



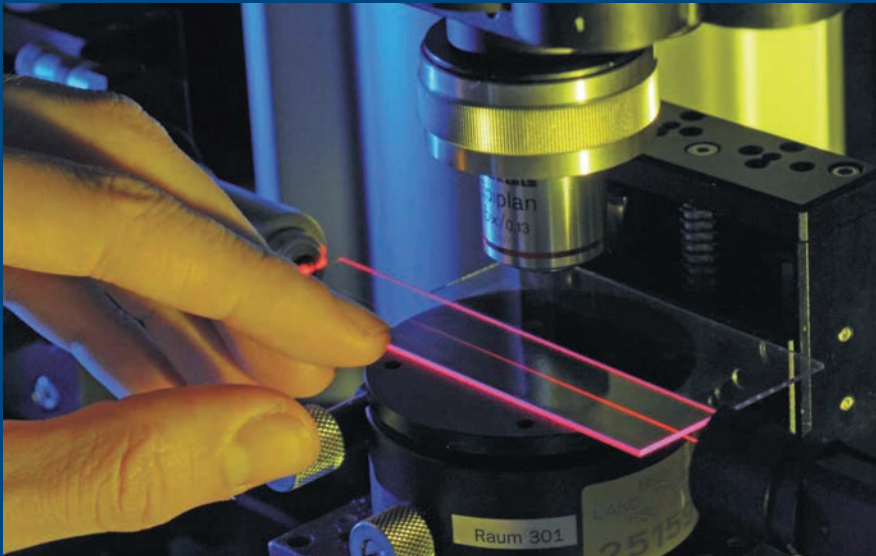
Leopoldina
Nationale Akademie
der Wissenschaften

NOVA ACTA LEOPOLDINA

Neue Folge | Supplementum 26

Ergebnisse des Leopoldina- Förderprogramms VII

Gunnar Berg, Andreas Clausing und Jörg Hacker (Hrsg.)



**Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina –
Nationale Akademie der Wissenschaften, Halle (Saale) 2012**

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

NOVA ACTA LEOPOLDINA

Abhandlungen der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina

Herausgegeben von Jörg HACKER, Präsident der Akademie

NEUE FOLGE

SUPPLEMENTUM

NUMMER 26

Ergebnisse des Leopoldina- Förderprogramms VII

Stipendiaten der Leopoldina in den Jahren 2009–2011

Herausgegeben von:

Gunnar BERG (Halle/Saale)

Vizepräsident der Akademie

Andreas CLAUSING (Halle/Saale)

Förderprogramm-Koordinator

Jörg HACKER (Halle/Saale – Berlin)

Präsident der Akademie

Mit 95 Abbildungen



Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
Nationale Akademie der Wissenschaften, Halle (Saale) 2012
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Redaktion: Dr. Michael KAASCH und Dr. Joachim KAASCH

**Die Schriftenreihe Nova Acta Leopoldina erscheint bei der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft 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 Ministerium für Wissenschaft und Wirtschaft des Landes Sachsen-Anhalt.

Einbandbild:

Fluoreszenz von propagierendem Licht in einem Wellenleiterarray (Quelle: Prof. Dr. Alexander SZAMEIT, Institut für Angewandte Physik, Jena, vgl. S. 161.)

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

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

Die Abkürzung ML hinter dem Namen der Autoren steht für Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina.

Alle Rechte einschließlich des Rechts zur Vervielfältigung, zur Einspeisung in elektronische Systeme sowie der Übersetzung vorbehalten. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne ausdrückliche Genehmigung der Akademie unzulässig und strafbar.

© 2012 Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e. V. – Nationale Akademie der Wissenschaften
Postadresse: Jägerberg 1, 06108 Halle (Saale), Postfachadresse: 110543, 06019 Halle (Saale)
Hausadresse der Redaktion: Emil-Abderhalden-Straße 37, 06108 Halle (Saale)
Tel.: +49 345 47239134, Fax: +49 345 47239139,
Herausgeber: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Jörg HACKER, Präsident der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina –
Nationale Akademie der Wissenschaften
Printed in Germany 2012
Gesamtherstellung: Druck-Zuck GmbH Halle (Saale)
ISBN: 978-3-8047-3061-8
ISSN: 0369-4771
Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.

Inhalt

BERG, Gunnar: Geleitwort	7
CLAUSING, Andreas: Das Förderprogramm zwischen 2009 und 2011	11
Stipendiaten und ihre Projekte im Zeitraum von 2009 bis 2011	17
Hinweise zur Antragstellung für ein Leopoldina-Postdoc-Stipendium	177

Geleitwort

Gunnar BERG ML (Halle/Saale)
Vizepräsident der Akademie

November 2012

Das Leopoldina-Förderprogramm für junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler hat sich zu einem erfolgreichen Instrument des Auf- und Ausbaus internationaler Kontakte entwickelt. Für Personen mit dem Lebensmittelpunkt in Deutschland, die einen Auslandsaufenthalt anstreben, sowie für österreichische und schweizerische Wissenschaftler, die zu einem Forschungsaufenthalt an ein deutsches Laboratorium gehen wollen, besteht die Möglichkeit, das durch das Förderprogramm finanzieren zu lassen. Im Jahre 1996 als Projekt durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) in Trägerschaft der Leopoldina eingerichtet und jährlich fortgeschrieben, wurde es 2009 dankenswerterweise institutionalisiert und ist seitdem Bestandteil des vom BMBF und vom Land Sachsen-Anhalt getragenen Haushalts der Akademie.

Selbstverständlich wurde und wird das Programm seit Beginn wesentlich von Präsidium und Geschäftsstelle der Akademie unterstützt – Präsident und Generalsekretärin sei beispielhaft dafür gedankt –; das für Qualität, Kontinuität und Wahrung des Niveaus verantwortliche Gremium ist aber das Vergabekomitee, und es sind die zahlreichen Gutachter, die sich ehrenamtlich zur Verfügung stellen und in der Regel auch in kurzer Zeit aussagekräftige Gutachten liefern, die es dem Komitee erst ermöglichen, eine sachgemäße und gut begründete Auswahl zu treffen. Es sei allen Beteiligten für ihre aufwendige und sorgfältige Mitarbeit gedankt. Tatsächlich ist eine strenge Auswahl notwendig, da die Anzahl der qualitativ sehr hochwertigen Anträge die finanziellen Möglichkeiten der Förderung weit übersteigt. So erreichten von insgesamt 99 Bewerbungen im Jahr 2010 52 Anträge die Entscheidungsrunde im Auswahlkomitee, davon wurden 23 als mit „höchster Priorität“ zu fördernde bewertet, von denen aber tatsächlich nur 20 Anträge bewilligt werden konnten. Im Jahr 2011 waren insgesamt 88 Bewerbungen eingegangen, 71 erreichten die Bewertungsrunde, davon wurden 40 mit „höchste Priorität“ eingeschätzt, aber davon nur 26 bewilligt. Für 2012 sehen die bisher vorliegenden Zahlen ähnlich aus. Man kann also von einer durchschnittlichen Förderquote bezogen auf alle Bewerbungen und den Förderzeitraum 2003 bis 2011 betrachtet von etwa 20 % sprechen, und selbst von denen, die entsprechend den strengen wissenschaftlichen Kriterien mit „höchster Priorität“ eingestuft wurden, konnten nur etwa 65 % bewilligt werden – ein Anreiz, bei den Geldgebern dafür zu werben, die Zuwendung für diesen Zweck der Nachwuchsförderung zu erhöhen. Denn es kann auch gezeigt werden, dass die von der Leopoldina geförderten

Aufenthalte in der Regel tatsächlich das angestrebte Ziel erreichen, nämlich zum einen die wissenschaftliche Erfahrung und Leistungsfähigkeit der Geförderten deutlich zu erhöhen – nicht nur dadurch, dass sie in renommierten Forschungseinrichtungen neue Geräte, Verfahren und Ideen kennenlernen, sondern auch dadurch, dass sie die neu gewonnenen Ergebnisse in guten Fachzeitschriften publizieren – und dass es zum anderen einer großen Anzahl von ihnen gelingt, nach dem Auslandsaufenthalt in Deutschland ihre wissenschaftliche Karriere fortzusetzen, sei es durch Leitung einer Nachwuchsforschergruppe, durch Besetzung einer Heisenberg- oder Nöther-Professur oder – natürlich das letztlich angestrebte Ziel – durch Eringung einer Lebenszeit-Professur. Exakte Zahlen liegen hier allerdings nicht vor, aber allein die Tatsache, dass von 37 ehemals Geförderten bekannt geworden ist, dass sie mittlerweile eine Professur besetzen, und dass sich 19 weitere habilitiert haben und als Privatdozenten tätig sind, kann sicher als Erfolg gewertet werden.

Dem traditionellen Profil der Leopoldina entsprechend, kamen alle Geförderten bisher aus den Naturwissenschaften und aus der Medizin. Doch seitdem in der Akademie seit Ende der 1990er Jahre auch Geistes- und Sozialwissenschaften in Form der Sektionen Wissenschaftstheorie, Psychologie und Kognitionswissenschaften, Ökonomik und Empirische Sozialwissenschaften (alle gegründet 1998) sowie Kulturwissenschaften (gegründet 2003), vertreten sind – eine relativ kleine Sektion Wissenschafts- und Medizingeschichte existiert bereits seit 1932 –, sind selbstverständlich auch Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen aus diesen Fachgebieten antragsberechtigt. Sie werden aufgefordert, sich zu bewerben, dabei allerdings beachtend, dass es sich um die Förderung eines Auslandsaufenthaltes handelt, was bedeutet, dass es auch darum geht, die Wahl des Gastinstitutes zu begründen, d. h. nachvollziehbar darzustellen, warum der Aufenthalt gerade an dem gewünschten Institut für das Projekt förderlich ist.

Der Gründungsvorsitzende des Auswahlkomitees, Prof. Dr. Alfred SCHELLENBERGER ML, seinerzeitiger Vizepräsident der Leopoldina, und sein Amtsnachfolger Prof. Dr. Gunter FISCHER ML haben es während ihrer Amtszeit verstanden, das Programm qualitativ so zu entwickeln, dass es zu einem begehrten Förderinstrument für junge Wissenschaftler geworden ist. Das betrifft sowohl den Umfang – nach einer Statistik von DAAD und HIS für das Jahr 2010 („Wissenschaft weltweit 2012“) liegt das Leopoldina-Förderprogramm, gemessen an der Zahl der Geförderten, im Reigen aller deutscher Stiftungen, die Auslandsaufenthalte unterstützen, hinter den ‚großen‘ Förderorganisationen wie DAAD, DFG und Leibniz-Gemeinschaft im oberen Mittelfeld, wichtiger aber noch ist die Wertschätzung – in der Regel ziehen bei Parallelanträgen die Begünstigten eine Zuerkennung durch die Leopoldina der anderer Institutionen vor. Nicht unwesentlich war dafür – neben der Reputation eines Stipendiums von der Nationalen Akademie der Wissenschaften – sicher auch die Tatsache, dass es Professor FISCHER gelungen ist, die Zeit zwischen Eingehen des Antrags und Entscheidung im Auswahlkomitee – unter engagierter Mitwirkung der Gutachter – so zu verkürzen, dass lange Wartezeiten, die gerade in dieser Phase der wissenschaftlichen Karriere besonders belastend sind, möglichst vermieden werden. Diese Strategie wird natürlich fortgesetzt werden.

Gegen Ende der erwähnten projektbezogenen Förderphase wurden weitere Elemente zur Verbesserung des Programmes entwickelt, die nicht zuletzt zur Verstetigung beigetragen haben. Dazu gehört zum einen, dass in gut begründeten und aussichtsreich erscheinenden Fällen – selbstverständlich einen hervorragenden wissenschaftlichen Ertrag des Forschungsaufenthaltes als Grundbedingung voraussetzend – auch Rückkehrer-Stipendien gewährt werden können, die die Möglichkeit bieten, durch einen Anschlussaufenthalt in einer deutschen Einrichtung die Voraussetzungen zur Fortsetzung der wissenschaftlichen Karriere in Deutschland zu verbessern – der Erfolg der ersten unter dieser Prämisse gewährten Förderungen bestätigt die Sinnhaftigkeit dieses Förderinstruments. Ein weiterer Programmpunkt, der aufgenommen

wurde, betrifft das Angebot an die Geförderten, einen Mentor bzw. eine Mentorin zu wählen, die zum einen die wissenschaftliche Arbeit durch einen Gedankenaustausch anregen und befördern können, die aber zum anderen besonders unterstützend wirken, indem sie bei wissenschaftsorganisatorischen und persönliche Umstände betreffenden Fragen und anstehenden Entscheidungen hilfreich zur Verfügung stehen und beratend wirken. Dieses Programm, das selbstverständlich nur dann wirksam wird, wenn ein Stipendiat das wünscht und ein Mentor sich bereit erklärt, diese Aufgabe zu übernehmen, ist gerade erst angelaufen, so dass noch keine Erfahrungen vorliegen. Man kann aber erwarten, dass es sich bei gut ausgewählten Paar-Beziehungen bewähren wird, so dass wir hoffen, dass sich viele Leopoldina-Mitglieder angesprochen fühlen und im Fall, dass einer der Stipendiaten auf sie zukommt, bereit sind, die Mentorschaft zu übernehmen.

Es ist guter Brauch, auch schon von Professor FISCHER etabliert und mit viel Enthusiasmus und Einsatz von Programmkoordinator Dr. Andreas CLAUSING vorbereitet, dass sich in regelmäßigen Abständen ehemalige Stipendiaten treffen, um Ergebnisse miteinander auszutauschen, besonders aber, um sich persönlich kennenzulernen – schon manch fruchtbare Kooperation über Fachgrenzen hinweg ist bei solch eher zufälligen Treffen außerhalb der eigenen Spezialtagungen, deren Bedeutung natürlich unbestritten ist, zustande gekommen. Wir wünschen auch dieser Tagung außer einem lebhaften Meinungsaustausch die eine oder andere weiterführende Begegnung, vielleicht sogar die Anregung zu einer zündenden Idee für die eigene Tätigkeit.

Nach erfolgreichem Abschluss der Arbeit in den Gastlabors gehören alle Stipendiaten zu den Alumni des Leopoldina-Förderprogramms und werden fortlaufend über gewisse Aktivitäten der Akademie informiert. Es besteht aber die Möglichkeit, eine noch engere Verbindung einzugehen: Als Mitglied des „Leopoldina Akademie Freundeskreises e. V.“ gehören sie auch institutionell zum Kreis der Leopoldina-Sympathisanten – und werden natürlich umfanglich und vielfältig über die weitgefächerten Aktivitäten der Akademie informiert und zu vielen interessanten Veranstaltungen eingeladen. Es bedarf nur der Ausfüllung des Aufnahmeantrags!

Es sei allen sehr herzlich gedankt, die dieses erfolgreiche Projekt auf den Weg gebracht, es ständig wohlwollend begleitet und aktiv mitgearbeitet haben: selbstverständlich dem Präsidium, insbesondere dem jeweiligen Präsidenten, der Geschäftsstelle unter der Generalsekretärin, allen Mitgliedern des Auswahlkomitees für die engagierte, zeitaufwendige Mitwirkung, insbesondere dem Gründungsvorsitzenden, Prof. Dr. Alfred SCHELLENBERGER, und seinem Nachfolger, Prof. Dr. Gunter FISCHER, sowie dem Projektkoordinator, Dr. Andreas CLAUSING, auf dem naturgemäß das Gros der Arbeit lastet und nicht zuletzt den Geldgebern, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und dem Ministerium für Wissenschaft und Wirtschaft des Landes Sachsen-Anhalt.

Die Beiträge ehemaliger Stipendiaten im Rahmen des Leopoldina-Alumni-Kolloquiums sind ein Spiegel des Erfolgs dieses Förderprogramms der vergangenen Jahre, es möge aber zugleich Ansporn sein, in den kommenden Jahren in diesem Sinn weiter zu arbeiten.

Prof. Dr. Dr.-Ing. Gunnar BERG
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
Nationale Akademie der Wissenschaften
PF 11 05 43
06019 Halle (Saale)
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 345 47239889
Fax: +49 345 47239919
E-Mail: gunnar.berg@physik.uni-halle.de

Das Förderprogramm zwischen 2009 und 2011

Andreas CLAUSING (Halle/Saale)

Der vorliegende Band „Ergebnisse des Leopoldina Förderprogramms VII“ stellt in einem Überblick Personen und Projekte vor, die im Leopoldina-Förderprogramm seit dem sechsten Treffen Ehemaliger im November 2008 durch die Leopoldina überwiegend mit Postdoc-Stipendien unterstützt wurden oder spätestens zur Jahresmitte 2011 die Förderung angetreten haben. Die vorgestellten Projekte der in diesem Zeitraum geförderten Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler gewähren einen Einblick in die große Vielfalt der Disziplinen, die erzielten Forschungsergebnisse und die geförderten Personen.

Programm und Förderung

Das Leopoldina-Förderprogramm hat sich als eigenständiges Programm neben den großen deutschen Wissenschaftsorganisationen erfolgreich konsolidiert. Es hat seine Position als Bindeglied zwischen der Akademie und dem Wissenschaftsnachwuchs in Deutschland, und damit zur kommenden Generation der wissenschaftlichen Gesellschaft, gefestigt. Mit dem Jahr 2009 konnte das Förderprogramm institutionalisiert und aus dem vorherigen Projektstatus in den Haushalt der Akademie eingestellt werden. Als „Förderprogramm 2009plus“ ist es um einige Elemente erweitert worden. Die Verstetigung der Förderung ist dank der Zuwendungen durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung und das Ministerium für Wissenschaft und Wirtschaft Sachsen-Anhalt ermöglicht worden. Die Akademie kann so weiterhin Stipendien an herausragende junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vergeben und leistet einen Beitrag zur Nachwuchsförderung in Deutschland. Seit Beginn der Postdoc-Förderung im Jahr 1997 konnten im Rahmen des Förderprogramms bereits annähernd 300 Forscherinnen und Forscher unterstützt werden, mit dem Vorläuferprogramm sind es bereits über 400 geförderte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler.

Die Präsidenten Professor Dr. Volker TER MEULEN ML und sein Nachfolger Professor Dr. Jörg HACKER ML sowie die Generalsekretärin Professor Dr. Jutta SCHNITZER-UNGEFUG waren im genannten Zeitraum für die Projektleitung verantwortlich. Bis zum Herbst 2010 lag der Vorsitz der Vergabekommission in den Händen des Vizepräsidenten Gunter S. FISCHER ML als Beauftragter des Präsidiums für das Förderprogramm. Vizepräsident Gunnar BERG ML hat diese Aufgabe dann vom Präsidium übertragen bekommen. Die Aufgabe des Förderprogramm-Koordinators nimmt seit dem Jahr 2003 Dr. Andreas Clausing wahr.

Das Programm besteht aktuell aus vier Elementen: dem Leopoldina-Postdoc-Stipendium als Basis, der Nachförderung nach Ablauf des regulären Förderzeitraumes, dem neu hinzugekommenen Rückkehrer-Stipendium und einem ergänzenden Mentoring-Programm.

Die Postdoc-Stipendien werden durch den Leopoldina-Vergabeausschuss vergeben und die Zuerkennungen unter Berücksichtigung extern angeforderter Stellungnahmen ausgesprochen. Der Ausschuss besteht aus Mitgliedern der Akademie, welche die unterschiedlichen Disziplinen der eingehenden Anträge repräsentieren und auch aufgrund eigener Expertise fachlich beurteilen können. In den Jahren 2009 bis 2011 fanden jeweils vier Vergabesitzungen in etwa vierteljährlichem Abstand statt. Um die Entscheidungsfindung zu den Bewerbungen zu unterstützen, wurden etwa 600 Fachgutachten in diesem Zeitraum angefordert. Bewerber mit förderwürdigen Anträgen können meist nach einer Bearbeitungszeit von etwa drei bis vier Monaten nach Antragseingang mit einem Bescheid rechnen. Die Bearbeitungsgeschwindigkeit konnte damit hoch gehalten werden, und Bewilligungen können in der Regel gegenüber konkurrierenden Programmen schneller ausgesprochen werden.

Die Haushaltsmittel erlauben derzeit eine ganzjährige Förderung von bis zu 40 Personen. Mit den Zuwendungen wird versucht diese Zahl beizubehalten, sofern die Vergabekommission und die externen Gutachter von der Qualität der eingereichten Anträge und der Qualifikation der Antragsteller überzeugt sind. Von den vorgelegten Anträgen, die die Kommission überzeugt haben, wurden die Projekte der in diesem Band zusammengestellten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zwischen 2009 und 2011 unterstützt. Das Postdoc-Stipendium wird weiterhin in der Regel für eine Dauer von zwei Jahren vergeben, in Ausnahmefällen sind projekt- oder familiär bedingte Verlängerungen möglich.

Die Nachförderung beginnt mit Ablauf des regulären Förderzeitraums und dauert fünf Jahre. In diesem Zeitraum können Ehemalige mit Sachmitteln in begrenztem Umfang unterstützt werden. Mit dieser persönlichen Nachbetreuung mit Sach- und Reisebeihilfen können ehemalige Stipendiaten beispielsweise den Kontakt zum Gastinstitut aufrechterhalten oder Ergebnisse aus der Postdoc-Förderung bei Tagungen und Kongressen vorstellen.

Das Rückkehrer-Stipendium ist für ausgewählte exzellente Stipendiaten der Leopoldina vorgesehen, die erfolgreich durchgeführte Projekte vorweisen können. Bei ihrer Rückkehr nach Deutschland soll es den Stipendiaten die Wiedereingliederung in die deutsche Wissenschaft erleichtern helfen. Dazu wird eine zeitlich begrenzte Überbrückung bis zu einem längerfristigen Arbeitsverhältnis gewährt. Im Bewilligungszeitraum soll die eigene berufliche Entwicklung durch Antragschreiben und Mitteleinwerbung vorangetrieben werden.

Im Mentoring-Programm stehen fachlich nahestehende Mitglieder der Akademie für eine Betreuung der geförderten Stipendiatinnen und Stipendiaten im Ausland sowie für die Rückkehrer als Mentoren zur Verfügung. Die Mentoren sind durch individuelle Beratung und Hinweise auf Kontaktpersonen an Instituten und in der Industrie mittel- und unmittelbar behilflich und können die weitere berufliche Entwicklung unterstützen.

Stipendiaten und Projekte

Bei Programmbeginn waren 29% der Geförderten Frauen (bei 38% Bewerberanteil). Seit 2009 hat sich der Anteil der Frauen in der Förderung auf durchschnittlich 34% erhöht, wobei der Anteil an den Bewerbungen bei 30% liegt.

Der größte Teil der geförderten Stipendiaten befindet sich weiterhin an Forschungsrichtungen in Übersee (zwischen 70 und 75%), die übrigen Personen hielten sich in europäischen Staaten auf. Die USA und Kanada führen nach wie vor die Liste der meist gefrag-

ten Länder für Postdoc-Projekte mit 60 bis 65 % an. Als andere Arbeitsorte wurden darüber hinaus Institutionen in Israel, Australien, Neuseeland und Südafrika ausgewählt. Innerhalb Europas sind vor allem Großbritannien, die Schweiz und Frankreich mit unterschiedlichen Standorten attraktiv, wobei die jeweiligen Anteile zwischen 6 und 10 % schwanken. Institute in Belgien, Dänemark, den Niederlanden, Spanien und Ungarn waren gelegentlich ebenfalls Ziel des Interesses.

Die beantragten Projekte stammen überwiegend aus den Naturwissenschaften und der Medizin. Häufiger sind dabei Projekte aus Teildisziplinen vertreten, die vielfach die klassischen Sektionen der Leopoldina repräsentieren: Astronomie/Astrophysik, Physik, Biophysik, Biochemie, Organische Chemie, Anorganische Chemie, Physikalische Chemie, Geowissenschaften, Ökologie, Theoretische Biologie, Evolutionsbiologie, Molekular- / Zellbiologie, Mikrobiologie, Immunologie/Infektionsbiologie, Pharmakologie, Humanmedizin [mit: Human-genetik, Neurowissenschaften, Innere Medizin, Endokrinologie, Oto-Rhino-Laryngologie]. Im langfristigen Mittel wurden gefördert: 75 % Naturwissenschaftler aller Bereiche und 25 % Mediziner im engeren Sinne, d. h. Humanmediziner, die überwiegend klinisch tätig sind.

Die Option für Nachwuchswissenschaftler aus den Leopoldina-Stammländern Schweiz und Österreich wird weiterhin äußerst selten genutzt. Für Bewerber fehlt aufgrund der Beschränkung auf den Gastort Deutschland meistens der Anreiz sich zu bewerben. Ausnahmen bilden gelegentlich Personen beider Nationalitäten, deren Lebensmittelpunkt sich seit langem, zumindest aber seit Beginn ihrer wissenschaftlichen Laufbahn, in Deutschland befindet und die somit wie Deutsche berücksichtigt werden.

Die Umsetzung der Projekte an den Gasteinrichtungen verläuft mehrheitlich unproblematisch. Der Stipendienverlauf ist wissenschaftlich bedingt immer auch extern beeinflusst, so dass sich immer wieder Abweichungen im Arbeitsplan oder Änderungen des Projektziels ergeben. Zum einen präsentieren konkurrierende Arbeitsgruppen Ergebnisse, die im Projektverlauf erarbeitet werden sollten, zum anderen verlaufen Versuche nicht immer wie geplant. Daraus kann sich die Notwendigkeit ergeben laufende Projekte zu verlängern oder aber die gewählte Zielsetzung zu verändern.

Rückkehr und Bilanz

Nach Meinung der Stipendiaten haben sich die Möglichkeiten für eine erfolgreiche Arbeitsaufnahme nach der Rückkehr nach Deutschland in den zurückliegenden Jahren verbessert. Die unterschiedlichen Initiativen der verschiedenen fördernden, deutschen Organisationen haben sich dahingehend positiv ausgewirkt. Die Rückkehr nach Deutschland erfolgt seitdem in der Regel schneller als in den vorherigen Jahren. Aus dem europäischen Ausland und Übersee im weiteren Sinne kehrt die überwiegende Zahl der Stipendiaten nach Abschluss der Förderung zügig nach Deutschland zurück. Von den USA her erfolgt die Rückkehr eher verzögert, da viele Gastgeber weiterhin daran interessiert sind, bewährten Stipendiaten auch ein drittes Projektjahr im jeweiligen Labor zu ermöglichen. Bei entsprechender Bewährung und Ergebnissen ist eine Finanzierung am bisherigen Gastinstitut unter Umständen auch für längere Zeiträume möglich. Positiv betrachtet kann dies auch als ein Beleg für die Qualität der von der Akademie ausgewählten Kandidaten gewertet werden. Problematisch bleibt dabei weiterhin, dass mit zunehmender Dauer des Auslandsaufenthaltes der Wiedereinstieg in die deutsche Wissenschaftslandschaft schwieriger wird.

Um dem entgegen zu wirken, nehmen seit einigen Jahren auch Leopoldina-Stipendiaten, wie Stipendiaten anderer deutscher Förderorganisationen in den USA, an den „Treffen

deutscher Nachwuchswissenschaftler in Nordamerika“ teil. Diese werden federführend von GAIN (*German Academic International Network*) organisiert in jährlichem Wechsel an der West- oder Ostküste durchgeführt. Der GAIN-Kongress hat es sich zur Aufgabe gemacht, deutschen Stipendiaten in den USA die Möglichkeiten aufzuzeigen, die für eine Rückkehr nach Deutschland bestehen. Bei den Veranstaltungen treffen sich Wissenschaftler und deutsche Wissenschaftsförderer. Informationen zu Karriereperspektiven in Deutschland werden ausgetauscht und über Wege der Rückkehr berichtet.

Eine erfolgreiche Rückkehr basiert in der Regel auf dem aktiven Kontakthalten zum Heimatinstitut oder generell nach Deutschland, etwa durch den Besuch von Fachtagungen und Konferenzen. Im Förderprogramm 2009plus wird daher auch die Möglichkeit eingeräumt, eine Reisebeihilfe zur Knüpfung oder Intensivierung wissenschaftlicher Kontakte in Deutschland zu beantragen. Diese kann zur aktiven Teilnahme an einer Tagung/einem Kongress, zu einem Schwerpunktkolloquium, zu einer Vortragsreise, zu einer Vorstellungsreise in Deutschland (soweit die Kosten nicht von der einladenden Stelle getragen werden) oder zur Aufnahme oder Pflege wissenschaftlicher Kontakte in Deutschland genutzt werden.

Die angebotenen Stellen in Deutschland, die von ehemaligen Stipendiaten besetzt werden, sind derzeit in der Regel befristete Projektstellen, Juniorprofessuren und Gruppenleiterpositionen. Letztere werden seit einigen Jahren zunehmend im Rahmen des Emmy-Noether-Programms der DFG gefördert, was für die Qualität der Leopoldina-Stipendiaten und ihrer Arbeit spricht. Ausschließlich im medizinischen Bereich stehen nach einer Rückkehr auch häufiger permanente Arbeitsplätze zur Verfügung, oftmals nach vorheriger Beurlaubung zum Zwecke des Projekts. Einzelne Stipendiaten nehmen weiterhin Tätigkeiten in der Industrie auf. Zuletzt wurden auch immer wieder Lecturer-Positionen an Universitäten Großbritanniens angetreten.

Gelegenheiten, das geförderte Projekt vorzeitig zu beenden und einer Arbeit in Deutschland nachzugehen, werden ebenfalls jährlich von einigen Stipendiaten genutzt. Sie beenden die Förderung durch die Akademie entsprechend vorzeitig.

Mit größerem zeitlichen Abstand zur Förderung haben inzwischen aber auch zahlreiche Ehemalige nun permanente Stellen besetzen können. Das Ziel des Leopoldina-Förderprogramms, ausgezeichnete Wissenschaftler im Ausland zu qualifizieren und dann für Stellen in Deutschland attraktiv zu machen, lässt sich somit zunehmend als erfolgreich werten. Von den ehemaligen Stipendiaten des Leopoldina-Förderprogramms waren am Jahresende 2011 über 40 als Professoren und Juniorprofessoren, mindestens 15 als Associate und Assistant Professors oder Lecturer, mehr als 20 als Privat- und Hochschuldozenten (mit abgeschlossener Habilitation) und über 20 als Nachwuchsgruppenleiter beschäftigt. Einige Ehemalige qualifizieren sich im Emmy-Noether-Programm der DFG und mit dem Liebig-Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie weiter.

Weitere ehemalige Stipendiaten haben eigene Firmen gegründet oder bekleiden Positionen in der Industrie wie etwa als Produkt- oder Projektmanager, als Chief Scientific Officer und als Associate Director oder sind im Bereich Forschung & Entwicklung der Industrie tätig.

Aktuelle Mitteilungen ergänzen kontinuierlich die Informationen über die Aktivitäten der Geförderten. Ein zusammenfassender Bericht zum Leopoldina-Förderprogramm ist im regelmäßig erscheinenden Jahrbuch der Akademie enthalten. Neuzulassungen und Neuigkeiten werden fortlaufend im Newsletter der Akademie „Leopoldina Aktuell“ veröffentlicht, der kostenlos über die Internetseite der Leopoldina zu beziehen ist. Weitere Informationen sind auf der Homepage der Akademie ebenfalls über das Internet verfügbar. Diese Plattform kann aufgrund der allgemeinen Aktivitäten der Akademie ehemaligen Stipendiaten nützlich sein, die sich noch in einer Orientierungs- oder Weiterqualifikationsphase befinden. Leopoldina-

Stipendiaten können an der Leopoldina-Jahresversammlung sowie an Tagungen und anderen Veranstaltungen teilnehmen, die von der Akademie ausgerichtet werden. Wenn sie die Leopoldina unterstützen möchten, können sie dem Freundeskreis der Akademie beitreten.

Alle Aktivitäten der vergangenen 20 Jahre wären ohne vielfältige Unterstützung von außerhalb und innerhalb der Akademie nicht möglich gewesen. An vorderster Stelle ist deshalb dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) zu danken. Es unterstützte den Aufbau der Nachwuchsförderung in der Akademie zwischen 1991 und 1996. Zuwendungen für das Förderprogramm gestatteten die Weiterführung mit neuer Zielsetzung im Rahmen einer Projektbindung von 1996 bis in das Jahr 2008. Mit der Ernennung der Leopoldina zur Nationalen Akademie der Wissenschaften wurde das Förderprogramm verstetigt und in den Haushalt der Akademie integriert. Seit dieser Institutionalisierung des Förderprogramms im Jahr 2009 ist neben dem BMBF auch das Ministerium für Wissenschaft und Wirtschaft des Landes Sachsen-Anhalt an der Finanzierung des Programms beteiligt. Auch ihm sei an dieser Stelle für Unterstützung des Ziels der Akademie gedankt, besonders herausragende junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auszuwählen und zu fördern, die einmal die zukünftige Forschergeneration am Wissenschaftsstandort Deutschland bilden können.

Besonderer Dank gebührt auch den Präsidenten der Leopoldina, Prof. Benno PARTHIER, Prof. Volker TER MEULEN und Prof. Jörg HACKER, die der Nachwuchsförderung immer einen hohen Stellenwert beimaßen und, durch das jeweilige Präsidium der Akademie unterstützt, die Fortführung ermöglichten. Ein ebenso herzlicher Dank gilt den vom Präsidium bestimmten Vizepräsidenten Prof. Alfred SCHELLENBERGER, Prof. Gunter S. FISCHER und Prof. Gunnar BERG und der Generalsekretärin Prof. Jutta SCHNITZER-UNGEFUG, die sich als dauernde Ansprechpartner fortwährend für das Programm einsetzten.

Die Etablierung des Programms wäre ohne die permanente Mitwirkung von Leopoldina-Mitgliedern und anderen Fachwissenschaftlern nicht denkbar. Die abschließende Beurteilung der Antragsteller und der Anträge ist ohne die Unterstützung durch externe Wissenschaftler und die von ihnen erstellten Fachgutachten nicht möglich. Allen beteiligten Gutachtern sei deshalb sehr herzlich für ihre geleistete Arbeit gedankt. Die Förderung herausragender „Nachwuchswissenschaftler“ kann nur mit ihrer Hilfe erfolgreich fortgesetzt werden.

PD Dr. Andreas CLAUSING
Förderprogramm-Koordinator
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
Nationale Akademie der Wissenschaften
PF 11 05 43
06019 Halle (Saale)
Bundesrepublik Deutschland
Tel.: +49 345 47239150
Fax: +49 345 47239139
E-Mail: stipendium@leopoldina.org
Homepage: <http://www.leopoldina.org/>

Stipendiaten und ihre Projekte im Zeitraum 2009 bis 2011

Nachfolgend werden diejenigen Stipendiatinnen und Stipendiaten vorgestellt, die von der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina im Zeitraum zwischen den Jahren 2009 und 2011 gefördert wurden und bis zum Juni 2011 die Förderung angetreten haben. In kurzgefasster werden Informationen zu den geförderten Personen, Ihren geplanten, begonnenen oder abgeschlossenen Projekten aufgeführt und damit ein Überblick über die disziplinäre Vielfalt der Geförderten geboten. (Die Anordnung erfolgt nach den Nachnamen in alphabetischer Reihenfolge.)

ARNOLD, Cord L.	19	JANUSZEWSKI, Fabian	85
BACIA, Kirsten	21	KAUTZ, Stefanie	87
BAHLMANN, Jörg	24	KIRCHMANN, Marius	88
BARTELS, Sebastian	25	KLENK, Christoph	89
BIEHS, Svend-Age.....	28	KÖCKRITZ-BLICKWEDE, Maren VON	90
BORELL, Ester	29	KORTH, Martin	93
BÖTTCHER, Thomas	31	KRESS, Holger	94
BURRÉ, Jacqueline	33	KUNZ, Anne	97
BUSSE, Laura	36	KUTIK, Stephan	98
CADENBACH, Thomas Spyros	39	LAMMEL, Stephan	99
DANIEL, Carolin	40	LIGGES, Manuel	102
DECKER, Michael	42	MANEGOLD, Albrecht	104
DELIUS, Max VON	45	MAYER, Sabine	107
EDLICH, Frank	48	MEERMANN, Björn	108
ESSER, Birgit	50	MENZE, Björn	111
FEHRENBACHER, Nicole	51	MÖBIUS, Wolfram	113
FEIGE, Matthias J.	53	NÜRNBERGER, Patrick	115
FISCHER, Felix Rauol	55	PAGEL, Kevin	118
FRANZ, Adam W.	57	PANNEK, Jürgen	121
FREUND, Nadja	59	PAULS, Steffen U.	122
GEROLD, Gisa	61	RASTELLI, Julia	125
GORYNIA, Sabine	63	REINER, Thomas	127
GROSS, Patrick	66	RESCHKE, Markus	130
GROSSMANN, Tom	68	ROTH, Anke Gundula	133
HANSES, Frank	69	RÜHR, Nadine K.	136
HAUER, Julia	71	RÜTING, Felix	139
HAUTMANN, Stefanie	74	SCHNEGGENBURGER, Philipp Erik	142
HELWIG, Michael	77	SCHNEIDER, Marc	146
HERETSCH, Philipp M.	78	SCHREIBER, Frank	148
HOFMANN, Silke	80	SCHULZ, Christian	149
HUTTEN, Saskia	82	SEIFFERT, Sebastian	151

SELHUBER-UNKEL, Christine	153	VOIGT, Philipp	166
SEWALD, Xaver	155	XIANG-GRÜSS, Meng	168
STAIB, Peter	156	ZIENAU, Jan	170
STEGMANN, Sylvia	158	ZÖLLNER, Sascha	172
SZAMEIT, Alexander.....	161	ZWEIG, Katharina	174
TAUTZ, Robert C.	164		

Dr. rer. nat. Cord L. Arnold

(BMBF-LPD 9901/8-181)

Born 1977. Cord ARNOLD received his degree in Physics from the Gottfried Wilhelm Leibniz University of Hannover (Germany) in 2003. He started his scientific career at the Laser Zentrum Hannover e. V. with his diploma and subsequent Ph.D. thesis about femtosecond laser manipulation of biological material. In the following, he was a Leopoldina postdoc fellow at Laboratoire d'Optique Appliquée, École Polytechnique, Paris (France), investigating the compression of energetic laser pulses to the few-cycle regime from 2008 to 2010. In 2010 Cord ARNOLD joined Lund University (Sweden) as postdoctoral researcher in the field of attosecond pump-probe spectroscopy. Since 2011 he is Research Associate in Lund.



Project:

Joint Experimental and Numerical Approach to the Controlled Generation of Near Single-Cycle Laser Pulses

The main project of the Leopoldina postdoc fellowship at Laboratoire d'Optique Appliquée focused on the compression of ultrashort laser pulses to the few-cycle regime as a source for energetic sub-10 fs laser pulses. Two well-established methods are commonly applied to spectrally broaden laser pulses for subsequent compression: self-phase modulation in noble gas-filled hollow capillaries or self-guided propagation in a noble gas atmosphere; both followed by compression with chirped mirrors. Both schemes have proven very successful to achieve pulse duration in the few- to single-cycle regime. However, pulse energy significantly increasing 1 mJ was demonstrated for neither of the two.

In order to overcome the intrinsic pulse energy limitations of the established methods, we investigated self-phase modulation in gas-filled planar hollow waveguides. This scheme offers superior energy scalability compared to hollow capillaries and filamentation. Exploiting the additional degree of freedom in a planar configuration, the laser beam size can be freely adapted in one transverse dimension, in order to achieve efficient self-phase modulation, but simultaneously keep the pulse intensity below a level of excessive ionization. We experimentally demonstrated pulse energy of 10 mJ, at 10 fs duration (FWHM), and 80% throughput of the waveguide. The scheme was studied in detail, evaluating different methods to assemble planar hollow waveguides and characterizing the influence of gas type and pressure on the compressed pulse duration and output mode quality. Furthermore, the spatial intensity and phase, as well as the transverse pulse duration along the free waveguide direction, and the focusability of the compressed waveguide output were characterised by Shack-Hartman and FROG techniques, revealing that the compressed few-cycle pulses should be focusable to relativistic intensity exceeding 10^{19} Wcm⁻². The planar hollow waveguide compression scheme thus defines an interesting pathway towards relativistic intensity without the ultimate need of large scale laser facilities.

In the course of the project, we simultaneously developed all the theoretical and numerical tools to support the experiment. In order to numerically describe nonlinear ultrashort pulse

propagation inside hollow guiding structures, a nonlinear Schrödinger type, unidirectional propagation equation was derived, which combines free-space and guided-mode propagation. It should be noted that our numerical approach is more powerful, more versatile, and easier to implement than traditional coupled-mode theory, usually used for such problems. The simulations are in excellent agreement with the experimental results. Based on our model, the region of stable waveguide propagation and its impact on energy scalability were investigated. It was demonstrated that the planar compression scheme can be extended to pulse energies exceeding the 100 mJ level.

In conclusion, the potential of planar hollow waveguides for pulse compression was thoroughly investigated. The scheme features superior pulse energy scalability compared to well-established compression routines, defining a pathway to relativistic laser intensity with compact table-top femtosecond sources. We showed that pulse energies exceeding the 100 mJ level can be compressed, unlikely to be ever achieved with hollow capillaries or filamentation.

Publications

- CHEN, S., JARNAC, A., HOUARD, A., LIU, Y., ARNOLD, C. L., ZHOU, B., FORESTIER, B., PRADE, B., and MYSYROWICZ, A.: High-transmission flared waveguide tapers: Application to high-energetic ultrashort laser pulse compression. *J. Opt. Soc. Amer. B.* *28/5*, 1009–1012 (2011)
- ARNOLD, C. L., ZHOU, B., AKTURK, S., CHEN, S., COUAIRO, A., and MYSYROWICZ, A.: Pulse compression with planar hollow waveguides: a pathway towards relativistic intensity with table-top lasers. *N. J. Phys.* *12*, 073015 (2010)
- PLAMANN, K., APTEL, F., ARNOLD, C. L., COURJAUD, A., CROTTI, C., DELOISON, F., DRUON, F., GEORGES, P., HANNA, M., LEGEAIS, J.-M., MORIN, F., MOTTAY, E., NUZZO, V., PEYROT, D. A., and SAVOLDELLI, M.: Ultrashort pulse laser surgery of the cornea and the sclera. *J. Opt.* *12*, 084002 (2010)
- PLAMANN, K., ARNOLD, C. L., CROTTI, C., DELOISON, F., PEYROT, D. A., APTEL, F., COURJAUD, A., MOTTAY, E., DRUON, F., GEORGES, P., HANNA, M., MORIN, F., LEGEAIS, J.-M., and SAVOLDELLI, M.: Ultrashort-pulse laser eye surgery uses fiber technology at 1.6 microns, *spie newsroom* DOI: 10.1117/2.1200912.002509 (2009)
- ARNOLD, C. L., AKTURK, S., FRANCO, M., COUAIRO, A., and MYSYROWICZ, A.: Compression of ultrashort laser pulses in planar hollow waveguides: a stability analysis. *Opt. Express* *17/13*, 11122–11129 (2009)
- AKTURK, S., ARNOLD, C. L., ZHOU, B., and MYSYROWICZ, A.: High-energy ultrashort laser pulse compression in hollow planar waveguides. *Opt. Lett.* *34/9*, 1462–1464 (2009)
- AKTURK, S., ARNOLD, C. L., PRADE, B., and MYSYROWICZ, A.: Generation of high quality tunable Bessel beams using a liquid-immersion axicon. *Opt. Commun.* *282/16*, 3206–3209 (2009)

Dr. rer. nat. Kirsten Bacia

(BMBF LPD 9901/8-160)

Geboren 1976. 1995–2001 Biochemiestudium, Diplom, Universität Hannover. 1998–1999 Fulbright-Stipendium, Master of Arts in Biophysik, The Johns Hopkins University, Baltimore (MA, USA). 2001–2005 Promotion bei Prof. Dr. Petra SCHWILLE, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen, Max-Planck-Institut für Zellbiologie und molekulare Genetik und BIOTEC/ Technische Universität, Dresden, 2005–2007 Postdoktorand, BIOTEC, Dresden, 2007–2009 Postdoktorand bei Prof. Dr. Randy SCHEKMAN, HHMI und University of California at Berkeley (CA, USA), Postdoktoranden-Stipendium der Leopoldina. Seit 2009 Nachwuchsgruppenleiterin, ZIK HALOmem, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.



Projekt:

Rekonstitution und Beobachtung der Bildung von intrazellulären Transportvesikeln

In eukaryotischen Zellen findet ein reger Transport von Syntheseprodukten statt. Beispielsweise werden Proteine, die für die äußere Zellmembran (Plasmamembran) bestimmt sind, nach ihrer Synthese am endoplasmatischen Retikulum (ER) in Transportvesikel verpackt und zunächst zur weiteren Modifizierung zum Golgi-Apparat gebracht, bevor sie – wiederum mit Hilfe von Transportvesikeln – zur Plasmamembran befördert werden. Proteinhüllen formen aus der Ausgangsmembran eine Ausstülpung, sammeln die zum Transport bestimmten Proteine und trennen die Vesikel anscheinend auch von der Ausgangsmembran ab. Bekannt sind die Hüllproteinkomplexe Clathrin, COPI und COPII. COPII vermittelt die Vesikelbildung am ER und war Gegenstand des Projektes.

Eine Gemeinsamkeit von COPI und COPII besteht darin, dass sie ähnliche kleine GTPasen besitzen (Arf1 bzw. Sar1), die durch GTP aktiviert werden und N-terminal jeweils über eine amphipathische Helix verfügen. Im GTP-gebundenen Zustand ist die Helix exponiert und bettet sich in die dem Zytosol zugewandte Schicht der Membran ein. Dies initiiert die Rekrutierung der restlichen Bestandteile der Proteinhülle und trägt zur Krümmung der Membran bei. Die mechanistischen Details der Membrankrümmung und die Rolle der kleinen GTPasen bei der Vesikelabschnürung werden noch kontrovers diskutiert. Um die Vorgänge bei der Vesikelbildung genauer untersuchen zu können und Modellvorstellungen experimentell zu überprüfen, wird versucht, die COPII-vermittelte Vesikelbildung in einem zellfreien, kontrollierbaren System nachzuahmen (*In-vitro*-Rekonstitution). Hierfür sind künstliche Membransysteme erforderlich.

Derartige künstliche Membranen lassen sich mit verschiedenen Geometrien herstellen und mit rekombinant hergestellten, aufgereinigten COPII-Proteinen kombinieren. Traditionell wurde die Protein-Membran-Bindung und die Vesikelbildung per Zentrifugation auf biochemischem Wege untersucht (*flotation assay*; *budding assay*). Beim *budding assay* lässt sich eine Population proteinumhüllter kleinerer Vesikel getrennt von den Ausgangsliposomen nachweisen, ohne dass eine Umsetzung von GTP zu GDP stattfinden konnte. Daher wurde

in der Vergangenheit angenommen, dass die kleinen Vesikel das Resultat der Abschnürung durch die COPII-Hülle unter Mitwirkung der lediglich GTP-aktivierten Form des Sar1 seien, ohne dass GTP hydrolysiert (umgesetzt) werden müsste.

Da diese Experimente nicht die direkte Beobachtung der Membranmorphologie erlauben und beim Einsatz von Elektronenmikroskopie Präparationsartefakte zu berücksichtigen sind, wurde in diesem Projekt der Ansatz verfolgt, besonders große Liposomen als Ausgangsmaterial einzusetzen (*Giant Unilamellar Vesicles*, GUVs, > 1 Mikrometer Durchmesser). Die GUVs erlauben die unmittelbare fluoreszenzmikroskopische Beobachtung der Bindung von COPII und seiner Auswirkung auf die Membranmorphologie. Des Weiteren wurde als besonders schonendes Verfahren der mikroskopischen Beobachtung mit hoher räumlicher Auflösung die Kryo-Elektronenmikroskopie gewählt.

Auf diese Weise konnte gezeigt werden, dass der COPII-Komplex mit aktiviertem Sar1, wenn die Möglichkeit der Umsetzung des GTP ausgeschlossen wird, zu perlenschnurartigen Vesikelketten führt. Die Abschnürung in einzelne Vesikel ist offensichtlich gehemmt, wenn das GTP nicht hydrolysiert werden kann und die Vesikelschnüre nicht durch Zentrifugation mechanisch zertrennt werden. Diese Experimente (BACIA et al. 2011, www.nature.com/srep, Open Access) erklären den früheren Widerspruch zwischen Beobachtungen, die darauf hindeuten, dass eine Umsetzung des GTP für die Vesikelabschnürung notwendig sei (BIELLI et al. 2005) und Beobachtungen, die zu zeigen schienen, dass die aktivierte Konformation von Sar1-GTP ausreicht und keine Umsetzung von GTP notwendig sei (LEE et al. 2005).

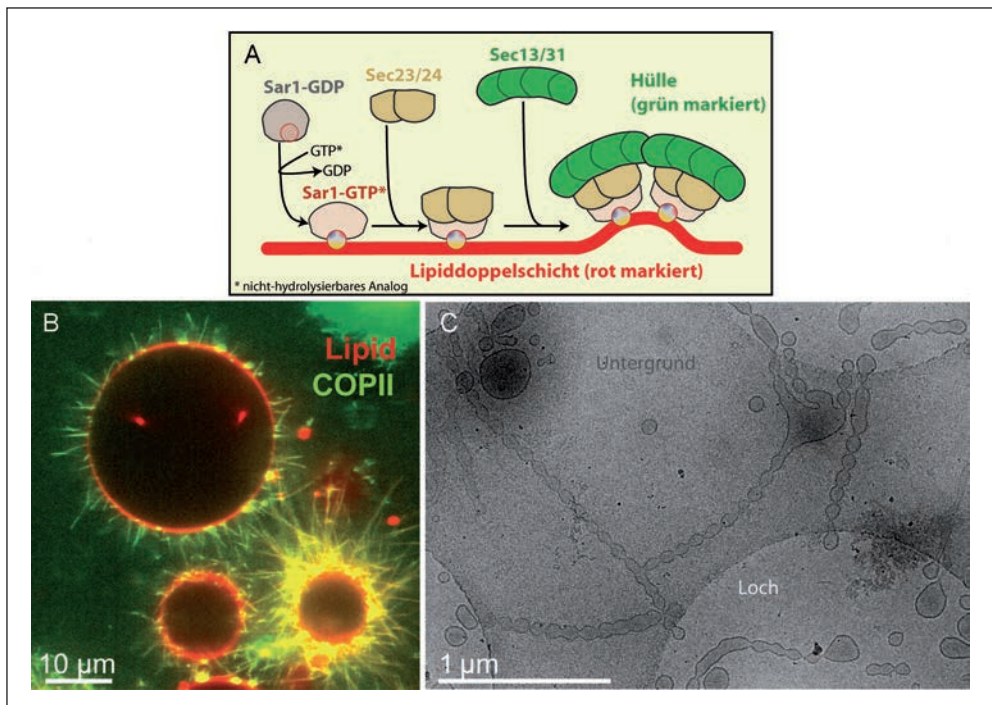


Abb. 1 (A) Schematische Darstellung des COPII-Hüllprotein-Komplexes (Sar1, Sec23/Sec24, Sec13/Sec31). (B) Rekonstituiertes System: COPII-umhüllte Membranfortsätze in der konfokalen Fluoreszenzmikroskopie. (C) Perlenschnurartige COPII-Vesikelketten, sichtbar durch Kryo-EM

Interessanterweise wurde außerdem unter bestimmten Bedingungen mit den kleinen GTP-Asen Sar1 und Arf1 die Bildung langer, starrer Schläuche aus GUV-Membranen beobachtet, auf denen die jeweiligen Proteine wahrscheinlich spiralförmig geordnet sind. Weitere Beobachtungen führen zu der Hypothese, dass die Deaktivierung der GTPase bei der GTP-Umsetzung zu ihrer Dissoziation von der Membran und so zu Defekten in der Membran führen könnte. Auf diese Weise könnte die energetische Barriere bei der Vesikelabschnürung überwunden werden.

Der in diesem Projekt etablierte Versuchsansatz bildet die Grundlage für mechanistische und strukturbiochemische Untersuchungen der COPII-Vesikelbildung, die im Rahmen der Nachwuchsgruppe „Biophysikalische Chemie von Membranen“ in Halle in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Randy SCHEKMAN (Berkeley, CA [USA]) und Dr. John BRIGGS (Heidelberg) fortgesetzt werden.

Literatur

- BIELLI, A., HANEY, C. J., GABRESKI, G., WATKINS, S. C., BANNYKH, S. I., and ARIDOR, M.: Regulation of Sar1 NH₂ terminus by GTP binding and hydrolysis promotes membrane deformation to control COPII vesicle fission. *J. Cell Biol.* *171*/6, 919–924 (2005)
- LEE, M. C. S., ORCI, L., HAMAMOTO, S., FUTAI, E., RAVAZZOLA, M., and SCHEKMAN, R.: Sar1p N-terminal helix initiates membrane curvature and completes the fission of a COPII Vesicle. *Cell* *122*, 605–617 (2005)

Publikationen

- BACIA, K., FUTAI, E., PRINZ, S., MEISTER, A., DAUM, S., GLATTE, D., BRIGGS, J. A. G., and SCHEKMAN, R.: Multi-budded tubules formed by COPII on artificial liposomes. *Sci. Rep.* *1*, 17 (2011)
- SCHULZ, M., GLATTE, D., MEISTER, A., SCHOLTYSEK, P., KERTH, A., BLUME, A., BACIA, K., and BINDER, W.: Hybrid lipid/polymer giant unilamellar vesicles: Effects of incorporated biocompatible PIB-PEO block copolymers on vesicle properties. *Soft Matter* (2011, in press)
- EWERS, H., RÖMER, W., SMITH, A. E., BACIA, K., DMITRIEFF, S., CHAI, W., MANCINI, R., KARTENBECK, J., CHAMBON, V., BERLAND, L., OPPENHEIM, A., SCHWARZMANN, G., FEIZI, T., SCHWILLE, P., SENS, P., HELENIUS, A., and JOHANNES, L.: GM1 structure determines SV40-induced membrane invagination and infection. *Nat. Cell. Biol.* *12*/1, 11–18 (2010)

Dr. rer. nat. Jörg Bahlmann

(LPDS 2009-20)

Born in 1975. 1995–1997 studies of information science, 1997–2002 studies of psychology, University Magdeburg, 1–7/2000 study abroad (Westminster University, London [UK]), 7/2002 Diploma, 2002–2003 scientific associate, Neuropsychology, University Magdeburg, 10/2003–9/2006 scientific associate, Max-Planck Institute Leipzig, 1/2007 Ph.D. exam, 10/2006–2/2010 Postdoc, Max-Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, 3/2010–12/2012 Leopoldina Postdoc at the Cognitive Neuroscience Laboratory, Helen Wills Neuroscience Institute, Department of Psychology, University of California, Berkeley (CA, USA).



Project:

FMRI and TMS Investigation of a Hierarchical Organization of the Prefrontal Cortex

The aim of this project is to integrate experimental tasks from the research area of cognitive control with tasks from language processing research. In recent years, researchers from different backgrounds have argued in favor of a hierarchical organization of the Prefrontal Cortex (PFC). A posterior to anterior gradient was postulated: the more anterior a region in the PFC, the higher its level in the hierarchy. In particular, episodic control (i. e., when the performance of an ongoing task depends on certain cues presented in the past) was suggested to be represented in anterior dorsolateral regions of the PFC. Previous research has shown that this hierarchical organization is true in the visuo-spatial domain. However, the hierarchical gradient has not yet been tested in other domains. The present set of experiments aims to test this hierarchy for language-related stimuli. For this, particular cues that trigger episodic control will be combined with an artificial grammar (AG) task that mimics syntactic processing in natural languages. The aim is to use different neurophysiological techniques like fMRI and TMS to investigate cerebral correlates of the applied experimental manipulations. The combination of cues derived from cognitive control research with AG processing derived from language research represents a new approach that aims to contribute to the clarification of the function of the PFC.

Publications

- BAHLMANN, J., MUELLER, J. L., MAKUUCHI, M., and FRIEDERICI, A. F.: Perisylvian functional connectivity during processing of sentential negation. *Frontiers in Psychology* 2, 104 (2011)
- MUELLER, J. L., BAHLMANN, J., and FRIEDERICI, A. D.: Learnability of embedded syntactic structures depends on prosodic cues. *Cognitive Science* 34/2, 338–349 (2010)
- BAHLMANN, J., SCHUBOTZ, R. I., MUELLER, J. L., KOESTER, D., and FRIEDERICI, A. D.: Neural circuits of hierarchical visuo-spatial sequence processing. *Brain Research* 1298, 161–170 (2009)
- FRIEDERICI, A. D., MAKUUCHI, M., and BAHLMANN, J.: The role of the posterior superior temporal cortex in sentence comprehension. *Neuroreport* 20/6, 563–568 (2009)
- MAKUUCHI, M., BAHLMANN, J., ANWANDER, A., and FRIEDERICI, A. D.: Segregating the core computational faculty of human language from working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106/20, 8362–8367 (2009)

Dr. rer. nat. Sebastian Bartels

(LPDS 2009-35)

Geboren 1979. 2000–2005 Studium der Biologie, Universität Heidelberg. 2005 Praktikum im Temasek Life-science Laboratory (TLL), Singapur (Projekt: Analyse des Spindelapparats von *Schizosaccharomyces pombe*). 2006 Praktikum im Institut für Ökologische Wirtschaftsforschung (IÖW), Berlin (Projekt: Zukunftsrohstoff Dendromasse). 2006–2010 Promotion, Universität Freiburg (Titel: Regulation of Plant Stress Responses by MAP Kinase Phosphatases in *Arabidopsis*). Mitglied im DFG-Graduiertenkolleg 1305 „Signal Systems in Plant Model Organisms“. Seit 2011 Leopoldina-Postdoc-Stipendiat am Institut für Botanik bei Prof. Dr. Thomas BOLLER, Universität Basel (Schweiz).



Projekt:

Pflanzliche DAMPs: Signalentstehung, Perzeption und Signaltransduktion am Beispiel der AtPEPs

Die Aktivierung des pflanzlichen Immunsystems basiert auf der Detektion von exogenen und endogenen Signalmolekülen (BOLLER und FELIX 2009). Die Aufklärung der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen hat auch in Pflanzen im Falle der exogenen Signalmoleküle durch die Entdeckung der MAMPs (*Microbe-Associated Molecular Patterns*) und ihrer spezifischen Rezeptoren (z. B. *Flagellin Sensing 2* [FLS2]) in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte gemacht (ZIFFEL et al. 2004). Endogene Signalmoleküle, die auch als DAMPs (*Damage-Associated Molecular Patterns*) bezeichnet werden, sind zwar schon länger bekannt, bisher fehlte aber das Wissen um ihre Rezeptoren für weiterführende Untersuchungen (PEARCE et al. 1991).

Die kürzlich erfolgte Identifizierung von AtPEP-Peptiden (DAMPs der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana*) und ihrer Rezeptoren PEPR1 und PEPR2 (HUFFAKER et al. 2006, HUFFAKER und RYAN 2007, KROL et al. 2010, YAMAGUCHI et al. 2006, YAMAGUCHI et al. 2010) ermöglicht nun erste Einblicke in die molekularen Grundlagen der durch DAMPs ausgelösten Immunantwort und ihre Einordnung in das System der pflanzlichen Verteidigung.

Für ein umfassendes Verständnis der Funktion der AtPEPs lassen sich drei Untersuchungsgebiete definieren:

- Entstehung der AtPEPs (Signalgenerierung),
- Wahrnehmung der AtPEPs (Signalperzeption),
- Konsequenzen der AtPEP Wahrnehmung (Signalantwort).

Entstehung der AtPEPs

Die Auswertung von Microarray-Daten hat ergeben, dass sowohl die beiden PEPR-Gene als auch die Gene der Vorläufer der AtPEPs, die sogenannten PROPEPs, von einer Vielzahl von Signalen aktiviert werden. Auffällig ist hierbei, dass weder PEPR1 und PEPR2 noch die

sieben *PROPEPs* transkriptionell koreguliert werden. Hieraus lässt sich erst einmal nicht auf eine bedeutende Redundanz innerhalb des *AtPEP*-*PEPR*-Systems schließen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Wahrnehmung der *AtPEPs* einen positiven „Feedbackloop“ aktiviert, der wiederum zur transkriptionellen Induktion der *PROPEPs* und *PEPRs* führt. Neben der transkriptionellen Induktion gibt es vermutlich noch zwei weitere Schritte auf dem Weg zum „aktiven Signalpeptid“ *AtPEP*. Zum einen wird davon ausgegangen, dass die *PROPEPs* gespalten werden, um die *AtPEPs*, die in etwa den letzten 20 Aminosäuren ihres C-Terminus entsprechen, freizusetzen. Außerdem ist es notwendig, dass die *AtPEPs* in den extrazellulären Raum gelangen, um ihre Signalwirkung zu entfalten, da es sich bei den *PEPRs* um Transmembranproteine der Plasmamembran handelt, deren Rezeptordomäne in den extrazellulären Raum reicht.

Gegenwärtig nutzen wir sowohl transiente Expressionssysteme als auch rekombinant produziertes *PROPEP1*, um zu untersuchen, ob eine Notwendigkeit der Spaltung für eine Signalgenerierung vorliegt und unter welchen Bedingungen das *PROPEP* gespalten wird. Daneben sollen subzelluläre Lokalisationsstudien Aufschluss geben, wann welche Form wo vorliegt.

Wahrnehmung der *AtPEPs*

Die Perzeption der *AtPEPs* erfolgt ausschließlich über die beiden *PEPRs*. Das konnte anhand von Experimenten mit Doppel-*knock-out*-Mutanten gezeigt werden. Komplizierter wird es bei der intrazellulären Signalweiterleitung. *PEPR1* interagiert mit dem gleichen Korezeptor, der auch z. B. mit *FLS2* interagiert, namens *BAK1* (*BRI1* Associated Kinase 1). Der Einfluss von *BAK1* auf die durch *AtPEPs* ausgelöste Signaltransduktion bleibt aber rätselhaft, denn *Knock-out-Mutanten* von *BAK1* (*bak1-4*) reagieren auf *AtPEPs* in Abhängigkeit der untersuchten Antwort sowohl hypo- als auch hypersensitiv.

Weitere bekannte Komponenten der Signaltransduktion umfassen Ca^{2+} , Reaktive Oxygene Spezies (ROS) und MAP-Kinasen (MAPKs). Transiente Expression der *PEPRs* in *Nicotiana benthamiana*, einer Pflanzenspezies, die insensitiv gegenüber *AtPEPs* ist, und eine nachfolgende Behandlung mit *AtPEPs* hat gezeigt, dass der von den *PEPRs* genutzte Signaltransduktionsweg hoch konserviert sein muss, da die gleichen Antworten induziert werden wie in *Arabidopsis*. Dieses transiente System wird nun genutzt, um weitere Komponenten des Signalwegs zu identifizieren.

Konsequenzen der *AtPEP* Wahrnehmung

Die Behandlung von *Arabidopsis*-Keimlingen oder Geweben führt für alle *AtPEPs* zur Induktion klassischer Immunantworten wie Mediumalkalinisierung, Produktion von ROS, Expression von „Verteidigungsgenen“ und der Freisetzung des Hormons Ethylen. Detailstudien zur Ethylenfreisetzung haben ergeben, dass alle *AtPEPs* eine signifikante Induktion der Ethylenfreisetzung zwischen 0,1 und 1 nM bewirken und es bei Konzentrationen von 100 nM bis 1 μM zur Sättigung kommt.

Die Wahrnehmung von Flagellin löst das gleiche Spektrum an Immunantworten aus. Bisher lag der Unterschied zu den *AtPEP*-vermittelten Antworten in der Intensität. Ein Vergleich der MAPK-Aktivierung und der Ethylenantwort (ausgelöst durch Konzentrationen im unteren nanomolaren Bereich) deutet jedoch darauf hin, dass selbst der Intensitätsunterschied nicht unbedingt gegeben sein muss. Dies wiederum führt zu der Annahme, dass sich unter

diesen Umständen die durch Flagellin und durch *At*PEPs induzierten Antworten nicht unterscheiden. Mit Hilfe der laufenden Transkriptomanalyse sollen hier weitere Einblicke gewonnen werden.

Literatur

- BOLLER, T., and FELIX, G.: A renaissance of elicitors: perception of microbe-associated molecular patterns and danger signals by pattern-recognition receptors. *Annu. Rev. Plant Biol.* 60, 379–406 (2009)
- HUFFAKER, A., PEARCE, G., and RYAN, C. A.: An endogenous peptide signal in *Arabidopsis* activates components of the innate immune response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 10098–10103 (2006)
- HUFFAKER, A., and RYAN, C. A.: Endogenous peptide defense signals in *Arabidopsis* differentially amplify signaling for the innate immune response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 10732–10736 (2007)
- KROL, E., MENTZEL, T., CHINCHILLA, D., BOLLER, T., FELIX, G., KEMMERLING, B., POSTEL, S., ARENTS, M., JEWORUTZKI, E., AL-RASHEID, K. A. S., BECKER, D., and HEDRICH, R.: Perception of the *Arabidopsis* danger signal peptide 1 involves the pattern recognition receptor *At*PEPR1 and its close homologue *At*PEPR2. *J. Biol. Chem.* 285, 13471–13479 (2010)
- PEARCE, G., STRYDOM, D., JOHNSON, S., and RYAN, C. A.: A polypeptide from tomato leaves induces wound-inducible proteinase inhibitor proteins. *Science* 253, 895–897 (1991)
- YAMAGUCHI, Y., HUFFAKER, A., BRYAN, A. C., TAX, F. E., and RYAN, C. A.: PEPR2 is a second receptor for the Pep1 and Pep2 peptides and contributes to defense responses in *Arabidopsis*. *Plant Cell* 22, 508–522 (2010)
- YAMAGUCHI, Y., PEARCE, G., and RYAN, C. A.: The cell surface leucine-rich repeat receptor for *At*Pep1, an endogenous peptide elicitor in *Arabidopsis*, is functional in transgenic tobacco cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103/26, 10104–10109 (2006)
- ZIPFEL, C., ROBATZEK, S., NAVARRO, L., OAKELEY, E. J., JONES, J. D., FELIX, G., and BOLLER, T.: Bacterial disease resistance in *Arabidopsis* through flagellin perception. *Nature* 428/6984, 764–767 (2004)

Publikationen

- FLURY, P., KLAUSER, D., SCHULZE, B., BOLLER, T., and BARTELS, S.: The anticipation of danger: MAMP perception enhances *At*Pep triggered oxidative burst. *Plant Physiology* (in revision)
- MUELLER, K., LEVERISQUE-TREMBLAY, G., BARTELS, S., WEITBRECHT, K., WORMIT, A., USADEL, B., HAUGHN, G., and KERMODE, A.: Demethylesterification of cell wall pectins in *Arabidopsis thaliana* plays a role in seed germination. *Plant Physiology* (in press)
- ANDERSON, J. C., BARTELS, S., BESTEIRO, M. A., SHAHOLLARI, B., ULM, R., and PECK, S. C.: *Arabidopsis* MAP kinase phosphatase 1 (*At*MKP1) negatively regulates MPK6-mediated PAMP responses and resistance against bacteria. *Plant Journal* 67/2, 258–268 (2011)
- BESTEIRO, M. A., BARTELS, S., ALBERT, A., and ULM, R.: *Arabidopsis* MAP kinase phosphatase 1 and its target MAP kinases 3 and 6 antagonistically determine UV-B stress tolerance, independent of the UVR8 photoreceptor pathway. *Plant Journal* 68/4, 727–737 (2011)
- BARTELS, S., GONZÁLEZ BESTEIRO, M. A. G., LAND, D., and ULM, R.: Emerging functions for plant MAP kinase phosphatases. *Trends in Plant Science* 15/6, 322–329 (2010)
- STRACKE, R., FAVORY, J.-J., GRUBER, H., BARTELNIEWOEHNER, L., BARTELS, S., BINKERT, M., FUNK, M., WEISSHAAR, B., and ULM, R.: The *Arabidopsis* bZIP transcription factor HY5 regulates expression of the PFG1/MYB12 gene in response to light and ultraviolet-B radiation. *Plant Cell Environment* 33, 88–103 (2010)
- BARTELS, S., ANDERSON, J. C., GONZÁLEZ BESTEIRO, M. A., CARRERI, A., HIRT, H., BUCHALA, A., MÉTRAUX, J.-P., PECK, S. C., and ULM, R.: Map kinase phosphatase1 and protein tyrosine phosphatase1 are repressors of salicylic acid synthesis and SNC1-mediated responses in *Arabidopsis*. *Plant Cell* 21, 2884–2897 (2009)

Dr. rer. nat. Svend-Age Biehs

(LPDS 2009-7)

Geboren 1977. 1998–2004 Studium der Physik, Universität Oldenburg, 10/2004 Diplom, 10/2004–12/2007 wissenschaftlicher Mitarbeiter, Physik, Universität Oldenburg, 12/2007 Promotion, 12/2007–3/2009 wissenschaftlicher Mitarbeiter, Physik, Universität Oldenburg, 4/2009–6/2011 Leopoldina-Stipendiat der Nanophotonics and Quantum Information Group, Institute d'Optique, Palaiseau (Frankreich), seit 8/2011 am Institut für Physik der Carl-von-Ossietzky-Universität Oldenburg.



Project:

Surface Roughness and Geometrical Effects in Near-Field Radiative Heat Transfer

This proposal for a research project of two years focuses on problems concerning the physics of thermally fluctuating electromagnetic near fields close to surfaces of dielectric bodies. In particular, I intend to study, from a theoretical viewpoint, the near-field radiative heat transfer between a nanoparticle and a sample with a rough surface, the near-field radiative heat transfer between two nanorods and between two hyperboloids, respectively, and the consequences of surface plasmon polariton coupling for the thermal Casimir force. These topics not only constitute challenging problems of fundamental research, but also are of considerable current experimental interest. This work shall be performed at the *Institut d'Optique* Graduate School in close collaboration with the group of Professor Jean-Jacques GREFFET, which is one of the leading research teams in the emerging field of thermal near-field physics.

Publications

- BEN-ABDALLAH, P., BIEHS, S.-A., and JOULAIN, K.: Many-body radiative heat transfer theory. *Physical Review Letters* *107*, 114301 (2011)
- BIEHS, S.-A., and GREFFET, J. J.: Statistical properties of spontaneous emission from atoms near a rough surface. *Physical Review A* *84*, 052902 (2011)
- BIEHS, S.-A., BEN-ABDALLAH, P., ROSA, F. S., JOULAIN, K., and GREFFET, J. J.: Nanoscale heat flux between nanoporous materials. *Optics Express* *19/5*, 1088–1103 (2011)
- BIEHS, S.-A., ROSA, F. S., and BEN-ABDALLAH, P.: Modulation of near-field heat transfer between two gratings. *Applied Physical Letters* *98*, 243102 (2011)
- BIEHS, S.-A., and GREFFET, J. J.: Near-field radiative heat transfer between a nanoparticle and a rough surface. *Physical Review B* *81*, 245414 (2010)
- BIEHS, S.-A., and GREFFET, J.-J.: Influence of roughness on the near-field heat transfer between two plates. *Physical Review B* *82*, 245410 (2010)
- BIEHS, S.-A., HUTH, O., RÜTING, F., and HOLTHAUS, M.: Spheroidal nanoparticles as thermal near-field sensors. *Journal of Applied Physics* *108*, 014312 (2010)
- BIEHS, S.-A., ROUSSEAU, E., and GREFFET, J.-J.: A mesoscopic description of radiative heat transfer at the nanoscale. *Physical Review Letters* *105/23*, 234301 (2010)
- HUTH, O., RÜTING, F., BIEHS, S.-A., and HOLTHAUS, M.: Shape-dependence of near-field heat transfer between a spheroidal nanoparticle and a flat surface. *European Physical Journal – Applied Physics* *50*, 10603 (2010)
- RÜTING, F., BIEHS, S.-A., HUTH, O., and HOLTHAUS, M.: Second-order calculation of the local density of states above a nanostructured surface. *Physical Review B* *82*, 115443 (2010)

Dr. rer. nat. Esther Borell

(LPDS 2009-17)

Born 1976. 2002 B.Sc. Marine Biology, University of Plymouth (UK). 2003 M.Sc. Applied Marine Science, University of Plymouth (UK). 2008 Promotion, Leibniz Center for Tropical Marine Ecology, Bremen. 2009–2011 Leopoldina Postdoc Fellow, Interuniversity Institute for Marine Sciences, Eilat (Israel). Since 2011 Research-Fellow in Eilat.



Project:

Effects of Ocean Acidification on the Top Down Control of Macroalgae by Different Coral Reef Herbivores

Over the next century rising atmospheric CO₂ concentrations are projected to lead to a decline in seawater pH by 0.5 units (ocean acidification) and an increase in sea surface temperatures by up to 4 °C. Such environmental changes are likely to have adverse consequences for many marine organisms. However, most experimental work on the impacts of elevated CO₂ in seawater (*p*CO₂) so far has focused on individual physiological responses of marine calcifiers. The aim of my research was to develop an understanding of how physiological changes at the individual organism level of non-calcifying organisms could affect the performance of entire ecological guilds and the trophodynamics of reef ecosystems. Specifically I tested how exposure to different *p*CO₂ (400 [control], 1800 and 4000 μatm) for 14–28 d may affect algal grazing by herbivorous fish and sea urchins from the coral reefs in the northern Gulf of Aqaba (Red Sea), either directly or indirectly *via* changes in algal palatability.

I chose *p*CO₂/pH levels at the far end of values predicted for this area by the year 2100 and beyond in order to amplify potential physiological and biochemical response thresholds of the animals and algae. I carried out a series of laboratory and *in situ* multiple-choice grazing experiments in order to quantify feeding preferences for the green alga *Ulva lactuca* incubated at different *p*CO₂ treatments by juvenile rabbit fish *Siganus rivulatus*, the collector sea urchin *Tripneustes gratilla* and the native reef fish community, respectively. In addition I tested the direct effect of CO₂ on the overall food consumption by the herbivores. To examine the relationship between algal nutritional quality/palatability and feeding preferences I quantified concentrations of algal protein and the secondary metabolite dimethylsulfoniopropionate (DMSP), which can act as a grazing deterrent.

The combined effects of increased *p*CO₂ and elevated seawater temperature (+3 and +6 °C) on food choice and consumption of algae were addressed using a multifactorial feeding experiment with the sea urchin *T. gratilla*.

My results show that sea urchins in the laboratory and fish *in situ* (Acanthuridae, Siganiidae and Pomacanthidae) displayed a significant dislike for *Ulva* cultured at 4000 μatm *p*CO₂ while no feeding preferences were observed for the rabbit fish *S. rivulatus* under laboratory conditions. Reduced feeding preference correlated well with a significant reduction in protein – and an increase in DMSP concentrations in the tissue of *U. lactuca*. No effects were observed at 1800 relative to 400 μatm (control). *p*CO₂ exposure for 28 d had no direct effect

on the overall algal consumption by *T. gratilla* and *S. rivulatus*. Elevated temperature (+3 °C) by contrast stimulated grazing by *T. gratilla* but a +6 °C increase caused a significant reduction in feeding activity.

The results from my experiments indicate that the increase in $p\text{CO}_2$ and concomitant elevated sea surface temperature could weaken the top-down control of macroalgae on coral reefs. The fact that $p\text{CO}_2$ effects were observed only at a $p\text{CO}_2$ of 4000 μatm , however, indicates that algal-grazer interactions may be resilient to predicted $p\text{CO}_2$ concentrations in the near future and that temperature stress is likely to affect herbivore grazing before CO_2 -dependent effects will become imminent. Coral reefs are more severely impacted by recent climate change than any other ecosystem on the planet. Grazing of macroalgae by herbivores (top-down control) is one of the major processes promoting coral dominance in coral reefs. Overfishing compounded by eutrophication is already greatly upsetting this equilibrium, resulting in a loss of biodiversity and a phase shift from a coral to algal-dominated environment. Identifying the changes in algal-herbivore dynamics is thus critical to understand the direction of community development of reefs in the future. To better predict global change scenarios, more research will be necessary.

Publications

KUBICEK, A., and BORELL, E. M.: Modelling coral-algae interactions. In: JOPP, F., REUTER, H., and BRECKLING, B. (Eds.): Modelling Complex Ecological Dynamics. Springer 2011

BORELL, E. M., ROMANZKI, S. B. C., and FERSE, S. C. A.: Differential physiological responses of two congeneric scleractinian corals to mineral accretion and an electric field. *Coral Reefs* 29, 191–200 (2009)

Dr. rer. nat. Thomas Böttcher

(LPDS 2009-45)

Geboren 1982. 10/2003–9/2006 Studium Chemie und Biochemie, Ludwig-Maximilians-Universität München. 2/2004–9/2007 Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes. 10/2006–12/2009 Promotion bei Prof. Stephan SIEBER, Ludwig-Maximilians-Universität. 9/2007–12/2009 Promotionsstipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes. 12/2007 Römer-Preis. 10/2008 Innovationspreis der BioRegionen in Deutschland. 12/2009 Römer-Preis. 1/2010–5/2010 Postdoktorand bei Prof. Stephan SIEBER, Technische Universität München. 6/2010 Förderpreis der Münchner Universitätsgesellschaft. 6/2010–2/2011 Projektleiter des BMWi EXIST Projekts AVIRU. 10/2010 Gründer der AVIRU GmbH. 10/2010 Klaus-Tschira-Preis. Seit 2011 Leopoldina-Postdoc-Stipendiat bei Prof. Jon CLARDY, Harvard Medical School, Boston (MA, USA).



Projekt:

Dekodierung bakterieller Nachrichten

Bakterien verwenden eine Vielzahl an Kommunikationsstrategien und Signalen, um sich an stets wandelnde Umweltbedingungen optimal anpassen zu können. Zu den bekanntesten hiervon gehört *Quorum Sensing*, bei dem die Bakterien ihre Populationsdichte über die positive Rückkopplung ausgesendeter Signalmoleküle messen und ihre Genexpression entsprechend verändern können. Über derartige Kommunikationsstrategien werden auch viele medizinisch relevante Aspekte kontrolliert, u. a. die Bildung und das Auflösen von Biofilmen, der koordinierte Angriff auf das menschliche Immunsystem und bei einigen Bakterienspezies die Reaktivierung spezieller metabolisch inaktiver Überdauerungsformen, welche auch Antibiotikabehandlungen überstehen können und somit, wie im Fall des Tuberkulose-Erregers, zu erheblichen therapeutischen Problemen führen. Entscheidend für alle bakteriellen Kommunikationsstrategien ist der Austausch von Signalmolekülen, welche eine veränderte Expression wichtiger Proteine und oftmals auch von Sekundärmetaboliten bewirken. Im Laufe meiner Promotion und der anschließenden Arbeit im EXIST-Forschungstransfer-Projekt AVIRU konnte ich über einen chemisch-proteomischen Ansatz zielgerichtete Inhibitoren für ein Enzym (ClpP) entwickeln, welches als zentraler Regulator den koordinierten Angriff der Bakterien auf den Menschen steuert. Durch die Inhibition von ClpP wurden die Bakterien entwaffnet und unschädlich gemacht, ohne sie abzutöten. Während es sich hierbei um eine Einflussnahme auf Kommunikationsprozesse der Bakterien auf Proteinebene handelte, konzentriere ich mich in meiner aktuellen Arbeit an der *Harvard Medical School* auf die strukturelle und funktionelle Entschlüsselung von Naturstoffen, welche als Signale zwischen Bakterien ausgetauscht oder als Resultat von Kommunikationsvorgängen gebildet werden.

In einem Kooperationsprojekt mit weiteren Gruppen der Harvard-Universität fanden wir ein neuartiges bakterielles Signalmolekül, welches den Bakterien in gealterten Biofilmen ermöglicht, aus der festen Biofilm-Matrix wieder in ein freies planktonisches Stadium

überzutreten. Die Auflösung von Biofilmen durch spezielle Verbindungen, die von den Bakterien selbst produziert werden, erlaubt es ihnen unter gewissen Umweltbedingungen, aus bestehenden Biofilmen neue Habitate zu kolonisieren und sich somit zu verbreiten. Auf der Grundlage einer mechanistischen Analyse konnte ich bereits neue synthetische Moleküle als potente Inhibitoren für die Ausbildung von Biofilmen entwickeln, welche auch medizinisch-therapeutisches Potenzial beinhalten. In weiteren Teilprojekten untersuche ich entscheidende Vorgänge, die das Verhalten von Subpopulationen in einer Bakterienkultur verändern, und versuche, die hierbei involvierten Naturstoffe zu isolieren und durch ein breites Spektrum analytischer Methoden wie 1D- und 2D-NMR-Experimente, Röntgenstrukturanalyse sowie Massen- und IR-Spektrometrie deren Struktur und Konfiguration aufzuklären.

Publikationen

- ZEILER, E., KOROTKOV, V. S., LORENZ-BAATH, K., BÖTTCHER, T., and SIEBER, S. A.: Development and characterization of improved β -lactone-based anti-virulence drugs targeting ClpP. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 20/2, 583–591 (2012)
- ZEILER, E., BRAUN, N., BÖTTCHER, T., KASTENMÜLLER, A., WEINKAUF, S., and SIEBER, S. A.: Vibralactone as a tool to unravel the activity and structure of the *Listeria monocytogenes* ClpP1P2 complex. *Angewandte Chemie Int. Ed.* 50/46, 11001–11004 (2011)
- GEIGER, S., BÖTTCHER, T., SIEBER, S. A., and CRAMER, P.: A conformational switch underlies ClpP protease function. *Angewandte Chemie Int. Ed.* 50/25, 5749–5752 (2011)
- KUNZMANN, M. H., STAUB, I., BÖTTCHER, T., and SIEBER, S. A.: Protein reactivity of natural product derived γ -butyrolactones. *Biochemistry* 50/5, 910–916 (2011)
- BÖTTCHER, T., PITSCHIEDER, M., and SIEBER, S. A.: Natural products and their biological targets: proteomic and metabolomic labeling strategies. *Angewandte Chemie Int. Ed.* 49/15, 2680–2698 (2010)
- BÖTTCHER, T., and SIEBER, S. A.: Showdomycin as a versatile chemical tool for the detection of pathogenesis associated enzymes in bacteria. *J. Amer. Chem. Soc.* 132/20, 6964–6972 (2010)

Dr. phil. nat. Jacqueline Burré

(BMBF LPD 9901/8-161)

Born 1978. 3/2003 Diploma, University Frankfurt (Main). 2003 Procter & Gamble Award. 5/2003–10/2006 Ph.D., University Frankfurt (Main). 10/2006–12/2006 Postdoc, University Frankfurt. 2007 Young Scientist Award, University Frankfurt. 2007 Klaus Tschira Award for Achievements in Public Understanding of Science. Postdoctoral fellow of the German Academy of Sciences Leopoldina from 3/2007–6/2008 at the University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas (TX, USA), and from 2008 to 2010 at Stanford University (CA, USA) after relocation of the working group. Since 2012 Research Associate at Stanford.



Project:

Function and Dysfunction of α -Synuclein at the Synapse

In presynaptic nerve terminals, neurotransmitter release requires a tightly coordinated membrane fusion machinery whose central components are SNARE and SM proteins (MARTENS and McMAHON 2008, SUDHOF and ROTHMAN 2009) (Fig. 1). Terminals release neurotransmitters thousands of times per minute. During each release reaction, SNARE-complex assembly and disassembly generates highly reactive unfolded SNARE protein intermediates, rendering these terminals potentially vulnerable to activity-dependent degeneration. Indeed, much evidence points to presynaptic terminals as an initiation site for neurodegeneration (KRAMER and SCHULZ-SCHAEFFER 2007, GRAY et al. 2009).

α -Synuclein belongs to a family of small and highly conserved proteins which are abundantly expressed at the presynapse (CLAYTON and GEORGE 1998) and comprise α -, β - and γ -synuclein. α -Synuclein is involved in neurodegeneration such as Parkinson's disease and Lewy body disorders (SPILLANTINI et al. 1997), but its physiological function remains unknown. First clues on its function came from transgenic expression of α -synuclein in mice which abolishes the lethal neurodegeneration induced by knockout of $CSP\alpha$ (CHANDRA et al. 2005), a presynaptic protein chaperoning the SNARE protein SNAP-25 (SHARMA et al. 2011). Conversely, deletion of endogenous synucleins accelerates this neurodegeneration (CHANDRA et al. 2005). Thus, α -synuclein may enhance SNARE-protein function and hence compensate for the $CSP\alpha$ deletion, ameliorating neurodegeneration.

To address this hypothesis, we examined the role of α -synuclein in SNARE-complex assembly and in the maintenance of continuous SNARE cycling in presynaptic terminals over the lifetime of an animal (BURRÉ et al. 2010).

We found that α -synuclein co-immunoprecipitated SNARE proteins from mouse brain, or from transfected human embryonic kidney (HEK) 293 cells. Furthermore, we identified synaptobrevin-2 as the interacting SNARE protein, and mapped the binding domain to the C-terminal 44 residues of α -synuclein (which are not involved in phospholipid binding) and to the N-terminal 28 residues of synaptobrevin-2 (which are not involved in SNARE-complex formation). Thus, the C-terminus of α -synuclein binds to the N-terminus of synaptobrevin-2 on the synaptic vesicle surface (Fig. 1).

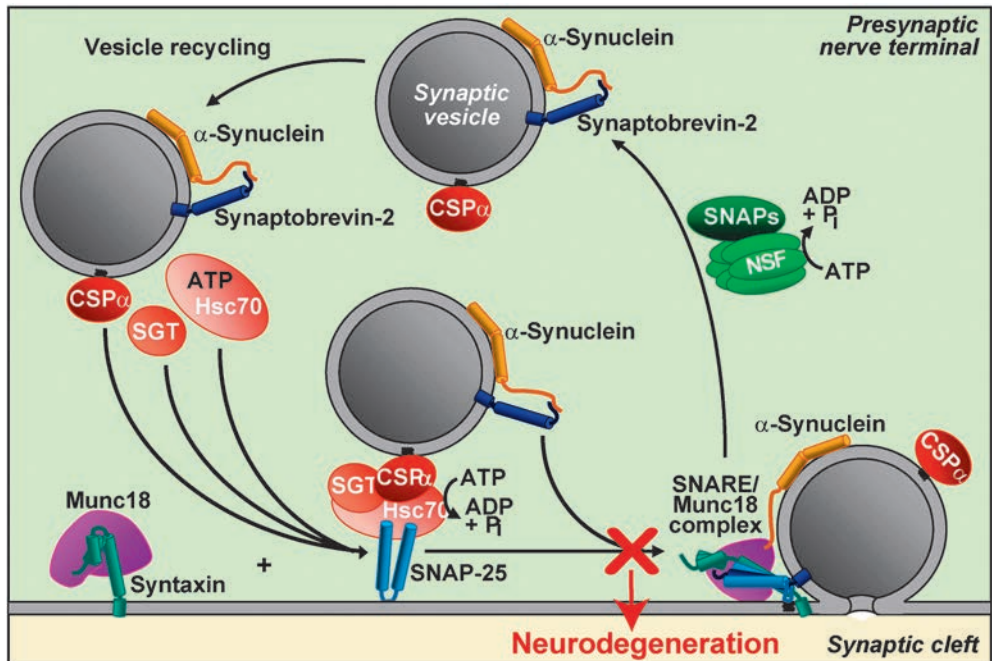


Fig. 1 Model depicting the presynaptic SNARE cycle, including chaperoning of SNAP-25 by the CSP α /Hsc70/SGT complex, and the interaction of synaptobrevin-2 with α -synuclein (modified from SHARMA et al. 2011). "X" indicates the disruption of SNARE-complex assembly which leads to neurodegeneration.

When we co-transfected HEK293 cells with constant amounts of SNARE DNA and increasing amount of α -synuclein and measured SNARE-complex assembly as a function of α -synuclein, we observed a linear relationship between SNARE-complex assembly and α -synuclein levels. To rule out indirect effects in the HEK cell system, we examined the function of α -synuclein in a purely *in vitro* system. We reconstituted recombinant synaptobrevin-2 into liposomes and measured SNARE-complex assembly with recombinant syntaxin-1 and SNAP-25 onto these liposomes as a function of α -synuclein. Also in this system, SNARE-complex assembly was strongly enhanced by α -synuclein.

To assess the importance of this biochemical activity of α -synuclein *in vivo*, we generated $\alpha\beta\gamma$ -synuclein triple knockout mice. Whereas young mice displayed no major phenotype, during aging the mice developed severe neurological impairments and died prematurely. TKO mice exhibited a prominent age-dependent and activity-dependent decrease in SNARE-complex assembly, which was rescued by overexpression of α -synuclein in neuronal culture. Thus, synucleins are required for maintaining normal SNARE-complex assembly during aging in mice.

In summary, we found that α -synuclein directly promotes SNARE-complex assembly which involves binding of α -synuclein to phospholipids *via* its N-terminus and to synaptobrevin-2 *via* its C-terminus (Fig. 1). This SNARE-complex promoting function becomes important during increased synaptic activity and aging, rendering its action akin to a proof-reading activity that is essential for the continued maintenance of SNARE-mediated fusion over the lifetime of an animal. As a result, loss of synuclein function manifests in an age-dependent loss of neuronal function, as revealed in $\alpha\beta\gamma$ -synuclein triple knockout mice whose

phenotype resembles the delayed onset and slow progression of a neurodegenerative disease. Relative loss of α -synuclein by sequestration into Lewy bodies or increased truncation during aging (SPILLANTINI et al. 1997, TAKEDA et al. 1998) may thus contribute to neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease and Lewy body dementia.

References

- BURRÉ, J., SHARMA, M., TSETSENI, T., BUCHMAN, V., ETHERTON, M. R., and SÜDHOF, T. C.: α -Synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. *Science* 329/5999, 1663–1667 (2010)
- CHANDRA, S., GALLARDO, G., FERNÁNDEZ-CHACÓN, R., SCHLÜTER, O. M., and SÜDHOF, T. C.: Alpha-synuclein cooperates with CSP α in preventing neurodegeneration. *Cell* 123/3, 383–396 (2005)
- CLAYTON, D. F., and GEORGE, J. M.: The synucleins: a family of proteins involved in synaptic function, plasticity, neurodegeneration and disease. *Trends Neurosci.* 21/6, 249–254 (1998)
- GRAY, B. C., SISKOVA, Z., PERRY, V. H., and O'CONNOR, V.: Selective presynaptic degeneration in the synaptopathy associated with ME7-induced hippocampal pathology. *Neurobiol. Dis.* 35/1, 63–74 (2009)
- KRAMER, M. L., and SCHULZ-SCHAEFFER, W. J.: Presynaptic α -synuclein aggregates, Not Lewy bodies, cause neurodegeneration in dementia with Lewy bodies. *J. Neurosci.* 27/6, 1405–1410 (2007)
- MARTENS, S., and MCMAHON, H. T.: Mechanisms of membrane fusion: disparate players and common principles. *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.* 9/7, 543–556 (2008)
- SPILLANTINI, M. G., SCHMIDT, M. L., LEE, V. M., TROJANOWSKI, J. Q., JAKES, R., and GOEDERT, M.: Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388, 839–840 (1997)
- SÜDHOF, T. C., and ROTHMAN, J. E.: Membrane fusion: Grappling with SNARE and SM proteins. *Science* 23/323, 474–477 (2009)
- TAKEDA, A., MALLORY, M., SUNDSMO, M., HONER, W., HANSEN, L., and MASLIAH, E.: Abnormal accumulation of NACP/alpha-synuclein in neurodegenerative disorders. *Amer. J. Pathol.* 152/2, 367–372 (1998)

Publications

- BURRÉ, J., SHAMA, M., and SÜDHOF, T. C.: Systematic mutagenesis of α -synuclein reveals distinct sequence requirements for physiological and pathological activities. *J. Neurosci.* 32, 15227–15242 (2012).
- SHARMA, M., BURRÉ, J., and SÜDHOF, T. C.: Proteasome inhibition alleviates SNARE-dependent neurodegeneration in CSP α knockout mice. *Sci. Transl. Med.* 4, 147ra 113 (2012)
- SHARMA, M., BURRÉ, J., BRONK, P., ZHANG, Y., XU, W., and SÜDHOF, T. C.: CSP α knockout causes neurodegeneration by impairing SNAP-25 function. *EMBO J.* 31, 829–841 (2011)
- SHARMA, M., BURRÉ, J., and SÜDHOF, T. C.: CSP α promotes SNARE-complex assembly by chaperoning SNAP-25 during synaptic activity. *Nature Cell Biol.* 13/1, 30–39 (2011)
- BURRÉ, J., SHARMA, M., TSETSENI, T., BUCHMAN, V., ETHERTON, M. R., and SÜDHOF, T. C.: α -Synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. *Science* 329/5999, 1663–1667 (2010)
- BURRÉ, J., WITTIG, I., and SCHÄGGER, H.: Non-classical 2-D electrophoresis. *Methods Mol. Biol. (The Humana Press Inc. Totowa, NJ, USA)* 564, 33–37 (2009)
- BURRÉ, J., and VOLKNANDT, W.: The synaptic vesicle proteome. *J. Neurochem.* 101/6, 1448–1462 (2007)
- BURRÉ, J., ZIMMERMANN, H., and VOLKNANDT, W.: Identification and characterization of SV31, a novel synaptic vesicle membrane protein and potential transporter. *J. Neurochem.* 103/1, 276–287 (2007)
- BURRÉ, J., ZIMMERMANN, H., and VOLKNANDT, W.: Immunoisolation and subfractionation of synaptic vesicle proteins. *Anal. Biochem.* 362/2, 172–181 (2007)
- BURRÉ, J., BECKHAUS, T., CORVEY, C., KARAS, M., ZIMMERMANN, H., and VOLKNANDT, W.: Synaptic vesicle proteins under conditions of rest and activation: analysis by two-dimensional difference gel electrophoresis. *Electrophoresis* 27/17, 3488–3496 (2006)
- BURRÉ, J., BECKHAUS, T., SCHÄGGER, H., CORVEY, C., KARAS, M., ZIMMERMANN, H., and VOLKNANDT, W.: Analysis of the synaptic vesicle proteome using three gel-based protein separation techniques. *Proteomics* 6/23, 6250–6262 (2006)
- MORCIANO, M., BURRÉ, J., CORVEY, C., KARAS, M., ZIMMERMANN, H., and VOLKNANDT, W.: Immunoisolation of two synaptic vesicle pools from synaptosome: a proteomics analysis. *J. Neurochem.* 95/6, 1732–1745 (2005)

Dr. rer. nat. Laura Busse

(BMBF LPD 9901/8-165)

Born 1977. 2001 M.Sc. Neural and Behavioral Sciences, University Tübingen. 2002–2006 Graduate Student in the Laboratory of Prof. Dr. Stefan TREUE, German Primate Center Göttingen. 2006 Promotion, University Göttingen. 2007–2008 Leopoldina Fellow at Smith-Kettlewell Eye Research Institute (Laboratory of Prof. Dr. Matteo CARANDINI), San Francisco (CA, USA). 2008 Dissertation Award (Leibniz Gemeinschaft). 2008 Award for Women in Science (Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften). 2008–2009 Research Associate in the Laboratory of Prof. Dr. Matteo CARANDINI, Institute of Ophthalmology, University College London (UK), with Fellowship of the German Academy of Science-Leopoldina. Since 2010 Research Group Leader, Centre for Integrative Neuroscience, University Tübingen.



Project:

Structural Organization and Functional Role of Mouse Visual Cortical Areas

The visual system of humans and other primates is composed of more than 30 different visual areas, which can be distinguished based on both anatomical and functional properties. These areas can be grouped into a hierarchy of cortical visual processing (FELLEMAN and VAN ESSEN 1991, HILGETAG et al. 1996). Here, lower visual areas (e.g., primary visual cortex) are selective for simple stimulus attributes like oriented edges (CARANDINI et al. 2005), while higher visual areas (e.g., IT) prefer extremely complex stimulus attributes like faces (GROSS 2008), and intermediate areas (e.g., V4) respond best to stimuli of intermediate complexity such as moderately complex shapes (PASUPATHY 2006). Besides selectivity for increasingly complex stimulus attributes, several other functional characteristics change along the hierarchy of visual areas, e.g. the latency of responses increases (SCHMOLESKY et al. 1998), the invariance for certain stimulus attributes increases (ROLLS and STRINGER 2006), and the precision of spike timing decreases (BERRY et al. 1997, SNOWDEN et al. 1992). It is an open question, however, which computational mechanisms underlie these observed changes as information is handed from area to area.

An ideal model system to study these questions is the visual system of the mouse. The mouse visual system is much simpler than that of primates, because it only contains about 9 different visual areas (WANG and BURKHALTER 2007). All areas are accessible for electrophysiological and optical recording techniques because they lie at the surface of the cortex. Importantly, the small size of the mouse brain makes it feasible to simultaneously record from multiple visual areas. Besides these practical considerations, the recent proliferation of genetic technology is an important reason to study the mechanisms of visual processing in the mouse. Advances in the optical imaging of genetically targeted neurons expressing fluorescent proteins (KNÖPFEL et al. 2010) or in the genetically targeted optical control of neuronal excitability in intact mammalian brain circuits (ZHANG et al. 2007, CARDIN et al. 2010) may provide powerful tools to investigate the functional circuitry of visual processing (for review, see YIZHAR et al. 2011).

In this project, we have started addressing these questions using optical imaging techniques to (i) map the visual system of the mouse and determine the boundaries of the areas based on retinotopy, (ii) establish a hierarchy of cortical visual areas in the mouse, and (iii) determine the selectivity of the extrastriate areas. This work is still continuing in my recently established research group.

In a related line of research, we have made a first step towards bringing to the mouse methods to quantitatively assess visual behavior (BUSSE et al. 2011). We have used operant conditioning methods to measure psychometric functions for contrast in the behaving mouse. We found that, after 3–4 weeks of training, mice performed hundreds of trials in each session. Numerous sessions yielded high-quality psychometric curves from which we inferred measures of contrast sensitivity. In multiple sessions, however, choices were influenced not only by contrast, but also by estimates of reward value and by irrelevant factors such as recent failures and rewards. This behavior was captured by a generalized linear model involving not only the visual responses to the current stimulus but also a bias term and history terms depending on the outcome of the previous trial. We compared the behavioral performance of the mice to predictions of a simple decoder applied to neural responses measured in primary visual cortex of awake mice during passive viewing. The decoder performed better than the animal, suggesting that mice might not use optimally the information contained in the activity of visual cortex.

References

- BERRY, M. J., WARLAND, D. K., and MEISTER, M.: The structure and precision of retinal spike trains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94/10, 5411–5416 (1997)
- BUSSE, L., AYAZ, A., DHURV, N. T., KATZNER, S., SALEEM, A. B., SCHÖLVINCK, M. L., ZAHARIA, A. D., and CARANDINI, M., DEMB, J. B., MANTE, V., TOLHURST, D. J., DAN, Y., OLSHAUSEN, B. A., GALLANT, J. L., and RUST, N. C.: Do we know what the early visual system does? *J. Neuroscience* 25/46, 10577–10597 (2005)
- CARANDINI, M., DEMB, J. B., MANTE, V., TOLHURST, D. J., DAN, Y., OLSHAUSEN, B. A., GALLANT, J. L., and RUST, N. C.: Do we know what the early visual system does? *J. Neurosci.* 25/46, 10577–10597 (2005)
- CARDIN, J. A., CARLEN, M., MELETIS, K., KNOBLICH, U., ZHANG, F., DEISSEROTH, K., TSAI, L.-H., and MOORE, C. I.: Targeted optogenetic stimulation and recording of neurons in vivo using cell-type-specific expression of channelrhodopsin-2. *Nat. Protoc.* 5/2, 247–254 (2010)
- FELLEMAN, D. J., and VAN ESSEN, D. C.: Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex* 1/1, 1–47 (1991)
- GROSS, C. G.: Single neuron studies of inferior temporal cortex. *Neuropsychologia* 46/3, 841–852 (2008)
- HILGETAG, C.-C., O'NEILL, M. A., and YOUNG, M. P.: Enhanced perspective: Indeterminate organization of the visual system. *Science* 271/5250, 776 (1996)
- KNÖPFEL, T., LIN, M. Z., LEVSKAYA, A., TIAN, L., LIN, J. Y., and BOYDEN, E. S.: Toward the second generation of optogenetic tools. *J. Neuroscience* 30/45, 14998–15004 (2010)
- PASUPATHY, A.: Neural basis of shape representation in the primate brain. *Prog. Brain Res.* 154/1, 293–313 (2006)
- ROLLS, E. T., and STRINGER, S. M.: Invariant visual object recognition: A model, with lighting invariance. *J. Physiology – Paris* 100/1–3, 43–62 (2006)
- SCHMOLESKY, M., WANG, Y., HANES, D., THOMPSON, K., LEUTGEB, S., SCHALL, J., and LEVENTHAL, A.: Signal timing across the macaque visual system. *J. Neurophysiology* 79/6, 3272–3278 (1998)
- SNOWDEN, R. J., TREUE, S., and ANDERSEN, R. A.: The response of neurons in areas V1 and MT of the alert rhesus monkey to moving random dot patterns. *Experimental Brain Research* 88/2, 389–400 (1992)
- WANG, Q., and BURKHALTER, A.: Area map of mouse visual cortex. *J. Comp. Neurol.* 502/3, 339–357 (2007)
- YIZHAR, O., FENNO, L. E., DAVIDSON, T. J., MOGRI, M., and DEISSEROTH, K.: Optogenetics in neural systems. *Neuron* 71/1, 9–34 (2011)
- ZHANG, F., WANG, L.-P., BRAUNER, M., LIEWALD, J. F., KAY, K., WATZKE, N., WOOD, P. G., BAMBERG, E., NAGEL, G., GOTTSCHALK, A., and DEISSEROTH, K.: Multimodal fast optical interrogation of neural circuitry. *Nature* 446/7136, 633–639 (2007)

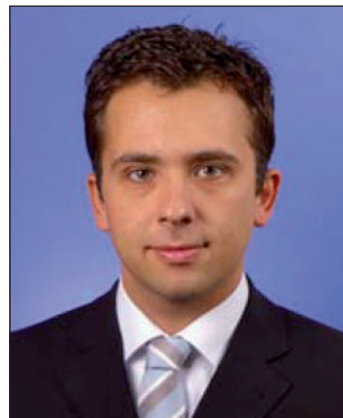
Publications

- BUSSE, L., AYAZ, A., DHARUV, N. T., KATZNER, S., SALEEM, A. B., SCHÖLVINCK, M. L., ZAHARIA, A. D., and CARANDINI, M.: The detection of visual contrast in the behaving mouse. *J. Neurosci.* 31/31, 11351–11361 (2011)
- KATZNER, S., BUSSE, L., and CARANDINI, M.: GABA inhibition controls response gain in visual cortex. *J. Neurosci.* 31/16, 5931–5941 (2011)
- BUSSE, L., WADE, A. R., and CARANDINI, M.: Representation of concurrent stimuli by population activity in visual cortex. *Neuron* 64/6, 931–942 (2009)
- KATZNER, S., BUSSE, L., and TREUE, S.: Attention to the color of a moving stimulus modulates motion-signal processing in macaque area MT: Evidence for a unified attentional system. *Front. Syst. Neurosci.* 3, 12 (2009)
- NAUHAUS, I., BUSSE, L., CARANDINI, M., and RINGACH, D. L.: Stimulus contrast modulates functional connectivity in visual cortex. *Nature Neurosci.* 12/1, 70–76 (2009)
- BUSSE, L., KATZNER, S., TILLMANN, C., and TREUE, S.: Effects of attention on perceptual direction tuning curves in the human visual system. *J. Vis.* 8/9, 1–13 (2008)
- BUSSE, L., KATZNER, S., and TREUE, S.: Temporal dynamics of neuronal modulation during exogenous and endogenous shifts of visual attention in macaque area MT. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 105/42, 16380–16385 (2008)

Dr. rer. nat.
Thomas Spyros Cadenbach

(LPDS 2009-22)

Born in 1978. 2000–2005 studies of chemistry, University of Bochum, 3/2005 Diploma (with distinction); 10/2005–6/2009 scientific associate, Inorganic Chemistry, University of Bochum); 6/2009 – doctorate (with distinction); Leopoldina-Postdoc-Fellow from 1–12/2010 at the Department of Chemistry, University of California, Berkeley (CA, USA). Since 2011 Research Assistant in the Department of Pure & Applied Chemistry at the University of Strathclyde in Glasgow (UK).



Project:

Supramolecular Chemistry of Metal-containing Macrocycles, Cages and Related Nanostructures using Zirconocene-coupling Routes

In materials chemistry supramolecular structures are attractive synthetic targets. Particularly macrocycles are valuable chemical species due to their potential applications as molecular sensors, supramolecular building blocks and asymmetric catalysts. Unfortunately, the syntheses of macrocycles typically require high-dilution conditions and multiple purification steps to reduce the amount of unwanted oligomeric by-products. An alternative synthetic approach for macrocycles is based on zirconocene-mediated coupling of readily available dialkynes. In this area an intriguing perspective for the development of new materials with novel, unusual properties is the incorporation of metal atoms into supramolecular assemblies and macromolecules. The present project targets primarily the synthesis of novel metal-containing macrocycles, cages and related nanostructures by using zirconocene-coupling routes. The project combines aspects of different areas in chemistry, i.e. the organic syntheses of alkynes, their subsequent reaction with transition metal precursors to give organometallic alkynyl complexes and finally the zirconocene based macrocyclization reactions. The three systems presented in the proposal are representative examples for numerous possible strategies to synthesize metal containing macrocycles from easily accessible starting materials.

Publications

- BOLLERMANN, T., CADENBACH, T., GEMEL, C., FREITAG, K., MOLON, M., GWILDIES, V., and FISCHER, R. A.: Homoleptic hexa and penta gallylene coordinated complexes of molybdenum and rhodium. *Inorg. Chem.* *50*/12, 5808–5814 (2011)
- MOLON, M., CADENBACH, T., BOLLERMANN, T., GEMEL, C., and FISCHER, R. A.: One electron organozinc ligands in metal rich molecules by Ga/Zn exchange: from Cp*Rh(GaCp*)₂ to Cp*Rh(ZnR)₄ units. *Chem. Commun. (Camb)* *46*/31, 5677–5679 (2010)

Dr. phil. nat. Carolin Daniel

(LPDR 2011-1)

Born 1977. 08/2008–08/2011 Leopoldina-Postdoctoral Fellowship. Dana Farber Cancer Institute, Boston (MA/USA), Department of Cancer Immunology and Aids, Laboratory of Lymphocyte Development with Prof. Dr. Harald VON BOEHMER (BMBF-LPF-99-1/8-184). 10/2008 Harvard Medical School, Boston (MA/USA), Research Fellow in Microbiology and Immunobiology. 2010 Prize for the best poster presentation of the Annual retreat for the Department of Cancer Immunology and Aids. 2010 US-Patent No.: 61/354,107: Prevention of type 1 diabetes by Treg vaccination with an insulin mimetope filed. 2011 Boston Area Diabetes Endocrinology Research Center (BADERC): Research Award with Harald VON BOEHMER. 2011 Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) Research Award for “Prevention of type 1 diabetes by Treg vaccination with an insulin mimetope” with Harald VON BOEHMER. Leopoldina Return Fellowship from 2011–2012. Since 2012 Junior research group leader at Helmholtz Zentrum München – German Research Center for Environmental Health.



Project:

Antigen-specific Regulatory T Cells: Mechanisms of Conversion and Suppression

During my Postdoc career with Harald VON BOEHMER I investigated the antigen-specific conversion of naïve T-cells into regulatory Foxp3⁺ T cells (Tregs) in peripheral lymphoid tissue. First, I developed strategies that permit an enhancement of Treg-conversion as well as maintenance of Treg-stability in order to increase the efficacy of antigen-specific Treg-vaccination. The mTOR-inhibitor everolimus was shown to result in a specific promotion of extra-thymic Treg generation *in vitro* (COBBOLD et al. 2009, DANIEL et al. 2010) and *in vivo* (DANIEL et al. 2010, 2011a). I demonstrated that the everolimus mediated-increase in Foxp3⁺ Treg generation was due to its interference with activation of the PI3K/Akt/mTOR pathway, due to its ability to inhibit cellular proliferation and thereby to reduce the activation of methylating enzymes such as DNA methyltransferase 1 (DNMT1) as well as due to dampening of T-cell activation mediated by the ATP-gated P2X7 receptor controlling Ca²⁺ influx (DANIEL et al. 2010). Application of IL-2/IL-2ab complexes for a short period of time (3 days) at the end of the antigen-specific Treg conversion period were shown to lead to substantial enhancement of Treg cell numbers (DANIEL et al. 2010, WEBSTER et al. 2009). The achieved expansion of Treg was however transient and survival of expanded Treg was found to be limited to 1–2 weeks. Such expanded Tregs were demonstrated to be highly activated and to harbor superior suppressive activity. It became clear from the characterization of CD25⁺Foxp3⁻ cells that were also increased after application of IL-2/IL-2ab complexes that these cells do not represent cytokine producing effector cells but anergic cells. Some of these cells were demonstrated to produce IL-10 as well. Therefore, by the combined application of everolimus followed by administration of IL-2/IL-2ab complexes at the end of the two week conversion period I established a Treg-conversion protocol that made it feasible to achieve highly efficient Treg-

conversion and their subsequent expansion (DANIEL et al. 2010). When time kinetic analyses were performed it became evident that these Tregs were quite stable and persisted over a period of 4 months, which is an important feature, since these protocols permit the prospective induction of e.t. Tregs with high efficacy and stability in order to suppress unwanted immune responses (DANIEL et al. 2010). In the following I developed in collaboration with the laboratory of Dr. Hidde PLOEGH at Whitehead Institute/MIT Cambridge (MA, USA) a novel technology for the generation of anti-DEC205 fusion antibodies for sub-immunogenic delivery of antigen to dendritic cells. Based on these advances I then focused on the exploitation of antigen-specific Treg-vaccination in order to interfere with transplant rejection and autoimmunity as T1D. We were successful in using HY-antigen-specific Treg-generation to induced prospective tolerance in female mice to a variety of male hemopoietic and other tissue transplants. In contrast, the initial attempts to tolerize NOD mice to the essential 9–23 epitope of the insulin B chain in order to interfere with the development of T1D failed. In further studies I could show that in autoimmune diseases weak interaction of critical autoantigens, as insulin in T1D, with the disease-promoting MHC class II molecules appears to directly impact the efficacy of Foxp3⁺ Treg generation. I developed a strategy to overcome this deficient Foxp3⁺-Treg-conversion, thereby providing a novel concept of Foxp3⁺-Treg-generation prior to the development of autoimmune diseases by subimmunogenic delivery of strong agonist peptide mimetopes of autoantigens. Tolerogenic vaccination with a strong-agonistic variant of the natural insulin peptide was then shown to completely prevent T1D in NOD mice. At this stage, we have identified two further disease-causing epitopes, in which their weak-agonistic properties result in poor generation of Tregs. In contrast, subimmunogenic delivery of strong agonist mimetopes of these disease-causing epitopes efficiently induced Foxp3⁺ Tregs. An US patent has been filed on the procedure. I am interested in following this line of work with special emphasis on the mechanistic molecular and cellular understanding of antigen-specific Treg-conversion and -suppression in transplantation and autoimmunity with the future goal to translate the tolerogenic vaccination approach to clinical protocols.

References

- COBBOLD, S. P., ADAMS, E., FARQUHAR, C. A., NOLAN, K. F., HOWIE, D., LUI, K. O., FAIRCHILD, P. J., MELLOR, A. L., RON, D., and WALDMANN, H.: Infectious tolerance via the consumption of essential amino acids and mTOR signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106/29, 12055–12060 (2009)
- DANIEL, C., WENNHOLD, K., KIM, H.-J., and BOEHMER, H. VON: Enhancement of antigen-specific Treg vaccination in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107/37, 16246–16251 (2010)
- WEBSTER, K. E., WALTERS, S., KOHLER, R. E., MRKVAN, T., BOYMAN, O., SURH, C. D., GREY, S. T., and SPRENT, J.: In vivo expansion of T reg cells with IL-2-mAb complexes: induction of resistance to EAE and long-term acceptance of islet allografts without immunosuppression. *J. Exp. Med.* 206/4, 751–760 (2009)

Publications

- DANIEL, C., PLOEGH, H., and BOEHMER, H. VON: Antigen-specific induction of regulatory T cells in vivo and in vitro. *Methods Mol. Biol.* 707, 173–185 (2011a)
- DANIEL, C., WEIGMANN, B., BRONSON R., and BOEHMER, H. VON: Prevention of type 1 diabetes in mice by tolerogenic vaccination with a strong agonist insulin mimetope. *J. Exp. Med.* 208/7, 1501–1510 (2011b)
- DANIEL, C., and BOEHMER, H. VON: Extra-thymically induced regulatory T cells: do they have potential in disease prevention? *Semin. Immunol.* doi:10.1016/j.smim.2011.06.004 (2011)
- DANIEL, C., and BOEHMER, H. VON: Extrathymic generation of regulatory T cells – chances and challenges for prevention of autoimmune disease. *Adv. Immunol.* 112, 177–213 (2011)

Prof. Dr. rer. nat. habil. Michael Decker

(BMBF LPD 9901/8-147)

Geboren 1973. 1993–1996 Studium der Chemie an der Universität Bonn. 1996–1997 Postgraduiertenstudium der Chemie an der Universität Cambridge (Großbritannien). 1997 M. Phil. in Organic Chemistry. 1998–2001 Promotion am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Bonn. 2002 Industrietätigkeit im Vertrieb Ausland bei Macerey & Nagel, Düren. 2003–2007 Wissenschaftlicher Assistent (C1) am Lehrstuhl für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Universität Jena. 2007–2008 Gastwissenschaftler am McLean Hospital der Harvard Medical School, Belmont (MA, USA) als Stipendiat der Leopoldina. 2008–2009 Lecturer in Medicinal Chemistry an der School of Pharmacy der Queen's University Belfast (Großbritannien). 2010–2012 Privatdozent für Pharmazeutische Chemie an der Universität Regensburg. Seit Juli 2012 Professor (W2) für Pharmazeutische und Medizinische Chemie an der Universität Würzburg.



Projekt:

Entwicklung neuartiger Liganden an Opiatrezeptoren: Bivalente Liganden und Amino-Derivate von Morphinanen als mögliche SPECT-Radiotracer

Im Rahmen des von der Leopoldina geförderten Auslandsaufenthaltes wurde in der Medizinischen Chemie auf dem Gebiet der Opioidforschung gearbeitet. Es existieren im menschlichen Organismus drei Subtypen von Opioidrezeptoren, der μ -, der δ - und der κ -Subtyp. Seinen Namen und auch seine Bedeutung hat der Opioidrezeptor durch die Tatsache, dass Alkaloide des Schlafmohns (*Papaver somniferum*) und damit die Hauptinhaltsstoffe des Opiums starke Aktivatoren (Agonisten) des μ -Subtyp darstellen. Diese agonistische Stimulation dieser G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) bewirkt u. a. die starke analgetische Wirkung dieser Alkaloide, allen voran des Morphins. Morphin selbst, aber auch eine Vielzahl seiner chemischen Derivate, stellen bis heute die überwiegende Mehrheit der klinisch eingesetzten Analgetika dar. Die chemische Grundstruktur ist dabei das Morphinan-Gerüst, das etwa auch den potenten Agonisten Butorphan und Cyclophphan zugrunde liegt, die einen Cyclobutylmethyl- bzw. Cyclopropylmethyl-Ring enthalten. Allerdings sind nicht nur die therapeutisch erwünschte Analgesie durch die μ -Stimulation verursacht, sondern auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Atemdepression und insbesondere das Abhängigkeitspotential der Opioide.

Wenig ist hingegen bekannt über das Vorkommen und die Funktion der beiden anderen Subtypen des Opioidrezeptors, des δ - und des κ -Rezeptors. In der aktuellen Literatur wird diesen Subtypen, insbesondere dem κ -Rezeptor, eine mögliche therapeutische Rolle sowohl bei der Therapie von Suchterkrankungen als auch bei einer möglichen analgetischen Therapie ohne Abhängigkeitspotential zugewiesen.

In den durch die Leopoldina geförderten Arbeiten wurde nun versucht – ausgehend von den potenten Liganden Butorphan und Cyclophphan, die an μ - und κ -Rezeptoren angreifen –

durch chemische Abwandlungen hochpotente κ -Liganden zu entwickeln. Diese Liganden sollten zudem chemisch so modifiziert werden (etwa durch die Einführung eines radioaktiven Jodatoms), dass es möglich ist, mit Hilfe bildgebender Verfahren wie SPECT (*Single Photon Emission Computer Tomography*) Unterschiede im Vorkommen dieses Rezeptors im Gehirn im Unterschied zum μ -Rezeptor abzubilden.

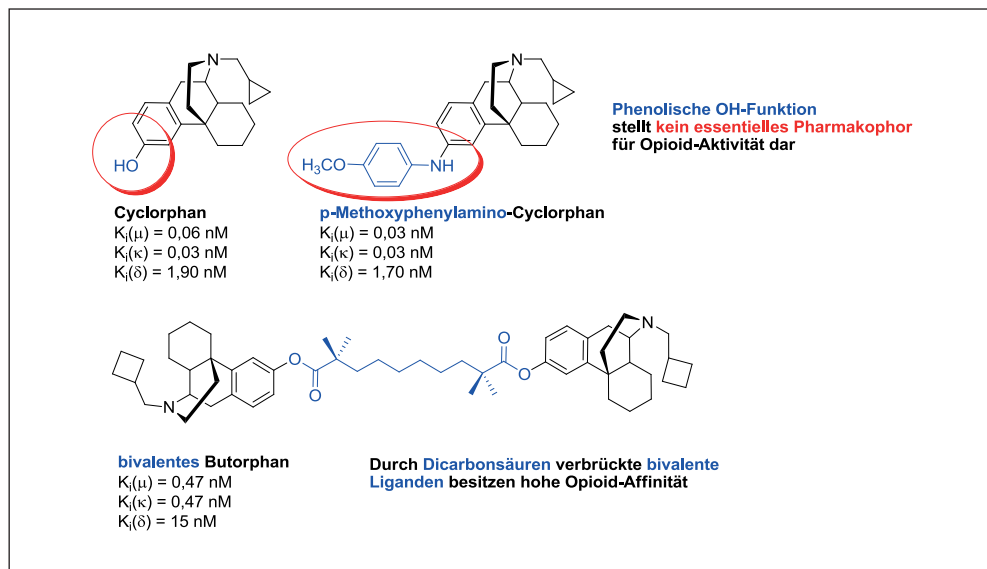


Abb. 1 Synthetisierte Liganden des Opioidrezeptors: Phenylaminomorphinane mit hoher Affinität ohne das bislang als notwendig beschriebene Hydroxy(OH)-Pharmakophor (DECKER et al. 2010) und hochaffine bivalente Opioidliganden (DECKER et al. 2009)

In den durchgeführten Arbeiten konnten eine Reihe von recht grundlegenden Befunden über die Aktivierung von Opioidrezeptoren erhalten werden:

1. Zum einen wurde das sogenannte Bivalenz-Prinzip auf verschiedene Opioidstrukturen angewandt (Abb. 1): Bei bivalenten Liganden werden zwei identische, biologisch aktive Moleküle kovalent über eine Zwischenkette miteinander verknüpft. Insbesondere bei GPCR gelang es dabei in verschiedenen Arbeiten, überraschende Änderungen der Bindungseigenschaften, vor allem hinsichtlich der Selektivität, zu erreichen.

Angewandt wurde das Bivalenz-Prinzip auf Butorphan, wobei auch die chemische Struktur der Zwischenkette verändert wurde. Tatsächlich waren einige der synthetisierten bivalenten Butorphane sowohl am μ - als auch am κ -Subtyp hochpotent (Abb. 1). Interessant ist dabei, dass die Länge und die Struktur der Zwischenkette selbst starken Einfluss auf die Bindungseigenschaften ausübt (DECKER et al. 2009).

In – an die Leopoldina-Förderung anschließenden – Forschungsarbeiten wurde das Bivalenz-Prinzip auf Enzyminhibitoren angewandt, wiederum um Verbesserungen hinsichtlich der Selektivität zu erhalten, hier hinsichtlich des Enzyms Butyrylcholinesterase, deren Hemmung für die Behandlung von Kognitionsdefiziten bei Alzheimer-Patienten relevant sein könnte. Tatsächlich gelang es auch hier durch die Synthese bivalenter Inhibitoren, hochpotente und -selektive Verbindungen zu erhalten (CHEN et al. 2011).

2. Zum anderen wurden im Rahmen der Arbeiten zur Synthese von SPECT-Liganden sogenannte Aminomorphinane synthetisiert, welche anstelle einer phenolischen und damit leicht sauren OH-Funktion, wie sie in fast allen klinisch relevanten Opioiden vorkommt, eine basische Amino-Funktion enthalten. Da in der Literatur die phenolische OH-Gruppe als essentielles Pharmakophor betrachtet wird, d. h. als ein chemisches Strukturelement, welches für die gewünschte biologische Aktivität notwendig ist, sollten die Aminomorphinane wesentlich weniger potent sein. Tatsächlich ist dies aber nicht der Fall (Abb. 1): In bestimmten chemischen Formen, etwa in Verbindung mit einem weiteren Benzolring, sind die Aminomorphinane sogar noch aktiver als die Phenolverbindungen wie Butorphan oder Morphin (DECKER et al. 2010). Die saure OH-Funktion ist also kein essentielles Pharmakophor, sondern kann durch andere Strukturen ersetzt werden, was letztlich ganz neue chemische Strukturmodifikationen möglich macht, welche bei der Entwicklung von SPECT-Radioliganden, aber vielleicht auch pharmazeutischen Wirkstoffen genutzt werden könnten.

Publikationen

- CHEN, X., TIKHONOVA, I. G., and DECKER, M.: Probing the mid-gorge of cholinesterases with spacer-modified bivalent quinazolinimines leads to highly potent and selective butyrylcholinesterase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 19/3, 1222–1235 (2011)
- DECKER, M., SI, Y.-G., KNAPP, B. I., BIDLACK, J. M., and NEUMEYER, J. L.: Synthesis and opioid receptor binding affinities of 2-substituted and 3-aminomorphinans: ligands for μ , κ , and δ opioid receptors. *J. Med. Chem.* 53/1, 402–418 (2010)
- DECKER, M., FULTON, B. S., ZHANG, B., KNAPP, B. I., BIDLACK, J. M., and NEUMEYER, J. L.: Univalent and bivalent ligands of butorphan: characteristics of the linking chain determine the affinity and potency of such opioid ligands. *J. Med. Chem.* 52/23, 7389–7396 (2009)

Max von Delius, Ph.D.

(LPDS 2009-43)

Geboren 1982. Max VON DELIUS studierte Chemie an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und an der Université Louis Pasteur in Strasbourg (Frankreich), wo er ein fünfmonatiges Praktikum im Labor von Prof. Jean-Marie LEHN absolvierte. Im Anschluss an die Diplomprüfung und die Diplomarbeit bei Prof. Andreas HIRSCH in Erlangen promovierte er im Arbeitskreis von Prof. David A. LEIGH in Edinburgh (Schottland, Großbritannien) über die Synthese und dynamischen Eigenschaften von linearen molekularen Motoren. Seit Anfang 2011 ist er Leopoldina-Postdoc-Stipendiat in der Gruppe von Prof. Vy M. DONG in Toronto (Kanada).



Projekt:

Neue katalytische Methoden für die Umwandlung von CO₂ in wertvolle organische Reaktionsprodukte und eine hocheffiziente katalytische Methode für die intermolekulare Hydroacylierung von Salicylaldehyden mit terminalen Alkenen

Kohlenstoffdioxid ist ein idealer C₁-Baustein für die organische Synthese, da es ungiftig, kostengünstig und einfach zu handhaben ist. Darüber hinaus kann die chemische Fixierung von atmosphärischem CO₂ im Rahmen eines anthropogenen Kohlenstoffkreislaufs dem menschenverursachten Klimawandel zumindest entgegenwirken. Aufgrund der Reaktionsträgheit von CO₂ erfordern die klassischen Methoden zur chemischen CO₂-Fixierung jedoch extrem reaktive Reagenzien, wie z. B. Organolithiumverbindungen, was eine breite Anwendung solcher Methoden verhindert. In den letzten fünf Jahren haben deshalb verschiedene Arbeitsgruppen Übergangsmetall-katalysierte Methoden entwickelt, die dieses Problem auf elegante Art und Weise beheben (siehe z. B. CORREA et al. 2009).

Ziel des Projekts ist es, eine katalytische Methode zu entwickeln, die durch eine kinetische oder dynamische Razematspaltung die Einbindung von CO₂ in wertvolle chirale Reaktionsprodukte ermöglicht. Hierzu wurden verschiedene razemische sekundäre Organozinkverbindungen hergestellt, die mit CO₂ unter milden Reaktionsbedingungen zu chiralen Carbonsäuren reagieren (siehe Abb. 1A). Eine Vielzahl chiraler Liganden wurde untersucht, wobei die entsprechenden Reaktionsprodukte in guten Ausbeuten, jedoch bis zum aktuellen Zeitpunkt mit nur geringem enantiomeren Überschuss, erhalten wurden.

Im Rahmen eines zweiten Projektes wurde eine hocheffiziente Methode für die intermolekulare Hydroacylierung von Salicylaldehyd-Derivaten mit terminalen Alkenen entwickelt. In der Hydroacylierungsreaktion reagiert ein Aldehyd mit einem Alken oder Alkin zu einem Keton (siehe WILLIS 2010). Formell ist die Reaktion mit der industriell extrem wichtigen Hydroformylierungsreaktion verwandt, und theoretisch könnte eine effiziente Hydroacylierungsmethode nicht zuletzt aufgrund der 100%igen Atomökonomie (Stichwort: Grüne Chemie) dieser Kohlenstoff-Kohlenstoff-Knüpfung enorme synthetische Bedeutung erlangen. In der Praxis ist insbesondere die intermolekulare Variante der Reaktion schweren Einschränkungen

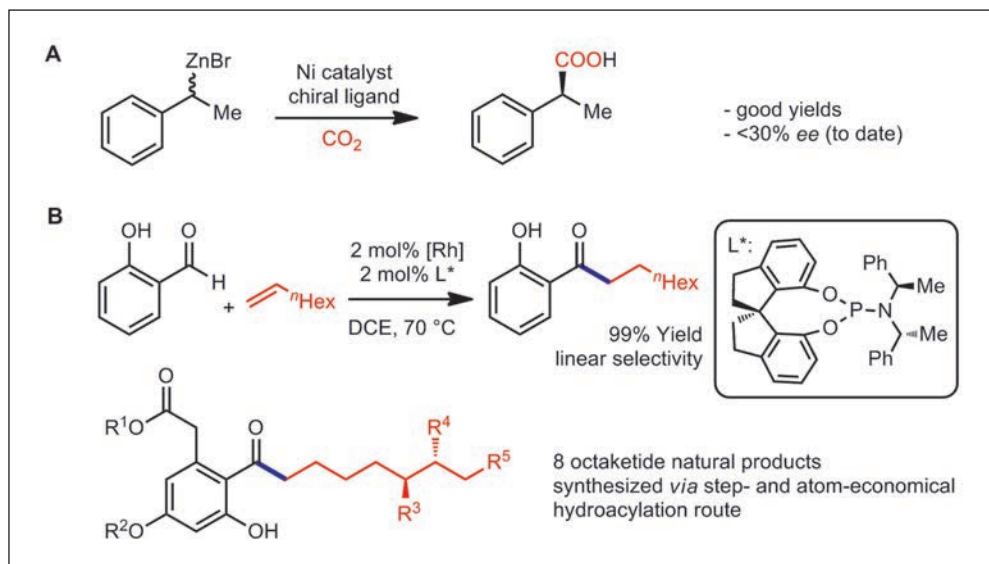


Abb. 1 Überblick über die beiden bearbeiteten Projekte auf dem Gebiet der Metallkatalyse

ausgesetzt, da zum Beispiel im allgemeinen nur chelierende Aldehyde sowie nur elektronenarme oder chelierende Alkene zu brauchbaren Reaktionsausbeuten führen.

Der Gegenstand dieses Projektes war die Entwicklung einer Methode, die zum einen die Verwendung verschiedenster nicht-aktivierter Alkylsubstrate und zum anderen den Einsatz einer geringen Rhodium-Menge erlaubt. Eine umfassende Untersuchung verschiedener Rhodiumpräkatalysatoren, Phosphorliganden und Basen sowie der Reaktionsparameter Temperatur und Lösungsmittel ergab eine optimierte Methode die den Einsatz von nur 2 % Rhodium bei hervorragender Reaktionsausbeute und Regioselektivität ermöglichte (siehe Abb. 1B). Entscheidend für die herausragende beobachtete Reaktivität und Selektivität ist der Einsatz des Phosphoramidit-Liganden (*R*)-SIPHOS-PE, der allen anderen (rund 40) studierten Liganden überlegen ist. Die synthetische Bandbreite der Methode ist sehr gut und mechanistische Studien lieferten unerwartete Ergebnisse, die für weitere Entwicklungen auf diesem Gebiet sehr nützlich sein werden (siehe DELIUS 2012). Darüber hinaus wurde die Methode erfolgreich für die Totalsynthese von acht kürzlich isolierten Naturstoffen angewandt, deren möglicher medizinischer Nutzen aktuell in Kooperation mit einem Partner aus den USA studiert wird.

Literatur

- CORREA, A., and RUBÉN, M.: Metal-catalyzed carboxylation of organometallic reagents with carbon dioxide. *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 6201–6204 (2009)
- WILLIS, M. C.: Transition metal catalyzed alkene and alkyne hydroacylation. *Chem. Rev.* **110**, 725–748 (2010)

Publikationen

- DELIUS, M. VON, LE, C. M., and DONG, V. M.: Rhodium-phosphoramidite catalyzed alkene hydroacylation: mechanism and octaketide natural product synthesis. *J. Amer. Chem. Soc.* *134/36*, 15022–15032 (2012)
- DELIUS, M. VON, and LEIGH, D. A.: Walking molecules. *Chem. Soc. Rev.* *40/7*, 3656–3676 (2011)
- BARRELL, M. B., CAMPANA, A. G., DELIUS, M. VON, GEERTSEMA, E. M., and LEIGH, D. A.: Light-driven transport of a molecular walker in either direction along a molecular track. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* *50/1*, 285–290 (2011)
- SHUSTOVA, N. B., KUVYCHKO, I. V., POPOV, A. A., DELIUS, M. VON, DUNSCH, L., ANDERSON, O. P., HIRSCH, A., STRAUSS, S. H., and BOLTALINA, O. V.: Nitrogen directs multiple radical additions to the 9,9'-Bi-1-aza(C₆₀-I_h) [5,6]fullerene: X-ray structure of 6,9,12,15,18-C₅₉N(CF₃)₅. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* *50/24*, 5537–5540 (2011)

Dr. rer. nat. Frank Edlich

(BMBF LPD 9901/8-172)

Geboren 1977. 09/1997–08/2000 Biochemiestudium, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 09/2000–07/2001 Biochemiestudium, University of Leeds (Großbritannien). 08/2001–08/2002 Diplomand, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 09/2002–02/2006 Doktorand (Max-Planck-Forschungsstelle für Enzymologie der Proteinfaltung in Halle), 03/2006–03/2007 Postdoktorand, Max-Planck-Forschungsstelle für Enzymologie der Proteinfaltung in Halle. 01/2008–05/2011 Postdoc-Stipendiat der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina, National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), National Institutes of Health (NIH) in Bethesda (MD, USA). Seit 06/2011 Emmy-Noether-Gruppenleiter in Freiburg.



Projekt:

Regulation proapoptotischer Bcl-2-Proteine durch Stabilisierung nativer Konformationen

Proteine der Bcl-2-Familie regulieren in mehrzelligen Tieren viele Signalwege des geregelten Zelltods, Apoptose. Bcl-2-Proteine lassen sich in pro- und anti-apoptotische Proteine einteilen, für die Bax und Bcl-x_L jeweils typische Vertreter sind. Der Aktivierung und Inhibierung von Bax kommt eine zentrale Bedeutung in der Regulation der mitochondrialen Apoptose zu, da aktives Bax unwiderruflich den geregelten Tod der Zelle einleitet. Während seiner Aktivierung bewegt sich monomeres Bax vom Zytosol zu den Mitochondrien, oligomerisiert und permeabilisiert die äußere Mitochondrienmembran. Bcl-x_L und andere Bcl-2-Proteine kontrollieren Bax engmaschig. Der Mechanismus dieser Kontrolle wird allerdings kontrovers diskutiert, denn Bax bildet keine stabilen Komplexe oder kolokalisiert mit anti- und proapoptotischen Regulatoren seiner Aktivität.

Das durchgeführte Projekt beschäftigte sich mit Regulation der Bax-Aktivität durch Bcl-x_L anhand der Stabilisierung der inaktiven, zytosolischen Faltung von Bax durch intramolekulare Disulfidbrücken. Dadurch war es möglich, den Einfluss von Veränderungen der Konformation im N-terminalen Bereich von Bax auf die Regulation dieses proapoptotischen Bcl-2-Proteins in der gesunden Zelle zu analysieren und Veränderungen in dieser Regulation bei Einleiten von Apoptose zu verstehen. Es zeigte sich, dass die Stabilisierung der inaktiven Bax-Konformation nicht nur mit der Aktivierung des Bax-Proteins, sondern auch mit der Bindung an Bcl-x_L interferiert. In Zellen führt die Stabilisierung der inaktiven Konformation des Bax-N-Terminus überraschenderweise zu einer Akkumulation des Proteins an den Mitochondrien.

In sogenannten Fluorescence-Loss-in-Photobleaching (FLIP)-Experimenten, einer quantitativen Methode der Fluoreszenzmikroskopie, zeigte sich, dass auch Wildtyp-Bax sich ständig an die Mitochondrien bewegt, aber durch einen konstanten Prozess von den Mitochondrien ins Zytosol translokalisiert wurde. Diese Retrotranslokation, also die Beförderung von Bax ins Zytosol, ist abhängig von der Interaktion zwischen Bax und Bcl-x_L oder

anderen antiapoptotischen Bcl-2-Proteinen an den Mitochondrien. Wildtyp-Bax bewegt sich in gesunden Zellen also in einem Gleichgewicht zwischen mitochondrialer und zytosolischer Lokalisierung. Dieses Gleichgewicht wurde bei Bax mit intramolekularen Disulfidbrücken nicht beobachtet, weil diese Proteinvariante nicht mit Bcl-x_L interagiert. Bcl-x_L selbst unterliegt einem ähnlichen Zyklus, wie der Bax-Wildtyp, mit einem Retrotranslokationsprozess dessen Geschwindigkeit ebenso wie die der Bax-Retrotranslokation von der Konzentration des jeweiligen Bindepartners abhängig ist. Diese Erkenntnisse stützen ein neues Modell der Bax-Regulation durch antiapoptotische Bcl-2-Proteine (EDLICH et al. 2011). Dieses Modell schlägt vor, dass Bcl-2-Proteine Bax in der gesunden Zelle ständig inhibieren, indem sie die mitochondriale Form des Proteins konstant durch Retrotranslokation in das Zytoplasma befördern. Dabei stabilisieren sie Bax in seiner inaktiven, monomeren Form, die zunächst wieder mit den Mitochondrien assoziieren muss, um aktiviert werden zu können. Ist die Retrotranslokation gestört, wie zum Beispiel nach dem Induzieren von Apoptose, akkumuliert Bax an den Mitochondrien und steht damit bereit, durch weitere Änderungen seiner Proteinkonformation aktiviert zu werden. Die Akkumulation selbst scheint reversibel zu sein.

Die Verwendung von Disulfidbrücken hat sich als gutes Werkzeug erwiesen, um den Einfluss der Konformationsänderungen im N-terminalen Bereich von Bax auf die Regulation dieses proapoptotischen Proteins zu erforschen. Die Untersuchung zeigt, dass Änderungen der N-terminalen Konformation wichtig für die apoptotische Aktivität von Bax sind. Allerdings spielen diese Änderungen der Bax-Faltung auch in anderen Prozessen, an denen Bax beteiligt ist, eine wichtige Rolle. Veränderungen in der Konformation von Bax ausgehend vom inaktiven Zustand sind beispielsweise erforderlich für den Einfluss von Bax auf die Morphologie von Mitochondrien (HOPPINS et al. 2011). Die Bax-Konformation wird sehr dynamisch zur Regulation wichtiger Zellprozesse verändert. Die Analyse dieser Regulationsprozesse gibt einen wichtigen Einblick in die Mechanismen, wie Bax-Retrotranslokation, die der Kontrollen von Lebensprozessen zugrunde liegen.

Publikationen

- EDLICH, F., and LÜCKE, C.: From cell death to viral replication: the diverse functions of the membrane-associated FKBP38. *Curr. Opin. Pharmacol.* *11/4*, 348–353 (2011)
- EDLICH, F., BANERJEE, S., SUZUKI, M., CLELAND, M. M., ARNOULT, D., WANG, C., NEUTZNER, A., TJANDRA, N., and YOULE, R. J.: Bcl-x(L) retrotranslocates Bax from the mitochondria into the cytosol. *Cell* *145*, 104–116 (2011)
- HOPPINS, S., EDLICH, F., CLELAND, M. M., BANERJEE, S., MCCAFFERY, J. M., YOULE, R. J., and NUNNARI, J.: The soluble form of Bax regulates mitochondrial fusion via MFN2 homotypic complexes. *Mol. Cell* *41*, 150–160 (2011)

Dr. rer. nat. Birgit Esser

(LPDS 2009-8)

Born in 1980. 2000–2004 studies of chemistry at the Universities of Heidelberg and Bristol (UK), 11/2004 Diploma, 7/2008 Ph.D. at the Institute for Organic Chemistry at Heidelberg University, 3/2009–3/2012 Leopoldina-Postdoctoral Fellow at the Massachusetts Institute of Technology, Cambridge (MA, USA). Since 4/2012 Liebig-Fellow at the Institute for Organic Chemistry and Biochemistry at Bonn University.



Project:

Synthesis of a Carbon Nanotube/Conjugated Polymer Based Chemical Sensor for Nitric Oxide

The following research project can be settled at the border area of organic chemistry and materials chemistry and their application in sensor technology. Its aim is the design and synthesis of a chemoresistive sensor device for nitric oxide making use of the high sensitivity in resistance of carbon nanotubes (CNTs) to their electronic surroundings. Monitoring of NO is of great interest in biological, medicinal and aerial investigations and low power consuming, inexpensive, and portable sensing devices are needed. The sensing mechanism is based on a complexation of NO by a cobalt phthalocyanine center. The translation into a measurable response of CNT conductivity is mediated by a conjugated polymer which is covalently linked to the phthalocyanine system and non-covalently bound to the carbon nanotube. The conjugated polymer is based on an electropolymerizable polythiophene. The sensing capabilities of the device will be tested in gas phase and solution.

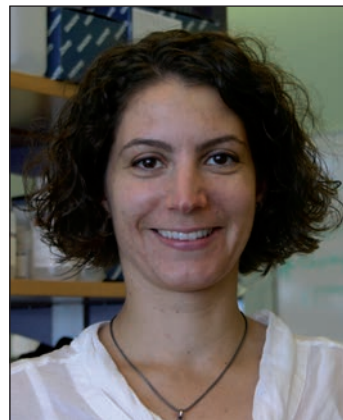
Publications

ESSER, B., and SWAGER, T. M.: Detection of ethylene gas by fluorescence turn-on of a conjugated polymer. *Angew. Chem. Int. Ed.* 49/47, 8872–8875 (2010)

Dr. rer. nat. Nicole Fehrenbacher

(BMBF LPD 9901/8-180)

Born 1977. 1996–2002 Studies in Biology, University of Konstanz (Germany). 1998 B.Sc. Biology. 2002 M.Sc. Biology (“Experimental studies of the control of apoptosis by non-caspase proteases and heat shock protein 70”), Danish Cancer Society, Prof. Marja JÄÄTTELÄ. 2007 Ph.D., University of Copenhagen (Denmark) (“Activation of lysosome-dependent cell death programs upon immortalization and transformation”), Danish Cancer Society, Apoptosis Department, Prof. Marja JÄÄTTELÄ. 2008–2011 Leopoldina and presently Charles H. Revson Postdoctoral Fellow at the Philips Laboratory of the New York University (NYU) Cancer Institute in New York (NY, USA).



Project:

Identification of Novel Mediators and Inhibitors of K-Ras Membrane Association

More than 30 % of all human cancer is associated with mutations of Ras. Accordingly, anti-cancer therapy that targets Ras has long been a goal of cancer biologists and biopharmaceutical companies focused on cancer. The human genome harbours three *ras* genes, all of which have been implicated in cancer but one of these, K-Ras (here referring to the K-Ras4B isoform), is by far the most important. In pancreatic adenocarcinoma the incidence of K-Ras mutation is 90 %; in colorectal and lung carcinoma the incidences of mutation are 40 % and 30 %, respectively. To date, there are few therapeutics available to treat these diseases and new drug discovery strategies are urgently required.

Oncogenic Ras is a molecular switch stuck in the “on” position by virtue of somatic mutation. Current efforts to block oncogenic Ras activity target downstream elements of the Ras signaling pathway in which several protein and lipid kinases present suitable targets for drug development. Efforts to restore the switching capacity of mutated Ras have met with no success. Accordingly, current efforts to develop anti-Ras drugs are primarily focused on interfering with the subcellular trafficking and membrane affinity of Ras, which is controlled by three enzymes that sequentially modify Ras proteins. The first of these, farnesyltransferase, was the target of an intensive effort by pharma companies. These companies succeeded in developing farnesyltransferase inhibitors (FTIs) that were well tolerated but, unfortunately, lacked efficacy because K-Ras could escape inhibition through alternative prenylation by geranylgeranyltransferase. Inhibitors targeting this prenyl transferase (GGTIs) are currently undergoing clinical testing. The second and third enzymes in the pathway, a protease known as Ras converting enzyme 1 and isoprenylcysteine carboxylmethyltransferase (Icmt, cloned in the Philips laboratory) are also considered viable drug targets although indications are that these enzymes are not absolutely necessary for some degree of membrane targeting of K-Ras.

K-Ras must associate with cellular membranes in order to sustain transformation. The first goal of my project is to identify novel genes in the pathways that target K-Ras to the cel-

lular membranes and allow the GTPase to remain membrane associated. Such genes will have a high potential of becoming targets for anti-Ras drug discovery.

The second goal will be to identify small molecules that interfere with K-Ras membrane association directly. Lead compounds from this investigation will be highly suitable for the development of anti-Ras drugs.

The initial and highly crucial step in my work was to develop and test an assay that could quantify K-Ras association with membranes and would be suitable for high-throughput screening. I was successful at developing this assay that is now fully characterized and optimized in the 384-well format. It is ideally suited for both genome-wide siRNA and small compound screening. New York University (NYU) has applied for patent protection for the assay and I am in the run to perform a whole genome siRNA screen at the NYU RNAi Core facility (<http://rnai.nyu.edu>). We aim to identify novel genes that allow K-Ras to stably associate with cellular membranes. I will follow this with a screen of a small molecule library available through the Rockefeller High Throughput Screening Resource.

Upon validation of hits from both siRNA and small compound screens with secondary screening systems, we will test interesting candidates in cell biological and *in vivo* transformation studies of human pancreatic, colon and lung tumor cell lines that harbor mutant K-Ras. As a control, we will study tumor cell lines that do not have K-Ras mutations. We will extend these studies *in vivo* with xenograft growth in athymic nude mice. Subsequently, the genes and small molecules identified will be investigated for their potential interference with K-Ras downstream signaling events.

The outcome of these studies will very likely enlighten the field of Ras biology and provide leads to the development of novel therapeutics against K-Ras driven cancers. A manuscript describing the assay technology is currently in preparation.

Publications

FEHRENBACHER, N., BAR-SAGI, D., and PHILIPS, M.: Ras/MAPK signalling from endomembranes. *Mol. Oncol.* 3/4, 297–307 (2009)

FEHRENBACHER, N., and PHILIPS, M.: Intracellular signalling: peripatetic Ras. *Curr. Biol.* 19/11, R454-7 (2009)

Dr. rer. nat. Matthias J. Feige

(LPDS 2009-32)

Born 1979. 2000–2003 B.Sc. in Biochemistry, Technical University Munich (TUM). 2003–2005 M.Sc. in Biochemistry, TUM, involving exchange studies at the Swiss Federal Institute of Technology (ETHZ) (Switzerland) and at the University of Toronto (Canada). 2006–2009 Ph.D. thesis at the TUM, including research work at the University of Leeds (UK) and the University of Toronto (Canada). Since 2010 Leopoldina Postdoctoral Research Fellow, St. Jude Children's Research Hospital, Department of Tumor Cell Biology, Memphis (TN, USA).



Project:

Molecular Mechanisms of ER Quality Control

The development and homeostasis of multicellular organisms is crucially dependent on the integrity of secreted and cell-surface proteins. Approximately one third of all proteins synthesized in mammalian cells are destined to populate intracellular organelles of the secretory pathway, be secreted, or be expressed on the cell surface. These proteins are synthesized in the Endoplasmic Reticulum (ER) and generally enter the ER co-translationally as unfolded polypeptide chains. Accordingly, the ER represents a major folding compartment of the cell with an unusually high concentration of incompletely folded or assembled proteins and sets the quality control standards that both resident ER and transported proteins have to pass. A large and increasing number of diseases, like cancer, Alzheimer's disease, diabetes or cystic fibrosis, are associated with aberrant ER protein quality control, ER-stress, or misfolding of secreted proteins. A large amount of work has been done on ER quality control, and key players have been identified in recent years. However, the molecular mechanisms that underlie this critical process are still poorly understood. This is in part due to the limitations in the methods for examining protein folding in the cell. Thus, based on our recent work on antibody folding, we pursue an interdisciplinary approach to study the folding and assembly of the $\alpha\beta$ T cell receptor ($\alpha\beta$ TCR) *in vitro* and in the cell. The $\alpha\beta$ TCR, one of the most complex cell surface receptors known, is composed of eight different integral membrane proteins. It is essential for the proper immune response of all jawed vertebrates and thus has to adhere to strict quality control measures. Accordingly, its proper assembly not only poses a formidable task to the ER quality control machinery but also represents an excellent model for studying the ER folding and quality control machinery. As such the TCR has been the focus of a large number of studies and the cellular checkpoints in quality control have been determined, but the underlying mechanisms are poorly understood. By combining the high resolution of *in vitro* biophysical techniques with the biological relevance of cell culture based approaches we aim to determine the molecular mechanisms of $\alpha\beta$ TCR quality control.

The $\alpha\beta$ TCR is a transmembrane (TM) protein and thus possesses membrane-integrated regions as well as ER-luminal parts which both have to be scrutinized by the ER quality control machinery for proper folding and assembly. The clonotypic chains of the $\alpha\beta$ TCR

undergo somatic rearrangement to allow their broad antigen binding range. This poses an additional complication for the ER quality control machinery as it has to deal with intrinsically variable clients. In preliminary studies we could identify unexpected biophysical features of the $\alpha\beta$ TCR luminal domains. We believe that these characteristics underlie a hitherto uncharacterized quality control step in the biosynthesis of the $\alpha\beta$ TCR. We are currently using high resolution spectroscopic techniques to understand folding and assembly of the TCR luminal domains in atomistic detail and identify steps which can be linked to cellular quality control checkpoints and chaperone interactions.

Almost nothing is known on how the quality control of protein transmembrane regions in the ER is executed. The $\alpha\beta$ TCR has been among the first proteins where biophysical features of its transmembrane regions, the unusual presence of charged amino acids in the lipid bilayer, have been linked to ER quality control. However, the molecular nature of a presumed integral membrane quality control step for the $\alpha\beta$ TCR has remained enigmatic even though the TCR α -chain was the first substrate being associated with ER-associated degradation, a critical component of the ER stress response. Our experiments have revealed novel and unexpected findings about the membrane quality control of the $\alpha\beta$ TCR and we could for the first time identify chaperones involved in this process.

We believe that our combination of high resolution structural and kinetic data obtained from *in vitro* experiments coupled with *in vivo* studies will allow us to delineate a comprehensive view of the cellular checkpoints that scrutinize $\alpha\beta$ TCR assembly and the underlying mechanisms for executing them. Because the TCR is representative of a larger group of immune receptors, the results obtained here may reveal completely novel mechanisms and factors involved in the quality control of transmembrane proteins and ER quality control in general.

Publications

- MARCINOWSKI, M., HÖLLER, M., FEIGE, M. J., BAEREND, D., LAMB, D. C., and BUCHNER, J.: Substrate discrimination of the chaperone BiP by autonomous and cochaperone-regulated conformational transitions. *Nature Struct. Mol. Biol.* 18/2, 150–158 (2011)
- FEIGE, M. J., HENDERSHOT, L. M., and BUCHNER, J.: How antibodies fold. *Trends. Biochem. Sci.* 35/4, 189–198 (2010)
- FEIGE, M. J., GROSCURTH, S., MARCINOWSKI, M., SHIMIZU, Y., KESSLER, H., HENDERSHOT, L. M., and BUCHNER, J.: An unfolded CH1 domain controls the assembly and secretion of IgG antibodies. *Mol. Cell.* 34/5, 569–579 (2009)
- FEIGE, M. J., GROSCURTH, S., MARCINOWSKI, M., YEW, Z. T., TRUFFAULT, V., PACI, E., KESSLER, H., and BUCHNER, J.: The structure of a folding intermediate provides insight into differences in immunoglobulin amyloidogenicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105/36, 13373–13378 (2008)

Dr. rer. nat. Felix Raoul Fischer

(LPDS 2009-1)

Born 1980. 2000–2004 study of Chemistry, University of Heidelberg. 6–9/2001 studies abroad, Weizmann Institute (Israel). 8/2004 Diploma with distinction, 2005–2008 scientific associate at the Department of Chemistry and Applied Biosciences, Laboratory of Organic Chemistry of the ETH Zürich (Switzerland). 5/2008 doctorate, 11/2008–10/2010 Leopoldina-Postdoc-Fellow, Center for Electronics of Molecular Nanostructures, Columbia University, New York (NY, USA). Since October 2010 Research Scientist at Columbia University, New York (NY, USA).



Project:

Graphene Ribbons: New Conducting Nanomaterials for Molecular Devices and Wires

The discovery of C₆₀ and the carbon nanotubes has sparked an enormous growth in carbon research. In the intervening years the physics and the material science of nanostructured carbon has developed a plethora of new materials and devices wherein carbon plays an integral role. However, the chemistry applied in the synthesis and the functionalization of nanostructured carbon has lagged behind due to the extreme conditions required in the traditional syntheses. The goal of the proposed research is to develop a facile, rational approach to atomically defined graphene strips and their application as point contacts in single molecular devices.

Graphene can be regarded as the one dimensional equivalent of crystalline graphite and has recently emerged as one of the most promising targets in condensed matter physics. Its unique properties, high charge mobilities, electric field doping, ballistical movement of electrons in the lattice and a tunable HOMO-LUMO gap are a prerequisite for the application in post-silicon integrated circuit architecture and chemo- or bioresponsive sensors. The synthetic approach relies upon photoinduced oxidative cyclisation of an oligo-*o*-phenylenevinylene precursor to afford soluble oligo-phenacenes allowing for a never preceded control of length, width, electronic structure and reproducibility, superior to the current syntheses of carbon nanotubes.

Incorporation of electron donating or electron withdrawing substituents as well as solubilizing groups alters the physical properties, such as the solubility, the optical gap, the carrier density and the carrier type, providing for a reliable and highly reproducible source for carbon-based electronic materials. Optical properties, electronic structure and conductance of these new nanomaterials will be investigated in single molecules and in thin-film aggregates. Assembled into field-effect transistors (FETs) the graphene ribbons will provide point contacts for single molecular electronic devices. Their potential for integrated circuit architecture and single-molecule-sensors will pave the way for the development of electronic devices assembled by a bottom-up approach.

Publications

FISCHER, F. R., and NUCKOLLS, C.: Design of living ring-opening alkyne metathesis. *Angew. Chem.* 122, 7415–7418 (2010)

FISCHER, F. R., and NUCKOLLS, C.: Design of living ring-opening alkyne metathesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 49, 7257–7260 (2010)

Dr. rer. nat. Adam W. Franz

(LPDS 2009-12)

Geboren 1978. 2000–2005 Chemie-Studium (Diplom), Universität Heidelberg und Universität Frankfurt (Main). 2005–2008 Promotion in Organischer Chemie in der Gruppe von Prof. T. J. J. MÜLLER, Universität Heidelberg und Universität Düsseldorf, Stipendiat der DFG. 2006–2008 Sprecher des Jungchemiker-Forums Düsseldorf. 2008–2009 Postdoktorand, Merck KGaA, Frankfurt (Main), Business Unit OLED. 2010 Postdoktorand in der Gruppe von Prof. B. M. TROST, Stanford University (CA, USA), als Leopoldina-Stipendiat; seit 2011 Merck KGaA, Darmstadt, Verfahrensentwicklung und Prozessoptimierung.



Projekt:

Rutheniumkatalysierte Transformationen von Propargylalkoholen mit intramolekularen π -Systemen

Auf der Basis der von TROST et al. 1995 entdeckten rutheniumkatalysierten Redoxisomerisierung wurden mit verschiedenen, intramolekularen π -Systemen Dominoreaktionskaskaden entwickelt. Diese führten zu aliphatischen Bicyclen aus linearen Substraten. Während Alkine und Nitrile als zur Verfügung stehende π -Systeme keine Umsetzung zeigten, konnten mit Alkenen Bicyclo[4.1.0]- und [5.1.0]-Carbo- und Heterocyclen in mittleren bis sehr guten Ausbeuten dargestellt werden. Weiterhin lassen sich Diene als Reaktionspartner verwenden, die aromatische Systeme als Produkte liefern. Schließlich können noch Allene benutzt werden, deren bicyclische Produkte als TMM-Äquivalente in weiteren Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen eingesetzt werden können.

Darüber hinaus konnte der Reaktionsmechanismus der rutheniumkatalysierten Redoxisomerisierung weiter aufgeklärt werden, so dass nun davon ausgegangen werden kann, dass die intermediär gebildete Ruthenium-Vinyl-Spezies in Resonanz mit einer Ruthenium-Carben-Spezies steht. Diesen Umstand kann man sich für die Entwicklung von weiteren atomökonomischen Dominoreaktionen zunutze machen. Weiterhin können nun Propargylalkohole als Syntheseäquivalente für β -Diazocarbonylverbindungen dienen, die bis dahin nicht zugänglich waren.

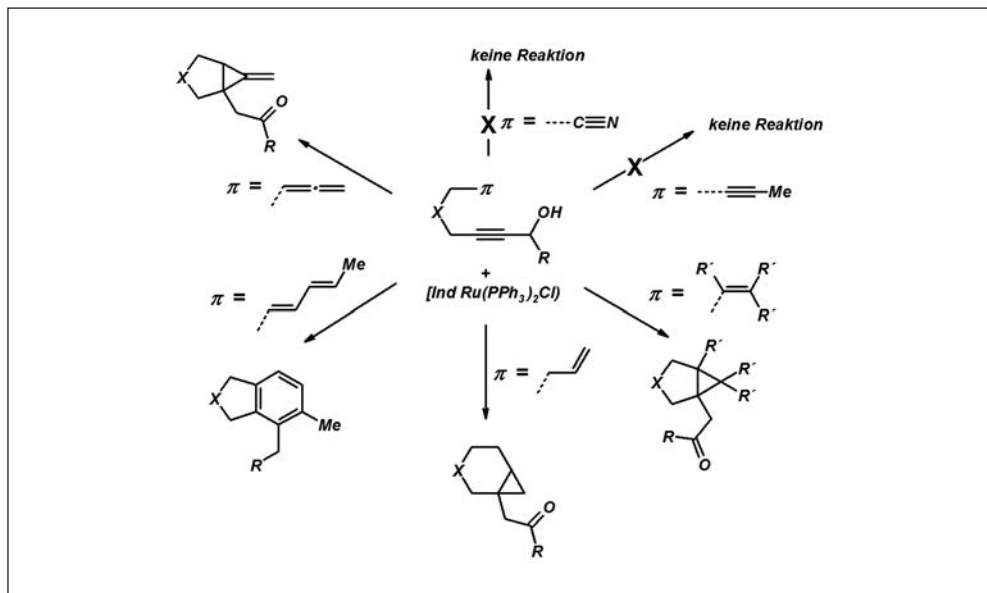


Abb. 1 Abb. 1 Reaktionspfade von rutheniumkatalysierten Transformationen von Propargylalkoholen mit intramolekularen π -Systemen

Literatur

TROST, B. M., and LIVINGSTON, R. C.: Two-metal catalyst system for redox isomerization of propargyl alcohols to enals and enones. *J. Amer. Chem. Soc.* *117*, 9586–9587 (1995).

Publikationen

TROST, B. M., BREDER, A., OKEEFE, B. M., RAO, M., and FRANZ, A. W.: Propargyl alcohols as beta-oxocarbenoid precursors for the ruthenium-catalyzed cyclopropanation of unactivated olefins by redox isomerization. *J. Amer. Chem. Soc.* *133*, 4766–4769 (2011)

FRANZ, A. W., and ANEMIAN, R. M.: Metal complexes. WO 2011/032626 (2011)

FRANZ, A. W., and ANEMIAN, R. M.: Materials for organic electroluminescent devices. WO 2011/060859 (2011)

ZHOU, Z., FRANZ, A. W., BAY, S., SARKAR, B., YANG, P., WAGENER, A., ERNST, S., PAGELS, M., MÜLLER, T. J. J., and THIEL, W.: Redox active mesoporous hybrid materials by in situ syntheses with urea-linked triethoxysilylated phenothiazines. *Chem. Asian J.* *5*, 2001–2015 (2010)

FRANZ, A. W., MÜLLER, T. J. J., STOYCHEVA, S., and HIMMELHAUS, M.: Synthesis, electronic properties and self-assembly on Au{111} of thiolated (oligo)phenothiazines. *Beilstein J. Org. Chem.* *6*, doi:10.3762/bjoc.6.72 (2010)

Dr. rer. nat. Nadja Freund

(LPDS 2009-40)

Geboren 1981. 2005 Diplom in Biochemie, Ruhr-Universität Bochum. 2009 Promotion in Psychologie (Ruhr-Universität Bochum). 9/2009–3/2010 Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Department of Anatomy and Structural Biology, University of Otago (Neuseeland). Seit 4/2010 Leopoldina-Postdoc-Stipendiatin, Laboratory of Developmental Neuropharmacology, McLean Hospital, Belmont (MA, USA) und wissenschaftliche Mitarbeiterin, Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston (MA, USA).



Projekt:

Dopamin und das Selbstbewusstsein bei bipolarer Störung: eine Studie am Rattenmodell

Bipolare Störung ist eine psychische Erkrankung, die durch wechselnd auftretende Phasen von Manie und Depression gekennzeichnet ist. Tiermodelle zu dieser Erkrankung modellieren meistens eine dieser Phasen, aber selten den Wechsel zwischen Manie und Depression. Vorhandene Modelle charakterisieren die Krankheit somit zumeist nur teilweise. Das Ziel dieser Studie ist es, ein Modell zu entwickeln, das genau diesen Mangel beseitigt und bei dem in demselben Tier sowohl die manische als auch die depressive Phase untersucht werden kann. Wir konnten bereits zeigen, dass Ratten, die durch ein lentivirales Vektorsystem eine Überexpression an Dopaminrezeptoren im präfrontalen Kortex induziert bekommen haben, Verhalten zeigen, das mit manischem Verhalten assoziiert werden kann. Die Tiere zeigen verstärktes Interesse daran, eine Zuckerlösung zu trinken, und nehmen dadurch verstärkt an Gewicht zu. Außerdem sind sie sehr sensitiv für Drogen und zeigen eine starke Impulsivität. In einem nächsten Schritt werden nun die Folgen untersucht, wenn diese Überexpression von Dopaminrezeptoren wieder abgeschaltet wird. Mit Hilfe eines induzierbaren Vektorsystems kann durch Zugabe eines Antibiotikums ins Trinkwasser die Überexpression gestartet und durch das Entfernen des Antibiotikums aus dem Trinkwasser wieder gestoppt werden. Die Hypothese ist dabei, dass die Tiere nach Entfernen des Antibiotikums und somit der Reduktion an Dopaminrezeptoren Verhalten zeigen, das dem von depressiven Patienten ähnelt. Mit Hilfe dieses induzierbaren Vektorsystems könnte somit ein Tiermodell geschaffen werden, das im Verhalten eines Tieres einen Wechsel zeigt, der für Patienten mit bipolarer Störung typisch ist.

Zusätzlich zu den etablierten Tests wollen wir an diesem neuen Tiermodell Schwankungen des Selbstbewusstseins, wie man sie von Patienten mit bipolarer Störung kennt, untersuchen. Dazu entwickeln wir eine operante Konditionierungsaufgabe. Dabei muss die Ratte eine Aufgabe lösen, deren Schwierigkeitsgrad von Durchgang zu Durchgang variiert. Für eine richtige Antwort wird das Tier belohnt, für eine falsche Antwort bestraft. Das Tier hat jedoch auch die Möglichkeit, seine Antwort auszusetzen und mit einem anderen Schwierigkeitsgrad weiter zu machen. Unsere Hypothese ist, dass das Tier bei einem Überschuss an Dopaminrezeptoren

ein erhöhtes Selbstbewusstsein hat und auch bei extrem hohem Schwierigkeitsgrad immer eine Antwort geben wird. Sobald dieser Überschuss an Dopaminrezeptoren nicht mehr vorhanden ist, sollte das Tier ein verringertes Selbstbewusstsein zeigen und sich vermehrt dafür entscheiden, keine Antwort zu geben.

Publikationen

- STRÖCKENS, F., FREUND, N., MANNS, M., OCKLENBURG, S., and GÜNTÜRKÜN, O.: Visual asymmetries and the ascending thalamofugal pathway in pigeons. *Brain Struct. Funct.* (in press, 2012)
- LEUSSIS, M. P., FREUND, N., BRENHOUSE, H. C., THOMPSON, B. S., and ANDERSEN, S. L.: Depressive-like behavior in adolescent rats after maternal separation: sex differences and controllability. *Dev. Neurosci.* 34/2–3, 210–217 (2012)
- FREUND, N., MANNS, M., and ROSE, J.: A method for the evaluation of intracranial tetrodotoxin injections. *J. Neurosci. Methods* 186, 25–28 (2010)
- MANNS, M., FREUND, N., LESKE, O., and GÜNTÜRKÜN, O.: Breaking the balance: ocular BDNF-injections induce visual asymmetry in pigeons. *Dev. Neurobiol.* 68, 1123–1134 (2008)
- FREUND, N., GÜNTÜRKÜN, O., and MANNS, M.: A morphological study of the nucleus subpretectalis of the pigeon. *Brain Res. Bull.* 75, 491–493 (2008)
- MANNS, M., FREUND, N., and GÜNTÜRKÜN, O.: Development of the diencephalic relay structures of the thalamofugal system in pigeons. *Brain Res. Bull.* 75, 424–427 (2008)
- MANNS, M., FREUND, N., PATZKE, N., and GÜNTÜRKÜN, O.: Organization of telencephalotectal projections in pigeons: impact for lateralized top-down control. *Neuroscience* 144/2, 645–653 (2007)
- KALENSCHER, T., OHMANN, T., WINDMANN, S., FREUND, N., and GÜNTÜRKÜN, O.: Single forebrain neurons represent interval timing and reward amount during response scheduling. *Eur. J. Neurosci.* 24/10, 2923–2931 (2006)

Dr. rer. nat. Gisa Gerold

(LPDS 2009-9)

Geboren 1979. Im Jahr 2008 promovierte Gisa GEROLD bei Prof. Dr. Arturo ZYCHLINSKY am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin. Dort untersuchte sie die Erkennung von Bakterien durch das menschliche angeborene Immunsystem und identifizierte zwei neue Faktoren, die für die Erkennung von bakteriellen Lipopeptiden notwendig sind. Seit 2009 analysierte sie in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Charles M. RICE am Zentrum für Hepatitis C der Rockefeller University New York (NY, USA) zellbiologische Aspekte des Hepatitis-C-Virus-Wirtszelleintritts und arbeitete auf eine Etablierung eines neuen Tiermodells der Hepatitis-C-Erkrankung hin. Diese Arbeiten wurden im Jahr 2009 von der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina mit einem Stipendium unterstützt.



Projekt:

Hepatitis-C-Virus: Wirtszelleintritt und Interspezies-Tropismus

Hepatitis-C-Virus (HCV) ist ein humanpathogenes Virus, das schwere Lebererkrankungen hervorrufen kann. Weltweit sind 130 Millionen Menschen an chronischer Hepatitis C erkrankt und warten auf die Entwicklung neuer Therapeutika. Hierfür ist ein molekulares Verständnis der HCV-Infektion, u. a. des Eintritts in Hepatozyten notwendig. Vier Oberflächenproteine vermitteln den HCV-Eintritt: *Scavenger receptor B I* (SR-BI), CD81 und die Zonula-Occludens-Proteine Claudin-1 (CLDN1) und Occludin (OCLN). Während SR-BI und CD81 auf der basolateralen, dem Blutstrom zugewandten Seite von Hepatozyten exprimiert werden, finden sich CLDN1 und OCLN apikal an den Gallenkanälchen. Daher wird angenommen, dass HCV-Partikel nach basolateraler Bindung entlang der Membran translozieren, um an der Zonula Occludens ihre Endozytose einzuleiten. Wir postulieren, dass HCV während der koordinierten Aufnahme in die Wirtszelle Signaltransduktionswege anschaltet und Interaktionen von SR-BI, CD81, CLDN1 und OCLN mit anderen Wirtsfaktoren induziert.

Um den HCV-Eintritt *in vitro* untersuchen zu können, etablierten wir polarisierte Zellkulturen, die die Hepatozytenarchitektur besser nachahmen. Eine dreiwöchige DMSO-Behandlung von humanen Hepatomazellen (Huh-7.5) führte zu Wachstumshemmung, zweifach erhöhter Expression der Hepatozytenmarker Albumin und alpha-1-Antitrypsin, Phase-III-Transporteraktivität und der Ausbildung von Zonula Occludens. DMSO-behandelte Huh-7.5-Zellen sind permissiv für HCV und stellen somit ein System für die Analyse des HCV-Eintritts in polarisierte Zellen dar.

Vorhergehende Studien zeigten, dass die Bindung von gereinigtem HCV-Oberflächen-Glykoprotein E2 an Wirtszellen p38 und ERK-Kinasen aktiviert. In Analogie fanden wir eine durch HCV-Viruspartikel induzierte Aktivierung von p38 und ERK in Huh-7.5-Zellen und primären Hepatozyten. HCV induzierte p38 und ERK1/2-Phosphorylierung bereits nach 20 bzw. 5 Minuten. Das deutet auf eine Beteiligung früher Eintrittsfaktoren hin. In der Tat konnte ein neutralisierender CD81-Antikörper die Phosphorylierung beider Kinasen signifikant ver-

mindern. Um die am HCV-Eintritt beteiligte Signaltransduktion besser zu verstehen, testen wir nun eine große Anzahl von Phosphokinasen auf Aktivierung.

Komplementär zur Kinasecharakterisierung führen wir Koimmunpräzipitationen von HCV E2, SR-BI, CD81, CLDN1 und OCLN durch. Wir konnten bestätigen, dass CD81 mit E2, CLDN1 und OCLN interagiert, und zeigen, dass bei HCV-Eintritt Phosphoproteine im Komplex mit den HCV-Eintrittsfaktoren vorliegen. Mittels quantitativer Massenspektrometrie wollen wir nun neue Wirtsfaktoren identifizieren, die am HCV-Eintritt beteiligt sind.

HCV zeichnet sich durch einen hohen Wirtstropismus aus und infiziert ausschließlich Menschen und Schimpansen. Daher fehlen derzeit adäquate *In-vivo*-Modelle zum Test von Impfstoffen und Therapeutika, insbesondere für HIV/HCV-Koinfektionen, die oft eine klinische Komplikation darstellen. Hier streben wir an, ein Rhesusaffenmodell (*Macaca mulatta*, Mm) für HCV zu entwickeln, indem wir systematisch den Lebenszyklus von HCV in Makakenzellen testen und mittels Adaptation des HCV-Genoms limitierende Faktoren im Makaken umgehen.

Zunächst fanden wir, dass der HCV-Eintritt in Makakenzellen blockiert ist, obwohl die Eintrittsfaktor-Homologen SR-BI, CD81, CLDN1 und OCLN exprimiert sind. Daher testeten wir jedes der vier Proteine darauf, ob es im Kontext der drei übrigen humanen Proteine HCV-Eintritt vermitteln kann. MmCLDN1 und MmOCLN sind in den extrazellulären Domänen stark homolog zu den humanen Proteinen und unterstützen HCV-Eintritt effizient. MmCD81 weist extrazelluläre Bereiche mit Abweichung von humanen CD81 auf und vermittelt den HCV-Eintritt nur zu 30% des humanen Proteins. Daher führten wir eine *In-vivo*-Adaptation von HCV-Genomen auf MmCD81 durch, wobei wir uns die hohe Mutationsrate von HCV zu Nutze machten. Nach sieben Passagen stellten wir das Auftreten von Glykoprotein-Mutationen mit verbesserter MmCD81-Nutzung fest. Somit scheint eine Anpassung von HCV auf Eintritt in Makakenzellen möglich.

Neben dem Eintritt stellt die Replikation des HCV-Genoms einen entscheidenden wirtsspezifischen Schritt im viralen Lebenszyklus dar. Nach Transfektion von HCV-RNA in fünf Makaken-Zelllinien konnten wir keine Replikation feststellen. Mikro-RNA-122 (miR-122) ist ein wichtiger Wirtsfaktor, der vorwiegend in der Leber exprimiert ist und somit nicht in den getesteten Rhesusaffen-Zelllinien. Daher komplementierten wir die Zellen mit miR-122 (humane und Makaken miR-122 sind identisch) und erreichten eine transiente Replikation. Dies deutet darauf hin, dass Makaken-Hepatozyten, die miR-122 endogen exprimieren, zumindest in geringem Maße permissiv für HCV-Replikation sind. Da Interferon-induzierte Immunitätsantworten antiviral wirken, testeten wir zudem den Einfluss von *Interferon Regulatory Factor 3* (IRF3) und zeigten, dass Makaken-IRF3-knockdown-Zellen transiente Replikation von HCV erlauben. Wir verwenden nun miR-122 komplementierte IRF3-knockdown-Zelllinien, um lang anhaltende Replikation zu erreichen und Makaken-adaptierte HCV-Genome aus den Kulturen zu isolieren. Auf dem Weg hin zu einem Rhesusaffen-infektiösen HCV-Stamm wollen wir weitere Erkenntnisse zur molekularen Grundlage des HCV-Wirtstropismus sammeln.

Publikationen

- KAPOOR, A., SIMMONDS, P., GEROLD, G., QAISAR, N., JAIN, K., HENRIQUEZ, J. A., FIRTH, C., HIRSCHBERG, D. L., RICE, C. M., SHIELDS, S., and LIPKIN, W. I.: Characterization of a canine homolog of hepatitis C virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108/28, 11608–11613 (2011)
- GEROLD, G., and RICE, C. M.: Locking out hepatitis C. *Nature Med.* 17/5, 542–544 (2011)
- GEROLD, G., RICE, C. M., and PLOSS, A.: Teaching new tricks to an old foe: murinizing hepatitis C virus. *Hepatology* 52/6, 2233–2236 (2010)

Dr. rer. nat. Sabine Gorynia

(BMBF LPD 9901/8-167)

Born 1979 in Berlin. 2000–2004 Study of Biochemistry, University of Berlin. 2004 Diploma thesis („The role of Cue1 and Ubc7 in the ER-associated protein degradation“), Max Delbrueck Center of Molecular Medicine, Berlin. 2004–2007 Ph.D. thesis („Structure and function of the human AAA+ proteins RuvBL1 and RuvBL2“), Bayer Schering Pharma, Berlin, in collaboration with Instituto de Tecnologia Quimica e Biologica (Portugal). 2007–2008 Laboratory Head of Protein Technologies, Bayer Schering Pharma, Berlin. From 2008 to 2010 Leopoldina Postdoctoral Researcher in Protein Transport, UCLA, Department of Biological Chemistry, Los Angeles (CA, USA). Oncotest GmbH, Freiburg.



Project:

A Novel GTP-binding Protein Involved in Clathrin-mediated Transport with Conserved Function from Yeast to Humans

Background: Studies in mammalian cells and in yeast have established that clathrin-coated vesicles are involved in selective transport of proteins from the plasma membrane to endosomes, and between the trans-Golgi network (TGN) and endosomes. The physiological significance of the evolutionary highly conserved clathrin-mediated transport machinery is manifold. Clathrin-mediated trafficking regulates diverse cellular functions, including downregulation and recycling of signaling receptors, nutrient uptake, membrane remodeling, pathogen entry, drug delivery and lysosome biogenesis. Defects in clathrin-mediated traffic are associated with a number of diseases including cancer, heart disease and Alzheimer's disease.

Assembly of clathrin coats serves to deform patches of membrane into vesicles, and concomitantly selects membrane proteins for incorporation into the emerging vesicles. Clathrin forms the outer shell of the vesicle coat on the cytoplasmic side of the membrane, but it does not bind directly to the membrane. AP-1 and AP-2 are two evolutionary highly conserved heterotetrameric adaptor proteins that link clathrin to the membrane. Both adaptors also associate with membrane lipids, recruit endocytic cargo to sites of endocytosis and interact with accessory proteins. The yeast protein Yfr043 and its mammalian homologue p34 were identified as AP-1- and AP-2-interacting proteins. This interaction points to a possible role of Yfr043 in clathrin-mediated transport.

Results: In order to investigate this hypothesis we used different assays that do not only address the function of a protein in clathrin-dependent pathways, but also illuminate specific functions of proteins in AP-1 or AP-2 dependent transport pathways. Our results suggest that Yfr043 functions specifically in AP-1-mediated clathrin-dependent transport between the TGN and endosomes.

To gain insights into the molecular architecture of Yfr043, we solved the first atomic structure of the AP-1- and AP-2-interacting protein at 1.8 Å resolution. The overall Yfr043 structure presents the highly ordered N-terminal domain encompassing amino acids 1–185

(Fig. 1). This N-terminal domain features the Rossmann fold, a structural motif found in proteins that bind nucleotides. It is composed of a core 6-stranded β -sheet flanked by α -helices. The arrangement of β -strands within the Rossmann fold strongly suggests that this domain binds to GTP. Since the C-terminal part of Yfr043 lacks electron density, we assume a flexible nature of this region.

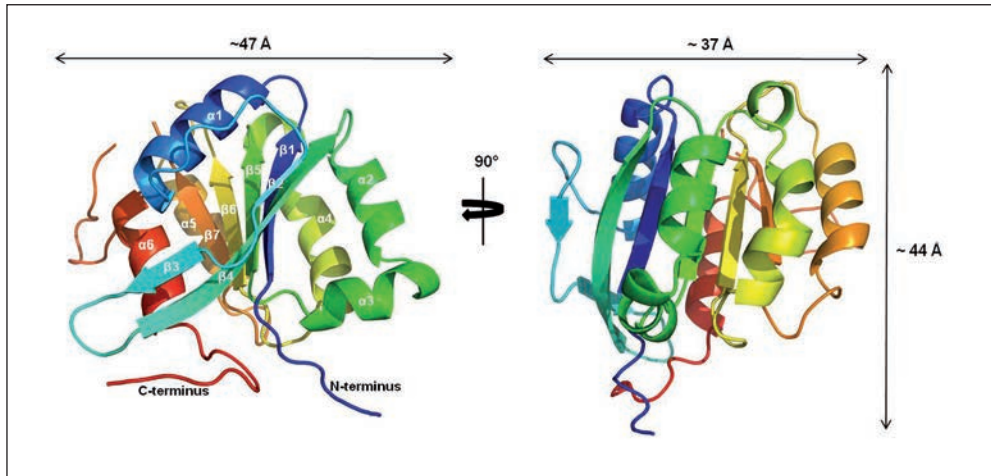


Fig. 1 Ribbon representation of Yfr043 aa1-213 derived from the crystal structure determined at 1.8 Å resolution. Two perspectives are presented, rotated by 90°. Ribbon is colored in rainbow from blue at the N-terminus to red at the C-terminus with secondary structure elements numbered.

We searched the Protein Data Bank for structural similarities to the Rossmann fold domain of Yfr043 using the DALI server. Interestingly, all significant hits were G proteins, indicating that the Rossmann fold domain of Yfr043 closely resembles GTPases and GTP-binding proteins. A structural alignment of the amino acid sequence of Yfr043 and similarly folded proteins reveals highly conserved residues in Yfr043, that are expected to be important for GTP-binding. Residues K22 and E121 are suitably located to coordinate the β - and γ -phosphates of the nucleotide and to act as recognition site for the guanine base, respectively. Yfr043 and its human homologue p34 share 15% sequence identity and 41% sequence similarity. In order to examine the conservation of structure, we used the automated homology modeling programs Phyre, Swiss-Model and ESyPred3D to predict the three-dimensional structure of p34. Interestingly, all programs predicted an N-terminal Rossmann-fold with the same topology as observed in the Yfr043 structure.

Since the Rossmann-fold domain of Yfr043 closely resembles the structure of G proteins, we tested whether Yfr043 is capable of GTP-binding. Our results indicate that wild-type Yfr043 indeed binds to GTP, while the predicted nucleotide-binding mutants K22A and E121Q exhibited significantly decreased binding. Furthermore, the human homologue p34 also bound to GTP. This result combined with the fact that both Yfr043 and p34 were found to interact with adaptor proteins AP-1 and AP-2, strongly suggest a conserved function between the yeast and human proteins. In order to test this hypothesis, we analyzed the ability of p34 to complement Yfr043 function *in vivo* using different assays. Surprisingly, the human homologue p34 was indeed capable of executing the function of yeast Yfr043. Since Yfr043 and its

human homologue p34 share only 15% sequence identity, we assume that a conserved structure is most likely responsible for functional conservation. Taken together our functional and structural studies suggest that Yfr043 is a novel G protein regulating clathrin-coated vesicle formation at the Golgi with conserved function from yeast to humans.

Publications

- GORYNIA, S., LORENZ, T. C., CASCIO, D., and PAYNE, G. S.: A novel GTP-binding protein involved in clathrin-mediated transport with conserved function from yeast to humans. (2011, in preparation)
- GORYNIA, S., BANDEIRAS, T. M., PINHO, F. G., MCVEY, C. E., VONRHEIN, C., ROUND, A., SVERGUN, D. I., DONNER, P., MATIAS, P. M., and CARRONDO, M. A.: Structural and functional insights into a dodecameric molecular machine – the RuvBL1/RuvBL2 complex. *J. Struct. Biol.* 176/3, 279–291 (2011)
- GORYNIA, S., BANDEIRAS, T. M., MATIAS, P. M., PINHO, F. G., MCVEY, C. E., DONNER, P., and CARRONDO, M. A.: RuvBL1, RuvBL2 and their complex – Proteins implicated in many cellular pathways. NATO book chapter (2010)

Dr. rer. nat. Patrick Groß

(LPDS 2009-46)

Born 1981. 9/2004–3/2005 visiting researcher with Prof. WENDER, Stanford University (CA, USA). 4–6/2006 Industrial Internship, Novartis (Switzerland). 10/2003–3/2007 Diploma thesis supervised by Prof. BRÜCKNER, University of Freiburg, Institute of Organic Chemistry. 8/2007–7/2010 Ph.D. supervised by Prof. BRÄSE in natural product synthesis, Institute of Technology, Karlsruhe. 8–11/2010 Postdoctoral research in Prof. SHI's group in Organocatalysis, Shanghai Institute of Organic Chemistry (China). 12/2010–11/2011 Leopoldina Postdoctoral research in Prof. S. LEY's group in Medicinal Chemistry, Cambridge University, Cambridge (UK). Now Böhringer Ingelheim (Biberach).

Project:

Folate-Receptor Targeted Combretastatin Analogs as Potential Cancer Therapies

One strategy to combat tumors involves the use of ligand-bound drugs. A ligand moiety binds to receptors which are mainly expressed in malignant cells, delivering a cytotoxic drug selectively to tumor tissue. This strategy offers the possibility to use nonspecific cytotoxic drugs in a targeted manner. One promising target is the folate receptor, which many cancers like ovarian, lung and endometrial carcinoma express to a high degree relative to healthy tissue. The natural ligand for this receptor is folic acid (vitamin B₉) (Fig. 1).

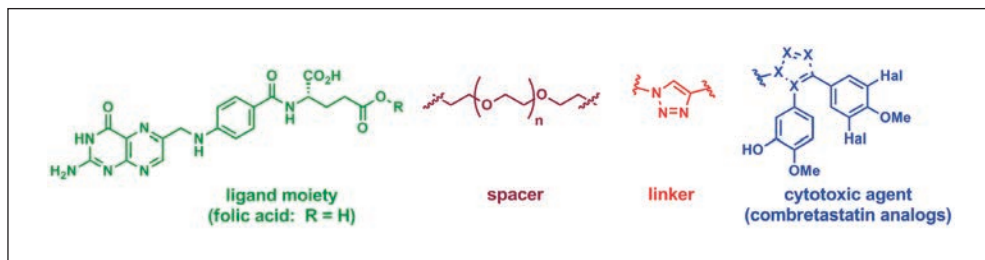


Fig. 1

Our design for selective anti-cancer agents consists of combretastatin analogues as cytotoxic agents, connected through a linker and a spacer moiety with folic acid. The natural product combretastatin A-4 is highly toxic, due to its affinity for β -tubulin. Analogs of combretastatin with halogen substituents or heterocyclic binding moiety have been shown by our group to be even more potent *in vitro* than the parent compound (Fig. 2).

The key step for the regioselective functionalization of folic acid is an enzyme catalyzed amide cleavage, followed by amidation with a protected building block. Attachment of a spacer moiety with an azide function allows linking of the ligand moiety to alkyne functionalized combretastatin analogs by click reaction. The folate drug conjugates will be screened for their biological activity at the Cancer Research UK Cambridge Research Institute.

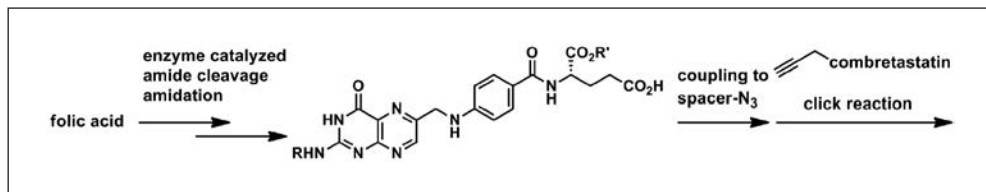


Fig. 2

Publications

- GROSS, U., GROSS, P. J., SHI, M., and BRÄSE, S.: Catalytic synthesis of coumarins via direct annulations of α,β -unsaturated aldehydes and salicylaldehydes. *Synlett*, 635–638 (2011) (Highlighted in *Synfacts* 2011, 487)
- GROSS, P. J., FURCHE, F., NIEGER, M., and BRÄSE, S.: Asymmetric total synthesis of (+)-fumimycin via 1,2-addition to ketimines. *Chem. Commun.* 46, 9215–9217 (2010)
- GROSS, P. J., and BRÄSE, S.: The total synthesis of (\pm)-fumimycin. *Chem. Eur. J.* 16, 12660–12667 (2010)
- GROSS, P. J., HARTMANN, C. E., NIEGER, M., and BRÄSE, S.: Synthesis of methoxyfumimycin with 1,2-addition to ketimines. *J. Org. Chem.* 75, 229–232 (2010)

Dr. rer. nat. Tom Großmann

(LPDS-2009-2)

Born in 1978. 1999–2003 Study of chemistry at Humboldt-University Berlin. 6/2004 Diploma in Chemistry. 7/2004–5/2008 scientific associate at the Institute for Chemistry of Humboldt-University. 7/2008 doctorate. 1/2009–12/2010 Leopoldina Fellow at the Department of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University, Cambridge (MA, USA). Since 2011 Project leader at the Max Planck Institute for Molecular Physiology in Dortmund.



Project:

Stabilized α -Helical Peptides as a Novel Class of Transcription Factor Inhibitors

Interactions between proteins are operative at almost every level of cell function including signal transduction, cell proliferation and regulation of gene expression. Due to large interaction areas the precise manipulation of these interactions is complicated. α -Helices participate widely in these biomolecular recognition events. For example, the dimerization of transcription factors (TFs) relies on intrahelical interactions. TFs are associated with numerous types of human cancer. Often, this oncogenic potential is linked with their deregulated expression and requires dimerization. This requirement for dimerization may allow control of TF activity by modulating the protein-protein interaction. In principle, an isolated bioactive helix of a protein could be used to interfere with protein-protein interactions. However, such small peptides usually exhibit little or no helical character when excised from the stabilizing protein context. The group of Prof. VERDINE developed the “stapled peptide” approach capable of increasing the helical character, protease resistance and cell permeability of such peptides. In this proposal the development of new “staples” is described that could give insight into the mode of helix stabilization and could overcome some of the limitations observed for the approach mentioned above. In the course of this project selective inhibitors of oncogenic Wnt signaling were developed.

Publications

GROSSMANN, T. N., YEH, J. T. H., BOWMAN, B. R., CHU, Q., MOELLERING, R. E., and VERDINE, G. L.: Inhibition of oncogenic Wnt signaling through direct targeting of β -catenin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *109*, 17942–17947 (2012)

KIM, Y.-W., GROSSMANN, T. N., and VERDINE, G. L.: Synthesis of all-hydrocarbon stapled α -helical peptides by ring-closing olefin metathesis. *Nature Protoc.* *6*, 761–771 (2011)

Dr. med. Frank Hanses

(LPDR 2009-2)

Geboren 1974. 1994–2002 Studium der Humanmedizin, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen. 1997–1998 zwei Forschungssemester am Laboratoire National de Santé, Department of Immunology, WHO Collaborating Center for Measles, Luxemburg. 2003 Promotion an der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen über die „Genetische Variabilität aktueller Masernvirusisolate“. 2003–2007 Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I der Universität Regensburg. 2007–2009 Forschungsstipendium der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina am Channing Laboratory bei Prof. Dr. J. C. LEE, Brigham and Women’s Hospital, Harvard Medical School, Boston (MA, USA). 2010–2011 Rückkehrerstipendium der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina – Aufbau einer Arbeitsgruppe an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I der Universität Regensburg. Seit 2011 Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I der Universität Regensburg.



Projekt:

Einfluss einer diabetischen Wirtsumgebung auf Pathogenität und Genexpression von *Staphylococcus aureus* im Rahmen einer Staphylokokken-Endokarditis

Während mehrere Studien darauf hinweisen, dass Diabetiker prinzipiell anfälliger für bakterielle Infektionen sind, gibt es zunehmend klinische Daten, dass dies in besonderem Maße für Infektionen mit *Staphylococcus aureus* gilt. So ist zum einen eine deutlich höhere Rate an nasaler Kolonisierung mit *S. aureus* bei Diabetikern beschrieben, ähnliches gilt für Infektionen mit *S. aureus*. Diabetiker leiden an einer höheren Inzidenz von *S. aureus*-Bakteriämien und haben im Falle einer Bakteriämie mit *S. aureus* eine schlechtere Prognose. Gleichzeitig ist ein bestehender Diabetes mellitus ein unabhängiger Risikofaktor für ein Persistieren der Bakteriämie. Genauso findet sich bei Endokarditispatienten ein hoher Anteil an Diabetikern, und Patienten mit einem Insulin-abhängigen Diabetes mellitus in Endokarditiskohorten haben einen höheren Anteil an *S. aureus* sowie eine schlechtere Prognose. Gleichzeitig finden sich in der Literatur Hinweise, dass die Konzentration von Glukose zumindest *in vitro* Regulationsmechanismen von *S. aureus* beeinflussen kann. In Zusammenschau von klinischen und *In-vitro*-Daten stellt sich die Frage, ob und wie weit die Expression von Pathogenitätsfaktoren durch *S. aureus* durch erhöhte Glukosekonzentrationen in einem diabetischen Wirt *in vivo* gesteigert wird und zur Pathogenese in einem Endokarditismodell beiträgt.

Zur Beantwortung dieser Frage wurde zunächst ein Endokarditismodell in diabetischen (durch Streptozotocin induziert) und nicht-diabetischen Ratten etabliert. Durch Einbringen eines arteriellen Katheters werden dabei Mikrotraumen an der Aortenklappe verursacht, an denen sich nach Injektion von *S. aureus* 48 h später Endokarditisvegetationen ausbilden.

In Tieren mit einem *Diabetes mellitus* fand sich dabei zwar eine vergleichbare Bakteriendichte in Klappenvegetationen bei jedoch signifikant größeren Vegetationen an den Herz-

klappen von diabetischen Ratten im Vergleich zu Kontrollen. Insgesamt zeigte sich eine fast 10-fach höhere Bakterienlast an den Herzklappen von diabetischen Ratten. Ebenso fanden sich signifikant höhere Bakteriämien ab Tag 2 nach Infektion in diabetischen Tieren sowie ein Trend zu einer höheren Bakterienlast in den Nieren. Aus den Endokarditisvegetationen wurde bakterielle RNA isoliert und in Zusammenarbeit mit P. DUNMAN (Rochester, NY, USA) mittels Microarray-Analysen auf *In-vivo*-Staphylokokken-Genexpression untersucht. Im Vergleich zu *In-vitro*-Kulturbedingungen (sowohl in exponentieller als auch stationärer Wachstumsphase) fanden sich 134 Gene herunter- und 126 Gene hochreguliert, darunter Gene für die Kapselsynthese, Adhäsionsfaktoren, Toxine, Transporterproteine und Eisenstoffwechsel. Höhere Expression *in vivo* in Endokarditisvegetationen wurde für ausgewählte Gene mittels quantitativer PCR bestätigt. In den Vegetationen diabetischer Ratten fanden sich 61 Gene im Vergleich zu nicht-diabetischen Tieren hochreguliert, fast alle waren mit dem Staphylokokken-Zellmetabolismus assoziiert. Um die Rolle einzelner *in vivo* hochregulierter Gene bei der Staphylokokken-Endokarditis zu untersuchen, wurden zusätzlich Deletionsmutanten im Endokarditismodell getestet. Während für die Deletion einzelner Adhäsionsproteine keine signifikanten Unterschiede *in vivo* gezeigt werden konnten, führte insbesondere eine Mutante mit einer Gendeletion im Eisenstoffwechsel zu einem signifikant längeren Überleben der Ratten und gleichzeitig niedrigerer Bakteriämie.

Publikationen

- HANSES, F., ROUX, C., DUNMAN, P., and LEE, J. C.: *Staphylococcus aureus* gene expression in a rat model of infective endocarditis. (submitted)
- HANSES, F., KOPP, A., BALA, M., BUECHLER, C., FALK, W., SALZBERGER, B., and SCHAEFFLER, A.: Intracellular survival of *Staphylococcus aureus* in adipocyte-like differentiated 3T3-L1 cells is glucose dependent and alters cytokine, chemokine and adipokine secretion. *Endocrinology* 152/11, 4148–4157 (2011)
- HANSES, F., PARK, S., RICH, J., and LEE, J. C.: Reduced neutrophil apoptosis in diabetic mice during *Staphylococcus aureus* infection leads to prolonged TNFalpha production and reduced neutrophil clearance. *PLoS ONE* 6/8: e23633 (2011)
- HANSES, F., SPAETH, C., EHRENSTEIN, B. P., LINDE, H. J., SCHÖLMERICH, J., and SALZBERGER, B.: Risk factors associated with long-term prognosis of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infection* 38/6, 465–470 (2010)
- HANSES, F., HUETZ, T., REISCHL, U., EHRENSTEIN, B. P., LINDE, H. J., and SALZBERGER, B.: Lack of evidence for persistent nasal colonization with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a central European cohort. *Clin. Microbiol. Infect.* 17/3, 466–468 (2011)
- PARK, S., RICH, J., HANSES, F., and LEE, J. C.: Defects in innate immunity predispose C57BL/6J-Leprdb/Leprdb mice to infection by *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun.* 77/3, 1008–1014 (2009)

Dr. med. Julia Hauer

(BMBF LPD 9901/8-149)

Geboren 1977 in München. Das Studium der Humanmedizin erfolgte an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München, gefolgt von der Ausbildung zum Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin an den Kliniken der LMU in München und der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf. Die Dissertation erfolgte 2006 am Institut für Immunologie der LMU unterstützt durch ein Stipendium der Boehringer-Ingelheim-Stiftung. Ein dreijähriger Postdoktorandaufenthalt am Hôpital Necker, Paris (Frankreich), von 2007 bis 2009 wurde mit einem Stipendium der Akademie der Naturforscher Leopoldina gefördert. Weitere Stipendien erhielt sie für ihren Aufenthalt an der Harvard Medical School Boston (MA, USA) im Jahre 2003. Gegenwärtig ist sie als Assistenzärztin an der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf tätig.



Projekt:

Rekonstitution des Artemisgendefekts mittels Gentransfer in einem p19Arf^{-/-}-Artemis^{-/-}-Mausmodell

Gentherapie hämatopoetischer Stammzellen ist ein kurativer Therapieansatz für die Heilung von Kindern mit angeborenen, monogenetischen Erkrankungen des Immunsystems, den sogenannten Schwere Kombinierten Immundefekten (SCID). Diese Erkrankungen sind charakterisiert durch ein insuffizientes Immunsystem mit dem Fehlen von T-, B-Lymphozyten oder NK-Zellen oder einer Kombination aus beidem. Betroffene Kinder sind sehr anfällig für opportunistische Krankheitserreger, und diese führen oft im ersten Lebensjahr zum Tode. Die einzige kurative Therapieoption ist die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. Kann jedoch kein kompatibler Stammzellspender gefunden werden bzw. ist das Risiko einer Spender-gegen-Empfänger-Erkrankung zu hoch oder die Zeit für eine ausgiebige Spendersuche aus medizinischen Gründen nicht gegeben, so ist die Gentherapie eine mögliche Therapieoption.

Die ersten Kinder mit einem T-Zell-negativen Immundefekt (gC-Defizienz) wurden am Hôpital Necker, Paris (Frankreich), bereits 1999 behandelt (HACEIN-BEY-ABINA et al. 2011). Die Erkrankung des Immunsystems konnte erfolgreich behandelt werden, jedoch kam es in vier von zehn behandelten Kindern zum Auftreten einer Leukämie (HACEIN-BEY-ABINA et al. 2008). In einer parallelen Studie in England erkrankte ebenfalls einer von zehn behandelten Patienten an einer Leukämie. Bisher ist es nicht ausreichend bekannt, wie es zum Auftreten der Leukämie kommen konnte.

Drei mögliche Szenarien sind denkbar: (1.) Der verwendete virale Vektor, der die Integration des gesunden Gens in die erkrankte hämatopoetische Stammzelle bedingt, aktiviert Promotoren von benachbarten Onkogenen. (2.) Die Grunderkrankung *per se* führt zur Dominanz bestimmter Stammzellpopulationen im Knochenmark der Patienten, und diese Zellen besitzen nach Transduktion einen besonderen Selektionsvorteil. (3.) Es besteht die Möglichkeit, dass die konstitutive Aktivierung des therapeutischen Gens zu einem präleukämischen Zustand führt.

Zukünftiges klinisches Ziel ist es, zellspezifischere Vektoren zu entwickeln, die Kulturbedingungen für Stammzellexpansion zu optimieren und das Konditionierungsregime zu verbessern, um einerseits die Effizienz der Gentherapie zu erhöhen, zum anderen aber die unerwünschten Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Für die Verwirklichung dieser Ziele ist die Entwicklung erkrankungsspezifischer, präklinischer *In-vivo*-Modelle notwendig.

Das Ziel des geförderten Projektes ist es, ein *In-vivo*-Modell zu entwickeln, um Effizienz und mögliche Nebenwirkungen der Gentherapie bei der Behandlung von Patienten mit einer Defizienz im Rag1-Gen zu erkennen und zu beurteilen. Diese Erkrankung ist neben der gC-Defizienz in Westeuropa der zweithäufigste schwere kombinierte Immundefekt im Kindesalter. Die Betroffenen leiden unter einem Fehlen der T- und B-Lymphozyten und sind somit anfällig für oft letal verlaufende Infektionskrankheiten, für die die einzige kurative Therapieoption die hämatopoetische Stammzelltransplantation darstellt.

Um ein mögliches leukämieauslösendes Potential des Rag1-Gentransfer in hämatopoetische Stammzellen zu untersuchen, wählten wir ein leukämiesuszeptibles Mausmodell und kreuzten eine Rag1-defiziente Mauslinie mit einer p19Arf (CDKN2A)-defizienten Mauslinie zum Erhalt einer Doppelknockout-Mauslinie. Für weitere Experimente dienten hämatopoetische Zellen dieses Mausstammes als Donorzellen und wurden *ex vivo* mit gamma-retroviralen Vektoren transduziert und in bestrahlte Empfängertiere transplantiert.

Die Ergebnisse zeigten, dass es in diesem Mausmodell zum Auftreten von B-Zell-Leukämien kommt, und dies schon durch alleinige Transplantation einer bestimmten Stammzellpopulation unabhängig von der Transduktion. Im Mausmodell scheint somit der Rag1-induzierte Differenzierungsarrest der Stammzelle und ein zeitgleicher Verlust eines Tumorsuppressorgenes auszureichen, um eine Leukämie auszulösen. Im Weiteren konnten wir dieses Mausmodell sehr genau charakterisieren und den Ursprung der Leukämie auf die Akkumulation einer Stammzellpopulation mit B-lymphoidem Potential zurückführen (HAUER et al. 2011).

Welche Bedeutung bzw. welchen Nutzen dieses Mausmodell für die Weiterentwicklung bzw. als präklinisches Sicherheitsmodell für den Einsatz von Gentherapie als Alternative zur allogenen Stammzelltransplantation besitzt ist derzeit unklar. Sehr wahrscheinlich unterscheiden sich das humane und murine System sehr stark in ihrer Suszeptibilität, Leukämien zu entwickeln. Somit können in einem solchen Mausmodell nur sehr isoliert bestimmte Risiken der Gentherapie untersucht werden.

Definitiv ist dieses Mausmodell eines der seltenen *In-vivo*-Modelle, in denen das spontane Auftreten von Vorläufer-B-Zell-Leukämien beobachtet werden kann, und wird zukünftig sehr interessant für weitere onkologische Fragestellungen sein (ZIEGELBERGER et al. 2010).

Publikationen

HAUER, J., MULLIGHAN, C., MORILLON, E., WANG, G., BRUNEAU, J., BROUSSE, N., LELORC'H, M., ROMANA, S., BOUDIL, A., TIEDAU, D., KRACKER, S., BUSHMANN, F. D., BORKHARDT, A., FISCHER, A., HACEIN-BEY, S., and CAVAZZANA-CALVO, M.: Loss of p19Arf in a Rag1(-/-) B-cell precursor population initiates acute B-lymphoblastic leukaemia. *Blood* May 2011 118/3, 544–553 (2011)

ZIEGELBERGER, G., BAUM, C., BORKHARDT, A., COBALEDA, C., DASENBROCK, C., DEHOS, A., GROSCHE, B., HAUER, J., HORNHARDT, S., JUNG, T., KAMMERTOENS, T., LAGROYE, I., LEHRACH, H., LIGHTFOOT, T., LITTLE, M. P., ROSSIG, C., SANCHEZ-GARCIA, I., SCHRAPPE, M., SCHUEZ, J., SHALAPOUR, S., SLANY, R., STANULLA, M., and WEISS, W.: Research recommendations toward a better understanding of the causes of childhood leukaemia. *Blood Cancer Journal* (2010) 1, eXX; doi:10.1038/bcj.2010.1

HACEIN-BEY-ABINA, S., HAUER, J., LIM, A., PICARD, C., WANG, G. P., BERRY, C. C., MARTINACHE, C., RIEUX-LAUCAT, F., LATOUR, S., BELOHRADSKY, B. H., LEIVA, L., SORENSEN, R., CASANOVA, J. L., BLANCHE, S., DURANDY, A., BUSHMAN, F. D., FISCHER, A., and CAVAZZANA-CALVO, M.: Ten years of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *New Engl. J. Med.* 363/4, 355–364 (2010)

- ZHOU, S., MODY, D., DERAVIN, S. S., HAUER, J., LU, T., MA, Z., HACEIN-BEY-ABINA, S., GRAY, J. T., GREENE, M. R., CAVAZZANA-CALVO, M., MALECH, H. L., and SORRENTINO, B. P.: A self-inactivating lentiviral vector for SCID-X1 gene therapy that does not activate LMO2 expression in human T cells. *Blood*. *116/6*, 900–908 (2010) (Epub 2010 May 10)
- HACEIN-BEY-ABINA, S., GARRIGUE, A., WANG, G. P., SOULIER, J., LIM, A., MORILLON, E., CLAPPIER, E., CACCANELLI, L., DELABESSE, E., BELDJORD, K., ASNAFI, V., MACINTYRE, E., DAL CORTIVO, L., RADFORD, I., BROUSSE, N., SIGAUX, F., MOSHOUS, D., HAUER, J., BORKHARDT, A., BELOHRADSKY, B. H., WINTERGERST, U., VELEZ, M. C., LEIVA, L., SORENSEN, R., WULFFRAAT, N., BLANCHE, S., BUSHMAN, F. D., FISCHER, A., and CAVAZZANA-CALVO, M.: Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin. Invest.* *118/9*, 3132–3142 (2008)
- BENJELLOUN, F., GARRIGUE, A., DEMERENS-DE CHAPPEDELAINE, C., SOULAS-SPRAUEL, P., MALASSIS-SÉRIS, M., STOCKHOLM, D., HAUER, J., BLONDEAU, J., RIVIÈRE, J., LIM, A., LE LORC'H, M., ROMANA, S., BROUSSE, N., PÂQUES, F., GALY, A., CHARNEAU, P., FISCHER, A., DE VILLARTAY, J. P., and CAVAZZANA-CALVO, M.: Stable and functional lymphoid reconstitution in artemis-deficient mice following lentiviral artemis gene transfer into haematopoietic stem cells. *Mol. Ther.* *16/8*, 1490–1499 (2008) (Epub 2008 Jun. 17)

Dr. rer. nat. Stefanie Hautmann

(LPDS 2009-47)

Born 1979 in Weimar. 1999–2005 Studies of Geology/Palaeontology (Diploma) at the Bavarian Julius-Maximilians University Würzburg. Diploma thesis on volcano-tectonic seismicity in collaboration with the Hawaiian Volcano Observatory (HI, USA). Studies supported by the “Studienstiftung des deutschen Volkes“, Faculty Award for Diploma. 2005–2009 Ph.D. studies at the Department of Earth Sciences, University of Bristol (UK) Thesis title: “Modelling surface deformation and gravitational changes recorded at Soufrière Hills Volcano, Montserrat (W. I.): implications on structure and dynamics of the magmatic system“. Ph.D. studies funded by the Bavarian Research Foundation and the University of Bristol. 3–4/2010 Invited research visit to the Department of Terrestrial Magnetism, Carnegie Institution, Washington (DC, USA). Since 2011 Postdoctoral Fellow of the Leopoldina at the Department of Earth Sciences, University of Bristol (UK). Grantee of the National Geographic Society and elected Fellow of the Geological Society of London.



Project:

Interactions between Active Volcanic Systems and Aquifers

Volcanic eruptions are the effect of complex subsurface processes that lead to quantifiable signals recorded by geophysical monitoring. There is, however, growing awareness that dynamics in shallow hydrological reservoirs (e.g., groundwater flow) have an important influence on and induce signals recorded at the surface. An overall assessment and quantification of underlying processes is though missing to date. Knowledge of the influence of aquifer dynamics in a volcanic system is though pivotal for interpreting geophysical data in terms of magmatic activity and, hence, has important implications for better eruption forecasting. This study aims to investigate and quantify for the first time the interaction between magmatic and groundwater dynamics and its geophysical response in a case study at the persistently-active Soufrière Hills Volcano (SHV) on Montserrat, West Indies.

The 15 years of activity of SHV are characterised by repeated cycles of magma extrusion accompanied by volcanic explosions and relative volcanic quiescence. New spatial-temporal gravimetric data from Montserrat (conducted by the PI; see also Fig. 1) revealed an intimate link between local aquifers and the magmatic system via tectonic lineaments, i.e., zones of crustal weakness in the subsurface. In particular, it was found that variations in stress distributions in the ground caused by magma movement and eruptive processes, trigger changes in groundwater flow.

In order to assess the subsurface processes this study will explore the short- (min to weeks) and long- (months to years) term evolution of the shallow subsurface hydrologic and/or hydrothermal reservoir by means of continuous and timelapse multi-parametric geophysical (gravity, ground deformation, strain) data. Repeated gravity surveys in volcanic environments permit detection of mass changes associated with volcanic activity. The relation

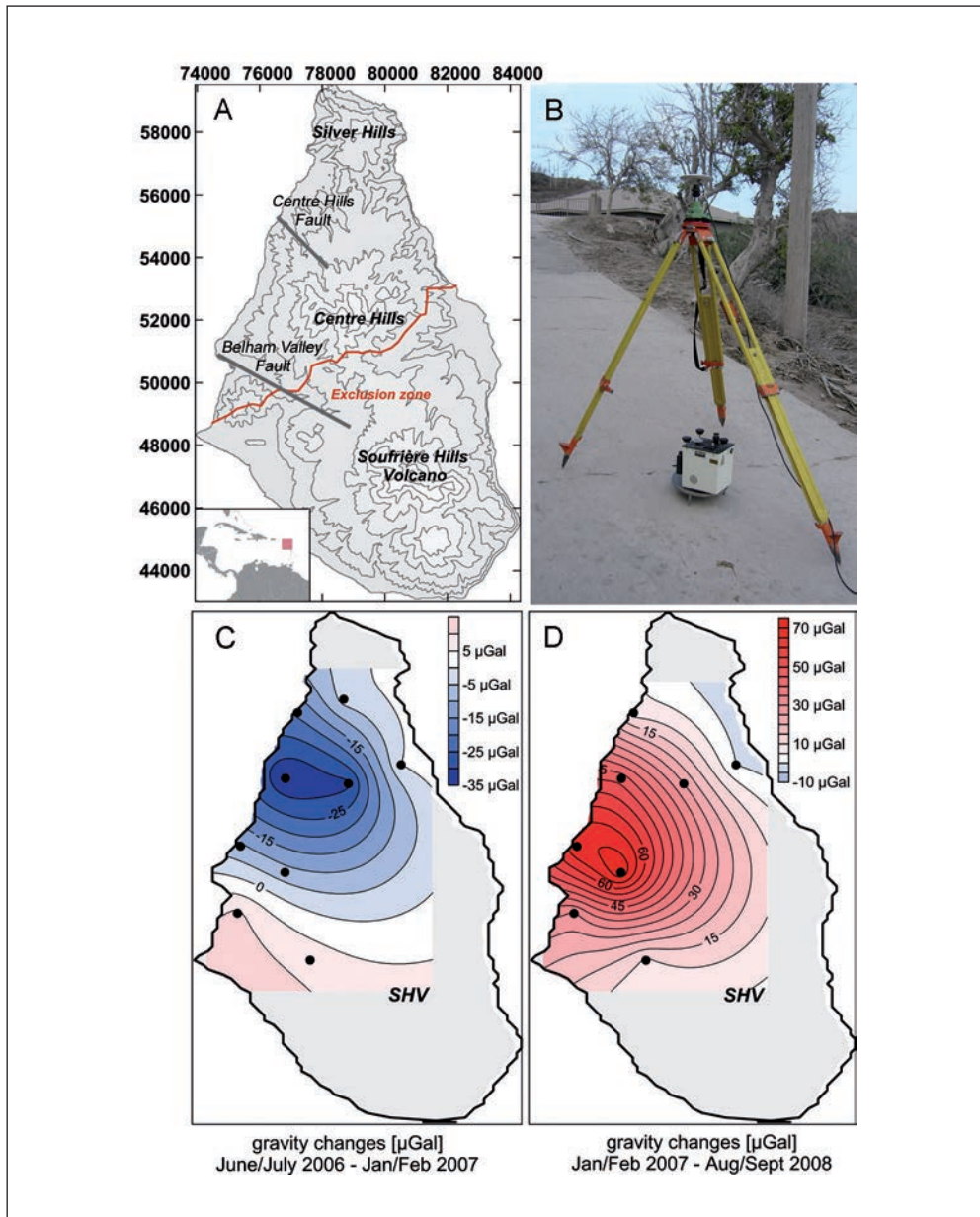


Fig. 1 (a) Map of Montserrat (West Indies) illustrating main structural features. The south of the island is abandoned (“exclusion zone”) due to threats from the persistently active Soufrière Hills Volcano (SHV). The northern attached Centre Hills and Silver Hills are extinct volcanic complexes. Major fault zones (i.e., zones of structural weakness) are indicated by grey lines. Inset map marks the location of Montserrat Island. (b) Relative gravity readings as well as position and elevation data using GPS are repeatedly obtained along a network of benchmarks. The picture displays the instrument setup at one benchmark. (c–d) Contour maps of residual gravity changes [microGal] during two survey intervals of timelapse observations. Benchmark sites are indicated by black circles. Note that the centres of gravity changes coincide with the location of tectonic lineaments (compare to A). The reversal in signal polarity between the observation intervals correspond to changes in magmatic stressing at SHV: Observation interval I was a time of enhanced eruptional activity at SHV, while observation interval II relates to a period of relative volcanic quiescence.

of mass changes with volume changes from simultaneously occurring ground deformation enable an assessment of the nature of subsurface processes via the determination of source density. Consequently, simultaneously recorded gravity and geodetic data provide vital clues about subsurface dynamics and are suited to discriminate between different processes such as of magmatic or hydrothermal origin. Combined gravity and geodetic data will therefore be collected repeatedly across an island-wide network on Montserrat and analysed for spatial and temporal variations. The sampled data will be interpreted in terms of eruption dynamics at SHV *via* the analysis of crustal strain data that relate to changes in the stress field associated with oscillations in volcanic activity. For the first time the recorded geophysical data sets will not only be evaluated and compared with activity monitoring data from SHV, but also with respect to hydrological data from the island. The installation of pressure gauges in order to measure ground water level fluctuations in existing boreholes on Montserrat and the correction of gathered data for rainfall/shortfall of rainfall will ensure a quantitative control on variations in the aquifer.

Hydrological and geophysical data combined with available geological and structural images of the island's subsurface will be applied to numerical models in order to develop a 3D computational domain to perform hydrogeophysical simulations. By means of systematic analyses of perturbations in fluid migration from/towards the magmatic system, the hydrological and geophysical response triggered by changes in magmatic activity will be explored and quantified. The predicted model results will be compared with data collected during the field campaigns in order to interpret the records from SHV.

The outcomes of this study are expected to provide fundamental insights into the coupling of hydrological and magmatic forcing on Montserrat. The results shall enable one to

- identify the geophysical signature of aquifer dynamics,
- quantify the contribution of hydrological processes in geophysical signals from active volcanic systems and,
- develop conceptual physical models of physical processes of the relationship of hydrological and magmatic activity.

The study will not only contribute towards a better understanding of shallow subsurface processes in volcanic areas, but also have significant implications for groundwater resource management and volcanic threat assessment.

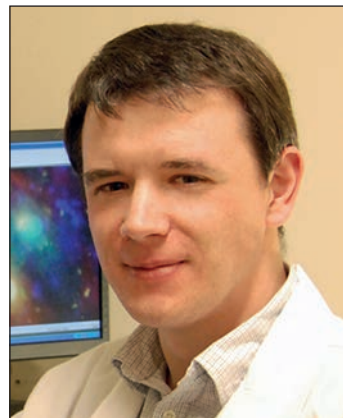
Publications

- HAUTMANN, S., GOTTMANN, J., CAMACHO, A. G., VAN CAMP, M., and FOURNIER, N.: Continuous and campaign-style gravimetric investigations on Montserrat 2006–2009. *Memoir of the Geological Society of London* (in press)
- ODBERT, H. M., RYAN, G., MATTIOLI, G., HAUTMANN, S., GOTTMANN, J., FOURNIER, N., and HERD, R.: Volcano geodesy at Soufrière Hills Volcano: A review. *Memoir of the Geological Society of London* (in press)
- HAUTMANN, S., GOTTMANN, J., SPARKS, R. S. J., MATTIOLI, G. S., SACKS, I. S., and STRUTT, M. H.: The effect of mechanical heterogeneity in arc crust on volcano deformation with application to Soufrière Hills Volcano, Montserrat (W. I.). *J. Geophys. Res.* *115* (B09203), doi:10.1029/2009JB006909 (2010)
- HAUTMANN, S., GOTTMANN, J., CAMACHO, A. G., FOURNIER, N., SACKS, I. S., and SPARKS, R. S. J.: Mass variations in response to magmatic stress changes at Soufrière Hills Volcano, Montserrat (W. I.): insights from 4-D gravity data. *Earth and Planet. Sci. Lett.* *290/1–2*, 83–89 (2010)
- HAUTMANN, S., GOTTMANN, J., SPARKS, R. S. J., COSTA, A., MELNIK, O., and VOIGHT, B.: Modelling ground deformation caused by oscillating overpressure in a dyke conduit at Soufrière Hills Volcano, Montserrat. *Tectonophysics* *471/1–2*, 87–95 (2009)
- GOTTMANN, J., CARNIEL, R., COPPO, N., WOOLLER, L., HAUTMANN, S., and RYMER, H.: Oscillations in hydrothermal systems as a source of periodic unrest at caldera volcanoes: Multiparameter insights from Nisyros, Greece. *Geophys. Res. Lett.* *33* (L07307), doi:10.1029/2007GL029594 (2007)

Dr. rer. nat. Michael Helwig

(LPDS-2009-33)

Geboren 1978. 1998–2004 Studium der Biologie, Universität Marburg. 2004–2005 Auslandsstudium in Aberdeen (Großbritannien). 2005–2008 wissenschaftlicher Mitarbeiter und Promotion, Universität Marburg. 2008–2009 Postdoc, Technische Universität München. Seit 9/2009 Leopoldina Postdoc-Stipendiat an der School of Medicine, Department of Anatomy and Neurobiology, University of Maryland, Baltimore (MD, USA).



Projekt:

Funktion des neuroendokrinen Polypeptids 7B2 bei der Regulation des Energiehaushalts

Die Nahrungsaufnahme und der Energiehaushalt werden zentral im Gehirn durch ein komplexes Netzwerk verschiedener interagierender Neuropeptide reguliert. Ein Ungleichgewicht dieses empfindlichen peptidergen Systems ist eine der Hauptursachen für metabolische Erkrankungen wie Adipositas und Diabetes. Die meisten Neuropeptide werden jedoch zunächst als größere inaktive Proteinvorläufer synthetisiert und müssen umfangreiche post-translationale Prozessierungen durchlaufen, bevor ihre Produkte biologisch aktiv werden. Die Reifung von Peptidhormonen innerhalb endokrinen Gewebes wie dem Pankreas, den Nebennieren, der Hypophyse und dem Hypothalamus ist abhängig von der enzymatischen Aktivität der Prohormonkonvertasen 1/3 und 2 (PC1/3 und PC2) und deren Zusammenspiel mit den kleineren Proteinbindern proSAAS und 7B2. Die Prohormonkonvertase 2, welche für die Synthese potenter anorexigener Neuropeptide (z. B. α -MSH) verantwortlich ist, benötigt die Anwesenheit des neuroendokrinen Peptides 7B2, um ihre volle proteolytische Aktivität zu erlangen. Die Interaktion mit 7B2 ist daher ein essentieller Bestandteil der Proteinbiosynthese metabolisch-relevanter Neuropeptide und folglich des Energiehaushalts selbst. Das Peptid 7B2 wurde zudem kürzlich als ein quantitativer Trait Locus (QTL und eQTL) identifiziert, welcher stark mit dem Körpergewicht assoziiert ist. Mäuse, die 7B2 vermehrt exprimieren, sind signifikant dünner als Mäuse mit vergleichsweise geringen 7B2-Spiegeln. Die diesem Gewichtsunterschied zugrundeliegenden molekularen Mechanismen sind jedoch völlig unklar. Das Ziel dieses Projektes ist es, die Funktion des neuroendokrinen Polypeptids 7B2 bei der Regulation des Körpergewichts aufzuklären. Durch quantitative massenspektrometrische Untersuchung des Hypothalamus von 7B2 über- und unterexprimierenden Mäusen wird zunächst untersucht werden, ob eine erhöhte 7B2-Expression dort zu einer vermehrten Synthese bekannter (oder unbekannter) anorexigener Neuropeptide führt. Da endogenes 7B2 auch im Blutkreislauf nachgewiesen wurde, wird durch die systemische Applikation des Peptids darüber hinaus geklärt werden, ob 7B2 eine direkte humoral-vermittelte Wirkung auf den Energiehaushalt besitzt.

Publikation

HELWIG, M., LEE, S. N., HWANG, J. R., OZAWA, A., MEDRANO, J. F., and LINDBERG, I.: Dynamic modulation of prohormone convertase 2 (PC2)-mediated precursor processing by 7B2 protein: preferential effect on glucagon synthesis. *J. Biol. Chem.* 286/49, 42504–42513 (2011)

HELWIG, M., VIVOLI, M., FRICKER, L. D., and LINDBERG, I.: Regulation of neuropeptide processing enzymes by catecholamines in endocrine cells. *Mol. Pharmacol.* 80/2, 304–313. Epub (2011)

Dr. rer. nat. Philipp M. Heretsch

(LPDS 2009-28)

Geboren 1982 in Lippstadt. 2001 Abitur am König-Wilhelm-Gymnasium Höxter. 2006 Diplom-Abschluss der Chemie an der Universität Leipzig. Bis 2010 Anfertigung der Doktorarbeit bei A. GIANNIS über die Totalsynthese des *Cycloamins*, gefördert durch ein Chemiefonds-Stipendium. 1. Preis DSM-Science & Technology Awards 2010. Von Juli 2010 bis Dezember 2012 Postdoc-Aufenthalt am Scripps Research Institute in La Jolla (CA, USA) bei K. C. NICOLAOU, gefördert durch ein Stipendium der Nationalen Akademie der Wissenschaften – Leopoldina. Seitdem weitere Förderung durch den Gastgeber.



Projekt:

Totalsynthese von Trioxacarin A

Das Projekt umfasst die Totalsynthese des Trioxacarins A, eines die DNA in selektiver Weise modifizierenden Naturstoffs. Der Sekundärmetabolit Trioxacarin A wurde erstmals 1981 aus dem marinen Mikroorganismus *Streptomyces bottropensis* DO-45 isoliert und zeigt neben einer antibiotischen Wirkung und das Wachstum von Krebszellen hemmenden Eigenschaften insbesondere eine potente Antimalaria-Aktivität, die vergleichbar mit jener der bislang stärksten bekannten Wirkstoffe ist. Der entsprechende Wirkmechanismus konnte im Jahre 2008 mittels Röntgenkristallographie aufgeklärt werden und umfasst eine Interaktion mit einem hochkonservierten DNA-Motiv und dessen Spaltung durch Basenexzision.

Auch aus chemischer Sicht besitzt Trioxacarin A äußerst interessante Eigenschaften. Insbesondere seine hochkomplexen und empfindlichen Struktur motive sowie deren dichte räumliche Anordnung stellen hohe Anforderungen an eine potentielle Totalsynthese. Gerade diese Eigenschaften und Besonderheiten weisen Trioxacarin A als ein äußerst lohnendes und gleichsam forderndes Ziel für eine chemische Synthese aus.

Die von mir verfolgte Strategie beruht auf einer Retrosynthese, die zunächst die Entfernung der beiden Zuckerreste (Trioxacarinose A und B) vorsieht und dann einen weiteren Schnitt des Naturstoffs in die im Vergleich einfacheren Subfragmente, namentlich ein hochsubstituiertes Tetrahydrofuran sowie ein Anthradihydrochinon, ergibt. In synthetischer Richtung gelangen bereits die Synthese der vollständig elaborierten Fragmente sowie die Kupplung von ähnlichen Systemen in einer Modellstudie mit hoher Stereokontrolle und guter Effizienz. Das weitere Vorgehen beinhaltet nun die Fertigstellung der Kernstruktur aus den vollständig substituierten Fragmenten sowie die Synthese und Anbringung der Zuckerreste.

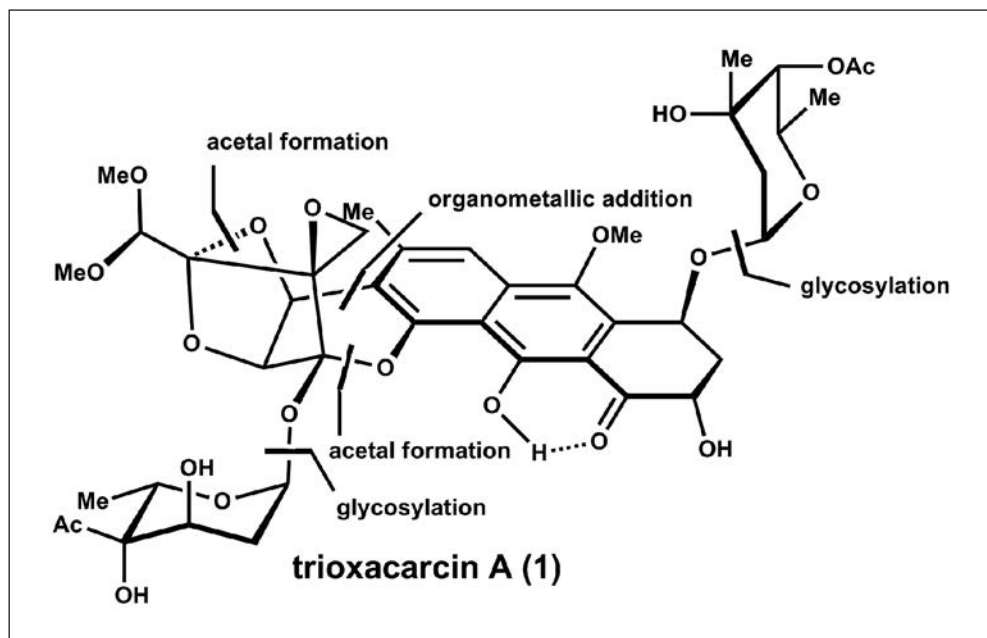


Abb. 1 Struktur des Trioxacarcins A mit retrosynthetischen Schnitten

Publikationen

- HERETSCH, P., and GIANNIS, A.: *N*-Sulfinylbenzenesulfonamide. In: FUCHS, L., CRICH, D., and PAQUETTE, L. A. (Eds.): *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. DOI: 10.1002/047084289X.rm01509. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. 2012
- NICOLAOU, K. C., LU, M., TOTOKOTSPOPOULOS, S., HERETSCH, P., GIGUÈRE, D., SUN, Y.-P., SARLAH, D., NGUYEN, T. H., WOLF, I. C., SMEE, D. F., DAY, C. W., BOPP, S., and WINZELER, E. A.: Synthesis and biological evaluation of epidithio-, epitetrathio-, and bis-(methylthio)diketopiperazines: Synthetic methodology, enantioselective total synthesis of epicoccin G, 8,8'-epi-ent-rostratin B, gliotoxin, gliotoxin G, emethallicin E, and haematocin and discovery of new antiviral and antimalarial agents. *J. Amer. Chem. Soc.* *134*, 17320–17332 (2012)
- AURICH, A., SPECHT, R., MÜLLER, R. A., STOTTMEISTER, U., YOVKOVA, V., OTTO, C., HOLZ, M., BARTH, G., HERETSCH, P., THOMAS, F. A., SICKER, D., and GIANNIS, A.: Microbiologically produced carboxylic acids used as building blocks in organic synthesis. In: WANG, X., CHEN, J., and QUINN, P. (Eds.): *Reprogramming Microbial Metabolic Pathways. Subcellular Biochemistry*. Vol. 64, pp. 391–423. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 2012
- HERETSCH, P., BÜTTNER, A., TZAGKAROULAKI, L., ZAHN, S., KIRNCHER, B., and GIANNIS, A.: Exo-cyclopamine-A stable and potent inhibitor of hedgehog-signaling. *Chem. Commun.* *47*, 7362–7364 (2011)
- NICOLAOU, K. C., SIMMONS, N. L., YING, Y., HERETSCH, P. M., and CHEN, J. S.: Enantioselective dichlorination of allylic alcohols. *J. Amer. Chem. Soc.* *133*, 8134–8137 (2011)

Dr. med. Silke Hofmann

(LPDS 2009-34)

Geboren 1977. 1996–2003 Studium der Humanmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und Université Rennes I (Frankreich). 2004 Promotion, Dermatologische Klinik mit Poliklinik, Universität Erlangen. 2003–2010 Ärztin, Universitäts-Hautklinik Freiburg. 2005–2010 Leitung des Immunlabors und der Autoimmunsprechstunde. 12/2007 Facharztanerkennung für Dermatologie und Venerologie. 3/2010 Anerkennung der Zusatzbezeichnung Allergologie. 10/2010–3/2012 Leopoldina-Stipendiatin am Centre for Rheumatology, University College London (Großbritannien). 5/2011 Habilitation im Fach Dermatologie und Venerologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Seit 5/2012 Oberärztin, Zentrum für Dermatologie und Allergologie, Helios-Klinikum Wuppertal.



Projekt:

Numerische und funktionelle Charakterisierung von iNKT-Zellen bei Patienten mit Lupus erythematoses und Hautbeteiligung

Lupus erythematoses (LE) ist eine potentiell schwerwiegende Autoimmunerkrankung, die ausschließlich die Haut betreffen kann (kutaner LE, CLE), aber auch chronisch-rezidivierende Entzündungen an Gelenken, Niere und Zentralnervensystem hervorrufen kann (systemischer LE, SLE). Die Pathogenese dieser Erkrankung ist komplex und beruht auf genetischen Faktoren, Umweltfaktoren und einer vielschichtigen Dysregulation des Immunsystems. Ein spezieller Typ von T-Lymphozyten, die „invariant natural killer T cells“ (iNKT-Zellen), können nach Aktivierung sowohl Th1-Zytokine (u. a. IFN- γ) als auch Th2-Zytokine (u. a. IL-4, IL-10) produzieren und so die adaptive Immunantwort modulieren. Im Tiermodell wurde außerdem gezeigt, dass iNKT-Zellen die Antikörperproduktion autoreaktiver B-Lymphozyten supprimieren können. Bei SLE wurde eine reduzierte Anzahl von iNKT-Zellen im peripheren Blut der Patienten beschrieben, wobei es nach erfolgreicher Therapie (z. B. mit dem CD20-Antikörper Rituximab, der zu einer Depletion von B-Lymphozyten führt) zu einer Normalisierung kommt.

Ziel dieses Projektes ist es zu untersuchen, ob iNKT-Zellen im peripheren Blut bei LE-Patienten numerisch vermindert sind, weil sie in die betroffenen Organe migrieren. Da die Haut das am einfachsten zugängliche Organ darstellt, sollen Hautbiopsien von Patienten mit SLE und aktiven Hautläsionen und von CLE-Patienten mittels Immunfluoreszenz hinsichtlich der im Gewebe enthaltenen iNKT-Zellen, deren Lokalisation und Zytokinproduktion untersucht werden. Parallel wird die Frequenz und der Phänotyp von iNKT-Zellen im peripheren Blut analysiert.

Bisher wurden 10 Patienten mit aktivem SLE sowie 7 Patienten mit CLE für die Studie rekrutiert. Weiterhin wurden periphere Lymphozyten von gesunden Kontrollen ($n = 20$) und Präparate von gesunder Haut ($n = 3$) untersucht. Von allen Patienten wurde Heparinblut gewonnen, die Lymphozyten im peripheren Blut (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC)

mittels Ficoll-Gradienten isoliert und anschließend einer *Ex-vivo*-Durchflusszytometrie unterzogen. Die vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass der mittlere Prozentsatz von iNKT-Zellen aus peripheren Lymphozyten bei gesunden Kontrollen ca. 0,1 %, bei SLE-Patienten und CLE-Patienten aber nur jeweils ca. 0,04 % beträgt ($p < 0,01$). Erste durchflusszytometrische Analysen an 3 SLE-Patienten und 3 gesunden Kontrollen, deren PBMC *in vitro* in Anwesenheit von IL-2 und des Glykolipids α -Galactosylceramid für 4 Tage stimuliert wurden, zeigten, dass iNKT-Zellen von SLE-Patienten weniger IFN- γ , aber mehr IL-10 produzieren als iNKT-Zellen gesunder Kontrollen. Daraus lässt sich schließen, dass iNKT-Zellen bei LE nicht nur in ihrer Anzahl vermindert sind, sondern auch funktionell alteriert sind und eine veränderte Zytokinsekretion aufweisen.

Die Analyse von iNKT-Zellen in kryofixierten Hautbiopsien erfolgt als Doppel-Immunfluoreszenzfärbung, wobei die primären Antikörper gegen TCR V α 24 und V β 11 gerichtet sind. Pro Präparat werden 10 Felder photographiert und der Prozentsatz an doppelpositiven Zellen relativ zur Anzahl der CD3-positiven T-Lymphozyten unter Verwendung von Image J gezählt. Aufgrund rezenter Publikationen, die eine deutliche Vermehrung von iNKT-Zellen in der Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis oder Kontaktekzem nachgewiesen haben, wurde die Methodik an Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis als Positivkontrolle etabliert. Die vorläufigen Ergebnisse lassen vermuten, dass iNKT-Zellen zwar in LE-Hautläsionen vorkommen, jedoch in deutlich geringerer Zahl als bei der atopischen Dermatitis und eher in vergleichbarer Anzahl wie in gesunder Haut. Sofern sich diese Ergebnisse zukünftig bei weiteren Hautproben bestätigen lassen, würde dies eher dafür sprechen, dass LE-Patienten einen grundlegenden iNKT-Zell-Defekt haben und die niedrigen iNKT-Zahlen im peripheren Blut nicht in erster Linie dadurch bedingt sind, dass iNKT-Zellen in die entzündete Haut wandern. Ähnliche Befunde wurden auch bei multipler Sklerose gefunden.

Hoffentlich werden zukünftig Hautbiopsien von einzelnen Patienten vor und nach erfolgreicher Rituximab-Therapie Aufschluss darüber geben können, ob durch diese Therapie die Frequenz und/oder Funktion der iNKT-Zellen in der Haut moduliert wird. Nachdem iNKT-Zellen im peripheren Blut bei erfolgreicher Rituximab-Therapie ansteigen und ein positiver Effekt von iNKT-Zellen auf Lupus-Dermatitis im Tiermodell gezeigt wurde, wäre es denkbar, dass sich iNKT-Zellen durch Veränderungen der B-Zell-iNKT-Zell-Interaktion nach Depletion pathogener B-Zellen normalisieren können und dies mit für den Therapieeffekt verantwortlich sein könnte.

Publikationen

- DI ZENZO, G., THOMA-USZYNSKI, S., CALABRESI, V., FONTAO, L., HOFMANN, S. C., LACOUR, J. P., SERA, F., BRUCKNER-TUDERMAN, L., ZAMBRUNO, G., BORRADORI, L., and HERTL, M. J.: Demonstration of epitope-spreading phenomena in bullous pemphigoid: Results of a prospective multicenter study. *J. Invest. Dermatol.* 131, 2271–2280 (2011)
- HOFMANN, S. C., PFÄNDER, N., WECKESSER, S., HUSS-MARP, J., and JAKOB, T.: Added value of IgE detection to rApi m 1 and rVes v 5 in Hymenoptera venom allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 127, 265–267 (2011)
- NISHIE, W., KIRITSI, D., NYSTRÖM, A., HOFMANN, S. C., and BRUCKNER-TUDERMAN, L.: Dynamic interactions of epidermal collagen XVII with the extracellular matrix: laminin 332 as a major binding partner. *Amer. J. Pathol.* 179, 829–837 (2011)
- RIEG, S., KAASCH, A. J., WEHRLE, J., HOFMANN, S. C., SZYMANIAK-VITS, M., SABOROWSKI, V., JONAS, D., KALBACHER, H., SEIFERT, H., and KERN, W. V.: Susceptibility of clinical *Staphylococcus aureus* isolates to innate defense antimicrobial peptides. *Microbes Infect.* 13, 761–765 (2011)

Dr. rer. nat. Saskia Hutten

(BMBF LPD 9901/8-177)

Born 1979. 1998–2003 studies of Biology, University of Heidelberg. 2003 Diploma thesis in the laboratory of Dr. Ralph KEHLENBACH, Institute for Virology, University of Heidelberg. 2003–2006 Ph.D. fellowship by the Marianne and Dr. Fritz-Walter Fischer Stiftung. 2003–2007 Ph.D. thesis in the laboratory of Dr. Ralph KEHLENBACH, Department of Biochemistry I, University of Göttingen. 2007–2008 Postdoctoral Fellow in the laboratory of Dr. Ralph KEHLENBACH, University of Göttingen. 2008–2010 Leopoldina Postdoctoral Fellow in the laboratory of Prof.



Angus I. LAMOND, Wellcome Trust Centre for Gene Regulation & Expression, University of Dundee (UK). Since 2010 Postdoctoral Fellow in the Laboratory of Prof. Angus I. LAMOND, Wellcome Trust Centre for Gene Regulation & Expression, University of Dundee (UK).

Project:

An Intranucleolar Body Associated with Ribosomal DNA

The eukaryotic cell nucleus is a highly organised and fascinating cellular organelle. Besides the genomic DNA, it contains various nuclear bodies that are very dynamic and change in response to cellular conditions, for example during the cell cycle or upon environmental stress. Despite many years of research, we are still unravelling new roles and functions for nuclear regions, steadily increasing our knowledge and understanding of how cells fundamentally function.

One of the best studied nuclear bodies is the nucleolus. It functions mainly in ribosomal subunit biogenesis, and this fact is reflected in its structural organisation. The nucleolus forms around clusters of repetitive DNA sequences coding for ribosomal RNA (rRNA) and is generally recognized to have three sub-compartments: The fibrillar centre (FC), which contains RNA polymerase I complexes responsible for the transcription of the ribosomal DNA, the dense fibrillar component (DFC), where rRNA processing takes place, and the granular compartment (GC), in which ribosomal subunit assembly is completed (SIRRI et al. 2008). A number of recent publications, however, have described factors localising to nucleolar regions distinct from these well characterized compartments (DESTERRO et al. 2005, ERNOULT-LANGE et al. 2009, LYON et al. 1997, MALATESTA et al. 1994, OCHS et al. 1994). Most importantly, recent years have expanded the list of nucleolar functions beyond ribosomal subunit biogenesis, such as the cellular stress response. Hence, the nucleolus is now generally considered “multifunctional” (PEDERSON and TSAI 2009).

Prof. Angus LAMOND’s laboratory is specialized in the analysis of nuclear dynamics. During my two years as a postdoctoral fellow funded by a Leopoldina fellowship, I gained experience in advanced microscopy techniques in order to study the dynamics of the nucleolus in the context of the cellular stress response. I identified several factors, 21 proteins and one RNA component, in a sub-nucleolar region distinct from the known nucleolar compartments and sites of rRNA transcription. We subsequently named this region the intra-nucleolar body

(INB; see example in Fig. 1). Factors found within the INB are involved in diverse cellular processes such as RNA metabolism, DNA repair, DNA replication, protein turnover or are posttranslationally modified by SUMO1 or SUMO2/3. The INB can be found in several mammalian cell lines, yet in different frequencies and sizes. Importantly, it also occurs in animal and human tissue, demonstrating it is not an artefact induced by cell culturing conditions.

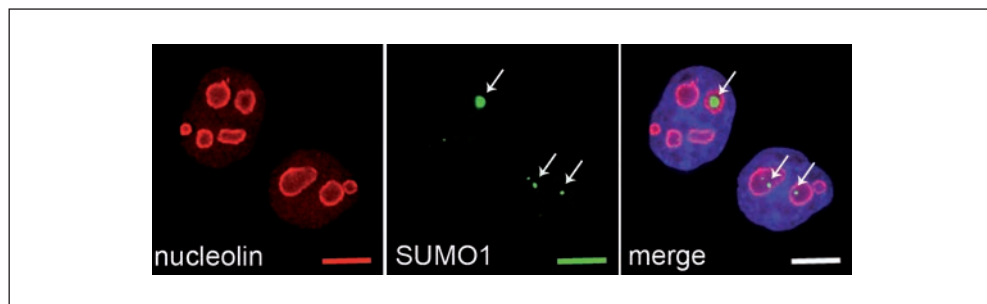


Fig 1 The intranucleolar body. HeLa cells expressing YFP-SUMO1 (green) were stained with an antibody for the nucleolar marker nucleolin (red). DNA is shown in blue. Bar, 10 μ m.

Fusion constructs with fluorescent proteins (FPs) provide many possibilities to analyse the dynamic properties of individual proteins and subcellular compartments in the context of a living cell by fluorescence microscopy. Employing several different approaches such as time-lapse microscopy, FRAP (fluorescence recovery after photobleaching) or photoconversion, I characterised the dynamics of individual INB components and of the INB itself. These revealed not only protein-dependent mobilities within the INB, but also an exchange of its components with other nuclear bodies by intranuclear trafficking. Also, the INB as structure itself appears highly dynamic and changes in size periodically. The INB is promoted by specific types of DNA damage and depends on the functional integrity of the nucleolus. Under unstressed, physiological conditions the INB is especially abundant during the S-phase of cells. It localises in close proximity to intranucleolar fibers of ribosomal DNA (rDNA) that carry heterochromatic features. Replication of the highly repetitive rDNA is known to involve mechanisms resembling DNA damage events and its genomic integrity has recently been linked to stability of general nuclear organisation (PAREDES and MAGGERT 2009, PENG and KARPEN 2007). Together with the presence of proteins within the INB that have a role in the DNA damage, these data point towards a potential role of the INB in the regulation of ribosomal RNA transcription and/or maintenance of rDNA repeats. However, the various functions of INB proteins point to a multifunctional and important role for the INB. This work was recently published in the journal *Chromosoma* (HUTTEN et al. 2011).

References

- DESTERRO, J. M., KEEGAN, L. P., JAFFRAY, E., HAY, R. T., O'CONNELL, M. A., and CARMO-FONSECA, M.: SUMO-1 modification alters ADAR1 editing activity. *Mol. Biol. Cell.* 16/11, 5115–5126 (2005)
- ERNOULT-LANGE, M., WILCZYNSKA, A., HARPER, M., AIGUEPERSE, C., DAUTRY, F., KRESS, M., and WEIL, D.: Nucleocytoplasmic traffic of CPEB1 and accumulation in Crm1 nucleolar bodies. *Mol. Biol. Cell.* 20/1, 176–187 (2009)
- HUTTEN, S., PRESCOTT, A., JAMES, J., RIESENBERG, S., BOULON, S., LAM, Y. W., and LAMOND, A. I.: An intranucleolar body associated with rDNA. *Chromosoma* (2011)

- LYON, C. E., BOHMANN, K., SLEEMAN, J., and LAMOND, A. I.: Inhibition of protein dephosphorylation results in the accumulation of splicing snRNPs and coiled bodies within the nucleolus. *Exp. Cell. Res.* *230/1*, 84–93 (1997)
- MALATESTA, M., ZANCANARO, C., MARTIN, T. E., CHAN, E. K., AMALRIC, F., LÜHRMANN, R., VOGEL, P., and FAKAN, S.: Is the coiled body involved in nucleolar functions? *Exp. Cell. Res.* *211/2*, 415–419 (1994)
- OCHS, R. L., STEIN, T. W., and TAN, E. M.: Coiled bodies in the nucleolus of breast cancer cells. *J. Cell. Sci.* *107/2*, 385–399 (1994)
- PAREDES, S., and MAGGERT, K. A.: Ribosomal DNA contributes to global chromatin regulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *106*, 17829–17834 (2009)
- PEDERSON, T., and TSAI, R. Y.: In search of nonribosomal nucleolar protein function and regulation. *J. Cell. Biol.* *184/6*, 771–776 (2009)
- PENG, J. C., and KARPEN, G. H.: H3K9 methylation and RNA interference regulate nucleolar organization and repeated DNA stability. *Nature Cell Biology* *9*, 25–35 (2007)
- SIRRI, V., URCUQUI-INCHIMA, S., ROUSSEL, P., and HERNANDEZ-VERDUN, D.: Nucleolus: the fascinating nuclear body. *Histochem. Cell. Biol.* *129/1*, 13–31 (2008)

Publications

- HUTTEN, S., WESTMAN, B. J., BOISVERT, F. M., VAN KONINGSBRUGGEN, S., and LAMOND, A. I.: The Nucleolus. In: RIPPE, K. (Ed.): *Genome Organization and Function in the Cell Nucleus*. Wiley-VCH (2011)
- HUTTEN, S., PRESCOTT, A., JAMES, J., RIESENBERG, S., BOULON, S., LAM, Y. W., and LAMOND, A. I.: An intranucleolar body associated with rDNA. *Chromosoma* *120/5*, 481–499 (2011)
- WESTMAN, B. J., VERHEGGEN, C., HUTTEN, S., LAM, Y. W., BERTRAND, E., and LAMOND, A. I.: A proteomic screen for nucleolar SUMO targets shows SUMOylation modulates the function of Nop5/Nop58. *Molecular Cell* *39*, 618–631 (2010)
- BOULON, S., WESTMAN, B. J., HUTTEN, S., BOISVERT, F. M., and LAMOND, A. I.: The nucleolus under stress. *Molecular Cell* *40*, 216–227 (2010)
- HUTTEN, S., WALDE, S., SPILLNER, C., HAUBER, J., and KEHLENBACH, R. H.: The nuclear pore component Nup358 promotes transportin-dependent nuclear import. *Journal of Cell Science* *122*, 1100–1110 (2009)
- HUTTEN, S., FLOTHO, A., MELCHIOR, F., and KEHLENBACH, R. H.: The Nup358-RanGAP complex is required for efficient importin alpha/beta-dependent nuclear import. *Molecular Biology of the Cell* *19*, 2300–2310 (2008)
- HUTTEN, S., and KEHLENBACH, R. H.: Nup214 is required for CRM1-dependent nuclear protein export in vivo. *Molecular and Cellular Biology* *26*, 6772–6785 (2006)
- HUTTEN, S., and KEHLENBACH, R. H.: CRM1-mediated nuclear export: to the pore and beyond. *Trends in Cell Biology* *17*, 193–201 (2007)

Dr. rer. nat. Fabian Januszewski

LPDS 2009-23

Geboren 1981 in Karlsruhe. 2000 Abitur mit Auszeichnung. 2005 Diplom der Informatik an der Universität Karlsruhe (TH). Seit 2005 wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Algebra und Geometrie der Universität Karlsruhe (TH). 2008 einjähriger Forschungsaufenthalt bei Prof. Jacques TILOUINE in Paris (Frankreich). 2009 Promotion unter Prof. Claus-Günther SCHMIDT am Institut für Algebra und Geometrie der Universität Karlsruhe (TH). Seit 2010 zweijähriger Forschungsaufenthalt bei Prof. Haruzo HIDA an der University of California at Los Angeles (UCLA) mit Leopoldina Postdoc-Stipendium.



Projekt: Rankin-Selberg-Faltungen für Hida-Familien

Die Zahlentheorie ist eines der ältesten und tiefsten Gebiete der Mathematik. Viele Fragestellungen stehen schon seit langer Zeit im Raum und drehen sich auch heute noch um eine Lösungstheorie für Gleichungen über den ganzen Zahlen. Obwohl die ganzen Zahlen zu den primitivsten Objekten der Mathematik gehören, sind die Probleme, die sie aufwerfen, unter den schwierigsten und faszinierendsten überhaupt.

Der vielversprechendste und allgemeinste Ansatz zum Studium arithmetischer Probleme besteht in einer vermuteten Korrespondenz zwischen arithmetischen Gleichungen und sogenannten L-Funktionen. Das prominenteste Beispiel einer solchen L-Funktion ist die Riemannsche Zeta-Funktion.

Seit Leonhard EULER und Eduard KUMMER wissen wir um die arithmetische Signifikanz der speziellen Werte der Riemannschen Zeta-Funktion, welche durch die fundamentale Entdeckung der p-adischen Zeta-Funktion durch KUBOTA und LEOPOLDT schließlich in der Iwasawa-Theorie eine konzeptionelle Erklärung fand.

Dieser mysteriöse Zusammenhang zwischen Arithmetik und Analysis beschäftigt seither die Zahlentheoretiker und führte zur Formulierung weitreichender Vermutungen. Die Vermutung von BIRCH- und SWINNERTON-DYER ist hier mit ihrem p-adischen Analogon der bekannteste Vertreter. Sie besagt, dass der Wert der L-Funktion einer elliptischen Kurve bei 1 fundamentale arithmetische Eigenschaften der elliptischen Kurve widerspiegelt.

In Haruzo HIDAS fundamentalen Arbeiten zu Familien von Modulformen, welche auf der Seite der Galoisdarstellungen MAZURS Deformationstheorie motiviert haben, wurde deutlich, dass der obige arithmetisch-analytische Zusammenhang ebenfalls in Familien zu verstehen ist. Diese Sichtweise erlaubt es erstaunlicherweise, Phänomene zu erklären, welche *a priori* nichts mit Familien zu tun haben. Die wohl berühmteste Anwendung dieser Theorie ist zweifellos TAYLOR-WILES' Beweis des letzten Fermatschen Satzes.

Ein weiteres prominentes Beispiel hierfür ist der Satz von GREENBERG-STEVENS im Kontext der Vermutung von MAZUR-TATE-TEITELBAUM. Er besagt, dass es zwischen der analytischen L-Funktion einer elliptischen Kurve und dem Residuum der p-adischen L-Funktion

der Kurve einen expliziten Zusammenhang gibt, welcher durch die sogenannte L-Invariante beschrieben wird. Diese Invariante spielt eine wichtige Rolle im p-adischen Analogon der Vermutung von BIRCH und SWINNERTON-DYER.

Die brillante Idee von GREENBERG und STEVENS bestand darin, zunächst eine p-adische L-Funktion der Kurve zu konstruieren, welche zusätzlich zur klassischen zyklotomischen Variable das Gewicht der zugrundeliegenden Modulform als weitere Variable erlaubt. Damit konnten sie die Ableitung in Richtung der klassischen Variable mittels Ableitungen in zwei verschiedene andere Richtungen berechnen und auf diese Weise die vermutete Formel für die L-Invariante beweisen.

In meiner Forschung beschäftige ich mich mit höherdimensionalen Verallgemeinerungen dieser Phänomene. Insbesondere die Konstruktion einer p-adischen L-Funktion mit nicht-abelschen Variablen und die sich daraus ergebenden arithmetischen Konsequenzen im Sinne der Verallgemeinerungen der Vermutung von MAZUR-TATE-TEITELBAUM stehen im Zentrum meines Forschungsvorhabens.

Beinahe selbsterklärend haben p-adische L-Funktionen zu Hida-Familien viele weitere potentielle Anwendungen. Die Vermutung von FONTAINE-MAZUR sagt voraus, wann die Spezialisierung einer Hida-Familie für ein ganzes Gewicht k tatsächlich eine klassische Modulform ist. Im Fall $k = 1$ konnten BUZZARD und TAYLOR wichtige Instanzen der Fontaine-Mazur-Vermutung beweisen. Der Grenzfall $k = 1$ ist von besonderem Interesse, denn dort versagen die bekannten direkten Konstruktionen p-adischer L-Funktionen. Die Spezialisierung der p-adischen L-Funktion zu einer Hida-Familie beim Gewicht $k = 1$ kann als die gesuchte p-adische L-Funktion zur entsprechenden Modulform angesehen und entsprechend studiert werden.

Publikationen

- JANUSZEWSKI, F., and NUHIMOVICH, I.: Elliptic curves and bounded subgroups of class groups. (eingereicht)
- JANUSZEWSKI, F.: Modular symbols for reductive groups and p-adic Rankin-Selberg convolutions over number fields. *Journal für die reine und angewandte Mathematik* 653, 1–45 (2011)
- JANUSZEWSKI, F.: p-adische Rankin-Selberg-Faltungen. Dissertation, Universität Karlsruhe (TH) (2009)
- GEISELMANN, W., JANUSZEWSKI, F., KÖPFER, H., PELZL, J., and STEINWANDT, R.: A Simpler Sieving Device: Combining ECM and TWIRL. 9th International Conference on Information Security and Cryptology – ICISC 2006, *Lecture Notes in Computer Science* 4296, Springer 2006
- JANUSZEWSKI, F.: Ein dedizierter Faktorisierungsalgorithmus auf Basis elliptischer Kurven. Diplomarbeit, IAKS Beth Universität Karlsruhe (2005)

Dr. rer. nat. Stefanie Kautz

(LPDS-2009-29)

Born in 1980. 2000–2006 study of Ecology, University Duisburg-Essen. 6/2006–10/2009 Scientific associate and doctorate, University Duisburg-Essen. Since 4/2011 Leopoldina Postdoctoral Fellow at the Field Museum of Natural History, Chicago (IL, USA).



Project:

Functional Analysis of the Role of Reproductive Manipulating Bacteria in Acacia-ants

Maternally transmitted endosymbiotic *Wolbachia* bacteria colonize an estimated 66% of all insect species. *Wolbachia* infections in many species were found to express phenotypes of reproductive parasitism such as cytoplasmic incompatibility, male killing, feminization and parthenogenesis induction. However, in most insect species – among them in ants – the role of *Wolbachia* remains elusive. Aim of the proposed project “Functional analysis of the role of reproductive manipulating bacteria in acacia-ants” is to analyze the effects of *Wolbachia* infection on colony structure in acacia-inhabiting ants. To investigate the function of these reproductive manipulating bacteria among acacia-ants is of special interest due to the extreme differences in colony structure – ranging from one queen to exceptional high numbers of queens – within this small group. I propose to conduct an integrated study on the prevalence of *Wolbachia* infection and its effects on colony structure and associated traits (morphological, behavioral and chemical) of acacia-ants. All analyses will be conducted at different levels, i.e., within single ant colonies and within populations as well as between colonies and between different acacia-ant species. This study will contribute to understand the functional role of *Wolbachia* infection in acacia-ants and will provide insights into the ecological and evolutionary success of *Wolbachia* as endosymbiont in general. The project, which is proposed to the “Leopoldina Förderprogramm”, combines laboratory experiments with field work and will be conducted in collaboration with Dr. Corrie S. MOREAU at the Field Museum of Natural History, Chicago (IL, USA).

Publications

- BALLHORN, D. J., KAUTZ, S., JENSEN, M., HEIL, M., and HEGEMAN, A. D.: Genetic and environmental interactions determine plant defences against herbivores. *J. Ecol.* 99, 313–326 (2011)
- KAUTZ, S., and MOREAU, C. S.: Creating Encyclopedia of Life’s species pages for ants (Hymenoptera: Formicidae): What we have done and what remains to be done. *Myrmecol. News* 14, 69–72 (2011)
- BALLHORN, D. J., KAUTZ, S., and LIEBEREI, R.: Comparing responses of generalist and specialist herbivores to different cyanogenic plant features. *Entomologia Experimentalis et Applicata* 134, 245–259 (2010)
- HEIL, M., ORONA-TAMAYO, D., EILMUS, S., KAUTZ, S., and GONZÁLEZ-TEUBER, M.: Chemical communication and coevolution in an ant-plant mutualism. *Chemoecology* 20/2, 63–74 (2009)
- KAUTZ, S., PAULS, S. U., BALLHORN, D. J., LUMBSCH, H. T., and HEIL, M.: Polygynous supercolonies of the acacia-ant *Pseudomyrmex peperi*, an inferior colony founder. *Mol. Ecology* 18, 5180–5194 (2009)
- HEIL, M., GONZÁLEZ-TEUBER, M., CLEMENT, L. W. C., KAUTZ, S., VERHAAGH, M., and SILVA BUENO, J. C.: Divergent investment strategies of *Acacia myrmecophytes* and the coexistence of mutualists and parasites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 18091–18096 (2009)

Dr. rer. nat. Marius Kirchmann

(LPDS-2009-3)

Geboren 1980. 2000–2005 Studium der Chemie, Universität Tübingen. 2005–2008 wissenschaftlicher Mitarbeiter und Promotion, Anorganische Chemie, Universität Tübingen. 2008–2010 Leopoldina-Postdoc-Stipendium am Department of Chemistry, University of California, Berkeley (CA, USA).

Projekt:

Aktivierung von Methan durch σ -Bindungsmetathese und Metall-vermittelte Generierung von niedervalenten Hauptgruppenverbindungen

Das Ziel dieses Projektes war die Aktivierung von Methan sowie die CH-Aktivierung von anderen gesättigten Kohlenwasserstoffen durch σ -Bindungsmetathese. Hierfür sollten Komplexe der frühen Übergangsmetalle Sc, Y, Zr und Hf sowie der Metalle Th und Lu mit verschiedenen Liganden aufgebaut werden und deren Reaktivität im Hinblick auf diese Reaktionen untersucht werden.

Als Liganden wurden zunächst hochmethylierte Fluorenylliganden erfolgreich synthetisiert, welche jedoch Probleme bei der Koordination an die frühen Übergangsmetalle gezeigt haben.

Mit Dibenzopentalenen als Liganden konnten erfolgreich Komplexe mit frühen Übergangsmetallen aufgebaut werden, welche sich jedoch als zu instabil herausgestellt haben und sich im Laufe mehrerer Tage zersetzt haben. Die Umsetzung zu aktiveren Alkylverbindungen führte ebenso zur Zersetzung, wodurch eine weitere Untersuchung dieser Komplexe auf CH-Aktivierung nicht möglich war.

Der Ligand Dilithiumtetra(trimethylsilyl)butadienyl konnte mit Erfolg synthetisiert werden, ließ sich jedoch nicht an frühe Übergangskomplexe koordinieren, was eine weitere Untersuchung nicht möglich gemacht hat.

Schließlich führte der Einsatz von zweizähligen PN-Liganden zur erfolgreichen Synthese von Übergangsmetallkomplexen der Metalle Sc, Y, Zr, Th und Ti. Dabei konnten vor allem die Sc- und Y-Komplexe genauer untersucht werden. Hier konnten zunächst Komplexe der Zusammensetzung (PN)₂Sc-Cl und (PN)₂Y-Cl aufgebaut werden. Diese konnten dann im Falle von Sc zu den entsprechenden Methyl- und Benzyl-Verbindungen umgesetzt werden, und es konnten teilweise σ -Bindungsmetathese-Reaktionen mit Wasserstoff gefunden werden. Der Y-Komplex (PN)₂Y-Cl hingegen reagiert mit einer Vielzahl von Alkaliorganyle zu den entsprechenden Alkylkomplexen, welche sich nach 24 h durch eine intramolekulare σ -Bindungsmetathese mit einer der Mesitylgruppen zu einem cyclometallierten Komplex umsetzen.

Publikationen

- KIRCHMANN, M., GÄDT, T., SCHAPPACHER, F. M., PÖTTGEN, R., WEIGEND, F., and WESEMANN, L.: Partial double bond character in chalcogen compounds of stanna-closo-dodecaborate. *Dalton Trans.* 6, 1055–1062 (2009)
- KIRCHMANN, M., EICHELE, K., and WESEMANN, L.: Synthesis and characterization of the platinum (IV) hydride [PtH(SnB₁₁H₁₁)₅]⁷⁻. *Organometallics* 27/22, 6029–6031 (2008)

Dr. rer. nat. Dr. med. Christoph Klenk

LPDS 2009-48

Born in 1978. 1998–2004 study of Medicine at University of Würzburg. 2006 M.D. degree. 2006–2010 M.D./Ph.D. Fellowship, International Graduate School of Life Sciences, University of Würzburg. 2010 Ph.D. degree. 2010–2011 Postdoc, Pharmacology Würzburg. Since 5/2011 Leopoldina Postdoctoral Fellow with Prof. Andreas PLÜCKTHUN at the University of Zurich (Switzerland).



Project:

Directed Evolution of Class B G-Protein Coupled Receptors

Class B G-protein coupled receptors (GPCRs) are peptide hormone-binding receptors that are implicated in the pathogenesis of several human diseases which makes them attractive targets for drug therapy. To develop new compounds to target these receptors a detailed understanding of the molecular structure is required which has not been succeeded to date. To elucidate the structure of proteins by X-ray crystallography or NMR spectroscopy large quantities of protein are required. For GPCRs this prerequisite is difficult to achieve as the vast majority of GPCRs exhibits low endogenous expression and is very unstable in solution. Therefore, improved expression conditions are required for the efficient characterization of new GPCR structures. Here, I will optimize class B GPCRs for improved heterologous expression and increased thermostability by means of directed evolution. Libraries of class B GPCRs will be obtained by random mutagenesis and will be heterologously expressed using a system in which functional GPCR is targeted to the inner membrane of *E. coli*. Mutants that display increased receptor expression levels and ligand binding will be selected by flow cytometry using fluorescently labeled ligands. Repetitive cycles of randomization and selection will allow to gradually increasing the level of protein expression and stability. With this evolutionary approach key residues within the receptor sequence can be rapidly identified that are responsible for improved biophysical properties without affecting the pharmacological properties of the receptor. Such receptor mutants will be a valuable tool on the way to express high quantities of stable protein for structural studies.

Publications

- XU, K., KLENK, C., LIU, B., KEINER, B., CHENG, J., ZHENG, B. J., LI, L., HAN, Q., WANG, C., LI, T., CHEN, Z., SHU, Y., LIU, J., KLENK, H. D., and SUN, B.: Modification of nonstructural protein 1 of influenza A virus by SUMO1. *J. Virol.* 85/2, 1086–1098 (2011)
- KLENK, C., VETTER, T., ZÜRN, A., VILARDAGA, J. P., FRIEDMAN, P. A., WANG, B., and LOHSE, M. J.: Formation of a ternary complex among NHERF1, beta-arrestin, and parathyroid hormone receptor. *J. Biol. Chem.* 285/39, 30355–30362 (2010)
- ZÜRN, A., KLENK, C., ZABEL, U., REINER, S., LOHSE, M. J., and HOFFMANN, C.: Site-specific, orthogonal labeling of proteins in intact cells with two small biarsenical fluorophores. *Bioconjug. Chem.* 21/5, 853–859 (2010)
- KLENK, C., SCHULZ, S., CALEBIRO, D., and LOHSE, M. J.: Agonist-regulated cleavage of the extracellular domain of parathyroid hormone receptor type 1. *J. Biol. Chem.* 285/12, 8665–8674 (2010)

Dr. rer. nat.

Maren von Köckritz-Blickwede

(BMBF LPD 9901/8-187)

Born in 1976. 1995–2001 Studies of Biology, University Hannover. 1998–1999 integrated studies of Tropical Biology, Universidad Nacional de Heredia (Costa Rica) supported by DAAD. 2002–2005 Ph.D. studies, Federal Agricultural Research Centre for Animal Science, Neustadt-Mariensee, supported by DFG-graduate school “Mucosal Host–Pathogen Interactions”. 2005–2008 Postdoc, Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig. 2008–2010 Leopoldina Postdoctoral Fellow in Prof. Victor NIZET’s lab at UCSD School of Medicine, La Jolla (CA, USA). Since July 2010 leader of the Research Group ‘Infection Biochemistry’ at the Department of Physiological Chemistry, University of Veterinary Medicine Hannover.



Project:

Novel Role of Phagocyte Extracellular Traps in Host Innate Defence against *Staphylococcus aureus*?

The frontline function of host immune cells such as neutrophils, macrophages or mast cells in our innate immune defence against bacterial infections has been classically understood to reflect a variety of potent intracellular antimicrobial mechanisms, so-called phagocytosis. Beginning with a landmark study by BRINKMANN et al. (*Science* 2004), the fundamental conception of how and where neutrophils kill pathogenic microbes has been altered in a most fascinating and provocative way. In this study, the formation of antimicrobial phagocyte extracellular traps (PETs) elaborated by neutrophils (NETs) has been recognized as a novel and important mechanism of the host innate immune response against infections. During her initial postdoctoral studies at the Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, Dr. VON KÖCKRITZ-BLICKWEDE discovered that – besides neutrophils – also mast cells have the ability to kill bacterial pathogens by the formation of antimicrobial PETs (Fig. 1 and 2, *Blood* 2008). These PETs are decondensed chromatin structures in which antimicrobial components (histones, antimicrobial peptides and proteases) reside. They are released by dead cells, which undergo a novel programmed cell death called “ETosis”, which can be induced by the accumulation of reactive oxygen species (ROS). But, detailed mechanisms leading to the formation of PETs are still not entirely clear. However, PETs are known to bind and kill bacteria *in vitro* and *in vivo*. This discovery has far-reaching implications for our understanding of the innate immune system and the pathophysiology of infectious and inflammatory diseases.

Based on this fundamental work, Dr. VON KÖCKRITZ-BLICKWEDE obtained the grant from the Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina to study the role of PETs during *Staphylococcus aureus* infections in the internationally highly-renowned laboratory of Prof. Victor NIZET, at the University of California, San Diego (UCSD), La Jolla (CA, USA). *S. aureus* is a prominent Gram-positive bacterial pathogen responsible for a wide spectrum of superficial and invasive human as well as animal infections. The mechanisms mediating an

effective host defense against *S. aureus* infections are highly complex and still not completely understood. This study aimed to characterize the role and mechanisms of PET-formation during *S. aureus* infections.

In preliminary studies that were aimed at improving the cell culture conditions for a better visualization of PETs, Dr. VON KÖCKRITZ-BLICKWEDE investigated the role of serum nucleases on PET formation. During these studies she found out that fetal calf serum contains heat-stable nucleases that degrades PETS and hamper its visualization, published in *Blood* 2009. Using improved cell culture conditions, she then discovered that *S. aureus* has evolved mechanisms to avoid PET-based immune clearance through PET-degradation by nucleases. Additionally, she found novel PET evasion factors for *S. pyogenes* – another important Gram-positive human pathogen – that mediate resistance to the intrinsic antimicrobial effectors within PETs. These studies provide novel information on the biology of bacterial pathogenesis, and suggest that investigations of strain variation in PET-resistance/sensitivity may prove fruitful in understanding the epidemiology and pathogenesis of other bacterial infections important in human as well as veterinary medicine.

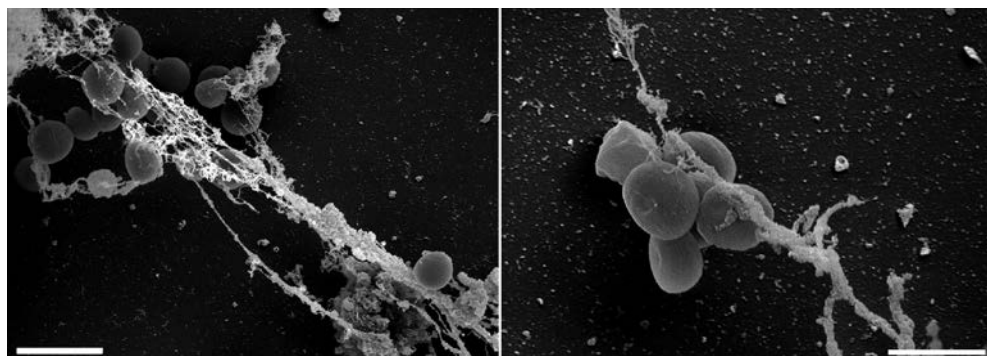


Fig. 1 *Staphylococcus aureus* entrapped by extracellular traps produced by mast cells (bar is 2 μm for left panel and 1 μm for right panel; VON KÖCKRITZ-BLICKWEDE et al. 2008).

Furthermore, recent data published in *Cell Host & Microbe* showed that pharmacological inhibitors of cholesterol biosynthesis (statins) boost the formation of neutrophil, mast cell and macrophage PETs and thereby improve host immune defense against *S. aureus* and other bacterial infections. These data provide novel evidence for an important role of PETs in host innate immune defence against infections and possibly a new therapeutic opportunity to enhance the formation of PETs. Drugs that inhibit bacterial nuclease activities, induce or stabilize PET formation may support host immune defence and help to improve the outcome of bacterial infections.

References

- BRINKMANN, V., REICHARD, U., GOOSMANN, C., FAULER, B., UHLEMANN, Y., WEISS, D. S., WEINRAUCH, Y., and ZYCHLINSKY, A.: Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 303, 1532–1535 (2004)

Publications

- ZINKERNAGEL, A. S., HRUZ, P., UCHIYAMA, S., KÖCKRITZ-BLICKWEDE, M. VON, SCHUEPBACH, R. A., HAYASHI, T., CARSON, D. A., and NIZET, V.: Toll like receptor 9 in host defense against MIT1 group A *Streptococcus* infections. *J. Innate Immun.* 4, 301–311 (2012)
- KISSELEVA, T., KÖCKRITZ-BLICKWEDE, M. VON, REICHART, D., MCGILLVRA, S. M., WINGENDER, G., KRONENBERG, M., GLASS, C. K., NIZET, V., and BRENNER, D. A.: Fibrocytes are hematopoietic cells that facilitate immune defenses in response to injury or stress. *J. Mol. Med.* 89, 997–1013 (2012)
- CHOW, O. A., KÖCKRITZ-BLICKWEDE, M. VON, BRIGHT, A. T., HENSLER, M. E., ZINKERNAGEL, A. S., COGEN, A. L., GALLO, R. L., WANG, Y., GLASS, C. K., and NIZET, V.: Statins enhance formation of phagocyte extracellular traps. *Cell Host Microbe.* 8, 445–454 (2010)
- BERENDS, E. T. M., HORSWILL, A. R., HASTE, N. M., NIZET, V., and KÖCKRITZ-BLICKWEDE, M. VON: Nuclease expression by *Staphylococcus aureus* facilitates escape from neutrophil extracellular traps. *J. Innate Immun.* 2, 576–586 (2010)
- KÖCKRITZ-BLICKWEDE, M. VON, CHOW, O., GHOSHANI, M., and NIZET, V.: Visualization and functional evaluation of phagocyte extracellular traps. In: KAUFMANN, S. H., and KABELITZ, D., (Eds.): *Methods in Microbiology*. Vol. 37. Immunology of Infection Immunology, 3rd edition; pp. 139–160. London: Academic Press 2010
- COLE, J. N., PENCE, M. A., KÖCKRITZ-BLICKWEDE, M. VON, HOLLANDS, A., GALLO, R. L., WALKER, M. J., and NIZET, V.: M protein and hyaluronic acid capsule are essential for the genetic switch underlying hypervirulence in MIT1 group A streptococcus. *mBio.* 1/4, pii: e00191-10 (2010)
- CROTTY ALEXANDER, L. E., MAISEY, H. C., TIMMER, A. M., ROOJAKKERS, S. H. M., GALLO, R. L., KÖCKRITZ-BLICKWEDE, M. VON, and NIZET, V.: MIT1 group A streptococcal pili promote epithelial colonization but diminish systemic virulence through neutrophil extracellular entrapment. *J. Mol. Med.* 88, 371–381 (2010)
- KÖCKRITZ-BLICKWEDE, M. VON, KONRAD, S., FOSTER, S., GESSNER, J. E., and MEDINA, E.: Protective role of complement C5a in an experimental model of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J. Innate Immun.* 2, 87–92 (2010)
- KÖCKRITZ-BLICKWEDE, M. VON, CHOW, O. A., and NIZET, V.: Fetal calf serum contains heat-stable nucleases that degrade neutrophil extracellular traps. *Blood* 114, 5245–5246 (2009)
- KÖCKRITZ-BLICKWEDE, M. VON, and NIZET, V.: Innate immunity turned inside-out: Antimicrobial defense by phagocyte extracellular traps. *J. Mol. Med.* 87, 775–783 (2009)
- LAUTH, X., KÖCKRITZ-BLICKWEDE, M. VON, MCNAMARA, C. W., MYKOWSKI, S., ZINKERNAGEL, A. S., BEALL, B., GHOSH, P., GALLO, R. L., and NIZET, V.: M1 protein allows group A streptococcal survival in phagocyte extracellular traps through cathelicidin inhibition. *J. Innate Immun.* 1, 202–214 (2009)
- KÖCKRITZ-BLICKWEDE, M. VON, ROHDE, M., OEHMCKE, S., MILLER, L. S., CHEUNG, A. L., HERWALD, H., FOSTER, S., and MEDINA, E.: Immunological mechanisms underlying the genetic predisposition to severe *Staphylococcus aureus* infection in the mouse model. *Amer. J. Pathol.* 173, 1657–1668 (2008)
- KÖCKRITZ-BLICKWEDE, M. VON, GOLDMANN, O., HEINEMANN, K., THULIN, P., NORRBY-TEGLUND, A., ROHDE, M., and MEDINA, E.: Phagocytosis-independent antimicrobial activity of mast cells by means of extracellular trap formation. *Blood* 111, 3070–3080 (2008)

Dr. rer. nat. Martin Korth

(LPDS-2009-18; LPDR-2009-3)

Born in 1976. 1997–2005 Study of Chemistry, University Münster, and Magister-Study of Philosophy, University Hagen. 2005–2009 scientific associate and doctorate, University Münster. 2010 Leopoldina Postdoc-Fellow at the University of Cambridge (UK) (group of Richard NEEDS and Michael D. TOWLER). 2011 Leopoldina Return-Fellow at the Max-Planck-Institut für Kohlenforschung Mülheim a. d. Ruhr in Prof. Walter THIEL's group. Junior-Professor at Ulm University in the Institute of Theoretical Chemistry since fall 2011.



Project:

Development of a Density Functional for the Generation of Trial Wave Functions for Fixed Node Diffusion Monte Carlo Calculations

This research proposal presents a novel attempt to cope with the fermion sign problem in Fixed Node Diffusion Monte Carlo (FNDMC) simulations. FNDMC is an important tool for highly accurate computational electronic structure theory calculations in theoretical physics and has also drawn some attention from the field of quantum chemistry. Especially in the latter field the involved fixed node approximation for the fermion sign problem leads to severe difficulties. The fixed node approximation is needed to enforce the correct Pauli antisymmetry of the FNDMC solution by using the approximate nodal hypersurfaces of antisymmetric trial wave functions. The goal of this research project is the development of an empirical density functional that delivers trial wave functions with nodal hypersurfaces of high quality. The availability of accurate nodal hypersurfaces would allow one to perform FNDMC calculations for a broad range of problems in chemistry and physics, including systems relevant to life science and materials research. This research project was a cooperation between the NEEDS/TOWLER work group at the University of Cambridge (UK) and the GRIMME work group at the University of Münster (D).

Publications

- KORTH, M., TOWLER, M., and GRIMME, S.: The lithium-thiophene riddle revisited. *J. Phys. Chem. A.* *115*/42, 11734–11739 (2011)
- KORTH, M., and TOWLER, M.: Accurate thermochemistry with FNDMC. (in preparation)
- KORTH, M.: Third generation hydrogen-bonding corrections for semiempirical methods and force fields. *J. Chem. Theory Comput.* *6*/12, 3808–3816 (2010)
- KORTH, M., PRTOŇÁK, M., REZÁČ, J., and HOBZA, P.: A transferable H-bonding correction for semiempirical quantum-chemical methods. *J. Chem. Theory Comput.* *6*/1, 344–352 (2010)

Dr. rer. nat. Holger Krefß

(BMBF LPD 9901/8-162)

Geboren 1976. 1997–2002 Studium der Physik an der Universität Heidelberg mit Stipendium der Studienstiftung. 2002–2006 Doktorarbeit am Europäischen Molekularbiologischen Laboratorium (EMBL) in Heidelberg und der Universität Heidelberg (Prof. Ernst STELZER und Prof. Alexander ROHRBACH) mit Stipendien der Studienstiftung und des International EMBL Ph.D.-Programme. 2006–2007 Postdoktorand am EMBL (Prof. Ernst STELZER). 2007–2010 Postdoktorand an der Yale University (Prof. Eric DUFRESNE) in New Haven (CT, USA) mit Stipendium der Akademie Leopoldina. 2010–2012 Assistant-Professor an der Technischen Universität Eindhoven (Niederlande). Seit 2012 Professor (W2) für Biologische Physik an der Universität Bayreuth.



Projekt:

Zell-Stimulierung mit optisch gefangenen Mikroquellen

Die Fortbewegung einzelner Zellen in unserem Körper spielt eine wichtige Rolle in vielen lebenswichtigen Bereichen, wie beispielsweise unserem Immunsystem. Immunzellen sind in der Lage, chemischen Signalen in unserem Körper zu folgen, um bakterielle Infektionsherde zu finden und zu bekämpfen. Die Bewegung von Zellen entlang von chemischen Gradienten nennt man Chemotaxis.

Während der Chemotaxis misst eine Immunzelle die Konzentrationen von extrazellulären Signalmolekülen an verschiedenen Stellen der Zellmembran. Die Zelle richtet sich daraufhin entlang des Gradienten der Signalmoleküle aus und bewegt sich in Richtung der höheren Molekülkonzentration. Theoretische Modelle zur Beschreibung dieses Verhaltens basieren auf der Annahme von positiven und negativen Rückkopplungskreisen innerhalb der intrazellulären Signalverarbeitung. Obwohl in den vergangenen Jahren bereits einige Moleküle identifiziert wurden, die vermutlich eine wichtige Rolle bei diesen Rückkopplungskreisen spielen, weiß man bis heute nicht, auf welchen räumlichen und zeitlichen Skalen sie sich abspielen.

Mithilfe gängiger Methoden zur Stimulierung von Zellen ist es kaum möglich, die charakteristischen räumlichen und zeitlichen Skalen der Rückkopplungskreise zu erforschen. Aus diesem Grund haben wir – gefördert durch die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina – im Labor von Prof. Eric DUFRESNE an der Yale University eine neue Methode entwickelt, um Zellen flexibel räumlich und zeitlich zu stimulieren. Mit dieser Methode ist es möglich, die chemische Mikroumgebung einer einzelnen Zelle präzise und flexibel zu kontrollieren, um so beispielsweise zu untersuchen, wie Immunzellen chemischen Signalen folgen.

Die von uns entwickelte Methode basiert auf Mikropartikeln, welche Immunzellen eine Infektion vortäuschen, indem sie bakterielle Signalmoleküle in ihre Umgebung abgeben. Mit Hilfe von holographischen optischen Pinzetten können wir die Mikropartikel – die somit wie künstliche Bakterien agieren – einfangen und gezielt an beliebige Stellen in die Nähe einzel-

ner Immunzellen bringen. Diese Methode ermöglicht es, neue Einblicke in das sensitive und adaptive Reaktionsverhalten von Zellen zu erhalten.

Wir demonstrieren die Methode, indem wir Chemotaxis in einzelnen Immunzellen (HL-60-Neutrophilen) induzieren. Zu diesem Zweck haben wir Mikropartikel aus dem Polymermaterial PLGA [Poly(milchsäure-co-glycolsäure)] hergestellt. In diese Mikropartikel wurde der chemotaktische Lockstoff fMLP (formyl-Methionin-Leucin-Phenylalanin) eingebettet. Sobald die Mikropartikel in wässrige Lösung gelangen, wird der Lockstoff kontinuierlich für mehrere Stunden in die Lösung abgegeben. In Experimenten mit einzelnen Immunzellen konnten wir zeigen, dass mithilfe optisch gefangener Mikroquellen einzelne Zellen gezielt polarisiert, in Bewegung gesetzt und sogar die Bewegungsrichtung von Zellen verändert werden kann (siehe Abb. 1, oben).

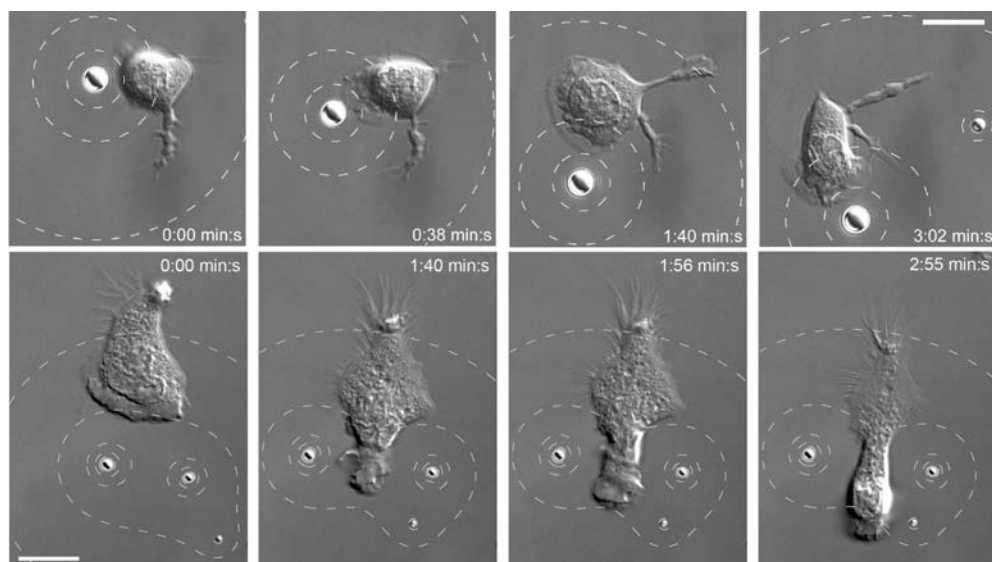


Abb. 1 (Oben) Ein Mikropartikel, welches einen Lockstoff (fMLP) absondert, wird mithilfe einer optischen Pinzette in die Nähe einer Immunzelle (HL-60-Neutrophile) gebracht. Die Zelle detektiert, aus welcher Richtung der Lockstoff kommt, und wandert in Richtung der Quelle. Das Partikel wird mit der optischen Falle verschoben, und die Zelle folgt dieser Bewegung. Die Konturlinien indizieren die berechnete Konzentration des Lockstoffes in der Umgebung des Partikels. (Unten) Zwei Mikropartikel werden mithilfe von holographischen optischen Pinzetten vor eine migrierende Neutrophile platziert. Die Partikel sondern eine Chemikalie (Cytochalasin D) ab, welche das Aktinskelett der Zelle stört. Die Zelle „zwängt“ sich deshalb durch den engen Spalt, der durch diese lokale chemische Barriere erzeugt wird. Maßstabsleiste 10 Mikrometer.

Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass es möglich ist, an mehreren Stellen einer Zelle gleichzeitig sehr lokal Stimuli zu applizieren. Zu diesem Zweck haben wir in die Mikropartikel die Chemikalie *Cytochalasin D* eingebettet. Diese Chemikalie verhindert die Polymerisierung von Aktinfilamenten in Zellen. Da Aktinfilamente für die Zellmigration eine wichtige Rolle spielen, konnten wir so untersuchen, welche Rolle eine lokale Störung dieser Filamente auf die Migration der gesamten Zelle hat (siehe Abb. 1, unten).

Wir erwarten, dass unsere neue Methode zur flexiblen Zellstimulierung in Zukunft in vielen Bereichen der zellbiologischen Forschung Anwendung findet.

Publikationen

- IRMSCHER, M., DE JONG, A. M., KRESS, H.*, and PRIS, M. W. J.*: Mechanical patterns of phagocytic cup formation revealed by magnetic particle probing. (submitted, *joint corresponding authorship)
- MEJEAN, C. O., SCHAEFER, A. W., KRESS, H., SHUNDOVSKY, A., MERRIL, J. W., FORSCHER, P., and DUFRESNE, E. R.: Elastic Coupling of IgCAM nascent adhesions to flowing actin Networks. (submitted)
- IRMSCHER, M., DE JONG, A. M., KRESS, H.*, and PRIS, M. W. J.*: Probing cell membrane mechanics by magnetic particle actuation and rotational tracking. *Biophysical Journal* 102/3, 698–708 (2012, *joint corresponding authorship)
- HAWLENA, D., KRESS, H., DUFRESNE, E. R., and SCHMITZ, O. J.: Grasshoppers alter jumping biomechanics to enhance escape performance under chronic risk of spider predation. *Functional Ecology* 25/1, 279–288 (2011)
- XU, W., WANG, P., PETRI, B., ZHANG, Y., TANG, W., SUN, L., KRESS, H., MANN, T., SHI, Y., KUBES, P., and WU, D.: Integrin-induced PIP5K1C kinase polarization regulates neutrophil polarization, directionality, and in vivo infiltration. *Immunity* 33/3, 340–350 (2010)
- KRESS, H., PARK, J., MEJEAN, C. O., FORSTER, J. D., PARK, J., WALSE, S. S., ZHANG, Y., WU, D., WEINER, O. D., FAHMY, T. M., and DUFRESNE, E. R.: Cell stimulation with optically manipulated microsources. *Nature Meth.* 6/12, 905–909 (2009)
- COLOMBELLI, J., BESSER, A., KRESS, H., REYNAUD, E. G., GIRARD, P., CAUSSINUS, E., HASELMANN, U., SMALL, J. V., SCHWARZ, U. S., and STELZER, E. H. K.: Mechanosensing in actin stress fibers revealed by a close correlation between force and protein localization. *J. Cell Sci.* 122/10, 1665–1679 (2009)

Dr. rer. nat. Anne Kunz

(LPDS-2009-25)

Born in 1982. 2001–2006 Study of Meteorology, Johannes Gutenberg University of Mainz. 7–10/2006 scientific associate, Theoretical Meteorology, University of Mainz. 11/2006–10/2009 scientific associate, Forschungszentrum Jülich and Bergische Universität Wuppertal. 11/2009–6/2010 scientific associate, Forschungszentrum Jülich. 12/2009 doctorate, ICG-1 Stratosphere / ICG-2 Troposphere, Forschungszentrum Jülich. 5/2010–4/2011 Leopoldina Postdoc-Fellow at the Atmospheric Chemistry Division, National Center for Atmospheric Research, Boulder (CO, USA). 5/2011–12/2012 scientific associate (Forschungszentrum Jülich).



Project:

Structure and Maintenance Processes of the Extratropical Tropopause Region: Coupling between Climate, Chemistry and Dynamics

This research project addresses the current understanding of tropopause related processes and will be valuable for predicting the coupling between climate, dynamics and chemistry in the UT/LS. The coupling is sensitive to climate change and currently not sufficiently understood. The aim of this research is to get a deeper understanding of physical and chemical processes controlling the tropopause region in the extratropics. This study is based on the recent results concerning the link between the tropopause inversion layer (TIL) and the mixing layer in the extratropics, which is based on observational data obtained during the SPURT campaigns. New measurements of the START08 campaign in Boulder will be used together with the SPURT and MOZAIC data from Jülich to further investigate the tropopause region, especially processes contributing to the extratropical mixing layer and the TIL. Comparisons between the Eulerian model WACCM, which is operated at the NCAR, and the Jülich Lagrangian model CLaMS are planned to investigate how the tropopause related structures are represented in Lagrangian and Eulerian models. Model simulations will be performed and analysed together with new observations as those of START08. A systematic analysis using the new data complemented by the simulations with advanced chemical transport models will lead to a significant progress in our understanding.

Publications

- KUNZ, A., KONOPKA, P., MÜLLER, R., and PAN, L. L.: Dynamical tropopause based on isentropic PV gradients. *J. Geophys. Res.* *116*, D01110 (doi:10.1029/2010JD014343) (2011)
- KUNZ, A., PAN, L. L., KONOPKA, P., KINNISON, D. E., and TILMES, S.: Chemical and dynamical discontinuity at the tropopause based on START 08 and WACCM analyses. *J. Geophys. Res.* *116*, D24302 (doi: 10.1029/2011JD016686) (2011)
- KUNZ, A., KONOPKA, P., MÜLLER, R., PAN, L. L., SCHILLER, C., and ROHRER, F.: High static stability in the mixing layer above the extratropical tropopause. *J. Geophys. Res. D. Atmospheres* *114*, D16305 (doi:10.1029/2009JD011840.) (2009)

Dr. rer. nat. Stephan Kutik

(LPDS-2009-19)

Born in 1977. 1999–2004 Study of Biochemistry, University Tübingen. 2005–2008 Scientific associate, University Freiburg. 6/2008 doctorate at the Institute for Biochemistry and Molecular Biology, University Freiburg. 2009–2010 Leopoldina Postdoc-Fellow at the Laboratory of Cell Biology, Rockefeller University, New York (NY, USA). Since 2010 Education and employments as German and European patent attorney.



Project: Biogenesis of Nuclear Pore Complex Anchors

Nuclear pores are circular fusion points of outer and inner nuclear membranes decorated with nuclear pore protein complexes (NPCs). NPCs are required for controlled nucleocytoplasmic transport of solutes, proteins and RNA particles. They consist of about 30 different proteins, the nucleoporins, of which three are membrane-anchored.

I would like to investigate the role of the three pore membrane proteins for formation of NPCs. It will be critical to analyze their transmembrane topology and to find out their potential role in modulating membrane curvature both *in vitro* and *in vivo*. This analysis will be complemented by identification of the peripheral NPC subunits that directly bind to the transmembrane subunits. Defining the role of NPCs at the level of the nuclear membrane as well as recruitment of peripheral subunits should lead to a novel understanding of NPC biogenesis. I am confident that the approaches outlined in this application will be successful in defining the answers to such questions, because the methods I plan to use complement each other.

Publications

KUTIK, S., STROUD, D. A., WIEDEMANN, N., and PFANNER, N.: Evolution of mitochondrial protein biogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta 1790*, 409–415 (2009)

Dr. rer. nat. Stephan Lammel

(LPDS 2009-16)

Geboren 1977. 1999–2003 Studium der Pharmazie, Philipps-Universität Marburg. 2004 Approbation als Apotheker. 2003–2004 Diplomarbeit in der Gruppe von Prof. Liss, Philipps-Universität Marburg. 2004–2008 Promotion zum Dr. rer. nat. mit der Dissertation „Identifikation eines dualen meso-kortikolimbischen Dopaminsystems mit selektiven axonalen Projektionen in der adulten Maus“ in der Gruppe Prof. ROEPER, Philipps-Universität Marburg. Seit 2009 Postdoktorandenaufenthalt an der Stanford University (CA, USA) in der Gruppe von Prof. MALENKA mit einem Leopoldina-Stipendium.



Projekt:

Kokain-induzierte Mechanismen synaptischer Plastizität in definierten Subpopulationen des mesokortikolimbischen Dopaminsystems

Suchtdrogen wie z. B. Kokain greifen Nervenzellen vor allem in jenen Bereichen des Gehirns an, die dem sogenannten Belohnungssystem zuzurechnen sind. Im Zentrum des Belohnungssystems, das auf der Basis von natürlichen Belohnungen wie Nahrung und Sex der Verhaltenssteuerung dient, steht das mesokortikolimbische Dopaminsystem. Es umfasst eine Gruppe von Nervenzellen innerhalb der Area tegmentalis ventralis (VTA) im ventralen Mittelhirn, deren Axone zu verschiedenen Zielregionen projizieren, in denen sie den Neurotransmitter Dopamin freisetzen. Zu den im Kontext des Belohnungssystems sowie der Suchtenstehung besonders relevanten Zielregionen sind die verschiedenen Areale des Nucleus Accumbens (NAc) und des medialen Präfrontalen Kortex (PFC) zu rechnen.

Aus zahlreichen Befunden geht hervor, dass Drogenabhängigkeit eine pathologische Form des Lernens sein könnte, die auf einer maladaptiven Rekrutierung von Hirnstrukturen beruht, die am Belohnungssystem beteiligt sind. Vor allem der NAc und die VTA sind ein Fokus zahlreicher Studien Drogen-induzierter Plastizitätsmechanismen. Der erste direkte Beweis, dass synaptische Plastizität durch *In-vivo*-Gabe von Kokain an exzitatorischen Synapsen dopaminerg (DA) VTA-Neurone induziert werden kann, gelang UNGLESS et al. (2001). Bei der durch Suchtdrogen-induzierten Plastizität kommt es zu einer Zunahme des Verhältnisses von AMPA-Rezeptor-vermittelten exzitatorischen postsynaptischen Potentialen (EPSCs) zu NMDA-Rezeptor-vermittelten EPSCs (AMPA/NMDAR Verhältnis).

Im Rahmen meiner Dissertation habe ich retrogrades Tracing mit elektrophysiologischen, immunhistochemischen und molekularen Methoden kombiniert, um die Eigenschaften von 6 distinkten Subpopulationen von DA-Neuronen im mesokortikolimbischen System der adulten Maus zu analysieren (LAMMEL et al. 2008). Unter retrogradem Tracing versteht man die Identifizierung von Nervenzellen, die in ein definiertes Hirnareal projizieren. Abbildung 1 (*links oben*) zeigt einen Hirnschnitt im Bereich des PFC und das Injektionsareal nach Injektion einer fluoreszierenden retrograden Tracersubstanz (*beads*). *Links unten* ist eine Mittelhirnzelle zu sehen, die in den PFC projiziert und durch die Anwesenheit der *beads*

identifiziert wurde. In meiner Promotion habe ich entdeckt, dass das mesokortikolimbische System anatomisch, molekular und funktionell von zwei unterschiedlichen Phänotypen von DA-Neuronen gebildet wird. Neben dem klassischen Typ, dessen Zellkörper in der lateralen VTA und der Substantia nigra (SN) lokalisiert waren und in das dorsale Striatum sowie in den laterale Schale des NAc projizieren, konnte die Existenz eines weiteren DA-Phänotyps mit unkonventionellen Eigenschaften definiert werden. Letztgenannte waren in der medialen VTA lokalisiert und innervieren den PFC, die *Amygdala* sowie die medialen *Schalen-* und *Kern-*Subregionen des NAc. Charakteristisch für diese Subtypen war, dass es keine Hinweise auf die funktionelle Expression von HCN-Kanälen, die einen unselektiven Kationenstrom vermitteln (Ih-Strom), gab.

Ziel meines Projektes ist es, Kokain-induzierte synaptische Plastizitätsmechanismen in den verschiedenen Subpopulationen des mesokortikolimbischen Dopaminsystems zu untersuchen. Eine Limitation aller bisherigen Studien über Drogen-induzierte Plastizitätsmechanismen in DA-VTA-Neuronen war, dass die Zuordnung der untersuchten Neuronen in definierte DA-Subtypen nicht geleistet werden konnte, da lediglich einzelne funktionelle Parameter – wie z. B. das Vorhandensein eines Ih-Stroms – erhoben wurden.

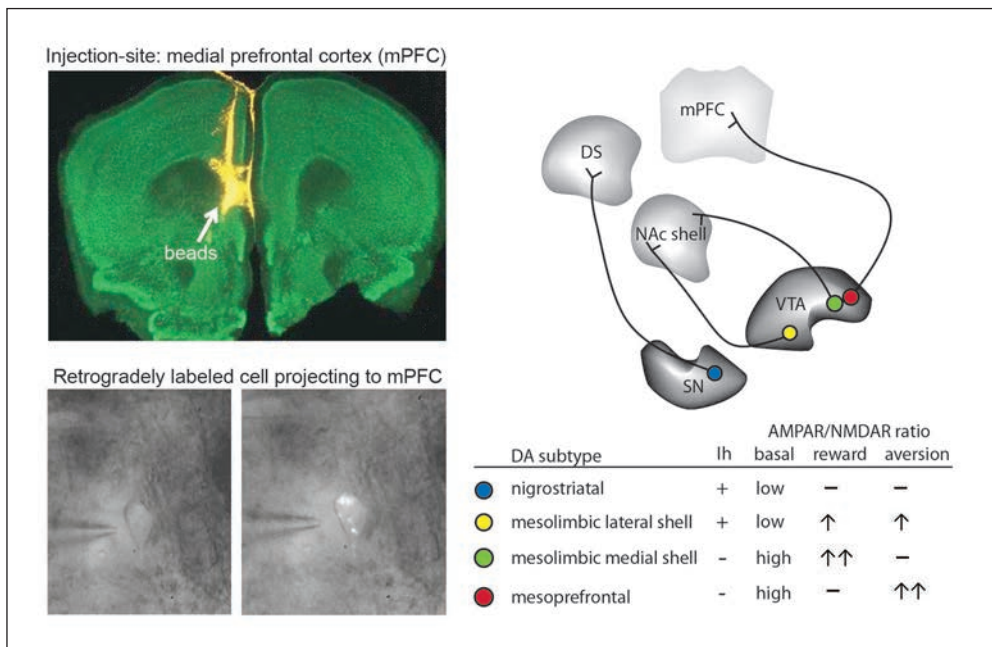


Abb. 1 Kokain-induzierte synaptische Plastizität und Plastizität, die durch einen aversiven Stimulus induziert wurde, ist abhängig vom Projektionsareal dopaminergener Mittelhirnneurone.

Meine bisherigen Forschungsergebnisse zeigen, dass Kokain-induzierte synaptische Plastizität sowie Plastizität, die durch einen aversiven Stimulus induziert wurde, vom Projektionsareal des dopaminergen Neurons abhängig ist (Abb. 1, rechts). In DA-Neuronen, die die laterale Schale des NAc innervieren und einen Ih-Strom aufweisen, konnte ich einen signifikanten Anstieg des AMPAR/NMDAR-Verhältnisses 24 Stunden nach einmaliger Gabe von Kokain beobachten. Eine Zunahme des AMPAR/NMDAR-Verhältnisses war auch in Ih-negativen

DA-Neuronen, die in die mediale Schale des NAc projizieren, nachzuweisen. Jedoch konnte ich keinen Anstieg des AMPAR/NMDAR-Verhältnisses in DA-Neuronen, die in den medialen PFC und in das dorsale Striatum projizieren, beobachten. Überraschend war, dass Zellen, die in den medialen PFC projizieren, 24 Stunden nach Gabe eines aversiven Stimulus einen starken Anstieg des AMPAR/NMDAR-Verhältnisses aufwiesen. Dieser Anstieg war nicht in DA-Neuronen, die in die mediale Schale oder in das dorsale Striatum projizieren, zu beobachten. DA-Neurone, die in die laterale Schale des NAc projizieren, zeigten einen im Vergleich zu den mesokortikalen Zellen geringen, aber dennoch signifikanten Anstieg im AMPAR/NMDAR-Verhältnis (Abb. 1, *rechts*).

Literatur

- LAMMEL, S., HETZEL, A., HÄCKEL, O., JONES, I., LISS, B., and ROEPER, J.: Unique properties of mesoprefrontal neurons within a dual mesocorticolimbic dopamine system. *Neuron* 57/5, 760–773 (2008)
- UNGLESS, M. A., WHISTLER, J. L., MALENKA, R. C., and BONCI, A.: Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature* 411/6837, 583–587 (2001)

Publikationen

- LAMMEL, S., ION, D. I., ROEPER, J., and MALENKA, R. C.: Projection-specific modulation of dopamine neuron synapses by aversive and rewarding stimuli. *Neuron* 70, 855–862 (2011)
- LAMMEL, S., HETZEL, A., HÄCKEL, O., JONES, I., LISS, B., and ROEPER, J.: Unique properties of mesoprefrontal neurons within a dual mesocorticolimbic dopamine system. *Neuron* 57, 760–773 (2008)

Dr. rer. nat. Manuel Ligges

(LPDS 2009-41)

Geboren 1979. 12/2005 Diplom in Physik. 1/2006–10/2010 Wissenschaftlicher Angestellter bei Prof. VON DER LINDE, Fachbereich Physik, Universität Duisburg-Essen. 7/2009 Promotion zum Dr. rer. nat. 10/2010–5/2011 Postdoc-Stipendiat bei Prof. ZHU, Department of Chemistry and Biochemistry, University of Texas Austin (TX, USA) mit dem Stipendium der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina. Seit 7/2011 Assistent in der Fakultät für Physik, Universität Duisburg-Essen (Prof. BOVENSIEPEN).



Projekt:

Charge-Transfer Excitons at Organic Semiconductor Donor-Acceptor Interfaces (Ladungstransfer-Exzitonen an organischen Halbleitergrenzflächen)

Ein begrenzender Faktor für die Effizienz moderner Solarzellen ist das sogenannte „Shockley-Queisser-Limit“ (SHOCKLEY UND QUEISSER 1961). Betrachtet man einen Halbleiter mit einer bestimmten Bandlücke E_g , so können Photonen mit Energien $E < E_g$ keine Elektronen über diese Bandlücke befördern und werden daher nicht absorbiert. Photonen mit höheren Energien erzeugen in dem Material zwar Elektron-Loch-Paare, die Überschussenergie $dE = E - E_g$ wird jedoch durch Streuprozesse schlichtweg in Wärme umgewandelt und steht somit nicht mehr als mögliche Quelle für elektrische Energie zur Verfügung. Für einen Halbleiter mit einer Bandlücke von 1,1 eV (wie beispielsweise Silizium) bedeutet dies unter Berücksichtigung des Spektrums der Sonne eine Obergrenze für die erreichbare Energiekonversion von rund 30%.

Eine vielversprechende Möglichkeit, dieses fundamentale Limit zu umgehen, ist die Erzeugung von Multiexzitonen, d. h. die Erzeugung mehrerer, gebundener Elektron-Loch-Paare aus nur einem Photon. In diesem Prozess (in organischen Halbleitern als „Singulett-Spaltung“ bekannt) „zerfällt“ ein einzelnes Elektron-Loch-Paar (Singulett-Exziton) in zwei oder mehrere Elektron-Loch-Paare (Triplet-Exzitonen) geringerer Energie. Diese Paare können anschließend aufbrechen und durch Transportprozesse zu einem elektrischen Stromfluss führen.

Während dieser Prozess wohlbekannt ist und bereits intensiv studiert wurde, bleibt ein vollständiges Bild des Spaltungsprozesses leider immer noch aus. Bisherige Studien widmeten sich hauptsächlich dem Modellmolekül Pentazen, da der Spaltungsprozess hier im Gegensatz zu beispielsweise anderen Polyazenen exothermisch stattfindet. Durch zeitaufgelöste Absorptionsmessungen ist es hier gelungen, die Entstehung und den Zerfall des Singulett-Zustandes zu beobachten (dieser findet auf einer Zeitskala von rund 70 Femtosekunden statt); die Entstehung des entsprechenden Triplet-Paares erfolgt allerdings erst nach ca. 1–2 Pikosekunden (siehe beispielsweise MARCINIAK et al. 2009). Diese Experimente deuten also auf die Präsenz eines Zwischenzustandes hin, der in optischen Experimenten keine eindeutige spektrale Signatur aufweist. Jüngste *Ab-initio*-Berechnungen an Pentazen-Dimeren bestätigen die Präsenz eines solchen „dunklen“ Zwischenzustandes (ZIMMERMAN et al. 2010).

Mit Hilfe zeitaufgelöster Photoelektronenspektroskopie ist es uns nun gelungen, diesen Zwischenzustand in dünnen Pentazen-Filmen direkt zu beobachten. Ein Femtosekunden-La-

serimpuls (Photonenenergie $E_1 = 2,15$ eV) regt zunächst ein Singulett-Exziton an. Nach einer präzise einstellbaren Verzögerungszeit wird die Population der verschiedenen elektronischen Zustände durch einen zweiten Laserimpuls ($E_2 = 4,65$ eV) abgefragt, indem die Elektronen über das Vakuumniveau angeregt werden. Die so ausgelösten Photoelektronen werden mittels eines Spektrometers hinsichtlich ihrer kinetischen Energie analysiert. Aus der Ausbeute an Photoelektronen kann man nun auf die Population der beteiligten Zustände schließen. Durch Variation der zeitlichen Verzögerung der beiden Impulse lässt sich schließlich die Dynamik dieser Zustände mit Femtosekunden-Zeitauflösung untersuchen („Anrege-Abfrage Schema“). Im Gegensatz zu den vorher erwähnten Experimenten unterliegt der Photoemissionsprozess nicht den gleichen optischen Auswahlregeln und bietet daher Zugang zu dem „dunklen“ Multiexzitonenzustand.

Unsere Messungen zeigen eine klare spektrale Signatur dieses Multiexzitonenzustandes, der sich energetisch nur geringfügig von den Triplettpaaren unterscheidet. Überraschenderweise wird dieser Zustand nicht einfach durch „Zerfall“ des primär angeregten Singulett populiert, sondern es findet eine starke kohärente Wechselwirkung zwischen diesen beiden Zuständen statt. Die eigentliche Formation der Triplett-Paare erfolgt schließlich auf der Zeitskala, die bereits in optischen Experimenten beobachtet wurde (≈ 1 Pikosekunde).

Durch schichtdickenabhängige Messungen konnten wir zudem die Transporteigenschaften dieses Multiexzitonenzustandes untersuchen. Es zeigte sich, dass Elektronen aus diesem Zustand ca. zehnmals schneller zu einem geeigneten Akzeptor (C_{60}) transferieren können, als dies für Triplett-Elektronen der Fall wäre. Ein solch schneller Transportprozess kann schneller als konkurrierende Relaxationsprozesse stattfinden, so dass der zuvor erwähnte Verlust an Überschussenergie verhindert werden kann.

Die direkte Beobachtung des transienten Zwischenzustandes sowie dessen unerwartete Transporteigenschaften liefern neue Denkansätze für Designprinzipien von organischen Solarzellen. Eine gezielte „Ernte“ dieses transienten Zwischenzustandes könnte unter Verwendung geeigneter Akzeptoren zu Energiekonversionen führen, die bisherige Rekordwerte übersteigen.

Literatur

- MARCINIAK, H., PUGLIESI, I., NICKEL, B., and LOCHBRUNNER, S.: Ultrafast singlet and triplet dynamics in microcrystalline pentacene films. *Phys. Rev. B* 79, 235318 (2009)
- SHOCKLEY, W., and QUEISSER, J.: Detailed balance limit of efficiency of p-n junction solar cells. *J. Appl. Phys.* 32, 510–519 (1961)
- ZIMMERMAN, P. M., ZHANG, Z., and MUSGRAVE, C. B.: Singlet fission in pentacene through multi-exciton quantum states. *Nature Chem.* 2, 648–652 (2010)

Publikationen

- CHAN, W.-L., LIGGES, M., and ZHU, X.-Y.: The energy barrier in singlet fission can be overcome through coherent coupling and entropic gain. *Nature Chem.* 4, 820 (2012)
- CHAN, W.-L., LIGGES, M., JAILAUBEKOV, A., KAAKE, L., MIAJA-AVILA, L., and ZHU, X.-Y.: Observing the multiexciton state in singlet fission and ensuing ultrafast multielectron transfer. *Science* 334, 1541 (2011)
- CHAN, W.-L., TRITSCH, J., DOLOCAN, A., LIGGES, M., MIAJA-AVILA, L., and ZHU, X.-Y.: Momentum-resolved quantum interference in optically excited surface states. *J. Chem. Phys.* 135, 031101 (2011)

Dr. rer. nat. Albrecht Manegold

(BMBF LPD 9901/8-183, LPDR 2009-1)

Born 1973. 1994–2000 study of Biology and Palaeontology in Berlin. 2000–2003 research fellow graduate program ‘Evolutionary Transformations and Mass Extinctions’ (DFG-GRK 503). 7/2005 doctorate with thesis on the phylogeny and evolution of coraciiform, piciform, and passeriform birds, awarded with the Bernhard-Rensch Prize 2007. 2005–2008 DFG-postdoctoral fellowships at the Senckenberg Forschungsinstitut Frankfurt. 2008–2009 postdoc at the Iziko South African Museum, Cape Town (South Africa), supported by the German Academy of Sciences Leopoldina and the African Origins Platform/West Coast Fossil Park Initiative. 2009–2010 Leopoldina Return Fellowship. Since 2010 scientific staff member of Senckenberg Forschungsinstitut Frankfurt (DFG).



Project:

Phylogenetic and Palaeoenvironmental Significance of Fossil Birds from the Early Pliocene of Langebaanweg (South Africa), with Special Emphasis on Woodpeckers and Songbirds

The Varswater Formation at Langebaanweg, approximately 110 km North of Cape Town (South Africa), dates from the lower Pliocene and is famous for its richness in well-preserved fossils, especially of mammals, birds, tortoises and frogs, documenting a highly diverse vertebrate fauna during a period of dramatic changes in climate and environments. The diversity of passerines in the fossil record of Langebaanweg was previously underrated, but screening of unsorted fossil material indicate that at least 20 different songbird species can be distinguished, representing a surprisingly wide range of different body sizes. The largest passerine is comparable in size to a modern magpie, but an enigmatic combination of characters obscure its phylogenetic affinities. Nevertheless, magpie-sized songbirds are no longer part of the avifauna in sub-saharan Africa. The smallest species is almost as minute and delicate as modern goldcrests, but is apparently related to modern warblers, babblers and white-eyes. Thrushes, finches, and grass finches are among the most common songbird species at Langebaanweg, some of them might be more closely related to taxa, which are today most characteristic for forest edges or grassy woodlands. Evidence for typical dwellers of tropical and subtropical forests among passerines, such as pittas and broadbills, is lacking, which coincides with the absence of turakos and hornbills from the fossil record of Langebaanweg.

Records of two distinct swallow species and a nightjar (Caprimulgidae) (MANEGOLD 2010a, b) are remarkable, because these aerial feeders are rarely described from pre-Pleistocene deposits and represent the earliest evidence for these taxa on the African continent. Swallows and nightjar apparently are indicative of rather open habitats with scattered trees and bushes (MANEGOLD 2010a, b). Evidence for a new woodpecker species, however, strongly indicates presence of more extensively forested areas at Langebaanweg during the early Pliocene (MANEGOLD and LOUCHART 2012). Thus, the study of bird fossils strongly indicate

that the mosaic formed by different types of paleoenvironments at Langebaanweg must have been more varied than previously thought.

Furthermore, the phylogenetic analysis of the new Langebaanweg woodpecker reveals that against all expectations it is not closely related to modern African woodpeckers, but to woodpeckers that today primarily occur in tropical forests of South East Asia. The new species represents a previously unknown fourth lineage of African woodpeckers of apparently Eurasian origin that probably became isolated on the African continent due to environmental changes during the Miocene. Similar phylogeographic patterns were already described for certain mammal species (e.g. the boselaphine *Miotragocerus* has its last appearance in Africa at the Varswater Formation, but its closest living relatives are today restricted to South Asia), but not previously verified for fossil birds from Langebaanweg (MANEGOLD and LOUCHART 2012).

Aside from the ongoing studies on the avifauna from Langebaanweg, the description of bird remains from Middle Pleistocene and mid-Holocene deposits of Florisbad, South Africa, were carried out. Florisbad, approximately 45 km north-north-west of Bloemfontein, is type locality of the Florisian Land Mammal Fauna Age (LMA) and also produced an archaic human skull fragment. The few preserved bird fossils can be assigned to Ostrich, *Struthio camelus*; Greater Flamingo, *Phoenicopterus ruber roseus*; Wattled Crane, *Bugeranus carunculatus*; an anatine dabbling duck; and a francolin with strong resemblance to Shelley's Francolin, *Scleroptila shelleyi*. As in the case of the large mammal record, the bird remains from the Florisbad spring reflect two components in the palaeoenvironment. Evidence for Greater Flamingo, Wattled Crane, and a dabbling duck strongly supports previous hypotheses regarding the presence of a palaeolake system, while records for Ostrich and a francolin, but also Wattled Crane accord with the presence of open landscapes, such as grasslands (MANEGOLD and BRINK 2011a). The single bird fossil from the much younger, mid-Holocene organic-rich deposits at Florisbad, a fragmentary skull of a small passerine, was identified as a *Cercomela* chat with strong resemblance to the Familiar Chat *C. familiaris* and Karoo Chat *C. schlegelii*, which are still part of the avifauna in this part of South Africa (MANEGOLD and BRINK 2011b).

Publications

- MANEGOLD, A.: Two new parrot species (Psittaciformes) from the early Pliocene of Langebaanweg (South Africa) and their paleoecological implications. *Ibis* (in press)
- MANEGOLD, A., and TÖPFER, T.: The systematic position of *Hemicircus* and the evolution of adaptations for drilling, tapping and climbing up in true woodpeckers (Picinae, Picidae). *Journal of Zoological Systematics and Evolutionary Research* DOI 10.1111/jzs. 12000 (2012)
- MANEGOLD, A., and LOUCHART, A.: Biogeographical and palaeoenvironmental implications of a new woodpecker species (Picidae) from the early Pliocene of South Africa. *Journal of Vertebrate Palaeontology* 32, 926–938 (2012)
- DE PIETRI, V. L., MANEGOLD, A., COSTEUR, L., and MAYR, G.: A new species of woodpecker (Aves; Picidae) from the early Miocene of Saulcet (Allier, France). *Swiss Journal of Palaeontology* 130, 307–314 (2011)
- MANEGOLD, A., and BRINK, J. S.: A chat (Saxicolinae, Muscicapidae) from the mid-Holocene of Florisbad, South Africa. *Ostrich* 82, 57–63 (2011)
- MANEGOLD, A., and BRINK, J. S.: Descriptions and palaeoecological implications of bird remains from the Middle Pleistocene of Florisbad, South Africa. *Paläontologische Zeitschrift* 85, 19–32 (2011)
- MANEGOLD, A.: Two swallow species from the early Pliocene of Langebaanweg (South Africa). *Acta Palaeontologica Polonica* 55, 765–768 (2010)
- MANEGOLD, A.: First evidence for a nightjar (Caprimulgidae, Aves) in the early Pliocene of Langebaanweg, South Africa. *Palaeobiodiversity and Palaeoenvironments* 90, 163–168 (2010)
- MAYR, G., and MANEGOLD, A.: Comment on Braun and Huddleston “A molecular phylogenetic survey of caprimulgidiform nightbirds illustrates the utility of non-coding sequences”. *Molecular Phylogenetics and Evolution* 55, 343–344 (2010)

- MANEGOLD, A.: Die Bedeutung von Vogelfossilien für paläoökologische Rekonstruktionen am Beispiel der Avifauna von Langebaanweg (Unteres Pliozän, Südafrika). *Vogelwarte* 47, 314–315 (2010)
- MANEGOLD, A.: The early fossil record of perching birds (Passeriformes). *Palaeontologia Africana* 44, 103–107 (2009)
- MANEGOLD, A., and LOUCHART, A.: Is there evidence for a Congo peafowl (*Afropavo congensis*) in the Middle Stone Age of South Africa? – Comments on Stidham (2008). *South African J. Sci.* 105, 391–392 (2009)
- MANEGOLD, A.: Morphological characters of the tongue skeleton reveal phylogenetic relationships within Corvidae (Oscines, Passeriformes). *Emu* 108, 321–330 (2008)
- MANEGOLD, A.: Composition and phylogenetic affinities of vangas (Vangidae, Oscines, Passeriformes) based on morphology. *Journal of Zoological Systematics and Evolutionary Research* 46, 267–277 (2008)
- MANEGOLD, A.: Earliest fossil record of the Certhioidea (treecreepers and allies) from the early Miocene of Germany. *Journal of Ornithology* 149, 223–228 (2008)
- MANEGOLD, A.: Passerine diversity in the late Oligocene of Germany: earliest evidence for sympatric coexistence of Suboscines and Oscines. *Ibis* 150, 377–387 (2008)

Dr. rer. nat. Sabine Mayer

(LPDS-2009-15)

Geboren 1977. 1997–2004 Studium der Biochemie, Universität Hannover. 11/2004–12/2008 wissenschaftliche Mitarbeiterin, Universität Saarbrücken. 12/2008 Promotion, Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Universität des Saarlandes, Homburg. 9/2009–8/2011 Leopoldina-Postdoc-Stipendium am Neuroscience Institute bei Prof. Thomas SÜDHOF, Department of Molecular and Cellular Physiology, Stanford University, Palo Alto (CA, USA).

Projekt:

Transkriptionelle Kontrolle von Lernen und Gedächtnis

Lernen und Gedächtnisbildung sind zentrale Vorgänge, die unser Leben mitbestimmen. In den vergangenen drei Jahrzehnten wurden große Anstrengungen unternommen, um die molekularen Mechanismen, die diesen essentiellen Funktionen unseres Gehirns zugrunde liegen, zu untersuchen. Mittlerweile sind einige Moleküle bekannt, die einen Einfluss auf die synaptische Plastizität und damit auf das Lernen haben. Dazu gehören sowohl Rezeptoren, Proteinkinasen, Phosphatasen, Signalproteine als auch Regulatorproteine. Die Expression spezifischer Gene spielt eine entscheidende Rolle bei der Ausbildung der synaptischen Plastizität. In dem hier vorgestellten Forschungsprojekt ist geplant, mit Hilfe von neuen transgenen Mausmodellen die Rolle der Transkriptionsfaktoren Egr-1, Elk-1 und REST auf die Gedächtnisbildung zu untersuchen.

Publikationen

- MAYER, S. I., ROESSLER, O. G., ENDO, T., CHARNAY, P., and THIEL, G.: Epidermal growth factor-induced proliferation of astrocytes requires Egr transcription factors. *J. Cell Sci.* 122/18, 3340–3350 (2009)
- FRANKO, A., MAYER, S., THIEL, G., MERCY, L., ARNOULD, T., HORNIG-DO, H. T., WIESNER, R. J., and GOFFART, S.: CREB-1alpha is recruited to and mediates upregulation of the cytochrome c promoter during enhanced mitochondrial biogenesis accompanying skeletal muscle differentiation. *Mol. Cell Biol.* 28, 2446–2459 (2008)

Dr. rer. nat. Björn Meermann

(LPDS 2009-26)

Geboren 1982. 2001–2006 Grundstudium der Chemie, Universität Münster. 4/2006–9/2006 Diplomarbeit in Analytischer Chemie bei Prof. KARST, Universität Münster. Diplomarbeit: „Entwicklung einer Methode zur Bestimmung von Harnstoffnitrat“. 10/2006–12/2009 Doktorarbeit in Analytischer Chemie bei Prof. KARST, Universität Münster. 12/2009 Promotion: „Hyphenated Techniques for Speciation Analysis“. Zwischen 4/2010 und 7/2011 Postdoc-Aufenthalt bei Prof. VANHAECKE, Universität Gent (Belgien) mit Leopoldina-Stipendium.

Im Anschluss Weiterförderung durch Gastgeber. Seit 3/2012 Bundesanstalt für Gewässerkunde (BfG), Koblenz.



Projekt:

Kopplung von Flüssigkeitschromatographie und (hochauflösender) induktiv gekoppelter Plasmamassenspektrometrie für die Speziesanalytik von Pharmazeutika

Vor der Markteinführung neuer Pharmazeutika durchlaufen diese ein langwieriges Zulassungsverfahren und seitens des Pharmakonzerns müssen dabei eine Reihe von Studien durchgeführt werden. Ein Großteil dieser Studien beschäftigt sich mit der Untersuchung und Aufklärung des Metabolismus des jeweiligen Pharmazeutikums, um die Entstehung potentiell toxischer Metabolite frühzeitig zu erkennen; entstandene Metabolite werden quantifiziert – relevante Metabolite ausgewählt und identifiziert.

Eine Quantifizierung erfolgt standardmäßig mittels (Umkehrphasen-) Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (RP-HPLC) mit anschließender Radiodetektion. Hierzu werden radioaktiv markierte (^{14}C , ^3H)-Analoge des zu untersuchenden Pharmazeutikums synthetisiert; entstandene Metabolite tragen nun eine radioaktive Markierung und können hierüber detektiert werden.

Neben *In-vivo*-Tierstudien sind im späteren Verlauf auch Humanstudien unerlässlich; werden Pharmazeutika untersucht, die lange Plasma- / Gewebehalbwertszeiten aufweisen, erweisen sich Humanstudien jedoch als schwierig, da der Proband über einen längeren Zeitraum einer radioaktiven Strahlung ausgesetzt wäre, was zu Langzeitschäden innerer Organe führen kann. Generell ist der Umgang mit Radioisotopen nicht ungefährlich, und eine Reihe von Sicherheitsaspekten müssen beachtet werden.

Ziel des Projektes war es daher alternative analytische Methoden zum Einsatz zu bringen die eine direkte Analyse der Metabolite ermöglichen und eine radioaktive Markierung überflüssig machen.

Da einige auf dem Markt verfügbaren Pharmazeutika Atome enthalten (S, P, Halogen [Cl, Br, I], Metall), die der Detektion mittels induktiv gekoppelter Plasmamassenspektrometrie (ICP-MS) direkt zugänglich sind, wird in der Literatur ein Ansatz zur Speziesanalytik von Pharmazeutika diskutiert, der auf der Kopplung der ICP-MS als elementselektivem Detektor mit HPLC beruht.

Die HPLC/ICP-MS-Kopplung ist prinzipiell gut zu realisieren. Allerdings kommen bei der Trennung der entstandenen Metabolite meist RP-HPLC-Methoden zum Einsatz, die auf Gradientenelution mit zwei verschiedenen Lösungsmitteln (wässrig und organisch) basieren. Der Eintrag von Lösungsmittelgradienten in das ICP-MS führt meist zu einer Messsignal drift; eine valide Quantifizierung der einzelnen Spezies wird somit unmöglich.

Ein Teilaspekt des Projekts beschäftigte sich daher mit der Entwicklung und weiteren Untersuchung von Methoden zur Korrektur dieser Drift. Im Anschluss hieran fanden die Methoden Anwendung im Bereich der Speziesanalytik von Pharmazeutika in enger Kooperation mit der pharmazeutischen Industrie.

Als eine Methode zur Driftkorrektur wurde die On-line-Isotopenverdünnungsanalyse (on-line ID) angewendet. Dabei werden Isotopenverhältnissen bestimmt, die über den Zeitraum der Gradientenelution konstant bleiben und somit eine auftretende Drift korrigieren. Dem Lösungsmittelfluss wird nach erfolgter Trennung der Spezies ein Spike beigemischt, der ein im Vergleich zur Probe verändertes Isotopenverhältnis aufweist. Unter Berücksichtigung der Konzentration und Flussrate des Spikes kann auf Basis der Rohchromatogramme (Abb. 1A) ein Massenflusschromatogramm (Abb. 1B) berechnet werden. Der starke Einfluss des Laufmittelgradienten sowie die Korrektur der Drift durch das Verfahren der On-line-Isotopenverdünnungsanalyse werden hier deutlich. Durch Integration der Peaks im Massenflusschromatogramm wird direkt eine quantitative Information der Metabolite/Spezies erhalten – eine weitere Kalibrierung wird daher überflüssig.

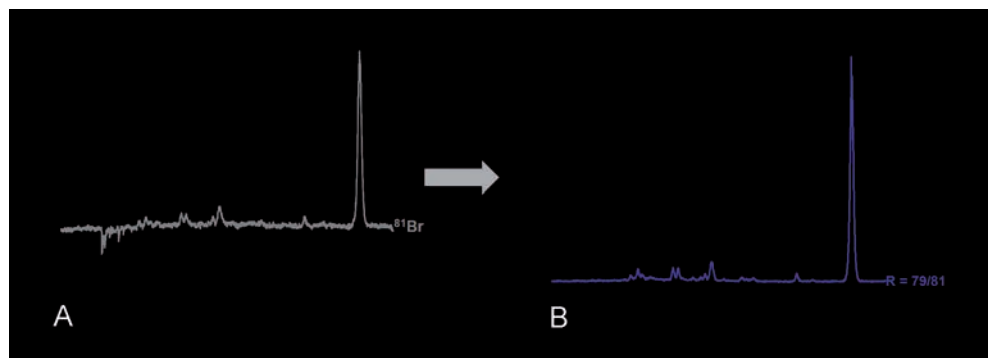


Abb. 1 On-line ID HPLC/ICP-MS-Chromatogramme nach Analyse einer Faecesprobe aus humaner *In-vivo*-Studie; (A) Rohchromatogramme (m/z 79, 81 \rightarrow ⁷⁹Br, ⁸¹Br); (B) – (driftkorrigiertes) Massenflusschromatogramm

Im zweiten Schritt wurde die On-line-ID-RP-HPLC/ICP-MS-Kopplung in einer humanen *In-vivo*-Studie eines bromhaltigen Medikaments gegen Tuberkulose (Abb. 2) in Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie angewendet. Patientenfaecesproben wurden auf Medikamentmetabolite hin untersucht und mittels des On-line-ID-Verfahrens quantifiziert. Erzielte Ergebnisse wurden mit denen, die durch die klassische Radiodetektion erhalten wurden, verglichen, und es konnte eine gute Übereinstimmung gezeigt werden (MEERMANN et al. 2012a).

In einer weiteren Ratten-*in-vivo*-Studie wurde das bromhaltige Medikament mit einer ⁸¹Br-Isotopenmarkierung versehen und das Verfahren der „umgekehrten“ On-line-Isotopenverdünnungsanalyse angewendet. Auf der Basis dieses Ansatzes lässt sich zwischen möglichem endogenen Brom und Bromspezies, die ursprünglich aus dem ⁸¹Br-markierten Pharmazeutikum stammen, unterscheiden – dies kann weitere wertvolle Hinweise auf den Metabolismus des

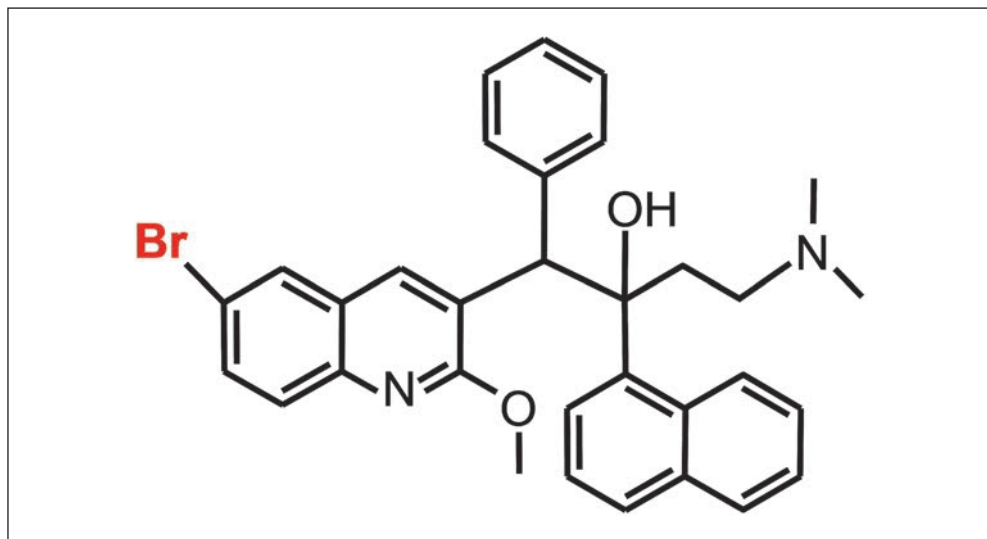


Abb. 2 Strukturformel des (unmetabolisierten) bromhaltigen Anti-Tuberkulose-Medikaments

untersuchten Pharmazeutikums liefern. In diesem Fall konnte jedoch gezeigt werden, dass keine Addukte zwischen endogenem Brom und ^{81}Br -Metaboliten des Medikaments gebildet wurden (MEERMANN et al. 2012b).

Während des Projektes konnte die Leistungsfähigkeit der HPLC/ICP-MS-Kopplung (in Kombination mit dem On-line-ID-Verfahren) im Bereich der Speziesanalytik von Pharmazeutika erfolgreich aufgezeigt und im Rahmen einer klinischen Studie angewendet werden.

Die entwickelte Methode stellt für die Untersuchung künftiger Pharmazeutika, die der ICP-MS-Detektion zugänglich sind (und über MWD zwei stabile Isotope verfügen), eine Alternative zur klassischen Radiodetektion dar; somit ließe sich der Radioisotopeneinsatz in manchen künftigen Fällen vermeiden.

Publikationen

MEERMANN, B., BOCKX, M., LAENEN, A., VAN LOOVEREN, C., CUYCKENS, F., and VANHAECKE, F.: Speciation analysis of bromine-containing drug metabolites in feces samples from a human in vivo study by means of HPLC/ICP-MS combined with on-line isotope dilution. *Anal. Bioanal. Chem.* **402**, 439–448 (2012a)

MEERMANN, B., HULSTAERT, A., LAGNEN, A., VAN LOOVEREN, C., VLIGEN, M., CUYCKENS, F., and VAN HAECKE, F.: HPLC/ICP-MS in combination with „reverse“ online isotope dilution in drug metabolism studies. *Anal. Chem.* **84**, 2399–2401 (2012b)

Dr. rer. nat. Björn Menze

(LPDS 2009-10)

Geboren 1977. 1998–2004 Studium der Physik, Informatik und Archäologie, Universität Heidelberg und Universität Uppsala (Schweden). 6/2002 Magister, Universität Uppsala. 3/2004 Diplom, Universität Heidelberg. 2004–2007 Promotion, Interdisziplinäres Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen Heidelberg). 2007–2008 Postdoktorand am Department of Anthropology der Harvard University, Cambridge (MA, USA) und an der Harvard Medical School, Boston (MA, USA). 2009–2010 Leopoldina-Postdoc-Stipendium am Massachusetts Institute of Technology, Cambridge (MA, USA) und am Institute National de Recherche de Informatique et Automatisation, Sophia Antipolis (Frankreich). Zurzeit wissenschaftlicher Mitarbeiter am Computer Vision Laboratory, Eidgenössische Technische Hochschule (ETH), Zürich (Schweiz).



Projekt:

“Patient-adaptive Tumor Models in Medical Image Processing”

(Patienten-adaptive Tumormodelle in der medizinischen Bildverarbeitung)

Ziel des Projekts ist die Entwicklung von Methoden zur Assimilierung magnetresonanztomographischer Bilddaten in physiologische Modelle von Hirntumoren, um eine patienten-adaptive Modellierung des Wachstumsprozesses zu ermöglichen. Verfolgt werden dabei zwei Richtungen: Zunächst zielt das Projekt darauf, komplexe Datensätze aus der radiologischen Bildgebung durch physiologische Modelle interpretierbar zu machen. Dies soll in der Diagnose den Zugang zu diagnostisch relevanten Kenngrößen wie Infiltration, Wachstumsgeschwindigkeit oder Raumforderung erlauben; in der Therapie soll es die Vorhersage von Risikoregionen ermöglichen. Darüber hinaus soll das Projekt für die Modellbildung im Bereich der theoretischen Biologie die methodischen Voraussetzungen schaffen, Tumormodelle an realen klinischen Daten testen zu können.

Die Umsetzung dieses Ziels umfasst drei Arbeitsschritte. In einem ersten sollen Methoden für eine automatisierte und objektive Aufbereitung der Bilddaten zweier klinischer Studien implementiert werden. In einem zweiten soll eine verbesserte empirische Grundlage zur Tumormodellierung erarbeitet werden, insbesondere unter Verwendung magnetresonanztomographischer Bilder (MRSI). Dies soll neue Wege zur Parameterschätzung und inversen Modellierung des Tumorwachstums eröffnen, die in einem dritten Schritt untersucht werden. Hierbei soll der Fokus auf der Weiterentwicklung Bayesscher Methoden liegen, die durch Multiskalenansätze und numerische Löser aus dem Bereich der graphischen Modelle besondere Möglichkeiten für eine effiziente Parameterschätzung bieten. Abschließend soll die bildbasierte Tumormodellierung auf den Studiendaten – zum Monitoring niedergradiger Gliome und zur Kontrolle hochgradiger Gliome nach Strahlentherapie – validiert werden.

- KELM, B. M., KASTER, F. O., HENNING, A., WEBER, M.-A., HAMPRECHT, F. A., and MENZE, B. H.: Using spatial prior knowledge in the spectral fitting of magnetic resonance spectroscopic images. *NMR Biomed.* 25, 1–13 (2012)
- MENZE, B. H., and UR, J. A.: Mapping patterns of long-term settlement in Northern Mesopotamia at a large scale. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, E778–787 (2012)
- GEREMIA, E., CLATZ, O., MENZE, B. H., KONUKOGLU, E., CRIMINISI, A., and AYACHE, N.: Spatial decision forests for MS lesion segmentation in multi-channel MR images. *Neuroimage* 57, 378–390 (2011)
- KONUKOGLU, E., RELAN, J., CILINGIR, U., MENZE, B. H., CHINCHAPATNAM, P., JADIDIF, A., COCHET, H., HOCINI, M., DELINGETTE, H., JAIS, P., HASSAGUERRE, M., AYACHE, N., and SERMESANT, M.: Interaction of uncertainty on data and model with efficient probabilistic personalization: application to Eikonal model and clinical data for cardiac electrophysiology. *Progr. Biophys. Mol. Biol.* 107, 13446 (2011)
- LANGS, G., MENZE, B. H., LASHKARI, D., and GOLLAND, P.: Detecting stable distributed patterns of brain activation in fMRI using Gini contrast. *Neuroimage* 15, 497–507 (2011)
- MENZE, B. H., and HAMPRECHT, F. A.: Multimodal medical image analysis: from visualization to disease modeling. *Zeitschrift für Medizinische Physik* 21, 1–3 (2011)
- MENZE, B. H., VAN LEEMPUT, K., HONKKELA, A., KONUKOGLU, E., WEBER, M.-A., AYACHE, N., and GOLLAND, P.: A generative model for image-based modeling of tumor growth. *Proc. IPMI (Conference on Information Processing in Medical Imaging)*. LNCS. Berlin: Springer 2011
- MENZE, B. H., LANGS, G., TU, Z., and CRIMINISI, A. (Eds.): *Medical Computer Vision: Recognition Techniques and Applications in Medical Imaging*. Proceedings of the MICCAI 2010 Workshop on Medical Computer Vision (MCV 2010). Lecture Notes in Computer Science 6533. Heidelberg: Springer Publishing 2011
- MENZE, B. H., STRETTON, E., KONUKOGLU, E., and AYACHE, N.: Image-based modeling of tumor growth in patients with glioma. In: GARBE, C. S., RANNACHER, R., PLATT, U., and WAGNER, T. (Eds.): *Optimal Control in Image Processing*. Berlin: Springer 2011
- UNKELBACH, J., MENZE, B. H., KONUKOGLU, E., WEBER, M.-A., AYACHE, N., SHI, H., and BORTFELD, T.: Radiotherapy planning for glioma based on a computational tumor growth model. *Proc. AAPM (American Association of Physicists in Medicine Meeting)*. Vancouver, Canada 2011
- GEREMIA, E., MENZE, B. H., CLATZ, O., KONUKOGLU, E., CRIMINISI, A., and AYACHE, N.: Spatial decision forests for MS lesion segmentation in multi-channel MR images. *Proc. MICCAI*. LNCS. Berlin: Springer 2010
- KASTER, F. O., MENZE, B. H., WEBER, M.-A., and HAMPRECHT, F. A.: A survey on learning tumor classifier from noisy annotations by probabilistic graphical models. *Proc. MICCAI-MCV (Workshop on Medical Computer Vision)*. LNCS. 2010
- KONUKOGLU, E., CLATZ, O., MENZE, B. H., STIELTJES, B., WEBER, M.-A., MANDONNET, E., DELINGETTE, H., and AYACHE, N.: Image guided personalization of reaction-diffusion type tumor growth models using modified anisotropic Eikonal equations. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 29, 77–95 (2010)
- MENZE, B. H., VAN LEEMPUT, K., LASHKARI, D., WEBER, M.-A., AYACHE, N., and GOLLAND, P.: A generative model for brain tumor segmentation in multi-modal images. *Proc. MICCAI*. LNCS. Berlin: Springer 2010
- RIKLIN-RAVIV, T., VAN LEEMPUT, K., MENZE, B. H., WELLS, W. M., and GOLLAND, P.: Segmentation of image ensembles via latent atlases. *Medical Image Analysis* 14, 654–665 (2010)
- KELM, B. M., MENZE, B. H., NIX, O., ZECHMANN, C., and HAMPRECHT, F. A.: Estimating kinetic parameter maps from dynamic contrast-enhanced MRI using spatial prior knowledge. *IEEE Transaction on Medical Imaging* 28, 1534–1547 (2009)
- RIKLIN-RAVIV, T., MENZE, B. H., VAN LEEMPUT, K., STIELTJES, B., WEBER, M.-A., AYACHE, N., WELLS, W. M., and GOLLAND, P.: Joint segmentation via patient-specific latent anatomy model. *Proc. MICCAI-PMMIA (Workshop on Probabilistic Methods in Medical Image Analysis.)* London, UK 2009

Dr. rer. nat. Wolfram Möbius

(LPDS 2009-51)

Geboren 1981. 1999–2001 Grundstudium der Physik an der Technischen Universität Dresden. 2001–2005 Hauptstudium der Physik an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München. 2002–2003 Gaststudent an der Cornell University, Ithaca (NY, USA). 2006–2010 Doktorarbeit an der LMU München. 2007–2008 Aufenthalt an der Universität zu Köln. 2010 Abschluss der Promotion an der LMU München bei Prof. Ulrich GERLAND. 2011–2012 Leopoldina-Stipendiat an der Harvard University, Cambridge (MA, USA) in der Gruppe von Prof. David R. NELSON.



Projekt:

Ausbreitung von Bakteriophagen auf einem heterogenen Bakterienrasen

Wie eine Population einer Spezies eine Region besiedelt und welchen Einfluss dies auf die genetische Vielfalt der Population hat, ist eine wichtige Fragestellung innerhalb der Populationsgenetik. Der überwiegende Teil der Arbeiten beschäftigt sich dabei mit räumlich homogenen Umgebungen; die Ausbreitung einer Population unter räumlich heterogenen Umweltbedingungen ist weniger gut untersucht und Thema meines Projektes.

Populationsdynamik in zwei Dimensionen lässt sich mit Hilfe mikrobieller Modellsysteme, wie z. B. dem Bakterium *E. coli*, im Labor untersuchen und quantitativ beschreiben. Das Wachstum einer Bakterienkolonie in einer Petrischale stellt bereits ein einfaches derartiges Experiment dar. Um Populationsdynamik in einer heterogenen Umgebung zu untersuchen, verwende ich ein mikrobielles Modellsystem: Jedoch stellt das Bakterium *E. coli* die Umgebung dar; die sich ausbreitende Spezies ist ein Phage. Der Bakteriophage T7 ist ein Virus, welcher *E. coli* infiziert und dessen Verbreitung mit der Lyse des Bakteriums einhergeht. Die Ausbreitung des Bakteriophagen manifestiert sich daher unter dem Mikroskop in dem Zerfall der Bakterien und für das bloße Auge in der Bildung einer klaren Stelle innerhalb der Bakterienkolonie. Die Beobachtung solcher „Plaques“ in einem möglichst homogenen Bakterienrasen ist bis heute ein wichtiges Hilfsmittel der Bakteriophagenforschung.

Um die Ausbreitung des Phagen in einer heterogenen Umgebung zu untersuchen, erzeuge ich einen heterogenen Bakterienrasen. Dazu verwende ich zwei verschiedene Stämme von *E. coli*, welche sich in ihrer Wechselwirkung mit dem Phagen T7 unterscheiden. Die Markierung der Bakterienstämme mittels fluoreszierender Proteine erlaubt es dabei, die Verteilung der Bakterien auf einer Agarplatte zu beobachten und gleichzeitig die Ausbreitung des Phagen zeitaufgelöst zu verfolgen. Um wohldefinierte räumliche Verteilungen beider Bakterienstämme zu erzeugen, nutze ich einen handelsüblichen Tintenstrahldrucker und „drucke“ die Bakterien direkt auf Agar.

Wie bereits angedeutet, lässt sich die Ausbreitung des Phagen indirekt durch Zellyse erkennen. Eine direkte Beobachtung und bessere Quantifizierung ist jedoch möglich durch Markierung des Phagen mittels eines weiteren fluoreszierenden Proteins. Ich erprobe und

vergleiche dabei mehrere Ansätze unter Verwendung von Standardmethoden der Molekularbiologie.

Die experimentellen Ergebnisse sollen eng mit einer theoretischen Beschreibung der räumlichen Expansion verknüpft werden. Zunächst werde ich ein mikroskopisches Modell entwickeln und dafür existierende Modelle (Reaktions-Diffusions-Systeme) für die Ausbreitung von Bakteriophagen auf homogenen Bakterienrasen erweitern. Um ein besseres analytisches Verständnis des Einflusses der heterogenen Umgebung zu gewinnen, möchte ich zudem ein vergrößertes Modell erstellen und untersuchen, welches mit dem mikroskopischen Modell und den experimentellen Ergebnissen verglichen werden wird.

Auf lange Sicht möchte ich das Projekt fortführen und die Populationsgenetik, d. h. den Einfluss der Ausbreitung des Phagen auf die Diversität der Genotypen innerhalb der Phagenpopulation, untersuchen. Dies wird einerseits eine direkte Fortsetzung meiner Untersuchungen zur Populationsdynamik in heterogenen Umgebungen sein und andererseits auf vorhandener Literatur zur Populationsgenetik in homogenen Umgebungen aufbauen.

Publikationen

MÖBIUS, W., and GERLAND, U.: Quantitative test of the barrier nucleosome model for statistical positioning of nucleosomes up- and downstream of transcription start sites. *PLoS Comput. Biol.* 6/8, e1000891 (2010)

MÖBIUS, W., FREY, E., and GERLAND, U.: Spontaneous unknotting of a polymer confined in a nanochannel. *Nano Letters* 8/12, 4518 (2008)

Dr. rer. nat. Patrick Nürnberger

(LPDS 2009-06)

Geboren 1978 in Hof. 1999–2004 Physikstudium als Stipendiat nach dem BayBFG und der Studienstiftung des Deutschen Volkes. 2003 Master of Arts an der State University of New York at Stony Brook (NY, USA). 2004 Physik-Diplom und 2004–2007 Promotion in Physik an der Universität Würzburg zum Thema „Adaptive Control of Quantum Systems with Femtosecond Laser Pulses“ als Promotionsstipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes. 2008–2010 Leopoldina-Postdoc-Stipendiat im Laboratoire d’Optique et Biosciences an der Ecole Polytechnique in Palaiseau (Frankreich). Gegenwärtig Leiter einer Nachwuchsgruppe am Institut für Physikalische und Theoretische Chemie der Universität Würzburg im Rahmen des Emmy-Noether-Programms der Deutschen Forschungsgemeinschaft.



Projekt:

Femtosekundspektroskopie und kohärente Kontrolle biologischer Systeme im Infraroten

Um die ersten Schritte einer photochemischen Reaktion beobachten zu können, benötigt man eine Spektroskopiemethode mit einer extrem guten Zeitaufösung, wie sie unter Verwendung von Lasern mit Pulsdauern im Femtosekundenbereich erreicht werden kann. So kann mit einem Anregelaserpuls eine Reaktion zu einem wohldefinierten Zeitpunkt gestartet und mit einem zweiten, verzögerbaren Abfragelaserpuls direkt mitverfolgt werden. Strukturelle Veränderungen des Systems und mögliche Zwischenprodukte lassen sich anhand charakteristischer Schwingungsabsorptionen im infraroten Spektralbereich identifizieren, wodurch die ablaufende Reaktionsdynamik offenbart wird. Laserpulse können aber nicht nur dazu benutzt werden, eine Reaktion zu beobachten, sondern auch um durch gezielte Präparation des Systems einen anderen Reaktionsausgang herbeizuführen und es somit zu „kontrollieren“. Hierbei müssen die Eigenschaften der Laserpulse an das molekulare System angepasst werden.

In diesem Projekt wurde die Dynamik photolyasierter Kohlenmonoxid-Liganden in den Hämproteinen Hämoglobin, FixL und FixL R220H unter Verwendung von Femtosekundspektroskopie im infraroten Spektralbereich untersucht. Damit diese Dynamik bestmöglich mitverfolgt werden kann, wurde zu Beginn des Projekts zunächst die „Chirped-Pulse Upconversion“ (CPU)-Technik weiterentwickelt, bei der man den infraroten Abfragestrahl in einem nichtlinearen Prozess in den sichtbaren Spektralbereich transferiert, ehe er detektiert wird. Dadurch können transiente Absorptionssignale im Infraroten mit derselben Empfindlichkeit und Auflösung wie im Sichtbaren bei gleichzeitiger Abdeckung eines breiten Spektralbereichs gemessen werden. Teure Infrarotdetektoren werden dadurch überflüssig.

In Hämproteinen findet man ein extrem schwaches Absorptionssignal, wenn der ans Häm gebundene Ligand durch Anregung des Häms photolysiert und innerhalb von Pikosekunden an einer sogenannten Andockstelle im Protein gefangen wird. Dort ist der Infrarotabsorptionsquerschnitt des Liganden um mehr als eine Größenordnung kleiner als im hämgebunde-

nen Zustand. Mit der CPU-Methode ist es gelungen, erstmals beide Signale (Ligand am Häm gebunden und Ligand an der Andockstelle gefangen) simultan aufzunehmen und gleichzeitig eine sehr hohe spektrale und zeitliche Auflösung zu erreichen. Zudem konnte gezeigt werden, dass die vom Häm abgetrennten CO-Moleküle an der Andockstelle mehrfach vibrationsangeregt sein können, was mithilfe der Anharmonizität des Potentials und den Gleichgewichtsabständen im gebundenen und freien CO auch quantitativ erklärt werden konnte. Aus den Messsignalen lassen sich Informationen gewinnen, wie der Photolyseprozess der CO-Liganden in Hämproteinen vonstattengeht, wie sich das abgespaltene CO vom Häm wegbewegt und wie schnell die erhaltene Vibrationsenergie abgegeben werden kann, was wiederum Rückschlüsse auf die Proteinumgebung zulässt.

Mit der entwickelten Methode können gleichzeitig mehrere, auch sehr schwache Signale über einen großen Spektralbereich beobachtet werden, ein Vorteil u. a. bei Systemen, die nur über einen relativ kurzen Zeitraum stabil sind und nur in kleinen Mengen vorliegen. Dies konnte anhand der Photolyse von CO in dem empfindlichen Hämprotein FixL, einem bakteriellen Sauerstoffsensoren, und der Mutante FixL R220H, in der die Aminosäure Arginin in der Nähe des Häms durch ein Histidin ersetzt ist, demonstriert werden. Die Experimente zeigten, dass in der Mutante eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Histidin und dem Liganden ausgebildet ist, die auch nach der Photolyse fortbesteht. Überdies konnte offengelegt werden, dass sich die Orientierung und auch die Vibrationsrelaxationsdynamik der CO-Moleküle in den verschiedenen Häm-Proteinen stark unterscheiden, was auf strukturelle Unterschiede in der unmittelbaren Umgebung des Häms im Protein hindeutet.

Um darüber hinaus zu erforschen, wie man Vibrationszustände der Liganden vor der Photolyse effektiv mit infraroten Laserpulsen präparieren kann, wurden zunächst zahlreiche theoretische Studien durchgeführt. Es zeigte sich, dass infrarote Laserpulse mit einer bestimmten Frequenzabfolge besonders gut geeignet sind. Für die experimentelle Realisierung der auf das molekulare System angepassten Laserpulse bedarf es eines Femtosekundenpulsformers, weshalb ein akustooptischer programmierbarer dispersiver Filter für das mittlere Infrarot entwickelt und implementiert wurde. Dieser erlaubt es, die spektrale Phase und Amplitude der infraroten Laserpulse unabhängig voneinander zu verändern und somit deren Eigenschaften nahezu beliebig zu modifizieren, wodurch eine gezielte Mehrfachanregung von Molekülschwingungen möglich sein wird. Die gewonnenen Ergebnisse stellen somit wichtige Schritte auf dem Weg zur selektiven Schwingungsanregung biologischer Systeme dar.

Publikationen

- NUERNBERGER, P., LEE, K. F., BONVALET, A., BOUZHIR-SIMA, L., LAMBRY, J.-C., LIEBL, U., JOFFRE, M., and VOS, M. H.: Strong ligand-protein interactions revealed by ultrafast infrared spectroscopy of CO in the heme pocket of the oxygen sensor FixL. *J. Amer. Chem. Soc.* 233, 17110–17113 (2011)
- NUERNBERGER, P., VIELLE, T., VENTALON, C., and JOFFRE, M.: Impact of femtosecond pulse polarization on coherent vibrational ladder climbing signals. *J. Phys. Chem. B* 115, 5554–5563 (2011)
- MAKSIMENKA, R., NUERNBERGER, P., LEE, K. F., BONVALET, A., MILKIEWICZ, J., BARTA, C., KLIMA, M., OKSENHENDLER, T., TOURNOIS, P., KAPLAN, D., and JOFFRE, M.: Direct mid-infrared femtosecond pulse shaping with a calomel acousto-optic programmable dispersive filter. *Opt. Lett.* 35, 3565–3567 (2010)
- NUERNBERGER, P., LEE, K. F., BONVALET, A., VOS, M. H., and JOFFRE, M.: Multiply excited vibration of carbon monoxide in the primary docking site of hemoglobin following photolysis from the heme. *J. Phys. Chem. Lett.* 1, 2077–2081 (2010)
- NUERNBERGER, P., LEE, K. F., BONVALET, A., ALEXANDROU, A., VOS, M. H., and JOFFRE, M.: Simultaneous observation of ultrafast ligand dissociation and docking-site trapping in heme proteins using upconversion infrared spectroscopy. *Proc. SPIE* 7560, 75600F (2010)
- LEE, K. F., NUERNBERGER, P., BONVALET, A., and JOFFRE, M.: Removing cross-phase modulation from midinfrared chirped-pulse upconversion spectra. *Opt. Express* 17, 18738–18744 (2009)

- NUERNBERGER, P., LEE, K. F., BONVALET, A., POLACK, T., VOS, M. H., ALEXANDROU, A., and JOFFRE, M.: Suppression of perturbed free induction decay and noise in experimental ultrafast pump-probe data. *Opt. Lett.* *34*, 3226–3228 (2009)
- NUERNBERGER, P., LEE, K. F., and JOFFRE, M.: Femtosecond spectroscopy from the perspective of a global multidimensional response function. *Acc. Chem. Res.* *42*, 1433–1441 (2009)
- LEE, K. F., BONVALET, A., NUERNBERGER, P., and JOFFRE, M.: Unobtrusive interferometer tracking by path length oscillation for multidimensional spectroscopy. *Opt. Express* *17*, 12379–12384 (2009)

Dr. rer. nat. Kevin Pagel

(BMBF LPD 9901/8-185)

Born 1979. 1998–2003 Studies of Chemistry in Leipzig and Antwerpen (UIA, Belgien). 2001–2003 Fellowship of the ‘Studienstiftung des deutschen Volkes’. 2003–2007 Ph.D. student in the group of B. KOKSCH, University Leipzig and Freie Universität (FU) Berlin. 9/2006 Young Investigators Award, European Peptide Society. 2007–2008 Postdoc in the group of B. KOKSCH, FU Berlin. 9/2008–1/2011 Leopoldina Fellow in the group of C. V. ROBINSON at University Cambridge (until 1/2010) and Oxford (from 2/2010) (UK). 3/2010 Poster Award of the German Society of Mass Spectrom. Since 2/2011 Group Leader at the Fritz-Haber Institute, Max-Planck Society Berlin.



Project:

Development of Tools to Retain the Native Conformation of Proteins and Protein Assemblies in the Gas Phase

Electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS) is nowadays one of the most widely used techniques to characterize biologically relevant macromolecules. Most of the method's success in the last 20 years is based on the fact that the ionization process is very gentle, i.e. the molecules can be transferred into the gas phase without destroying their covalent structure. Moreover, there has been increasing evidence that not only the covalent structure of a biological molecules, but also important non-covalent interactions can be retained in the gas phase at certain conditions. Therefore, ESI-MS can provide structural information on biomolecular assemblies, which due to their heterogeneous and/or dynamic nature cannot be characterized sufficiently using established condensed phase techniques such as X-ray crystallography and NMR spectroscopy. As a consequence, ESI-MS is currently one of the most rapidly evolving techniques in structural biology (for an excellent review see BENESCH et al., *Chem. Rev.* 107/8, 3544ff. [2007]).

MS experiments that address the composition and structure of intact biomolecular assemblies require conservation of the native conformation during generation, transfer, storage, and detection of the ions. Since gas-phase conditions are explicitly different to the native aqueous environment of a protein, this is a very challenging prerequisite, which is often difficult to achieve. In this context, especially the accumulation of equal charges at the exterior of ESI-generated ions often causes unfavorable Coulomb repulsions that, in turn, can lead to unfolding or dissociation of the molecules, respectively. In practice, this means that ions with a low net charge usually retain their globular, native-like structure, while highly charged ions tend to unfold and adopt an extended conformation in the gas phase. The ability to directly control the overall charge state of large biomolecules within the ESI process is limited. Therefore, there is an urgent need for tools, which limit the charge-driven unfolding of proteins and protein assemblies in the gas phase. Within this project several strategies directed to this end have been tested and applied.

For each strategy, the extent of structural stabilization was followed using ion mobility (IM) spectrometry – a method which was formerly often referred to as gas-phase or ion chromatography. The basic concept of IM involves the injection of a package of ions into a cell filled with inert neutral gas – usually He or N₂. Aided by an electric field, the ions are traversing through the cell and collide with the gas molecules. Those ions with a compact globular shape undergo fewer collisions with the gas (i.e., their collision cross section is small) and, thus, possess a higher mobility than ions having a more extended conformation. This effectively allows the separation of ions with similar m/z values but different sizes and conformations and, therefore, provides insights on the structural organization of proteins and protein assemblies in the gas-phase.

Over the course of the project several classes of small molecules have been tested regarding their ability to stabilize the native conformation of proteins and protein complexes in the gas phase. The attachment of salt and water molecules showed rather limited success, since only marginally higher stability was obtained. Selective attachment of crown ether (CE) molecules to the protein's protonated lysine and arginine side chains showed more pronounced effects, but proved to be increasingly difficult for species of high mass. However, during the experiments it turned out that the opposite strategy, i.e. the controlled detachment of the CE in the gas phase can reduce the charge state very effectively. This was shown to have a tremendous impact on the gas-phase stability of protein complex ions. At certain conditions, charge reduced species that are almost indestructible in a conventional mass spectrometer were generated. Due to these promising results, the charge state dependence of the gas phase unfolding and dissociation behavior of non-covalent protein complexes was studied more systematically on a semi-quantitative scale. The experiments revealed, that, depending on the charge, protein complexes can follow very distinct dissociation pathways – of which each provides a complementary set of structural information (see Fig. 1 and current publication GERLING et al. 2011).

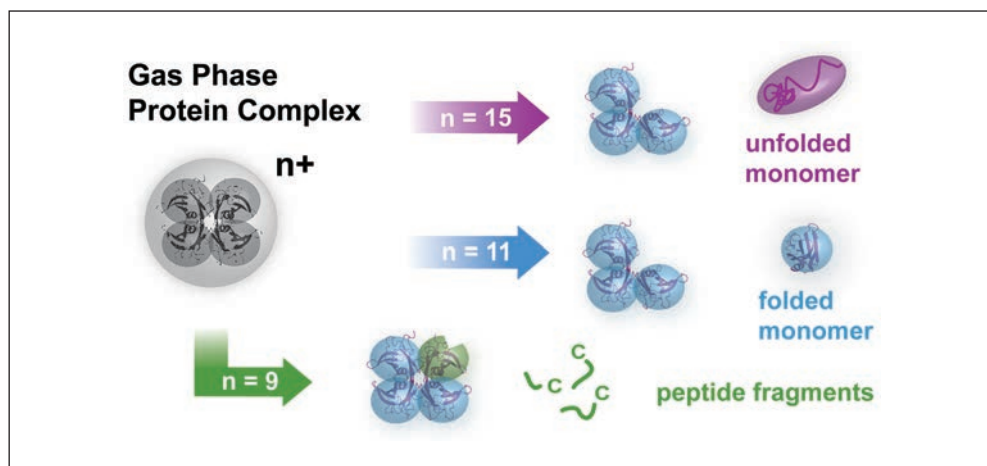


Fig. 1 Schematic description of the charge state dependent dissociation behavior of gas-phase protein complexes. High charge states expel unfolded and highly charged monomers (purple), while intermediate charge states release compact and native-like subunits (blue). In protein complexes with low charge on the other hand, most of the non-covalent contacts remain intact – even at very high activation energy. Instead, a small fraction of short peptide fragments is released from the complex (green).

Over the course of the project, charge reduction strategies were furthermore applied to study the gas-phase conformational behavior of other, biologically relevant protein complexes (see current publications ROSSI et al. 2010 and KUPSER et al. 2010). Currently, the developed approaches are developed further and will in the future be utilized to stabilize proteins during gas phase infrared spectroscopy experiments.

Publications

- PAGEL, K., NATAN, E., HALL, Z., FERSHT, A. R., and ROBINSON, C. V.: Intrinsically disordered p53 and its complexes populate compact conformations in the gas phase. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012. doi: 10.1002/anie.201203047 (2012)
- GERLING, U. I. M., BRANDENBURG, E., BERLEPSCH, H. VON, PAGEL, K., and KOKSCH, B.: Structure analysis of an amyloid forming model peptide by a systematic glycine- and proline-scan. *Biomacromolecules* 12, 2988–2996 (2011)
- NATAN, E., BALOGLU, C., PAGEL, K., FREUND, S. M. V., MORGNER, N., ROBINSON, C. V., FERSHT, A. R., and JOERGER, A. C.: Interaction of the p53 DNA-binding domain with its N-terminal extension modulates the stability of the p53 tetramer. *J. Mol. Biol.* 409, 358–368 (2011)
- ROSSI, M., BLUM, V., KUPSER, P., HELDEN, G. VON, BIERAU, F., PAGEL, K., MEIJER, G., and SCHEFFLER, M.: Secondary structure of Ac-Ala_n-LysH⁺ polyalanine peptides (n = 5,10,15) in vacuo: helical or not? *J. Phys. Chem. Lett.* 1, 3465–3470 (2010)
- PAGEL, K., HYUNG, S.-J., RUOTOLO, B. T., and ROBINSON, C. V.: Alternate dissociation pathways identified in charge-reduced protein complex ions. *Anal. Chem.* 82, 5363–5372 (2010)
- KUPSER, P., PAGEL, K., POLFER, N. C., OOMENS, J., KOKSCH, B., MEIJER, G., and HELDEN, G. VON: Amide-I and -II vibrations of the cyclic β -sheet model peptide gramicidin S in the gas phase. *J. Amer. Chem. Soc.* 132/6, 2085–2093 (2010)

Dr. rer. nat. Jürgen Pannek

(LPDS-2009-36)

Geboren 1979. 1999–2005 Studium der Wirtschaftsmathematik, Universität Bayreuth. 11/2009 Promotion, wissenschaftlicher Mitarbeiter und Postdoktorand über DFG-Projekt am Lehrstuhl Mathematik V, Mathematisches Institut, Universität Bayreuth. 6/2010–6/2011 Leopoldina-Stipendiat, Department for Mathematics and Statistics, Perth (Australien). Seit der Rückkehr tätig am Institut für Mathematik und Rechneranwendung, Fakultät für Luft- und Raumfahrttechnik an der Universität der Bundeswehr München.



Projekt:

Verteilte nichtlineare modellprädiktive Regelung – Stabilität und Suboptimalität

Wie können oder sollen Stromgeneratoren in Kraftwerken geregelt werden, um die vorhandene Nachfrage am effizientesten zu decken? Wie nutzt man Informationen über Fahrbahn, Witterung und Verkehrslage, um Kraftfahrzeuge energieoptimal und sicher ans Ziel zu bringen? Diese Fragen haben einen gemeinsamen Kern: Sie beruhen auf der Notwendigkeit, Entscheidungen für ein kleines Teilsystem auf Basis lokaler Informationen zu fällen, ohne die Entscheidungen für das Restsystem zu kennen.

Im Rahmen dieses Projekts sollte untersucht werden, wie man allgemeine nichtlineare Systeme verteilt regeln kann und dennoch einen gewissen Qualitätsgrad der Lösung erwarten kann. Die Regelung der einzelnen Teilsysteme sollte hierbei durch einen sogenannten modellprädiktiven Regler geschehen.

In der Literatur werden solche Regler im Allgemeinen zentral implementiert, regeln also das Gesamtsystem und haben Zugang zu allen Informationen. Das Ziel dieses Projekts ist es, den derzeitigen zentralen Ansatz durch eine verteilte Variante möglichst gut zu ersetzen und so die Komplexität für große Systeme deutlich zu reduzieren. Zudem soll neben der Erstellung zugehöriger Software insbesondere ein Kriterium für die Messung der Qualität dieser Lösung entwickelt werden.

Publikationen

JAHN, T., and PANNEK, J.: Stability of adaptive model predictive control algorithms. Proceedings of the 18th IFAC World Congress (2011)

PANNEK, J., and WORTHMANN, K.: Reducing the prediction horizon in NMPC: An algorithm based approach. Proceedings of the 18th IFAC World Congress. 7969–7974 (2011)

GRÜNE, L., PANNEK, J., SEEHAFFER, M., and WORTHMANN, K.: Analysis of unconstrained nonlinear MPC schemes with varying control horizon. SIAM J. Control Optim. 48/8, 4938–4962 (2010)

JAHN, T., and PANNEK, J.: Implementation of a receding horizon controller. <http://www.nonlinearmpc.com> (2010)

Dr. rer. nat. Steffen U. Pauls

(BMBF LPD 9901/8-169)

Geboren 1975 in Ottawa (Kanada). 1995–2001 Studium im Fach Ökologie an der Universität Duisburg-Essen. 1998–1999 Auslandsstudium mit Spezialisierung Gewässerökologie an der University of Newcastle (Australien) mit einem Stipendium des DAAD. 2001–2004 Promotion am Forschungsinstitut Senckenberg und der Universität Duisburg-Essen. 2005–2006 DAAD-Postdoc-Stipendiat am Field Museum, Chicago (IL, USA). 2006–2007 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Forschungsinstitut Senckenberg (Abteilung Limnologie und Naturschutzforschung). 2007–2009 Leopoldina-Stipendiat in der Abteilung Entomologie an der University of Minnesota (MN, USA). 2009–2010 Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Entomologie an der University of Minnesota (MN, USA). Seit 2010 Nachwuchsgruppenleiter ‚Aquatiscche Evolutionsökologie‘ am Biodiversität- und Klima-Forschungszentrum (Frankfurt am Main).



Projekt:

Evolution von Endemismus in Biodiversitätshotspots: Artbildungsprozesse und Phylogeographie aquatischer Insekten in den Chilenischen Anden

Die Flora und Fauna Südamerikas gelten als extrem divers und weisen ein außergewöhnlich hohes Maß an endemischen Arten auf. Unter anderem sind auch die Winterregengebiete Chiles sehr reich an Endemiten. Entsprechend wird diese Region von *Conservation International* als einer von weltweit 34 „Biodiversity Hotspots“ eingestuft. Unter den Köcherfliegen – der artenreichsten Wasserinsektenordnung – liegt der Grad an Endemiten in Chile bei fast 100%, und somit deutlich höher als in den artenreicheren, tropischen Gebieten Südamerikas. Eine diverse und strikt endemische Gruppe ist die *annulicornis*-Artengruppe in der Köcherfliegen-gattung *Smicridea*. Diese Artengruppe ist daher geeignet, um Diversifikations- und Artbildungsprozesse und die Evolution des lokalen Endemismus zu untersuchen.

Im hier vorgestellten Projekt untersuche ich die Rolle von Biogeographie, Orogenese und daraus resultierendem historischem Klimawandel auf Änderungen in der Populationsdynamik und Diversifizierung dieser artenreichen Gruppe. Dazu analysiere ich beispielhaft die genetische Populationsstruktur, Phylogeographie und molekulare Phylogenie der chilenischen *Smicridea*-Arten. Es kommen mitochondriale und nukläre Sequenzdaten sowie für das Projekt neu entwickelte Mikrosatellitenloci zum Einsatz.

Das Projekt gliedert sich in drei Aspekte. Der erste Aspekt behandelt die Diversität und Taxonomie der Gruppe. Zunächst habe ich mittels DNA-Barcoding – also Sequenzierung eines bestimmten Abschnittes der mitochondrialen DNA – die bislang unerkannte kryptische Diversität chilenischer *Smicridea* erfasst und eine Zuordnung von bislang unbekanntem Larven und adulten Tieren vorgenommen (PAULS et al. 2010). Hierbei wurden zwei neue Arten für die Wissenschaft beschrieben und drei weitere kryptische evolutive Linien erkannt. Die anschließende morphologische Untersuchung der Larven nach Differentialmerkmalen

wird in einem Bestimmungsschlüssel der Arten zusammengefasst. Mit diesem Bestimmungsschlüssel möchte ich einen Beitrag zur besseren Bioindikation und Bewertung von Gewässern anhand von Süßwasserinvertebraten in Chile leisten. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen ferner, dass Hybridisierung zwischen den nahverwandten und oft sympatrisch vorkommenden Arten unwahrscheinlich ist, wenngleich sehr seltene Hybridisierungsereignisse zwischen *Smicridea annulicornis* und der kryptischen evolutionären Linie *S. cf. annulicornis* nicht ausgeschlossen werden können.

Basierend auf phylogenetischen Analysen von Sequenzdaten mehrerer Gene prüfe ich derzeit, wann und wie sich die vielen Endemiten in Chile und benachbarten Regionen evolviert haben. Mit Hilfe der Phylogenie werde ich Hypothesen zur Rolle der Orogenese der Anden in Südamerika sowie der Abspaltung des südamerikanischen Kontinents von der Antarktis, Afrika und Australien auf die Diversifikation von *Smicridea* testen. Die Hebung der Anden hat zur extremen geographischen und klimatischen Isolierung der Chilenischen Region geführt, und ist möglicherweise für das Auftreten von regional isolierten Endemitenzentren von *Smicridea* in Chile, im ostbrasilianischen Hügelland und in Costa Rica verantwortlich. Die Abspaltung Südamerikas von der Antarktis, Afrika und Australien bietet neben der zeitlichen Hebung der Anden eine zweite Möglichkeit, die Aufspaltungen der Endemitengruppen bei *Smicridea* und der einzelnen *Smicridea*-Arten auch ohne fossile Kalibrationspunkte zu datieren. Ich hoffe, mit diesem Aspekt der Studie die Biogeographie von *Smicridea* und die Entstehung von regionalen Endemitenzentren in Chile zu beleuchten.

Auf der Grundlage von mitochondrialen Sequenzdaten des mtCOI-Gens und von Allelvariationen in neu entwickelten Mikrosatellitenloci werde ich schließlich die historische Populationsdynamik von zwei inselartig verbreiteten Arten *Smicridea mucronata* und *S. pucara* untersuchen. Insbesondere möchte ich dabei die Rolle der „Valle Central“ in den mittleren Breiten Chiles zwischen Anden und Küstengebirge als rezente und historische Ausbreitungsbarriere untersuchen. Die Daten sollen mit Ergebnissen aus anderen temperierten Gebieten der Welt, vor allem Europa und Nordamerika, verglichen werden. Ein solcher Vergleich wird allgemeine Phänomene in der pleistozänen Geschichte von temperierten Arten aufdecken. Ferner können Gemeinsamkeiten in der Reaktion von aquatischen Wirbellosen auf historische Klimaveränderungen erarbeitet und die Hypothese überprüft werden, ob aquatische Wirbellose eine andere pleistozäne Geschichte haben als terrestrische Arten.

Publikationen

- PFENNINGER, M., BÁLINT, M., and PAULS, S. U.: Methodological framework for projecting the potential loss of intraspecific genetic diversity due to global climate change. *BMC Evolutionary Biology* (in press)
- THEISSINGER, K., BÁLINT, M., FELDHEIM, K. A., HAASE, P., JOHANNESSEN, J., LAUBE, I., and PAULS, S. U.: Glacial survival and post-glacial recolonization of an arctic-alpine freshwater insect (*Arcynopteryx dichroa*, Plecoptera, Perlodidae) in Europe. *Journal of Biogeography* (in press)
- KAUTZ, S., BALLHORN, D. J., KROISS, J., PAULS, S. U., MOREAU, C. S., EILMUS, S., STRÖHM, E., and HEIL, M.: Host plant use by competing acacia-ants: Mutualists monopolize while parasites share hosts. *PLoS One* 7: e37691 (2012)
- ENGELHARDT, C. H. M., HAASE, P., and PAULS, S. U.: From the Western Alps across Central Europe: Postglacial recolonisation of the tufa stream caddisfly *Rhyacophila pubescens* (Insecta, Trichoptera). *Front. Zool.* 8: 10 doi: 10.1186/1742-9994-8-10 (2011)
- TAUBMANN, J., THEISSINGER, K., FELDHEIM, K. A., LAUBE, I., GRAF, W., HAASE, P., JOHANNESSEN, J., and PAULS, S. U.: Modelling range shifts and assessing genetic diversity distribution of the montane aquatic mayfly *Ameletus inopinatus* in Europe under climate change scenarios. *Cons. Genet.* 12/2, 503–515 (2011)
- THEISSINGER, K., LAUBE, I., BÁLINT, M., JOHANNESSEN, J., HAASE, P., and PAULS, S. U.: Molecular data and species distribution models reveal the Pleistocene history of the mayfly *Ameletus inopinatus* (Ephemeroptera: Siphonuridae). *Freshw. Biol.* 56/12, 2554–2566 (2011)

- CRAFT, K. J., PAULS, S. U., DARROW, K., MILLER, S. E., HEBERT, P. D. N., NOVOTNY, V., and WEIBLEN, G.: Population genetics of ecological communities with DNA barcodes: An example from New Guinea Lepidoptera. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 5041–5046 (2010)
- HOLZENTHAL, R. W., ROBERTSON, D. R., PAULS, S. U., and MENDEZ, P. K.: Taxonomy and systematics: Contributions to benthology and future directions. *J. N. Amer. Benthol. Soc.* 29/1, 147–169 (2010)
- LEHRMAN, S., BÁLINT, M., HAASE, P., and PAULS, S. U.: Genetic population structure of an autumn emerging caddisfly with inherently low dispersal capacity and insights into its phylogeography. *J. N. Amer. Benthol. Soc.* 29/3, 1100–1118 (2010)
- MALICKY, H., and PAULS, S. U.: Crossbreeding of *Chaetopteryx moretii* and related species, with molecular and eidonomical results (Trichoptera, Limnephilidae). *Ann. Limn. – Int. J. Limnol.* 48/13–19 (2010)
- PAULS, S. U., BLAHNIK, R. J., ZHOU, X., WARDWELL, T. C., and HOLZENTHAL, R. W.: DNA barcode data confirm new species and reveal cryptic diversity in Chilean *Smicridea* (*Smicridea*) (Trichoptera: Hydropsychidae). *J. N. Amer. Benthol. Soc.* 29/3, 1058–1074 (2010)
- PAULS, S. U., HOLZENTHAL, R. W., and MWANGI, F. N.: Two new species of *Triaenodes* McLachlan, 1865 from streams in the Lake Kivu basin, South Kivu, Democratic Republic of the Congo (Trichoptera, Leptoceridae). *Denisia* 29, 277–285 (2010)
- KAUTZ, S., PAULS, S. U., BALLHORN, D. J., LUMBSCH, H. T., and HEIL, M.: Polygynous supercolonies of the acacia-ant *Pseudomyrmex peperi*, an inferior colony founder. *Molecular Ecology* 18/24, 5180–5194 (2009)

Dr. rer. nat. Julia Rastelli

(BMBF LPD 9901/8-178)

Born 1979. 2003 Mag. rer. nat. Human Biology, with specialization in Immunology and Tumor Biology, University of Vienna (Austria). 2004–2007 Ph.D. funded by Boehringer Ingelheim Fonds, Helmholtz Zentrum München. Ph.D. thesis title: “Latent Epstein-Barr virus infection and the germinal center reaction”, University Munich. Postdoctoral Fellow at the Laboratory of Dr. Robert A. WEINBERG, Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge (MA, USA), from 2/2008–1/2011 with a Leopoldina Postdoctoral Fellowship.



Project:

Cross-talk between Tumors and the Sympathetic Nervous System

Cancer has long been studied in a reductionist way as a genetic disease of single cells. In the last decades it became increasingly clear that cancer cells are not isolated autonomous cells, but that many traits of tumors arise from the interaction of malignant cells with the non-malignant surroundings. Most tumors are histologically complex tissues consisting of neoplastic cells and a variety of tumor stromal cells, such as fibroblasts, myfibroblasts, immune and inflammatory cells, and blood vessel-forming cells. These stromal cells provide a variety of functions that are critical to the survival and proliferation of the neoplastic cells.

However, even this so-called tumor microenvironment cannot be regarded as an autonomous structure within the body. Most malignant tumors spread metastases all over the body, a phenomenon that accounts for the majority of cancer deaths. In addition, it was recently shown that tumors actively perturb the bone marrow to activate and recruit supportive stromal cells from the bone marrow to the tumor site. These observations indicate that cancer, at least in advanced stages, is a systemic disease.

The nervous system is the major regulatory organ of the human organism, and many cells found in the tumor stroma, i.e. immune and inflammatory cells, are known to communicate with the nervous system. However, there is not much known if and how the nervous system interacts with malignant tumors.

The aim of my project is to study the cross-talk between tumors and the sympathetic nervous system (SNS). Many tumors (cancer cells themselves and adjacent stroma cells) secrete cytokines that are also released during a normal immune response, and in the latter were shown to activate the SNS. Moreover, many cancer cells express adrenergic receptors, therefore most likely able to respond to SNS mediators. Using *in vitro* and *in vivo* tumor models, I am currently studying the role of the sympathetic nervous system in tumor initiation, tumor progression, tumor-stroma interaction and metastasis.

Publications

- RASTELLI, J., HOEMIG-HOELZL, C., SEAGAL, J., MUELLER, W., HERMANN, A., RAJEWSKY, K., and ZIMBER-STROBL, U.: LMP1 signaling can replace CD40 signaling in B cells in vivo and has unique features of inducing class switch recombination to IgG1. *Blood* 111/3, 1448–1455 (2008)
- HOEMIG-HOELZL, C., HOJER, C., RASTELLI, J., CASOLA, S., STROBL, L. J., MUELLER, W., QUINTANILLA-MARTINEZ, L., GEWIES, A., RULAND, J., RAJEWSKY, K., and ZIMBER-STROBL, U.: Constitutive CD40 signaling in B cells selectively activates the noncanonical NF-kappaB pathway and promotes lymphomagenesis. *J. Exp. Med.* 205/6, 1317–1329 (2008)
- LE CLORENNEC, C., OUK, T. S., YOULYOUZ-MARFAK, I., PANTEIX, S., MARTIN, C. C., RASTELLI, J., ADRIAENSSENS, E., ZIMBER-STROBL, U., COLL, J., FEUILLARD, J., and JAYAT-VIGNOLES, C.: Molecular basis of cytotoxicity of Epstein-Barr virus (EBV) latent membrane protein 1 (LMP1) in EBV latency III B cells: LMP1 induces type II ligand-independent autoactivation of CD95/Fas with caspase 8-mediated apoptosis. *J. Virol.* 82/13, 6721–6733 (2008)

Dr. rer. nat. Thomas Reiner

(LPDS 2009-24)

Born 1981. 2001–2005 B.Sc. in Chemistry, Technical University (TU) München. 2003–2004 Exchange student at the University of Oxford (UK); Fellow at St. Anne's College. 2003 European University Exchange Fellowship (Erasmus). 2005–2006 M.Sc. in Chemistry, TU München. 2006–2009 Ph.D. student, TU München, supervisor: Prof. W. A. HERRMANN). 2007 Scholarship from the Bavarian Academy of Excellence (ENB-Scholarship). 9/2009 Recipient of the Hans-Fischer-Medal (TU München). 2009–2011 Postdoctoral Research Fellow at Harvard University, Boston (MA, USA) (supervisor: Prof. Ralph WEISSLEDER) supported by a fellowship from the German Academy of Sciences Leopoldina. Since 2012 Assistant Member, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center New York (NY, USA); Assistant Professor, Weill Cornell Medical College (NY, USA).



Project:

Synthesis of Novel Nuclear and Fluorescence-based Imaging Agents

A) Cancer Imaging Agents Based on PARP1 Targeted Imaging Probes

Poly-ADP-ribose-polymerases (PARP) and breast cancer susceptibility proteins (BRCA) are proteins that repair DNA breaks that occur during each cell cycle, and which must be repaired for a cell to survive. PARP repairs single-strand breaks and BRCA repairs double-strand breaks. In the absence of functional BRCA (e.g. when BRCA is mutated), PARP will repair both types of DNA breaks. Thus, PARP inhibitors (PARPi) are emerging as a useful therapeutic option (single agent or in combination with cytotoxic drugs), particularly for BRCA negative tumors. One problem in the assessment of therapeutic efficacy has been the inability to image PARP1 non-invasively at the whole body level and to quantitate therapeutic inhibition. Given the emerging importance of PET imaging in preclinical and clinical settings and evidence that fluorescently labeled PARP1-inhibitors could be used for cellular imaging, we developed ^{18}F -labeled probes for whole body PARP1 imaging. One way to identify useful imaging agents is to empirically test a battery of different agents *in vivo*. This approach, however, places considerable demands on the labeling chemistry for each compound. Using inverse Diels-Alder catalyst free TCO/Tz cycloadditions, we were able to quickly and selectively generate an ^{18}F -labeled AZD2281-derivative from its tetrazine-conjugated precursor. Excess cold material was removed within minutes using a TCO scavenger resin. The protocol developed in this project allows the parallel synthesis of a library of potential PET imaging agents in a short time, increasing the efficiency of lead compound detection. The novel PET probe was successfully tested in biological assays and its potency and targeted accumulation was confirmed *in vivo*. These results should pave the way for more extensive use of the (4+2) cycloaddition for the development of PET imaging agents.

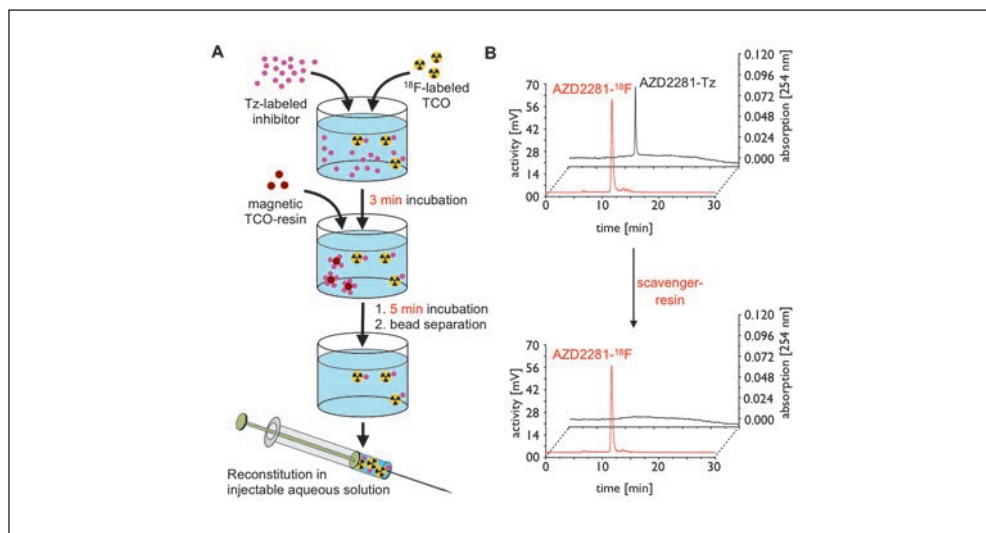


Fig. 1 (A) Schematic synthesis of ^{18}F -AZD2281 6; ^{18}F -labeled TCO 3 and AZD2281-Tz 5 were combined and incubated for 3 min; magnetic TCO-scavenger resin was added, incubated for 5 min and removed; purified ^{18}F -AZD2281 was reconstituted and brought into an injectable volume; (B) radioactive and absorption traces of the ^{18}F -AZD2281 reaction mixture before and after purification with the magnetic TCO scavenger resin.

B) Beta Cell Mass Quantification Using Peptide Based GLP1R Inhibitors

The hallmark of type-1 diabetes is autoimmune destruction of the insulin-producing beta cells of the pancreatic islets. Autoimmune diabetes has been difficult to study or treat because it is not usually diagnosed until substantial beta-cell loss has already occurred. Imaging agents that permit noninvasive visualization of changes in beta-cell mass remain a high-priority goal. We developed and tested a near-infrared-fluorescent beta-cell imaging agent. Based on the amino-acid sequence of exendin-4, we created a neopeptide *via* introduction of an unnatural amino acid at the K12-position, which could subsequently be conjugated to fluorophores *via* bioorthogonal copper-catalyzed click-chemistry. Cell assays confirmed that the resulting fluorescent probe ($\text{E4}_{\text{X12}}\text{-VT750}$) had a high binding affinity (~ 3 nM). Its *in vivo* properties were evaluated using high-resolution intravital imaging, histology, whole-pancreas visualization and endoscopic imaging. Histology of the whole pancreas showed a close correspondence between fluorescence and insulin staining, and there was an excellent correlation between imaging signals and beta-cell mass in mice treated with streptozotocin, a beta-cell toxin. Individual islets could also be visualized by endoscopic imaging. In short, $\text{E4}_{\text{X12}}\text{-VT750}$ showed strong and selective binding to glucose-like peptide-1 receptors, and permitted accurate measurement of beta-cell mass in both diabetic and non-diabetic mice. This near-infrared imaging probe, as well as future radioisotope-labeled versions of it, should prove to be important tools for monitoring diabetes, progression and treatment in both experimental and clinical contexts.

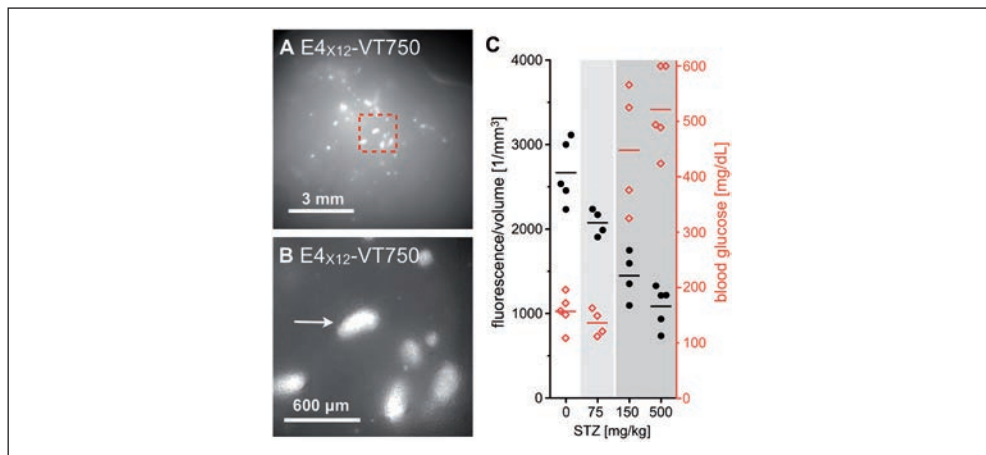


Fig. 2 E4X12-VT750 and histological beta cell mass quantification. (A) Typical staining patterns observed for pancreata injected with E4X12-VT750 (0.1 nmol/g, 40 minutes, mouse perfused and pancreas flushed). Imaged *via* surface reflectance microscopy. Note the very high target accumulation and very low background. (B) Higher magnification of a section from 5A, as indicated by the dashed box. The arrow points to a single islet. (C) Quantitative fluorescence signals (750 nm) observed in pancreata of diabetic and non-diabetic mice injected with E4X12-VT750 (0.1 nmol/g, 40 minutes, mouse perfused and pancreas flushed; $P < 0.0001$). Light grey: STZ treated but non-diabetic mice (blood glucose levels < 200 mg/dL). Darker grey: overt diabetic (blood glucose levels > 300 mg/dL). Blood glucose levels are indicated by \diamond symbols ($P < 0.0001$).

Publications

- CHUNG, J., SHAO, H., REINER, T., ISSADORE, D., WEISSLEDER, R., and LEE, H.: Microfluidic cell sorter (μ FCS) for on-chip capture and analysis of single cells. *Adv. Healthcare Mater.* *1/4*, 432–436 (2012)
- KELIHER, E. J., REINER, T., THURBER, G., and WEISSLEDER, R.: Efficient ^{18}F -labeling of synthetic exendin-4 analogs for imaging beta cells. *Chemistry Open* *1/4*, 177–183 (2012); *PMC Journal – In Process*
- REINER, T., LACY, J., KELIHER, E. J., YANG, K. S., ULLAL, A., KOHLER, R., VINEGONI, C., and WEISSLEDER, R.: Imaging therapeutic PARP inhibition in vivo through a bioorthogonally developed companion fluorescent/PET agent. *Neoplasia*. *14/3*, 169–177 (2012)
- TASSA, C., LIONG, M., HILDERBRAND, S., SANDLER, J. S., REINER, T., KELIHER, E. J., WEISSLEDER, R., and SHAW, S. Y.: On-chip bioorthogonal chemistry enables immobilization of in situ modified nanoparticles and small molecules for label-free monitoring of protein binding and reaction kinetics. *Lab on a Chip* *12/17*, 3103–3110 (2012); *PMC Journal – In Process*
- YANG, K. S., BUDIN, G., REINER, T., VINEGONI, C., and WEISSLEDER, R.: Bioorthogonal imaging of aurora kinase A in live cells. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* *51/27*, 6598–6603 (2012)
- BUDIN, G., YANG, K. S., REINER, T., and WEISSLEDER, R.: Bioorthogonal probes for polo-like kinase 1 imaging and quantification. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* *50/40*, 9378–9381 (2011)
- CHUNG, H. J., REINER, T., BUDIN, G., MIN, C., LIONG, M., ISSADORE, D., LEE, H., and WEISSLEDER, R.: Ubiquitous detection of gram-positive bacteria with bioorthogonal magnetofluorescent nanoparticles. *ACS Nano*. *5/11*, 8834–8841 (2011)
- HENDRICKS, J. A., KELIHER, E. J., MARINELLI, B., REINER, T., WEISSLEDER, R., and MAZITSCHKE, R.: In vivo PET imaging of histone deacetylases by (18)F-suberoylanilide hydroxamic acid ((18)F-SAHA). *J. Med. Chem.* *54/15*, 5576–5582 (2011)
- KELIHER, E. J., REINER, T., TURETSKY, A., HILDERBRAND, S. A., and WEISSLEDER, R.: High-yielding, two-step ^{18}F labeling strategy for ^{18}F -PARP1 inhibitors. *Chem. Med. Chem.* *6/3*, 424–427 (2011)
- REINER, T., THURBER, G., GAGLIA, J., VINEGONI, C., LIEW, C. W., UPADHYAY, R., KOHLER, R. H., LI, L., KULKARNI, R., BENOIST, C., MATHIS, D., and WEISSLEDER, R.: Accurate measurement of pancreas islet beta cell mass using a second-generation fluorescent exendin-4 analog. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *108/31*, 12815–12820 (2011)
- REINER, T., KELIHER, E. J., EARLEY, S., and WEISSLEDER, R.: Synthesis and in vivo Imaging of a ^{18}F -labeled PARP1 inhibitor using a bioorthogonal scavenger-assisted high performance method. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* *50/8*, 1922–1925 (2011)

Dr. rer. nat. Markus Reschke

(LPDS 2009-27)

Born 1980. 1999–2004 Biology studies, Institute of Molecular Pathology, Vienna (Austria). Thesis in the lab of Prof. Erwin F. WAGNER. 2004–2008 Ph.D. thesis in the lab of Prof. Axel ULLRICH, Max-Planck Institute of Biochemistry, Martinsried (Germany). 2008–2009 Postdoctoral Fellow in the lab of Prof. Axel ULLRICH, Max-Planck Institute of Biochemistry, Martinsried. Postdoctoral Fellow in the lab of Prof. Pier Paolo PANDOLFI, Beth Israel Deaconess Medical Center/Harvard Medical School, Boston (MA, USA). 2010–2012 Postdoc of the German National Academy of Sciences Leopoldina.



Project:

Prostate Cancer Stem Cell Chemoprevention by “Pro-Senescence Therapy”

A current difficulty in treating cancer lies in the notion that unlike the bulk of cells that compose a tumor, the so-called cancer-initiating cells (CICs) are unresponsive to conventional and targeted therapies and are the seed of tumor initiation and progression. The goal of our proposal is to tackle this problem and to identify strategies to limit the occurrence and progression of prostate cancer. It has recently been demonstrated that complete loss of the tumor suppressor PTEN induces a cellular senescence response in murine as well as human prostate cancer. This protective or ‘failsafe’ response opposes invasive and lethal prostate cancer onset in murine *Pten*-deficient prostates and coincides with a strong induction of p53, together with its key transcriptional target p21, as well as p19^{Arf}. Importantly, this type of cellular senescence can be triggered in non-proliferating cells in the absence of DNA damage and as a result of a signalling short circuit (ALIMONTI et al. 2010, NARDELLA et al. 2011). Therefore we propose that the pharmacological activation of *Pten*-loss induced cellular senescence (PICS) represents a therapeutic approach to target tumor cells, and ultimately the therapeutically elusive “quiescent cancer stem cell”. Our original application aimed 1) to identify the elusive prostate cancer-initiating cell and 2) to test the effectiveness of PICS for prostate cancer therapy. To do that we started to isolate and characterize the prostate cancer-initiating cell in a well-established mouse model of prostate cancer arising from prostate-specific deletion of the tumor suppressor *Pten* (*Pten*^{pcr}). Using this model we are now able to sort basal, luminal and stromal prostate cell lineages, from dissociated prostate cells using well established (CD45, CD31, Ter119, Sca-1) as well as recently identified markers (CD49f). Based on the expression of Sca-1 and CD49f we were able to identify three distinct populations: Lin-Sca1-CD49f- stromal, Lin-Sca1-CD49f^{low} luminal and Lin-Sca1+CD49f^{high} basal prostate cells (Fig. 1).

Notably, within these three cell populations only basal cells were able to form colonies in matrigel as well as prostate spheres suggesting that basal cells possess stem/progenitor cell-like function and might represent the cancer-initiating cell. Interestingly, the number of basal prostate cells was markedly increased in mice specifically lacking *Pten* in the prostate

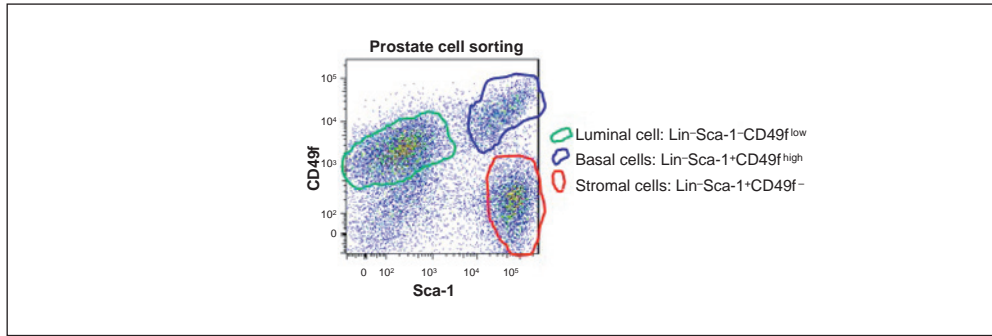


Fig. 1 FACS analysis of stromal, luminal and basal prostate cells based on the expression of Sca-1 and CD49f. Sca-1 and CD49f expression revealed three distinct populations in mouse prostates. Lin-Sca-1+CD49f⁻ (red circle), Lin-Sca-1-CD49f^{low} (green circle) and Lin-Sca-1+CD49f^{high} (blue circle) represent stromal, luminal and basal cells respectively.

suggesting that basal cells might be putative cancer stem cells. Further experiments including xeno- as well as serial transplantation of dissociated prostate cells into immune-compromised mice will ultimately clarify if basal cells are indeed cancer-initiating cells. Furthermore, using sorted prostate epithelial cells from our *Pten* mouse model, we have initiated experiments that relate to the second aim of our proposal: To determine the sensitivity of prostate progenitor cultures to senescence induction. Even though it is clear that *Pten*-induced cellular senescence potentially blunts prostate tumor progression, it is critical to understand if prostate CICs are susceptible to PICS. Preliminary results obtained from isolated prostate cells from *Pten*^{pc/-} and wildtype control mice indicate that *Pten*-deficient basal cells do undergo senescence indicating that PICS might be a vital approach for prostate cancer therapy. To further strengthen this observation we have started to treat isolated basal, luminal and stromal cells with PICS-enhancing drugs like VO-OHpic, a compound that was recently found to be a potent inhibitor of PTEN and Nutlin-3, an inhibitor of Mdm2 and therefore p53 stabilizing agent. In addition to our *in vitro* studies, we started to test the effectiveness of PICS-inducing agents on CICs *in vivo*. Importantly, our laboratory has recently shown that treatment of 8-weeks old *Pten*^{pc/-} mice with the Mdm2 inhibitor Nutlin-3 induces senescence in the prostate as measured by β -Gal expression (ALIMONTI et al. 2010). These data further suggest that induction of PICS can be a promising strategy for prostate cancer chemoprevention. We are currently carrying out a preclinical analysis and are aiming to enhance PICS in our mouse models of prostate cancer. We will mainly concentrate on the consequences of DNA-damage response (DDR)-inducing agents like doxorubicin and γ -irradiation, as well as the PTEN inhibitor VO-OHpic. Furthermore, we will carry out combination therapies with the aforementioned drugs (e.g. VO-OHpic + Nutlin-3), as well as with standard of care treatment modalities or novel experimental drugs. Most importantly, we will continue our efforts to test the efficacy of PICS in human prostate cancer tissues and cell lines. Taken together, these experiments will allow us to define whether PICS can be used as a novel therapeutic approach to target tumor cells, and ultimately the therapeutically elusive “quiescent cancer stem cell”.

References

ALIMONTI, A., CHEN, Z., CLOHESSY, J. G., CARRACEDO, A., TROTMAN, L. C., CHENG, K., VARMEH, S., KOZMA, S. C., THOMAS, G., ROSIVATZ, E., WOSCHOLSKI, R., COGNETTI, F., SCHER, H. I., and PANDOLFI, P. P.: A novel type

- of cellular senescence that can be enhanced in mouse models and human tumor xenografts to suppress prostate tumorigenesis. *J. Clin. Invest.* 120/3, 681–693 (2010)
- NARDELLA, C., CLOHESSY, J. G., ALIMONTI, A., and PANDOLFI, P. P.: Pro-senescence therapy for cancer treatment. *Nature Rev. Cancer.* 11/7, 503–511 (2011)

Publications

- BAKIRI, L., RESCHKE, M. O., GEFROH, H. A., IDARRAGA, M. H., POLZER, K., ZENZ, R., SCETT, G., and WAGNER, E. F.: Functions of Fos phosphorylation in bone homeostasis, cytokine response and tumorigenesis. *Oncogene* 30, 1506–1517 (2010)
- RESCHKE, M., FERBY, I., STEPNIAK, E., SEITZER, N., HORST, D., WAGNER, E. F., and ULLRICH, A.: Mitogen-inducible gene-6 is a negative regulator of epidermal growth factor receptor signaling in hepatocytes and human hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 51/4, 1383–1390 (2010)
- DESCOT, A., HOFFMANN, R., SHAPOSHNIKOV, D., RESCHKE, M., ULLRICH, A., and POSERN, G.: Negative regulation of the EGFR-MAPK cascade by actin-MAL-mediated Mig6/Erff-1 induction. *Mol. Cell.* 35/3, 291–304 (2009)
- RESCHKE, M., MIHIC-PROBST, D., VAN DER HORST, E. H., KNYAZEV, P., HUTTERER, M., WILD, P. J., MEYER, S., DUMMER, R., MOCH, H., and ULLRICH, A.: HER3 is a determinant for poor prognosis in melanoma. *Clin. Cancer Res.* 14/16, 5188–5197 (2008)
- FERBY, I., RESCHKE, M., KUDLACEK, O., KNYAZEV, P., PANTE, G., AMANN, K., SOMMERGRUBER, W., KRAUT, N., ULLRICH, A., FASSLER, R., and KLEIN, R.: Mig6 is a negative regulator of EGF receptor-mediated skin morphogenesis and tumor formation. *Nature Med.* 5, 568–573 (2006)

Dr. rer. nat. Anke Gundula Roth

(LPDS 2009-49)

Geboren 1982. 2000–2005 Studium der Chemie, Freie Universität Berlin. 7/2009 Six Sigma Green Belt Certificate, Technische Universität Berlin. 2/2006–7/2010 Doktorarbeit an der Humboldt-Universität zu Berlin. 10/2010 eingeladene Sprecherin zum „Leading Chemists“-Symposium bei Hoffmann La Roche, Basel (Schweiz). Seit 1/2011 Leopoldina-Postdoc-Stipendiatin, Department of Molecular, Cellular and Developmental Biology, Yale University, New Haven (CT, USA). 2/2011 Fischer-Nernst-Promotionspreis 2010.



Projekt:

Hydrophobic Tagging: Gezielter Proteinabbau in Krebszellen

Die Funktionsweise einer Vielzahl von Proteinen kann durch den Einsatz von „small molecules“ intrazellulär reguliert bzw. inhibiert werden. Voraussetzung für eine Enzyminhibition ist die Fähigkeit dieser „small molecules“, an das aktive Zentrum eines Proteins zu binden. Geht man davon aus, dass bei etwa 80% des gesamten Proteoms kein aktives Zentrum vorhanden ist, kann in diesem Fall eine Regulierung vieler Schlüssel- und Signalmoleküle nicht stattfinden. Eine kürzlich vorgestellte chemogenetische Methode war in der Lage, biologisch aktive „small molecules“ unabhängig von der Proteinklasse zu identifizieren. Eine gezielte Markierung von Proteinen wurde unter Zuhilfenahme eines spezifischen Proteinbindungs-liganden in Verbindung mit einem hydrophoben „small molecule“ (*hydrophobic tag*) erreicht. Dadurch können nicht nur Proteine mit aktivem Zentrum, sondern auch nichtenzymatische Proteine kontrolliert werden. Die Regulation der markierten Proteine ist durch folgenden Ablauf gekennzeichnet: Die mit einem *hydrophobic tag* gekennzeichneten Proteine interagieren in letzter Konsequenz mit dem Proteasom, dem zellulären Protein-Qualitätskontrollsystem der Zelle. Das Proteasom inaktiviert markierte Proteine, indem es diese in kleinere, wiederverwertbare Bestandteile zerlegt (siehe Abb. 1).

Generell ist das Proteasom für den kontrollierten Abbau von (partiell) denaturierten und damit zur Aggregation neigenden Proteinen verantwortlich. Dieser Wirkungsmechanismus ist ausreichend im Zusammenhang mit auftretendem Hitzeschock untersucht worden. Infolge erhöhter Temperatur werden betroffene Proteine denaturiert. Hierbei treten hydrophobe Reste aus dem Inneren an die Proteinoberfläche. Die Denaturierung führt so zu einer dramatischen Veränderung der Proteinstruktur (Oberfläche) und induziert im Allgemeinen eine intrazelluläre Reaktion. Partiiell denaturierte Proteine können durch spezielle Helferproteine (Chaperone, HSP's) repariert oder im Falle einer irreversiblen Schädigung mit einer Polyubiquitinkette für den proteasomalen Abbau markiert werden (siehe Abb. 1A).

Der Proteinabbau kann induziert werden, indem sich das chemogenetische „small molecule“ mit einem Protein der Wahl verbindet. Das Protein mit der nunmehr hydrophoben Oberfläche wird als (irreversibel) denaturiert erkannt, mit Ubiquitin markiert und anschließend proteasomal abgebaut (siehe Abb. 1B).

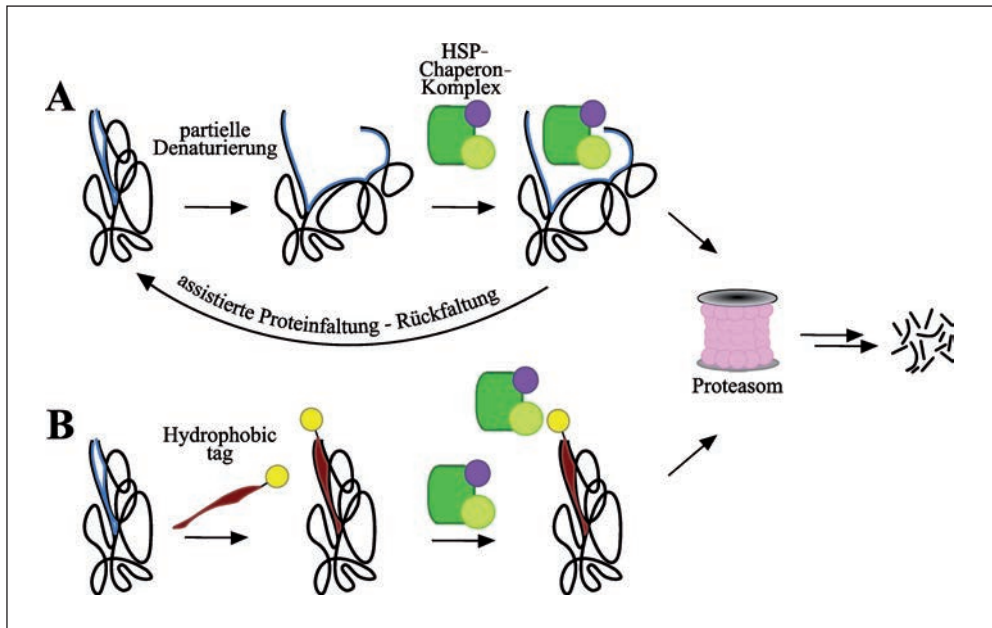


Abb. 1 *Hydrophobic Tagging*: Induzierung des proteasomalen Abbaus zur Kontrolle intrazellulärer Proteinlevel (A) Chaperone erkennen (partiell) denaturierte Proteine (ausgelöst z. B. durch Hitzeschock oder oxidativen Stress) und helfen den Proteinen zu ihrer nativen Konformation zurück oder markieren sie für den proteasomalen Abbau. (B) Ein heterodimeres Molekül, bestehend aus einem *hydrophobic tag* gekoppelt mit einem Proteinerkennungsliganden, „markiert“ das Zielprotein und induziert seinen intrazellulären Abbau.

Ziel des Forschungsvorhabens ist es, eine neue Generation des *hydrophobic taggings* zu entwickeln, um gezielt die Proteine in Krebszellen zu regulieren. Das chemogenetische „small molecule“ der 1. Generation soll dabei durch ein chemisches „small molecule“ ersetzt werden, welches kovalent und ausschließlich an die Proteine in Krebszellen bindet.

Zu den typischen Charakteristiken von Tumorzellen gehört nicht nur die fehlende Befähigung zur Apoptose (programmierter Zelltod), sondern ebenso das erhöhte Level an oxidativem Stress, welcher u. a. zur Oxidation von Aminosäuren innerhalb der Proteine (unabhängig von der Proteinklasse) führen kann. Dieser Oxidationsschritt kann genutzt werden, um die Proteine aus gesunden Zellen von denen in Krebszellen zu unterscheiden. Proteine mit oxidierten Aminosäuren können somit, unabhängig ob es sich dabei um enzymatische oder nicht-enzymatische Proteine handelt, direkt adressiert werden. Damit die Proteine von Tumorzellen proteasomal abgebaut werden, sind diese wiederum mit *hydrophobic tags* zu versehen, um von den Chaperonen als denaturiert erkannt und mit Ubiquitin markiert zu werden.

Zusammenfassend soll im Rahmen dieses Projektes das intrazelluläre Proteinlevel einer Krebszelle insoweit kontrolliert werden, dass ein lokales Defizit an lebenswichtigen Proteinen entsteht und die Tumorzelle nicht mehr lebensfähig ist.

Publikationen

WETZEL, S., WILK, W., CHAMMA, S., SPERL, B., ROTH, A. G., YEKTAOGLU, A., RENNER, S., BERG, T., ARENZ, C., GIANNIS, A., OPREA, T. I., RAUH, D., KAISER, M., and WALDMANN, H.: A scaffold tree merging strategy for prospective bioactivity annotation of gamma-pyrone. *Angew. Chem. Int. Ed.* 122/21, 3748–3752 (2010)

- KIRKEGAARD, T., ROTH, A. G., PETERSEN, N. H. T., MAHALKA, A. K., OLSEN, O. D., MOILANEN, I., ZYLICZ, A., KNUDSEN, J., SANDHOFF, K., ARENZ, C., KINNUNEN, P. K. J., NYLANDSTED, J., and JÄÄTTELÄ, M.: Hsp70 stabilizes lysosomes and reverts Niemann-Pick disease-associated lysosomal pathology. *Nature* *463*, 549–553 (2010)
- ROTH, A. G., REDMER, S., and ARENZ, C.: Development of carbohydrate-derived inhibitors of acid sphingomyelinase. *Bioorg. Med. Chem.* *18*, 939–944 (2010)
- ROTH, A. G., DRESCHER, D., YANG, Y., REDMER, S., UHLIG, S., and ARENZ, C.: Potent and selective inhibition of acid sphingomyelinase by bisphosphonates. *Angew. Chem. Int. Ed.* *48*, 7560–7563 (2009), *Angew. Chem.* *121*, 7697–7700 (2009)
- ROTH, A. G., REDMER, S., and ARENZ, C.: Potent inhibition of acid sphingomyelinase by phosphoinositide analogues. *ChemBioChem.* *10*, 2367–2374 (2009)

Dr. sc. Nadine K. Rühr

(LPDS 2009-37)

1979 geboren in Biberach/Riss. 1999–2005 Studium der Ökologie, Universität Duisburg-Essen. Diplomarbeit: „Die Auswirkung eines Höhengradienten auf die Diasporenproduktion und -qualität von *Polylepis incana* und *Polylepis pauti* im Páramo de Papallacta, Ecuador“. 2005–2009 Doktorandin, Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) Zürich (Schweiz). Doktorarbeit: “Soil respiration fluxes in a mixed mountain forest: environmental drivers and partitioning of component fluxes”. 2009 Postdoktorandin ETH Zürich (Schweiz). Tätigkeit:

Abschätzung der Bodenkohlenstoffsенke Schweizer Wälder im Auftrag des Schweizer Bundesamts für Umwelt. Von 2010 bis 2012 Leopoldina-Postdoc-Stipendiatin, Oregon State University (OR, USA). Seit März 2012 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Meteorologie und Klimaforschung des KIT (Karlsruher Institut für Technologie).



Projekt:

Kohlenstoff- und Wasserdynamik in semi-ariden Waldökosystemen des Pazifischen Nordwestens: Reaktion auf Trockenheit und Niederschlagsereignisse

Terrestrische Ökosysteme sind eine gigantische CO₂-Pumpe unseres Planeten. Jährlich entziehen sie der Atmosphäre eine beachtliche Menge des anthropogen emittierten Kohlendioxids und mildern damit den Anstieg des Treibhausgases CO₂ und somit den globalen Klimawandel. Diese Pufferfunktion der Ökosysteme könnte sich jedoch in der Zukunft schmälern, wenn Stressfaktoren wie Hitzewellen oder Trockenheit in Folge einer Veränderung des hydrologischen Kreislaufs weiter zunehmen und die CO₂-Aufnahmefähigkeit der Ökosysteme verringern. Bisher ist unser Wissen jedoch nicht ausreichend, um detaillierte Vorhersagen treffen zu können, wie sich eine Veränderung in der Wasserverfügbarkeit auf die Kohlenstoff- und Wasserbilanzen von Waldökosystemen auswirken wird. Dies liegt zum einen daran, dass Trockenheit oft nur sporadisch vorkommt, was eine Untersuchung erschwert, und dass zum anderen verschiedene Ökosystemprozesse – wie Respiration von Pflanzen und mikrobielle Zersetzung (CO₂-Quelle) – als auch die Photosynthese (CO₂-Senke) unterschiedlich wasserlimitiert sind. Das vorliegende Projekt versucht, einen Teil dieser Wissenslücken zu schließen, und untersucht den Einfluss der Wasserverfügbarkeit auf verschiedene Ökosystemprozesse wie Photosynthese, Respiration (Baum und Boden) und Transpiration (Verdunstung von Bäumen) in saisonal wasserlimitierten Waldökosystemen im Osten Oregons.

Den Kernpunkt der Studie bildet die Messung des CO₂- und H₂O-Austauschs zwischen Wald und Atmosphäre mit einer mikrometeorologischen Methode (Abb. 1). Damit können relativ leicht der Netto-CO₂-Fluss und die Gesamtverdunstung eines Ökosystems bestimmt werden. Photosynthese und Respiration können jedoch nur indirekt abgeschätzt werden. Um den Effekt von Wasserlimitierung auf unterschiedliche Prozesse im Ökosystem zu bestimmen, sind somit zusätzliche Messungen notwendig, wie z. B. Kammermessungen von Photosynthese und Respiration, als auch die Quantifizierung der Baumtranspiration und Wasserverfügbarkeit (Abb. 1).



Abb. 1 Das Untersuchungsgebiet, ein junger Pinienwald im Osten Oregons mit Messturm für den H_2O - und CO_2 -Austausch des Waldes sowie zur Bestimmung meteorologischer Variablen. Im Vordergrund ist ein Instrument zur CO_2 -Flussmessung (Respiration) des Bodens zu sehen. Der Baumstamm ist isoliert, um die temperaturempfindliche Wasserflussmessung im Baumxylem (= Transpiration) nicht zu stören.

In einem ersten Feldexperiment wurden die Reaktionen verschiedener Ökosystemprozesse unter natürlicher Sommertrockenheit und erhöhter Wasserverfügbarkeit (Bewässerung) in einem Pinienwald (*Pinus ponderosa*) untersucht (RUEHR et al. 2012). Die Ergebnisse zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen Kohlenstoff- und Wasserdynamik während der Sommertrockenheit. Bei einem Grenzwert von 50 % relativer Wasserverfügbarkeit nahmen Baumtranspiration, stomatäre Leitfähigkeit (Stomata sind kleine Poren auf dem Blatt, durch die der Gaswechsel erfolgt), Photosynthese als auch die Bodenrespiration (bestehend aus Wurzelrespiration und mikrobieller Zersetzung) deutlich ab. Heißes Wetter (hohes Sättigungsdampfdruckdefizit der Atmosphäre) führte auch bei den bewässerten Bäumen zu einer deutlichen Abnahme der Transpiration und Photosynthese. Da Pinien generell bei hohem Wasserverlust ihre Stomata schließen, konnte somit nur ein recht kleiner Effekt durch erhöhte Wasserverfügbarkeit auf die Photosyntheseleistung festgestellt werden. Die Wurzelrespiration der bewässerten Bäume blieb in etwa konstant, während die mikrobielle Respiration sich dagegen fast verdoppelte. Dies führte, eigentlich eher überraschend, zu einer geringeren Netto- CO_2 -Aufnahme unter erhöhter Wasserverfügbarkeit, da die mikrobielle Respiration viel stärker zunahm als die Photosyntheserate. Damit konnte eindeutig gezeigt werden, dass die unterschiedliche Wasserlimitierung von Baumprozessen und mikrobieller Zersetzung eine Schlüsselkomponente bei der Abschätzung der zukünftigen Kohlenstoffsenske von wasserlimitierten Waldökosystemen ist.

Im weiteren Verlauf des Projektes kommen Ökosystemmodelle zur Anwendung, die mit den experimentell gewonnenen Ergebnissen und vorhandenen langjährigen Messreihen ini-

tialisiert und getestet werden, um eine Abschätzung der Kohlenstoffsенke dieser semi-ariden Wälder unter zukünftigen Klimabedingungen zu machen.

Publikationen

- RUEHR, N. K., MARTIN, J. G., and LAW, B. E.: Effects of water availability on carbon and water exchange in a young ponderosa pine forest: Above- and belowground responses. *Agricultural and Forest Meteorology* 164, 136–148 (2012)
- ETZOLD, S., RUEHR, N. K., ZWEIFEL, R., DOBBERTIN, M., ZINGG, A., PLUESS, P., HÄSLER, R., EUGSTER, W., and BUCHMANN, N.: The carbon balance of two contrasting mountain forest ecosystems in Switzerland: similar annual trends, but seasonal differences. *Ecosystems* 14/8, 1289–1309 (2011)
- RUEHR, N. K., and BUCHMANN, N.: Soil respiration fluxes in a temperate mixed forest: seasonality and temperature sensitivities differ among microbial and root-rhizosphere respiration. *Tree Physiology* 30/2, 165–176 (2010)
- RUEHR, N. K., KNOHL, A., and BUCHMANN, N.: Environmental variables controlling soil respiration on diurnal, seasonal and annual time-scales in a mixed mountain forest in Switzerland. *Biogeochemistry* 98/1–3, 153–170 (2010)
- RUEHR, N. K., OFFERMANN, C. A., GESSLER, A., WINKLER, J. B., FERRIO, J. P., BUCHMANN, N., and BARNARD, R. L.: Drought effects on allocation of recent carbon: from beech leaves to soil CO₂ efflux. *New Phytologist* 184/4, 950–961 (2009)

Dr. rer. nat. Felix Rüting

(LPDS 2009-52)

Geboren 1981. 2007 Abschluss des Physik-Studiums an der Carl-von-Ossietzky-Universität Oldenburg mit einer Diplomarbeit zur Theorie des Nahfeldwärmetransports. Im Juni 2010 Promotion unter Betreuung von Martin HOLTHAUS mit der Arbeit über „Elektromagnetische Nahfelder: Wärmetransport und plasmonische Wellenleiter“. Seit 2011 Mitglied der Nanophotonik-Gruppe von F. J. GARCIA-VIDAL an der Universidad Autonoma de Madrid (Spanien) mit Unterstützung durch ein Leopoldina-Postdoc-Stipendium.



Projekt:

Theoretische Nanophotonik: Plasmonik und Lokalisierungseffekte

Gegenstand der bisherigen Arbeiten innerhalb dieses Projektes ist die Lokalisierung von Oberflächenplasmonen in ungeordneten Medien, wobei auf Methoden aus der Plasmonik und der Physik der Wellenpropagation in ungeordneten Medien zurückgegriffen wird.

In der Plasmonik werden mithilfe von Oberflächenplasmonen (SPPs) die Propagation und Eigenschaften von elektromagnetischen Wellen auf Längenskalen von einigen zehn Nanometern und damit deutlich unterhalb der Wellenlänge der Anregung kontrolliert. Dabei sind Oberflächenplasmonen elektromagnetische Wellen, die z. B. an Metall-Dielektrikum-Grenzschichten, also etwa an der Grenzschicht zwischen einem Metall und Luft, auftreten, und durch die Wechselwirkung des elektromagnetischen Feldes mit den freien Elektronen des Metalls entstehen.

Ein wichtiges Phänomen in der Wellenpropagation durch ungeordnete Medien ist die exponentielle Unterdrückung der Wellenpropagation durch das Medium, sobald die Unordnung einen kritischen Wert überschreitet; dies wird als Anderson-Lokalisierung bezeichnet. Dabei treten typischerweise auch Regionen extrem erhöhter Intensität auf, sogenannte Hotspots.

Da es sich bei Oberflächenplasmonen um elektromagnetische Wellen handelt, sollten die erwähnten Lokalisierungsphänomene auch mithilfe von SPPs beobachtbar sein; und in der Tat existieren auch Arbeiten zur Lokalisierung von SPPs. Das Ziel unserer bisherigen Arbeiten ist es aber, Systeme zu entwickeln, die nicht nur erlauben, die Lokalisierung zu beobachten, sondern in denen die Unordnung kontrollierbar ist, so dass die Phänomene beim Design neuer Bauelemente gezielt genutzt werden können. So könnten etwa kontrolliert erzeugte Hotspots und die dort auftretenden hohen Feldintensitäten dazu dienen, die Materie-Feld-Wechselwirkung zu erhöhen.

Ketten aus metallischen Nanopartikeln sind das erste von uns untersuchte System. Hier kann die Unordnung sowohl durch Deformation als auch durch räumlichen Versatz der einzelnen Partikel eingebracht werden. Dabei zeigen sich für die unterschiedlichen Arten der Unordnung sowohl qualitativ als auch quantitativ unterschiedliche Modifikationen des Transports durch die Kette, die durch die räumliche Struktur der Felder erklärt werden können. Dabei ist für geeignete Parameter die, für Anderson-Lokalisierung typische, exponentielle

Unterdrückung beobachtbar. Eine ausführliche Diskussion der Ergebnisse für diese Systeme können der ersten der unten aufgeführten Publikationen entnommen werden.

Als zweites System haben wir *Dielectric Loaded Waveguides* (DLW) mit zusätzlichen Streuern verwendet. Diese DLW bestehen aus einem dielektrischen Wellenleiter (typischerweise mit einer Höhe und Breite von einigen hundert Nanometern) auf einer Metalloberfläche. Für geeignete Parameter zeigen DLW relativ große SPP-Propagationslängen (bis zu hundert Mikrometer), so dass DLW geeignete Systeme sind, um Lokalisierungseffekte zu beobachten, da diese auf Interferenz vielfach-gestreuter Wellen beruhen. Des Weiteren kann die Propagation der SPPs in diesen Wellenleiter mithilfe eines effektiven eindimensionalen Modells beschrieben werden. Dies ist vorteilhaft, da in einer Dimension die Wellenpropagation durch ungeordnete Medien gut verstanden ist. In diesem System haben wir die Unordnung durch die Positionierung der Streuer erzeugt, wobei die Streuer durch eine Variation des Brechungsindex des Dielektrikums realisiert wurden. Eine Skizze der verwendeten Geometrie ist im Teil (A) der Abbildung 1 zu sehen. Auch für diese Wellenleiter konnten wir lokalisiertes Verhalten beobachten. Darüber hinaus zeigen diese Systeme auch sogenannte *necklace-states*. Dies sind nicht lokalisierte Zustände innerhalb des lokalisierten Regimes.

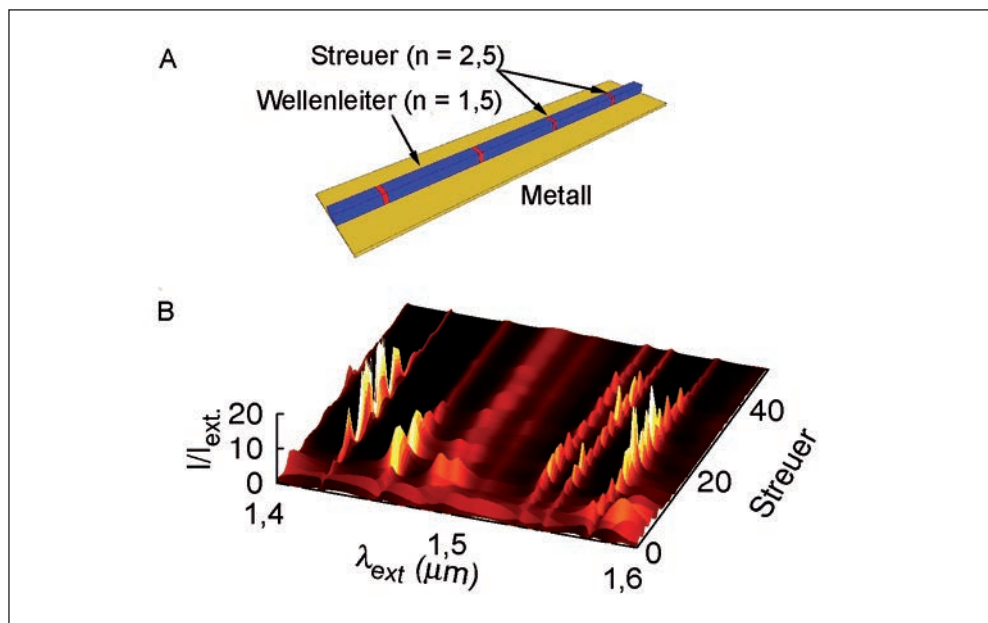


Abb. 1 Skizze des Wellenleiters (DLW) mit zusätzlichen Streuern (A) und Intensitätsverteilung entlang des DLW für unterschiedliche Wellenlängen (B)

Der Teil (B) der Abbildung 1 verdeutlicht die qualitativ unterschiedlichen Moden dieser Systeme. In der Abbildung ist die Intensitätsverteilung entlang eines Wellenleiters, der 50 Streuer enthält, für unterschiedliche Wellenlängen der Anregung gezeigt (Rechnung ohne Dämpfung, für weitere Ergebnisse und eine Diskussion der Verluste siehe die zweite Publikation). Bei Anregung einer Einfachresonanz besitzt die Intensitätsverteilung ein räumlich begrenztes Maximum (Hotspot). Während im *necklace-state*, dieser tritt für eine anregende Wellenlänge

von etwa 1,484 Mikrometer auf und besteht aus der Überlagerung zweier Resonanzen, eine homogenere Intensitätsverteilung entlang des DLW vorliegt.

In Zukunft werden wir, neben einer Fortführung der oben skizzierten Arbeiten, verstärkt Fragestellungen der Plasmonik mit optisch aktiven Medien bearbeiten.

Publikationen

RÜTING, F.: Plasmons in disordered nanoparticle chains: Localization and transport. *Phys. Rev. B* *83*, 115447 (2011)

RÜTING, F., HUIDOBRO, P. A., and GARCIA-VIDAL, F. J.: Emergence of Anderson localization in plasmonic waveguides. *Opt. Lett.* *36*, 4341–4343 (2011)

Dr. rer. nat.
Philipp Erik Schneggenburger

(LPDS 2009-38)



Philipp E. SCHNEGGENBURGER was born in Kassel in 1980 and studied chemistry at the Humboldt University of Berlin and the Georg-August University Göttingen from 2001 to 2006. He obtained his diploma in 2006 from Göttingen University and completed his Ph.D. studies: “Synthesis, Organization and Structural Studies of Peptide Motifs Interacting with Membrane Systems” with Prof. U. DIEDERICHSEN in 2010. During his Ph.D. studies he was enrolled in the International Max-Planck Research School “Physics of Biological and Complex Systems” (IMPRS-pbcs) and a project staff member of the Collaborative Research Council (SFB 803) “Functionality Controlled by Organization in and between Membranes” (Project A1). Beginning in 2010 he took a post-doctoral position with Prof. B. IMPERIALI at the Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Cambridge (MA, USA) funded by the German National Academy – Leopoldina.

Project:

Function of Conserved Polyprenols and their Impact on Protein Interaction in the Membrane Associated *N*-linked Protein Glycosylation Pathway

Linear polyisoprenols have evolved among the three domains of life and represent a highly conserved class of prevalent substrates for a variety of cellular processes (JONES et al. 2009). In prokaryotes undecaprenol (UND) is the most common form that is associated with the biosynthesis pathways of O-antigens, capsular polysaccharides, peptidoglycans and teichoic acid. While the latter along with protein glycosylation are involved in bacterial pathogenesis and microbial survival, in eukaryotes glycan transfer to protein side chains is a critical modification in all aspects of cellular development and homeostasis (VARKI 1993, LENNARZ and SCHER 1972). All steps of glycan assembly comprise the enzymatic conversions of polyprenol-linked substrates by a multi-enzyme machinery, which is associated with lipid bilayers of organelles or the cellular membrane (SZYMANSKI et al. 1999). The lack of studies that address the interplay between the isoprenoid substrates, the processing proteins and the embedding membrane matrix is the predominant reason for the poor understanding of the co- and posttranslational processes of protein glycosylation (pgl) and for the hurdle in targeting and mitigating associated diseases. Limited access to polyprenol-linked substrates and the poor expression and manageability of the involved membrane proteins make these approaches experimentally challenging.

The *N*-linked glycosylation pathway of microbial pathogen *C. jejuni* (Fig. 1) is representative of a broad variety of glycan assembly processes and provides a more tractable system for detailed biochemical and biophysical analysis than the dolichol (dol) based eukaryotic pgl pathways (SZYMANSKI et al. 1999). For example, phase 1 of the *C. jejuni* pathway comprises five enzymes which act sequentially to afford an undecaprenyl-diphosphate linked heptasaccharide donor for the glycosylation reaction, while in eukaryotes a tetradecasaccha-

ride is assembled. Additionally, in *C. jejuni* the glycan transfer to the asparagine side chain (phase 2) is catalyzed by a monomeric integral membrane OTase (PglB), in contrast to a heterooctameric OTase in *S. cerevisiae*.

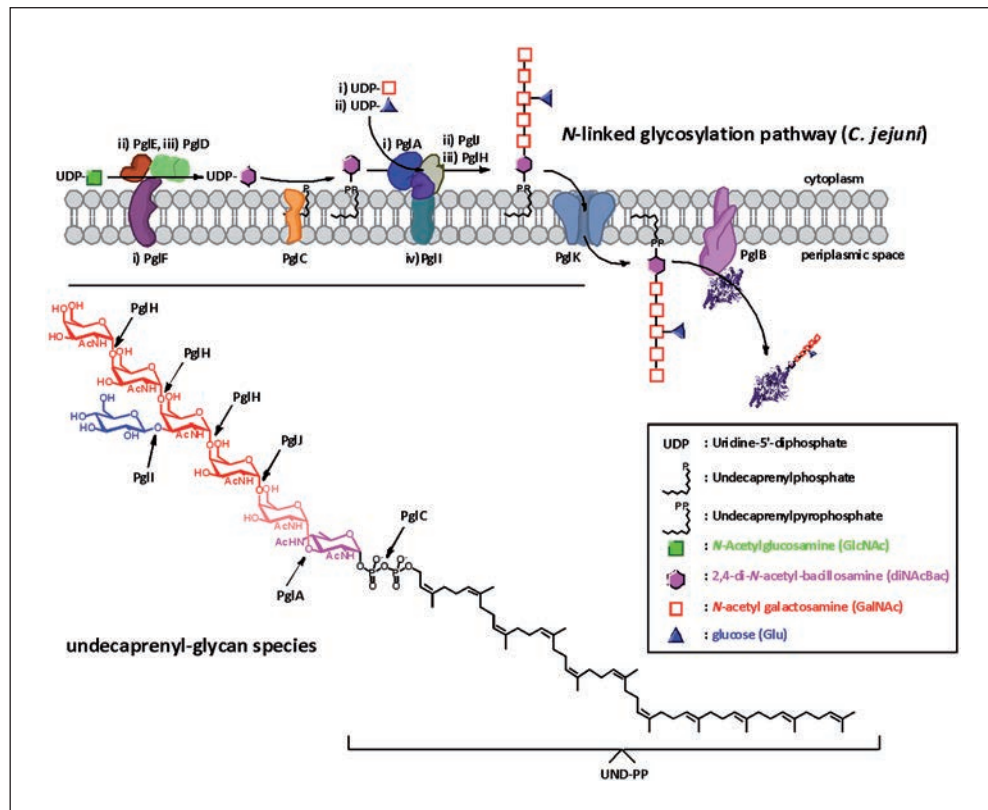


Fig. 1 Schematic of the *N*-linked glycosylation pathway in *C. jejuni* (Top) and the respective assembled UND-PP-glycan species (bottom).

N-linked glycosylation in *C. jejuni* is initialized on the cytoplasmic side of the inner membrane by bioconversion of UDP activated 2-*N*-acetyl glucosamine (UDP-GlcNAc) to the unique UDP-2,4-di-*N*-acetyl bacillosamine (diNAcBac) by the three phase 1 enzymes: PglF – a presumably integral NAD⁺-dependent dehydratase, PglE – a soluble glutamic acid/pyridoxal-dependent aminotransferase and PglD – a likewise soluble homotrimeric acetyl-CoA-dependent acetyltransferase. Phase 2 of the pathway involves the transfer of diNAcBac to membrane bound undecaprenyl-phosphate (UNDP) by the integral membrane protein PglC creating pyrophosphate coupled diNAcBac (UND-PP-diNAcBac), followed by elongation of the glycan by four additional enzymes: PglA, PglJ, PglH and PglI. The nascent glycan is flipped to the periplasmic space by an ABC-transporter (PglK) before transfer to the -D/EXNXS/T- recognition sequon of the acceptor protein is induced by the transmembrane protein PglB.

The functional transfer of the complete *N*-linked glycosylation system to *E. coli* by relocating the *C. jejuni* glycosylation locus and the surface protein encoding genes enabled the heterologous overexpression of all pgl proteins (WACKER et al. 2002). Chemical and chemo-

enzymatic approaches now provide sufficient access to sugar and glycan substrates, and conditions to maintain *in vitro* protein activity have been identified (GLOVER et al. 2005). Tailored assays allow for monitoring the reaction rates of involved biotransformations, therefore, the pgl pathway had become biochemically accessible and fully traceable (CHEN et al. 2007, MORRISON et al. 2010, WEERAPANA et al. 2006).

While up to now *in vitro* studies addressing *N*-linked glycosylation or other membrane bound pathways often rely on biochemical analysis of detergent solubilized sample mixtures, biophysical approaches that address the function and specificity of polyisoprene carriers in a lipid environment usually lack the interacting proteins and apply only truncated versions or precursors of the actual enzyme substrates, although they often carry significantly different properties. Eukaryotic dolichol for example has been extensively studied and is assumed to be located between the two leaflets of a lipid bilayer membrane while there is little information on the active substrate dolichol phosphate (dolP) that adopts an entirely different organization within the lipid bilayer with its phosphate moiety pointing towards the lipid head group interface (KNUDSEN and TROY 1989). Furthermore, it has been proposed that there is a specific recognition between enzymes that are associated with glycan assembly and the polyprenol moiety of the substrate; this becomes more apparent in the context that individual enzymes that use polyprenylphosphate linked substrates have a strong preference for the native polyprenol membrane anchor of the organism in which they are found. Several biophysical studies of polyisoprenes in membrane model systems suggest that this class of compounds destabilizes the membrane, increases its permeability and induces non-lamellar structures like hexagonal phases (H_{II}) that could play a role in allocation of soluble proteins to the membrane surface (KNUDSEN and TROY 1989, WANG et al. 2008, CHOJNACKI and DALLNER 1988, VALTERSSON et al. 1985). This theory is even more convincing since dolichol has been proven to enhance membrane fusion and fluidity and exert an effect on lipid bilayers that in mammalian cells is ascribed to fusion pore forming and “gap filling” cholesterol.

Despite these many interesting findings there has not yet been a comprehensive study that combines all essential pieces in the process of *N*-linked protein glycosylation: the pgl enzymes, the glycan substrates and the lipid bilayer environment. Only this combination will allow elucidation of the functional aspects of polyprenylphosphate moieties beyond their role as a membrane anchor.

With all the pieces in place to face such challenges, it is our goal to establish a more sophisticated, native-like membrane model system that is compatible with protein reconstitution and biochemical assaying as applied in analysis of the pgl pathway. For this approach we use phospholipid bilayer Nanodiscs that provide lipid compositions comparable to bacterial membranes and allow for drawing a more correct picture of nature while providing the advantages of a controllable *in vitro* environment (RITCHIE et al. 2009). First pgl proteins and substrates were incorporated within lipid Nanodiscs with the scope to evaluate if the pathway proteins act sequentially on Und-P and the following glycan substrates or if a membrane anchored multienzyme complex is assembled at the membrane surface *via* protein-protein interactions processing the substrate from one protein-bound-state to the following. This picture appears more likely since the abundance of polyisoprene carriers in the cell membrane is only about 0.1 %, although the actual abundance might be considerably higher in particular membrane regions such as the ER membrane or the inner leaflet of the bacterial plasma membrane (KRAG 1998).

The actual studies address protein interaction within the Nanodisc as well as concerted activity of reconstituted proteins with their substrate bound to the lipid disc. Changes in activity as a function of polyisoprene presence and lipid bilayer parameters are studied along

with the impact of polyisoprene reconstitution on protein allocation to the membrane and compartmentalization within the membrane plane.

References

- CHEN, M. M., WEERAPANA, E., CIEPICHAL, E., STUPAK, J., REID, C. W., ŚWIEŻEWSKA, E., and IMPERIALI, B.: Polyisoprenol specificity in the *Campylobacter jejuni* N-linked glycosylation pathway. *Biochemistry* 46, 14342–14348 (2007)
- GLOVER, K. J., WEERAPANA, E., and IMPERIALI, B.: In vitro assembly of the undecaprenylpyrophosphate-linked heptasaccharide for prokaryotic N-linked glycosylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 14255–14259 (2005)
- JONES, M. B., ROSENBERG, J. N., BETENBAUGH, M. J., and KRAG, S. S.: Structure and synthesis of polyisoprenoids used in N-glycosylation across the three domains of life. *Biochim. Biophys. Acta* 1790, 485–494 (2009)
- KNUDSEN, M. J., and TROY, F. A.: Nuclear magnetic resonance studies of polyisoprenols in model membranes. *Chem. Phys. Lipids* 51, 205–212 (1989)
- KRAG, S. S.: The importance of being dolichol. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 243, 1–5 (1998)
- LENNARZ, W. J., and SCHER, M. G.: Metabolism and function of polyisoprenol sugar intermediates in membrane-associated reactions. *Biochim. Biophys. Acta* 265, 417–441 (1972)
- MORRISON, J. P., TROUTMAN, J. M., and IMPERIALI, B.: Development of a multicomponent kinetic assay of the early enzymes in the *Campylobacter jejuni* N-linked glycosylation pathway. *Bioorg. Med. Chem.* 18, 8167–8171 (2010)
- RITCHE, T. K., GRINKOVA, Y. V., BAYBURT, T. H., DENISOV, I. G., ZOLNERCIKS, J. K., ATKINS, W. M., and SLIGAR, S. G.: Chapter 11 – Reconstitution of membrane proteins in phospholipid bilayer nanodiscs. *Meth. Enzym.* 464, 211–231 (2009)
- SZYMANSKI, C. M., YAO, R., EWING, C. P., TRUST, T. J., and GUERRY, P.: Evidence for a system of general protein glycosylation in *Campylobacter jejuni*. *Mol. Microbiol.* 32, 1022–1030 (1999)
- VALTERSSON, C., DULIN, G. VON, VERKLEI, A. J., CHOJNACKI, T., KRUIJFF, D. D., and DALLNER, G.: The influence of dolichol, dolichol esters, and dolichyl phosphate on phospholipid polymorphism and fluidity in model membranes. *J. Biol. Chem.* 260, 2742–2751 (1985)
- VARKI, A.: Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct. *Glycobiology* 3, 97–130 (1993)
- WACKER, M., LINTON, D., HITCHEN, P. G., NITA-LAZAR, M., HASLAM, S. M., NORTH, S. J., PANICO, M., MORRIS, H. R., DELL, A., WREN, B. W., and AEBI, M.: N-linked glycosylation in *Campylobacter jejuni* and its functional transfer into *E. coli*. *Science* 298, 1790–1793 (2002)
- WEERAPANA, E., GLOVER, K. J., CHEN, M. M., and IMPERIALI, B.: Investigating bacterial N-linked glycosylation: synthesis and glycosyl acceptor activity of the undecaprenyl pyrophosphate-linked bacillosamine. *J. Amer. Chem. Soc.* 127, 13766–13767 (2006)
- WANG, X., MANSOURIAN, A. R., and QUINN, P. J.: The effect of dolichol on the structure and phase behaviour of phospholipid model membranes. *Mol. Membr. Biol.* 25, 547–556 (2008)

Publications

- SCHNEGGENBURGER, P. E., BEERLINK, A., WEINHAUSEN, B., SALDITT, T., and DIEDERICHSEN, U.: Peptide-model helices in lipid membranes – Insertion, positioning and lipid response on aggregation studied by X-Ray scattering. *Eur. Biophys. J.* 40, 417–436 (2011)
- SCHNEGGENBURGER, P. E., MÜLLAR, S., WORBS, B., STEINEM, C., and DIEDERICHSEN, U.: Molecular recognition at the membrane-water interface: Controlling integral peptide helices by off-membrane nucleobase pairing. *J. Amer. Chem. Soc.* 132, 8020–8028 (2010)

Dr. rer. nat. Marc Schneider

(LPDS 2009-30)

Born 1981. 10/2001–9/2004 Bachelor in Molecular Science, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg. 10/2004–9/2005 Master course in Molecular Biology, International Max-Planck Research School, Georg-August University Goettingen–International Max-Planck Research School Fellowship. 10/2005–12/2009 Ph.D. thesis: “Investigations on structural and functional requirements for the formation of human pre-catalytic spliceosomes”, Max-Planck Institute of Biophysical Chemistry, Department of Cellular Biochemistry, Goettingen (Prof. Reinhard LÜHRMANN). 7/2010–12/2010 EMBO Postdoc Fellowship. From 1/2011–2/2012 Research Associate (Postdoc) at the Gurdon Institute Cambridge (UK) in the group of Prof. Tony KOUZARIDES with a fellowship of the Leopoldina – German Academy for Sciences. Since 3/2012 Researcher at Bayer AG.



Project:

Characterization of RNA-Chromatin Interactions

Epigenetic processes play a crucial role in multicellular organisms, like humans. They are responsible for inheriting cellular information without affecting the DNA sequence and key players in cell differentiation and cancer development. Recent experiments suggest that RNA plays an important role in epigenetic events.

Initially RNA was mainly viewed as a passive molecule, which transports information from the DNA to the ribosomes. Tom CECH challenged this idea, when he demonstrated that RNAs can also act as enzymes, the so-called ribozymes. A central role for RNA molecules in translation was supported by the crystal structure of the ribosome. With the discovery of the RNAi pathway, the regulatory role of small RNAs was demonstrated, once more illustrating the versatile role of RNA molecules. RNA can no longer be viewed as a passive molecule, but was found to be actively involved in a number of essential cellular processes.

There is increasing evidence for a relationship between non-coding RNAs (ncRNAs) and chromatin in mammals. ncRNAs are endogenous RNAs, which are not translated into proteins, but exert a function themselves. Among those ncRNAs are the 24–29 nt long piwi-interacting RNAs, which are expressed during germ cell development and are involved in the silencing of retrotransposons. Furthermore, several kilobase pair long ncRNAs have been identified to be involved in dosage compensation of the second female X chromosome and imprinting. Interestingly, recent experiments with ncRNAs have demonstrated that some of them are associated with chromatin modifying enzymes. The AIR ncRNA was shown to bind to the H3K9 methyltransferase G9a and target this protein to a specific locus. The HOTAIR ncRNA, which is involved in silencing of the HOX cluster as well as the Xist RNA recruit both the polycomb repressive complex 2 (PRC2). Yet most of these phenomena are only present in certain cell types or at certain developmental stages and their molecular mechanism remains poorly understood.

I would like to gain mechanistic insights into how ncRNAs affect chromatin structures and modifications. I therefore would like to focus initially on HP1 and how ncRNAs can affect its localization and interactions with other proteins. HP1 cannot only bind to methylated H3K9, but also shows RNA-binding activity. It further seems that this RNA-binding activity is required for the recruitment of HP1 to the peri-centromeric heterochromatin in humans. My project will focus on the investigation of the HP1-RNA interaction and its consequences. I will address this question by taking various approaches. Initially, the length of the RNAs co-immunoprecipitated with HP1 will be determined. Subsequently, deep sequencing approaches can be used to identify the respective RNA sequences. The binding of candidate ncRNAs will be validated independently. Furthermore, it is our aim to develop a novel approach to localize the binding site of ncRNAs to chromatin.

Thereafter, I would like to characterise the effects of RNA binding to HP1. This would entail, first, determining the effects of RNA depletion on the interactions of HP1 with other proteins. I would like to combine co-immunoprecipitation (co-IP) and pulldown assays with quantitative mass spectrometry (MS) to identify factors that interact with HP1 in an RNA-dependent manner. The interaction of candidate proteins with the RNA and/or HP1 will be tested independently. RNAi knockdown experiments will allow me to assess the effect of depletion of candidate proteins on the nuclear HP1 distribution *in vivo*. Recombinant expression and pulldown experiments will be used to confirm direct protein-protein or protein-RNA interactions *in vivo* and *in vitro*. Finally, it will also be of interest to find out whether the RNA influences the binding of HP1 to H3K9-methylated histone tails. These results should allow us to understand better how RNAs influence the formation of heterochromatin through binding to HP1, which is an important gene-silencing mechanism.

Publications

- SCHNEIDER, M., WILL, C. L., ANOKHINA, M., URLAUB, H., TAZI, J., and LÜHRMANN, R.: Cross-exon complexes contain the U4/U6.U5 tri-snRNP and can be directly converted into a B-like spliceosomal complex. *Mol. Cell* 38/2, 223–235 (2010)
- SCHNEIDER, M., HSIAO, H., GIET, R., WILL, C. L., URLAUB, H., and LÜHRMANN, R.: Human Prp4 kinase is required for stable tri-snRNP association during spliceosomal B complex formation. *Nature Struct. Mol. Biol.* 17/2, 216–221 (2010)
- LEMM, I., GIRARD, C., KUHN, A. N., WATKINS, N. J., SCHNEIDER, M., BORDONNE, R., and LÜHRMANN, R.: Ongoing U snRNP biogenesis is required for the integrity of Cajal bodies. *MBC* 17, 3221–3231 (2006)

Dr. rer. nat. Frank Schreiber

(LPDS 2009-42)

Born in 1980. 2000–2004 Study of Biotechnology, University of Applied Sciences Berlin. 2004–2006 M.Sc.-Study in Marine Microbiology, University of Bremen. 4/2006–7/2009 Scientific associate, Max-Planck Institute for Marine Microbiology, Bremen. 7/2009 doctorate at the University of Bremen. 8/2009–6/2010 Postdoc, Max-Planck Institute for Marine Microbiology, Bremen. 1/2011–4/2012 Leopoldina Postdoc-Fellow in the Group of Prof. ACKERMANN (Molecular Microbial Ecology, Department of Environmental Sciences), ETH Zürich and Eawag – Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology (Switzerland).



Project:

Biological Function and Evolution of Phenotypic Noise in N₂-Fixation on the Single-Cell Level

The emerging field of single-cell microbiology revealed substantial levels of phenotypic variation between genetically identical microbes that live in homogeneous environments. Such phenotypic noise is a consequence of stochastic molecular processes during gene expression and cell division. Here, I ask whether phenotypic noise allows organisms to cope with environmental fluctuations, in situations where gene regulation through signal transduction fails. My proposal focuses on phenotypic noise in N₂-fixation, because recent mass spectrometric studies on the single-cell level with a nanometer-focused ion beam (nanoSIMS) showed substantial levels of phenotypic noise in this trait. I propose a combination of time-lapse microscopy, nanoSIMS and experimental evolution with the model system *Klebsiella pneumoniae* to investigate the biological significance of this noise. A first experiment investigates whether single cells of a subpopulation that actively fix N₂ in the presence of NH₄⁺ have a growth advantage if NH₄⁺ is suddenly depleted. A second, evolutionary experiment directly investigates possible adaptive functions of phenotypic noise. The proposed experiments aims at providing the first direct evidence of the adaptive nature of phenotypic noise in a central metabolic pathway that is of biogeochemical importance, and will provide important insights into how stochastic molecular processes promote cellular decision making in fluctuating environments.

Publications

- SCHREIBER, F., STIEF, P., GIESEKE, A., HEISTERKAMP, I. M., VERSTRAETE, W., DE BEER, D., and STOODLEY, P.: Denitrification in human dental plaque. *BMC Biology* 8/24 (2010)
- ETTWIG, K. F., BUTLER, M. K., LE PASLIER, E., PELLETIER, E., MANGENOT S., KUYPERS, M. M. M., SCHREIBER, F., DUTILH, B. E., ZEDELIOUS, J., DE BEER, D., GLOERICH, J., WESSELS, H. J. C. T., VAN ALEN, T., LUESKEN, F., WU, M. L., VAN DE PAS-SCHOONEN, K. T., OP DEN CAMP, H. J. M., JANSSEN-MEGENS, E. M., FRANCOIJS, K.-J., STUNNENBERG, H., WEISSENBACH, J., JETTEN, M. S. M., and STROUS, M.: Nitrite-driven anaerobic methane oxidation by oxygenic bacteria. *Nature* 464, 543–548 (2010)
- SCHREIBER, F., LOEFFLER, B., POLERECKY, L., KUYPERS, M. M. M., and DE BEER, D.: Mechanisms of transient nitric oxide and nitrous oxide production in a complex biofilm. *ISME Journal* 3/11, 1301–1313 (2009)

Dr. med. Christian Schulz

(LPDS 2009-31)

Geboren 1976. 1995–2001 Studium der Humanmedizin, Goethe-Universität Frankfurt (Main). 1998–2001 Experimentelle Doktorarbeit am Institut für Kardiovaskuläre Physiologie, Goethe-Universität Frankfurt (Main) (Betreuung Prof. FLEMING). 2002–2010 Assistenzarzt am Deutschen Herzzentrum, Technische Universität München. Ab 2002 wissenschaftlicher Mitarbeiter und ab 2008 stellvertretender Arbeitsgruppenleiter, Experimentelle Kardiologie, TU München. 2005 Young Investigator Award of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH, Sydney). 2008 Young Investigator Award “Vascular Research” of the German Society on Thrombosis and Haemostasis (GTH, Wiesbaden). 3/2010 Facharzt für Innere Medizin. Seit 5/2010 Leopoldina-Stipendiat am Centre for Molecular and Cellular Biology of Inflammation, King’s College, London (UK).



Projekt:

Mechanismen der Entstehung, Migration und Rekrutierung von Leukozyten

Makrophagen und dendritische Zellen sind zentrale Bestandteile der zellulären Immunität. Ein großer Teil von ihnen, vor allem dendritische Zellen und Monozyten, stammen von hämatopoietischen Stammzellen. Sie haben eine kurze Lebensdauer und werden kontinuierlich über Vorläuferzellen neu gebildet, zudem können sie experimentell durch Knochenmarkstransplantation ersetzt werden. Dies gilt jedoch nicht für gewebständige Makrophagen. Nach neuen Erkenntnissen sind diese Zellen in der Lage, Vorort im Gewebe zu proliferieren. Knochenmarkstransfer oder Parabiose (im Tiermodell) führen interessanterweise nicht zu einem Austausch dieser gewebständigen Zellen. Ihre Entwicklung und Homöostase ist daher nicht geklärt. Auch haben diese Zellen möglicherweise eine differentielle Bedeutung in Entzündungsprozessen im Vergleich zu zirkulierenden Blutzellen.

Früh in der embryonalen Entwicklung (7.–8. Embryonaltag [E7–E8] der Maus) werden erste Makrophagen und kernhaltige rote Blutkörperchen außerhalb des Embryos in Blutinseln des Dottersacks gebildet. Hämatopoietische Stammzellen, der Ursprung des hämatopoietischen Systems des adulten Organismus, erscheinen zuerst im hämogenen Endothel der Aorto-Gonado-Mesonephros (AGM)-Region (E10,5 im Mausembryo), und migrieren in die fetale Leber, wo sie expandieren und differenzieren (E12,5 bis E15). Stammzellabhängige kernlose Erythrozyten ersetzen dann kontinuierlich ihre im Dottersack gebildeten Vorläuferzellen. Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass Mikroglia – gewebständige Makrophagen im Gehirn – aus Vorläuferzellen gebildet werden, die vor der Entstehung von Stammzellen in der Embryonalentwicklung vorhanden sind.

In einem laufenden Projekt untersuchen wir derzeit die Herkunft, Entwicklung und Bedeutung von Makrophagen und Monozyten in kardiovaskulären Geweben (Gefäße, Herz) und anderen Organen (Lunge, Niere, Milz, Pankreas, Leber, Gehirn) sowie deren genetische Beziehung zu hämatopoietischen Stammzellen und Vorläuferzellen aus dem extraembryonalen

Dottersack. Eine gemeinsame, möglicherweise stammzellunabhängige Herkunft gewebständiger Makrophagen hätte eine potentielle physiologische und pathophysiologische Relevanz. Darüber hinaus könnten sich Konsequenzen für therapeutische Strategien in chronisch-entzündlichen Erkrankungen (z. B. Atherosklerose) ergeben.

Publikationen

- SCHULZ, C., GOMEZ PERDIGUERO, E., CHORRO, L., SZABO-ROGERS, H., CAGNARD, N., KIERDORF, K., PRINZ, M., WU, B., JACOBSEN, S. E., POLLARD, J. W., FRAMPTON, J., LIU, K. J., and GEISSMANN, F.: A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells. *Science* 336/6077, 86–90 (2012)
- STOLLA, M., PELISEK, J., BRÜHL, M. L. VON, SCHÄFER, A., BAROCKE, V., HEIDER, P., LORENZ, M., TIRNICERIU, A., STEINHART, A., BAUERSACHS, J., BRAY, P. F., MASSBERG, S., and SCHULZ, C.: Fractalkine is expressed in early and advanced atherosclerotic lesions and supports monocyte recruitment via CX3CR1. *PLoS One*. 7(8):e43572. doi: 10.1371/journal.pone.0043572 (2012)
- SCHULZ, C., BRÜHL, M. L. VON, BAROCKE, V., CULLEN, P., MAYER, K., OKROJEK, R., STEINHART, A., AHMAD, Z., KREMMER, E., NIESWANDT, B., FRAMPTON, J., MASSBERG, S., and SCHMIDT, R.: EMMPRIN (CD147/basigin) mediates platelet-monocyte interactions in vivo and augments monocyte recruitment to the vascular wall. *J. Thromb. Haemost.* 9/5, 1007–1019 (2011)
- SCHULZ, C., LEUSCHEN, N. V., FRÖHLICH, T., LORENZ, M., PFEILER, S., GLEISSNER, C. A., KREMMER, E., KESSLER, M., KHANDOGA, A. G., ENGELMANN, B., LEY, K., MASSBERG, S., and ARNOLD, G. J.: Identification of novel downstream targets of platelet glycoprotein VI activation by differential proteome analysis: implications for thrombus formation. *Blood* 115/20, 4102–4110 (2010)

Dr. rer. nat. Sebastian Seiffert

(BMBF LPD 9901/8-186)

Born 1979. 12/2007 Ph.D. thesis: “Structure and Tracer Dynamics in Polyacrylamide Gels”, Clausthal University of Technology. 1/2008–12/2008 Postdoc research on structure and dynamics in polymer networks in W. OPPERMANN’s group, Clausthal University of Technology. 1/2009–12/2010 Postdoc research on responsive polymer microgels in D. A. WEITZ’s group, Harvard University, Cambridge (MA, USA) with a Leopoldina Fellowship. Since 1/2011 Leader of a junior research group “Supramolecular Polymer Gels”, Helmholtz Zentrum Berlin and Freie Universität Berlin.



Project:

Smart Microgels Tailored by Droplet-Based Microfluidics

Stimuli-responsive or “smart” microgels are micrometer-sized polymer gel particles that are able to swell or shrink in response to changes in their surrounding. It is this responsiveness which makes them attractive for many applications, including those as smart microcapsules, sensors, actuators, and delivery systems. These valuable materials can be produced with exquisite control through the use of droplet-based microfluidics. This is a technique that allows micrometer-sized fluid droplets to be formed with exquisite control and precision, achieved by controlled flow of immiscible fluids in micrometer-scale channels. These uniform and monodisperse microdroplets can then serve as templates to synthesize microgel particles. By this means, the size, shape, and monodispersity of the microgels can be controlled by controlling the size, shape, and monodispersity of the pre-microgel droplets.

To extend this control on microgel synthesis towards precisely controlling the material properties of the microgels, the present postdoctoral project was aiming to combine droplet-based microfluidic templating with the use of functional, macromolecular precursor polymers. This approach separates the polymer synthesis from the particle gelation and allows each to be controlled independently. In addition, it allows complex particle morphologies such as hollow, anisotropic, or multi-layered microgels to be formed for applications such as the encapsulation and controlled release of active payloads. Some of these structures are shown below. The use of droplet microfluidic particle templating can also serve to form microgels that are complexed with additives such as magnetic materials or living cells, which provides promising means to fabricate functional gel scaffolds for tissue engineering applications.

In addition to their utility for encapsulation purposes, stimuli-responsive microgels can also serve as model systems to explore how changes in particle stiffness and size affect the thermodynamics and elasticity in strongly compressed colloidal and non-colloidal particulate systems. While it is known that in dilute solution, the dynamics of microgels is strongly dependent on the particle size, it is unclear to what extent the dynamics of microgel systems is determined by the microgel size if the system is densely packed. A droplet-based microfluidic approach readily serves to answer this question: with microfluidics, large quantities of uni-

form microgel particles can be formed and then be used to prepare densely packed microgel systems that consist of particles with strongly varying size, either exhibiting colloidal-scale or granular-scale particle dimensions. Studying the isotropic compressibility and shear elasticity of these systems shows that if a sufficient compression eliminates non-affine particle motion, the data obtained from colloidal-scale and granular-scale particles collapse on the same, macrogel-type master-curves and show a universal scaling independent of the particle size.

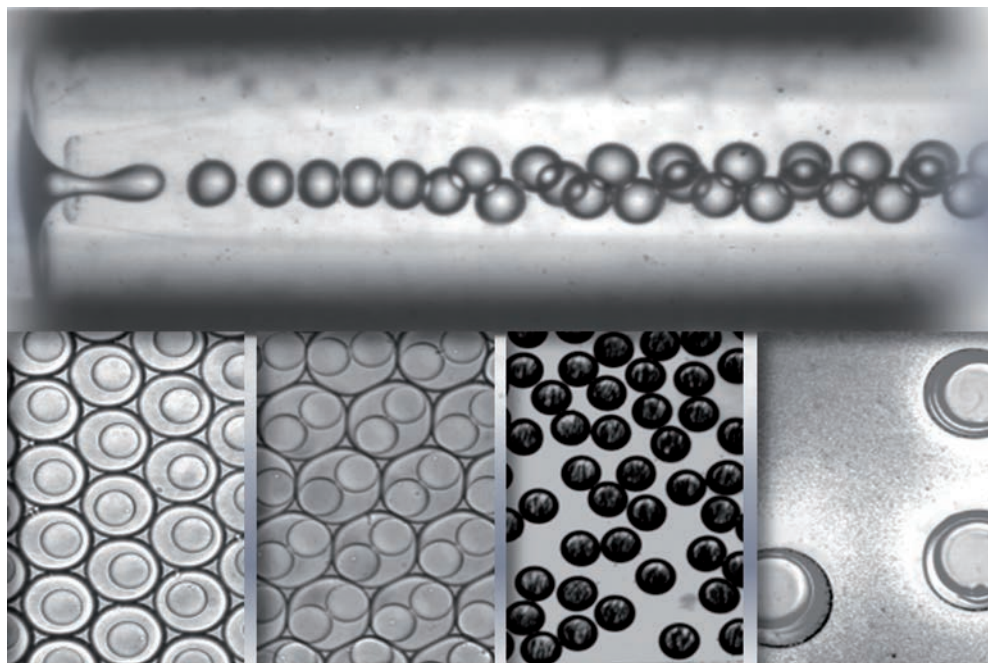


Fig. 1 Droplet-based microfluidic templating allows a variety of uniform microgel particles to be formed. These particles serve as micrometer sized sensors, actuators, capsules, scaffolds for additives, or as model colloids to understand the dynamics of soft suspensions.

Publications

- ABATE, A. R., KUTSOVSKY, M., SEIFFERT, S., WINDBERGS, M., PINTO, L. F. V., ROTEM, A., UTADA, A. S., and WEITZ, D. A.: Synthesis of monodisperse microparticles from non-Newtonian polymer solutions with microfluidic devices. *Adv. Mater.* 23, 1757–1760 (2011)
- STEINHILBER, D., SEIFFERT, S., HEYMAN, J. A., PAULUS, F., WEITZ, D. A., and HAAG, R.: Hyperbranched polyglycerols on the nanometer and micrometer scale. *Biomaterials* 32, 1311–1316 (2011)
- SEIFFERT, S., and WEITZ, D. A.: Microfluidic fabrication of smart microgels from macromolecular precursors. *Polymer* 51, 5883–5889 (2010)
- SEIFFERT, S., THIELE, J., ABATE, A. R., and WEITZ, D. A.: Smart microgel capsules from macromolecular precursors. *J. Amer. Chem. Soc.* 132, 6606–6609 (2010)
- SEIFFERT, S., and WEITZ, D. A.: Controlled fabrication of polymer microgels by polymer-analogous gelation in droplet microfluidics. *Soft Matter* 6, 3184–3190 (2010)
- SEIFFERT, S., ROMANOWSKY, M. B., and WEITZ, D. A.: Janus microgels produced from functional precursor polymers. *Langmuir* 26, 14842–14847 (2010)
- SEIFFERT, S., DUBBERT, J., RICHTERING, W., and WEITZ, D. A.: Reduced UV light scattering in PDMS microfluidic devices. *Lab Chip* 11, 966–968 (2010)

Dr. rer. nat. Christine Selhuber-Unkel

(LPD 9901/8-164)

Geboren 1980. 2000–2003 Physikstudium an den Universitäten Heidelberg und Uppsala (Schweden). 2003–2006 Doktorarbeit an der Universität Heidelberg und am Max-Planck-Institut für Metallforschung (Prof. J. SPATZ). 12/2006–4/2007 Postdoc an der Universität Heidelberg und am Max-Planck-Institut für Metallforschung. 5/2007–8/2009 Postdoc am Niels-Bohr-Institut Kopenhagen (Dänemark) mit einem Stipendium der Leopoldina–Akademie der Wissenschaften. 9/2009–6/2010 Postdoc am Zoologischen Institut, Universität Kiel. 7/2010–4/2011 Juniorprofessorin und Emmy-Noether-Gruppenleiterin, Institut für Materialwissenschaft, Universität Kiel. Seit 5/2011 Professorin (W2) am Institut für Materialwissenschaft, Universität Kiel.



Projekt:

Charakterisierung der Kräfte und der viskoelastischen Eigenschaften der mitotischen Spindel in lebenden Zellen

Zielsetzung

Die Zellteilung ist der Mechanismus, der die Reproduktion aller lebenden Organismen gewährleistet. Ein Schlüsselereignis während der Zellteilung ist die Umstrukturierung des Zytoskeletts einer Zelle. Dabei werden die Dichte, Position und Struktur zahlreicher Proteinfilamente im Inneren einer Zelle nach einem strikten Muster verändert. Das Ziel des Projekts ist eine quantitative Untersuchung der mechanischen Eigenschaften des intrazellulären Raums während der Zellteilung, und dies nicht nur bei relativ einfachen, zellwandbegrenzten Zellen (z. B. Spaltheefe, *Schizosaccharomyces pombe*), sondern auch bei räumlich sehr mobilen und veränderlichen Zellen, wie Amöben. Meine Arbeit umfasst dabei vor allem die Untersuchung der viskoelastischen Eigenschaften des intrazellulären Raums und – damit eng verbunden – die Untersuchung der Diffusion und des Transports von intrazellulären Objekten. Dabei bringen wir nanoskopische experimentelle Techniken mit theoretischen Auswertungsmethoden zusammen, die zusammen bereits interessante Erkenntnisse erzielt haben (JEON et al. 2011). Die entwickelte Methodik könnte es künftig auch ermöglichen, entartete Zellteilungsprozesse, wie sie in Krebszellen vorkommen, besser zu verstehen und mit Hilfe neuartiger Biosensoren zu detektieren.

Methodische Umsetzung der Experimente

Optische Pinzetten im intrazellulären Raum: Optische Pinzetten basieren in unserem Aufbau auf einem einzelnen, stark fokussierten IR-Laserstrahl, der auf Partikel (wie intrazelluläre Granula oder extern eingebrachte Nano- und Mikropartikel) Kräfte ausüben kann, ähnlich einer makroskopischen Pinzette. Diese Technik eignet sich hervorragend, um Kräfte zu mes-

sen, aber auch um den Transport von Partikeln in der Zelle mit einer Auflösung von wenigen Nanometern zu charakterisieren. Insbesondere sind dadurch Transportprozesse auf sehr kurzen Zeitskalen zugänglich, da die zeitliche Auflösung des Detektionsmechanismus im Sub-Millisekundenbereich liegt.

Hochgeschwindigkeitsmikroskopie: Ergänzend zu Experimenten mit optischen Pinzetten führen wir lichtmikroskopische Messungen durch, die uns Langzeitaufnahmen von Zellen unter physiologischen Bedingungen im Minutenbereich ermöglichen. Die zeitliche Auflösung der Messungen liegt dabei im Bereich von wenigen Millisekunden, so dass diese Daten mit denen der optischen Pinzetten verglichen werden können, um ungewollte Einflüsse des Lasers oder der Apparatur auszuschließen.

Ergebnisse

Eine Möglichkeit zur Untersuchung der mechanischen Eigenschaften des intrazellulären Raums bieten Fettkügelchen, die immer im Inneren der verwendeten Zellen vorkommen. Sie dienen als Speicher von Lipiden, können aber auch Enzyme und andere Proteine enthalten. Da der Brechungsindex dieser Kügelchen sehr niedrig ist, ist es zwar nicht möglich, sie mit der optischen Pinzette durch die Zelle zu bewegen. Aber sie streuen das Licht des Lasers, so dass ihre Bewegung mit Hilfe von Photodioden bei einer Auflösung von wenigen Nanometern verfolgt werden kann. Mit Hilfe der Analyse solcher Diffusionsbewegungen ist es uns bereits gelungen, Unterschiede in den mechanischen Eigenschaften des Zellinneren während der verschiedenen Zellteilungsphasen zu charakterisieren (SELHUBER-UNKEL et al. 2009). Des Weiteren ermöglichte eine detaillierte theoretische Untersuchung und Modellierung der Diffusionsmechanismen dieser Partikel, weitergehende Erkenntnisse über die Physik des Transports dieser Fettkügelchen zu erzielen. Diese Ergebnisse wurden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Ralf METZLER (TU München) erzielt (JEON et al. 2011, TEJEDOR et al. 2010). Es stellte sich im Rahmen der Auswertung der Daten heraus, dass die Ergodenhypothese in den betrachteten Zellen und Zeiträumen nicht gilt und dass die Diffusion der Fettkügelchen bei kürzeren und längeren Betrachtungszeiten auf unterschiedlichen stochastischen Prozessen beruht. Derzeit arbeiten wir daran, die entwickelte Methodik auch auf räumlich mobile Zellen anzuwenden. Ein weiterhin wesentlicher Teil ist dabei die Untersuchung der Viskoelastizität des Zytoskeletts während der verschiedenen Phasen der Zellteilung.

Publikationen

- JEON, J.-H., TEJEDOR, V., BUROV, S., BARKAI, E., SELHUBER-UNKEL, C., BERG-SØRENSEN, K., ODDERSHEDE, L. B., and METZLER, R.: In vivo anomalous diffusion of lipid granules in *S. pombe* yeast cells: time averages and weak ergodicity breaking. *Phys. Rev. Lett.* 106, 048103 (2011)
- TEJEDOR, V., BÉNICHOU, O., VOITURIEZ, R., JUNGSMANN, R., SIMMEL, F., SELHUBER-UNKEL, C., ODDERSHEDE, L., and METZLER, R.: Quantitative analysis of single particle trajectories. *Biophys. J.* 98, 1364–1372 (2010)
- SELHUBER-UNKEL, C., ERDMANN, T., LÓPEZ-GARCÍA, M., KESSLER, H., SCHWARZ, U. S., and SPATZ, J. P.: Cell adhesion strength is controlled by intermolecular spacing of adhesion receptors. *Biophys. J.* 98, 543–551 (2010)
- MÜNTER, S., SABASS, B., SELHUBER-UNKEL, C., HEGGE, S., ENGEL, U., SPATZ, J. P., SCHWARZ, U. S., and FRISCHKNECHT, F.: Malaria parasite motility is modulated by the turnover of discrete adhesion sites. *Cell Host Microbe* 6, 551–562 (2009)
- SELHUBER-UNKEL, C.: Tracking cell-nanoparticle interactions. *J. Biomed. Nanotechn.* 5, 634–640 (2009)
- SELHUBER-UNKEL, C., YDE, P., BERG-SØRENSEN, K., and ODDERSHEDE, L.: Variety in intracellular diffusion during the cell cycle. *Phys. Biol.* 6, 025015 (2009)

Dr. rer. nat. Xaver Sewald

(LPDS 2009-21)

Born in 1977. 1998–2003 Study of Biology, Ludwig-Maximilians University (LMU) München. 2004–2008 Ph.D. thesis, Max-von-Pettenkofer Institute for Hygiene and Mikrobiologie (MvP), LMU München. 11/2008–8/2009 Postdoc, MvP, LMU München. 1/2010–12/2011 Leopoldina Postdoc-Fellow at the Department of Microbial Pathogenesis, Yale University, New Haven (CT, USA). Since 1/2012 Postdoc, Associate at the Department of Microbial Pathogenesis, Yale University.



Project:

***In vivo* Visualization of HIV Infection**

The AIDS epidemic is driven by the ability of HIV to efficiently spread from cell to cell, infecting different cell types like macrophages, dendritic cells, and T lymphocytes before replicating in CD4⁺ T cells. HIV spreading is 100–10,000-fold more efficient under conditions of direct cell-cell contact as compared to cell-free virus. Using live-cell imaging it has been possible to visualize the transmission of HIV and other retroviruses from cell to cell by epithelial cells and lymphocytes. These observations are in contrast to the model of cell infection through cell-free virus. So far, both hypotheses were exclusively shown under *in vitro* conditions, raising the basic question about the way of HIV transmission in living organisms. Here, I will for the first time study the transmission of HIV under physiological conditions *in vivo*, determine the pathway of transmission and identify the cell types involved. Using fluorescently tagged HIV virions and the humanized mouse model as a model system, we will visualize the arrival of *ex vivo* infected cells within the popliteal lymphnode, identify target cells and monitor the dissemination of the HIV within lymphnodes. This will allow us to address the extent by which cell-free or cell-associated virus contributes to the spread of infection and identify the cell types critically contributing to the establishment of HIV infection.

Publications

- JIMÉNEZ-SOTO, L. F., ROHRER, S., JAIN, U., ERTL, C., SEWALD, X., and HAAS, R.: Effects of cholesterol on *Helicobacter pylori* growth and virulence properties in vitro. *Helicobacter* 17/2, 133–139 (2012)
- SEWALD, X., JIMÉNEZ-SOTO, L. F., and HAAS, R.: PKC-dependent endocytosis of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin in primary T lymphocytes. *Cell. Microbiol.* 13/3, 482–496 (2011)
- BURKHARDT, J., SEWALD, X., BAUER, B., SAUM, S. H., and MÜLLER, V.: Synthesis of glycine betaine from choline in the moderate halophile *Halobacillus halophilus*: co-regulation of two divergent, polycistronic operons. *Environmental Microbiol. Reports* 1/1, 38–43 (2009)
- JIMÉNEZ-SOTO, L. F., KUTTER, S., SEWALD, X., ERTL, C., WEISS, E., KAPP, U., ROHDE, M., PIRCH, T., JUNG, K., RETTA, S. F., TERRADOT, L., FISCHER, W., and HAAS, R.: *Helicobacter pylori* type IV secretion apparatus exploits beta1 integrin in a novel RGD-independent manner. *PLoS Pathogens* 5/12:e1000684 (2009)
- TUO, B., SONG, P., WEN, G., SEWALD, X., GEBERT-VOGL, B., HAAS, R., MANNS, M., and SEIDLER U.: *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits duodenal bicarbonate secretion by a histamine-dependent mechanism in mice. *J. Infect. Dis.* 199/4, 505–512 (2009)

Dr. rer. nat. habil. Peter Staib

(BMBF LPD 9901/8-146)

Born 1971. 1991–1997 Studies of Biology, University of Würzburg. 1998–2001 Ph.D. with fellowship of Studienstiftung des deutschen Volkes, University of Würzburg. 2002 Thesis Award (Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie). 2002 Thesis Award (Unterfränkische Gedenkjahrstiftung). 2001–2006 Postdoc, University of Würzburg. 2003–2006 Project Leader, Sonderforschungsbereich 630, University of Würzburg. 2005 Young Investigator Award (Federation of European Biochemical Societies). 2006–2008 Leopoldina Postdoctoral Fellow, University of Lausanne (Switzerland). Since 2008 Head of Junior Research Group, Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology – Hans Knoell Institute, Jena. Principal investigator of Excellence Graduate School “Jena School for Microbial Communication”. 2009 Heinz-Seeliger Award for infection biology. 2010 Science Award of the DMycG (Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft). 2012 Habilitation, Friedrich-Schiller University of Jena.



Project:

Identification and Analysis of Virulence Associated Traits of Dermatophytes – Pathogenic Fungi of Major Clinical Importance

Dermatophytes constitute a group of filamentous fungi which annually cause millions of superficial infections in humans and animals worldwide. Despite the high prevalence of the disease, so-called dermatophytosis, little is known about pathogenicity mechanisms of these microbes. This drawback may be related to the fact that dermatophytes have only poorly been studied on the molecular level, and in accordance, only a limited number of genetic tools for their analysis have been established (GRUMBT et al. 2011a). By implementation of basic molecular methodologies, one of the major goals of our work is therefore to get fundamental insights into the pathogenicity of these microorganisms.

Dermatophytes exclusively infect keratin protein rich host structures such as hair, skin and nails. This peculiarity has long been linked to the ability of these fungi to degrade and utilize hard, insoluble keratin as a sole carbon and nitrogen source. This process in turn has been associated with the secretion of multiple proteases (keratinases), some of which have been identified in our work (ZAUGG et al. 2008, 2009). Although dermatophyte proteases are obviously important for keratin degradation, the overall fungal adaptation mechanisms under such conditions are largely unknown. Therefore, the global transcriptional response of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* was monitored during keratin degradation by establishment of a cDNA based microarray. This approach confirmed the strong upregulation of major keratinase encoding genes, but also identified other candidate factors with putative importance for protein degradation, e.g. genes encoding transporters, metabolic enzymes, transcription factors, etc. (ZAUGG et al. 2009).

Cutaneous infections by dermatophytes are assumably more complex than keratin degradation *in vitro*. We hence investigated for the first time the global transcriptional response of dermatophytes during infection, with a special focus on the expression of protease genes. For this approach, a guinea pig infection model was established for the zoophilic dermatophyte *Arthroderma benhamiae* which causes inflammatory cutaneous dermatophytosis in humans and rodents (SYMOENS et al. 2011, STAIB et al. 2010). Most notably, the protease gene expression pattern in *A. benhamiae* during infection was significantly different from patterns observed in *A. benhamiae* or *T. rubrum* during the *in vitro* growth on keratin (SYMOENS et al. 2011). Instead of the typical keratinolytic, *in vitro* detected enzymes other proteases were found to be strongly activated specifically during infection, e.g. subtilisin 6, a previously identified major allergen in *T. rubrum*. This result suggested that signals which induce the expression of fungal protease genes *in vivo* are different from *in vitro* stimuli, and that the individual proteases are not exclusively assigned to protein digestion.

Since our strategy identified a number of putatively pathogenicity related genes in *A. benhamiae*, in the next step we envisaged to study such factors in detail. As a prerequisite for functional gene analysis, we established the first genetic system for targeted gene inactivation in *A. benhamiae* (GRUMBT et al. 2011b), supported by the availability of the first published dermatophyte genome sequence (BURMEISTER et al. 2011), and also provided additional *in vitro* infection models. Using this strategy, we have meanwhile identified factors in dermatophytes which are likely essential specifically for the degradation of keratin or the invasion of human epidermis (unpublished results). Setting a basis for fundamental genetic research in *A. benhamiae*, our work should help to uncover pathogenicity associated mechanisms that make dermatophytes the most successful causative agents of superficial mycoses.

Publications

- GRUMBT, M., MONOD, M., and STAIB, P.: Genetic advances in dermatophytes. *FEMS Microbiol Lett.* 320, 79–86 (2011a)
- BURMEISTER, A., SHELEST, E., GLÖCKNER, G., HEDDERGOTT, C., SCHINDLER, S., STAIB, P., HEIDEL, A., FELDER, M., PETZOLD, A., SZAFRANSKI, K., FEUERMAN, M., PEDRUZZI, I., PRIEBE, S., GROTH, M., WINKLER, R., LI, W., KNIEMEYER, O., SCHROECKH, V., HERTWECK, C., HUBE, B., WHITE, T. C., PLATZER, M., GUTHKE, R., HEITMAN, J., WÖSTEMEYER, J., ZIPFEL, P. F., MONOD, M., and BRAKHAGE, A. A.: Comparative and functional genomics provide insights into the pathogenicity of dermatophytic fungi. *Genome Biol.* 12, R7 (2011)
- GRUMBT, M., DEFAWEUX, V., MIGNON, B., MONOD, M., BURMEISTER, A., WÖSTEMEYER, J., and STAIB, P.: Targeted gene deletion and *in vivo* analysis of putative virulence gene function in the pathogenic dermatophyte *Arthroderma benhamiae*. *Eukaryot. Cell* 10, 842–853 (2011b)
- SYMOENS, F., JOUSSON, O., PLANARD, C., FRATTI, M., STAIB, P., MIGNON, B., and MONOD, M.: Molecular analysis and mating behaviour of the Trichophyton mentagrophytes species complex. *Int. J. Med. Microbiol.* 301, 260–266 (2011)
- STAIB, P., ZAUGG, C., MIGNON, B., WEBER, J., GRUMBT, M., PRADERVAND, S., HARSHMAN, K., and MONOD, M.: Differential gene expression in the pathogenic dermatophyte *Arthroderma benhamiae* *in vitro* versus during infection. *Microbiology* 156, 884–895 (2010)
- ZAUGG, C., MONOD, M., WEBER, J., HARSHMAN, K., PRADERVAND, S., THOMAS, J., BUENO, M., GIDDEY, K., and STAIB, P.: Gene expression profiling in the human pathogenic dermatophyte *Trichophyton rubrum* during growth on proteins. *Eukaryot. Cell* 8, 241–250 (2009)
- ZAUGG, C., JOUSSON, O., LÉCHENNE, B., STAIB, P., and MONOD, M.: *Trichophyton rubrum* secreted and membrane-associated carboxypeptidases. *Int. J. Med. Microbiol.* 298, 669–682 (2008)

Dr. rer. nat. Sylvia Stegmann

(LPDS 2009-04)

Born 1977. 9/2004–10/2007 “Development of a marine free fall CPTu for geotechnical measurements of marine sediments”, University Bremen. 10/2007–6/2008 Marine Geotechnics, University Bremen. 1/2009–12/2011 Leopoldina-Fellowship, Ifremer Brest (France). Since 4/2009 Lead proponent of IODP drilling proposal #748. 6/2009 Ligurian Sea / RV Poseidon (NAIL). 11/2009 Lake Lucerne (Switzerland). 9/2011 Ligurian Sea /RV L’Europe (STEP).



Projekt:

Multi-methodological, Multi-scale Geotechnical Research on Catastrophic Ocean Margin Processes

Submarine landslides, occasionally followed by tsunamis, represent a major geohazard and an exciting research target given the wealth of trigger mechanisms and their dynamic interaction.

This geotechnical study aims to investigate the mechanical coupling between failure processes and pore pressure of fluid-saturated marine sediments. The particular focus is on long-term, quasi steady-state deformation. Transient changes of pore pressure can cause such measurable elastic deformation, weaken the sediment progressively and may culminate in failure.

Study area is the shallow-water Nice Slope, situated in the upper part of the Ligurian continental margin in the Western Mediterranean Sea. The Nice Slope represents a perfect natural laboratory to gain insight into failure/deformation processes in a marine environment:

- The Nice Slope is affected by mass wasting processes differing in scale and frequency. The most prominent failure destroyed in October 1979 part of the Nice Airport and initiated a tsunami-wave of 2–3 m height.
- A multiplicity of factors favour instability along the Nice Slope: (i) Seismicity up to ~M6, (ii) rapid sediment deposition due to the river Var, (iii) groundwater discharge along the coastal aquifer, (iv) the occurrence of weak, clayey layers, and (v) human activity (land reclamation, construction).
- Recent studies established slow deformation processes in the non-failed portion of the Nice Slope. At a certain depth in the 1979 landslide scar freshened pore water as well as excess pore pressure occurred.

On this background, following scientific questions are the main objective of the study:

1. *May Pore Pressure Transients Contribute as a Trigger for Progressive Weakening of the Nice Slope Sediments?*

Key elements here are *in situ* measurements carried out along the Nice Slope:

(i) Using a Cone Penetration Testing tool (CPTu) the mechanical strength is measured *in situ*, when a lance-shaped instrument penetrates the seafloor up to a certain depth (2 m–30 m). These data provide geotechnical behaviour of sediments and help to distinguish between remoulded and non-failed material.

(ii) In addition to CPTu profiles, which illustrates different pore pressure regimes (overpressured *versus* hydrostatic) in space, piezometers have been deployed into the sediment to monitor pore pressure over the time (up to 11 months [long-term]).

The overall result attests that pore pressure and sedimentary stability of the Nice Slope is affected by the coastal aquifer related to the river Var:

- I The long-term pore pressure monitoring in the scar of the 1979 landslide reflects a close link to the local precipitation and hydrological system of the river Var.
- II Overpressured sediments and fluid freshening are localised around the 1979 landslide scar.

Apart from the conclusion, that the failure surface of the 1979 event was very likely weakened by groundwater charging, the coastal aquifer govern progressive weakening of the sediments, when seasonally pore pressure transients overcame the sedimentary strength. This means that in the present assumed stable portions along the aquifer of the Nice Slope may be affected by progressive deformation due to fluid migration, which may result in a landslide event.

2. *Is there any Relation between Creeping Sediments and Pore Pressure Transients?*

This generic approach is aimed at the relationship between pore pressure as a proxy for strain and creep as a “silent mode” of sediment deformation. The mechanical meaning of creep here means steady-state elastic deformation below the peak strength of sediment, which can be finally culminate in failure. Static triaxial deformation tests as a standard procedure to describe the creeping behaviour of sediment are performed. Different tests have been carried out to observe the creeping behaviour under incremental loading conditions with variable pressure conditions. This configuration allows (i) to observe the deformation and to quantify creeping sediments, (ii) to quantify the effect of pore pressure on deformation processes under variable stress conditions, and (iii) to define geotechnical material properties of the Nice Airport Slide sediments. Ring Shear tests complement the study, as this test is generally used for the investigation of sliding and deformation behaviour of sediments by shear displacement with unlimited deformation and variable sliding rate.

At the end results of the creep experiments as well as *in situ* measurements are implemented in a numeric model, which simulates the interrelation between pore pressure and progressive deformation. In the context of risk assessment this geo-hydrological approach may help to calculate the creeping rate of the sediments along the Nice Slope. The modelling will be finalised after the recovery of long-term pore pressure data (in autumn 2011) obtained by two other piezometers, which have been deployed during the period of this study.

There is a strong demand to understand the different trigger mechanisms of slope instability along the coastal aquifer of the Nice Slope for both scientific and societal reasons. Progressive weakening of the slope represents a substantial threat to an intensive developed portion along the French Riviera. Hence, an important objective for the ongoing study will be a long-term monitoring array along the Nice Slope.

Publications

STEGMANN, S., SULTAN, N., PELLEAU, P., APPRIOUAL, R., GARZIGLIA, S., KOPF, A., and ZABEL, M.: A long-term monitoring array for landslide precursors – a case study at the Ligurian Slope (Western Mediterranean Sea), Proceedings of the Offshore Technology Conference, Houston. OTC-23271-PP (2012)

STARK, N., WILKENS, R., ERNSTSEN, V. B., LAMBERS-HUESMANN, M., STEGMANN, S., and KOPF, A.: Geotechnical properties of sandy seafloors and the consequences for dynamic penetrometer interpretations: Quartz sand vs. carbonate sand. Geotechnical and Geological Engineering, pp. 1–14. doi: 10.1007/S 10706-011-9444-7 (2011)

- SULTAN, N., GARZIGLIA, S., and STEGMANN, S.: Investigating submarine landslides through geotechnical testing, in situ monitoring and numerical modelling: case of the Nice slope. In: *Marine Geo-Hazards in the Mediterranean – A CIESM Workshops Monographs*, Nicosia (Cyprus), 2.–5. February 2011
- STEGMANN, S., SULTAN, N., KOPF, A., APPRIOUAL, R., and PELLEAU, P.: Hydrogeology and its effect on slope stability along the coastal aquifer of Nice, France. *Marine Geology* 280, 168–181, doi:10.1016/j.margeo.2010.12.009 (2011)
- SULTAN, N., SAVOYE, B., JOUET, G., LEYNAUD, D., COCHONAT, P., HENRY, P., STEGMANN, S., and KOPF, A.: Investigation of a possible submarine landslide at the Var delta front (Nice-slope-SE France). *Canadian Geotechn. J.* 47, 486–496, doi10.1139/T09-105 (2010)
- STEGMANN, S., HENRY, P., KOPF, A., SULTAN, N., SPIESS, V., DE LANGE, G., MORAN, K., MORGAN, J. K., MIGEON, S., CAMERLENGHI, A., YAMADA, Y., SOLHEIM, A., TINTI, S., and CHARVIS, P.: Drilling and monitoring of natural and man-made landslide trigger mechanisms at the Ligurian slope (W Mediterranean Sea): the Nice Airport Landslide NAIL, 748-full proposal, IODP (2009)

Prof. Dr. Alexander Szameit, (Jun.-Prof.)

(LPDS 2009-13)

Born 1979 in Halle (Saale). In 2000 he went to the Friedrich-Schiller University in Jena, where he was awarded his Diploma in Physics in 2004. After a short stay at the Lightrans GmbH, he worked at the Institute of Applied Physics in Jena towards his Ph.D., which he was awarded in 2007. He joined the Technion in Haifa (Israel) as a Postdoc of the German National Academy of Sciences Leopoldina in 2009. In 2011 he returned to Jena as a Research Group Leader and was appointed *Juniorprofessor* in October 2011. He was awarded i. a. with the Dissertation Prize of the DPG (Section AMOP), and the WLT Prize of the German Society for Laser Technology.



Project:

Nonlinear Optics in Photonic Lattices and Nano-suspensions

The field of Nonlinear Optics has been at the forefront of optics and quantum electronics research since the first experiments on second-harmonic-generation in 1961. In fact, one can probably say that almost all major advancements in optics in the past two decades have been closely related to nonlinear optics. In my project I explored theoretically and experimentally many ideas, tasks and plans, all related to nonlinear optics, with an emphasis on fundamental ideas of basic science, that many times extend beyond the domain of optics. Four particular examples of my work are given below.

Amorphous Photonic Lattices

Conventional intuition in solid state physics holds that, in order for a solid to have an electronic band gap, it must be periodic, allowing the use of Bloch's theorem. But this is obviously untrue: looking through a window reveals that glassy silica (SiO_2), although possessing no order at all, still displays a band gap spanning the entire photon energy range of visible light, without absorption. It is natural to explore such amorphous photonic materials with bandgaps, where the actual wavefunction can be observed directly, and hence many physical issues can be studied at an unprecedented level. We present the first experimental study of amorphous photonic lattices: a 2d array of randomly-organized evanescently-coupled waveguides. We demonstrate that the bands in this medium, comprising of inherently localized Anderson states, are separated by gaps, despite the total lack of Bragg scattering. We find that amorphous photonic lattices support the existence of strongly localized defect states, whose widths is much narrower than the Anderson localization length (ensemble average over transport via the Anderson states comprising the bands). Finally, we show the existence of a region of negative effective mass (anomalous diffraction). Superimposing a weak spatial modulation on the random potential (refractive index) causes a wavepacket

with a negative effective mass to move opposite to the direction it would have moved had it had positive effective mass.

Optical Superoscillations

In contrast to popular belief, there exists a specific class of band limited functions, which can oscillate arbitrarily faster than their highest Fourier component, i.e. their local wave number can approach infinity. These “Super-oscillating functions” (SOF) were initially introduced in the context of quantum systems. Super-oscillations are not only a matter of abstract mathematical interest. Rather, the concept of SOF was transferred to optical waves and may be the basis for a variety of applications; currently, the most exciting of which is sub-wavelength imaging. It has recently been demonstrated that an isolated light spot can be generated using SOFs that is narrower than the optical wavelength, without any contributions from evanescent fields. Such a spot can be scanned across a sample containing sub-wavelength features, thus providing sub-wavelength information while all participating waves are non-evanescent. We worked on an experimental method to detect and qualitatively analyze SOF (i.e. to find their local wavenumber), using interference, as well as on the connection of SOF to weak measurements, that allows the shifting of the central wavelength of a band-limited function way beyond the original cutoff.

Optics in Complex Nano-Suspensions

Molecular kinetics plays a ubiquitous role in many and diverse areas of physics, chemistry, and life sciences. Physical kinetics in particular is central in chemical reactions since it most directly determines the reactant concentrations. By their very nature, these are mesoscopic processes – all governed by statistical physics. Thus far, methods to regulate kinetic phenomena have relied on using traditional thermodynamic variables such as pressure, temperature, concentrations etc. It will be certainly of importance to devise methods to optically control kinetic processes at a mesoscopic level. One possible avenue is to alter the local concentrations of nano-particle suspensions using optical beams. Launching an optical beam into such a nano-suspension changes the local concentration of the nano-particles, which in turn affects the optical environment, thus leading to a mutual interaction between the beam itself and the nano-particle system. Following this idea, we recently explored the possibility of dynamical beam self-focusing, self-sustained oscillatory feedback, and transition to chaos in a number of theoretical and experimental studies.

Subwavelength Microscopy

The goal of this research is to realize something essentially impossible: The reconstruction of sub-wavelength features of samples from their far field. The huge impact is obvious: every light microscope can be used to image the far field which then is only processed by a mathematical algorithm to extract the desired information. The only prior assumption is that the sample is sparse in a given basis, a specific but very general and wide-spread property of signals which occur almost everywhere in nature. I emphasize that our approach can be applied to every optical microscope as a simple computerized image processing tool, delivering results in almost real time with practically no additional hardware. Our technique is very general, and can be extended also to other, non-optical, microscopes, such as atomic force microscope, scanning-tunneling microscope, magnetic microscopes, and other imaging systems.

Publications

- CAPETA, D., RADIC, J., SZAMEIT, A., SEGEV, M., and BULJAN, H.: Anderson localization of partially incoherent light. *Phys. Rev. A* *84/1*, 011801(R) (2011) (Rapid Communication)
- DREISOW, F., BAHAT-TREIDEL, O., WELT, D., and SZAMEIT, A.: Observation of asymptotic localization of a wave packet. *Opt. Lett.* *36/11*, 2065–2067 (2011)
- DREISOW, F., WANG, G., HEINRICH, M., KEIL, R., TÜNNERMANN, A., NOLTE, S., and SZAMEIT, A.: Observations of anharmonic Bloch oscillations. *Opt. Lett.* *36/20*, 3963–3965 (2011)
- EILENBERGER, F., MINARDI, S., KARTASHOV, Y. V., SZAMEIT, A., RÖPKE, U., KOBELKE, J., SCHUSTER, K., BARTELT, H., NOLTE, S., TÖRNER, K., LEDERER, F., TÜNNERMANN, A., and PERTSCH, T.: Evolution dynamics of discrete-continuous light bullets. *Phys. Rev. A* *84/1*, 013836 (2011)
- GREENFIELD, E., ROTSCCHILD, C., SZAMEIT, A., NEMIROVSKY, J., EL-GANAINY, R., CHRISTODOULIDES, D., SARAF, M., LIFSHITZ, E., and SEGEV, M.: Light-induced self-synchronizing flow patterns. *New J. Phys.* *13*, 053021 (2011)
- KARTASHOV, Y. V., SZAMEIT, A., KEIL, R., VYSLOUKH, V. A., and TÖRNER, L.: Solitons in geometric potentials. *Opt. Lett.* *36/17*, 3470–3472 (2011)
- KEIL, R., DREISOW, F., HEINRICH, M., TÜNNERMANN, A., NOLTE, S., and SZAMEIT, A.: Classical characterisation of biphoton interference in waveguide lattices. *Phys. Rev. A* *83/1*, 013808 (2011)
- KEIL, R., PEREZ-LEJA, A., DREISOW, F., HEINRICH, M., MOYA-CESSA, H., NOLTE, S., CHRISTODOULIDES, D. N., and SZAMEIT, A.: Classical analogue of displaced Fock states and quantum correlations in Glauber-Fock photonic lattices. *Phys. Rev. Lett.* *107/10*, 103601 (2011)
- MARTIN, L., DI GIUSEPPE, G., PEREZ-LEJA, A., KEIL, R., DREISOW, F., HEINRICH, M., NOLTE, S., SZAMEIT, A., ABOURADDY, A. F., CHRISTODOULIDES, D. N., and SALEH, B. E. A.: Anderson localization in optical waveguide arrays with off-diagonal coupling disorder. *Opt. Exp.* *19/14*, 13636–13646 (2011)
- RECHTSMAN, M., SZAMEIT, A., DREISOW, F., HEINRICH, M., KEIL, R., NOLTE, S., and SEGEV, M.: Amorphous photonic lattices: Band gaps, effective mass and suppressed transport. *Phys. Rev. Lett.* *106/19*, 193904 (2011)
- SHECHTMAN, Y., ELДАР, Y. C., SZAMEIT, A., and SEGEV, M.: Sparsity based sub-wavelength imaging with partially incoherent light via quadratic compressed sensing. *Opt. Exp.* *19/16*, 14807–14822 (2011)
- SZAMEIT, A., DREISOW, F., HEINRICH, M., NOLTE, S., and SUKHORUKOV, A.: Realization of reflectionless potentials in photonic lattices. *Phys. Rev. Lett.* *106/19*, 193903 (2011) (highlighted in Physics)
- SZAMEIT, A., RECHTSMAN, M. C., BAHAT-TREIDEL, O., and SEGEV, M.: PT-symmetry in honeycomb photonic lattices. *Phys. Rev. A* *84/2*, 021806(R) (2011) (Rapid Communication)

Dr. rer. nat. Robert C. Tautz

(LPDS 2009-14)

Geboren 1980. 1999–2000 Studium der Physik, Universität Bochum. 2000–2001 Zivildienst. 2001–2005 Studium der Physik, Universität Bochum. 4/2005–8/2006 wissenschaftlicher Mitarbeiter (Astrophysik), Universität Bochum. 9–10/2006 Auslandsaufenthalt, Toyama University (Japan). 11/2006 Promotion. 1–2/2007 wissenschaftlicher Mitarbeiter (Astrophysik), Universität Bochum. Seit 3/2007–10/2009 Akademischer Rat am Institut für Theoretische Physik IV – Weltraum- und Astrophysik, Universität Bochum. 11/2009–3/2010 Leopoldina-Postdoc-Stipendiat am Astronomical Institute, University Utrecht (Niederlande). Seit 4/2010 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Zentrum für Astronomie und Astrophysik, Technische Universität Berlin.



Project:

Interaction of Particles and Plasma Instabilities in Relativistic Jets

The processes leading to the electromagnetic radiation of relativistic jets such as gamma-ray bursts (GRBs) are not yet known. In such jets, the energy of relativistic particle motion has to be converted into radiation via the formation of a shock wave, which itself requires dissipation of the kinetic energy. One possible source for dissipation is provided by aperiodic fluctuations such as those generated by the Weibel or the Harris instability. It is proposed to investigate the behavior of such plasma instabilities for different particle distribution functions, different particle species, and to generalize the existing investigations to arbitrary angles between the axis of wave propagation and the background magnetic field. Furthermore, the more exotic features of the Weibel instability such as isolated, i. e., monochromatic waves, are proposed to be investigated with regard to their non-linear behavior. Due to the already existing background magnetic field in GRB jets, it is necessary first to generalize the existing theory for such modes to the case of a magnetized plasma. Finally, the results should be applied to parameter ranges characteristic for GRBs, both delivering predictions for observations and obtaining, from existing observations, constraints for local parameters such as magnetic field strength, electron density, and the velocity distribution function. Part of the proposal is also the verification of analytically obtained results by numerical particle-in-cell (PIC) simulations. This investigation is naturally followed by studies regarding the acceleration and the scattering of relativistic jet particles in Weibel and Harris fluctuations as well as the extension to related scenarios such as active galactic nuclei (AGNs) and pulsar wind nebulae.

Publications

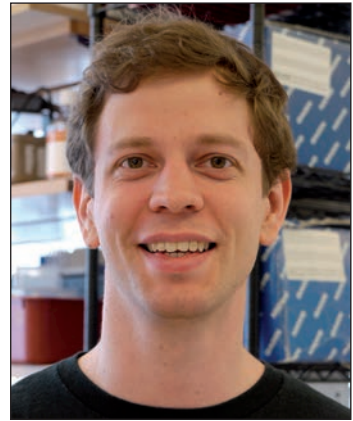
- DOSCH, A., SHALCHI, A., and TAUTZ, R. C.: Numerical investigation of the cosmic ray scattering anisotropy and Bohm diffusion in space plasmas. *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society* 413, 2950–2956 (2011)
- TAUTZ, R. C.: Instability conditions and maximum growth rate of aperiodic instabilities. *Physics of Plasmas* 18, 012101 (2011)

- TAUTZ, R. C., and LERCHE, I.: Magnetic field line random walk in non-axisymmetric turbulence. *Physics Letters A* 375, 2587–2595 (2011)
- TAUTZ, R. C., and LERCHE, I.: Non-linear Weibel-type soliton modes ArXiv. *J. Physics A: Mathematical and Theoretical* 44, 045501 (2011)
- TAUTZ, R. C., SHALCHI, A., and DOSCH, A.: Simulating heliospheric and solar particle diffusion using the Parker spiral geometry ArXiv. *J. Geophys. Res.* 116, A02102 (2011)
- LERCHE, I., and TAUTZ, R. C.: Kapteyn series in high intensity compton scattering, *J. Physics A: Mathematical and Theoretical* 43, 115207 (2010)
- TAUTZ, R. C.: A new distribution function for relativistic counterstreaming plasmas. *Astrophys. Space Sci.* 330, 69–72 (2010)
- TAUTZ, R. C.: Simulation results on the influence of magneto-hydrodynamic waves on cosmic ray particles. *Plasma Phys. Contr. Fusion* 52, 045016 (2010)
- TAUTZ, R. C., and DOMINICI, D.: The analytical summation of a new class of Kapteyn series. *Phys. Lett. A* 374, 1414–1419 (2010)
- TAUTZ, R. C., and LERCHE, I.: Analytical reduction of pitch-angle scattering in isotropic turbulence. *Phys. Lett. A* 374, 4573–4580 (2010)
- TAUTZ, R. C., and LERCHE, I.: A review of procedures for summing Kapteyn series in mathematical physics. *Adv. Math. Phys.* 2009, 425164 (2009)

Dr. rer. nat. Philipp Voigt

(LPDS 2009-5)

Geboren 1979. 1998–2003 Studium der Biochemie, Freie Universität Berlin. 7/2003–7/2007 wissenschaftlicher Mitarbeiter und Promotion, Institut für Pharmakologie, Charité Berlin. 8/2007–6/2008 Postdoktorand, Pharmakologie und Zellbiologie, Charité Berlin. 11/2008–10/2011 Leopoldina-Postdoc-Stipendiat am Howard Hughes Medical Institute, New York University, School of Medicine, Biochemistry Department – Smilow Research Center, New York (NY, USA).



Project:

Composition of Posttranslational Modifications on Single Nucleosomes and the Functional Readout of Histone H3 Lysine 27 Methylation

Posttranslational modifications at histone proteins have emerged as a central theme in the regulation of gene expression in eukaryotes. These marks are thought to impact transcription and related processes by having direct effects on chromatin structure and by recruiting effector proteins that contain binding sites for specific modifications. However, the exact functional ties of a single modification to activation or repression of transcription remain mostly unresolved. Despite the importance of this issue for the understanding of PTM function and their conservation during the cell cycle, it is still unclear whether both copies of a histone protein are modified symmetrically within a single nucleosome. In the work proposed here, the role of the repressive trimethyl mark on lysine 27 of histone 3 (H3K27me3) will be investigated.

First, it will be determined whether one or both copies of histone H3 are trimethylated at lysine 27 within a single nucleosome. To this end, a total internal reflection fluorescence microscopy-based assay will be used that allows to monitor single nucleosome particles. To address the question of modification multiplicity more rigorously, the analysis will be extended to the most prominent activating (H3K4me3 and H4K16 acetylation) and repressive histone marks (H3K27me3 and H4K20me1).

Second, using a defined *in vitro* transcription system and recombinant histones modified by native ligation chemistry, it will be determined whether H3K27me3 has a direct influence on transcription. Moreover, this approach will permit a function-based search for currently unknown factors that recognize H3K27me3 in a chromatin environment and mediate its impact on transcription. Factors identified will be further characterized by knockdown studies in cell culture models. By addressing fundamental yet still unresolved questions, these studies may add significantly to the current mechanistic understanding of this repressive mark.

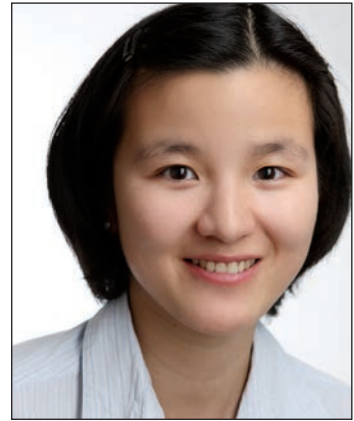
Publications

- VOIGT, P., LEROY, G., DRURY III, W. J., ZEE, B. M., SON, J., and BECK, D. B., YOUNG, N. L., GARCIA, B. A., and REINBERG, D.: Asymmetrically modified nucleosomes. *Cell* *151*, 181–193 (2012)
- VOIGT, P., and REINBERG, D.: BRD4 jump-starts transcription after mitotic silencing. *Genome Biology* *12*, 133 (2011)
- VOIGT, P., and REINBERG, D.: Histone tails: ideal motifs for probing epigenetics through chemical biology approaches. *ChemBioChem* *12*, 236–252 (2011)
- RAJAKUMARA, E., LAW, J. A., SIMANSHU, D. K., VOIGT, P., JOHNSON, L. M., REINBERG, D., PATEL, D. J., and JACOBSEN, S. E.: A dual flip-out mechanism for 5mC recognition by the *Arabidopsis* SUVH5 SRA domain and its impact on DNA methylation and H3K9 dimethylation in vivo. *Genes and Development* *25*, 137–152 (2011)
- CAMPOS, E. I., FILLINGHAM, J., LI, G., ZHENG, H., VOIGT, P., KUO, W.-H. W., SEEPANY, H., GAO, Z., DAY, L. A., GREENBLATT, J. F., and REINBERG, D.: The program for processing replicative histones H3.1 and H4: from the cytoplasm to the nucleus. *Nature Struct. Mol. Biol.* *17*/11, 1343–1352 (2010)
- MARGUERON, R., JUSTIN, N., OHNO, K., SHARPE, M. L., SON, J., DRURY III, W. J., VOIGT, P., MARTIN, S. R., TAYLOR, W. R., DE MARCO, V., PIRROTTA, V., REINBERG, D., and GAMBLIN, S. J.: Role of the polycomb protein EED in the propagation of repressive histone marks. *Nature* *461*, 762–767 (2009)

Dr. rer. nat. Meng Xiang-Grüb

(LPDS 2009-50)

Born in Shandong (China) in 1981. 4/2001–1/2006 study of Physics, University of Heidelberg. Studies abroad: 8/2003–3/2004 Université Paris-Sud 11, Paris (France), and 10/2006–3/2007 Qinghua University, Beijing (China). 4/2006–11/2009 doctorate, Christian-Albrechts University Kiel. 12/2009–5/2011 scientific associate, Institute for Theoretical Physics and Astrophysics, Christian-Albrechts University Kiel. Since 6/2011 Leopoldina Postdoctoral Fellow, Department of Applied Mathematics and Theoretical Physics, University of Cambridge (UK).



Project:

Interaction between Young Multiplanetary Systems and Circumstellar Discs

The modern theory of planet formation is based on KANT's nebular hypothesis. It assumes that planets are formed in a protoplanetary gaseous disc around a central star. The protoplanetary disc itself is formed by gravitational collapse and subsequent fragmentation of a (rotating) gas cloud. The existence of protoplanetary discs has been confirmed impressively by past observations.

Although this scenario of planet formation seems to be able to describe many observational features, a larger number of interesting questions comes up when taking a closer look at the planet formation and evolution processes. The most important questions are:

- How do planets of different masses form in a protoplanetary disc?
- How does the protoplanetary disc evolve with time?
- How do systems of many planets evolve in the long term?
- How can the disc affect the evolution of planets and *vice versa* how can planets affect the dynamics of a disc?
- Which mechanisms can cause a non-vanishing angle between a planet's orbital axis and the spin axis of its parent star?

The numerous problems have led to a strong research activity in this field during the last years. Several detailed studies have been performed with respect to the evolution of protoplanetary discs without accounting for any planet formation processes. To this end, two- and also three-dimensional SPH as well as grid-based methods are used.

For both singular planets as well as multiplanetary systems, their evolution in a realistic three-dimensional gaseous disc can be studied in detail. Currently, it is widely accepted that planets do not stay at their point of origin but rather change their position due to their interaction with the protoplanetary disc and the central star. This process is called planetary migration. Several simulations (e.g. MAYER et al. 2002, D'ANGELO et al. 2006, MAYER et al. 2007, THOMMES et al. 2008) have been performed in the past years that were able to show planet formation in a gaseous disc and the subsequent migration processes of the planet.

One of the major successes of the migration theory is certainly its applicability to the numerous observed giant planets that orbit in very short distances to their central stars. Many

physical arguments make it very unlikely that these giant planets could have been formed in such short distances to the star and there has been a long debate about how their current position could be explained. By accounting for the planetary migration, major parts of this problem can be solved.

The dynamics of multiplanetary systems represents another field of research. In this field, the long-term evolution of planetary systems composed of many planets is studied by using N-body simulations and potential final configurations are explored.

While the first three questions have been discussed by many research groups, the fourth question still has not been fully tackled so far. Individual groups have studied parts of this problem. They have mainly concentrated on the influence of a gaseous disc on a planet or on a multiplanetary system, which can also be classified under the main topic of planetary migration.

The reverse, namely possible effects of a multiplanetary system on a gaseous disc, which could also be a crucial issue to answer the fifth question, is yet an unstudied field. This topic, however, is an important issue with respect to the entire evolution of a planetary system as well as to observations of circumstellar gaseous discs. In order to understand the evolution in a planetary system, we have to account for all possible interactions between the members.

In addition, observations of various planetary systems have determined a non-vanishing angle between a planet's orbital axis and the spin axis of its parent star by applying a powerful spectroscopic method based on the Rossiter-McLaughlin effect on transiting planets.

This observed spin-orbit angle has shaped up as a relevant tool for the theory of planet formation, evolution and migration. Some theories of planet formation and migration predict a preservation of the initial spin-orbit alignment, and some do not.

However, all the discussed scenarios have mainly focused on planetary evolution and possible influences of a protoplanetary disc on it. A potential explanation of the observed angle with the help of a deformed or warped circumstellar gaseous disc has not been studied so far.

Our research objective is to study the interaction between a multiplanetary system composed of two or more planets and a gaseous disc, with focus on the influence of the planetary system on the evolution and dynamics of the gaseous disc. With this project we pursue two main goals.

The first goal can be seen as a strong enhancement of current theories concerning planetary systems. Briefly spoken, in the context of circumstellar discs, current works mainly study influences of the disc on various planetary processes such as formation and evolution. With our work, we will explore effects of the disc on the evolution of planetary systems as well as possible influences of a planetary system on the evolution and dynamics of a still existing gaseous disc.

The second goal is to try to give an alternative explanation for the observational angle between the planet's orbital axis and the spin axis of its parent star. While current explanations of this angle only concentrate on planet evolution processes, we will search for a possible origin of this angle in the evolution and arrangement of the circumstellar gaseous disc.

Publications

LAMMER, H., et al.: UV transit observations of EUV-heated expanded thermospheres of Earth-like exoplanets around -stars: Testing atmosphere evolution scenarios. *Astrophysics and Space Science* 335/1, 39–50 (2011)

LAMMER, H., et al.: Exoplanet Status Report: Observation, characterization and evolution of exoplanets and their host stars. *Solar System Research* 44, 290–310 (2010)

XIANG-GRUESS, M., LOU, Y.-Q., and DUSCHL, W. J.: Dark matter dominated dwarf disc galaxy Segue 1. *MNRAS* 400, L52–L56 (2009)

XIANG-GRUESS, M., LOU, Y.-Q., and DUSCHL, W. J.: Global non-axisymmetric perturbation configurations in a composite disc system with an isopedic magnetic field: relation between dark matter halo and magnetic field. *MNRAS* 397, 815–836 (2009)

Dr. rer. nat. Jan Zienau

(LPDS 2009-39)

Geboren 1978 in Darmstadt. 1998–2004 Chemiestudium an der Universität Tübingen. 2004–2009 Doktorarbeit in Theoretischer Chemie an der Universität Tübingen bei Prof. C. OCHSENFELD. 2009–2010 Postdoktorand im Arbeitskreis von Prof. C. OCHSENFELD, Universität Tübingen. Seit 5/2010 Leopoldina-Postdoc-Stipendiat im Arbeitskreis von Prof. Dr. CUI, University of Wisconsin, Madison (WI, USA).



Projekt:

Kombinierte quantenmechanische/molekularmechanische Untersuchung von DNA/RNA-Reparaturmechanismen von AlkB-Proteinen

Die Enzyme AlkB und ABH2 sind eisenhaltige Reparaturproteine, welche durch alkylierende Agentien verursachte Schäden an RNA und DNA durch Dealkylierung zu reparieren vermögen. Der Reparaturmechanismus verläuft über eine oxidative Dealkylierung und ist in diesem Zusammenhang bislang einzigartig. Während der Prototyp AlkB in *Escherichia coli* auftritt, stellt ABH2 ein menschliches Homologes dar und spielt eine wichtige Rolle beim Schutz des humanen Genoms. Das Ziel des beantragten Forschungsvorhabens ist es, theoretische Studien zu dem im Detail bislang unbekanntem DNA/RNA-Reparaturmechanismus von AlkB und ABH2 mit Hilfe kombinierter quantenmechanischer/molekularmechanischer (QM/MM) Methoden durchzuführen. Dabei sollen zunächst molekulardynamische Simulationen (MD) unter Einsatz der semiempirischen *Self Consistent Tight-Binding Density Functional Theory*- (SCC-DFTB-) Methode als QM-Methode durchgeführt werden, um ein ausreichendes *Sampling* möglicher Strukturen zu gewährleisten. Anschließend sollen die Strukturen von *Snapshots* zur genaueren Strukturbestimmung möglicher Intermediate mit Hilfe einer *Ab-initio*-QM/MM-Methode optimiert werden. Hier ist der Einsatz der Dichtefunktionaltheorie (DFT) als QM-Methode geplant, da diese in Anbetracht des Vorhandenseins eines Übergangsmetallatoms (Eisen) im QM-Teil üblicherweise einen guten Kompromiss zwischen Genauigkeit und Rechengeschwindigkeit darstellt. Sowohl für die MD-Simulationen als auch für die Geometrieoptimierungen wird erwartet, dass die Berücksichtigung von Lösungsmittelfeffekten ebenfalls wichtig ist. Da Berechnungen mit explizitem Lösungsmittel für Systeme dieser Größe sehr zeitaufwändig sind, ist die Verwendung einer *Solvent-Boundary-Potential*-Methode wie des *General-Solvent-Macromolecule-Boundary-Potential*- (GSBP-) Verfahrens nötig, bei der nur der interessierende Teil des Proteins explizit und der Rest implizit solvatisiert wird. Für die MD-Simulationen kann hierbei auf eine vorhandene Implementierung der SCC-DFTB/MM/GSBP-Methode im Programmpaket CHARMM zurückgegriffen werden, welche in dieser Kombination nur in CHARMM existiert. Allerdings stellte sich heraus, dass für die Geometrieoptimierungen keine analoge Methode in CHARMM vorhanden ist (die GSBP-Methode ist für die Kombination mit *Ab-initio*-QM-Methoden ungeeignet). Um mit den SCC-DFTB/MM/GSBP-Simulationen konsistent zu sein, musste daher, vor den Berechnungen an AlkB/ABH2, für die Geometrieoptimierungen zunächst eine *Boundary-*

Potential-Methode in das Paket CHARMM implementiert werden, welche die Kombination mit *Ab-initio*-QM/MM-Verfahren zulässt. Hier bot sich die kürzlich von BENIGHAUS und THIEL entwickelte *Solvent-Macromolecule-Boundary-Potential*- (SMBP-) Methode an, da sie im Prinzip eine Umformulierung von GSBP für *Ab-initio*-QM/MM-Verfahren darstellt und so als Komplement zu GSBP aufgefasst werden kann.

Nach derzeitigem Stand der Arbeiten ist die Implementierung der SMBP-Methode in das CHARMM-Programmpaket abgeschlossen und wurde sowohl mit dem SCC-DFTB-Verfahren (für Testzwecke) als auch mit dem *Ab-initio*-Programmpaket Q-Chem kombiniert. Ersten Tests zufolge ist die Implementierung stabil, auch wenn die von Q-Chem zur Modellierung des QM elektrostatischen Potentials berechneten atomaren Ladungen Konvergenzprobleme im Poisson-Boltzmann-Solver von CHARMM verursachen können. Nach dem Lösen dieses Problems kann dann mit den Berechnungen an AlkB/ABH2 begonnen werden.

Neben der SMBP-Implementierung wurde als ein kleines Nebenprojekt die Berechnung von Frequenzspektren für das aktive Zentrum eines von der Herschlag-Gruppe untersuchten Alkaline-Phosphatase- (AP-) Enzyms in Angriff genommen. Dieses Projekt sollte der Einarbeitung in die Durchführung von Rechenprojekten mit dem komplexen Programmpaket CHARMM dienen. Die Ergebnisse sollen mit den von D. HERSCHLAG et al. experimentell bestimmten Spektren verglichen werden und so die Interpretation dieser Spektren erleichtern. Derzeit sind die meisten der benötigten Rechnungen abgeschlossen, so dass ein baldiger Abschluss dieses Nebenprojekts erwartet wird.

Publikationen

DOSER, B., ZIENAU, J., CLIN, L., LAMBRECHT, D. S., and OCHSENFELD, C.: A Linear-scaling MP2 method for large molecules by rigorous integral-screening criteria. *Z. Phys. Chem.* 224/3–4, 397–412 (2010)

ZIENAU, J., KUSSMANN, J., and OCHSENFELD, C.: Quantum-chemical simulation of solid-state NMR spectra: The example of a molecular tweezer host-guest complex. *Mol. Phys.* 108/3–4, 333–342 (2010)

Dr. rer. nat. Sascha Zöllner

(LPDS 2009-11)

Geboren 1979. 1999–2004 Studium der Physik an der Technischen Universität Dresden, Universität Heidelberg und Cornell University, Ithaca (NY, USA), gefördert durch DAAD und Stiftung der deutschen Wirtschaft. 2008 Promotion an der Universität Heidelberg. 2009–2011 Postdoc als Leopoldina-Stipendiat am Niels-Bohr-Institut, Kopenhagen (Dänemark). Gegenwärtig Mitarbeiter am Institut für Strahlenschutz, Helmholtz-Zentrum München.



Projekt: Stark wechselwirkende Fermi-Gase

Hauptziel des Projekts ist die theoretische Untersuchung von ultrakalten Atom-Gasen bestehend aus zwei verschiedenen Komponenten, die in starker Wechselwirkung miteinander stehen. Dieses Problem berührt grundlegende Fragen der Vielteilchenphysik, wie die nach dem Verständnis der Suprafluidität und Supraleitung, und steht zurzeit im Fokus experimenteller Untersuchungen. Unser Ziel ist es, eine vereinfachte Modellbeschreibung hierfür zu finden.

Zunächst betrachteten wir den Grenzfall stark polarisierter Gase, in welchem ein einzelnes Teilchen einer Komponente (B) in ein Fermi-Gas der Mehrheitskomponente (A) eingebettet ist. In Abhängigkeit von der anziehenden Wechselwirkung zwischen beiden Komponenten ergibt sich ein qualitativ unterschiedliches Bild. Falls die Anziehung schwach genug ist, lässt sich das System gut als nichtwechselwirkendes Gemisch beider Komponenten beschreiben, wobei das „Fremdatom“ (B) nun gewissermaßen eine Wolke aus dem Hintergrund-Gas an sich zieht. Dieses Quasiteilchen wird auch als „Polaron“ bezeichnet. Wenn jedoch die Wechselwirkung eine kritische Stärke überschreitet, ändert sich der Zustand abrupt: Es bildet sich ein stark gebundenes Molekül AB aus dem Fremdatom und einem Mehrheitsatom. In Analogie zu einem Festkörper kann dies als minimales Modell des Übergangs vom normalen in den supraleitenden Zustand interpretiert werden, bei dem Elektronen ein gebundenes Cooper-Paar formen.

In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, wie dieses Verhalten von der Raumgeometrie abhängt. Das ermöglicht nicht nur ein tieferes Verständnis des Problems, sondern wird derzeit auch experimentell realisiert: Beispielsweise kann die Atomwolke mittels Laserfeldern so stark verformt werden, dass die Bewegung quasi auf zwei Dimensionen (2D) eingeschränkt ist. Wir fanden heraus, dass der Mechanismus in 2D qualitativ anders ist als im Standardfall. Zwar ist bei schwacher Anziehung die Beschreibung als quasi-freies Polaron weiterhin gültig. Im Fall starker Anziehung jedoch ergab der vereinfachende Ansatz eines freien AB-Moleküls im Fermi-Gas (A) einen gravierenden Widerspruch – es schien, als wenn die Bindungsenergie des Moleküls negativ, jenes also hochgradig instabil wäre. Eine tiefergehende Analyse zeigte, dass dieses Artefakt typisch ist für niedrigere Raumdimensionen: Durch die eingeschränkte Bewegungsfreiheit ist der Einfluss eines einzelnen Atoms auf die Hintergrundwolke wesentlich größer als in 3D und muss explizit mit einbezogen werden.

Als nächstes verallgemeinerten wir den Spezialfall eines einzelnen auf den mehrerer B-Atome. Im Fall schwacher Wechselwirkung ist es ein guter Startpunkt, das System als ein ideales Gas von „Polaronen“ (im Medium A) anzunähern, wobei das chemische Potential der Sorte B ungefähr der Energie eines einzelnen Polarons im Medium entspricht. Bei genauerer Betrachtung stellte sich dieses Gas jedoch nicht als „ideal“ heraus, denn die Quasiteilchen wechselwirken miteinander: Selbst wenn deren direkte (van-der-Waals-) Wechselwirkung vernachlässigbar ist, so führen doch Stöße mit den Hintergrundatomen zu „induzierten“ Kräften zwischen Polaronen. Deren Berücksichtigung erlaubt eine genaue Beschreibung der normalen Phase stark polarisierter Fermi-Gase. Ähnliches gilt für den Fall starker Anziehung: Hier ist der Zustand in guter Näherung ein Gas von Molekülen, deren chemisches Potential ungefähr der Bindungsenergie eines Einzelmoleküls entspricht, plus einer abstoßenden Molekül-Molekül-Wechselwirkung. Damit lässt sich die suprafluide Phase beschreiben.

Neben der Untersuchung von Fermi-Gasen lag ein Schwerpunkt auf dem Feld der dipolaren Gase, wie etwa Atome mit starkem magnetischen Moment (z. B. Cr) oder polare Moleküle (NaRb). Bei diesen dominieren nicht kurzreichweitige van-der-Waals-Kräfte, sondern langreichweitige und anisotrope Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, was die Gase als eine vielversprechende Ressource für die Simulation von schwer zugänglichen Quantenzuständen u. a. in Festkörpern erscheinen lässt. Ein Projekt widmete sich Dipolgasen in gekrümmten Geometrien, speziell einer ringförmigen Falle. Dort bewirkt die Anisotropie der Dipol-Wechselwirkung effektiv eine Inhomogenität, d. h. die Wechselwirkung hängt nicht nur ab vom Abstand zweier Teilchen auf dem Ring, sondern auch von deren Schwerpunkt. Dies führt zu faszinierenden Phasen, wie etwa inhomogene Gas- und kristallartige Zustände, sowie zur Bildung von lokalisierten Dipol-„Tropfen“.

Publikationen

ZÖLLNER, S., BRUUN, G. M., PETHICK, C. J., and REIMANN, S. M.: Bosonic and Fermionic dipoles on a ring. *Phys. Rev. Lett.* *107*, 035301 (2011)

ZÖLLNER, S., BRUUN, G. M., and PETHICK, C. J.: Polarons and molecules in a two-dimensional Fermi gas. *Phys. Rev. A* *83*, 021603(R) (2011)

YU, Z., ZÖLLNER, S., and PETHICK, C. J.: Comment on “Normal phase of an imbalanced Fermi gas”. *Phys. Rev. Lett.* *105*, 188901 (2010)

Dr. rer. nat. Katharina Zweig

(BMBF LPD 9901/8-182)

Geboren 1976. 1996–2001 Studium der Biochemie, Universität Tübingen. 2001–2006 Studium der Bioinformatik, Universität Tübingen. 2003–2008 Mitarbeiterin am Wilhelm-Schickard-Institut für Informatik, Universität Tübingen. 8/2007 Promotion in Informatik mit dem Thema „Local Behavior and Global Structures in the Evolution of Complex Networks“. 5/2008–8/2009 Leopoldina-Postdoc-Stipendium an der Eötvös Loránd Universität Budapest (Ungarn) bei Prof. Tamás VICSEK. 9/2009–4/2012 Nachwuchsgruppenleiterin am Interdisziplinären Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen (IWR) der Universität Heidelberg. Seit 4/2012 Professorin (W2) an der Technischen Universität Kaiserslautern, Arbeitsgruppe „Graphentheorie und Analyse komplexer Netzwerke“.



Projekt:

Komplexe Netzwerkanalyse in den Computerwissenschaften

Als komplexe Systeme werden solche Systeme bezeichnet, deren globale Eigenschaften von lokalen Aktionen und Interaktionen ihrer Elemente abhängen. Die Interaktionen zwischen diesen Elementen können vereinfacht auch als sogenannte komplexe Netzwerke dargestellt werden. Die Analyse und Modellierung dieser komplexen Netzwerke wird von Wissenschaftlern aus den unterschiedlichsten Disziplinen durchgeführt, beispielsweise aus der Biologie und Physik, den Wirtschaftswissenschaften und der Informatik.

Es konnte gezeigt werden, dass komplexe Netzwerke aus Natur und Technik eine ganz eigene Struktur haben, die sich durch klassische Modellierungsansätze aus der Physik gut beschreiben lässt. Die Frage, auf die sich unser Projekt konzentriert, ist nun, inwieweit diese Strukturen hilfreich bei der Lösung sogenannter „schwerer“, also rechenaufwendiger, Probleme sein können. In der klassischen Informatik ist schon lange bekannt, dass manch „schweres Problem“ in der Praxis sehr viel einfacher zu beantworten ist, als theoretisch vorhergesagt wurde. Ein gutes Beispiel dafür ist das Lösen von sogenannten Erfüllbarkeitsproblemen, die z. B. beim Chipdesign oder auch in der Automobilbranche auftreten. Obwohl es theoretisch hier schon bei einer kleinen Anzahl von Problemparametern passieren könnte, dass das Berechnen der Lösung Jahrzehnte oder gar Jahrhunderte dauert, können in der Realität auch Probleme mit sehr vielen Parametern noch innerhalb kurzer Zeit gelöst werden. Es ist bisher unbekannt, welche Struktur zwischen den Parametern in Problemen aus der realen Welt es erlaubt, die Lösung so schnell zu finden.

Durch Erstellen einer neuen Analysesoftware werden wir auf verschiedenen Netzwerken nach algorithmisch relevanten Strukturen suchen und versuchen, diese formal zu modellieren. Die formale Modellierung soll den danach folgenden Prozess des Algorithmendesigns und der Algorithmenanalyse unterstützen. Im Idealfall werden durch die Kombination von Analyse, Modellierung und Algorithmendesign neue, effizientere Algorithmen entstehen, die sich auf die für die Praxis relevanten Problemklassen konzentrieren. In diesem Prozess greifen

verschiedene experimentelle und theoretische Schritte ineinander, um die neuen Algorithmen zu entwickeln.

Das Projekt wird unter der Leitung von Professor Tamás VICSEK durchgeführt, der sich als Physiker seit Jahren mit der Analyse und Modellierung komplexer Systeme durch physikalische Modelle beschäftigt.

Wir erhoffen uns durch die Interdisziplinarität in diesem Projekt neben den neuen wissenschaftlichen Einblicken auch ein weitgehendes Verständnis davon, wie die jeweilig andere wissenschaftliche Tradition und Perspektive den Studierenden der nächsten Generation vermittelt werden kann, um in Zukunft die interdisziplinäre Kommunikation zwischen Physik und Informatik zu erleichtern.

Publikationen

- IYENGAR, S. R. S., ZWEIG, K., NATARAJAN, A., and MADHAVAN, C. E. V.: A network analysis approach to understand human-wayfinding problem. In: CARLSON, L., HOELSCHER, C., and SHIPLEY, T. F. (Hrsg.): Proceedings of the 33rd annual meeting of the Cognitive Science Society. 2836–2841, Austin, TX (2011). (Best Paper-Award im Bereich “Perception/Action Category of the Computational Modeling Prizes” der CogSci 2011.)
- ZWEIG, K. A.: Good versus optimal: Why network analytic methods need more systematic evaluation. *Central Eur. J. Computer Sci.* 1, 137–153 (2011)
- ZWEIG, K. A., and KAUFMANN, M.: A systematic approach to the one-mode projection of bipartite graphs. *Social Network Analysis and Mining* 1, 187–218 (2011)
- BINUCCI, C., BRANDES, U., Di BATTISTA, G., DIDIMO, W., GAERTLER, M., PALLADINO, P., PATRIGNANI, M., SYMVO-NIS, A., and ZWEIG, K.: Drawing trees in a streaming model. In: Proceedings of the 17th International Symposium on Graph Drawing (GD09), vol. 5849 of LNCS; pp 292–303 (2010)
- ZWEIG, K. A.: How to forget the second side of the story: A new method for the one-mode projection of bipartite graphs. In: MEMON, N., and ALHAJJ, R. (Eds.): Proceedings of the 2010 International Conference on Advances in Social Networks Analysis and Mining ASONAM 2010; pp. 200–207 (2010)
- ZWEIG, K. A., PALLA, G., and VICSEK, T.: What makes a phase transition? Analysis of the random satisfiability problem. *Phys. Rev. A* 389, 1501–1511 (2010)
- KAVITHA, T., LIEBCHEN, C., MEHLHORN, K., MICHAIL, D., RIZZI, R., UECKERDT, T., and ZWEIG, K. A.: Cycle bases in graphs: characterization, algorithms, complexity, and applications. *Computer Sci. Rev.* 3/4, 199–243 (2009)
- LERNER, J., WAGNER, D., and ZWEIG, K. (Eds.): *Algorithmics of Large and Complex Networks*. Berlin, Heidelberg: Springer 2009
- KAUFMANN, M., and ZWEIG, K. A.: Modeling and designing real-world networks. In: LERNER, J., WAGNER, D., and ZWEIG, K. (Eds.): *Algorithmics of Large and Complex Networks*. Berlin, Heidelberg: Springer 2009
- ZAHORÁNSZKY, L. A., KATONA, G. Y., HÁRI, P., MÁLNÁSI-CSIZMADIA, A., ZWEIG, K. A., and ZAHORÁNSZKY-KÖHALMI, G.: Breaking the hierarchy – a new cluster selection mechanism for hierarchical clustering methods. *Algorithms for Molecular Biology* 4/1, 12 (2009)

Hinweise zur Antragstellung für ein Leopoldina-Postdoc-Stipendium

Die nachfolgenden Informationen geben Auskunft über das Leopoldina-Postdoc-Stipendium und seine Beantragung. Wir ermuntern dazu, uns im Falle von Unklarheiten, aber auch wegen genereller Informationen vor dem Einreichen einer Bewerbung zu kontaktieren. Dies beschleunigt erfahrungsgemäß die Bearbeitung der Anträge und verkürzt die Zeit bis zur Entscheidung über eine Förderung.

Die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina

Die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina wurde 1652 in Schweinfurt gegründet, gehört damit zu den ältesten Akademien der Welt und ist die älteste Gelehrtengesellschaft in Deutschland. Seit 1878 hat sie ihren festen Sitz in Halle (Saale). 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.

Seit 1992 unterhält die Leopoldina mit Mitteln, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (*BMBF*) bereitgestellt werden, ein Förderprogramm für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler¹. In den ersten fünf Jahren war es darauf ausgerichtet, Wissenschaftlern in den neuen Bundesländern Deutschlands einen raschen Anschluss an internationales Forschungsniveau zu ermöglichen. Die Leopoldina hat damit einen erfolgreichen Beitrag zum erforderlichen Strukturwandel in der ostdeutschen Wissenschaftslandschaft geleistet. Das Leopoldina-Förderprogramm unterstützt seit 1997 herausragende promovierte Nachwuchswissenschaftler mit besonderer Forschungsbefähigung und einem eigenständigen Forschungsprofil.

¹ Aus Gründen der Lesbarkeit wird im Folgenden ausschließlich die männliche Form verwendet. Selbstverständlich beziehen sich alle Ausführungen gleichermaßen auf Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, Stipendiatinnen und Stipendiaten.

Das Leopoldina-Postdoc-Stipendium

Zielgruppe

Antragsberechtigt sind fertig promovierte Wissenschaftler mit herausragender Forschungsbe-fähigung in naturwissenschaftlichen und medizinischen Fachdisziplinen, einschließlich Wis-senschaftsgeschichte, Theoretische Informatik, Werkstoffwissenschaften, Ökologie, Anthro-pologie und Psychologie, mit deutscher, österreichischer oder schweizerischer Nationalität, deren Promotion am Tage des Vergabeentscheides bis zu sieben Jahren zurückliegen kann. Für die territoriale Zugehörigkeit sind die Staatsangehörigkeit und der auf Dauer angelegte Lebensbereich ausschlaggebend (der sogenannte „Lebensmittelpunkt“). Gefordert sind eigenständige wissenschaftliche Forschung, belegt durch herausragende Publikationen sowie ein erkennbares eigenständiges Forschungsprofil.

Art der Förderung

Wissenschaftler, deren Forschungsprojekt bewilligt wurde, erhalten ein Stipendium für einen längerfristigen, zusammenhängenden Aufenthalt an einer Forschungsstätte ihrer Wahl im Ausland, um das Projekt dort vollständig ausführen zu können. Mit dem Projekt soll ein Wechsel des Arbeitsumfelds – räumlich und personell – verbunden sein. Deshalb muss sich der Gastort außerhalb der bisherigen Arbeitseinrichtung befinden. Das Stipendium kann nur für ein neues Projekt beantragt werden, bereits begonnene Projekte können nicht gefördert werden (keine Anschlussfinanzierung). Aufenthalte an mehreren Forschungsstätten sind zu-lässig, wenn dies für den Projektverlauf zwingend erforderlich ist.

Generell wird von deutschen Bewerbern ein Gastaufenthalt im Ausland erwartet. Für österreichische oder schweizerische Staatsbürger muss sich die gewählte Forschungseinrichtung in Deutschland befinden. Anträge müssen aus Deutschland (bzw. Österreich oder Schweiz) erfolgen, abhängig von der Nationalität der Antragsteller oder dem nachgewiesenen Lebensmittelpunkt.

Förderziel

Die Stipendiaten sollen durch Projektbearbeitung an renommierten Forschungsstätten die Qualifizierung in ihrer Spezialdisziplin vertiefen. Nach dem Förderende wird die Rückkehr nach Deutschland (bzw. Österreich oder Schweiz) erwartet.

Förderdauer

In der Regel wird eine Förderung für zwei Jahre gewährt. Projekte sollen für mindestens ein Jahr und können für bis zu zwei Jahren beantragt werden. Grundsätzlich wird eine Förderung für maximal zwei Jahre bewilligt. Bei Anträgen mit einer geplanten Dauer von drei Jahren wird erwartet, dass der Gastgeber die Finanzierung zumindest im dritten Jahr vollständig übernimmt, wenn die von der Akademie benannten Gutachter die Projektlänge als sinnvoll ansehen.

Die Höhe des **Auslandszuschlags (AZ)** wird von den Lebenshaltungskosten am Einsatzort bestimmt. Es werden dabei der Familienstatus sowie eine Begleitung durch Familienangehörige berücksichtigt.

Zusätzlich wird versucht, mit einem **Kaufkraftausgleich (KKA)** sich verändernde Währungsverhältnisse abzumildern. Die Vielfalt der zu berücksichtigenden Einflussparameter erfordert eine kontinuierliche individuelle Berechnung dieser Zuschläge. Grundlage sind ortsspezifisch aufgeschlüsselte Listen, die aus laufenden Einschätzungen monatlich vom Auswärtigen Amt festgelegt werden.

Eine Begleitung durch Familienangehörige wird finanziell nur berücksichtigt, wenn sie von längerer, zusammenhängender Dauer ist und mindestens ein halbes Jahr beträgt. Auslandszuschläge und Kaufkraftausgleich werden ständig den Gegebenheiten am Einsatzort angepasst.

Alle Stipendiaten erhalten Reisekostenbeihilfen zur einmaligen An- und Rückfahrt zwischen Heimat- und Gastort, außerdem zum Wechsel zwischen Gastinstituten, falls im Arbeitsplan ein solcher Wechsel vorgesehen ist.

Stipendium für Bewerber von Österreich oder der Schweiz

Die Höhe des monatlichen Stipendienbetrags wird nach individuellen Gegebenheiten vom Vergabeausschuss festgelegt und orientiert sich an den Stipendienleistungen der Alexander von Humboldt-Stiftung (derzeit zwischen 2100 und 3000 Euro).

Sachmittel

Für zusätzlich anfallende Ausgaben im Verlaufe des Forschungsprojektes steht ein monatlicher Sachkostenzuschuss in Höhe von derzeit **103,- Euro** pro Monat zur Verfügung. Diese Sachmittel werden monatlich pauschal bereitgestellt und zusammen mit dem Monatsstipendium überwiesen.

Mit dem monatlichen Sachkostenzuschuss sollen alle Verbrauchs- und Reisemittel finanziert werden, die im Verlaufe des Förderzeitraumes anfallen. Über die Verwendung der Mittel ist kein Einzelnachweis zu führen, der Verwendungszweck ist aber bei Berichtserstellung aufzuführen. Gewünscht wird zum Beispiel die aktive Teilnahme an Tagungen und Kongressen. Mit einem Vortrag, zumindest aber mit einem Posterbeitrag sollen im Förderzeitraum erzielte Ergebnisse der interessierten wissenschaftlichen Gemeinschaft präsentiert werden.

Im Rahmen der Projektbearbeitung notwendige Arbeitsaufenthalte außerhalb des Gastinstituts oder Wechsel des Arbeitsplatzes können unterstützt werden (Feldarbeit, Exkursionen, Besuch anderer Labors, etc.). Solche zusätzlichen Aufenthalte müssen im Arbeitsplan vorgesehen und bei der Antragstellung mit beantragt werden. Dazu ist ein Kostenvoranschlag beizufügen, aus dem die planbaren Kosten hervorgehen. Über eine mögliche Bereitstellung von Mitteln, und deren Höhe für den beantragten Zweck, wird in der Zuerkennung ausdrücklich informiert.

Bewerbung

Ein Projektantrag ist von den Bewerbern selbständig anzufertigen und soll dann

- von einem Leopoldina-Mitglied oder
- vom aktuellen Institutsleiter des Bewerbers (nicht dem Gastgeber)

eingereicht werden.

Der Antragsteller kann die Bewerbung auch selbst einreichen, wenn er sich in keinem Anstellungsverhältnis befindet oder kein persönlicher Bezug zu einem Akademiemitglied oder zur Institutsleitung besteht. In diesem Fall sind zwei Referenzen von Hochschullehrern oder Institutsdirektoren notwendig.

Der Antrag ist zu richten an:

Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Jörg Hacker
Präsident
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
Nationale Akademie der Wissenschaften
PF 11 05 43
D-06019 Halle (Saale)

Folgende Unterlagen sind zur Bewerbung einzureichen:

- Anschreiben an den Präsidenten der Leopoldina sowohl vom Bewerber als auch vom einreichenden Institutsdirektor bzw. Leopoldina-Mitglied. Im letzteren sollte zur Forschungsbefähigung des Bewerbers und zum vorgesehenen Projekt Stellung genommen werden. Falls ein Antragsteller die Bewerbung selbst einbringt, sollten die zugehörigen Referenzschreiben die Eignung und die Projektqualität ebenfalls beurteilen.
- Ein tabellarischer Lebenslauf 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 auch für Nichtfachleute verständliche Zusammenfassung des Projekts mit Projekt-titel, auf maximal einer halben DIN A4-Seite.
- Eine Skizze des am Gastinstitut vorgesehenen Projektes (Umfang etwa 5–8 Seiten + Ab-bildungen). Hierbei ist, nach einer einleitenden Darstellung des zu bearbeitenden For-schungsgebietes und dazu erbrachter eigener Beiträge, das wissenschaftliche Vorhaben ausführlich zu beschreiben. Die wissenschaftliche Zielstellung, vorgesehene Untersuchungs- oder Lösungsstrategien, der Einsatz von Methoden und Arbeitsmitteln müssen klar erkennbar sein. Die Projektskizze soll so abgefasst sein, dass ein begutachtender Spezialist detaillierte Auskunft über das Projekt erhält, so dass er dessen Aktualität, Be-deutung und Erfolgchancen einzuschätzen vermag und Vertretern anderer Fachdiszipli-nen eine verständliche Vorstellung des Vorhabens vermittelt wird.
- Ein Arbeitsplan zur Projektausführung, der mit dem künftigen Betreuer abzustimmen ist. Er soll eine Gliederung in Arbeitsetappen zum Erreichen von Teilzielen mit entsprechen-der Zeitplanung ausweisen. Daraus sollen die beantragte Förderdauer und der angestrebte Förderbeginn hervorgehen.

- Die Angabe des Gastinstitutes, an dem die Projektausführung vorgesehen ist, und des fachlich betreuenden Wissenschaftlers, mit Begründung der getroffenen Wahl. Ein Einsatz an mehreren Gasteinrichtungen mit jeweils längerer Aufenthaltsdauer (mindestens ein halbes Jahr) kann beantragt werden, wenn es zur Projektausführung erforderlich ist und begründet wird.
- Eine schriftliche Zusicherung der Aufnahmebereitschaft ist vom Institutsleiter der Gasteinrichtung vorzulegen. Dies ist um die Bestätigung des Leiters der Arbeitsgruppe zu ergänzen, wenn es sich nicht um dieselbe Person handelt.
- Unbeglaubigte Kopien von Belegen, die zum Bildungsstand und über wissenschaftliche Befähigungen des Bewerbers Auskunft geben (alle Zeugnisse vom Abitur bis zur Promotion; also inkl. Vor- und Hauptdiplom, bzw. ärztl. Vorprüfung, 1.–3. Staatsexamen, Bachelor-/Masterabschluss und andere relevante Befähigungsbelege sowie eventuelle Auszeichnungen). Zusätzliche Beurteilungen und Referenzen aus dem Bildungsverlauf oder aus Arbeitsverhältnissen können beigelegt werden.
- Listen der wissenschaftlichen Publikationen, Patente und Fachvorträge des Bewerbers. Die Publikationsliste ist zu gliedern in
 - Originalartikel in Fachzeitschriften (getrennt in: referiert / nicht referiert),
 - Übersichtsartikel,
 - Fachbücher oder Beiträge dazu,
 - Abstracts (referiert oder nicht),
 - Vorträge, Poster
 - Forschungsberichte,
 - Publikationen für Lehre oder Bildung.

Als bibliographische Angaben werden mindestens erwartet: Namen, Publikationsjahr, Titel, Zeitschrift, Band, Seitenzahl.

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 Kopie (Zusammenfassung). Entsprechendes gilt für Arbeiten mit bedrohten Tierarten.

Ergänzungen zum Bewerbungsverfahren (FAQs)

Die Bewerbungsunterlagen sind formlos zu erstellen und in einer Papierfassung einzureichen. Diese soll nicht geheftet oder gebunden vorgelegt werden. Die Eignung der Kandidaten soll neben der abgeschlossenen Promotion vor allem mit weiteren eigenen, wissenschaftlichen Ergebnissen belegt werden, z. B. durch Publikationen, Projektstätigkeit und Vorträge. Das eigene Forschungsprofil ist anhand von zwei bis drei beigelegten Publikationen zu verdeutlichen. Die Dissertation und andere Monographien sind nur auf Anforderung oder gegebenenfalls als Auszug beizufügen. Wenn Originale eingereicht werden und diese oder andere Unterlagen nach Abschluss des Verfahrens zurück gesandt werden sollen, ist ein frankierter Rückumschlag beizufügen. Alle Kopien vernichten wir nach Abschluss des Verfahrens.

Für die Bewerbung reicht eine einzelne Papierfassung aus, wenn zu einem Original ein Datenträger mit den Dateien zum Ausdruck beigelegt wird. Sie können diese Dateien auch per E-Mail an uns senden (bitte auf die Größe achten und ggf. stückeln). Bitte verwenden Sie nur *.doc, *.docx oder *.pdf-Dateien. Auf Papierkopien von Publikationen kann verzichtet werden, wenn diese in Dateiform beigelegt werden.

Bei Antragstellung noch fehlende Stellungnahmen, Referenzen, ergänzende Unterlagen etc. können mit dem Stichwort „Leopoldina-Förderprogramm“ separat nachgereicht werden.

Eine Antragstellung ist erst dann sinnvoll, wenn das Promotionsverfahren offiziell eröffnet wurde. Um einen realen Vergleich zur Konkurrenz zu ermöglichen, sollten dann die Stellungnahmen beider Gutachter (Betreuer, Korreferent) vorgelegt werden, ggf. eine kurze Vorab-Erklärung und Bewertung. Vertrauliche Behandlung der Gutachten wird natürlich zugesichert. Andernfalls müssen wir den Antrag bis zum Abschluss der Prüfungen oder bis zur Urkundenerteilung ruhen lassen. Dies entbindet nicht von der Notwendigkeit, eigene wissenschaftliche Leistungen außerhalb der Dissertation zu belegen.

Bewerbungen werden laufend entgegengenommen, es gibt keine Terminbindung. Wir bemühen uns, eine Bearbeitungszeit von drei bis vier Monaten einzuhalten. Ob dies gelingt, hängt von durch uns unbeeinflussbaren Faktoren wie Forschungsaufenthalten oder vorlesungsfreier Zeit von Gutachtern ab. Nach komplettem Eingang der von uns angeforderten Fachgutachten wird der Antrag in der nächstfolgenden Vergabesitzung beraten und in der Regel sofort entschieden.

Der Antrag kann in englischer Sprache verfasst werden, wegen der Absprache mit dem Gastgeber ist das meist sinnvoll. Das Bewerbungs-/Anschreiben an den Leopoldina-Präsidenten sollte aber in Deutsch gehalten sein.

Für eine Bewerbung von Personen, die sich im Ausland aufhalten, sind die Rückkehr und ein Aufenthalt von sechs Monaten in Deutschland gefordert, bevor eine neue Tätigkeit im Ausland aufgenommen wird. Bewerber gelten als Bildungsinländer und damit als antragsberechtigt, wenn sie den überwiegenden Teil ihrer Schul- und Hochschulausbildung in Deutschland absolviert haben und wenn sie nach Abschluss des Studiums noch nicht mehr als drei Jahre in ein und demselben Land an einer wissenschaftlichen Einrichtung tätig waren. Um zu belegen, dass sie vorhaben, ihre weitere wissenschaftliche Karriere nach der Förderung in Deutschland fortzusetzen, können Bewerber ein Schreiben von einem Institut oder Arbeitskreis vorlegen, das/der Ihnen die Aufnahme nach der Rückkehr in Aussicht stellt.

Das Leopoldina-Programm leistet keine Anschlussförderung von bereits begonnenen Projekten im Ausland. Projekte, die bereits von anderer Seite gefördert wurden, können nicht fortgesetzt werden. Eine Wiederbewerbung an ein Institut, an dem bereits ein Postdoc-Aufenthalt durchgeführt wurde, auch nach zwischenzeitiger Rückkehr nach Deutschland, ist normalerweise nicht möglich.

Eine Unterstützung der Habilitation kann mit der Leopoldina-Förderung nicht angestrebt werden. Für Habilitierte oder Personen mit vergleichbarem Ausbildungsstand kommt eine Förderung aufgrund des erreichten Qualifikationsniveaus ebenfalls nicht in Betracht.

Die Förderung eines Promotionsverfahrens oder einer zweiten Promotion sowie einer fachlichen Weiterbildung oder Qualifizierungsmaßnahme ist mit dem Leopoldina-Förderprogramm nicht möglich.

Wir schließen Parallelbewerbungen bei anderen Fördereinrichtungen nicht generell aus. Es wird aber erwartet, dass die Antragsteller uns umgehend alle Entscheidungen anderer Fördereinrichtungen mitteilen, insbesondere bei Zuerkennungen. In diesem Falle wird das Bewerbungsverfahren bei der Leopoldina umgehend eingestellt, es sei denn, die Antragsteller weisen der Akademie nach, dass sie das erhaltene Angebot nicht wahrnehmen werden. Ebenso stellen wir Verfahren sofort ein, wenn wir Kenntnis von Bewerbungen bei anderen Institutionen erhalten, die uns durch die Bewerber selbst nicht explizit mitgeteilt wurden.

Kontakt

Bei allen anfallenden Fragen zur Antragstellung wenden Sie sich bitte an:

PD Dr. Andreas Clausing
Förderprogramm-Koordinator
Tel.: +49 (0) 345 4 72 39 150
Fax: +49 (0) 345 4 72 39 139

E-Mail: stipendium@leopoldina.org
Internet: <http://www.leopoldina.org>

Postanschrift:
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
Nationale Akademie der Wissenschaften
Postfach 11 05 43
D-06019 Halle (Saale)

Hausanschrift:
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
Nationale Akademie der Wissenschaften
Jägerberg 1
D-06108 Halle (Saale)
(für Kurierdienste und Besucher)

ISSN: 0369-4771

ISBN: 978-3-8047-3061-8