angeborenen Immunabwehr der Haut. Möglicherweise lassen sich aus den vorliegenden Studien Empfehlungen zum Einsatz dieses kostengünstigen, leicht verfügbaren Hormons in der Prävention und Therapie von infektiösen Hauterkrankungen ableiten.

Publikationen

LIU, P. T., STENGER, S., LI, H., WENZEL, L., TAN, B. H., KRUTZIK, S., OCHOA, M. T., SCHAUBER, J., WU, K., MEINKEN, C., KAMEN, D. L., WAGNER, M., BALS, R., STEINMEYER, A., ZÜGEL, U., GALLO, R. L., EISENBERG, D., HEWISON, M., HOLLIS, B. W., ADAMS, J. S., BLOOM, B. R., and MODLIN, R. L.: Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 311/5768, 1770–1773 (2006)

SCHAUBER, J., DORSCHNER, R. A., YAMASAKI, K., BROUHA, B., and GALLO, R. L.: Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli. *Immunology* 118, 509–519 (2006)

SCHAUBER, J., RIEGER, D., WEILER, F., WEHKAMP, J., ECK, M., FELLERMANN, K., SCHEPPACH, W., GALLO, R. L., and STANGE, E. F.: Heterogeneous expression of human cathelicidin hCAP18/LL-37 in inflammatory bowel diseases. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 18/6, 615–621 (2006)

Dr. rer. nat. Marc Schönwiesner

(BMBF-LPD 9901/8-121)

Geboren am 10. September 1975 in Halle. 1995–2000 Studium der Biologie an der Universität Leipzig; 2000–2004 Doktorand in Neurobiologie an der Universität Leipzig und am Max-Planck-Institut für Kognitive Neurowissenschaften als Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes; 2004–2005 Postdoktorand an der Cognitive Brain Research Unit der Universität Helsinki (Finnland); Februar 2006 Postdoktorand am Department of Neurology, Montreal Neurological Institute, Montreal (Kanada).



Projekt:

Mapping the Human Cerebral and Brainstem Auditory System with Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)

Since the start of my research stipend by the Leopoldina this February, I have finished a neuroimaging (functional MRI) experiment about the brain mechanisms that extract information about the acoustic surroundings. An example of this process is the capability to tell an opera hall from a small bathroom with closed eyes by listening to faint sounds.

Sound carries information about the identity and location of its source. The brain mechanisms that extract these two aspects of sound information are organized in two streams of processing, one conveying spatial, the other conveying object-related information. But there is an additional aspect that we extract from sounds: information about the acoustic environment. The environment modifies sounds on their way from the source to the ears. Sound waves are reflected off walls, diffracted by edges and corners, attenuated by distance, and blocked by objects in their path. The sound arriving at the ears carries an acoustic history of such events in the reverberation pattern.

The brain mechanisms underlying this process are not understood. It is unknown which brain areas, if any, are involved in this process, and how it fits into the model of spatial and object streams. I presented sounds with varying reverberation structure to healthy university students in a brain scanning experiment. The experiment was designed to allow separation of brain activation related to extracting information about room a sound was played in, and information about the sound object.

The results (Fig. 1) show that *(i)* there indeed is an area in the brain specifically sensitive to changes of the acoustic environment in the superior temporal gyrus, *(ii)* this process seems lateralized to the right hemisphere, and *(iii)* object- and environment-related information is separated and processed, at least initially, independently. The location of this area fits well with current hypotheses from speech research about the separation of content (words) and filter (voice).

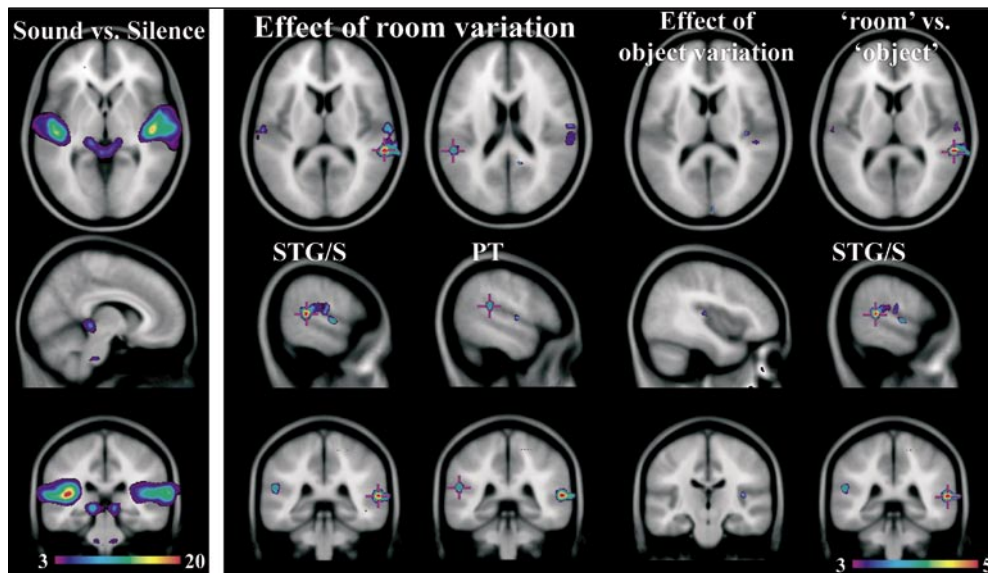


Fig. 1 Brain responses to different aspects of the sounds. Sound *versus* Silence: Responses to all sounds compared to silence show all major part of the auditory system in the brainstem and cerebral cortex. Effect of room variation: Responses to changes of the acoustic environment (size of the room) that the sounds were played in. Effect of object variation: Responses to changes of the sound object. 'room' *versus* 'object': Significant differences between the room and object responses.

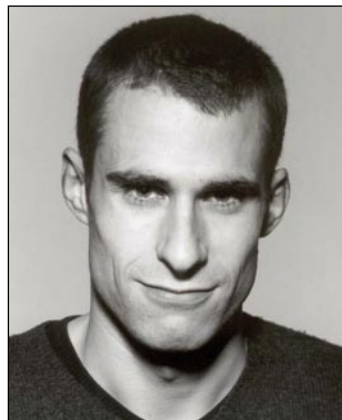
Publikationen

- KRUMBHOLZ, K., SCHÖNWIESNER, M., CRAMON, D. Y. VON, RÜBSAMEN, R., SHAH, N. J., ZILLES, K., and FINK, G. R.: Representation of interaural temporal information from left and right auditory space in the human planum temporale and inferior parietal lobe. *Cereb. Cortex* 15/3, 317–324 (2005)
- KRUMBHOLZ, K., SCHÖNWIESNER, M., RÜBSAMEN, R., ZILLES, K., FINK, G. R., and CRAMON, D. Y. VON: Hierarchical processing of sound location and motion in the human brainstem and planum temporale. *Eur. J. Neurosci.* 21/1, 230–238 (2005)
- SCHÖNWIESNER, M., KRUMBHOLZ, K., RÜBSAMEN, R., FINK, G. R., and CRAMON, D. Y. VON: Hemispheric asymmetry for auditory processing in the human auditory brain stem, thalamus, and cortex. *Cereb. Cortex*. [Epub ahead of print] (2006)
- SCHÖNWIESNER, M., RÜBSAMEN, R., and CRAMON, D. Y. VON: Spectral and temporal processing in the human auditory cortex revisited. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1060, 89–92 (2005)
- SCHÖNWIESNER, M., RÜBSAMEN, R., and CRAMON, D. Y. VON: Hemispheric asymmetry for spectral and temporal processing in the human antero-lateral auditory belt cortex. *Eur. J. Neurosci.* 22/6, 1521–1528 (2005)

Dr. rer. nat. Armin Seidl

(BMBF-LPD 9901/8-109)

Geboren 1973 in München; 1993–1999 Studium der Biologie an der Universität München; 2000–2003 Dissertation am Max-Planck-Institut für Neurobiologie Martinsried; 2003–2004 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Neurobiologie in Martinsried; 2004 Zuerkennung eines Leopoldina-Postdoc-Stipendiums; 2004–2006 zweijährige Förderung am Virginia Merrill Bloedel Hearing Research Center an der University of Washington, Seattle, WA (USA) (Arbeitsgruppe Edwin RUBEL); seitdem Senior Fellow am Research Center.



Projekt:

Untersuchung der Entwicklung der Axonterminalverteilung und der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen von inhibitorischen Eingängen im sich entwickelnden auditorischen Hirnstamm

One of the main features of our developing nervous system is the preservation of neighbor relationships of receptor cells in the sensory epithelium through projections into the central nervous system, in both ascending and descending pathways. The best studied examples of map formation are the retinotopic map in the visual system, the somatosensory system and the topographic presentation of frequencies in the auditory brainstem. Until now, there is conflicting evidence whether maps are already precise from the moment they are formed or if the main part of refinement happens during development, e.g. due to sensory experience. Some scientists vigorously defend one side or the other of this dichotomy, while others attest to a rather undefined middle ground that is seldom evaluated by quantitative methods.

The lateral superior olive (LSO) is part of the sound localization mechanism in the mammalian brainstem and is well suited for a detailed investigation of the establishment of neuronal maps. The LSO receives tonotopically organized inhibitory glycinergic inputs from the medial nucleus of the trapezoid body (MNTB), which have to match excitatory glutamatergic tonotopic inputs from the other side. This projection is ideal to study inhibitory map formation.

In this research program I will investigate the precise developmental timing of the MNTB-LSO connection and the molecular mechanisms responsible for this map formation.

Publikationen

- SEIDL, A., and GROTHE, B.: Development of sound localization mechanisms in the Mongolian gerbil is shaped by early acoustic experience. *J. Neurophysiol.* 94, 1028–1036 (2005)
- SIVEKE, I., PECKA, M., SEIDL, A. H., BAUDOUX, S., and GROTHE, B.: Binaural response properties of low-frequency neurons in the gerbil dorsal nucleus of the lateral lemniscus. *J. Neurophysiol.* 96/3, 1425–1440 (2006)

Dr. rer. nat. Tania Singer

(BMBF-LPD 9901/8-73)

Geboren 1969 in München. Studium der Psychologie und Medienwissenschaften an der Universität Marburg und der Technischen Universität Berlin; 1996 Diplom in Psychologie; 1996–2003 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Max-Planck-Institut für Bildungsforschung in Berlin (Promotionsstudentin und Postdoktorandin); 2000 Promotion; 2001 Verleihung der Otto-Hahn-Medaille; von Februar 2003 bis Januar 2005 Leopoldina-Stipendiatin im Functional Imaging Laboratory am Wellcome Department of Imaging Neuroscience in London (Großbritannien); Februar 2005 Fortführung der Arbeiten am Institute of Cognitive Neuroscience mit einem MRC-Stipendium (Medical Research Council, Großbritannien); ab Mai 2006 Assistenzprofessorin für Soziale Neurowissenschaften und Neuroökonomie am Institut für Empirische Wirtschaftsforschung an der Universität Zürich (Schweiz).



Projekt:

Neuronale Grundlagen Sozialer Kognition: fMRI-Studien zur sozio-emotionalen Urteilsbildung am Beispiel sozialer Kooperation in interaktiven Computerspielen

Studie I: ‚Brain Responses to the Acquired Moral Status of Faces‘

Zusammenfassend bestätigten die behavioralen Ergebnisse die Salienz von gegenseitiger Kooperation in menschlichen Interaktionen und sind in Einklang mit ökonomischen Theorien zur „Equity Aversion“. Die Probanden beurteilten Gesichter von Kooperatoren als signifikant sympathischer als diejenigen neutraler Spieler und Gesichter von Defektoren als signifikant unsympathischer als neutrale Gesichter. Konsistent mit diesen Befunden waren die Erinnerungsleistungen der Probanden für Kooperatoren besser als für neutrale Spieler. Zudem wurden intentionale Defektoren im Vergleich zu nicht-intentionalen Defektoren sowohl als weniger sympathisch eingeschätzt als auch schlechter erinnert. Ergebnisse aus dem abschließenden Fragebogen zeigten, daß die Probanden in der intentionalen Bedingung emotional mehr beteiligt und stärker verärgert waren, wenn ein Spieler ihr Vertrauen nicht erwiderte. Zudem wirkten die intentionalen Spielpartner realer und lebendiger (man beachte, daß es sich in beiden Bedingungen nur um bewegungslose Fotos von Personen handelte).

Die Analysen der Gehirndaten bestätigten, daß die Wahrnehmung von Gesichtern von Kooperatoren, im Vergleich zu neutralen Spielern, mit erhöhter Aktivierung in linker Amygdala, Putamen und Insel einhergeht. Auf die Intentionalität zurückzuführende Effekte konnten in bilateraler Insel, Fusiformem Gyrus und Superiorem Temporalem Sulkus (STS) als auch in belohnungssensitiven Arealen wie dem ventralen Striatum und bilateralem Orbitofrontalen Kortex (OFC) nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse bestätigen Modelle sozialer Kognition, die annehmen, daß sozial-saliente Reize nach oberflächlicher Verarbeitung durch primäre visuelle Systeme von motivational-emotionalen Arealen wie der Amygdala, dem OFC und dem ventralen Striatum ausgewertet werden. Im Falle von relevanten Reizen bewirken diese

Areale über Rückkopplungen die genauere Verarbeitung dieser Stimuli in höher-geordneten visuellen Arealen wie dem „Fusiform Face Area“ und dem STS. Weiterhin geben diese Befunde seltene Evidenz für Amygdala-Reaktionen auf positive emotionale Reize; ein weiterer Befund, der für die Salienz gegenseitiger Kooperation und Fairness spricht. Daß soziale Fairness von uns Menschen als inhärent belohnend aufgefaßt wird, zeigt der Befund, daß erhöhte Aktivität in belohnungssensitiven Arealen wie dem ventralen Striatum auch dann noch zu beobachten ist, wenn für Effekte von monetären Gewinnen kontrolliert wurde. Die belohnende Wirkung von sozialer Kooperation könnte als Erklärung dafür dienen, warum menschliche Entscheidungen im Kontext sozialen Austausches in vielen Fällen von Rationalitäts- und Optimalitätsannahmen der Ökonomie abweichen und Menschen kooperieren, obwohl dies ihren eigenen Nutzen nicht maximiert.

Studie II: ‚Empathy for Pain Involves the Affective but not Sensory Component of Pain‘

In dieser Studie haben wir unsere Fähigkeit, für andere Personen mitzufühlen, d. h. unsere Empathiefähigkeit, untersucht. Dafür haben wir ein Paradigma entwickelt, das die Erfassung von empathischen Antworten „on-line“ erlaubt. Wir haben Paare untersucht, in denen die Frau im Scanner lag, während ihr Mann neben dem Scanner saß. Beide hatten ihre rechten Hände auf einem Bord. Über Elektroden konnten wir entweder schmerzhaft oder schmerzlose Stimulationen computergesteuert geben. Die gescannten Personen sahen lediglich die Hand ihres Partners und ihre eigene. Dahinter wiesen Pfeile, die auf einem großen Bildschirm hinter dem Bord projiziert wurden, darauf hin, ob die Probanden oder ihr Partner einen schmerzhaften oder schmerzlosen Reiz bekommen würden. Aktivierung in bilateraler anteriorer Insel (AI), im anterioren cingulaten Kortex (ACC), Hirnstamm und Cerebellum wurden sowohl dann beobachtet, wenn Personen selbst Schmerz empfanden, als auch, wenn sie wußten, daß ihr Partner schmerzvolle Reize erhalten würde. Die Höhe der Hirnaktivität in AI und ACC zeigte dabei eine positive Beziehung mit Empathiewerten, die Personen in Fragebögen zur Erfassung von Empathiefähigkeit erzielten. Je empathischer die Probanden sind, desto höher auch ihre Hirnaktivität in AI und ACC beim Beobachten ihrer schmerzempfindenden Partner. Weitere Analysen zeigten, daß Aktivierungen in posteriorer Insel, kontralateralen primären und sekundären somatosensorischen Arealen und kaudalem ACC spezifisch für die Schmerzempfindung im Selbst waren. Der Befund, daß keine Aktivierungen sensorisch-diskriminativer Anteile der Schmerzmatrix während der Empathiebedingungen beobachtet worden sind, legt die Vermutung nahe, daß das Verstehen des Schmerzes anderer lediglich die subjektiv-afektiven Repräsentationen unserer Schmerzempfindung einschließt. Auf der Grundlage früherer Befunde schlußfolgern wir, daß wir Gefühle anderer auf der Basis von Repräsentationen verstehen, die unsere eigenen internen Gefühle kodieren. Dies läßt auch vermuten, daß wir nur dann wirklich ‚mitfühlen‘ können, wenn wir ähnliche emotionale Erfahrungen bereits gemacht haben.

Studie III: ‚Modulation of Empathic Responses for People you Like and Dislike: Evidence for Gender Differences‘

(1.) Sowohl Frauen als auch Männer zeigen erhöhte Aktivierung in affektiven Schmerzzentren (anteriorer ACC und anteriore Insel), wenn sie wissen, daß eine Person Schmerz erfährt, die sie zwar nicht kennen, aber mögen. Hierbei war jedoch auch zu beobachten, daß die schmerzbezogene empathische Aktivierung für die fairen Spieler in ihrer absoluten Höhe sehr viel geringer war, als wenn ein Ehepartner stimuliert wurde. Dieser Befund gibt ersten

Aufschluß darüber, daß empathische Reaktionen durch den emotionalen Bezug zu einer Person moduliert werden können. (2.) Die Aktivierungen in ACC und anteriorer Insel waren auch in dieser Studie mit individuellen Unterschieden in einem Fragebogen zur Erfassung der allgemeinen Empathiefähigkeit korreliert. (3.) Frauen zeigten auch dann empathiebezogene Aktivierung, wenn jemand, von dem sie angaben, ihn nicht zu mögen, Schmerz bekam. Im Gegensatz dazu zeigten Männer reduzierte Aktivierung in ACC und anteriorer Insel, wenn die Defektoren Schmerz erlitten. Jedoch zeigten Männer, aber nicht Frauen Aktivierung im Orbitofrontalen Kortex sowie dem Nucleus Accumbens, beides Regionen, die eine wichtige Rolle in der Verarbeitung von Belohnung haben. (4.) Im Einklang zu dieser Beobachtung zeigten Fragebogendaten signifikante Geschlechterunterschiede in der Einschätzung darüber, ob (a) Defektoren verdienten, Schmerz verabreicht zu bekommen, (b) wie Leid einem die Defektoren taten, als sie Schmerz bekamen, und (c) wie viel Ärger man auf die Defektoren hatte. Da diese drei Skalen stark miteinander korrelierten, konnten sie zu einer sogenannten „Racheskala“ zusammengefaßt werden. Männer zeigten im Vergleich mit Frauen hierbei signifikant mehr Bedürfnis für Rache, d. h. mehr Ärger, weniger Mitleid und das Gefühl, daß Defektoren Schmerz als Strafe verdient haben. Die individuellen Unterschiede auf dieser Skala waren bei Männern aber nicht bei Frauen auch konsistent mit Unterschieden in der Höhe der Aktivierung im Nucleus Accumbens korreliert: Um so stärker die Männer das Bedürfnis für Rache ausdrückten, desto stärker ihre belohnungsbezogene Aktivierung. Wir interpretieren diesen Befund als weitere Evidenz für Modelle altruistischer Bestrafung in der Ökonomie, die annehmen, daß Menschen das Bedürfnis haben, unfaires Verhalten zu bestrafen, und daß möglicherweise Bestrafung dadurch motiviert ist, daß sie als belohnend erlebt wird. So konnten Ernst FEHR und Kollegen zeigen, daß in sequentiellen Gefangenendilemma-Spielen, wenn Spielern die Möglichkeit gegeben wird, Strafpunkte zu verabreichen, diese Spieler Defektoren bestrafen, obwohl sie dafür selber Kosten tragen müssen, d. h. Geld verlieren. Auch zeigte eine PET-Studie belohnungssensitive Aktivierung in der Phase, in der Männer die Defektoren bestrafen durften. Zusammenfassend haben wir mit dieser Studie vorherige Ergebnisse replizieren und erweitern können. Wir haben zeigen können, daß empathiebezogene Aktivierung von der affektiven Beziehung zu dem „Objekt“ der Empathie abhängt: Sie ist am stärksten, wenn man für seinen Partner mitleidet, geringer, aber dennoch vorhanden, wenn man jemanden Unbekannten, aber sympathischen, Schmerz erleiden sieht, und – zumindest bei Männern – abwesend, wenn diese zusehen, wie eine Person, die sie vorher ungerecht behandelt hat, durch Schmerzreize bestraft wird. Weitere Studien werden zeigen müssen, ob der hier beobachtete Geschlechtereffekt repliziert werden kann. Er könnte jedoch auf eine dominante Rolle von Männern für die Verstärkung sozialer Normen sprechen, zumindest in dem Gebiet physischer Bestrafung.

Publikationen

- SINGER, T., and FEHR, E.: The neuroeconomics of mind reading and empathy. *American Economic Review* 95/2, 340–345 (2005)
- SINGER, T., and FRITH, C. D.: The painful side of empathy. *Nature Neuroscience* 8, 845–846 (2005)
- SINGER, T., KIEBEL, S. J., WINSTON, J. S., DOLAN, R. J., and FRITH, C. D.: Brain responses to the acquired moral status of faces. *Neuron* 41, 653–662 (2004)
- SINGER, T., SEYMOUR, B., O'DOHERTY, J., KAUBE, H., DOLAN, R. J., and FRITH, C. D.: Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 303, 1157–1162 (2004)
- SINGER, T., SEYMOUR, B., O'DOHERTY, J., STEPHAN, K. E., DOLAN, R. J., and FRITH, C.: Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature* 439, 466–469 (2006)

Dr. rer. nat. Dieter Spiteller

(BMBF-LPD 9901/8-90)

Geboren am 23. Oktober 1974 in Göttingen. 1993 Abitur am Graf-Münster-Gymnasium in Bayreuth; 1993–1999 Chemiestudium an der Universität Bayreuth; 1996–1998 Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes; 1997 Praktikum bei Prof. VASELLA an der ETH Zürich (Schweiz); 1999–2002 Promotion am Max-Planck-Institut für Chemische Ökologie in Jena bei Prof. BOLAND; 2003–2005 Leopoldina-Postdoc-Stipendiat bei Prof. LEADLAY (Biochemie) und Dr. SPENCER (Chemie) an der Universität Cambridge (Großbritannien); seit Oktober 2005 Habilitation am Max-Planck-Institut für chemische Ökologie (Jena), Forschungsgebiet: Mikrobielle Interaktionen.



Projekt: Funktionale und mechanistische Charakterisierung von Sekundärmetabolitenenzymen

Biosynthese von Fluoroacetat

In der Natur sind fluoridierte Verbindungen überaus selten, bei vielen Pharmazeutika hingegen verbessert eine gezielte Fluorierung die Wirksamkeit. Die kürzliche Isolierung des Fluorinase-Enzyms (FIA) ermöglichte die Sequenzierung des zugehörigen Fluoroacetat-Biosynthesecusters aus *Streptomyces cattleya*. Darauf aufbauend beschäftigte ich mich zusammen mit Dr. Fanglu HUANG mit der Charakterisierung der weiteren Enzyme dieses Biosyntheseweges. Nachdem *S*-Adenosylmethionin (**1**) und Fluorid von FIA zu 5'-Fluoro-5'-deoxyadenosin (**2**) umgesetzt wurden, katalysiert FIB die phosphorolytische Spaltung von (**2**) zu Adenin und 5-Fluoro-5-deoxy-D-ribose-1-phosphat (**3**) (Abb. 1). Zudem konnten wir FIK als Thioesterase charakterisieren, die selektiv Fluoroacetyl-CoA hydrolysiert und so verhindert, daß toxisches Fluoroacetyl-CoA die Aconitase des Citratzyklus inhibiert.

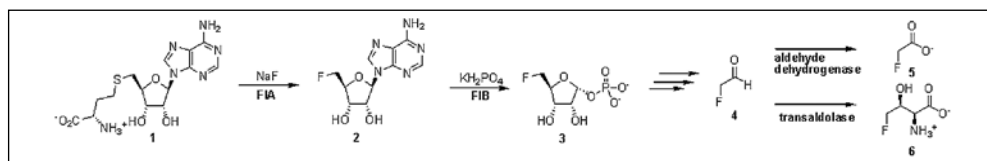


Abb. 1 Bildung von Fluoroacetat (**5**) durch *Streptomyces cattleya*

Malonyl-CoA-Analoga zum Studium von Intermediaten der Polyketidbiosynthese

Polyketide werden durch wiederholte Kondensation, z. B. von Malonyl-Coenzym A (**11**) bzw. von Malonyl-ACP, gebildet. Weitere Modifikationen und Cyclisierungen bedingen die komplexe Strukturvielfalt der Produkte. Um die Biosynthese von Polyketiden im Detail studieren

zu können, wäre es wünschenswert, Intermediate charakterisieren zu können. Diese lassen sich aber in der Regel nicht beobachten, da die Biosynthese von einem Enzymkomplex bis „zum Ende“ durchgeführt wird. Um die kontinuierliche Synthese-Maschinerie unterbrechen zu können, müsste man der Reaktion eine Verbindung zusetzen, die zwar zur Kondensation akzeptiert wird, die Weiterreaktion aber unterbricht. Diese Bedingung erfüllt ein Coenzym-A-Substrat, bei dem der Thioester nicht mehr hydrolysierbar ist, z. B. das Malonyl-Coenzym-A-Analogon (**11**). In Versuchen mit der Stilbensynthese konnte ich bei Zusatz von (**11**) die ersten beiden Intermediate der Biosynthese, z. B. (**12**), in Gegenwart von Malonyl-CoA und der Starter Einheit 4-HydroxyphenylacetylCoA (**7**) per LC-MS nachweisen (Fig. 2). Weil das Malonyl-Coenzym A-Analogon (**11**) eine zusätzliche Methyleneinheit aufweist, ist seine dreidimensionale Struktur im Vergleich zu Malonyl-CoA verändert. Um bessere Substratmimetika zu erhalten, haben wir daher ein Malonyl-CoA-Analogon, in dem der Schwefel gegen eine Methyleneinheit ersetzt ist, durch chemo-enzymatische Synthese hergestellt. In ersten Experimenten mit der Stilbensynthese ließen sich auch Intermediate mit Cinnamoyl-CoA, der natürlichen Startereinheit, nachweisen, die mit dem Analogon (**11**) nicht beobachtet werden konnten.

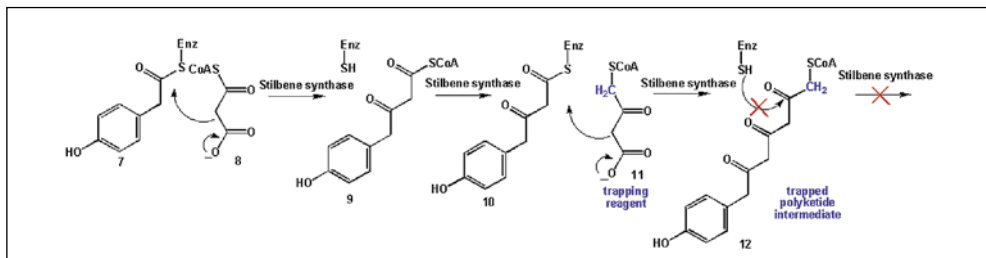


Abb. 2 Einsatz des nicht hydrolysierbaren Malonyl-CoA-Analogons (**11**) zum Nachweis von Intermediaten der Polyketidbiosynthese

Biosynthese der Nitrilgruppierung von Borrelidin

Nitrilverbindungen, wie Borrelidin (**16**), sind in der Natur selten, und ihre Biosynthese ist bisher nur bei cyanogenen Glykosiden untersucht worden. Zusammen mit Dr. Fanglu HUANG habe ich die Post-PKS-Enzyme des Borrelidinbiosyntheseclusters studiert, die an der Nitrilbildung beteiligt sind. Das P450-Enzym BorI oxidiert die 12-Methylgruppe im Preborrelidin (**13**) selektiv zum Aldehyd (**14**). Bei BorJ handelt es sich um eine S-Adenosylmethionin-abhängige Transaminase, die den Aldehyd (**14**) zum Amin (**15**) umsetzt (Fig. 3). Für die potentielle Dehydrogenase BorK konnten wir, da das Enzym lange unlöslich war, erst kürzlich in ersten Bioassays Aktivität beobachten.

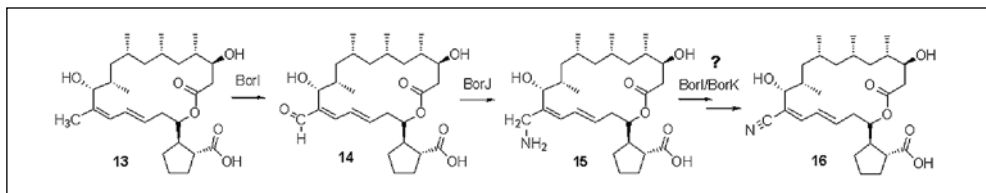


Abb. 3 Biosynthese des Nitrils im Borrelidin (**16**)

Inversion der Stereochemie von Kettoreduktasen

Für die vielfältige Stereochemie der Hydroxygruppen im Erythromycin sind modulare Kettoreduktasen verantwortlich. Kürzlich wurden zwei Aminosäure-Motive erkannt, die die Stereochemie der Produkte induzieren. Dr. Abel BAERGA-ORTIZ hat von den Kettoreduktasen KRery1 und KRery2 der Erythromycin-Biosynthese Mutanten dieser Motive hergestellt, um die Stereochemie des Kettoreduktaseproduktes zu invertieren. Zur Untersuchung der Reaktion der Mutanten habe ich (2*R,S*)-2-Methyl-3-oxo-pentansäure-*N*-acetylcysteamin (**17**) synthetisiert. Die gezielte Mutation von KRery1 führte zur Inversion der Stereochemie der Hydroxygruppe des Produktes (**19**) (Abb. 4).

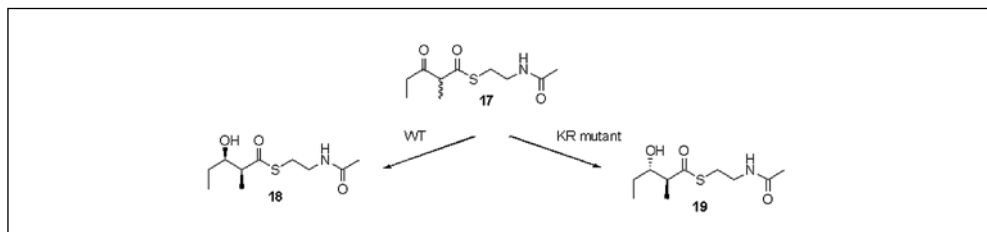


Abb. 4 Inversion der Stereoselektivität der Kettoreduktase KRery1

Charakterisierung des Neomycinbiosyntheseclusters

Mit Dr. Fanglu HUANG habe ich mich mit der funktionellen Charakterisierung der an der Biosynthese von Neomycin (Neo) und Butirosin (Btr) beteiligten Enzyme beschäftigt. Der Neomycinbiosynthesecluster wurde kürzlich im Arbeitskreis sequenziert.

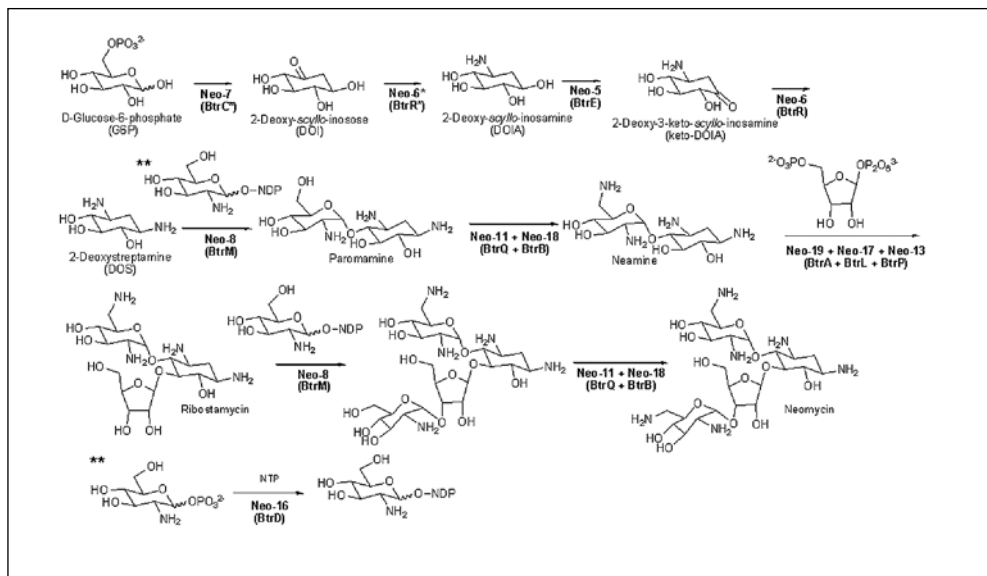


Abb. 5 Biosynthese von Neomycin

Dies erlaubte uns, durch heterologe Expression in *E. coli* und anschließende Bioassays die Reaktion von BtrC sowie der Transaminasen Neo6 bzw. BtrR und Neo18 bzw. BtrB zu studieren (Abb. 5).

Publikationen

- BAERGA-ORTIZ, A., POPOVIC, B., SISKOS, A. P., O'HARE, H., SPITELLER, D., WILLIAMS, M. G., CAMPILLO, N., SPENCER, J. B., and LEADLAY, P. F.: Site-directed mutagenesis alters the stereochemistry of catalysis by isolated keto-reductase domains from the erythromycin-producing polyketide synthase. *Chem. Biol.* *13*, 277–285 (2006)
- HUANG, F., HAYDOCK, S. F., SPITELLER, D., MIRONENKO, T., LI, T.-L., LEADLAY, P. F., O'HAGAN, D., and SPENCER, J. B.: Characterisation of a locus involved in fluorometabolite biosynthesis in *Streptomyces cattleya*. *Chem. Biol.* *13*, 475–484 (2006)
- SPITELLER, D., WATERMAN, C. L., and SPENCER, J. B.: A method for trapping intermediates of polyketide biosynthesis with a nonhydrolysable malonyl coenzyme A-analogue. *Angew. Chem.* *44*, 7079–7082 (2005)

Dr. rer. nat. Meike Stöhr

(BMBF-LPD 9901/8-86)

Geboren 1971 in Ludwigsburg. 1991–1997 Studium der Mathematik und Physik an der Universität Stuttgart; 1997 Forschungsassistentin am 4. Physikalischen Institut der Universität Stuttgart; 1997–2002 Forschungs- und Lehrassistentin am Institut für Laser- und Plasmaphysik der Universität Essen; 2003 Zuerkennung eines Leopoldina-Postdoc-Stipendiums mit zweijährigem Aufenthalt an der Universität Basel (Schweiz); von März 2003 bis Februar 2005 Stipendiatin am Institut für Physik der Universität Basel; seit März 2005 Postdoktorandin in der Arbeitsgruppe NANOLAB am Institut für Physik der Universität Basel.



Projekt:

Aubau supramolekularer Strukturen, Analyse ihrer Eigenschaften und deren Funktionalisierung

Bei dem Projekt stand die Untersuchung organischer Moleküle auf leitenden Oberflächen im Vordergrund. Von besonderem Interesse sind einerseits die Selbstorganisation der Moleküle auf einem Substrat und andererseits die Wechselwirkungen zwischen einzelnen Molekülen und dem Substrat bzw. zwischen den Molekülen. Das Zusammenspiel dieser Wechselwirkungen ist letztlich für die Art der Anordnung der Moleküle auf der Oberfläche verantwortlich. Derartige Untersuchungen sollen zu einem verbesserten Verständnis der Wechselwirkungen führen und könnten somit hilfreich sein bei der Entwicklung (opto-) elektronischer Bauteile auf der Basis supramolekularer Strukturen. Zur Charakterisierung der molekularen Anordnungen sowie ihrer elektronischen Eigenschaften wird auf die Rastertunnelmikroskopie (RTM), sowohl bei Umgebungsbedingungen als auch im Ultrahochvakuum (UHV), zurückgegriffen. Um dünne Molekülfilme herzustellen, gibt es zwei Methoden. Dies ist einerseits die thermische Sublimation im UHV, die den Vorteil besitzt, daß praktisch nur die eigentliche Molekülsubstanz auf das Substrat aufgebracht wird, da durch vorheriges Ausgasen im UHV die Lösungsmittelreste und Molekülbruchstücke entfernt werden. Nachteil ist, daß diese Methode nur für stabile und somit „kleinere“ Moleküle anwendbar ist. Dendrimere z. B. sind für diese Methode nicht geeignet. Andererseits besteht die Möglichkeit, Molekülfilme aus Lösung herzustellen (*solution-casting*). Nun sind auch die instabileren und somit „größeren“ Moleküle zugänglich. Nachteil dieser Methode ist, daß z. T. die Lösungsmittelmoleküle auf dem Substrat verbleiben und es schwierig ist, eine homogene Verteilung der Moleküle auf dem Substrat zu erhalten. Als Alternative zu den beiden oben erwähnten Methoden soll eine neue Depositionstechnik aufgebaut werden. Hierzu wird ein kommerzielles Tripel-Quadrupol-Massenspektrometer (MS) verwendet, wobei die anfangs in Lösung vorliegenden Moleküle kontrolliert massenselektiert mit Hilfe der Elektronensprayionisation (ESI) auf einem Substrat aufgebracht werden (ESI-MS-Methode). Um nun die Vorteile von RTM-Messungen im UHV und das Aufbringen großer Moleküle mittels der ESI-MS-Methode zu kombinieren, wird eine neue Präparationskammer benötigt, die das Massenspektrometer und die UHV-Anlage miteinander verbindet.

Ziel des Vorhabens war es, anfangs Proben mittels der *Solution-casting*-Methode herzustellen, die sich bei Umgebungsbedingungen mit dem RTM untersuchen lassen, um erste Erfahrungen zu sammeln und eine Vorauswahl an Molekülen zu treffen, die sich einerseits für weitere Untersuchungen mit dem RTM bei UHV-Bedingungen eignen und andererseits auch für die ESI-MS-Methode verwendet werden können. Zeitgleich sollte eine Präparationskammer designt werden, die bestehendes UHV-System und Massenspektrometer verbinden sollte. Ferner mußte ein Plan für den Umbau des Massenspektrometers erstellt werden, damit dieselben Probenhalterungen im Massenspektrometer wie schon im UHV-System verwendet werden können. Sobald der Anbau der Präparationskammer und der Umbau des Massenspektrometers abgeschlossen sind, soll mit Experimenten im UHV begonnen werden, d. h., die Proben sollen mit der ESI-MS-Methode präpariert und mit dem UHV-RTM charakterisiert werden.

Publikationen

- BELSER, T., STÖHR, M., and PFALTZ, A.: Immobilization of rhodium complexes at thiolate monolayers on gold surfaces: Catalytic and structural studies. *J. Amer. Chem. Soc.* 127/24, 8720–8731 (2005)
- KIEBELE, A., BONIFAZI, D., CHENG, F., STÖHR, M., DIEDERICH, F., JUNG, T., and SPILLMANN, H.: Adsorption and dynamics of long-range interacting fullerenes in a flexible, two-dimensional, nanoporous porphyrin network. *ChemPhysChem.* 7/7, 1462–1470 (2006)
- SPILLMANN, H., KIEBELE, A., STÖHR, M., JUNG, T. A., BONIFAZI, D., CHENG, F., and DIEDERICH, F.: A two-dimensional porphyrin-based porous network featuring communicating cavities for the templated complexation of fullerenes. *Advanced Materials* 18/3, 275–279 (2006)
- STÖHR, M., WAHL, M., GALKA, C. H., RIEHM, T., JUNG, T. A., and GADE, L. H.: Controlling molecular assembly in two dimensions: the concentration dependence of thermally induced 2D aggregation of molecules on a metal surface. *Angewandte Chemie Int. Ed.* 44/45, 7394–7398 (2005)

Dr. rer. nat.
Roald Alberto Tagle Berdan

(BMBF-LPD 9901/8-130)

Geboren am 15. November 1973 in Havanna (Kuba). 1993–1998 Chemiestudium an der Universität Leipzig; 1999–2004 Promotion am Naturkunde-Museum der Humboldt-Universität zu Berlin; 2005–2007 Förderstipendiat der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina an der Freien Universität Brüssel (Belgien) sowie ein viermonatiger Gastaufenthalt am Planetary Space Centre der Universität von New Brunswick (Kanada).



Projekt:

Identifizierung von Einschlagkörpern – eine systematische Untersuchung von Einschlagskratern

Einschlagkrater sind die häufigsten topographischen Strukturen fester Körper unseres Sonnensystems. Diese Tatsache verdeutlicht die Wichtigkeit von Einschlägen, nicht nur bei der Entstehung von Planeten, sondern auch bei späteren Oberflächenumbildungsprozessen. Die zeitliche Übereinstimmung zwischen dem Massenaussterben an der Kreide-Tertiär-Grenze vor 65 Millionen Jahren und dem Chicxulub-Impakt ist ein Beispiel für die Bedeutung solcher Ereignisse für die Biosphäre unserer Erde. Die Identifizierung der einschlagenden Asteroidentypen spielt eine wichtige Rolle für das Verstehen solcher Prozesse.

Das Ziel meines Forschungsvorhabens im Rahmen des Leopoldina-Stipendiums ist die Identifizierung und Charakterisierung von extraterrestrischem Material in Meteoriten-Kratern (Abb. 1). Basierend auf einer systematischen Untersuchung von Impaktoren in mehreren terrestrischen Impaktstrukturen möchte ich Aussagen machen über den Ursprung der Projektile, den Asteroiden-Typ und die Häufigkeit von einschlagenden kosmischen Körpern. Außerdem sind die Optimierung der Methoden zur Projektilbestimmung sowie eine Untersuchung der Verteilung der Projektilkomponenten im Kratergestein die Ziele dieser Arbeit (TAGLE und HECHT 2006, im Druck).

Die Identifizierung der Projektile basiert auf Spuren von Platingruppenelementen (PGE) und deren Elementverhältnissen in den verschiedenen Gesteinen eines Impaktkraters. Die charakteristischen Elementverhältnisse wurden durch eigene Meteoriten-Analysen und die Kompilation von publizierten Untersuchungen der letzten 40 Jahren bestimmt. Die Ergebnisse dieser Zusammenstellung wurden zur Publikation in *Meteoritics and Planetary Science* eingereicht (siehe Publikationen).

Die vorläufigen Ergebnisse zeigen, daß bestimmte Meteoriten-Typen, die sogenannten gewöhnlichen Chondrite sowie bestimmte Eisen-Meteoriten, besonders häufig als Einschlagkörper nachgewiesen werden konnten, was auf einen starken Selektionsmechanismus bei der Bildung von erdbahnkreuzenden Körpern aus dem Asteroiden-Gürtel hindeutet.

Weitere Ergebnisse, wie beispielsweise für den Wanapitei-Impakt-Krater in Kanada, unterstützen die Hypothese eines Asteroiden-Schauers am Ende des Eozän, da für die unter-

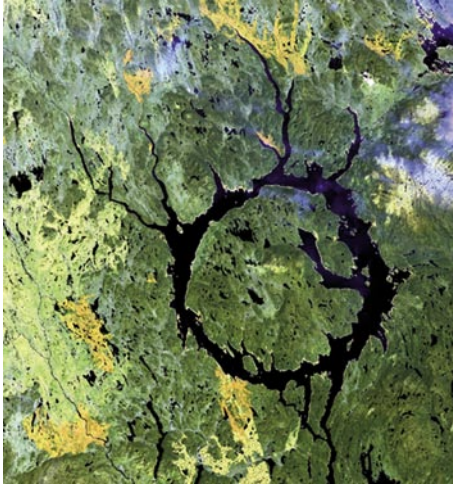


Abb. 1 Der Manicouagan-Impakt-Krater, Kanada, eine der größten Impactstrukturen der Erde mit einem Durchmesser von ca. 100 km, ist einer der Impactkrater, die noch im Rahmen dieses Projektes untersucht werden.

suchten Krater dieses Alters (Popigai in Sibirien und Wanapitei in Kanada mit jeweils 100 km und ~7 km Durchmesser) derselbe Projektil-Typus ermittelt wurde (Abb. 2). Untersuchungen eines weiteren Kraters aus dem späten Eozän (Mistastin, Kanada, 28 km Durchmesser) sind in Vorbereitung.

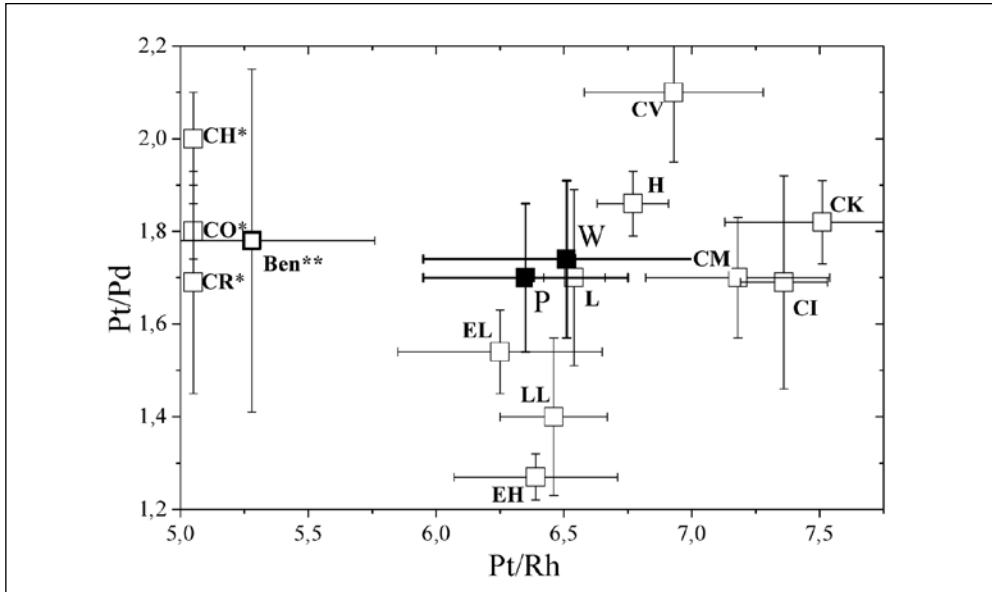


Abb. 2 Beispiel für die charakteristischen PGE-Verhältnisse in den verschiedenen Chondriten-Typen (offene Quadrate) aus (TAGLE und BERLIN 2006, eingereicht zur Publikation), zusammen mit ermittelten Elementverhältnissen der Projektile aus den Popigai (P) und Wanapitei (W). Die dargestellten Elementverhältnisse für beide Impactkrater sind sehr ähnlich und stimmen mit denen der L-Chondrite überein.

In der Zeit des Leopoldina-Stipendiums betreute ich zwei Diplomarbeiten an der Universität Brüssel und war als Reviewer für Artikel zu meinem Themenschwerpunkt tätig, u. a. für die Zeitschriften *Nature* und *Meteoritic and Planetary Science*. Ich bin eingeladener Redner zum ersten »European Planetary Science Congress 2006« und leite die Session »Geochemistry of the Terrestrial Planets and Asteroids: From Orbit to Samples«.

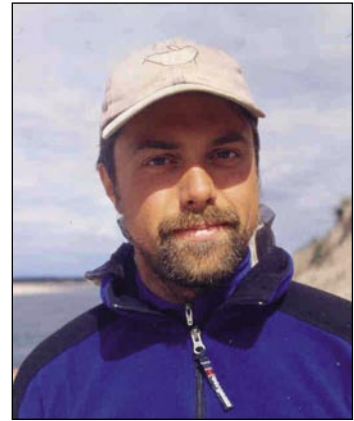
Publikationen

- GODERIS, S., TAGLE, R., CLAEYS, P., SCHMITT, R. T., and ERZINGER, J.: Platinum group elements in the ICDP cores from the Bosumtwi Crater, Ghana. (2006, submitted)
- TAGLE, R., and BERLIN, J.: Identification of chondritic projectiles: A meteorite database for platinum group elements, Ni, Co, Au, and Cr. *Meteoritic and Planetary Science* (2006, submitted)
- TAGLE, R. A., and CLAEYS, P.: An ordinary chondrite impactor for the Popigai crater, Siberia. *Geochim. Cosmochim. Acta* 69/11, 2877–2889 (2005)
- TAGLE, R. A., and CLAEYS, P.: Comet or asteroid shower in the late Eocene. *Science* 305, 492 (2004)
- TAGLE, R., and HECHT, L.: Geochemical identification of projectiles in impact rocks. *Meteoritic and Planetary Science* (2006, in press)

Dr. rer. nat. Jörg Tews

(BMBF-LPD 9901/8-110)

Geboren 1973 in Hamburg. 1994–2000 Studium der Physischen Geographie, Botanik und Geologie an der Universität Bremen, der Humboldt-Universität Berlin und der Universität Erlangen-Nürnberg; 2000–2003 Dissertation am Institut für Biochemie und Biologie der Universität Potsdam; 2004 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Biochemie und Biologie der Universität Potsdam; 2004–2006 Leopoldina-Postdoc-Stipendiat an der Carleton University, Ottawa (Kanada); seit 2006 Postdoctoral Research Associate an der Acadia University, Wolfville (Kanada).



Projekt:

Modellgestützte Untersuchungen zum Einfluß von Klimawandel und Habitatstruktur auf die Populationsdynamik des Peary-Karibus

Das Peary-Karibu (*Rangifer tarandus pearyi*) ist eine in der kanadischen Hocharktis beheimatete Unterart des nordamerikanischen Karibus. In dem von der Leopoldina geförderten Projekt hatte ich die Aufgabe, ein szenarien-basiertes, stochastisches, räumlich-explicites Simulationsmodell zu entwickeln, welches sich mit den Auswirkungen von Klimawandel und Habitatstruktur auf die Populationsentwicklung dieser Art beschäftigt. Die Bedeutung dieser Forschungsfrage ist sowohl im Bereich der Klimafolgenforschung von Interesse als auch von herausragender kultureller und wirtschaftlicher Bedeutung für die einheimischen Inuit in der kanadischen Arktis.

Klima und Habitat sind zwei miteinander stark verknüpfte Aspekte im Lebens- und Jahreszyklus des Peary-Karibus. Winterliche Schneebedingungen können je nach lokaler Topographie und den vorherrschenden Windrichtungen und -stärken stark variieren. Nicht nur die Topographie und die Windbedingungen beherrschen die Nahrungsverfügbarkeit für das Peary-Karibu, auch das mittel- bis langfristige Klima übt einen starken Einfluß auf die Habitatbedingungen aus. Während der vergangenen drei Jahrzehnte kam es bei einigen der sechs Peary-Karibu-Populationen zu starken Populationseinbrüchen. Derzeit wird vermutet, daß dies mit der rezenten Klimaerwärmung und einer zunehmenden Frequenz von Jahren mit kurzzeitigen Eisbildungen an der Schneeoberfläche zusammenhängt. Auch unter normalen Klimabedingungen kann es im Früh- oder Spätwinter zu Tauwetter, gefolgt von Eisbildung kommen; dies führt zu einer Versiegelung der unter der Schneedecke befindlichen Nahrungsressourcen. Die Frequenz jedoch, mit der diese Störungsereignisse aufgetreten sind, bereitet Forschern und Inuit Sorge, da sich die Gesamtpopulation auf dem bisher geringsten Stand seit Anfang der 1960er Jahre befindet.

Im Verlauf des Projekts wurden verschiedene Teilaspekte zum Thema Peary-Karibu und Klimawandel bzw. Habitatstruktur untersucht. Hierzu gehörte unter anderem die Frage, welche Bedeutung dichteabhängige Populationsdynamik für das Peary-Karibu hat. Mit Hilfe eines einfachen Populationsmodells konnte ich hierbei zeigen, daß, entgegen der derzeitigen

Hypothese, Dichteabhängigkeit eine signifikante Bedeutung in der Populationsdynamik des Peary-Karibus hat. Derzeit wird angenommen, daß ausschließlich dichteunabhängige, klima-induzierte Mortalitätsereignisse die hauptsächliche Regelgröße für die Populationsdynamik dieser Art sind. Anhand des Modells, welches für die Population der Bathurst-Inselgruppe in der kanadischen Hocharktis validiert wurde, konnte ich hierbei eine mittlere Kapazitätsgrenze von etwa einem Karibu pro zehn Quadratkilometer ermitteln. Populationsdichten oberhalb dieser Grenze führen mit hoher Wahrscheinlichkeit zu Nahrungskonkurrenz innerhalb einer Population. Neben der Problematik der Dichteabhängigkeit wurden in dieser Studie ebenso relevante Szenarien zum Klimawandel entwickelt. So konnte ich z. B. zeigen, daß eine leichte Erhöhung der mittleren Populationssterberate nach schlechten Wintern mit Tauwetter (und anschließender oberflächlicher Eisbildung) das mittel- bis langfristige Überleben der Bathurst-Insel-Population signifikant gefährden könnte.

Für die Parametrisierung des Simulationsmodells wurde ebenso traditionelles Wissen der Inuit einbezogen. Grobe Konzepte zur Verknüpfung von oral-tradiertem und wissenschaftlichem Wissen wurden jedoch erst in den letzten Jahren zaghafte entwickelt. Daher empfand ich es als sinnvoll, hierzu ein Vorgehen zu entwickeln, wie sich diese Verknüpfung mit Hilfe von regelbasierten Modellen bewerkstelligen läßt. In der ersten Hälfte des Forschungsprojektes entwickelte ich daher ein Vorgehen, wie traditionelles Wissen der Inuit und empirisches Wissen mittels moderner, regelbasierter Computermodelle zusammengebracht werden kann. Traditionelles ökologisches Wissen über die Vorgänge in der Natur (z. B. Migrationsverhalten der Karibus) bietet einen ergiebigen Wissensfundus, zusätzlich zu gängigen wissenschaftlich-empirischen Untersuchungsergebnissen. Regelbasierte Modelle bieten hierbei eine hervorragende Methode, um westliches und über Jahrtausende tradiertes Wissen durch einfache ökologische Regeln zu vereinigen (welche später in eine Programmiersprache übersetzt werden). Diese Studie bietet ein erstes Protokoll, wie beide Methoden vereint werden können.

Als Hauptaufgabe wurde im Rahmen des Projekts ein räumlich-explizites Peary-Karibu-Simulationsmodell entwickelt. Das Simulationsmodell ist mit einer benutzerfreundlichen Windows-Oberfläche ausgestattet worden. Anhand verschiedener Parameterkombinationen (z. B. Häufigkeit von klimabedingten Störungsereignissen, Stärke der einzelnen Ereignisse) können unterschiedliche Klima- und Ausgangsszenarien getestet werden. Mit Hilfe des Modells wurden die Folgen positiver als auch negativer Klimaauswirkungen auf die Populationsdynamik untersucht. Dies basierte auf der Annahme, daß eine mittlere Erwärmung des Klimas nicht nur negative Auswirkungen für das Peary-Karibu haben kann (durch häufigere und verstärkte Eisbildungsprozesse in warmen Herbst- und Frühjahrsmonaten). Es wird ebenso angenommen, daß bei der derzeit beobachteten Klimaerwärmung die generelle Nahrungsverfügbarkeit steigt (um etwa 50 % innerhalb der nächsten 100 Jahre). Das kann zu einer langfristigen Erhöhung der Populationsdichte führen. Die Frage, die sich somit stellt ist, unter welchen antizipierten Klimaszenarien Populationen des Peary-Karibus eher negative oder eher positive Gesamtfolgen erfahren. Das räumliche Computermodell simuliert hierzu u. a. die räumlichen Wanderungsbewegungen der Karibus und Veränderungen der Nettoprimärproduktion der arktischen Vegetation. Basierend auf den Modellergebnissen konnte ich zeigen, daß unter Annahme der derzeitigen Klimavorhersagen sich die Intensität einzelner Populationseinbrüche sehr wahrscheinlich reduziert. Wenn sich jedoch gleichzeitig die generelle Zugänglichkeit von winterlichen Nahrungsressourcen verschlechtern sollte, könnten die ermittelten positiven Klimafolgeeffekte sehr schnell in negative umschlagen.

Publikationen

- GRIMM, V., REVILLA, E., GROENEVELD, G., KRAMER-SCHADT, S., SCHWAGER, M., TEWS, J., WICHMANN, M. C., and JELTSCH, F.: Importance of buffer mechanisms for population viability analysis. *Conservation Biology* *19*, 578–580 (2005)
- TEWS, J.: Biodiversity and climate change: A modeling perspective. In: *Focus on Biodiversity Research*. New York: Nova Publishers 2006 (in press)
- TEWS, J., FERGUSON, M. A. D., and FAHRIG, L.: Potential net effects of climate change on High Arctic Peary caribou: Lessons from a spatially-explicit simulation model. *Ecological Modelling* (2006, submitted)
- TEWS, J., FERGUSON, M. A. D., and FAHRIG, L.: Rule-based simulation models bridge the gap between scientific and traditional ecological knowledge in species conservation. *Biodiversity and Conservation* (2006, submitted)
- TEWS, J., FERGUSON, M. A. D., and FAHRIG, L.: Modeling density dependence and climatic disturbances in caribou: A case study from the Bathurst Island complex, Canadian High Arctic. *Journal of Zoology* (2006, in press)

Dr. rer. nat. Daniel Thomas

(BMBF-LPD 9901/8-111)

Geboren 1972 in München. 1991–1997 Studium der Physik an der Ludwig-Maximilians-Universität München; 1997 Physik-Diplom; 2000 Promotion; 2000–2004 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für extraterrestrische Physik in Garching; seit Februar 2005 Leopoldina-Stipendiat für zwei Jahre am Astrophysics Department der Oxford University (Großbritannien).



Projekt: Chemical Properties of Stellar Populations in Galaxies

The main field of research is focused on the stellar population properties of early-type galaxies and bulges from the local universe to intermediate redshifts ($z \sim 1$) as a function of galaxy type, mass, and environmental density. The principle aim is to deduce their formation histories (from a baryonic matter point of view) from ages and chemical element abundance ratios, in order to find the main epoch(s) of massive galaxy formation. The research field is approached from both, the theoretical (developing stellar population models, chemical evolution codes) and the observational point of view.

Stellar population models were recently developed that allow to derive, for the first time, detailed chemical abundance patterns of unresolved stellar populations. The research plan for Oxford focuses on improving and extending the models such that they are suitable for the analysis of high-redshift data. These models will then be used to determine ages and element abundance ratios of early-type galaxies (and their progenitors) as a function environmental density and redshift. Existing, publicly available data sets like the Sloan digital sky survey (SDSS) will be exploited and used as basis for follow-up observations at 8m-class telescopes (in future ideally equipped fiber-fed infrared multi-object spectrography) to get deeper in redshift up to $z \sim 1$.

Publikationen

- KORN, A., MARASTON, C., and THOMAS, D.: The sensitivity of Lick indices to abundance variations. *Astronomy and Astrophysics* 438, 685–704 (2005)
- THOMAS, D., BRIMIOLLE, F., BENDER, R., HOPP, U., GREGGIO, L., MARASTON, C., and SAGLIA, R. P.: A counter-rotating core in the dwarf elliptical galaxy VCC 510. *Astronomy and Astrophysics* 445, L19–22 (2006)
- THOMAS, D., and DAVIES, R. L.: Rejuvenation of spiral bulges. *Mon. Not. R. Astron. Soc.* 366, 510–520 (2006)

Dr. rer. nat. Simone Tilmes

(BMBF-LPD 9901/8-126)

Geboren am 5. Juni 1973 in Borken, Westfalen. 1992–1994 Studium der Fächer Physik, Diplom, und Geophysik, an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster; 1994–1998 Studium des Faches Geophysik, Diplom, an der Universität zu Köln; 2000–2002 Promotionsstudium im Fach Meteorologie an der Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn; 2002–2004 Promotionsstudium im Fach Geophysik an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt (Main); seit Juli 2006 Stipendium am National Center for Atmospheric Research in Boulder, CO (USA).



Projekt:

Arktisches Ozon und Klimawandel: Der Einfluß der sich verändernden Umweltbedingungen auf den arktischen Ozonverlust – Simulationen mit dem NCAR ROSE Modell

Klimaveränderungen auf unserem Planeten zeigen sich an den unterschiedlichsten Gesichtspunkten. In dem von mir bearbeiteten Projekt habe ich mich vorwiegend auf die polare Stratosphärenregion spezialisiert, dort wo das Ozonloch seit Jahren Forscher beschäftigt und Modelle bisher nicht in der Lage sind, zuverlässige Zukunftsaussagen zu treffen. Die Wichtigkeit der genauen Vorhersagekraft der Entwicklung des Ozonloches wird in neueren Studien deutlich, die eine Wechselwirkung zwischen Ozonloch und Klima auf der Erde andeuten. Es gibt Anzeichen dafür, daß die Klimaveränderung auch die Größe des Ozonloches beeinflussen wird. Realistische Aussagen mit Klimamodellen sind nur möglich, wenn auch polare Prozesse vernünftig beschrieben werden können. Es ist daher wichtig, Prozesse zunächst mit Hilfe von Meßdaten zu analysieren und die Ergebnisse mit Modelldaten zu vergleichen, um so Diskrepanzen mit dem Ziel aufzudecken, die Modelle zu verbessern. Anhand von Meßdaten, vorwiegend Satellitendaten, habe ich die Entwicklung von chemischem Ozonverlust in der polaren Stratosphäre in Nord- und Südhemisphäre über 15 Winter hinweg bestimmt. Die Abhängigkeit zwischen Ozonverlust und den unterschiedlichen Temperaturbedingungen in verschiedenen Wintern wurde ermittelt. Weiterhin wurde eine Studie publiziert, die sich im Detail mit der Entwicklung des antarktischen Ozonverlustes beschäftigt sowie Ozonverlustprozesse und meteorologische Eigenschaften des Polarwirbels in seiner Entstehungsphase untersucht. Der Hauptteil des Projektes bestand darin, ein Chemie-Transport-Modell in Hinsicht auf polare Prozesse zu validieren. Das WACCM3-Modell (Whole Atmosphere Community Climate Model Version 3, NCAR Boulder) wurde in Hinsicht auf Meteorologie und polaren Ozonverlust detailliert mit den Ergebnissen aus Meßdaten evaluiert. Diagnostiken sind entwickelt worden und Unterschiede zwischen Modell und Meßdaten wurden aufgelöst. Die Entwicklung dieser Diagnostiken ist ein wichtiger Ausgangspunkt zur Evaluierung weiterer Klimamodelle mit dem Ziel der Verbesserung dieser Modelle.

Publikationen

- TILMES, S., MÜLLER, R., ENGEL, A., EX, M., and RUSSELL, J. M.: Chemical ozone loss in the Arctic and Antarctic stratosphere between 1992 and 2005. *Geophys. Res. Lett.* (2006, accepted)
- TILMES, S., MÜLLER, R., GROOSS, J.-U., NAKAJIMA, H., and SASANO, Y.: Development of chemical ozone loss during the setup phase of the polar vortex. *J. Geophys. Res.* (2006, in review)
- TILMES, S., MÜLLER, R., GROOSS, J.-U., SPANG, R., SUGITA, T., NAKAJIMA, H., and SASANO, Y.: Chemical ozone loss and related processes in the Antarctic winter 2003 using tracer-tracer correlations. *J. Geophys. Res.* *111* (2006)

Dr. rer. nat. Arne Traulsen

(BMBF-LPD 9901/8-134)

Geboren am 28. Oktober 1975 in Kiel. 1996–2002 Studium der Geophysik an der Christian-Albrechts-Universität Kiel und Geophysik und Physik in Leipzig; von September 2002 bis Februar 2005 Promotion an der Christian-Albrechts-Universität Kiel; seit August 2005 forsche ich nun gefördert von der Leopoldina als Postdoktorand am Program for Evolutionary Dynamics der Harvard University in Cambridge, MA (USA).



Projekt:

Stochastische und deterministische Selektion auf mehreren Ebenen

In meinem Forschungsprojekt „Stochastische und deterministische Selektion auf mehreren Ebenen“ analysiere ich mathematische Modelle für biologische Selektion. Die Fitness ist dabei durch Interaktionen bestimmt, so daß diese Systeme durch evolutionäre Spieltheorie beschrieben werden können. Eine Ebene kann dabei z. B. Selektion zwischen Wirten sein und eine andere Ebene Selektion zwischen Parasiten innerhalb eines Wirtes. Selektion auf mehreren Ebenen ergibt sich, wenn nicht nur Individuen miteinander konkurrieren, sondern auch Gruppen von Individuen konkurrieren. In den von uns untersuchten Modellen kann individuelle Selektion zu Konkurrenz zwischen Gruppen führen. Ich interessiere mich für die Frage, unter welchen Voraussetzungen in solchen Systemen die Evolution von Kooperation möglich ist.

Publikationen

- PACHECO, J. M., TRAUlsen, A., and NOWAK, M. A.: Active linking in evolutionary games. *J. Theor. Biol.* [Epub ahead of print, 2006, July 1; PMID: 16901509] (2006)
- TRAULSEN, A., CLAUSSEN, J. C., and HAUERT, C.: Coevolutionary dynamics in large, but finite populations. *Phys. Rev. E.* 74, 011901 (2006)
- TRAULSEN, A., NOWAK, M. A., and PACHECO, J. M.: Stochastic dynamics of invasion and fixation. *Phys. Rev. E.* 74, 011909 (2006)
- TRAULSEN, A., and NOWAK, M. A.: Evolution of cooperation by multi-level selection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 10952 (Published online before print July 7, 2006, 10.1073/pnas.0602530103) (2006)

Dr. med. Julian Widder

(BMBF-LPD 9901/8-97)

Geboren 1973 in Mannheim. 1994–2001 Studium der Medizin an der Universität Heidelberg; 2001 Promotion; 2001–2002 Arzt im Praktikum an der Medizinischen Klinik I der Universität Würzburg; 2003 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Medizinischen Klinik I der Universität Würzburg; 2003 Zuerkennung eines Leopoldina-Postdoc-Stipendiums mit Aufenthalt an der Emory University, Atlanta, GA (USA); Oktober 2006 Rückkehr an die Medizinische Klinik I der Universität Würzburg.



Projekt:

Eine neue Rolle des *Multidrug-Resistance-Protein-1* (MRP1): Modulation von oxidativem Stress und Bluthochdruck

Mehrere zelluläre Enzymsysteme reduzieren molekularen Sauerstoff zu verschiedenen Formen reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). Eine erhöhte ROS-Produktion führt zur Dysfunktion des Gefäßendothels mit konsekutiver Verminderung der Dilatationsfähigkeit der Gefäße und ist auch mit Hypertonie verbunden. Um den negativen Eigenschaften von ROS entgegenzuwirken, gibt es mehrere antioxidative Mechanismen. Eines der wichtigsten intrazellulären Antioxidantien ist das Tripeptid Glutathion. Reduziertes Glutathion (GSH) ist Substrat der Glutathion-Peroxidase, die durch Oxidation von Glutathion ROS, speziell Wasserstoffperoxid sowie Peroxynitrit, reduziert und somit inaktiviert. Unter normalen physiologischen Bedingungen besteht der Gesamtanteil an Glutathion in der Zelle zu ~ 98 % aus der reduzierten Form und nur zu ~ 2 % aus oxidiertem Glutathion-Disulfid (GSSG). Die Aufrechterhaltung dieses Verhältnisses spielt eine wichtige Rolle für die elektrische Stabilität der Zelle. GSSG kann entweder durch die Glutathion-Reduktase wieder reduziert werden oder aus der Zelle exportiert werden. Wir identifizierten das zur Familie der ABC-Transporter gehörige *Multidrug-Resistance-Protein-1* (MRP1) als Haupttransportmechanismus für GSSG in humanen aortalen Endothelzellen sowie in Mausaorten. Oxidativer Stress, induziert durch oszillierende Schubspannung, führte zum Export von GSSG aus der Zelle, was sowohl durch den MRP1-spezifischen Inhibitor MK571 als auch *small interfering* (si)RNA gegen MRP1 verhindert werden konnte. Die durch oxidativen Stress erhöhte Apoptoserate war in humanen aortalen Endothelzellen, in denen MRP1 mittels siRNA herunterreguliert wurde, signifikant erniedrigt.

Die Rolle von MRP1 wurde auch *in vivo* demonstriert, so fand sich in den Aorten von Wildtyp-Mäusen nach chronischer 14-tägiger Angiotensin-II-Infusion ein signifikanter Anstieg des GSSG-Exportes. MRP1^{-/-}-Mäuse hatten einen signifikant geringeren basalen Export von GSSG, welcher durch Angiotensin-II-Infusion nicht verändert wurde. Der Export von GSSG unter Angiotensin-II-Infusion führte in Wildtyp-Mäusen zu einer Verringerung des aortalen Glutathion-Spiegels. In Mäusen ohne MRP1 hingegen war der aortale Glutathion-Spiegel signifikant erhöht im Vergleich zu Wildtyp-Tieren und nicht beeinflusst durch Angiotensin-II-Infusion. Wildtyp-Tiere hatten unter Angiotensin-II-Infusion eine signifikant verminderte endothelabhängige Relaxation der Aorta, die sich in MRP1^{-/-}-Mäusen nicht fand.

Weiterhin war der aortale Sauerstoffradikalspiegel in Wildtyp-Mäusen nach Angiotensin-II-Infusion erhöht im Vergleich zu Sham-Tieren, wobei in Mäusen ohne MRP1 die Sauerstoffradikalspiegel unverändert waren. Ebenso führte Angiotensin-II-Infusion zu einem signifikanten Anstieg der NAD(P)H-Oxidase-Untereinheiten p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox} NOX1 sowie NOX2 in der Aorta, wobei dies signifikant geringer war in Tieren ohne MRP1. Chronische Angiotensin-II-Infusion führte in Wildtyp-Mäusen zur Entkopplung der endothelialen NO-Synthase (eNOS), was sich durch signifikant verminderte aortale Spiegel des essentiellen eNOS-Kofaktors Tetrahydrobiopterin sowie eine reduzierte aortale NO-Produktion in Wildtyp-Mäusen zeigte. MRP1^{-/-}-Tiere hingegen zeigten keine Veränderung der aortalen Tetrahydrobiopterinspiegel sowie der NO-Produktion unter Infusion von Angiotensin II. Diese positiven Effekte einer MRP1-Defizienz spiegelten sich auch in Veränderungen der Blutdruckregulation wider. Der durch Telemetrie-Katheter gemessene Blutdruck zeigte einen signifikanten Anstieg in Wildtyp-Mäusen unter chronischer Angiotensin-II-Infusion im Vergleich zu Sham-Tieren. Tiere, denen MRP1 fehlt, hatten hingegen eine signifikant niedrigere Blutdruckantwort auf chronische Angiotensin-II-Infusion als Wildtyp-Tiere.

MRP1 scheint somit eine wichtige Rolle für die Regulation des Glutathionmetabolismus und damit des oxidativen Stresses in vaskulären Zellen zu spielen. MRP1-Blockade verringert die durch oxidativen Stress induzierte Apoptose, verbessert die endothelabhängige Relaxation und NO-Bioverfügbarkeit und vermindert den Blutdruckanstieg unter Angiotensin-II-Infusion. MRP1-Blockade könnte ein neuer Ansatzpunkt für die Behandlung von oxidativem Stress und Bluthochdruck sein.

Publikationen

- BOULDEN, B. M., WIDDER, J. D., ALLEN, J. C., SMITH, D. A., AL-BALDAWI, R. A., HARRISON, D. G., DIKALOV, S. I., JO, H., and DUDLEY, S. C. jr.: Early determinants of H₂O₂-induced endothelial dysfunction. *Free Radical Biology and Medicine* (2006, in press)
- HARRISON, D. G., WIDDER, J., GRUMBACH, I., CHEN, W., WEBER, M., and SEARLES, C.: Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation. *Journal of Internal Medicine* 259/4, 351–363 (2006)
- MÜLLER, C. F. H. *, WIDDER, J. D. *, McNALLY, J. S., McCANN, L., JONES, D. P., and HARRISON, D. G.: The role of the multidrug resistance protein-1 in modulation of endothelial cell oxidative stress. *Circ Res.* 30/97(7), 637–634 (2005) [*both authors contributed equally]

Dr. rer. nat. Jeannette Winter

(BMBF-LPD 9901/8-80)

Geboren 1973 in Merseburg. 1989–1992 Ing.-Schule für Chemie in Berlin; 1992–1993 Erwerb der Fachhochschulreife an der Fachoberschule Köthen; 1993–1998 Studium der Biochemie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; 1998–2002 Promotionsstudium am Institut für Biochemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; 2002–2006 Postdoc-Aufenthalt an der University of Michigan, Ann Arbor, MI (USA), gefördert mit einem dreijährigen Leopoldina-Postdoc-Stipendium; seit August 2006 Arbeitsgruppenleiterin an der Technischen Universität München am Lehrstuhl für Biotechnologie von Prof. Johannes BUCHNER, gefördert durch ein Emmy-Noether-Stipendium der DFG.



Projekt:

Untersuchung der Substratspezifität von Hsp33 *in vitro* und *in vivo*

Reaktive Sauerstoffspezies werden kontinuierlich während des aeroben Metabolismus gebildet. Werden reaktive Sauerstoffspezies verstärkt akkumuliert, so verursachen sie oxidativen Stress. Oxidativer Stress führt zur oxidativen Schädigung vieler zellulärer Makromoleküle, verursacht Änderungen der genetischen Information und der Genexpression und kann letztendlich zum Zelltod führen. Das Hauptziel oxidativer Schädigungen sind Proteine aufgrund ihrer hohen zellulären Konzentration, viele Proteine unterliegen aber auch einer redox-abhängigen Regulation und Aktivierung.

Zur Untersuchung oxidativen Stresses habe ich das Darmbakterium *Escherichia coli* genutzt, das spezifische Schutzmechanismen besitzt. Hsp33 ist das erste identifizierte redox-regulierte Chaperon und wird unter oxidativem Stress aktiviert (JAKOB et al. 1999). Die Aktivierung von Hsp33 beinhaltet die Ausbildung zweier Disulfidbrücken im C-Terminus, gefolgt von der Dimerisierung des Proteins (GRAUMANN et al. 2001). Aufgrund dieser Anforderungen an die Aktivierung der Chaperonfunktion war ich im Besonderen an der Substratspezifität von Hsp33 unter oxidativem Stress interessiert. Mit Hilfe zweidimensionaler Gelelektrophorese in Kombination mit Massenspektrometrie habe ich eine Vielzahl von Hsp33-Substratproteinen unter oxidativem Stress in *E. coli* identifiziert. Hsp33 schützt die Mehrheit aggregationsanfälliger *E. coli*-Proteine vor Aggregation. Dieser Hsp33-vermittelte Schutz vor Proteinaggregation zeichnet sich außerdem in einer massiv erhöhten Lebensfähigkeit von Hsp33 exprimierenden Zellen aus. Damit übernimmt Hsp33 eine bedeutende Funktion in oxidativ gestressten *E. coli*-Zellen. Mit seinem breiten Substratspektrum ist Hsp33 ein vergleichbar effizientes Chaperon wie DnaK, das das Hauptchaperon unter Hitzestress darstellt. Die Chaperonaktivität von Hsp33 *in vivo* ist auf starken oxidativen Stress beschränkt, unter Hitzestress wird Hsp33 aufgrund fehlender Disulfidbrückenausbildung nicht aktiviert. Unter diesem starken oxidativen Stress verliert erstaunlicherweise DnaK seine Chaperonaktivität. Der Funktionsverlust von DnaK resultiert aus einem durch oxidativen Stress verursachten Absinken des ATP-Levels, wodurch DnaK nukleotidfrei vorliegt, entfaltet und inaktiv ist. Das

scheint einen neuen Regulationsmechanismus für DnaK darzustellen, der unter für die Proteinfaltung ungünstigen Bedingungen einen unnötigen ATP (Energie-)Verbrauch verhindert. Das ATP-abhängige DnaK und das ATP-unabhängige Hsp33 sind damit zwei komplementäre Chaperone, die unter bestimmten Stresssituationen gegenseitig für ihren Funktionsverlust kompensieren (WINTER et al. 2005).

Hsp33 ist nicht essentiell in *E. coli*, und selbst unter oxidativem Stress ist Hsp33 entbehrlich. Daher ergibt sich die Hypothese, daß weitere Faktoren am Schutz von *E. coli* vor oxidativen Stresssituationen beteiligt sind. In einem von der DFG geförderten Projekt möchte ich nun neuartige Schutzmechanismen gegen oxidativen Stress identifizieren und charakterisieren.

Publikationen

- WINTER, J., and JAKOB, U.: Beyond transcription – New mechanisms for the regulation of molecular chaperones. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 39, 297–317 (2004)
- WINTER, J., LINKE, K., JATZEK, A., and JAKOB, U.: Severe oxidative stress causes inactivation of DnaK and activation of the redox-regulated chaperone Hsp33. *Mol. Cell.* 17, 381–392 (2005)

Dr. rer. nat. Silke Wissing

(BMBF-LPD 9901/8-144)

Geboren am 15. April 1971 in Emsdetten. Von April 1996 bis September 2001 Studium der Biochemie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen; von Oktober 2001 bis Juni 2005 Promotion in Biochemie am Physiologisch-Chemischen-Institut der Universität Tübingen; von Juli 2005 bis Januar 2006 Postdoktorandin am Interfakultären Institut für Biochemie Tübingen; seit Februar 2006 Postdoktorandin am J. David Gladstone Institute of Virology and Immunology, San Francisco, CA (USA).



Projekt:

Molekulare Mechanismen des antiviralen Faktors APOBEC3G

Apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3G (APOBEC3G, A3G) gehört zu einer Gruppe von körpereigenen Proteinen mit antiretroviraler Aktivität. In infizierten Zellen wird A3G in die neu entstehenden HIV-1-Viren eingebaut. Während des nächsten Infektionszyklus verursacht A3G massive Mutationen bei der reversen Transkription der viralen RNA, was eine weitere Ausbreitung des Virus verhindert. HIV-1 inaktiviert A3G durch zwei Mechanismen: Das virale Protein Vif induziert den proteasomalen Abbau von A3G und beeinträchtigt zugleich dessen *De-novo*-Synthese.

2005 wurde gezeigt, daß A3G in zwei verschiedenen Formen in der Zelle vorkommen kann. In ruhenden CD4-T-Zellen liegt A3G in einer aktiven niedermolekularen Form (*low molecular mass complexe* LMM) vor, dagegen ist A3G in stimulierten CD4-T-Zellen in einem > 700 kDa hochmolekularen Ribonukleoproteinkomplex (*high molecular mass complexe* HMM) gebunden. In diesem Komplex ist A3G enzymatisch inaktiv. Darüber hinaus wurde in siRNA-Studien gezeigt, daß LMM A3G, unabhängig von seiner enzymatischen Aktivität, als HIV-1-*Post-entry*-Restriktionsfaktor wirken kann. Diese antivirale Wirkung ist somit auf ruhende CD4-T-Zellen beschränkt. Dies könnte erklären, warum ruhende CD4-T-Zellen, im Gegensatz zu stimulierten CD4-T-Zellen, nicht mit HIV-1 infiziert werden.

Im Rahmen meines Projektes wurde in vorläufigen Ergebnissen gezeigt, daß, im Gegensatz zu mitogen stimulierten CD4-T-Zellen, mitogen stimulierte CD8-T-Zellen nur die LMM-Form von A3G aufweisen. Allerdings führt eine Stimulierung von CD8-T-Zellen mit den Zytokinen IL-2, IL-7 oder IL-15 zu einer Rekrutierung von A3G in den hochmolekularen Ribonukleoproteinkomplex.

Diese Ergebnisse legen nahe, daß in mitogen stimulierten CD8-T-Zellen entweder bestimmte Kofaktoren, die für die HMM-Komplexbildung notwendig sind, nicht exprimiert werden oder durch Expression von Inhibitoren die Komplexbildung verhindert wird.

Im Moment werden, durch den Vergleich von Zellen mit A3G in der LMM- und der HMM-Form, solche Kofaktoren gesucht. Geeignete Kandidaten werden dann in Rekonstitutionsexperimenten darauf getestet, ob sie entweder in der Lage sind, in mitogen stimulierten CD8-T-Zellen den A3G-LMM-Komplex zu induzieren oder die Assemblierung des Komplexes in zytokinstimulierten CD8-T-Zellen oder aktivierten CD4-T-Zellen zu verhindern.

Fernziel dieses Projektes ist es, Grundlagen für Strategien zu schaffen, die die Bildung eines inaktiven HMM-A3G in aktivierten CD4-T-Zellen und Makrophagen verhindern und somit die Anfälligkeit für HIV-1 in diesen Zellen verringern.

Publikationen

- BRAUN, R. J., ZISCHKA, H., MADEO, F., EISENBERG, T., WISSING, S., BUTTNER, S., ENGELHARDT, S. M., BURINGER, D., and UEFFING, M.: Crucial mitochondrial impairment upon CDC48 mutation in apoptotic yeast. *J. Biol. Chem.* (2006, in press)
- WALTER, D., WISSING, S., MADEO, F., and FAHRENKROG, B.: Bir1p is a substrate for Nma111p and is able to inhibit apoptosis in yeast. *J. Cell Sci.* 119, 1843–1851 (2006)
- WISSING, S., LUDOVICO, P., HERKER, E., BÜTTNER, S., ENGELHARDT, S. M., DECKER, T., LINK, A., PROKSCH, A., RODRIGUES, F., CORTE-REAL, M., FRÖHLICH, K.-U., MANN, J., CANDÉ, C., SIGRIST, S. J., KROEMER, G., and MADEO, F.: An AIF orthologue regulates apoptosis in yeast. *J. Cell Biol.* 1667, 969–970 (2004)

Dr. med. Roland Zahn

(BMBF-LPD 9901/8-122)

Geboren am 11. Juni 1970 in Aachen. Von März 1991 bis März 1997 Studium der Humanmedizin an der Universität Heidelberg und an der RWTH Aachen; von Januar 1998 bis Dezember 1999 Dissertation an der Neurologischen Klinik der RWTH Aachen; von Januar 2000 bis Juni 2004 Assistenzarzt an der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Freiburg; seit Juli 2004 Postdoctoral Fellow am National Institute of Neurological Disorders and Stroke NIH/NINDS, Bethesda, MD (USA); gefördert durch die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina.



Projekt:

Zur funktionellen Neuroanatomie sozialer Begriffe

Im Ersten Weltkrieg beobachtete VON KLEIST (1922) bei Hirnverletzungen des Temporallappens selektive Störungen des Bedeutungswissens für sogenannte „Begriffe subjektiver Art“ (z. B. „tapfer“, „Hochmut“), welche es uns ermöglichen, Sozialverhalten zu beschreiben und zu bewerten. Ziel dieses Forschungsvorhabens ist die systematische Aufklärung der funktionellen Neuroanatomie des zugrundeliegenden begrifflichen Bedeutungswissens mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT). In einem neurokognitiven Modell moralischer und sozialer Kognition hatten wir aufgrund klinischer Beobachtungen bei Patienten mit neurodegenerativen Temporallappenerkrankungen die Hypothese aufgestellt, daß dieses begriffliche Wissen in spezialisierten Regionen innerhalb des anterioren Temporallappens repräsentiert sei (MOLL et al. 2005). Tatsächlich gelang es in der fMRT, eine solche selektiv aktivierte Region in der anterioren oberen Temporalwindung (Brodmann-Areal 38, siehe Abb. 1) nachzuweisen.

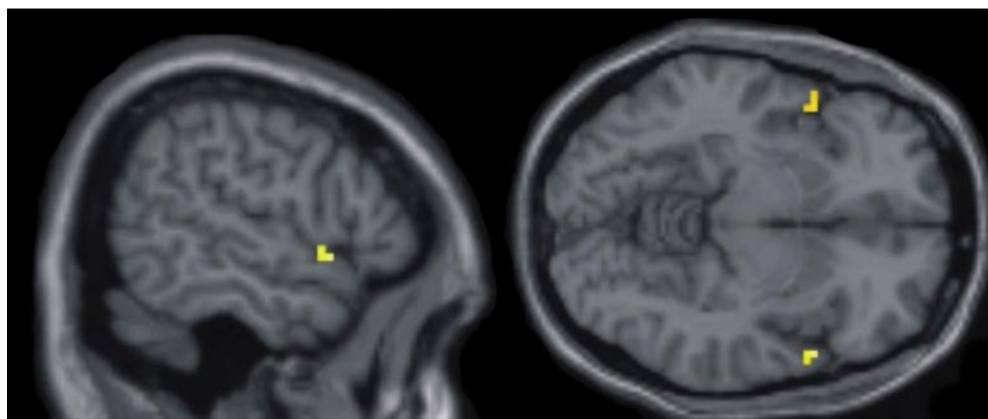


Abb. 1 Selektiv aktivierte Region in der anterioren oberen Temporalwindung, dargestellt mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT).

Diese Region ist um so stärker aktiviert, je detaillierter ein Begriff Sozialverhalten beschreibt. Zum deskriptiven Detail und zur Spezifität der verwendeten Begriffe hatten wir zuvor umfangreiche normative Daten erhoben. In einer Untersuchung bei Patienten mit Neurodegeneration des Temporallappens überprüfen wir derzeit, ob Schädigungen dieser Region zu einem selektiven Verlust begrifflichen Wissens über Sozialverhalten führen. Ziel eines weiteren funktionellen MRT-Experimentes bei gesunden Probanden ist die Aufklärung der Interaktion des anterioren Temporallappens, des medialen Präfrontalkortex und paralimbischer Regionen bei der emotionalen Bewertung einer sozialen Handlung. Dabei untersuchen wir, inwieweit die funktionelle Neuroanatomie dieser Bewertungsrepräsentation von der Rolle des Probanden bei der sozialen Handlung abhängt. Umfangreiche Untersuchungen in der Motivations- und Sozialpsychologie legen starke Effekte der Wahrnehmung eigener Handlungsverursachung gegenüber externer Verursachung nahe. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der gestörten Bewertung und Wahrnehmung des eigenen Sozialverhaltens bei affektiven Störungen auf funktionell neuroanatomischer Basis leisten.

Literatur

KLEIST, K. VON: In: BONHOEFFER, K. (Ed.): Geistes- und Nervenkrankheiten. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1922

Publikationen

MOLL, J., ZAHN, R., OLIVEIRA-SOUZA, R. DE, KRUEGER, F., and GRAFMAN, J.: The neural basis of human moral cognition. *Nature Reviews Neuroscience* 6/10, 799–809 (2005)

ZAHN, R., GARRARD, P., TALAZKO, J., GONDAN, M., BUBROWSKI, P., JUENGLING, F., SLAWIK, H., DYKIEREK, P., KOESTER, B., and HUELL, M.: Patterns of regional brain hypometabolism associated with knowledge of semantic features and categories in Alzheimer's disease. *Journal of Cognitive Neuroscience* (2006, in press)

ZAHN, R., SCHWARZ, M., and HUBER, W.: Functional activation studies of word processing in the recovery from aphasia. *Journal of Physiology* 99, 370–385 (2006)

Dr. med. Elisabeth Zeisberg, geb. Höcht

(BMBF-LPD 9901/8-105)

Geboren 1971 in Regensburg. 1991–1999 Studium der Humanmedizin an den Universitäten Hamburg, Würzburg, Göttingen sowie an der Harvard Medical School in Boston, MA (USA); 1999–2001 Ärztin im Praktikum an der Universitätsklinik Göttingen; 2001 Promotion an der Uniklinik Göttingen; 2001–2003 Assistenzärztin an der Universitätsklinik Göttingen; 2004 Zuerkennung eines Leopoldina-Postdoc-Stipendiums an der Harvard Medical School in Boston (USA); seit 2006 Junior Faculty an der Harvard Medical School, Aufbau des kardiovaskulären Forschungsprogramms in der Abteilung für Matrixbiologie am Beth Israel Deaconess Medical Center in Boston (USA).



Projekt:

Rolle der Endothelial-Mesenchymalen Transition (EndMT) in der kardialen Fibrose

Die kardiale Fibrose ist ursächlich für die sogenannte diastolische Dysfunktion, eine Erkrankung, welche Symptome einer Herzinsuffizienz verursacht, wobei die systolische Funktion häufig normal ist. Bisher gibt es keine gezielte therapeutische Behandlungsmöglichkeit, die der Progression der Herzfibrose entgegenwirkt oder sie gar rückgängig machen kann. Die Hauptmediatoren der Fibrose im Herzen sind, wie bei der Fibrose in anderen Organen auch, aktivierte Fibroblasten, wobei deren Herkunft bisher nicht erforscht war. Bei vorliegendem Projekt ging es darum, anhand eines genetischen Mausmodells die Hypothese zu überprüfen, daß Endothelzellen im Herzen unter pathologischen Bedingungen, wie der Herzfibrose, zu Fibroblasten differenzieren und damit zur Progression der Herzfibrose beitragen. Dazu wurde ein genetisches Mausmodell verwendet (Tie1Cre; R26RstoplacZ Maus), in dem Endothelzellen unwiderruflich mit Betagalactosidase markiert sind, so daß das Schicksal von Endothelzellen unter verschiedenen mit Fibrose assoziierten Bedingungen verfolgt werden konnte. Es konnte gezeigt werden, daß bei der Herzfibrose ein Anteil von etwa 15 % aller Fibroblasten endothelialen Ursprungs ist. In humanen kardialen Endothelzellen wurde diese EndMT *in vitro* durch TGF- β 1 induziert und durch *Bone-Morphogenic-Protein 7* (BMP-7) gehemmt. Die Verabreichung von BMP-7 in zwei unterschiedlichen Mausmodellen für Herzfibrose zeigte, daß BMP-7 EndMT hemmt und die Fibrose verringert. Die Herzfunktion und das Überleben konnte durch die Therapie mit BMP-7 verbessert werden. Zusammenfassend konnte in vorliegender Studie gezeigt werden, daß EndMT eine Rolle bei der Progression der Herzfibrose spielt und daß die Hemmung von EndMT durch BMP-7 einen therapeutischen Ansatz für mit Fibrose assoziierte Herzerkrankungen darstellt.

Publikationen

- HÖCHT-ZEISBERG, E., KAHNERT, H., GUAN, K., WULF, G., HEMMERLEIN, B., SCHLOTT, T., TENDERICH, G., RAUTE-KREINSEN, U., and HASENFUSS, G.: Cellular repopulation of myocardial infarction in patients with sex-mismatched heart transplantation. *Eur. Heart J.* 25/9, 749–758 (2004)
- ZEISBERG, E. M., MA, Q., JURASZEK, A. L., MOSES, K., SCHWARTZ, R. J., IZUMO, S., and PU, W. T.: Morphogenesis of the right ventricle requires myocardial expression of *Gata4*. *J. Clin. Invest.* 115, 1522–1531 (2005)
- ZEISBERG, E. M., TARNAVSKI, O., ZEISBERG, E. M., DORFMAN, A., McMULLEN, J., GUSTAFSSON, E., CHANDRAKER, A., YUAN, X., PU, W. T., ROBERTS, A. B., NEILSON, E., SAYEGH, M., IZUMO, S., and KALLURI, R.: Fibroblasts associated with cardiac fibrosis carry endothelial imprint. Implication for endothelial to mesenchymal transition. (2006, in revision)

1. Treffen ehemaliger Leopoldina-Stipendiaten 2005 und Aktivitäten des „Netzwerkes ehemaliger Leopoldina-Stipendiaten“

Stephan KÖNIG (Halle/Saale), Henning MADRY (Homburg/Saar) und Ekkehard KÜHRT (Berlin)

Am 6. und 7. Oktober 2005 fand das erste Treffen der ehemaligen Leopoldina-Stipendiaten in Halle (Saale) statt. Die Idee zu einem derartigen Symposium entstand auf dem 4. Treffen über Ergebnisse des Leopoldina-Förderprogramms im Oktober 2004 in Halle (Saale). Ehemalige und zur Zeit in der Förderung stehende Stipendiaten bekundeten in verschiedenen Gesprächen gleichermaßen ihr reges Interesse an einem gegenseitigen Informationsaustausch. Das Thema wurde in der abschließenden Diskussion des Meetings wieder aufgegriffen und die Idee präsentiert, ein Netzwerk ehemaliger Stipendiaten zu gründen. Im Anschluß an die Veranstaltung fanden sich einige Teilnehmer bereit, eine Entwicklung in dieser Richtung anzustoßen. Herr Dr. rer. nat. Ekkehard KÜHRT (Institut für Planetenforschung am Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt, Berlin) erklärte sich bereit, als Kontaktperson zu fungieren. In der Folgezeit wurden Adressen gesammelt und erste Gedanken ausgetauscht, wie die Netzwerk-Idee mit Leben erfüllt werden könnte. Herr PD Dr. med. habil. Henning MADRY (Labor für Experimentelle Orthopädie, Klinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie der Universität des Saarlandes, Homburg) und Herr PD Dr. rer. nat. habil. Stephan KÖNIG (Institut für Biochemie am Fachbereich Biochemie und Biotechnologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle/Saale) erklärten sich bereit, ein erstes Treffen ehemaliger Leopoldina-Stipendiaten zu organisieren. Nach den Vorstellungen der beiden sollte dieses Treffen sowohl dem wissenschaftlichen Erfahrungsaustausch als auch der Diskussion über die Weiterentwicklung des Netzwerkes dienen. Als räumlicher und zeitlicher Bezugspunkt wurde die Leopoldina-Jahrestagung im Oktober 2005 gewählt. Interessierten ehemaligen Stipendiaten sollte so die Gelegenheit geboten werden, an der Leopoldina-Jahrestagung teilzunehmen. Umgekehrt sollte interessierten Leopoldina-Mitgliedern oder anderen Teilnehmern der Jahrestagung die Möglichkeit offen stehen, diesem ersten Treffen beizuwohnen.

Die Ankündigung der Veranstaltung war über die Internetseite der Akademie möglich. Die positive Resonanz unter den ehemaligen Stipendiaten ermutigte uns dann, zum ersten Treffen am 6. Oktober 2005, am Vortage der Leopoldina-Jahrestagung, nach Halle einzuladen. Dreizehn ehemalige Stipendiaten, der ehemalige und der derzeitige Koordinator des Leopoldina-Förderprogramms, Herr Dr. RIEDEL und Herr Dr. CLAUSING, nahmen an der Veranstaltung teil. Das Tagesprogramm umfaßte wissenschaftliche Vorträge der Referenten Annett SCHÖNEMEYER, Stephan KÖNIG, Nadja HELLMANN und Henning MADRY und eine generelle Rundtisch-Diskussion. Da die Themenauswahl für die wissenschaftlichen Beiträge nicht beschränkt war, reichten die vorgestellten Projektergebnisse von Studien zur Rolle von Interferon-Regulationsfaktoren bei der Signalübertragung an spezifischen Rezeptoren (SCHÖNEMEYER), über die strukturelle Dynamik von Enzymen in Abhängigkeit ihrer Konzentration (KÖNIG) und das Phänomen der Kooperativität als möglicher Regulationsmechanismus von Proteinaggregaten (HELLMANN) bis zur molekularen Therapie von Defekten des

Gelenkknorpels (MADRY). Trotz der sehr interdisziplinären Informationsfülle und -vielfalt entwickelten sich unter den Teilnehmern sehr anregende Diskussionen zu jedem Vortrag. In der Abschlusssdiskussion wurde deshalb festgelegt, diese Art von Treffen in der Zukunft fortzuführen. Eine zeitliche und örtliche Bindung an die Leopoldina-Jahrestagungen wurde dabei von allen Teilnehmern als sinnvoll erachtet.

Ein weiterer wesentlicher Punkt der Gespräche war eine mögliche Positionierung des Netzwerkes gegenüber der „Mutterorganisation“, der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina. Man war sich darüber einig, daß das Netzwerk keine fest assoziierte Organisation innerhalb der Leopoldina werden kann und soll. Die ehemaligen Stipendiaten wollen mit ihren Aktivitäten besonders die derzeitigen Stipendiaten auf sich aufmerksam machen, um ihnen bei der angestrebten Wiedereingliederung in die deutsche Forschungslandschaft mit ihren Erfahrungen unterstützend zur Seite zu stehen. Andererseits besteht bei den ehemaligen Stipendiaten ein vitales Interesse, für ihre wissenschaftliche und persönliche Entwicklung auf die Erfahrungen von Leopoldina-Mitgliedern zurückgreifen zu können. Angeregt wurde hier, ein gegenseitiges Einvernehmen vorausgesetzt, individuelle Beziehungen zu den ehemaligen Mentoren aufzubauen, welche die Stipendiaten während ihrer Förderung begleiteten. Die Teilnehmer des Treffens waren sich darüber einig, daß das Leopoldina-Förderprogramm durch die Qualität der initialen Begutachtung sowie die individuelle Begleitung während der Förderphase eine herausragende Stellung innerhalb der deutschen Stipendienprogramme einnimmt. Diese Sonderstellung könnte durch die Aktivitäten des Netzwerkes als ganzes noch entscheidend gestärkt werden. Sehr hilfreich während dieser Gespräche war die Teilnahme der beiden Koordinatoren des Leopoldina-Förderprogrammes, Herrn Dr. RIEDEL und Herrn Dr. CLAUSING. So konnte während der Diskussionsrunde die Realisierbarkeit von Ideen der ehemaligen Stipendiaten angesprochen werden.

Die Tagung klang mit einem Spaziergang am Saale-Ufer und einem gemeinsamen Abendessen in der Alchimistenklause aus. Am nächsten Tag nutzte ein Großteil der Stipendiaten die Gelegenheit, an der Leopoldina-Jahresversammlung 2005 teilzunehmen. Insgesamt zeigten sich alle Teilnehmer mit dem Verlauf und den Ergebnissen dieses ersten Treffens der ehemaligen Leopoldina-Stipendiaten sehr zufrieden und sehen mit Spannung und Vorfreude dem zweiten Treffen im Oktober 2007 entgegen.

PD Dr. Stephan KÖNIG
Institut für Biochemie
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
06099 Halle (Saale)

PD Dr. Henning MADRY
Laboratory for Experimental Orthopaedics
Orthopädische Universitätsklinik
Universitätskliniken des Saarlandes
Building 37
Kirrbergerstraße 1
66421 Homburg

Dr. Ekkehard KUEHRT
DLR
Institut für Planetenforschung
Rutherfordstraße 2
12489 Berlin

Das Leopoldina-Postdoc-Stipendium

Informationen und Ausschreibung

Die Fördereinrichtung

Die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina wurde 1652 in Schweinfurt gegründet und 1687 von Kaiser LEOPOLD I. als Reichsakademie bestätigt und privilegiert. Sie gehört damit zu den ältesten Akademien der Welt und ist die älteste Gelehrten-gemeinschaft in Deutschland. Durch ihr historisch geprägtes Profil, durch ihre Geschichte sowie durch ihre Mitgliederzusammensetzung aus Naturwissenschaftlern, Medizinern und Wissenschaftshistorikern nationaler und internationaler Herkunft besitzt die Leopoldina ein einzigartiges Profil, das sie aufgrund ähnlicher Gründungsbedingungen mit der Royal Society in London oder der Académie des Sciences in Paris vergleichbar macht. Sie versteht sich als eine in ihren Stamm-ländern Deutschland, Österreich und der Schweiz wurzelnde Gemeinschaft von Gelehrten, gewissermaßen als eine übernationale Akademie deutscher Sprache. Sie ist seit 1878 in Halle (Saale) angesiedelt. Im Bestreben, Tradition mit zeitgemäßer Wissenschaftsentwicklung zu verbinden, fördert sie die Schaffung und Verbreitung von Erkenntnissen naturwissenschaftlicher und medizinischer Disziplinen nach dem Motto: »Die Natur erforschen zum Wohle der Menschheit.«

Die Leopoldina unterhält seit 1992 ein Förderprogramm, für das das Bundesministerium für Bildung und Forschung die Mittel bereitstellt. In den ersten fünf Jahren war es darauf ausgerichtet, Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern von Einrichtungen der Bildung, Forschung und Industrie in den neuen Bundesländern Deutschlands einen raschen Anschluß an internationales Forschungsniveau zu ermöglichen. Es wurde damit ein Beitrag zum erforderlichen Strukturwandel in der ostdeutschen Wissenschaftslandschaft geleistet. Seit 1997 orientiert sich das Leopoldina-Förderprogramm an aktualisierten Zielen der Wissenschafts-politik in Gesamtdeutschland und unterstützt Projekte gemäß dem Profil der Akademie.

Das Förderziel

Die Geförderten sollen durch Projektbearbeitung an auswärtigen renommierten Forschungs-stätten eine vertiefte Qualifizierung in ihrer Spezialdisziplin erlangen, durch die sie Anwärter auf künftige Wissenschaftspositionen ihres Landes werden. Das Stipendium soll mit einem weisungsfreien, auf eigener Initiative beruhenden wissenschaftlichen Vorhaben verbunden sein. Erforderlich sind dafür auch ein räumlicher Wechsel des Arbeitsorts und ein Wechsel der bisherigen Arbeitsgruppe.

Die Zielgruppe

Adressaten sind promovierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit herausragender Forschungsbefähigung in naturwissenschaftlichen und medizinischen Fachdisziplinen aus Deutschland, Österreich oder der Schweiz unter 36 Jahren (beim Vergabeentscheid). Angren-

zende Disziplinen wie darauf bezogene Wissenschaftsgeschichte, Mathematik, Theoretische Informatik, Werkstoffwissenschaften, Ökologie, Anthropologie und Psychologie sind einbezogen. Für die territoriale Zugehörigkeit sind die Staatsangehörigkeit und der auf Dauer angelegte Lebensbereich ausschlaggebende Kriterien.

Die Art der Förderung

Die ausgewählten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erhalten Zuwendungen für einen längerfristigen, zusammenhängenden Aufenthalt an einer renommierten Forschungsstätte außerhalb der bisherigen Arbeitseinrichtung, um dort ein anspruchsvolles, originäres Wissenschaftsprojekt vollständig ausführen zu können. Aufenthalte an mehreren Forschungsstätten sind zulässig, wenn dies der Charakter des Projektes erfordert. Von deutschen Bewerbern wird ein Gastaufenthalt im Ausland erwartet. Junge Wissenschaftler, die ihre Ausbildung in Ostdeutschland erhalten haben, können auch Einrichtungen in den alten Bundesländern Deutschlands als Gastgeber wählen, sollten aber einen längeren Auslandsaufenthalt einbeziehen. Bewerber mit Staatsbürgerschaft der Schweiz oder Österreichs müssen eine Forschungseinrichtung in Deutschland auswählen.

Förderdauer

Die Förderung wird in der Regel über zwei Jahre gewährt, soll zumindest ein Jahr und höchstens drei Jahre betragen.

Rechtliche Voraussetzungen

Das Stipendium begründet kein Arbeits- oder Dienstverhältnis mit der Akademie. Das Stipendium wird in der Erwartung vergeben, daß die Empfänger an der selbst gewählten Forschungsaufgabe mit ganzer Kraft arbeiten.

Stipendiaten unterliegen nicht der gesetzlichen Sozialversicherungspflicht. Jeder Stipendiat hat aber bei Inanspruchnahme des Stipendiums einen ausreichenden Krankenversicherungsschutz selbständig sicherzustellen. Ein Zuschuß zu Versicherungsbeiträgen kann nicht gewährt werden.

Das Stipendium ist unter den Voraussetzungen des **§ 3 Ziffer 44 EStG** steuerfrei. Eine verbindliche Entscheidung trifft in Zweifelsfällen das für den Stipendiaten zuständige Finanzamt.

Von Bewilligungsempfängern wird erwartet, daß die Ergebnisse der Arbeit unter Nennung des Förderkennzeichens und des Zuwendungsgebers veröffentlicht werden. Die Akademie ist aber nicht verpflichtet, Veröffentlichungen finanziell zu unterstützen. In begründeten Ausnahmefällen besteht die Möglichkeit, Druckbeihilfe zu beantragen.

Unsere Förderleistungen

Die Geförderten erhalten während der Gastaufenthalte ein monatliches Stipendium und individuelle Unterstützung bei der Projektausführung durch begrenzte Zuwendungen für Reisen.

Stipendium für deutsche Bewerber

Es orientiert sich an den Sätzen vom Forschungsstudium der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Es enthält ein altersabhängiges monatliches Grundstipendium, das bei einem Lebensalter

- | | |
|------------------------------|-------------|
| – unter 31 Jahren | 1365,00 EUR |
| – von 31 bis unter 35 Jahren | 1416,00 EUR |
| – ab 35 Jahren | 1467,00 EUR |

beträgt. Bei exzellenten Leistungen im Förderverlauf kann es bis um 10% erhöht werden; darüber entscheidet der Vergabeausschuß.

Das Grundstipendium wird bei bestimmten Gegebenheiten durch Zuschläge aufgestockt. Hierzu gehören:

- Ein Verheiratetenzuschlag, falls der Ehepartner nur geringes Arbeitseinkommen hat.
- Ein Kinderbetreuungszuschlag für Wissenschaftlerinnen.
- Ein Auslandszuschlag und unter besonderen Gegebenheiten ein Kaufkraftausgleich.

Der Verheiratetenzuschlag wird verheirateten Stipendiaten in Zeiträumen gewährt, in denen das Brutto-Monatseinkommen des Ehepartners 410,00 EUR nicht überschreitet. Er beträgt monatlich 205,00 EUR.

Wissenschaftlerinnen kann für ihre Kinder, die nicht älter als 12 Jahre sind, auf Antrag ein Kinderbetreuungszuschlag zuerkannt werden. Er beträgt monatlich

- | | |
|---------------------------------------|------------|
| – bei einem Kind | 154,00 EUR |
| – bei zwei Kindern insgesamt | 205,00 EUR |
| – bei drei und mehr Kindern insgesamt | 256,00 EUR |

Beim Bezug von Erziehungsgeld nach dem Bundeserziehungsgeldgesetz wird der Kinderbetreuungszuschlag nicht gewährt. Der Kinderbetreuungszuschlag kann bei besonderer familiärer Belastung auch an männliche Stipendienempfänger vergeben werden (z. B. an alleinerziehende Väter). Die zweckentsprechende Verwendung des Kinderbetreuungszuschlages ist regelmäßig durch Belege nachzuweisen.

Die Höhe des Auslandszuschlags (AZ) wird von den Lebenshaltungskosten am Einsatzort bestimmt. Es wird dabei der Familienstatus sowie eine Begleitung durch Familienangehörige berücksichtigt. Zusätzlich wird mit einem Kaufkraftausgleich (KKA) auf Währungsschwankungen reagiert. Die Vielfalt der zu berücksichtigenden Einflußparameter, von denen die ortsspezifischen vom Auswärtigen Amt aus laufenden Einschätzungen monatlich festgelegt werden, erfordert die jeweils individuelle Berechnung dieser Zuschläge.

Eine Begleitung durch Familienangehörige wird nur berücksichtigt, wenn sie von längerer, zusammenhängender Dauer ist, ein halbes Jahr ist mindestens Voraussetzung. Auslandszuschläge und Kaufkraftausgleich werden ständig den aktuellen Gegebenheiten am Einsatzort angepaßt und können sich somit von Zeit zu Zeit geringfügig ändern.

Stipendium für Bewerber aus Österreich oder der Schweiz

Der gesamte monatliche Stipendienbetrag liegt zwischen 1840,00 und 2250,00 EUR. Die Höhe wird nach individuellen Gegebenheiten vom Vergabeausschuß festgelegt.

Allgemeiner Sachkostenzuschuß

Zusätzlich zum Stipendium werden in begrenztem Umfang Mittel für Sachkosten bereitgestellt und Beihilfen für Reisekosten gewährt. Hierfür steht ein individueller Sachkostenfonds zur Verfügung.

Beihilfen zu Reisekosten können für Tagungsbesuche mit aktiver Teilnahme sowie für projektbedingte Arbeitsaufenthalte gewährt werden. Außerhalb des Sachkostenfonds werden der Stipendiatin/dem Stipendiaten Reisekostenbeihilfen zur einmaligen An- und Rückfahrt zwischen Heimat- und Gastort gewährt, außerdem zur einmaligen Fahrt zwischen Gastinstituten, falls im Förderplan der Aufenthalt an mehreren vorgesehen ist. Bei Reisekostenbeihilfen ist kein Tagegeld für Verpflegungsmehrkosten vorgesehen.

Jede Inanspruchnahme des individuellen Sachkostenfonds erfordert schriftliche Antragstellung mit lückenlosem Ausgabennachweis durch Originalbelege. Die Einhaltung des Sparsamkeitsprinzips ist Bedingung zu jeder Vergabe von Fördermitteln.

Bewerbungsformalitäten

Ein Projektantrag ist von der Kandidatin/dem Kandidaten selbständig anzufertigen. Dieser soll dann

- vom Institutsleiter der/des Bewerbenden oder
- von einem Leopoldina-Mitglied

eingereicht werden. Die Bewerbung ist an den Präsidenten der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina zu richten:

Herrn Prof. Dr. Volker TER MEULEN
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
PF 11 05 43
06019 Halle (Saale)

Steht der interessierte Wissenschaftler zum Zeitpunkt der Antragstellung in keinem Anstellungsverhältnis, so kann er die Bewerbung mit Hinweis darauf selbst einreichen. In diesem Fall sind zwei Referenzen von Hochschullehrern oder Institutionsdirektoren notwendig. Bewerbungen werden laufend entgegengenommen.

Bewerbungsunterlagen

Die Bewerbungsunterlagen sind formlos zu erstellen. Folgende Bewerbungsunterlagen sind erforderlich:

- Anschreiben an den Präsidenten Prof. TER MEULEN vom Bewerber und vom einreichenden Institutsdirektor bzw. Leopoldina-Mitglied. Letzteres soll über die Forschungsbefähigung des Bewerbers informieren und eine Stellungnahme zum vorgesehenen Projekt enthalten. Falls der interessierte Wissenschaftler die Bewerbung selbst einbringt, sollte gleiches aus den beigefügten Referenzen hervorgehen.
- Ein tabellarischer Lebenslauf der Bewerberin/des Bewerbers. Er soll neben Herkunft, Staatsangehörigkeit sowie Familienstand besonders über den Bildungsweg und die beruflichen Etappen informieren. Auch soll das derzeitige Anstellungsverhältnis und dessen Dauer sowie die künftige berufliche Orientierung ausgewiesen werden.

- Eine Skizze des am Gastinstitut zur Ausführung vorgesehenen Projektes (Umfang etwa 5–8 Seiten, ohne Abb.). Hierbei ist nach einem Abriß des zu bearbeitenden Forschungsgebietes und dazu erbrachter eigener Beiträge das wissenschaftliche Vorhaben ausführlich zu beschreiben. Dabei sind die wissenschaftliche Zielstellung, vorgesehene Untersuchungs- oder Lösungsstrategien, der Einsatz von Methoden und Arbeitsmitteln aufzuzeigen. Die Projektskizze sollte so abgefaßt sein, daß einerseits Vertretern der Fachdisziplin eine Vorstellung vom Vorhaben verständlich vermittelt wird, andererseits ein begutachtender Fachspezialist so detaillierte Auskunft über das Projekt erhält, daß er dessen Aktualität, Bedeutung und Erfolgchancen einzuschätzen vermag.
- Ein Arbeitsplan zur Projektausführung, der mit dem künftigen Betreuer abzustimmen ist. Er soll eine Gliederung in Arbeitsetappen zum Erreichen von Teilzielen mit entsprechender Zeitplanung ausweisen. Aus der Planung sollen die beantragte Förderdauer und der vorgesehene Förderbeginn hervorgehen.
- Die Angabe des Gastinstitutes, an dem die Projektausführung vorgesehen ist, und des fachlich betreuenden Wissenschaftlers mit Begründung der getroffenen Wahl.
- Die Zusicherung der Aufnahmebereitschaft vom Institutsleiter der Gasteinrichtung ist im Original beizufügen. Ein Einsatz an mehreren Gasteinrichtungen mit jeweils längerer Aufenthaltsdauer kann beantragt werden, wenn es zur Projektdurchführung oder zum erstrebten Bildungsgang sinnvoll oder unabdinglich ist.
- Kopien von Belegen, die zum Bildungsstand und über wissenschaftliche Befähigungen der Bewerberin/des Bewerbers Auskunft geben. Notwendige Bestandteile sind alle Zeugnisse der Ausbildung ab dem Abitur und andere erworbene Befähigungsbelege sowie erzielte Auszeichnungen. Außerdem können weitere eingebrachte Beurteilungen aus dem Bildungsverlauf oder aus Arbeitsverhältnissen sowie Referenzen von Persönlichkeiten des Wissenschaftslebens bei der Einschätzung des Bewerbers nützlich sein.
- Listen der wissenschaftlichen Publikationen, Patente und Fachvorträge der Bewerberin/des Bewerbers. Die Publikationsliste ist zweckmäßigerweise zu gliedern in: referierte Originalartikel in Fachzeitschriften, Übersichtsartikel, Fachbücher oder Beiträge dazu, Forschungsberichte, Publikationen für Lehre oder Bildung, Abstracts und Vorträge.

Sind Tierversuche vorgesehen, so ist über Tierart, Tieranzahl, Art der Eingriffe, Belastungsgrad und Haltungsbedingungen zu informieren. Wenn bereits eine Bewilligung der zuständigen Behörde vorliegt, genügt die Vorlage einer entsprechenden Kopie. Entsprechendes gilt für Arbeiten mit bedrohten Tierarten.

Kandidatinnen und Kandidaten sollen eine herausragende Forschungsbefähigung überzeugend belegen. Das eigene Forschungsprofil kann durch Publikationen und Vorträge nachgewiesen werden und sollte anhand von zwei bis drei ausgewählten Publikationen verdeutlicht werden. Dissertationen und andere Monographien sollten nur auf ausdrückliche Aufforderung beigelegt werden, bevorzugt werden ein aussagefähiger Auszug oder eine 2–3-seitige Zusammenfassung.

Sollten Originalpublikationen oder Antragsunterlagen nach Abschluß des Verfahrens zurück gewünscht werden, ist ein frankierter Rückumschlag beizulegen.

Es ist nicht erforderlich, den Antrag in vierfacher Kopie zu senden. Dem Original in Papierform (Unterschriften!) kann ein Datenträger mit den Dateien zum Ausdruck beigelegt werden. Diese Dateien können auch per E-Mail eingesandt werden. (Bitte auf die Größe achten und gegebenenfalls stückeln.) Von Farbabbildungen werden allerdings 4 Kopien erbeten. Bei Publikationen kann auf Originale verzichtet werden, wenn diese als Files vorliegen, es sei

denn, es sind umfangreiche Artikel, und sie enthalten notwendige Farbabbildungen. Bevorzugt werden *.doc, *.pdf oder *.rtf-files. Für andere Formate sollte zuvor nachgefragt werden.

Weiteres und kurze Negativliste

Es wird erwartet, daß die Projektleitung unverzüglich über eventuelle Parallelbewerbungen bei anderen Fördereinrichtungen und insbesondere über deren Entscheidungen informiert wird. Die Bewerbung ist im Falle einer anderen Zuerkennung zurückzuziehen. Das Bewerbungsverfahren kann bis zum Entscheid der anderen Fördereinrichtung ausgesetzt werden. Es wird beendet, wenn die Akademie von anderer Seite Kenntnis von diesem Vorgang erhält.

Die Leopoldina-Förderung kommt für Habilitierte aufgrund des erreichten Qualifikationsniveaus und der vorgegebenen Altersgrenze nicht in Betracht. Das Leopoldina-Programm kann außerdem keine Anschlußförderungen im Ausland leisten. Für Interessenten, die mit einem Anstellungs- oder Förderverhältnis im Ausland tätig sind, sind zunächst die Rückkehr und ein halbjähriger Aufenthalt im Heimatland erforderlich, um sich um das Leopoldina-Stipendium bewerben zu können.

Das Förderprogramm kann eine Reihe von Anliegen, die immer wieder herangetragen werden, nicht unterstützen. Um eventuellen Interessenten eine erfolglose Antragstellung zu ersparen, sind im Folgenden noch weitere Anliegen, Bereiche und Institutionen aufgelistet, die prinzipiell von einer Förderung ausgenommen sind:

- Studienförderung;
- Promotionsstipendien;
- Habilitationsstipendien;
- Aufstockung bzw. Ergänzung von Stipendien oder Beihilfen, die von anderer Seite gewährt werden;
- Druckbeihilfen für Publikationen, die nicht im Rahmen einer Leopoldina-Förderung entstanden sind;
- Bereitstellung oder Aufstockung von Institutsetats;
- Teilnahme an Kongressen im In- und Ausland;
- Internationale Kongresse, Tagungen von Gelehrten-Gesellschaften, Ausstellungen;
- Anträge aus Schulen und Fachschulen;
- Anträge aus Volkshochschulen und anderen Einrichtungen der Erwachsenenbildung;
- Anträge aus gemeinnützigen Einrichtungen der Erwachsenenbildung;
- Anträge aus gemeinnützigen Einrichtungen, die nicht unmittelbar wissenschaftliche Zwecke verfolgen;
- karitative Anliegen.

Im Zweifelsfalle sollte vor einer Antragstellung die Akademie kontaktiert werden, um unnötige Arbeit zu ersparen.

Ihr Kontakt für alle Informationen zum Postdoc-Programm:

Dr. Andreas CLAUSING
Förderprogramm-Koordinator
Tel.: +49 345 4723950/51
Fax: +49 345 4723959
E-Mail: stipendium@leopoldina-halle.de
Homepage: <http://www.leopoldina-halle.de/>