



ZENTRUM FÜR
MOLEKULARE BIOLOGIE



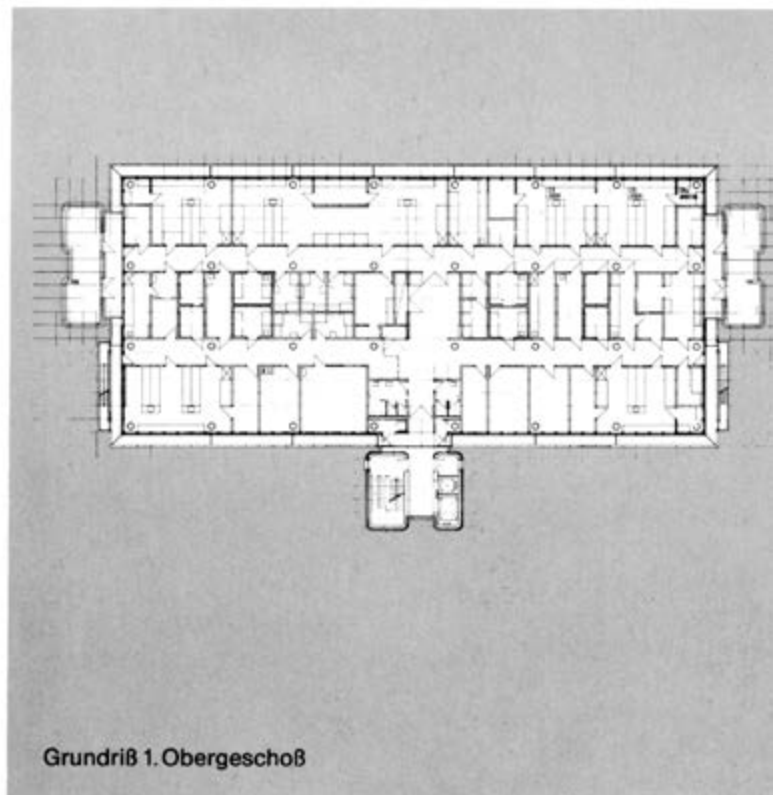
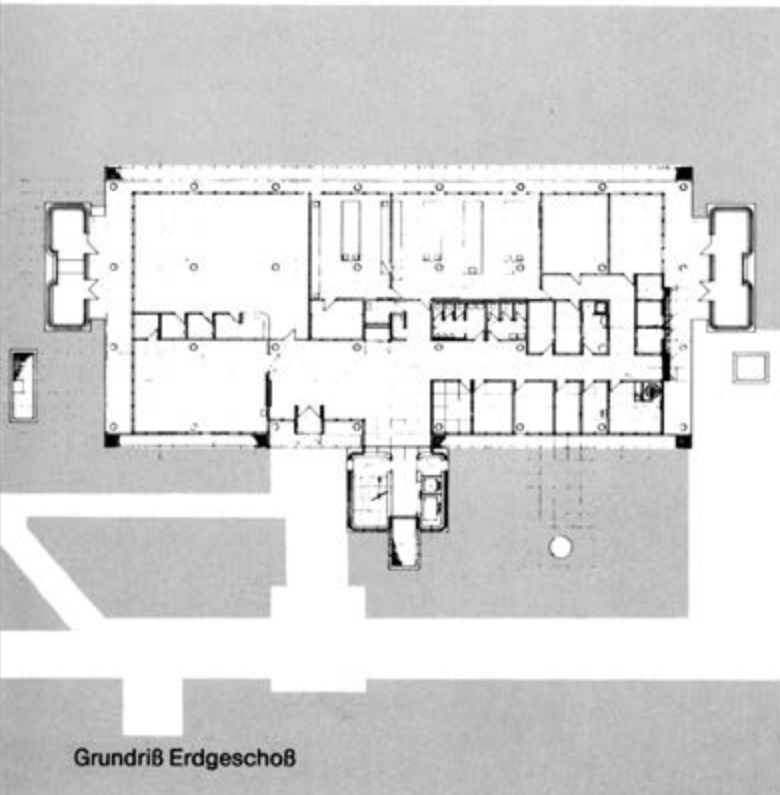
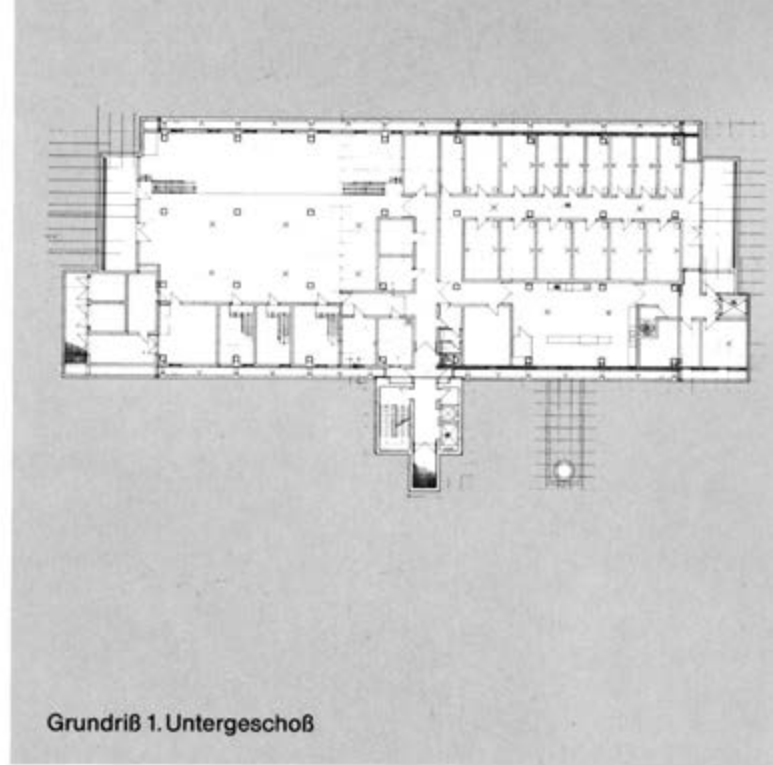
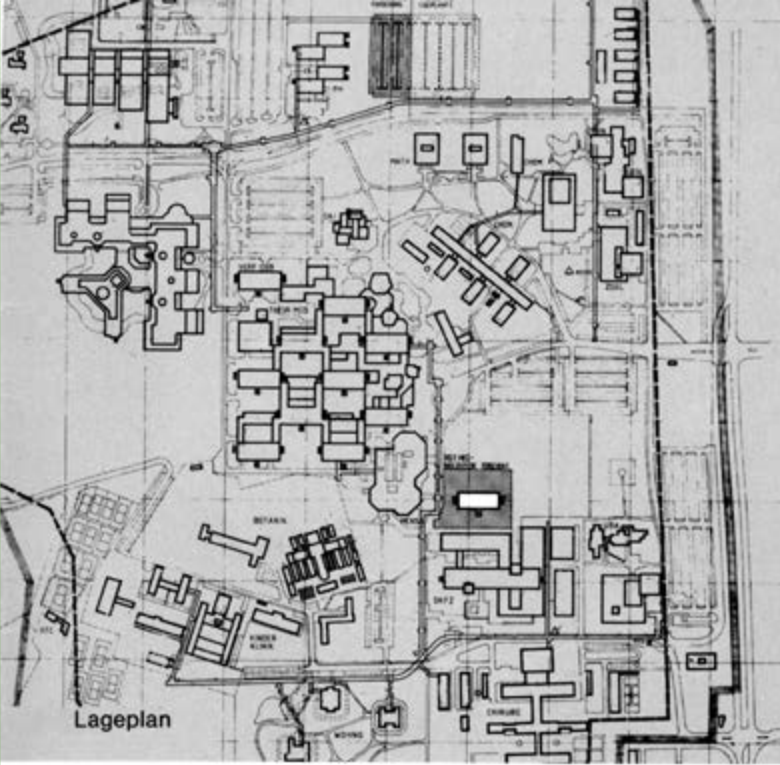
UNIVERSITÄT
HEIDELBERG
ZUKUNFT
SEIT 1386

FESTSCHRIFT

30 JAHRE ZMBH

ZMBH 30 YEARS





FESTSCHRIFT 30 JAHRE ZMBH
 ZMBH 30th ANNIVERSARY

GRUSSWORTE WELCOME



Theresia Bauer, Ministerin

Das Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg kann auf eine 30-jährige Erfolgsgeschichte in der molekularbiologischen Forschung zurückblicken. Innovative Organisationsstrukturen, wissenschaftliche Erfolge und gelebte Kooperation über institutionelle Barrieren hinweg prägen das Bild des ZMBH – ein Musterbeispiel für ein exzellentes Forschungsinstitut!

Der Wissenschaftsstandort Baden-Württemberg profitiert erheblich vom hervorragenden Ruf des ZMBH. Wir sind stolz darauf, eine so exzellente Forschungsstätte in unserem Land zu wissen. Natürlich bietet auch der Standort Heidelberg mit seiner einzigartigen Fülle an molekularbiologischen Spitzeninstituten ein inspirierendes und stimulierendes wissenschaftliches Umfeld. Die überaus erfolgreiche Kooperation mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum in der DKFZ-ZMBH-Allianz ist hierfür ein gutes Beispiel.

Auch in Zukunft wird die Bedeutung interdisziplinärer Forschungskooperationen zunehmen. Es gilt, die Erkenntnisse der molekularbiologischen Grundlagenforschung in biomedizinische Anwendungen zu übersetzen und somit gesellschaftlich nutzbar zu machen. Das Erreichte der vergangenen 30 Jahre bildet hierfür einen fruchtbaren Boden und ich wünsche dem ZMBH für seine weitere Entwicklung viel Erfolg!

Ich gratuliere dem ZMBH und allen seinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern zu diesem Jubiläum und danke Ihnen für ihr fortwährendes Engagement, das zum Glanz der Heidelberger Lebenswissenschaften beiträgt.

Theresia Bauer MdL
 Ministerin für Wissenschaft, Forschung und Kunst
 des Landes Baden-Württemberg

The Center for Molecular Biology of Heidelberg University can look back on a successful 30 years in molecular biology research. With its innovative organisational structures, scientific successes and lively cooperation across institutional boundaries, the ZMBH is a prime example of what makes an excellent research institute!

The centre's outstanding reputation also benefits the state of Baden-Württemberg as a science and research hub. We are proud to be home to such an exceptional institution. It goes without saying that Heidelberg, with its numerous top-level molecular biology institutes, offers an inspiring and stimulating scientific environment. The highly successful cooperation with the German Cancer Research Center in the DKFZ-ZMBH Alliance is a good example.

Interdisciplinary cooperation will play an increasingly important role in future research. The aim of such cooperative ventures is to translate the findings of basic molecular biology research into biomedical applications that benefit all of society. In the 30 years of its existence, the ZMBH has laid a solid foundation for this work, and I wish the centre every success in its endeavours!

Congratulations to the ZMBH and all its staff on this anniversary, and thank you for your ongoing commitment and your splendid contribution to the Heidelberg life sciences.

Theresia Bauer MdL
 Minister of Science, Research and the Arts of the State of
 Baden-Württemberg



Prof. Dr. Bernhard Eitel,
Rektor der Universität Heidelberg

ZMBH – diese Abkürzung steht für die Erfolgsgeschichte der molekularbiologischen Forschung in Heidelberg und gleichzeitig für die außerordentliche Dynamik, die sich durch die einmalige Vernetzung der Lebenswissenschaften mit den Naturwissenschaften und der Medizin auf dem Campus Im Neuenheimer Feld entfalten konnte.

In den 1980er-Jahren gegründet, verbinden sich mit dem Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg seit dreißig Jahren exzellente Forschung, innovative Strukturen und produktive Kooperationen wie die DKFZ-ZMBH-Allianz über disziplinäre und institutionelle Grenzen hinweg. Den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern ist es gelungen, mit dem ZMBH einen der führenden Standorte in Europa auf dem Gebiet der Molekularbiologie zu entwickeln, der auch international hohes Ansehen genießt.

Forschungsergebnisse, die in den vergangenen 30 Jahren unter wesentlicher Mitwirkung des ZMBH erzielt worden sind, wie die Entdeckung des Alzheimer-Gens, die Entwicklung des Hepatitis-B-Impfstoffs oder die Entschlüsselung eines zellulären Reparatursystems zum Abbau schadhafter Proteine, sprechen für sich. Fundament dieser Erfolge war die seinerzeit in Deutschland einmalige Department-Struktur des ZMBH, die eine hohe Freiheit und Unabhängigkeit der Nachwuchsforscher und die enge Vernetzung der Wissenschaftler untereinander förderte. Strukturen, die auch heute Voraussetzungen für Erkenntnis und Innovation sind und die Grundlage unseres Zukunftskonzeptes für die ganze Universität darstellen.

Prof. Dr. Bernhard Eitel
Rektor der Universität Heidelberg



Prof. Dr. Bernd Bukau,
Direktor des ZMBH

Die Fortschritte der molekularbiologischen Forschung in den letzten Jahrzehnten sind atemberaubend. Die Entwicklung neuer Technologien in der derzeitigen Postgenom-Ära bewirkt einen weiteren rasanten Wandel und ermöglicht die Erforschung auch komplexester Lebensprozesse. Um die Chancen dieser dynamischen Entwicklungen optimal nutzen zu können, bedarf es flexibler und effizienter Forschungsstrukturen.

Das ZMBH hat sich als molekularbiologische Modelleinrichtung seit den Anfängen der Gentechnologie diesen Entwicklungen gestellt und sie mitgestaltet. Die breite wissenschaftliche Ausrichtung des ZMBH, die Department-Struktur mit kollegialen und am gemeinsamen Forschungserfolg orientierten Entscheidungsprozessen, das Programm für unabhängige Nachwuchsgruppen, die wissenschaftliche Infrastruktur sowie der Aufbau eines molekularbiologisch ausgerichteten Curriculums waren Voraussetzungen für den nachhaltigen Erfolg des ZMBH. Immer wieder waren Veränderungen nötig, um in der Erfolgsspur zu bleiben. Es wurden spannende neue Forschungsgebiete etabliert, eine strategische Allianz mit dem DKFZ aufgebaut und derzeit werden Pläne für ein Institutionen übergreifendes Zentrum für molekularbiologische und biomedizinische Grundlagenforschung entwickelt.

Ohne stete Innovation und nachhaltige Unterstützung durch Land und Universität kann ein ambitioniertes Forschungszentrum wie das ZMBH in der internationalen Konkurrenz nicht bestehen. Das ZMBH blickt auf eine äußerst erfolgreiche Geschichte zurück und freut sich auf spannende – aber auch notwendige – Entwicklungen in der Zukunft.

Prof. Dr. Bernd Bukau
Direktor des ZMBH

WELCOME

ZMBH – the abbreviation stands for the success story of molecular biology research in Heidelberg and for the extraordinary dynamic created by the unique networking of the life sciences with the natural sciences and medicine on the Neuenheimer Feld campus.

Ever since its founding in the 1980s, the Center for Molecular Biology of Heidelberg University has been associated with excellent research, innovative structures and highly productive cooperation across disciplines and institutions, as exemplified by the DKFZ-ZMBH Alliance. Thanks to the achievements of its researchers, the ZMBH has become a leading European molecular biology centre that also enjoys an excellent international reputation.

The research findings generated with the help of the ZMBH over the past 30 years, such as the discovery of the Alzheimer's gene, the development of the hepatitis B vaccine or the identification of a cellular repair system that breaks down harmful proteins, speak for themselves. These successes were made possible in part by the departmental structure of the ZMBH – the only one of its kind in Germany at the time – which gave junior researchers a high level of freedom and independence and encouraged networking among the scientists. These are essential requirements for learning and innovation – and the foundation on which the University has built its Institutional Strategy.

Prof. Dr Bernhard Eitel
President of Heidelberg University

Molecular biology research has seen breathtaking advances in the past few decades. Today, new technologies developed in the current post-genome era are driving another rapid change and enable us to investigate even highly complex life processes. To be able to use the opportunities of this dynamic development to best advantage, we need flexible and efficient research structures.

As a model institute in the field of molecular biology, the ZMBH has faced and helped shape these developments since the early days of genetic engineering. The wide range of investigated topics, the departmental structure that allows for collegial decision-making processes in the interest of shared research successes, the programme for independent junior research groups, the scientific infrastructure and the establishment of a molecular biology curriculum are decisive factors that have contributed to the long-term success of the ZMBH. But to remain successful, the centre frequently had to adapt to changing circumstances: It introduced new and exciting research fields, entered into a strategic alliance with the German Cancer Research Center (DKFZ), and is currently planning a cross-institutional centre for basic molecular biology and biomedical research.

Without continuous innovation and sustainable support by the state and the host university, an ambitious research centre like the ZMBH could not hold its own against the international competition. The ZMBH can look back on a very successful past – now it is looking forward to an exciting future that will bring many new and necessary developments.

Prof. Dr Bernd Bukau
Director of the ZMBH

INHALT

Die Gründung	8
Entstehung und Gründungsphase	
Akteur der ersten Stunde – Interview mit Hermann Bujard	
Würdigungen	
Wissenschaftliche Mission	16
Auf einen Blick	
Karriereschmiede	18
Lehre	
Nachwuchsgruppenprogramm	
Portraits Victor Sourjik und Sylvia Erhardt	
Karrieren	
ZMBH International	30
Internationalität	
Höhepunkte in der Forschung	32
Entwicklung der Forschung	
Die aktuellen Gruppen und Themen	
Höhepunkte aus der aktuellen Forschung	
Exzellenzinitiative	52
Das ZMBH in der Exzellenzinitiative	
DKFZ-ZMBH-Allianz	56
Etabliertes Bündnis – Die DKFZ-ZMBH-Allianz	
Life Science Campus	58
Einbindung des ZMBH in den lebenswissenschaftlichen Campus	
Translation	60
Translation von Ergebnissen der Grundlagenforschung	
Zukunftsperspektive	64
Quo vadis ZMBH:	
Zukunftsperspektive BioSquare	

CONTENT

The foundation
Inception and founding phase
The pioneer – Interview with Hermann Bujard
Tribute
Scientific mission
At a glance
Outstanding training facility
Teaching
Junior research group programme
Portraits Victor Sourjik and Sylvia Erhardt
Careers
ZMBH International
Internationality
Research Highlights
Development of Research
Current Groups and Research Topics
Highlights from the latest research
Excellence Initiative
The ZMBH in the Excellence Initiative
DKFZ-ZMBH Alliance
Established partners – the DKFZ-ZMBH Alliance
Life Science Campus
Integration of the ZMBH into the life science campus
Application
Application of basic research findings
Outlook
Quo vadis ZMBH:
Biosquare – the way to the future



DIE GRÜNDUNG

ENTSTEHUNG UND GRÜNDUNGSPHASE

Die Gründung des Zentrums für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg geht auf den Anfang der 1980er-Jahre zurück. Damals fand sich an der Universität Heidelberg eine Gruppe von Professoren zusammen, die aus Aufenthalten in den USA mit den neuen Methoden der molekularbiologischen Forschung und deren Potenzial vertraut war – einer Technik, der man bis dahin in Deutschland noch mit Skepsis begegnete. Ekkehard Bautz, Herrmann Bujard, Albrecht Klein und Heinz Schaller entwickelten ein Konzept für ein neues Zentrum, um eine an internationalen Maßstäben orientierte molekularbiologische Forschung an der Universität zu etablieren. Erste Gespräche mit der BASF AG, die auf diesem Gebiet ebenfalls Anschluss an die Weltspitze finden wollte, mit der Universitätsverwaltung und mit dem Bundesministerium für Forschung und Technologie (BMFT, heutiges BMBF) verliefen ermutigend. Nachdem der damalige BASF-Vorstandsvorsitzende Prof. Matthias Seefeldter und der Forschungsvorstand Prof. Hans-Jürgen Quadbeck-Seeger Anfang 1982 zusagten, das Vorhaben mit zunächst fünf Millionen Mark zu fördern – ein Betrag, der später noch einmal um dieselbe Summe erhöht wurde –, bewilligten auch das Land Baden-Württemberg und das BMFT in den kommenden Jahren Gelder in Höhe von insgesamt 136,5 Millionen Mark.

Im Frühjahr 1983 konnten die ersten Forschungsgruppen ihre Arbeit am ZMBH aufnehmen, das seit diesem Zeitpunkt zu den zentralen wissenschaftlichen Einrichtungen der Universität Heidelberg zählt. Ein hochkarätiger externer wissenschaftlicher Beirat wurde eingesetzt, der das Vorhaben begleitete und das ZMBH bis heute bei der nachhaltigen, strategischen Ausrichtung und der Bewertung der wissenschaftlichen Leistungen unterstützt. Im Juli 1985 fand der Umzug in ein neues Gebäude statt, das durch den damaligen Ministerpräsidenten des Landes Baden-Württemberg, Lothar Späth, eingeweiht wurde. Kurz zuvor hatte auch die Firma Merck KGaA die Etablierung des ZMBH mit insgesamt einer Million Mark unterstützt.

In der frühen Phase wurde das ZMBH durch ein Direktorium unter der kommissarischen Leitung von Heinz

Schaller und Ekkehard Bautz geführt. Im Jahr 1986 übernahm Hermann Bujard als Direktor den weiteren Aufbau des Zentrums und schuf die noch heute gültige Institutsverfassung. Drei im deutschen Universitätsbetrieb keinesfalls selbstverständliche Konzepte waren ihm dabei wichtig: die Festlegung auf Forschung in kleinen Gruppen, die Unabhängigkeit der einzelnen Forschungsgruppen voneinander und die frühe Selbstständigkeit und Eigenverantwortlichkeit junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. In den 90er-Jahren schließlich sicherte das Land das dauerhafte Bestehen des ZMBH, indem es 38,5 Planstellen einrichtete und die laufende Finanzierung erhöhte. Darüber hinaus übernahm es die Finanzierung des erfolgreichen ZMBH-Nachwuchsgruppenprogramms (siehe Seite 21).

INCEPTION AND FOUNDING PHASE

The founding of the Center for Molecular Biology of Heidelberg University dates back to the early 1980s. It began with a group of professors at Heidelberg University who, during their stays in the United States, had become familiar with the new methods of molecular biological research and their potential – a technology that was still viewed with scepticism in Germany at the time. Ekkehard Bautz, Hermann Bujard, Albrecht Klein and Heinz Schaller developed the concept of a new centre that would establish a molecular biology research programme in keeping with international standards at the University. Initial talks with BASF AG, which was also aiming to become a world leader in this area, with the University Administration and with the Federal Ministry of Research and Technology (BMFT, today: Federal Ministry of Education and Research, BMBF) yielded promising results. Following the decision in 1982 of BASF's then-CEO Prof. Matthias Seefelder and Research-Director Prof. Hans-Jürgen Quadbeck-Seeger to fund the project with an initial sum of five million marks – an amount that was later doubled – the State of Baden-Württemberg and the BMFT also approved funding to the amount of 136.5 million marks in the following years.

In the spring of 1983, the first research groups were able to take up work at the ZMBH, which has since belonged to

the central research institutions of Heidelberg University. An external academic advisory council staffed with top-class scientists was instituted, which supports the ZMBH to this day in its strategic orientation and the assessment of scientific achievements. In July 1985 the centre moved into a new building, which was inaugurated by the then-governor of Baden-Württemberg, Lothar Späth. Shortly before this move, Merck KGaA had invested a total of one million marks towards the establishment of the ZMBH.

In its early phase, the ZMBH was managed by a directorate headed by Heinz Schaller and Ekkehard Bautz as acting directors. They were succeeded in 1986 by Hermann Bujard; the new director supervised the centre's expansion and drew up its constitution, which is in effect to this day. Bujard stressed the need for three concepts that were far from usual at German universities of the time: small research groups, independence between research groups, and early independence and autonomy for young researchers. In the 1990s, the State of Baden-Württemberg established a sustainable basis for the ZMBH by creating 38.5 permanent staff positions and increasing funding for the centre. The state also assumed the costs of the successful ZMBH junior research group programme (see page 22).

AKTEUR DER ERSTEN STUNDE

Er hat das ZMBH entscheidend geprägt und mit seinem Engagement dazu beigetragen, Heidelberg zu einem führenden Standort molekularbiologischer Forschung in Deutschland zu machen: Hermann Bujard, Mitbegründer und späterer Direktor des Zentrums. Im Gespräch erinnert sich der Molekularbiologe an die bewegten Anfänge der heute international anerkannten Einrichtung.

Welche Faktoren haben Sie zur Gründung des ZMBH bewogen?

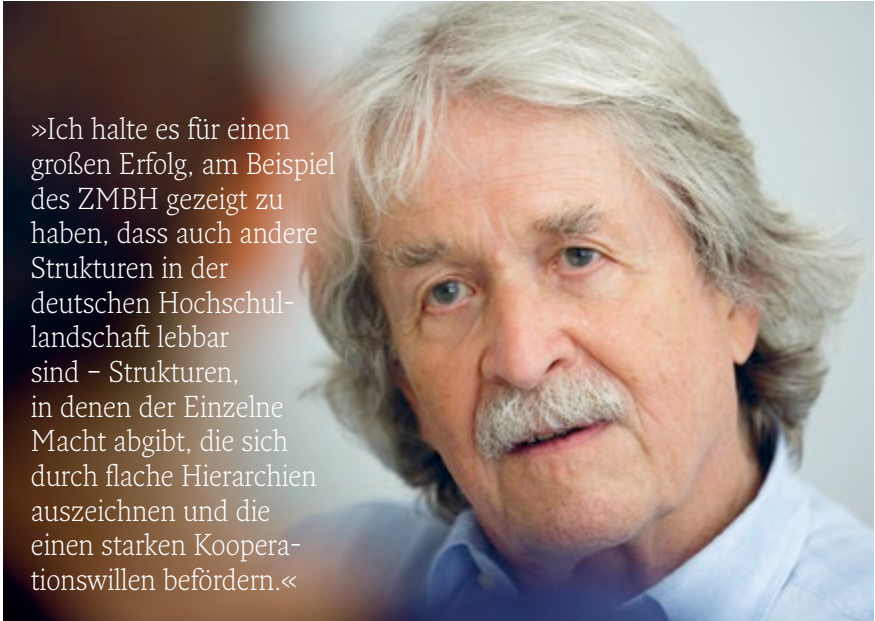
Für uns gab es damals zwei Hauptmotivatoren: Zum einen waren wir der Auffassung, dass die Molekularbiologie mit nur zwei Lehrstühlen nicht ihrer Bedeutung entsprechend an der Universität Heidelberg vertreten war. Zum anderen bewegte uns der sogenannte Hoechst-Schock. 1981 hatte die deutsche Firma Hoechst einen Kooperationsvertrag über 70 Millionen US-Dollar mit dem Massachusetts General Hospital abgeschlossen, um Anschluss an das internationale Niveau der molekularbiologischen Forschung zu finden. Dass eine solche Investition in eine ausländische Universität die Qualität der deutschen Forschung auf dem Gebiet der Molekularbiologie grundsätzlich in Frage stellte, wollten wir nicht hinnehmen. Der Gedanke, ein neues Institut aus der Taufe zu heben, fiel vor diesem Hintergrund sowohl in der Politik als auch in der Industrie auf fruchtbaren Boden. Ein weiterer Umstand, der unser Vorhaben begünstigte, war das neu aufgelegte Genzentren-Programm der Bundesregierung, für das wir uns erfolgreich bewerben konnten.

Was waren die wissenschaftlichen Ziele des ZMBH?

Unser Ziel war es, ein breites Spektrum an grundlegenden Fragen der Molekular- und Zellbiologie zu erforschen, etwa in der Neurobiologie, der Infektionsbiologie und auf dem Gebiet der Genregulation. Diese inhaltliche Vielfalt war damals einzigartig für ein deutsches Institut und hat das ZMBH zu einem Vorreiter für Themen gemacht, die inzwischen gut in Heidelberg etabliert sind.

Nicht nur die wissenschaftliche Ausrichtung war einzigartig, sondern auch die Struktur des ZMBH. Was hat das Zentrum so besonders gemacht?

Eine der wichtigsten frühen Maßnahmen war die Einrichtung eines internationalen wissenschaftlichen Beirates, der



»Ich halte es für einen großen Erfolg, am Beispiel des ZMBH gezeigt zu haben, dass auch andere Strukturen in der deutschen Hochschullandschaft lebbar sind – Strukturen, in denen der Einzelne Macht abgibt, die sich durch flache Hierarchien auszeichnen und die einen starken Kooperationswillen befördern.«

mit exzellenten Forscherpersönlichkeiten besetzt war und entscheidend zum Erfolg des ZMBH beigetragen hat. Die zweite zentrale Entscheidung war es, das aus den USA bekannte Department-System auf das Zentrum zu übertragen. Das bedeutet erstens: keine Lehrstühle mit strengen Hierarchien, keine Abteilungen, sondern kleine, selbstständig arbeitende Forschungsgruppen, für deren Erfolg Professoren oder unabhängige Nachwuchsgruppenleiter verantwortlich sind; zweitens: ein gemeinsamer Etat für die Grundausstattung des Institutes, von dem etwa die Hälfte in eine wissenschaftlich-technische Infrastruktur fließt, zu der alle Forschungsgruppen gleichberechtigten Zugang haben; und drittens: die Leitung des Kollegiums durch einen Direktor, der vom Beirat vorgeschlagen und vom Rektor der Universität auf Zeit ernannt wird. Zudem waren wir das erste deutsche Universitätsinstitut mit einem festen Sonderetat für unabhängige Nachwuchsgruppen. All dies hat zu vielen Bewerbungen hoch talentierter junger Wissenschaftler aus aller Welt geführt, die das Institut jung und uns »Alte« auf Trab gehalten haben. Ihre Förderung haben wir stets als eine zentrale Aufgabe verstanden.

ZUR PERSON

Prof. Dr. Dr. h.c. Hermann Bujard ging nach seiner Promotion in der Chemie zu Beginn der 1960er-Jahre in die USA, um auf dem Gebiet der sich dort gerade entwickelnden Molekularbiologie zu forschen. 1970 erhielt er eine Professur für Molekulare Genetik der Universität Heidelberg. Nach einem zwischenzeitlichen Wechsel in die Industrie, kehrte er 1985 als Professor für Molekularbiologie an die Ruperto Carola zurück und wurde Direktor des von ihm mitgegründeten ZMBH. Von 2007 bis 2009 leitete Hermann Bujard die European Molecular Biology Organization (EMBO). Er hat über 160 Originalarbeiten publiziert und hält über 70 internationale Patente. Im Jahr 2000 erhielt er eine Ehrendoktorwürde der Universität Würzburg. Bujards Arbeiten wurden mit zahlreichen nationalen und internationalen Preisen ausgezeichnet.

Der Start des ZMBH ist nicht immer glatt verlaufen.
Was waren die Schwierigkeiten?

Tatsächlich wurden wir jahrelang in der Öffentlichkeit als BASF-Institut betrachtet, das Industrieforschung betreibt – ein Vorwurf, der völlig haltlos war. Außerdem waren wir als eines der drei Genzentren der Bundesregierung starken Anfeindungen der Gentechnik-Gegner ausgesetzt. So wurde während des Neubaus des ZMBH eine Bombe im Keller gezündet, am Bauzaun hingen Plakate mit Aufschriften wie »Meine Gene gehören mir alleine!« und bei der offiziellen Eröffnung des ZMBH kam es zu Demonstrationen.

Was empfinden Sie persönlich als größte Errungenschaft Ihrer Laufbahn?

Neben meinen wissenschaftlichen Arbeiten halte ich es für einen großen Erfolg, am Beispiel des ZMBH gezeigt zu haben, dass auch andere Strukturen in der deutschen Hochschullandschaft lebbar sind – Strukturen, in denen



der Einzelne Macht abgibt, die sich durch flache Hierarchien auszeichnen und die einen starken Kooperationswillen befördern. Nicht zuletzt dank dieser Merkmale ist es dem ZMBH gelungen, in kurzer Zeit ein hohes wissenschaftliches Renommee und internationale Anerkennung zu erwerben.

THE PIONEER

He helped shape the ZMBH and, with his commitment, contributed to making Heidelberg a premier location of molecular biology research in Germany: Hermann Bujard, co-founder and director of the centre. In this interview, the molecular biologist remembers the turbulent beginnings of this internationally renowned institution.

What prompted you to found the ZMBH?

We were motivated by two things: One, we believed that with only two chairs, the subject of molecular biology was

underrepresented at Heidelberg University. And two, there was what we called the Hoechst shock. In 1981, the German company Hoechst concluded a 70-million-dollar cooperation contract with Massachusetts General Hospital in order to develop molecular biology research in keeping with international standards. This investment in a foreign university called into question the quality of German molecular biology research – something that we were not ready to accept. Against this background, the idea of founding a new institute was welcomed both by

policy-makers and by industry. Another circumstance in our favour was the new genetic research centre programme of the German government, for which we submitted a successful application.

What were the scientific goals of the ZMBH?

Our goal was to investigate a wide range of basic questions in molecular and cellular biology, for instance in the fields of neurobiology, infection biology and gene regulation. At the time, this breadth of scope was unique for a German institute, and it made the ZMBH a pioneer of research topics that are now well established in Heidelberg.

The ZMBH owed its uniqueness not only to the scientific orientation, but also to its structure. What was so special about the centre?

One of the most important early measures was the establishment of an international academic advisory council staffed with excellent researchers; this council has contributed significantly to the success of the ZMBH. The second essential decision was to model the structure of our centre on the department system of U.S. research institutions. This means a) no chairs with strict hierarchies and no divisions, but instead small, independent research groups whose success lies in the hands of professors or independent group leaders; b) a common budget for the basic equipment of the institute, with half of these funds being used for scientific-technical infrastructure that is equally available to all research groups; and c) a management consisting of a director who is suggested by the advisory council and appointed for a certain term by the University President. Furthermore, we were the first

German university institute with a special budget for independent junior research groups. All this encouraged many highly talented researchers from around the world to apply for a job, who kept the institute young and us »oldies« up to speed, and we saw it as one of our main tasks to support and develop this talent.

Things didn't always go smoothly in the early days of the ZMBH. What were some of the difficulties?

Indeed, for quite a few years, the public saw us as a BASF institute doing industrial research – an accusation that was wholly unfounded. Also, as one of three genetic research centres supported by the Federal Government, we were often faced with hostility on the part of anti-GE activists. These conflicts culminated in the ignition of a bomb in the basement during the construction of the ZMBH; there were also posters on the site fence saying »My genes belong to me!« as well as a number of demonstrations at the official opening of the ZMBH.

What do you see as the most important achievement of your career?

In addition to my scientific work, I think it is a great success to have shown, with the ZMBH, that other, non-traditional structures are also viable in the German university landscape – structures in which individuals surrender part of their power, that are characterised by flat hierarchies and inspire a strong will to cooperate. It is not least thanks to these characteristics that the ZMBH has succeeded in gaining an excellent scientific reputation and international recognition in a relatively short time.

PERSONAL

After earning his PhD in chemistry, Prof. Dr Dr h.c. Hermann Bujard went to the USA in the early 1960s to do research in the emerging field of molecular biology. In 1970 he was appointed to the Chair of Molecular Genetics of Heidelberg University. In 1985, after a five-year stay in the industry, he returned to Heidelberg University as Professor of Molecular Biology and became director of the ZMBH he had co-founded. From 2007 to 2009 Hermann Bujard headed the European Molecular Biology Organization (EMBO). He has published more than 160 original papers and holds more than 70 international patents. In 2000 he was awarded an honorary doctorate by the University of Würzburg. Bujard has received numerous national and international awards for his work.

WÜRDIGUNGEN

TRIBUTE

HEINZ SCHALLER



Heinz Schaller, einer der Gründerväter des ZMBH, arbeitete ab 1973 an der Universität Heidelberg und trug von Anfang an mit seinen Arbeiten erheblich zum Renommee der noch jungen Heidelberger Molekulargenetik und Molekularbiologie bei. Bald begann er, sich auch für die molekulare Virologie zu interessieren. Die Energie und Begeisterung Heinz Schallers waren entscheidend für das Entstehen des ZMBH, in das er seinen ganzen Lehrstuhl einbrachte und den neuen Strukturen unterordnete. Er hat Generationen von Studierenden und Doktoranden ausgebildet und war als scharfsinniger und leidenschaftlicher Forscher bekannt, der bescheiden blieb und wenig Wert auf Äußerlichkeiten legte. Gemeinsam mit seiner Frau Chica Schaller gründete er die C.H.S.-Stiftung zur Förderung des unabhängigen wissenschaftlichen Nachwuchses. Im Frühjahr 2010 verstarb Heinz Schaller. In der C.H.S.-Stiftung lebt sein Geist noch heute fort.

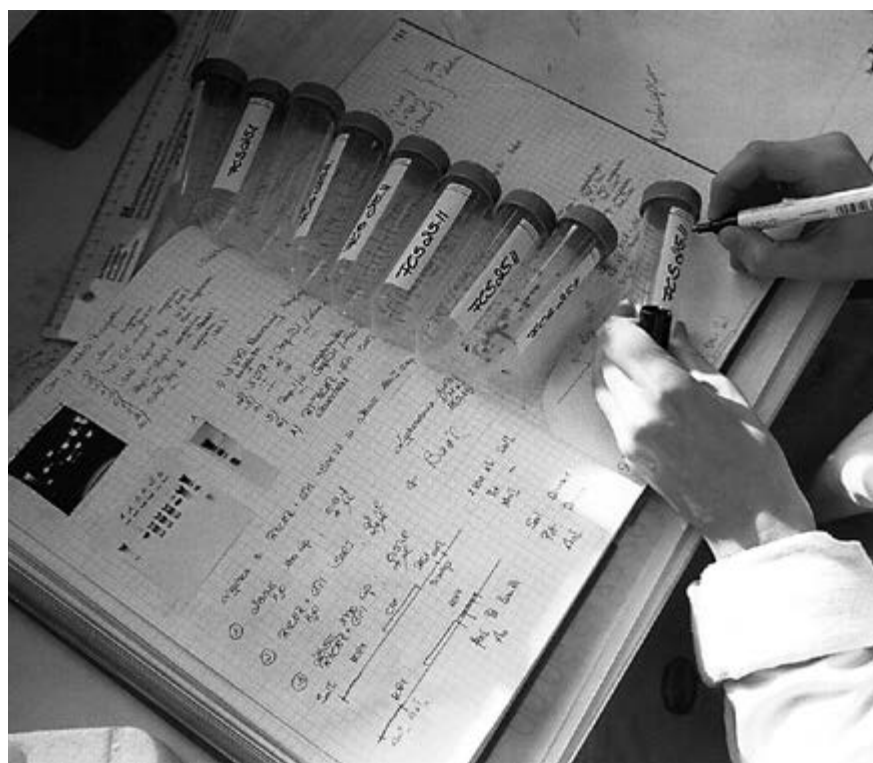
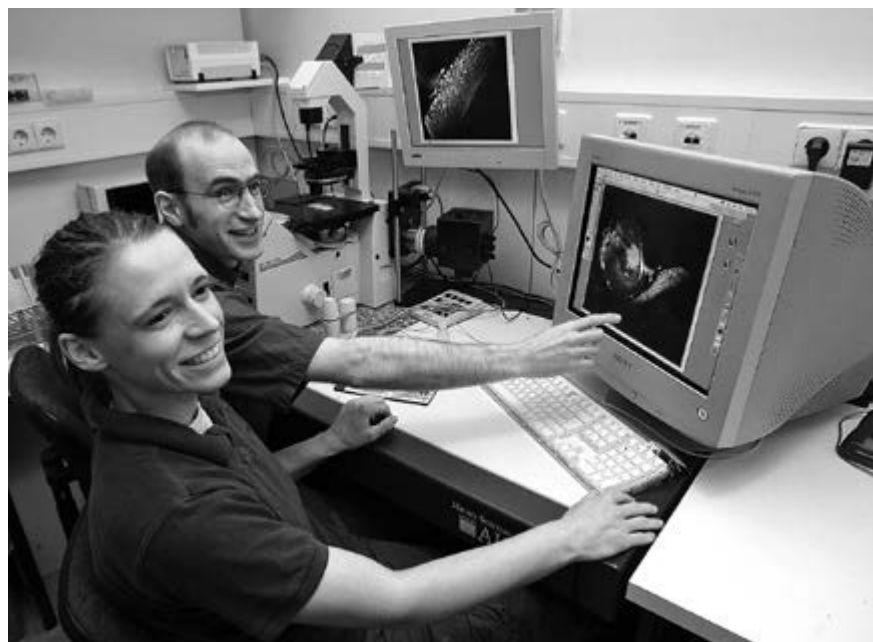
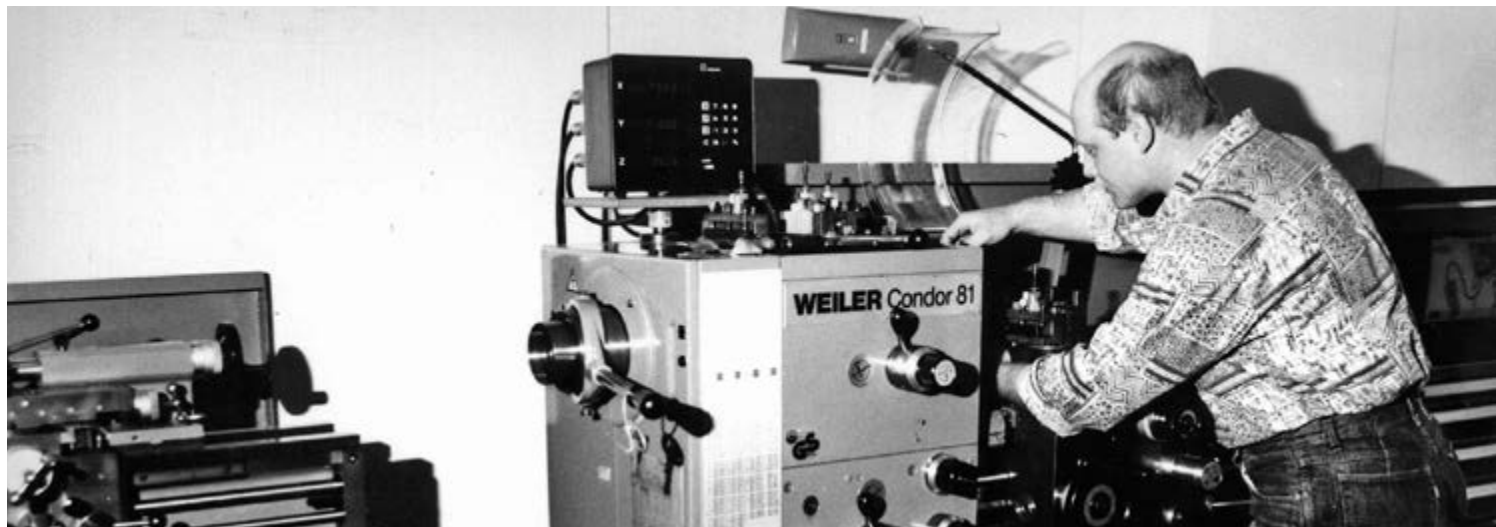
Heinz Schaller, one of the founding fathers of the ZMBH, joined the staff of Heidelberg University in 1973. From the very start, he was instrumental in building the reputation of the emerging fields of molecular genetics and molecular biology in Heidelberg. He soon became interested in molecular virology as well. Heinz Schaller's energy and enthusiasm were decisive factors in the founding of the ZMBH, into which he incorporated his entire chair, adapting it to the centre's new structures. He trained generations of students and doctoral candidates and was known as a quick-witted and passionate researcher, who remained modest throughout his life and cared little for appearances. With his wife Chica Schaller, he established the C.H.S. Foundation to support and promote independent junior scientists. Heinz Schaller passed away in the spring of 2010. His spirit lives on in the C.H.S. Foundation.

EKKEHARD BAUTZ



Ekkehard Bautz, der sich in den USA bereits einen Namen gemacht hatte, kam 1970 als Inhaber des Lehrstuhls für Molekulargenetik nach Heidelberg und wurde rasch zu einem wichtigen Vertreter dieses neuen Fachs. Seine Kontakte zum BASF-Vorstand und zur Landesregierung waren der Schlüssel, um eine erste entscheidende Finanzierung des Projekts zu sichern. Ekkehard Bautz war anfänglich gemeinsam mit Heinz Schaller als einer der Direktoren des Zentrums aktiv. Beim Bezug des Neubaus entschied er sich für einen Verbleib im Institut für Molekulare Genetik, zwei ZMBH-Laboratorien wurden jedoch von Nachwuchswissenschaftlern aus seiner Gruppe geleitet.

Ekkehard Bautz, who had already made a name for himself in the USA, accepted the Heidelberg Chair of Molecular Genetics in 1970 and quickly became a leading representative of this new field. His contacts to the BASF executive board and the state government were the key to securing the initial funding that made the ZMBH project possible. Ekkehard Bautz and Heinz Schaller served as co-directors of the centre in the early years. When the centre moved into the new building, Bautz decided to stay with the Institute of Molecular Genetics; however, two ZMBH laboratories were led by with junior researchers from his group.



Fünf Millionen für die Genforscher

Universität sorgt für Räume / Arbeitsgruppen starten schon im Sommer

Heidelberg. Daß die Pharmazeutisch-Chemische Industrie „etwas für die Genforschung zu tun“ beabsichtige, konkreter: daß sie mit einer Finanzspritze einem Genforschungszentrum in Heidelberg – unter dem Dach der Universität – auf die Beine helfen wolle, war kurz vor Jahreswechsel laut geworden. Gestern ging eine erste Vollzugsmeldung an die Öffentlichkeit: „Die Universität Heidelberg und die BASF Ludwigshafen wollen gemeinsam die gentechnologische Forschung in Heidelberg stärken. Die Universität will Räumlichkeiten bereitstellen; die BASF hat sich bereit erklärt, dieses Projekt mit einem jährlichen Betrag von einer Million Mark für fünf Jahre zu fördern.“ Als langfristiges Ziel der Initiative wird der Aufbau eines Zentrums für gentechnologische Grundlagenforschung genannt. Das „Signal“ aus Ludwigshafen wurde an der Ruperto Carola – so sagte es Prorektor Professor Arno Höpfner – „gerade in einer Zeit, in der die Industrie selber Probleme hat“ mit Freude und Hoffnung aufgenommen. „Wie stark“ es nun auch beim Bundesministerium für Forschung und Technologie empfangen wird, davon sehen nun die betroffenen Wissenschaftler – das TAGBLATT befragte den vorrangig engagierten Ordinarius für Molekulare Genetik, Professor Dr. Ekkehard Bautz – den erfolgreichen Fortgang des Projekts abhängig.

Pläne, an in die USA abgewanderte Kollegen heranzutreten.

Der Genetiker sieht in jedem Falle „Eile geboten“. Eine räumliche Übergangslösung von zwei Jahren ist für ihn schon an der Grenze: „Alles was länger ist, verzögert die Entwicklungen – Talente finden viel Beschäftigung.“

Die Freude über die erste jährliche Million ist bei ihm begleitet von der „Hoffnung auf die nächsten“. Anlaß gibt ihm die Tatsache, daß der Bund der Chemischen Industrie und das Bundesministerium weiterhin verhandeln.



WISSEN- SCHAFTLICHE MISSION

AUF EINEN BLICK

Das Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg hat sich in den 30 Jahren seines Bestehens als führende Institution der molekularbiologischen Forschung und Lehre etabliert. Über seine Verankerung in der Grundlagenforschung hinaus besitzt das ZMBH starke Schnittstellen zur molekularen Medizin. Seit seiner Gründung sind den Wissenschaftlern am Zentrum immer wieder bahnbrechende Entdeckungen gelungen. Sie haben grundlegende biologische Prozesse entschlüsselt und die dafür erforderlichen Techniken entwickelt. Aufbauend auf diesen Arbeiten können die Funktionsweisen und Regulation von Molekülen, Zellen und Organismen auf modernste Weise erforscht werden. Die gewonnenen Erkenntnisse tragen nicht zuletzt dazu bei, molekulare Ursachen von Krankheiten und Alterung aufzudecken.

Eine Besonderheit des ZMBH ist die thematische Vielfalt mit Kernkompetenzen in den Fächern Biochemie, Molekularbiologie, Zellbiologie, Genetik und Systembiologie. Diese interdisziplinäre Ausrichtung ermöglicht es den Forscherinnen und Forschern, komplexe biologische Systeme und Vorgänge zu bearbeiten.

Thematische Schwerpunkte in der Gründungsphase waren die Mechanismen der Genregulation und des zellulären Transports sowie die Neuro- und Infektionsbiologie. Der heutige Fokus liegt auf der Regulation und Evolution des Genoms, den Mechanismen der Proteinfaltung und des Proteinabbaus, dem Verständnis zellulärer Überwachungssysteme sowie der Kontrolle von Zellteilung und Stammzelldifferenzierung. Dieser Wandel ist Ausdruck der Philosophie des ZMBH, größten Wert auf Originalität und wissenschaftliche Exzellenz zu legen. Durch die Rekrutierung herausragender Wissenschaftler reagiert das Zentrum immer wieder auf vielversprechende aktuelle Entwicklungen in der Molekularbiologie.

Die Philosophie des Zentrums hat sich in vielerlei Hinsicht bewährt. Das ZMBH steht für wissenschaftliche Erfolge und, basierend auf einer intensiven Förderung von Nachwuchswissenschaftlern, für bemerkenswerte

Karrierewege. Aufgrund seiner Department-Struktur mit zentralen Service-Einrichtungen, kollegialen Leitungsstrukturen sowie einer weitgehenden Selbstverwaltung innerhalb der Universität Heidelberg wurde das Zentrum deutschlandweit zu einem Vorbild für moderne Forschungseinrichtungen.

Neben der Forschung spielt die Ausbildung junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler eine zentrale Rolle am ZMBH – ausgehend vom Bachelor- und Master-Studiengang bis hin zur strukturierten Doktorandenausbildung. In den 30 Jahren seit seiner Gründung hat sich das Zentrum die Reputation einer Karriereschmiede erworben und sich als dynamisches, international angesehenes Spitzenforschungsinstitut an der Universität Heidelberg etabliert.

Darauf sind wir stolz!

AT A GLANCE

In the 30 years since its founding, the Center for Molecular Biology of Heidelberg University has become a leading institution of molecular biology research and teaching. In addition to its focus on basic research, the ZMBH interfaces closely with the field of molecular medicine. From the beginning, scientists of the centre have made a number of ground-breaking discoveries. They have unlocked basic biological processes and developed the requisite methods and techniques. Based on their work, we can now investigate the functioning and regulation of molecules, cells and organisms with state-of-the-art methods and equipment. The findings help uncover the molecular causes of disease and ageing, among other things.

One of the ZMBH's distinguishing characteristics is the wide range of disciplines it brings together under one roof, with core competencies in biochemistry, molecular biology, cellular biology, genetics and systems biology. This interdisciplinary set-up enables researchers to investigate complex biological systems and processes. In the founding phase, research at the centre dealt mainly with the mechanisms of gene regulation and cellular transport, and with neurobiology and infection biology. Today the ZMBH focuses on genome regulation and evolution, the mechanisms of protein folding and protein degradation, understanding

cellular surveillance systems, and controlling cell division and stem cell differentiation. This change of focus reflects the ZMBH's philosophy of originality and scientific excellence. The centre recruits outstanding scientists to keep abreast of promising developments in molecular biology.

The centre's philosophy has proven successful in many ways. The ZMBH stands for scientific achievements and, thanks to its vigorous promotion of junior researchers, for remarkable career paths. Due to its departmental structure that includes central services, its collegial management and high degree of autonomy within Heidelberg University, the centre has become a role model for modern research institutions in Germany.

The second priority of the ZMBH besides research is training junior scientists – the centre offers bachelor's and master's programmes and structured graduate training programmes. In the 30 years since its founding, the ZMBH has gained a reputation as an excellent training facility and established itself as a dynamic, internationally renowned research centre at Heidelberg University.

We are proud to be part of this success story!

KARRIERE- SCHMIEDE

LEHRE

Das ZMBH bildet Studierende der Fakultät für Biowissenschaften in den Fächern Molekular- und Zellbiologie sowie Biochemie aus. Nachdem es in den Gründerjahren des Zentrums zunächst Kontroversen gab, wie diese relativ neuen Disziplinen in der Lehre zu gewichten seien, gewannen molekular- und zellbiologische Methoden Ende der 1980er-Jahre auch in anderen biologischen Fächern zunehmend an Bedeutung. Zum Wintersemester 1995/1996 konnte das Biologiestudium auf Anregung des ZMBH daher inhaltlich reformiert werden. Eckpunkte waren eine Intensivierung der naturwissenschaftlichen Ausbildung in den Fächern Chemie und Physik im Grundstudium sowie die Einrichtung der sechs Studienschwerpunkte Botanik, Biophysik und -chemie, Molekularbiologie, Ökologie, Zellbiologie sowie Zoologie im Hauptstudium.

Ein weiteres Modellprojekt des ZMBH war die Einrichtung des englischsprachigen Master-Studiengangs »Molecular and Cellular Biology (MCB)« im Jahr 1999, mit dem begabte ausländische Studierende für die Universität Heidelberg gewonnen werden sollten.

Der Studiengang wurde gemeinsam mit Vertretern der biowissenschaftlichen Einrichtungen der Universität und des European Molecular Biology Laboratory (EMBL) erarbeitet und weltweit ausgeschrieben. Später beteiligte sich auch das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ). Zum Wintersemester 2007/2008 wurde der Studiengang um zusätzliche Fächer erweitert und im Rahmen der Bologna-Reform als regulärer Masterstudiengang »Molecular Biosciences« der Fakultät für Biowissenschaften eingerichtet.

Lehrlabor – praktische Ausbildung

Die praktische Ausbildung im molekularbiologischen Bereich ist ein wichtiger Bestandteil der Lehre am ZMBH. Die moderne und forschungsorientierte Ausstattung der Lehrlabore, die 2009 mithilfe von Studiengebühren deutlich erweitert werden konnten, wird von Studierenden in Lehrevaluationen immer wieder positiv hervorgehoben. Im Bachelor- und Lehramtsstudiengang werden Grundpraktika des Moduls »Methoden der Molekularen Biowissenschaften«, Hauptpraktika zu Nukleinsäuren und Proteinen sowie eine Reihe von Vertiefungskursen zu Themenbereichen wie Mikrobiologie oder Gentechnologie abgehalten. Im Masterstudiengang werden sowohl forschungsnahe Fortgeschrittenenpraktika als auch spezielle Methodenkurse durchgeführt. Dabei sollen die Studierenden möglichst früh Einblicke in die aktuelle Forschung erhalten.

Doktorandenausbildung

Am ZMBH wird von jeher die Philosophie vertreten, dass die erfolgreiche Betreuung von Doktoranden neben der Entwicklung zum wissenschaftlich selbstständigen Arbeiten Elemente von Lehre und Ausbildung enthalten muss. In das Konzept des Zentrums für die Doktorandenausbildung flossen sowohl Empfehlungen des Wissenschaftsrats ein als auch die praktischen Erfahrungen der Dozenten mit den »graduate programs« amerikanischer Universitäten. Nach einem Testlauf wurde 1989 das »Studienprogramm für Graduierte«, das erste seiner Art an einer deutschen Universität, offiziell und für alle Doktoranden verpflichtend gestartet. Neue Elemente neben der regelmäßigen Teilnahme an Seminaren und Kolloquien waren vor allem der Besuch von Methodenkursen außerhalb des Spektrums der eigenen Arbeit, der selbstständig zu schreibende Projektantrag für das Forschungsvorhaben und eine eigenverantwortlich organisierte Klausurtagung. Einige Jahre später begann auch die Deutsche Forschungsgemeinschaft Graduiertenkollegs zu fördern und andere Einrichtungen der Fakultät für Biowissenschaften griffen das Konzept auf. Weitere Entwicklungen in der Doktorandenausbildung am ZMBH waren die Einführung eines Co-Betreuer-Systems und jährlicher formalisierter Fortschrittsberichte sowie schließlich die Einrichtung der durch die Exzellenzinitiative geförderten »Hartmut Hoffmann-Berling International Graduate School of Molecular and Cellular Biology« (HBIGS) (siehe Seite 53).

TEACHING

The ZMBH trains students of the Faculty of Biosciences in molecular and cell biology, and biochemistry. While there was some controversy during the founding years about the relative importance of these new disciplines in teaching, by the late 1980s, the methods of molecular and cell biology had begun to gain greater significance in other biological subjects as well. As a result, the biology degree programme was revised in the winter term 1995/1996 at the ZMBH's initiative. The changes included a greater focus on chemistry and physics in the first (basic) stage of the programme, and the introduction of the six focal areas of botany, biophysics and biochemistry, molecular biology, ecology, cell biology and zoology in the second (advanced) programme stage.

Another model project of the ZMBH was the introduction of the English-language master's programme »Molecular and Cellular Biology (MCB)« in 1999, with the aim of bringing talented international students to Heidelberg University. The programme was designed in cooperation with representatives of the University's biosciences institutions and of the European Molecular Biology Laboratory (EMBL), and students were recruited through a worldwide call for applications. The German Cancer Research Center (DKFZ) eventually also joined the project. In the winter term of 2007/2008, the programme was extended by a number of additional subjects and established as a regular master's programme »Molecular Biosciences« of the Faculty of Biosciences within the framework of the Bologna Process.

Teaching lab – hands-on training

Hands-on training in molecular biology is an essential part of teaching at ZMBH. The modern and research-oriented equipment of the teaching labs, which could be improved significantly in 2009 with the help of tuition fees, is frequently praised by students in teaching evaluations. The bachelor's programme and teacher training programme include basic practical training in the module »Methods of the Molecular Biosciences«, primary practical training on nucleic acids and proteins, and a number of advanced courses on subjects like microbiology and genetic engineering. The master's programme includes both research-oriented advanced practical training and special methodology courses. The aim is to introduce students as early as possible to current research topics and methods.

Graduate training

The ZMBH has always maintained that successful graduate training must include elements of teaching and education, as well as enable students to engage in independent scientific work. The concept of the graduate

training centre was based on the recommendations of the Council of Science and Humanities and on the lecturers' practical experience with the graduate programmes of American universities. After an initial test run, the ZMBH introduced its own compulsory graduate programme (Studienprogramm für Graduierte), the first of its kind at a German university, in 1989. In addition to regular attendance at seminars and colloquiums, the programme required students to attend methodology courses outside their own area of work, write their own research project applications and organise a student retreat. A few years later, the German Research Foundation also began to fund research training groups, and other institutions of the Faculty of Biosciences picked up the concept. Other developments in graduate training at the ZMBH included the introduction of a co-mentor system and annual formal progress reports, and the establishment of the »Hartmut Hoffmann-Berling International Graduate School of Molecular and Cellular Biology« (HBIGS) within the framework of the German Excellence Initiative (see page 53).





NACHWUCHSGRUPPENPROGRAMM

Eine der innovativen und erfolgreichsten Ideen bei der Gründung des ZMBH war die Einrichtung eines Nachwuchsgruppenprogramms. Anstatt die Professuren mit den klassischen Assistentenstellen auszustatten, wurde jungen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern die Möglichkeit geboten, eine eigene Gruppe aufzubauen und ihre Forschungsideen eigenverantwortlich zu verfolgen. Finanzielle Unterstützung erhielt das damals völlig neuartige Programm zunächst vom Bundesministerium für Forschung und Technologie, später dann vom Land Baden-Württemberg.

Das Nachwuchsgruppenprogramm des ZMBH hat sich zu einer beispielgebenden Erfolgsgeschichte entwickelt. 18 der bisher 24 Gruppenleiter wurden auf eine Professur berufen, vier wurden in der weiteren Entwicklung Direktoren an Instituten der Max-Planck-Gesellschaft, die übrigen Ehemaligen arbeiten auf wissenschaftlichen Positionen in Industrie oder Forschungseinrichtungen. Wesentliche Faktoren für diesen Erfolg sind eine sorgfältige Auswahl der besten Nachwuchsforscher, die zentrale Infrastruktur

des Instituts, die den wissenschaftlichen Nachwuchs von peripheren Aufgaben entlastet und das angebotene Mentoring durch die erfahrenen Gruppenleiter. In Ergänzung des Nachwuchsgruppenprogramms wurde zusätzlich das Projektgruppenprogramm etabliert, das erfolgreichen Postdoktoranden im Haus eine Entwicklung hin zu eigenständigen Projekten ermöglicht. Aus diesem Programm mit insgesamt 16 Teilnehmern sind 14 Professorinnen und Professoren hervorgegangen.

Die Zahl der Nachwuchsgruppenleiter in Deutschland ist in den vergangenen Jahren deutlich gestiegen, da viele Wissenschaftsorganisationen ähnliche Förderprogramme aufgelegt haben. Gleichzeitig haben die verfügbaren Professorenstellen mit dieser Entwicklung nicht Schritt gehalten, sodass der Leistungsanspruch an die jungen Wissenschaftler durch die wachsende Konkurrenz weiter steigt. Da die ersten fünf Jahre oft nicht mehr ausreichen, um sich für eine Professur zu qualifizieren, unterstützt das ZMBH seine Nachwuchsgruppenleiter durch verlängerte Förderzeiten.

JUNIOR RESEARCH GROUP PROGRAMME

One of the most innovative and successful ideas of the ZMBH founders was the establishment of a junior research group programme. Instead of assigning assistants to professors as was the usual practice, young scientists were to be given the opportunity to set up a research group and pursue their own projects. This novel programme was funded by the Federal Ministry of Research and Technology, and later by the State of Baden-Württemberg.

The junior research group programme of the ZMBH was to become an exemplary success story. 18 of the centre's 24 group leaders to date were offered a university chair, another four are directors of institutes of the Max Planck Society, and the rest hold research positions in industry or in other research centres. Essential factors of this success are a careful selection of the best junior researchers, the centralised infrastructure of the institute, which relieves the junior scientists of peripheral duties, and the mentoring

offered by experienced group leaders. The junior research group programme is complemented by the project group programme, which enables successful ZMBH post-docs to pursue independent research projects. 13 of the 15 participants of this programme have gone on to become professors.

The number of heads of junior research groups in Germany has risen significantly in recent years, as many scientific institutions have introduced similar programmes. However, the available positions for professors have not kept pace with this development, resulting in a growing competition that increases performance expectations for young scientists. Since the first five years are often no longer sufficient to qualify for a university chair, the ZMBH supports its heads of junior research groups with extended funding periods.





PORTRAIT VICTOR SOURJIK



Mein Studium der physikalischen und chemischen Biologie habe ich in Moskau absolviert, anschließend folgte die Promotion in Deutschland sowie ein Postdoc in den USA. Als ich im Jahr 2002 nach einer Stelle als Gruppenleiter suchte, zögerte ich zunächst, mich an einer deutschen Universität zu bewerben. Der Grund hierfür waren deren traditionell hierarchische Strukturen, in denen Nachwuchsgruppen nur begrenzt unabhängig sind. Umso positiver war ich überrascht, am ZMBH flache Hierarchien und relativ kleine Gruppen anzutreffen. Als mir eine Stelle als Nachwuchsgruppenleiter am Zentrum angeboten wurde, musste ich folglich nicht lange überlegen.

Meine Entscheidung, nach Heidelberg zu kommen, habe ich nie bereut. Vom ersten Tag an habe ich die Atmosphäre am ZMBH als sehr unterstützend und anregend empfunden. Dies ist meiner Ansicht nach vor allem auf ein perfektes Gleichgewicht zwischen der Anzahl von Senior- und Nachwuchsgruppen sowie deren Unabhängigkeit zurückzuführen – Faktoren, die einen starken Gemeinschaftsgeist befördern. Bei den monatlichen Treffen aller Forschungsgruppenleiter bekam ich wertvolle Einblicke in interne Arbeitsabläufe und nahm gleichberechtigt mit den Professoren auf die Gestaltung des Zentrums Einfluss. In vielerlei Hinsicht kombiniert das ZMBH die Vorteile

des amerikanischen und des deutschen Systems: Auf der einen Seite konnte ich freie Forschung betreiben und durfte an zentralen Entscheidungen mitwirken, auf der anderen Seite profitierte ich von einer hervorragenden Infrastruktur und einer Grundfinanzierung, die eine längerfristige Planung der Arbeit erlaubt. Schließlich erhielt ich eine faire Chance, mich auf ausgeschriebene Professuren am ZMBH zu bewerben, und wurde berufen. Inzwischen bin ich auf eine Stelle als Direktor am Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie nach Marburg gewechselt.

I read physical and chemical biology in Moscow, then moved to Germany for my PhD and from there to the U.S. to work as a post-doc. When I was looking for a position as group leader in 2002, I hesitated at first to apply to a German university. The reason was the traditionally hierarchical structures that give junior research groups little leeway to work independently. So I was very surprised to find flat hierarchies and relatively small groups at the ZMBH. When I was offered a position as head of a junior research group at the centre, I didn't hesitate.

I have never regretted my decision to come to Heidelberg. From the first day, I found the work climate at the ZMBH to be very supportive and inspiring. I think that is due mostly to a perfect balance between the number of senior and junior research groups and to their independence – these are factors that encourage a strong team spirit. During the monthly meetings of all research group leaders, I gained important insights into the centre's internal

work processes and took part in making decisions as an equal partner of the professors. In many respects the ZMBH combines the benefits of the American and the German systems: On the one hand, I was able to conduct independent research and take part in essential decisions, on the other hand, I benefited from an excellent infrastructure and basic financing that gave me planning certainty for my work. Finally, I was given a fair chance to apply for a position as professor at the ZMBH, and was appointed. I have since accepted the position of Director of the Max Planck Institute for Terrestrial Microbiology in Marburg.

»Vom ersten Tag an habe ich die Atmosphäre am ZMBH als sehr unterstützend und anregend empfunden.«

PORTRAIT SYLVIA ERHARDT

Nach einem Biologiestudium an der Universität Heidelberg nahm meine wissenschaftliche Karriere mit einer Diplomarbeit am ZMBH ihren Anfang. Hier schloss ich mich 1998 der Gruppe von Renato Paro, einem Pionier der epigenetischen Forschung, an und erlernte die Grundlagen und Techniken dieses gerade neu entstehenden Forschungsgebietes, das mich auf Anhieb begeisterte. Für die Promotion wechselte ich nach England ans Gurdon-Institut der University of Cambridge, wo ich meine Kenntnisse in der Epigenetik vertiefte und mit Gruppen in Kontakt kam, die Zellzyklus-spezifische Vorgänge analysierten, insbesondere die Regulation der Mitose, an der auch epigenetische Mechanismen beteiligt sind. Während der anschließenden Zeit als Postdoktorandin an der University of California in Berkeley und dem »Lawrence Berkeley National Laboratory« widmete ich meine Forschung ganz diesem Gebiet.

»Am ZMBH bieten sich vielfältige Möglichkeiten, mit Wissenschaftlern unterschiedlichster Disziplinen zusammenzuarbeiten, sich fächerübergreifend auszutauschen und so den eigenen Horizont zu erweitern.«

Im Jahr 2008 kehrte ich zurück an das ZMBH, wo ich eine vom Exzellenzcluster CellNetworks finanzierte Nachwuchsgruppenleiterstelle antrat und meine eigene Forschungsgruppe aufbaute. Im Zentrum unserer Arbeit stehen die regulatorischen Prozesse bei der Chromosomenteilung und der Einfluss von epigenetischen Mechanismen. Am ZMBH, aber auch innerhalb von CellNetworks und der Allianz mit dem DKFZ bieten sich vielfältige Möglichkeiten, mit Wissenschaftlern unterschiedlichster Disziplinen zusammenzuarbeiten, sich fächerübergreifend auszutauschen und so den eigenen Horizont zu erweitern. Alle Gruppen am ZMBH gehen frei ihren Ideen nach und können auf modernste Infrastruktur zurückgreifen. Diese Philosophie des Zentrums, mit der offene und kollegiale Strukturen gefördert werden, hat meine Arbeit sehr beeinflusst und bereichert.

After I read biology at Heidelberg University, I began my scientific career with a diploma thesis at the ZMBH. In 1998 I joined the group of Renato Paro, a pioneer of epigenetic research, and learned the fundamentals and techniques of this emerging research field that excited me



right from the start. For my graduate studies, I transferred to the Gurdon Institute of the University of Cambridge in England, where I was able to expand my knowledge of epigenetics and to meet groups that analysed cell-cycle-specific processes, especially mitosis regulation, which also involves epigenetic mechanisms. During the following time as a post-doc at the University of California in Berkeley and the »Lawrence Berkeley National Laboratory«, I dedicated my entire research to this field.

In 2008 I returned to the ZMBH, where I accepted a position as head of a junior research group funded by the CellNetworks cluster and proceeded to establish my own work group. Our research focuses on the regulatory processes during chromosome separation and the influence of epigenetic mechanisms. The ZMBH, as well as the CellNetworks cluster and the DKFZ-ZMBH Alliance offer me numerous possibilities of working with scientists from a wide range of disciplines, engaging in interdisciplinary dialogue and broadening my own horizons. All groups at the ZMBH are free to pursue their ideas and have access to state-of-the-art infrastructure. This philosophy, which encourages open and collegial structures, has greatly influenced and enriched my work.

CEO & FOUNDER, ASCENEURON SA, GENEVA, SWITZERLAND • **CLINICAL SCIENTIFIC DIRECTOR**, NOVARTIS, BASEL, SWITZERLAND • **PARTNER**, PRICE WATERHOUSE COOPER, DUBAI, UNITED ARAB EMIRATES • **HEAD**, ERNST & YOUNG LIFE SCIENCE CENTER, MANNHEIM • **CHEMICAL AND SAFETY INSPECTOR**, CANTONAL LABORATORY, BASEL, SWITZERLAND • **FOUNDER AND OWNER**, HEALTHCARE MANUFAKTUR GMBH, FRANKFURT • **CORPORATE DIRECTOR LICENSING**, BOEHRINGER INGELHEIM, INGELHEIM • **PARTNER**, BB BIOTECH VENTURES, ZURICH, SWITZERLAND • **DIRECTOR EDITORIAL REFERENCE GROUP**, DE GRUYTER, BERLIN • **MANAGING DIRECTOR**, BIO DEUTSCHLAND E.V., BERLIN • **MEDICAL SCIENCE LIAISON**, NOVARTIS, ITALY • **CEO**, TETSYSTEMS GMBH, HEIDELBERG • **SENIOR VP RESEARCH**, PHENEX PHARMACEUTICALS, HEIDELBERG • **QUALITY MANAGER**, ROCHE DIAGNOSTICS, MANNHEIM • **INVESTMENT MANAGER**, ENTREPRENEURS FUND, LONDON, UK • **HEAD OF MARKETING**, ROCHE TISSUE DIAGNOSTICS, MANNHEIM • **SENIOR SCIENTIST**, EXOSOME DIAGNOSTICS, MUNICH • **MEDICAL WRITER**, ACROMION GMBH, COLOGNE • **REGULATORY TOXICOLOGIST**, BASF SE, LUDWIGSHAFEN • **INTERNATIONAL PRODUCT MANAGER**, COMPANION DIAGNOSTICS, ZURICH, SWITZERLAND • **PRINCIPAL SCIENTIST**, NOVARTIS, BASEL, SWITZERLAND • **DIRECTOR SCIENTIFIC PROJECT MANAGEMENT**, TACONIC BIOSCIENCES, COLOGNE • **SENIOR INVESTIGATOR**, NOVARTIS INSTITUTES FOR BIOMEDICAL RESEARCH, BOSTON, USA • **HEAD OF BIODIAGNOSTICS**, FRAUNHOFER ICT-IMM, MAINZ • **SENIOR SCIENTIST**, DSM NUTRITIONAL PRODUCTS LTD, KAISERAUGST, SWITZERLAND • **RESEARCH SCIENTIST**, JULIUS-KÜHN-INSTITUT, DOSENHEIM • **SENIOR MEDICAL ADVISOR**, BRISTOL-MYERS SQUIBB, MUNICH • **MANAGING DIRECTOR**, GENERAL DYNAMICS EUROPEAN LAND SYSTEMS, KAISERSLAUTERN • **ASSOCIATE**, DEALLUS CONSULTING, NEW YORK CITY, USA • **SENIOR ANALYST**, NOVARTIS, HYDERABAD, INDIA • **SENIOR SCIENTIST**, HORIZON DISCOVERY, CAMBRIDGE, UK • **CLINICAL RESEARCH ASSOCIATE**, PPD GERMANY, MANNHEIM • **MANAGING DIRECTOR**, 4TITUDE, REDHILL, UK • **EUROPEAN PROJECT MANAGER EMEA**, DEVICOR MEDICAL, HAMBURG • **PROGRAM DIRECTOR**, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, BETHESDA, USA • **DIRECTOR / BIOLOGY LEADER**, NOVARTIS INSTITUTES FOR BIOMEDICAL RESEARCH, BASEL, SWITZERLAND • **FOUNDER AND OWNER OF DRAUM INTERIM MANAGEMENT & CONSULTING**, MUNICH • **CLINICAL RESEARCH ASSOCIATE**, NOVO NORDISK A/S, FRANKFURT • **LABORATORY HEAD QC ANALYTICS**, SANOFI-AVENTIS, FRANKFURT • **SCIENTIST R&D ANALYTICS**, OCTAPHARMA, HEIDELBERG • **R&D MANAGER PRODUCT DESIGN**, PROCTER & GAMBLE, BRUSSELS, BELGIUM • **EDITOR MOLECULAR SYSTEMS BIOLOGY**, EMBO, HEIDELBERG • **ASSOCIATE DIRECTOR BIOPHARMACEUTICALS PROJECT MANAGEMENT**, BOEHRINGER-INGELHEIM, BIBERACH • **SCIENTIFIC DIRECTOR**, SAATCHI & SAATCHI HEALTH, MILAN, ITALY • **HEAD OF PROTEIN ANALYTICS**, ROCHE PHARMACEUTICALS, PENZBERG • **PROJECT MANAGER**, CELLZOME, HEIDELBERG • **HEAD OF MARKETING**, HUBER+SUHNER AG, HERISAU, SWITZERLAND • **CONSULTANT COUNTRY MANAGER**, EPISTEM LTD, READING, UK • **DIRECTOR PRODUCT MANAGEMENT CLINICAL DIAGNOSTICS**, R-BIOPHARM AG, DARMSTADT • **HEAD OF MOLECULAR GENETIC DIAGNOSTICS**, ZENTRUM FÜR HUMANGENETIK MANNHEIM • **HEAD OF QA PROJECTS**, FRESENIUS MEDICAL CARE, ST. WENDEL • **VICE PRESIDENT GLOBAL BIOLOGICS**, ABBVIE BIORESEARCH CENTER, BILLERICA, USA • **DEVELOPER**, SYSTEM LANDSCAPE OPTIMIZATION, SAP, WALLDORF • **CLINICAL BUSINESS RESEARCH MANAGER**, MAQUET HOLDING, RASTATT • **GLOBAL DEVELOPMENT MANAGER PROFESSIONAL & SPECIALITY SOLUTIONS**, BASF, LUDWIGSHAFEN • **SENIOR MANAGER**, DIRECTURE, STOCKHOLM, SWEDEN • **MANAGING DIRECTOR**, PROTEODYNAMICS SARL, CLERMONT-FERRAND, FRANCE • **PROJECT MANAGER**, EUROPEAN VACCINE INITIATIVE, HEIDELBERG • **ASSOCIATE VICE PRESIDENT**, SANOFI, BRIDGEWATER, USA • **CEO**, OPSONE THERAPEUTICS, DUBLIN, IRELAND • **HEAD OF BUSINESS DEVELOPMENT**, CURETIS AG, HOLZGERLINGEN • **MANAGING DIRECTOR**, EPIONTIS GMBH, BERLIN • **DIRECTOR REGULATORY AFFAIRS**, VAXXIM GMBH, MANNHEIM • **HEAD OF THE SCIENCE DESK**, SRF, BASEL, SWITZERLAND • **VP & HEAD OF EXPERIMENTAL WOMEN'S MEDICINE**, BAYER, BERLIN • **REGULATORY AFFAIRS MANAGER**, AB SCIENCE, PARIS, FRANCE • **VP BUSINESS DEVELOPMENT**, APOGENIX, HEIDELBERG • **HEAD OF CORPORATE DEVELOPMENT**, BASILEA, BASEL, SWITZERLAND • **HEAD OF DEPARTMENT 32**, STATE OFFICE OF CRIMINAL INVESTIGATIONS, MAINZ • **BUSINESS DEVELOPER**, CISBIO BIOASSAYS, CODOLET, FRANCE • **BUSINESS MANAGER**, MERCK MILLIPORE, DARMSTADT • **TEAM LEADER HIGH DIMENSIONAL BIOLOGY**, JANSSEN PHARMACEUTICAL COMPANIES OF J&J, LEIDEN, NETHERLANDS • **HEAD OF BUSINESS UNIT**, HEALTH & ENVIRONMENT, DEPT. OF MOLECULAR DIAGNOSTICS, AUSTRIAN INSTITUTE OF TECHNOLOGY, VIENNA, AUSTRIA • **ANALYTICAL INTEGRATOR**, PROQR THERAPEUTICS BV, LEIDEN, NETHERLANDS • **BRAND MANAGER**, DRY EYE EUROPE, SANTEN GMBH, MUNICH • **PROGRAM MANAGER MOLECULAR DX INNOVATION**, LEICA BIOSYSTEMS

KARRIEREN

Die große Mehrzahl der Absolventen im Fach Biologie muss mittel- beziehungsweise langfristig eine Stelle außerhalb der Universität finden. Auch wenn Kenntnisse von Molekular- und Zellbiologen stark nachgefragt sind, verbleiben die wenigsten in der aktiven Forschung. Flexibilität und der Erwerb weiterer in der Wirtschaft nachgefragter Kenntnisse sind erforderlich, um beruflich erfolgreich zu sein. Dies gilt natürlich auch für die Wissenschaftler des ZMBH. In den letzten 30 Jahren haben immerhin über 1.000 Forscherinnen und Forscher am Zentrum gearbeitet – eine Zahl, in die nur Personen einfließen, die wenigstens eine Diplom- oder Masterarbeit angefertigt und über mehrere Monate aktiv geforscht haben. Ein Blick in die Alumni-Datenbank zeigt, dass sie bis auf wenige Einzelfälle ihren Weg in das Berufsleben gefunden und Karriere gemacht haben. In den meisten Lebensläufen finden sich weiterhin starke Bezüge zur lebenswissenschaftlichen Forschung, wobei die Tätigkeiten vielfältig und oftmals Managementorientiert sind. Diese Diversität spiegelt nebenstehende Auswahl von Berufsbezeichnungen, Arbeitgebern und Arbeitsorten ehemaliger ZMBHler wider.

CAREERS

The vast majority of biology graduates must sooner or later find a job outside the university. Even though molecular and cellular biologists are much sought after, only very few find a permanent home in active research. Graduates seeking to build a successful career in business and industry must be flexible and acquire additional relevant qualifications. Of course this also applies to the scientists of the ZMBH. In the last 30 years, the centre has employed more than 1,000 researchers – and that number includes only those that wrote a diploma or master's thesis and were involved in active research over the space of several months. A look at the alumni database reveals that, with only a few exceptions, all of them have found their place in the professional world and carved out a career. Most résumés continue to show strong ties to life science research, even if the careers are very diverse and often management-related. This diversity is illustrated by the adjacent selection of job titles, employers and job locations of former ZMBH members.

»My years in the group of Hermann Bujard were one of the best in my professional life. This is not only a tribute to Friday Journal Club, yearly challenging group trips and a crowd of smart and interesting people, but to the entire ZMBH that fostered scientific thinking and team spirit. Thank you, Hermann Bujard and all of my former colleagues for making this happen.«

STATEMENTS

Dr. Angelika Bonin-Debs

Corporate Director Licensing,
 Boehringer Ingelheim GmbH Business, Ingelheim
 At ZMBH: Diploma & Ph.D. student (1988–1993)



»Call it masochism, but when Peter Seeburg offered me a post-doc position a dream came true. We worked very hard indeed (Peter brought cake on Sundays) but wow! Molecular neurobiology at its best, guys from all over the world inspiring each other and lots of fun with the team in beautiful Heidelberg!«



Dr. Thorsten Storck

Global Development Manager,
 BASF, Limburgerhof
 At ZMBH: Postdoc (1994–1996)



»My time at ZMBH has been one of the most exciting and formative phases in my life both at the professional and the personal level. In this superb setting I experienced the value of excellence, intellectual freedom, accuracy and creativity in science. I'm honoured to be part of the 30 years celebration and I wish to all current and future scientists a brilliant and fruitful time at ZMBH. Ad majora!«

Dr. Axel Rienitz

Head of Marketing Communication,
 HUBER+SUHNER AG, Herisau, Switzerland
 At ZMBH: Ph.D. student (1984–1987)

»I first came to ZMBH as a post-doc together with the rest of the Schiebel group. I was excited to get more people, a spacious lab, a nice view full of greenery, and a new coffee machine! Work was tough, but people were very helpful and I won't forget the stimulation I had at the ZMBH then and later in the Knop group.«

Dr. Hiromi Maekawa

Endowed Chair Assoc. Professor, Yeast Genetic Resources Lab,
 Graduate School of Engineering, Osaka University, Japan
 At ZMBH: Postdoc (2005–2008) & Guest Scientist (2011)





»Das ZMBH hat mir nach meiner Rückkehr aus den USA eine hervorragende institutionelle Struktur zum Aufbau meines Labors offeriert. Dazu kamen die diskussionsintensive Umgebung, tolle Kollegen, ein weltweit anerkannter Top-Standort im Bereich Molekularbiologie und – für einen jungen Laborleiter essentiell– hervorragende Studenten und Doktoranden. Für meinen weiteren Weg in der Wissenschaft war das ZMBH ein einzigartiges Sprungbrett.«

Prof. Dr. Peter Gruss

Ehemaliger Präsident der Max-Planck-Gesellschaft
Am ZMBH: Forschungsgruppenleiter (1984 – 1986)

»My warmest thanks to Heinz Schaller who supported me in establishing an independent research group at the ZMBH! He was a special character and a very helpful and generous mentor. The interdisciplinary atmosphere, organisational efficiency and excellent equipment provided an exceptional starting point.«



Prof. Dr. Gabriele Klug

Professor of Microbiology and
Molecular Biology,
University of Gießen
At ZMBH: Nachwuchsgruppenleiterin
(1989–1993)

»I was a Ph.D. student in Bernd Bukau's lab and yet there were hardly any boundaries between the labs. You could go to anyone and ask for advice, use equipment on different floors and ponder over your data over a coffee with someone. I vividly remember the Friday evening volleyball matches where PIs and students played together, followed by a round of beers or two in a nearby bar.«



Dr. Janine Kirstein

Group Leader, Leibniz Institute for Molecular
Pharmacology (FMP), Berlin
At ZMBH: Ph.D. student (2003–2004)



»My journey through ZMBH was amazing. Coming in 2003 as a MCB student and leaving as post-doc in 2012. Nine years crossing corridors in ZMBH and learning from incredible scientist/mentors has left me with memories I will cherish forever. The lab of Oliver Gruss was more than a home for me. At ZMBH I met a community of scholars who shared my passions and ultimately made me succeed!«

Dr. Justus Tegha Dunghu

Postdoc, University of Alberta, Canada
At ZMBH: Master, Ph.D. student & Postdoc (2003–2012)



»From the start, I experienced the ZMBH as a place of strong opinions and vivid discussions. I liked the science but also the intensity and culture – and the characters. I joined Bernd Bukau in identifying the binding specificity of an Hsp70 chaperone. Now the cycle closes, as one of my own Ph.D. students does refolding experiments in Matthias Mayer's group.«

Prof. Dr. Stefan Rüdiger

Associate Professor, Bijvoet Center for Biomolecular
Research, Utrecht University
At ZMBH: Diploma & Ph.D. student (1994–1997)

Gruppenleiter des Zentrums für Molekulare Biologie der Univ. Heidelberg (ZMBH) 1983–2010
nach den Wirkungsorten vor und nach der Arbeit am ZMBH und ihren Positionen



Nr.	Name	derzeitiger Wirkungsort	Nr.	Name	derzeitiger Wirkungsort	Nr.	Name	derzeitiger Wirkungsort
1	Beck, Ewald	Universität Gießen, emeritiert	21	Hermann, Richard	im Ruhestand	42	Nordheim, Alfred	Universität Tübingen
2	Becker, Cord-Michael	Universität Erlangen	22	Hovemann, Bernd	Universität Bochum	43	Paro, Renato	C-BSE-Zentrum (Center of Biosystems Science and Engineering), Uni Basel (CH), Gründungsdirektor
3	Betz, Heinrich	MPI Frankfurt	23	Jansen, Ralf-Peter	Universität Tübingen	44	Sauer, Frank	University of California at Riverside (USA) im Ruhestand
4	Beyreuther, Konrad	emeritiert	24	Jentsch, Stefan	MPI München	45	Schairer, Hans-Ulrich	im Ruhestand
5	Bodenmüller, Heinz	Roche, Penzberg	25	Kins, Stefan	Universität Kaiserslautern	46	Schaller, Chica	Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg (ZMNH), Universität Hamburg, emeritiert
6	Bujard, Hermann	emeritiert	26	Klempnauer, Karl-Heinz	Universität Münster	47	Schaller, Heinz	ZMBH Heidelberg
7	Bukau, Bernd	ZMBH Heidelberg	27	Kloetzel, Peter-Michael	Humboldt-Universität Berlin	48	Schiebel, Elmar	Universität Münster
8	Clayton, Christine	ZMBH Heidelberg	28	Klug, Gabriele	Universität Gießen	49	Schmidt, Alexander	Universität Manchester (UK)
9	Cordes, Volker	MPI Göttingen	29	Knolle, Percy	Universität Bonn	50	Schwappach, Blanche	MPI Heidelberg
10	Deuerling, Elke	Universität Konstanz	30	Lemberg, Marius	ZMBH Heidelberg	51	Seeburg, Peter	Universität Freiburg, emeritiert
11	Dobberstein, Bernhard	ZMBH Heidelberg	31	Leutz, Achim	Max-Dellbrück-Zentrum Berlin	52	Sippel, Albrecht	Universität Genf (CH)
12	Edgar, Bruce	ZMBH Heidelberg	32	Luke, Brian	ZMBH Heidelberg	53	Soldati, Dominique	Universität Heidelberg
13	Eilers, Martin	Universität Würzburg	33	Lusky, Monika	Transgene SA, Ilkirsch-Grafensteden (F)	54	Sourjik, Victor	MPI München, im Ruhestand
14	Erhardt, Sylvia	ZMBH Heidelberg	34	Mayer, Matthias	ZMBH Heidelberg	55	Sures, Irmingard	Universität Ulm
15	Görlich, Dirk	MPI Göttingen	35	Mayering, Peter	Oregon Health & Science University (USA)			
16	Großhans, Jörg	Universität Göttingen	36	Melchior, Frauke	ZMBH Heidelberg			
17	Gruss, Peter	MPI Göttingen	37	Meyer, Thomas	MPI Berlin			
		Präsident der Max-Planck-Gesellschaft, München	38	Monyer, Hannah	Freie Universität Berlin			
18	Gruß, Oliver	ZMBH Heidelberg	39	Multhaup, Gerd	Universitäts-Klinikum Freiburg			
19	Gundelfinger, Eckhart	Universität Magdeburg	40	Nassal, Michael	MPI Göttingen			
20	Hartmann, Tobias	Universität des Saarlandes	41	Nave, Klaus-Armin				

INTERNATIONALITÄT

Bereits in ihren frühen Konzepten formulierten die Gründer des ZMBH den Anspruch, erstklassige Forscher aus aller Welt anzuziehen und als führende Einrichtung international einen Maßstab für das Niveau der molekularbiologischen Grundlagenforschung zu setzen. Die erste Wissenschaftlergeneration stammte noch überwiegend aus Deutschland, durch vorausgehende längere Auslandsaufenthalte waren jedoch insbesondere die Forschungsgruppenleiter durchgängig international orientiert und vernetzt. So kamen bereits im Jahr 1987 zwei Drittel der eingeladenen Seminar-sprecher aus dem Ausland und bei der Besetzung des wissenschaftlichen Beirats wurden renommierte Kollegen aus den USA und Großbritannien eingebunden.

Mit dem Bezug des Neubaus und der weiteren Rekrutierung von Forschern erlangte das ZMBH bald internationale Sichtbarkeit und wurde auch in anderen Ländern zum Magnet für Postdoktoranden und Gastwissenschaftler. Hinzu kamen die ersten Einstellungen ausländischer

Forschungsgruppenleiter, sodass im Haus schon bald bei allen offiziellen wissenschaftlichen Anlässen Englisch gesprochen wurde. In den 1990er-Jahren schließlich stieg die Zahl der Doktorandinnen und Doktoranden, die aus aller Welt nach Heidelberg kamen, stetig an. Die Öffnung der osteuropäischen Länder und die global zunehmende Mobilität und Vernetzung bewirkten, dass das ZMBH heute auf allen Ebenen ein hohes Maß an Internationalität aufweist.

Derzeit kommt über die Hälfte der wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter am Zentrum aus dem Ausland: Unter den Doktoranden liegt der Anteil bei 55, unter den Postdoktoranden bei knapp 60 Prozent. Der überwiegende Teil hiervon stammt aus dem europäischen Ausland sowie aus Asien. Im einstelligen Prozentbereich liegen Afrika und Südamerika vor Nordamerika. Auch die Professorenschaft ist heute mit Kolleginnen und Kollegen aus Großbritannien, den USA, der Schweiz und künftig aus Schweden und Brasilien deutlich internationaler aufgestellt.

INTERNATIONALITY

From the beginning, the ZMBH founders stated their intention of attracting outstanding scientists from around the world, with the aim of turning the centre into a leading institution that would set new international standards in basic molecular biology research. While the first generation of researchers was still mostly German, the research group leaders in particular were internationally oriented and networked as a result of previous long-term stays abroad. As early as 1987, two-thirds of invited seminar speakers were foreign nationals, and renowned colleagues from the USA and the UK were asked to serve on the Academic Advisory Council.

With the move to the new premises and the continued recruitment of researchers, the ZMBH soon achieved international visibility and began attracting post-docs and visiting scientists in other countries as well. This coincided with the hiring of the first international research group leaders, so that English soon became the lingua franca at

all official scientific events of the institute. Finally, the 1990s saw a steady increase in the number of graduate students coming to Heidelberg from all over the world. The fall of the Berlin Wall and subsequent opening of Eastern Europe as well as increasing global mobility and networking have resulted in a high degree of internationality at all levels of the ZMBH.

Today, more than half of all research staff at the centre are non-Germans: 55 per cent of graduate students and nearly 60 per cent of post-docs are foreign nationals; most come from other European countries and from Asia. Researchers from Africa, South America and North America make up less than 10 per cent of the total staff, with the first two slightly ahead in terms of numbers. The senior staff are also increasingly international – the ZMBH currently employs professors from the UK, the USA and Switzerland, and soon also from Sweden and Brazil.

HÖHEPUNKTE IN DER FORSCHUNG

ENTWICKLUNG DER FORSCHUNG

Die Forschung am ZMBH zeichnet sich durch eine große Breite an Themen und Modellsystemen aus. Dieses Charakteristikum sollte jedoch nicht mit Beliebigkeit verwechselt werden: Alle wissenschaftlichen Fragestellungen am Zentrum verbindet der Ansatz, fundamental wichtige biologische Prozesse molekular verstehen zu wollen. Die Forschung kennzeichnet darüber hinaus die Bereitschaft der Gruppenleiter, über ihre Arbeit miteinander ins Gespräch zu kommen. Im Verbund mit der Leitidee, exzellente Wissenschaftler mit spannenden Fragestellungen anzuziehen, stellen diese beiden Aspekte das Fundament in der Zusammensetzung der ZMBH-Gruppen dar.

Gleichwohl wurden in den vergangenen 30 Jahren immer auch wissenschaftliche Schwerpunkte gebildet, von denen manche derart erfolgreich waren, dass sie aktuell in eigenständigen Einheiten an anderen Instituten und Zentren der Universität angesiedelt sind.

Über 2.100 Veröffentlichungen belegen den Erfolg der bisherigen Arbeit am ZMBH. In den folgenden Abschnitten kann nur exemplarisch auf einige der herausragendsten wissenschaftlichen Erkenntnisse eingegangen werden. Zur Übersicht sind auf den letzten Seiten der Broschüre alle Forschungs-, Nachwuchs- und Projektgruppenleiter, die seit der Gründung am Zentrum gearbeitet haben, sowie ihre Themen aufgeführt.

Die Forschungsprojekte, die in den ersten Jahren im ZMBH bearbeitet wurden, gliedern sich in die drei Schwerpunkte »Kontrolle der Genexpression und Differenzierung«, »Wechselwirkungen zwischen Zellen« sowie »Wechselwirkungen zwischen pathogenen Organismen und ihren Wirten«. Zu den Themen gehörten die strukturelle und funktionelle Charakterisierung von DNA-Elementen wie zum Beispiel prokaryotischen und eukaryotischen Promotoren sowie von Enhancern und (Transkriptions-) Signalen, die die Veränderung der Genexpression oder die Differenzierung von Zellen steuern. Unter den zellbiologisch arbeitenden Gruppen bildete die molekulare

Neurobiologie einen besonderen Schwerpunkt. Neben bakteriellen und Säuger-Zellkulturen wurden als Modellsysteme der Süßwasserpolyt *Hydra*, die Fruchtfliege *Drosophila* und Mäuse eingesetzt. Die molekulare Untersuchung von Krankheitserregern umfasste eine ganze Reihe von Viren über Bakterien und parasitische Einzeller wie den Malariaerreger *Plasmodium falciparum* und den Schlafkrankheitserreger *Trypanosoma brucei* bis hin zum parasitischen Pärchenegel.

Herausragende Forschungsergebnisse aus dieser Zeit waren die Arbeiten zur Struktur und Funktion neuronaler Rezeptoren (Heinrich Betz, Peter Seeburg), die Identifizierung von Beta-Amyloid als Bestandteil der Proteinablagerungen im Gehirn von Alzheimer-Patienten (Konrad Beyreuther), die Charakterisierung epigenetischer Veränderungen als »zelluläres Gedächtnis« (Renato Paro), die Mechanismen der Hepatitis-B-Virusentwicklung (Heinz Schaller, Michael Nassal) und die Kontrolle des fos-Onkogens (Alfred Nordheim).

In der weiteren Entwicklung wurden Themen wie die molekulare Neurobiologie und die Erforschung von Signaltransduktionswegen, Wachstumsfaktoren und Onkogenen durch neue Gruppen verstärkt. Außerdem rückten die Biochemie und die zellbiologischen Funktionen von Proteinen stärker ins Blickfeld, indem mehrere



30 Jahre ZMBHHöhepunkte in der Forschung
Research Highlights

Gruppenleiter an das ZMBH geholt wurden, die sich mit der Charakterisierung und Funktion verschiedener Protein-Maschinen befassten. Hierzu zählten die Synthese und die korrekte Faltung von Proteinen, der Transport in das endoplasmatische Retikulum und weiter zur Zellmembran, die Funktionsweise des intrazellulären Proteintransports zwischen Zytoplasma und Zellkern sowie der regulierte Abbau von überflüssigen und fehlerhaften Proteinen. Hiermit kam auch die Bäckerhefe als weiteres Modellsystem ans ZMBH, die sich besonders für eine systematische Analyse von Genen und Proteinen durch genetische Methoden anbietet.

Als besondere Forschungsergebnisse seien für diese Jahre die Entwicklung des Tet-Systems als mächtiges Werkzeug zur Untersuchung vielfältigster eukaryotischer Genfunktionen (Hermann Bujard) genannt sowie die Rolle der Chaperone bei der Proteinfaltung (Bernd Bukau), die Komplettssequenzierung und Genomanalyse des Pathogens *Mycoplasma pneumoniae* (Richard Herrmann), die weltweit die zweite Arbeit überhaupt auf diesem Gebiet darstellte, die Studien zur Translokation von Proteinen ins ER (Bernhard Dobberstein), die Arbeiten zur Bildung der Myelinscheide im Zentralnervensystem (Klaus-Armin Nave), die Entdeckung von E4-Ubiquitinligasen als Faktoren für den Proteinabbau (Stefan Jentsch) und die Charakterisierung der Kerntransportmaschinerie (Dirk Görlich).

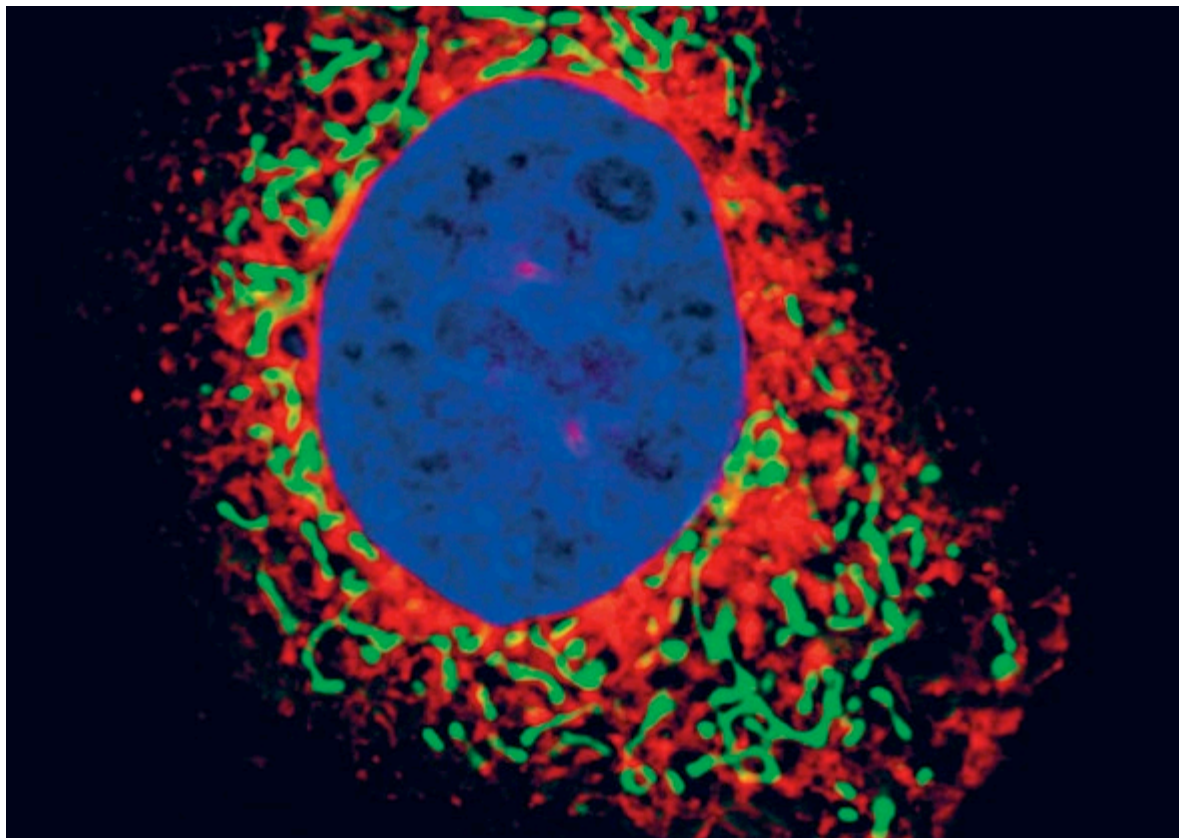
Nach der Jahrtausendwende bildete sich durch die fortlaufende personelle Erneuerung als weiterer Schwerpunkt die Untersuchung verschiedener Aspekte der Zellteilung heraus. Die betreffenden Gruppen, die fast alle noch aktiv am ZMBH arbeiten, werden bei den Projektbeschreibungen der Forschungsgruppen näher vorgestellt (Seite 38–51). Auch die Systembiologie hat mit ihrer quantitativen, parallelen Betrachtung von Molekülen am Zentrum Einzug gehalten. An dieser Stelle sind die Arbeiten von Victor Sourjik zu nennen, der zeigen konnte, nach welchen evolutionären Prinzipien die Regelkreise des bakteriellen Chemotaxis-Systems aufgebaut sind. Darüber hinaus konnte sich das Zentrum im Fall der Hochdurchsatzanalyse biologischer Systeme und der damit eng verknüpften bioinformatischen Analyse durch zwei Berufungen in den letzten Jahren personell verstärken.

Zu den heutigen Schwerpunktthemen am ZMBH zählen die Regulation und Evolution des Genoms, die Mechanismen der Proteinfaltung und des Proteinabbaus, das Verständnis zellulärer Überwachungssysteme sowie die Kontrolle von Zellteilung und Stammzelldifferenzierung.

CORE FACILITIES

Ein wichtiges Konzept des ZMBH sind die zentral genutzten Core Facilities, in denen komplexe technische Geräte professionell betreut und optimal ausgelastet werden können. Auch hier gab es einen beträchtlichen Wandel. Die ersten Geräte in der Anfangsphase des Zentrums dienten der Peptidsequenzierung, der Peptid- und Oligonukleotidsynthese und der Sortierung von Zellen (FACS). Außerdem hielten gerade Computer in die Laboratorien Einzug und erste EDV-Netzwerke entstanden. Für die heutigen Aufgaben wird ein Pool an Massenspektrometern für unterschiedliche Fragenstellungen bis hin zur quantitativen Proteomik benötigt und für den Campus betrieben. Statt eines FACS sind in Zusammenarbeit mehrerer Einrichtungen inzwischen gleich drei Geräte im Einsatz. Zudem gibt es im Haus Hunderte von Rechnern und eine aufwändige professionelle Systemverwaltung.

Eine stürmische Entwicklung hat auch die Mikroskopie durch den Einsatz von Lasern, »live cell imaging«-Verfahren und eine Verbesserung der lichtmikroskopischen Auflösung bis in den zweistelligen Nanometer-Bereich genommen. Für diese Aufgaben wurde eine wissenschaftliche Einheit für Mikroskopie am ZMBH geschaffen. Auch die Unterstützung bioinformatischer Analysen ist eine neue zentrale Aufgabe. Der Erhalt und Ausbau dieser Infrastrukturen ist mit Blick auf Personalaufwand und technische Innovation eine kontinuierliche Herausforderung. Zu nennen sind darüber hinaus die seit über zehn Jahren zentralisierte und neu ausgestattete Spül- und Medienküche, die wissenschaftlich-technischen Infrastrukturdienste, eine eigene Verwaltung sowie die Werkstätten.



DEVELOPMENT OF RESEARCH

The research conducted at the ZMBH covers a wide range of topics and model systems. This should, however, not be confused with arbitrariness. All scientific questions investigated at the centre are linked by the desire to arrive at a molecular understanding of fundamental biological processes. Another characteristic of the centre is the willingness of its group leaders to discuss their work with each other. In conjunction with the central idea of attracting excellent scientists with exciting research topics, these two aspects form the basis of the ZMBH groups. Nevertheless, over the past 30 years, the centre has developed a number of scientific focal areas, some of which were so successful that they have become independent units of other institutes and centres of the University.

More than 2,100 publications testify to the success of research at the ZMBH. In the following section, we will describe some of the most outstanding findings discovered by the centre's scientists. On the last pages of this brochure, you will find an overview of all research, junior research and project group leaders that have worked at the centre since its founding, and their research topics.

The research projects that were investigated at the ZMBH in the first years of its existence belonged to three focal areas: »Controlling gene expression and differentiation«, »Interaction between cells« and »Interaction between pathogens and their hosts«. Topics included the structural and functional characterisation of DNA elements such as prokaryotic and eukaryotic promoters, and of enhancers

and (transcription) signals that control changes in gene expression and cell differentiation. Molecular neurobiology was an area of special interest among the groups focusing on cellular biology. In addition to bacterial and mammalian cell cultures, the scientists used mice, the freshwater polyp *Hydra* and the fruit fly *Drosophila* as model systems. The molecular investigation of pathogens comprised a number of viruses, bacteria and parasitic single-cell organisms such as the malaria pathogen *Plasmodium falciparum*, the sleeping sickness pathogen *Trypanosoma brucei* and the parasitic blood fluke.

Outstanding research results from this period include discoveries on the structure and function of neuronal receptors (Heinrich Betz, Peter Seeburg), the identification of Amyloid beta as a component of the protein deposits in the brain of Alzheimer's patients (Konrad Beyreuther), the characterisation of epigenetic changes as a »cellular memory« (Renato Paro), the developmental mechanisms of the hepatitis B virus (Heinz Schaller, Michael Nassal) and the control of the fos oncogene (Alfred Nordheim).

In the following years, research areas such as molecular neurobiology and the investigation of signal transduction paths, growth factors and oncogenes were strengthened with the establishment of new work groups. Research on biochemistry and the cytological functions of proteins was enhanced with the arrival of several group leaders specialising in the characterisation and function of various protein machines. Among other things, they investigated

the synthesis and correct folding of proteins, the transport into the endoplasmic reticulum and on to the cell membrane, the functioning of the intracellular protein transport between the cytoplasm and the cell nucleus, and the regulated breakdown of redundant and defective proteins. These research activities also introduced another model system to the ZMBH: baker's yeast, which is particularly suited to the systematic analysis of genes and proteins using genetic methods.

Significant research findings dating back to these years include the development of the TET system as a powerful tool for investigating various eukaryotic gene functions (Hermann Bujard) and the role of chaperones in protein folding (Bernd Bukau), the complete sequencing and genome analysis of the *Mycoplasma pneumoniae* pathogen (Richard Herrmann) – this was only the second project worldwide to investigate this topic – as well as studies on the translocation of proteins to the ER (Bernhard Dobberstein) and on the formation of the myelin sheath in the central nervous system (Klaus-Armin Nave), the discovery of E4 ubiquitin ligases as factors for protein degradation (Stefan Jentsch) and the characterisation of the nuclear transport machinery (Dirk Görlich).

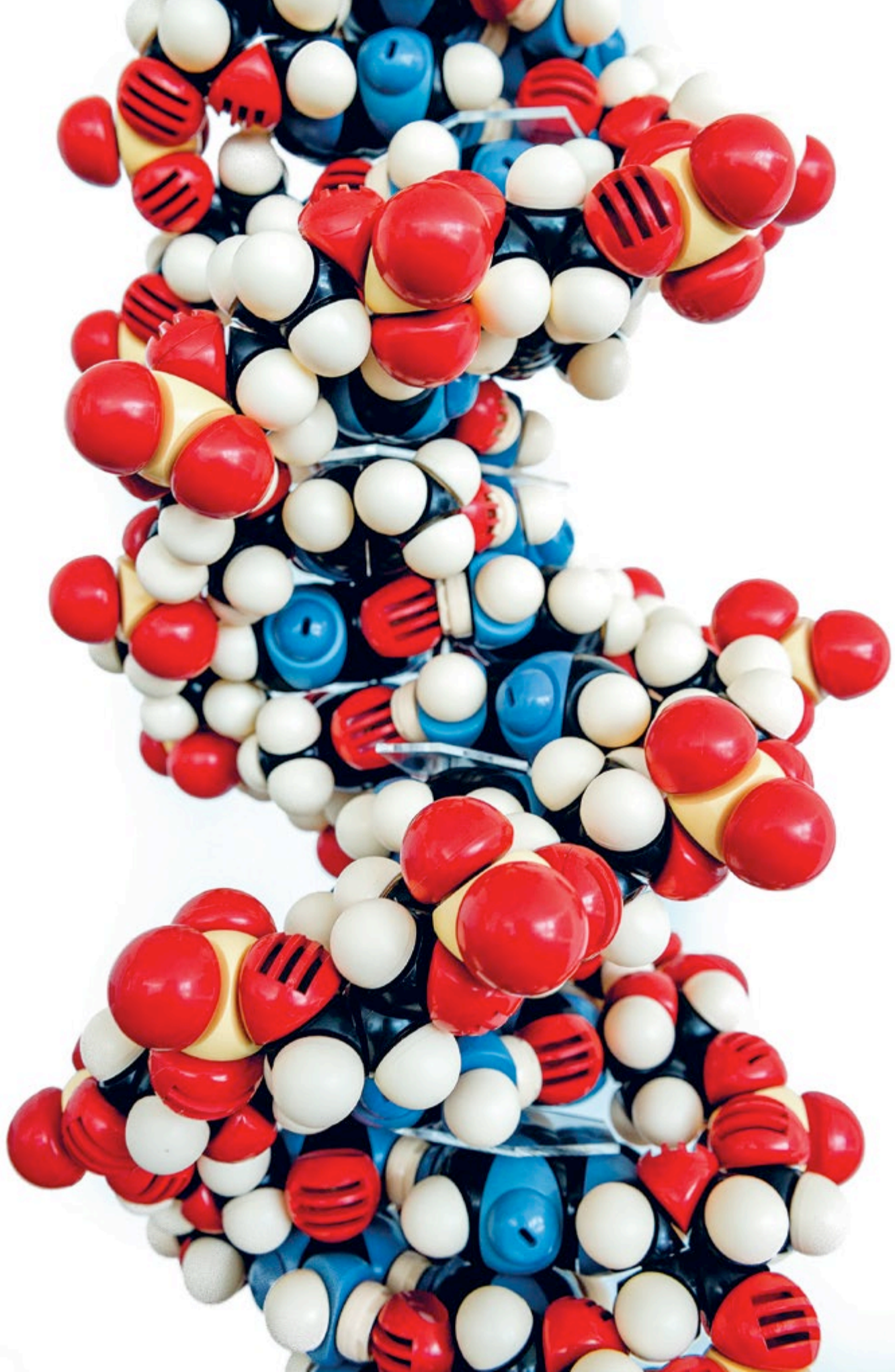
Following the turn of the millennium, the study of various aspects of cell division emerged as new focal field that was driven by continuous staff renewal. The groups involved, most of which are still working at the ZMBH, will be introduced in greater detail in the section describing the projects of the individual research groups (see page 38–51). Systems biology, with its quantitative, parallel study of molecules, has also become an integral part of research at the centre. Notable contributions in this area include the work of Victor Sourjik, who was able to explain the evolutionary principles of the regulatory circuits of the bacterial chemotaxis system. Moreover, the centre was able to hire two additional professors in order to strengthen research on the high-throughput analysis of biological systems and the closely related bioinformatical analysis.

Today the ZMBH focuses on genome regulation and evolution, the mechanisms of protein folding and degradation, understanding cellular surveillance systems, and controlling cell division and stem cell differentiation.

CORE FACILITIES

An important concept of the ZMBH are the central Core Facilities, which ensure that complex technical equipment is supervised and maintained professionally and used to optimum capacity. These facilities, too, have undergone significant change. The first devices purchased in the early days of the centre were used for peptide sequencing, peptide and oligonucleotide synthesis and cell sorting (FACS). At the time, computers were beginning to find their way into laboratories, leading to the first EDP networks. Today the ZMBH operates a pool of mass spectrometers for the campus that are used for a wide range of applications, including quantitative proteomics. Instead of operating a single FACS device, the centre is now sharing three devices with several other institutions. The ZMBH also houses hundreds of computers that are maintained by sophisticated professional systems management.

The field of microscopy has also undergone a rapid development with the advent of lasers, »live cell imaging« processes and ever higher light microscope resolutions, which have now reached the double-digit nanometre range. The ZMBH has created a scientific microscope unit dedicated to these tasks. Supporting bioinformatical analyses is another new responsibility of the Core Facilities. The maintenance and improvement of this infrastructure is a continuous challenge in terms of personnel expenditure and technical innovation. Other important facilities include the modernised scullery and media kitchen, which has been operated centrally for more than ten years, the scientific-technical infrastructure services, independent administration services and the workshops.



DIE AKTUELLEN GRUPPEN UND THEMEN

CURRENT GROUPS AND RESEARCH TOPICS



Bernd Bukau
ZMBH Director, ZMBH Research
Group Leader & DKFZ Division Head

Forschungsgruppe Bukau

Die Gruppe der molekularen Chaperone ist ein zentraler Bestandteil der zellulären Maschinerie, die die Protein-homöostase aufbaut und erhält. Chaperone helfen bei der Faltung neu synthetisierter Proteine und reparieren beziehungsweise eliminieren falsch gefaltete Proteine. Damit haben sie wesentliche Auswirkungen auf Zellphysiologie, Alterungsprozesse und Krankheiten. Ziel unserer Forschung ist es, die molekularen Arbeitsprinzipien der Chaperon-Maschinerie zu verstehen. Darüber hinaus möchten wir Ursachen und Auswirkungen von falsch gefalteten Proteinen auf Krankheiten, insbesondere Neurodegeneration und Krebs, näher beleuchten.

Bukau Research Group

Molecular chaperones are a central component of the cellular machinery that establishes and maintains protein homeostasis. Chaperones assist the folding of newly synthesised proteins and repair or eliminate misfolded proteins. This means they have a fundamental impact on cell physiology, ageing and disease. The goal of our research is to understand the molecular working principles of chaperone machines. In addition, we want to uncover the causes and consequences of protein aggregation that is related to disease, in particular neurodegeneration and cancer.



Christine Clayton
ZMBH Research Group Leader

Forschungsgruppe Clayton

Afrikanische Trypanosomen sind einzellige Parasiten, die tödliche Krankheiten bei Menschen und Nutztieren hervorrufen. Ihre Genexpression wird fast ausschließlich durch mRNA-Prozessierungs-, Abbau- und Translationsraten kontrolliert. Wir konnten zeigen, dass stabile und instabile mRNA verschiedene Abbauwege aufweisen – ein Prozess, der durch Sequenzen in den nichtkodierenden RNA-Regionen bestimmt wird. Aktuell konzentrieren wir uns besonders auf RNA-bindende Proteine, die das Los der mRNA und die Regulation der Hitzeschock-Antwort und der Differenzierung bestimmen.

Clayton Research Group

African trypanosomes are unicellular parasites that cause fatal disease in humans and domestic animals. In these parasites, gene expression is controlled almost exclusively by rates of mRNA processing, mRNA degradation, and translation. We have shown that stable and unstable mRNAs follow different pathways of degradation; the choice is determined by sequences in the non-coding regions of the RNAs. We now focus mainly on RNA-binding proteins that determine mRNA fate, including regulation of the heat shock response and of differentiation.



Bruce Edgar
ZMBH Research Group Leader &
DKFZ Division Head

Forschungsgruppe Edgar

Unsere Forschung beschäftigt sich mit den regulatorischen Schaltkreisen, die Zellwachstum und -proliferation *in vivo* kontrollieren. Ziel ist es, neue Gene und Regulationswege der Wachstumskontrolle zu definieren, die generelle Modelle in der Zell- und Entwicklungsbiologie beeinflussen und auch für die Entwicklung von Krebs und Stoffwechselkrankheiten sowie für die Stammzelltherapie relevant sind. Aktuelle Forschungsaktivitäten umfassen die Regeneration von Darm-Epithelzellen, die Stammzell-vermittelte Tumorgenese und die Mechanismen der wachstumsabhängigen Zellzykluskontrolle, wobei wir uns des *Drosophila*-Modellsystems bedienen.

Edgar Research Group

Our research deals with the regulatory circuitry that controls cell growth and proliferation *in vivo*. We aim to define new genes and regulatory pathways involved in growth control that will impact general paradigms in cell and developmental biology, and also have relevance to human cancer development, stem cell therapy, and metabolic disease. Current topics of interest include gut epithelial regeneration, stem cell mediated tumorigenesis and mechanisms of growth-dependent cell cycle control using *Drosophila* as model organism.

Erhardt Research Group

Aneuploidy – the loss or gain of chromosomes in a cell – is a hallmark of cancer and birth defects. The goal of our research is to discover how chromosomes can be correctly assigned to the daughter cells and how centromeres in particular affect this process. The characteristics of this chromosomal region seem to depend greatly on epigenetic factors. We are particularly interested in centromere function and regulation under physiological conditions and disease.

Joazeiro Research Group

We study how cells handle toxic, aberrant proteins to ensure proteome integrity and cellular fitness. We recently discovered a novel protein quality control mechanism and are now investigating how this process unfolds at the cellular and molecular levels. We also analyse patients' genomes to identify mutations that affect protein quality control; these studies are providing insights into the molecular basis of ALS and other neurodegenerative diseases, and will lead to potential therapeutic targets.

Kaessmann Research Group

Mammals share major traits, but have also developed distinct anatomical, physiological and behavioural characteristics relating to reproduction, life span, cognitive abilities and disease susceptibility. The goal of our research is to identify molecular changes underlying the evolution of mammalian phenotypes. This means that our work focuses on large-scale evolutionary analyses of gene expression patterns and underlying regulatory mechanisms.

Knop Research Group

Our research deals with complex spatial cellular organisation. One focal area of this topic is the sensitive visualisation of proteins in living cells, which helps us understand the proteins' mode of action, synthesis and degradation as well as their movement through cellular space. This visualisation requires advanced microscopes which we adapt to our needs with self-developed technologies and methods.

Forschungsgruppe Erhardt

Aneuploidie – die Abweichung der Chromosomenzahl in einer Zelle – ist ein Kennzeichen von Krebs und Geburtsdefekten. Ziel unserer Forschung ist es, herauszufinden, wie Chromosomen während der Zellteilung korrekt den Tochterzellen zugeordnet werden und welche Rolle insbesondere die Zentromere dabei spielen. Die Ausprägung dieser chromosomalen Region scheint wesentlich von epigenetischen Faktoren abzuhängen. Besonders interessiert uns die Funktion und Regulation von Zentromeren unter physiologischen Bedingungen und bei Krankheiten.

Forschungsgruppe Joazeiro

Wir untersuchen, wie Zellen toxische und fehlgeleitete Proteine handhaben und damit die Integrität des Proteoms und die Zellvitalität sichern. Kürzlich haben wir einen neuen Mechanismus dieser Proteinqualitätskontrolle entdeckt und wollen nun herausfinden, wie er auf zellulärer und molekularer Ebene abläuft. Außerdem analysieren wir Patientengenome, um Mutationen zu identifizieren, die sich auf die Qualitätskontrolle von Proteinen auswirken. Unsere Studien sollen Erkenntnisse der molekularen Ursachen von ALS sowie anderer neurodegenerativer Krankheiten erbringen und zu potentiellen therapeutischen Angriffspunkten führen.

Forschungsgruppe Kaessmann

Säugetiere teilen wesentliche gemeinsame Merkmale, jedoch existieren auch ausgeprägte Eigenheiten in Anatomie, Physiologie und Verhalten, die sich auf Fortpflanzung, Lebenserwartung, kognitive Fähigkeiten sowie die Anfälligkeit für Krankheiten auswirken. Ziel unserer Forschung ist es, molekulare Veränderungen zu identifizieren, die der Evolution von Säugetier-Phänotypen zugrunde liegen. Hierbei konzentrieren wir uns auf evolutionäre Hochdurchsatz-Analysen von Genexpressionsmustern und der zugrunde liegenden Regulationsmechanismen.

Forschungsgruppe Knop

Das Verständnis der komplexen räumlichen Organisation von Zellen ist das Forschungsthema unserer Arbeitsgruppe. Einer der Schwerpunkte dabei ist es, Proteine in der lebenden Zelle mit sensitiven Methoden sichtbar zu machen und zu erfassen, um ihre Arbeitsweise, ihre Synthese und ihren Abbau wie auch ihre Bewegung durch die Zelle direkt beobachten zu können. Hierfür werden Hochleistungs-Mikroskope benötigt, die in unserer Gruppe nicht nur eingesetzt, sondern auch technologisch und methodisch weiterentwickelt werden.



Sylvia Erhardt
Group Leader in the DKFZ-ZMBH
Alliance



Claudio Joazeiro
ZMBH Research Group Leader



Henrik Kaessmann
ZMBH Research Group Leader



Michael Knop, ZMBH 2nd Deputy
Director, ZMBH Research Group
Leader & DKFZ Group Leader

30 Jahre ZMBH

Höhepunkte in der Forschung
Research Highlights



Marius Lemberg
ZMBH Research Group Leader

Forschungsgruppe Lemberg

Intramembran-Proteasen spalten Peptide innerhalb der Lipiddoppelschicht. Die zuerst identifizierte Funktion der Proteasen war die Freisetzung von regulatorischen Molekülen aus der Membran. Kürzlich konnten wir jedoch zeigen, dass ihre primäre Funktion der Proteinabbau ist. Ziel unserer Forschung ist es, zu verstehen, wie Intramembran-Proteasen mit Qualitätskontroll- und Abbau-systemen interagieren. Darüber hinaus möchten wir untersuchen, welche Rolle die Intramembran-Proteolyse bei der Kontrolle der mitochondrialen Integrität spielt und wie Fehlfunktionen dieses wichtigen Sicherungssystems Parkinson verursachen.

Lemberg Research Group

Intramembrane proteases cleave peptides within the lipid bilayer. Initially, we believed that the function of this process was the release of membrane-tethered regulators. However, our recent work has shown that the primary function is protein degradation. The goal of our research is to understand how intramembrane proteases interact with quality control and degradation systems. Furthermore, we want to identify the role of intramembrane proteolysis in controlling mitochondrial integrity and find out how malfunctions of this important safeguard cause Parkinson's disease.



Matthias Mayer
ZMBH Research Group Leader

Forschungsgruppe Mayer

Regulatoren in Signalübertragungskaskaden und zellulären Kontrollsystemen, die den Lebenszyklus der Zelle regeln, sind oftmals auf die Mitwirkung von molekularen Chaperonen aus der Hsp70- und Hsp90-Familie angewiesen. Somit sind Hsp70 und Hsp90 an vielen pathophysiologischen Prozessen, einschließlich der Neurodegeneration, der Autoimmunität und Krebs, beteiligt. Wir wollen verstehen, wie Hsp70 und Hsp90 die Aktivität ihrer Substrat-Proteine kontrollieren, zu welchem Grad Chaperone die Konformation ihrer Substrate steuern, wie Chaperone die subzelluläre Lokalisierung beeinflussen und was sie befähigt, Protein-Modifikationen wie Phosphorylierungen zu modulieren.

Mayer Research Group

Many key regulators in signal transduction cascades and cellular control circuits regulating the life cycle of cells depend on the assistance of molecular chaperones of the Hsp70 and Hsp90 families. Through these interactions Hsp70 and Hsp90 are involved in many pathophysiological processes, including neurodegeneration, autoimmunity and cancer. We want to understand how Hsp70 and Hsp90 control the activity of these client proteins, to which extent the chaperones influence the conformation of their substrates, how chaperones regulate subcellular localisation and how they are able to modulate protein-modifications like phosphorylation.



Frauke Melchior
ZMBH Research Group Leader

Forschungsgruppe Melchior

Zellen passen sich ständig an wechselnde Anforderungen und externe Signale an. Solche Anpassungen involvieren typischerweise Signalkaskaden mit enzymatisch katalysierten Protein-Modifikationen. Eine dieser Modifikationen ist die Verknüpfung von Proteinen mit »Small Ubiquitin-related Modifier« (SUMO). Die SUMOylierung kann Hunderte von Proteinen regulieren und deren Interaktionen, subzelluläre Lokalisierung, Aktivität oder Stabilität ändern. Projekte unserer Gruppe zielen darauf ab, die molekularen Mechanismen und Folgen dieses Prozesses umfassend zu verstehen.

Melchior Research Group

Cells constantly adapt to changing needs and external signals. Adaptation typically involves signalling cascades with enzyme-catalysed protein modifications. One of these modifications is the attachment of proteins with the »Small Ubiquitin-related Modifier« (SUMO). SUMOylation can regulate hundreds of proteins and may alter their interactions, subcellular localisation, activity or stability. Projects in the lab aim at a broad understanding of the molecular mechanisms and consequences of this process.

Schiebel Research Group

During cell division, the chromosomes that carry the duplicated genetic information are separated by a precise mechanism and pulled to opposite spindle poles. Defects in this process can lead to cancer or Down syndrome. Our goal is to understand how this mechanism works and how it is regulated. We also collaborate with chemists and structural biologists to develop drugs that impair the process of chromosome separation, specifically in fast dividing cancer cells.

Schuck Research Group

During growth and differentiation, and in the presence of disease, cells need to reshape their organelles and find ways to survive organelle damage. We want to understand how such adaptation works for the endoplasmic reticulum (ER), a large organelle that is essential for protein folding. When folding problems arise, cells can expand their ER to increase its capacity, but they can also shrink it, e. g. through activating ER-associated degradation. Through these mechanisms cells eliminate organelle parts that are damaged beyond repair.

Stoecklin Research Group

The activity of all eukaryotic genes is controlled in the nucleus by means of the transcription process. In addition, gene expression is regulated at the post-transcriptional level in the cytoplasm through control of mRNA translation and degradation. Our lab examines molecular mechanisms by which mRNA decay and translation are controlled in mammalian cells. We investigate which factors control the fate of individual mRNAs and how the global control of mRNA degradation and translation intersects with, and is regulated by, cellular activation, differentiation and stress responses.

Wade Research Group

The ability to understand how macromolecules recognise and interact with their binding partners and participate in complex cellular networks is crucial to predicting macromolecular function, and to applications such as protein engineering and structure-based drug design. The Molecular and Cellular Modeling group works on the development and application of computer-aided methods to predict and simulate biomolecular interactions.

Forschungsgruppe Schiebel

Während der Zellteilung wird die duplizierte genetische Information in Form der Chromosomen durch eine präzise Maschinerie, den Spindelapparat, voneinander getrennt und zu den gegenüberliegenden Spindelpolen gebracht. Fehlfunktionen hierbei können zu Krebs oder dem Down-Syndrom führen. Wir wollen verstehen, wie diese Maschinerie auf molekularer Ebene funktioniert und reguliert wird. In Zusammenarbeit mit Chemikern und Strukturb biologen entwickeln wir zudem Substanzen, die den Prozess der Chromosomentrennung bei sich schnell teilenden Krebszellen spezifisch hemmen sollen.

Forschungsgruppe Schuck

Während Wachstum, Differenzierung und Krankheit müssen Zellen ihre Organellen umbilden und Wege finden, um Schäden dieser Organellen zu überleben. Wir möchten verstehen, wie so eine Adaptierung beim endoplasmatischen Retikulum (ER), einem großen Organell, das für die Proteinfaltung essentiell ist, funktioniert. So können Zellen, wenn Probleme bei der Faltung auftreten, ihr ER expandieren, um dessen Kapazität zu erhöhen, sie können es nach Bedarf aber auch verkleinern, etwa indem sie ER-assoziierte Abbaupfade aktivieren. Durch diese Mechanismen eliminieren die Zellen defekte, nicht-reparable Organell-Bestandteile.

Forschungsgruppe Stoecklin

Die Aktivität aller eukaryotischen Gene wird im Zellkern auf Ebene der Transkription kontrolliert. Zusätzlich wird die Genexpression auf der posttranskriptionellen Ebene im Zytoplasma durch die Kontrolle der mRNA-Translation und -Degradierung reguliert. Unser Labor untersucht molekulare Mechanismen, durch die mRNA-Abbau und Translation in Säugerzellen gesteuert werden. Wir erforschen, welche Vorgänge das Schicksal individueller mRNAs lenken und wie die globale Kontrolle der mRNA-Degradierung und Translation mit der Aktivierung, Differenzierung und Stressantworten von Zellen zusammenhängt.

Forschungsgruppe Wade

Die Fähigkeit zu verstehen, wie Makromoleküle ihre Bindepartner erkennen, mit ihnen interagieren und in komplexen zellulären Netzwerken wirken, ist ausschlaggebend für die Vorhersage makromolekularer Funktionen sowie für Anwendungen wie zum Beispiel Protein-Engineering und die strukturbasierte Entwicklung von Medikamenten. Unsere Gruppe arbeitet an der Entwicklung und Anwendung computergestützter Methoden, um biomolekulare Interaktionen vorherzusagen und zu simulieren.



Elmar Schiebel
ZMBH 1st Deputy Director, Group
Leader in the DKFZ-ZMBH Alliance



Sebastian Schuck
ZMBH Research Group Leader



Georg Stoecklin
ZMBH Research Group Leader &
DKFZ Junior Group Leader



Rebecca Wade
ZMBH Research Group Leader

HÖHEPUNKTE AUS DER AKTUELLEN FORSCHUNG FORSCHUNGSGRUPPE BUKAU



Bernd Bukau (Forschungsgruppenleiter) im Gespräch mit Elke Deuerling (ehem. Projektgruppenleiterin, jetzt Professorin an der Universität Konstanz)

Bernd Bukau (Research Group Leader) in a discussion with Elke Deuerling (former Project Group Leader, now Professor at the University of Konstanz)

Molekulare Chaperone – Kampf gegen Alterung und Krankheit

Proteine sind die zentralen Moleküle des Lebens. Allerdings sind sie auch besonders empfindlich und müssen fortwährend neugebildet und repariert werden. Zur Synthese eines Proteins wird seine genetische Information durch Ribosomen dekodiert und in Aminosäureketten übersetzt. Schon während dieses Vorgangs beginnt die »Faltung« der Ketten in dreidimensionale Strukturen – erst nach der Faltung sind die Proteine voll funktionsfähig. Dieser Prozess ist hochkomplex und wird in der Zelle durch molekulare Chaperone (französisch, Anstandsdame) reguliert und assistiert. Auch bereits gefaltete Proteine können sich wieder entfalten und müssen daher ständig durch Chaperone überwacht werden. Chaperone sind somit Hauptakteure im zellulären Kampf gegen Alterung und zahlreiche Erkrankungen wie Neurodegeneration und Krebs.

Ein Hauptthema unserer Forschergruppe ist es, die Mechanismen der Proteinfaltung aufzuklären und die Rolle der beteiligten Chaperone zu entschlüsseln. Uns ist es gelungen, erstmals den gesamten Faltungsweg neu synthetisierter Proteine in der Zelle molekular zu beschreiben. Wie dieser Prozess durch den genetischen Code gesteuert wird und wie sich Erkrankungen auf die Proteinfaltung auswirken, wird Thema in der Zukunft sein. Ein zweites Hauptthema ist die Reparatur von beschädigten, falsch gefalteten Proteinen infolge von Erkrankungen und Alterungsprozessen. Unsere Gruppe hat gezeigt, dass beschädigte Proteine an bestimmten Orten in der Zelle abgelagert werden, wodurch die Zelle geschützt wird. Zudem konnten wir verschiedene Chaperonsysteme identifizieren, die falsch gefaltete Proteine auflösen und zurückfalten können. Die medizinischen Implikationen dieser Chaperonaktivitäten, etwa für die Parkinson-Erkrankung, sind weitgehend und werden derzeit untersucht.

HIGHLIGHTS FROM THE LATEST RESEARCH BUKAU RESEARCH GROUP

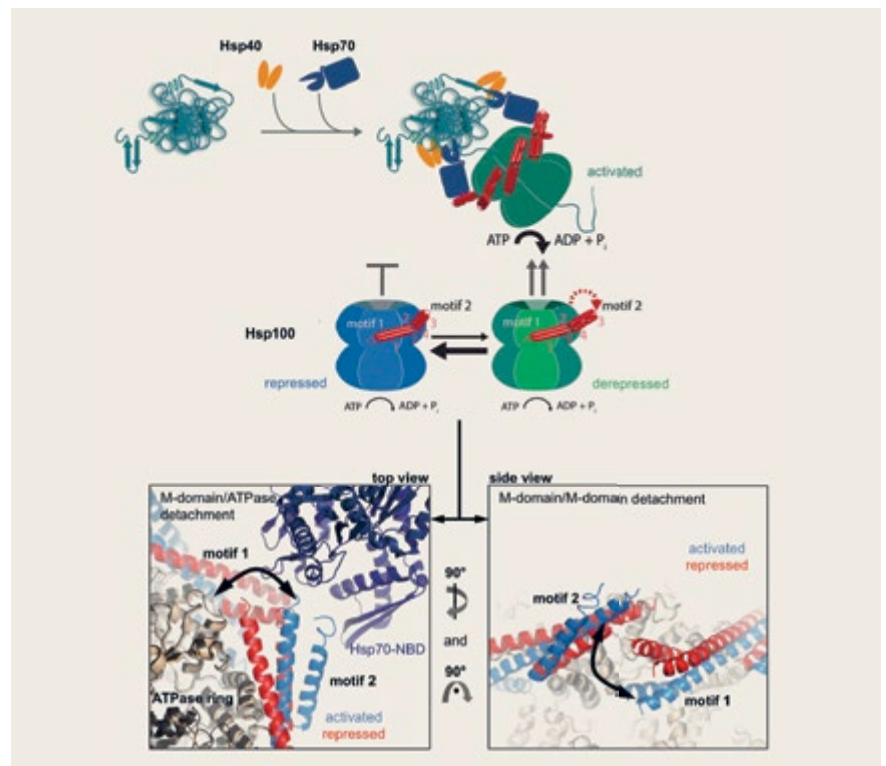
Molecular chaperones – fighting against ageing and disease

Proteins are the central molecules of life. They are also particularly sensitive and must be continually regenerated and repaired. When a protein is synthesised, its genetic information is decoded by ribosomes and translated into chains of amino acids. Even during this process, the chains begin to »fold« into three-dimensional structures – it is only through this folding that the proteins become fully functional. This highly complex process is regulated and supported in the cell by proteins known as molecular chaperones. Even proteins that have already been folded can unfold again and must therefore be permanently monitored by chaperones. This makes chaperones the main protagonists in the cellular fight against ageing and numerous diseases, such as neurodegeneration and cancer.

One focus of our research group is to uncover the mechanisms of protein folding and determine the role of the involved chaperones. We have succeeded in producing the first-ever molecular description of the entire folding path of newly synthesised proteins in the cell. The questions of how this process is controlled by the genetic code and how disease affects protein folding will be the subject of future studies. A second focal area of our work is the repair of damaged, incorrectly folded proteins that are caused by disease and ageing processes. Our group has shown that damaged proteins are deposited at certain intracellular locations as a way of protecting the cell. We have also been able to identify various chaperone systems that can dissolve and unfold misfolded proteins. The various medical implications of these chaperone activities, e. g. for Parkinson's disease, are currently under investigation.

Auflösung aggregierter Proteine durch die kooperative Aktivität des Hsp70/Hsp40 Chaperonsystems und der Hsp100 AAA+ Disaggregase. Hsp100 wird durch Öffnung der regulatorischen M-Domäne (rot) und nachfolgender Bindung von Hsp70 aktiviert.

Solubilisation of protein aggregates by cooperative action of the Hsp70/Hsp40 chaperone and the Hsp100 AAA+ disaggregase. Hsp100 requires activation by detachment of the regulatory M-domain (red) and subsequent Hsp70 association.



HÖHEPUNKTE AUS DER AKTUELLEN FORSCHUNG

FORSCHUNGSGRUPPE SCHIEBEL



Elmar Schiebel (Forschungsgruppenleiter im Gespräch mit Balca Mardin (ehem. Doktorandin, jetzt Postdoktorandin am EMBL)

Elmar Schiebel (Research Group Leader) in a discussion with Balca Mardin (former PhD Student, now Postdoc at EMBL)

Chromosomentrennung – Krebs, Down-Syndrom und Mikrozephalie

Die Zellteilung ist ein fundamentaler biologischer Prozess, der das Wachstum und die Fortpflanzung aller Lebewesen gewährleistet. Während dieses Vorgangs werden die Träger der genetischen Information, die Chromosomen, verdoppelt und dann mit hoher Präzision zu genau gleichen Teilen auf die beiden Tochterzellen verteilt. Dafür verantwortlich ist eine Nanomaschine, der sogenannte Spindelapparat, der aus Centrosomen, Spindelfasern, Kinetochoren, Motorproteinen sowie vielen weiteren regulatorischen und strukturellen Proteinen besteht. Fehler dieser Maschinerie haben erhebliche Folgen für unsere Gesundheit: Sie können zu Krankheiten wie dem Down-Syndrom führen, zur Entwicklung von Tumoren oder auch zu Gehirndefekten wie der Mikrozephalie.

Ziel unserer Arbeit ist es, zu verstehen, wie der Spindelapparat funktioniert und inwieweit Fehlfunktionen bei der Chromosomentrennung zu Krankheiten führen.

Wir konzentrieren uns bei unserer Forschung auf die Centrosomen, die für die Organisation der Spindelfasern zuständig sind. Aufgabe der Spindelfasern wiederum ist es, an den Chromosomen zu ziehen und so deren Verteilung zu regeln. Hier setzt ein häufig verwendetes Arzneimittel bei Krebserkrankungen an: Paclitaxel. Dieses hemmt die Funktion der Spindelfasern und kann damit schnell wachsende Tumorzellen abtöten. Eine ganze Reihe von Tumoren jedoch ist gegen Paclitaxel resistent. Deshalb wollen wir chemische Substanzen entwickeln, die bereits früher auf der Ebene der Centrosomen wirksam werden.

Ein weiteres Thema der Gruppe ist die Untersuchung der Funktion des Proteins CDK5RAP2. Der Defekt dieses centrosomalen Proteins kann zu Mikrozephalie führen kann. Dabei setzen wir neue Werkzeuge ein: Die genetische Information von menschlichen Zellen in Kultur wird dahingehend verändert, dass die Zellen als Modellsysteme für die Untersuchung des schwerwiegenden Hirndefektes eingesetzt werden können.

HIGHLIGHTS FROM THE LATEST RESEARCH

SCHIEBEL RESEARCH GROUP

Chromosome separation – cancer, Down syndrome and microcephaly

Cell division is a fundamental biological process that enables organisms to grow and reproduce. During the division, the carriers of genetic information – the chromosomes – are duplicated and then distributed equally among the two daughter cells with great precision. This is ensured by a nanomachine known as spindle apparatus that consists of centrosomes, spindle fibres, kinetochores, motor proteins and many other regulatory and structural proteins. Defects of this machine have serious implications for our health: They can cause disorders like Down syndrome and tumour growth or brain defects like microcephaly.

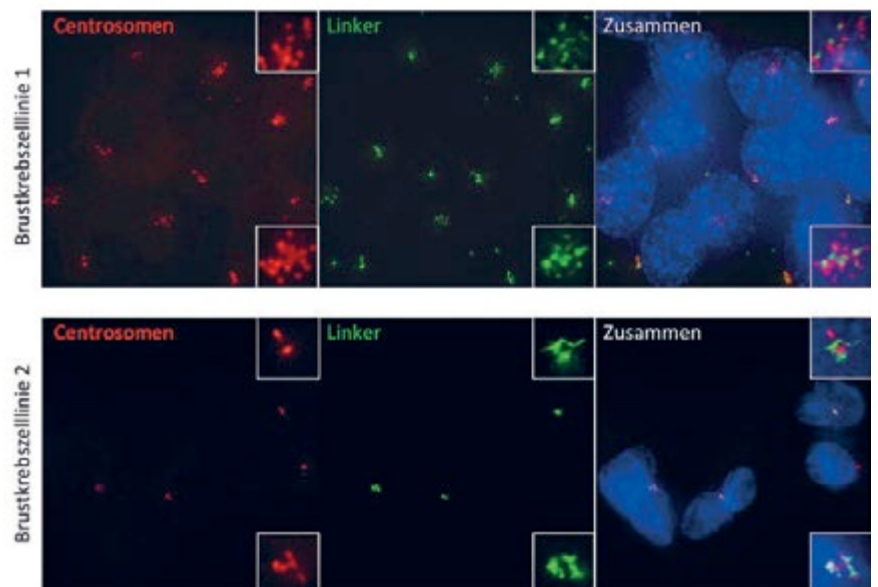
We want to understand how the spindle apparatus works and to what extent incorrect chromosome separation is responsible for disease. Our research focuses on the

centrosomes, which organise the spindle fibres. The spindle fibres, in turn, pull at the chromosomes in order to regulate their distribution. This is where the popular cancer drug Paclitaxel takes effect: It inhibits the functioning of the spindle fibres, killing fast-growing tumour cells. Some tumours, however, are resistant to Paclitaxel. That is why we want to develop chemical substances that intervene at an even earlier point in the process, at the level of the centrosomes.

Another focus of this group is investigating the function of the CDK5RAP2 protein. A defect in this centrosomal protein can cause microcephaly. We conduct our research with the aid of novel tools: By changing the genetic information of human cells in culture, we can use these cells as model systems for examining this serious brain defect.

Mikroskopische Bilder zweier Brustkrebszelllinien, die beide erhöhte Zentrosomenzahlen (rot) zeigen und die sich in der Morphologie des Zentrosomen-Linkers (grün) unterscheiden.

Microscopic images of two breast cancer cell lines showing both increased numbers of centrosomes (red) and differences between the cell lines in centrosome linker (green) morphology.



HÖHEPUNKTE AUS DER AKTUELLEN FORSCHUNG

FORSCHUNGSGRUPPE MELCHIOR



Frauke Melchior (Forschungsgruppenleiterin) im Gespräch mit Annette Flotho (Postdoktorandin)

Frauke Melchior (Research Group Leader) in a discussion with Annette Flotho (Postdoc)

SUMO – ein kleines Protein mit großer Wirkung

Externe und interne Signale erfordern sehr schnelle Änderungen zellulären Verhaltens. Dies wird meist durch sogenannte enzymkatalysierte reversible Protein-Modifikationen erreicht. Zu den wichtigsten derartigen Modifikationen zählt die Verknüpfung von Proteinen mit »Small Ubiquitin-related Modifier« (SUMO), einem kleinen Protein, das Mitte der 1990er-Jahre von Frauke Melchior mitentdeckt wurde. Untersuchungen, zu denen unsere Arbeitsgruppe seit vielen Jahren beigetragen hat, führten zu der Erkenntnis, dass mehr als tausend Proteine durch SUMOylierung reguliert werden können. Hierzu gehören Proteine mit Funktionen in Transkription, Chromatinorganisation, Reparatur von DNA-Schäden, Kern-Zytoplasma-Transport, Zellzyklus, Signaltransduktion, Ionentransport und zahlreichen anderen Prozessen. Angesichts dieser Vielfalt ist es nicht überraschend, dass SUMO auch mit einigen Krankheiten wie Krebs oder Herzversagen in Verbindung gebracht wird und somit als potentieller Ansatzpunkt für eine pharmakologische Intervention gilt.

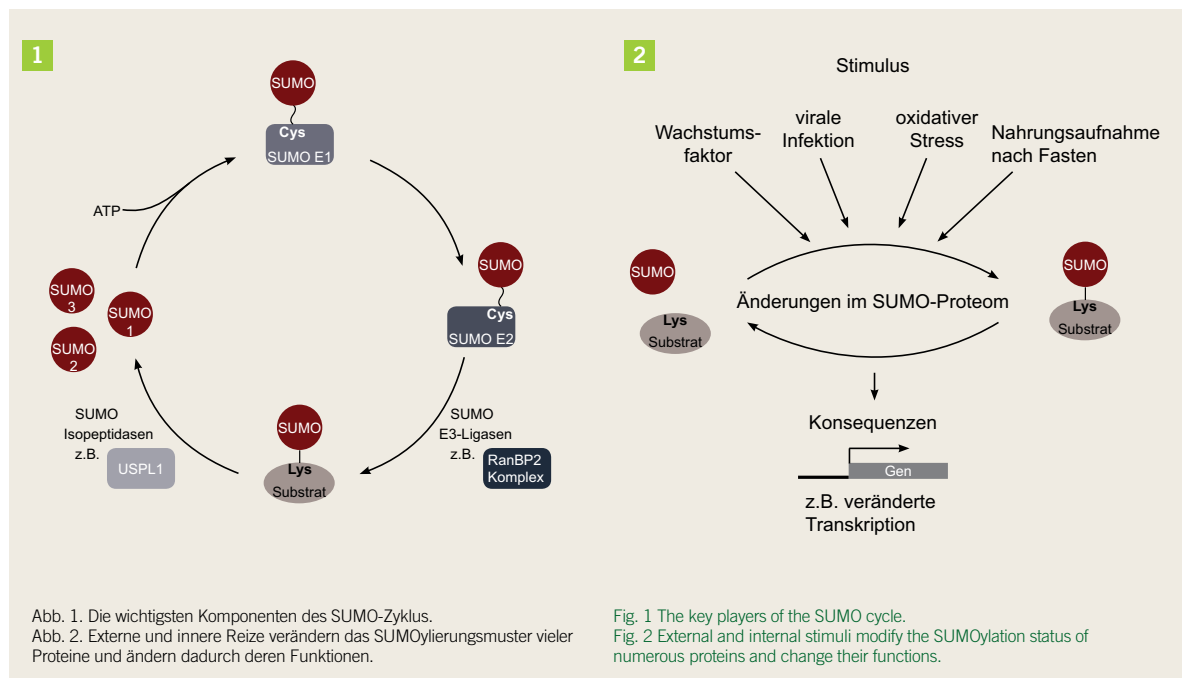
Unsere Gruppe möchte sowohl grundlegende Mechanismen der SUMOylierung als auch ihre Regulation aufklären. Zum einen untersuchen wir zwei von uns erstmals beschriebene essentielle SUMO-Enzyme hinsichtlich der Frage, welche Substrate diese Enzyme erkennen und wie sie deren Modifikation katalysieren. Zum anderen wollen wir herausfinden, welche Proteine ihren SUMOylierungsgrad in Antwort auf äußere Signale modifizieren und welche Konsequenzen dies für zelluläre Prozesse hat. Ein faszinierendes Beispiel ist ein Transkriptionsfaktor, den wir aufgrund seiner veränderten SUMOylierung in Antwort auf den Wachstumsfaktor EGF als neues SUMO-Substrat entdeckt haben. Seine SUMOylierung scheint die Transkription Hunderter Gene zu verändern. Wie diese Veränderung des Transkriptionsfaktors durch andere Moleküle erkannt wird und wie sie die Genregulation verändert, sind weitere spannende Fragen.

HIGHLIGHTS FROM THE LATEST RESEARCH MELCHIOR RESEARCH GROUP

SUMO – small protein, big impact

External and internal signals require very quick changes of cellular behaviour. Such changes are usually prompted by enzyme-catalysed reversible protein modifications. Among the most important of these modifications is the linking of proteins with the »Small Ubiquitin-related Modifier« (SUMO), a small protein that was discovered by Frauke Melchior in the mid-1990s. Studies to which our work group has contributed for many years found that there are more than one thousand proteins that can be regulated through SUMOylation. They include proteins with functions relating to transcription, chromatin organisation, DNA repair, nucleo-cytoplasmic transport, cell cycle, signal transduction, ion transport and numerous other processes. In view of this diversity, it is hardly surprising that SUMO is also being connected to some diseases like cancer or heart failure, and is hence regarded as a potential leverage point for pharmacological intervention.

Our group wants to uncover the basic mechanisms of SUMOylation and their regulation. On the one hand, we are investigating two essential SUMO enzymes first described by us in order to find out which substrates these enzymes detect and how they catalyse the substrates' modification. On the other hand, we want to find out which proteins modify their degree of SUMOylation in response to external signals and how this impacts cellular processes. One fascinating example is our discovery of a transcription factor that changes its SUMOylation in response to the epidermal growth factor (EGF) – a new SUMO substrate. Its SUMOylation seems to alter the transcription of hundreds of genes. The question of how this change of the transcription factor is detected by other molecules and how it modifies gene regulation will provide new and exciting research opportunities.



HÖHEPUNKTE AUS DER AKTUELLEN FORSCHUNG FORSCHUNGSGRUPPE KNOP



Michael Knop (Forschungsgruppenleiter) im Gespräch mit Anton Khmelinskii (Postdoktorand)

Michael Knop (Research Group Leader) in a discussion with Anton Khmelinskii (Postdoc)

Seeing is believing – Das System der Proteine in lebenden Zellen beobachten

Zellen sind strukturierte Gebilde, die aus einer hochkomplexen Ansammlung verschiedenster Moleküle bestehen, deren wichtigste Klasse die Proteine sind. Diese sind die eigentlichen Arbeitskräfte einer Zelle und erfüllen eine Vielzahl von Funktionen. So bestimmen sie Form und Struktur der Zelle und steuern fast alle Lebensprozesse, etwa indem sie für die Herstellung, Verdauung und Reparatur aller anderen Moleküle verantwortlich sind – von Zucker über Fette bis hin zur DNA. Um zu entschlüsseln, wie Proteine Zellen organisieren und chemische Reaktionen kontrollieren, müssen wir ihre grundlegenden Mechanismen verstehen: Insbesondere müssen wir verstehen, wie sie in der Zelle verteilt sind, wie sie gesteuert, hergestellt und wie sie wieder entsorgt werden.

Das Verständnis dieser komplexen räumlichen zellulären Organisation ist das Forschungsthema der Arbeitsgruppe Knop. Einer unserer Schwerpunkte ist es dabei, Proteine in Zellen sichtbar zu machen, sodass wir ihre Arbeitsweise, ihr Entstehen und Verschwinden sowie ihre Bewegung durch die Zelle direkt beobachten können. Hierzu setzen wir empfindliche Hochleistungsmikroskope ein und treiben die Entwicklung von Technologien voran, mit denen wir Proteine noch besser beobachten können. Beispielsweise haben wir eine Methode entwickelt, um das Alter von Proteinen sowie ihren Aufenthaltsort in der lebenden Zelle sichtbar zu machen. Mit dieser Technologie konnten wir zeigen, an welche Orte in der Zelle alte Proteine transportiert werden, um abgebaut zu werden. Dabei haben wir auch beobachtet, was passiert, wenn Proteine an falsche Orte gelangen. Im Zellkern etwa entdeckten wir eine ganze Maschinerie, den sogenannte Asi-Komplex, der die fehlgeleiteten Eiweiße verdaut, bevor sie Schaden anrichten können.

HIGHLIGHTS FROM THE LATEST RESEARCH

KNOP RESEARCH GROUP

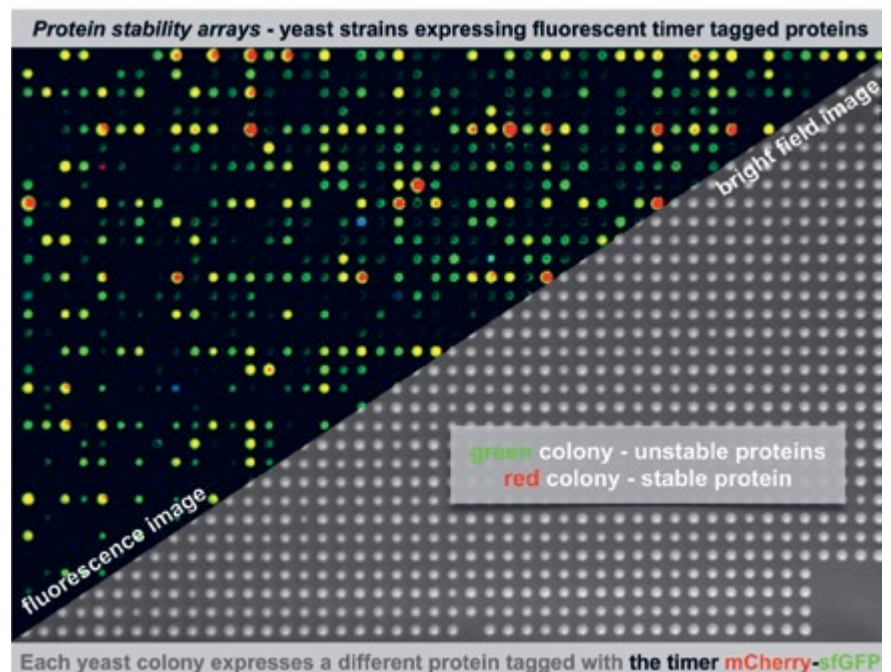
Seeing is believing – observing the protein system in living cells

Cells are structured entities that consist of a highly complex accumulation of different molecules, the most important of which are proteins. They are the workhorses of the cell and fulfil a multitude of functions. Proteins determine the shape and structure of the cell and control almost all life processes, being responsible for the manufacture, digestion and repair of all other molecules – from sugar and fats to the DNA. To discover how proteins organise cells and control chemical reactions, we must understand their basic mechanisms: In particular, we must understand how proteins are distributed within the cells, how they are controlled, assembled and disposed of.

Understanding this complex spatial organisation of cells is the focus of research in the Knop group. One of our goals is to make proteins visible inside the cell so that we can directly observe their mode of working, their creation and disappearance, and their movement through the cell. To this end, we use very sensitive high-performance microscopes and support the development of technologies that will allow us to observe proteins even more closely. For instance, we have devised a method that allows us to visualise the age of proteins and their location within the living cell. With this technology, we were able to identify the locations in the cell to which old proteins are transported to be dismantled. We also observed what happens when proteins are taken to the wrong places. Inside the cell nucleus, we discovered a whole machinery, the Asi complex, that digests errant proteins before they can do damage.

Bild einer Agarplatte mit über 1500 Hefekolonien. Das Fluoreszenzbild im oberen linken Teilbild zeigt Zellen mit instabilen (grünen) bzw. stabilen (roten) Proteinen, die auf Unterschiede in den Degradationswegen hinweisen.

Image of an agar plate with more than 1500 yeast colonies. The fluorescent image of the upper left section identifies cells with unstable (green) and stable (red) proteins pointing to differences in degradation pathways.



HÖHEPUNKTE AUS DER AKTUELLEN FORSCHUNG

FORSCHUNGSGRUPPE LEMBERG



Marius Lemberg (Nachwuchsgruppenleiter) und Kooperationspartnerin Maya Schuldiner (Professorin am Weizmann-Institut in Rehovot)

Marius Lemberg (Junior Group Leader) and Collaboration Partner Maya Schuldiner (Professor at Weizmann-Institute in Rehovot)

Intramembran-Proteasen – Neue Einblicke in Alzheimer und Parkinson

Intramembran-Proteasen haben die ungewöhnliche Eigenschaft, Proteine innerhalb der Lipiddoppelschicht von Zellmembranen zu spalten – einer Umgebung, die eigentlich schlecht für derartige wassererfordernde Hydrolyse-Reaktionen geeignet ist. Die molekulare Funktionsweise dieser außergewöhnlichen Proteasen zu verstehen, ist von großer Bedeutung, da sie an essentiellen zellulären Prozessen beteiligt sind. Sind die Proteasen defekt, kann dies negative Effekte haben und Erkrankungen verursachen.

Vor Kurzem ist es unserer Gruppe gelungen, unerwartete Einblicke in die Funktion der Intramembran-Protease Ypf1 zu erhalten. Diese Hefe-Protease ist homolog zum menschlichen Presenilin-1, einem Hauptrisikofaktor für eine erbliche und früh ausbrechende Form der Alzheimer-

Erkrankung. Gemeinsam mit der Gruppe von Maya Schuldiner am Weizmann-Institut für Wissenschaften in Israel konnten wir zeigen, dass die Protease kontrolliert, wie Nährstoffe aus der Umgebung aufgenommen werden.

Zudem stellten wir fest, dass Ypf1 direkt mit Bestandteilen eines Abbauweges im Endoplasmatischen Retikulum zusammenarbeitet, der überschüssige Transportmoleküle beseitigt. Auf zellulärer Ebene können sich Hefezellen mit diesem Mechanismus auf Nährstoffmangelsituationen vorbereiten – eine Reaktion, die für Einzeller ebenso wichtig ist wie ein Nervensystem für Tiere. Die neuen Erkenntnisse bilden die Basis, um zu verstehen, wie Zellen die Zusammensetzung ihrer Membran in Abhängigkeit von Umweltbedingungen steuern. Damit erhoffen wir uns auch neue Einsichten in die Entstehung menschlicher Krankheiten wie Parkinson oder der Alzheimer-Krankheit.

HIGHLIGHTS FROM THE LATEST RESEARCH LEMBERG RESEARCH GROUP

Intramembrane proteases – new insights into Alzheimer’s and Parkinson’s disease

Intramembrane proteases have the unusual property of cleaving peptides within the lipid bilayer – an environment not obviously suited for this kind of hydrolysis reaction, as it requires water. Understanding the molecular mechanisms of these exceptional proteases is of the utmost importance because they work at the intersection of essential cellular processes. Deregulation of intramembrane proteases has severe effects and causes pathologies.

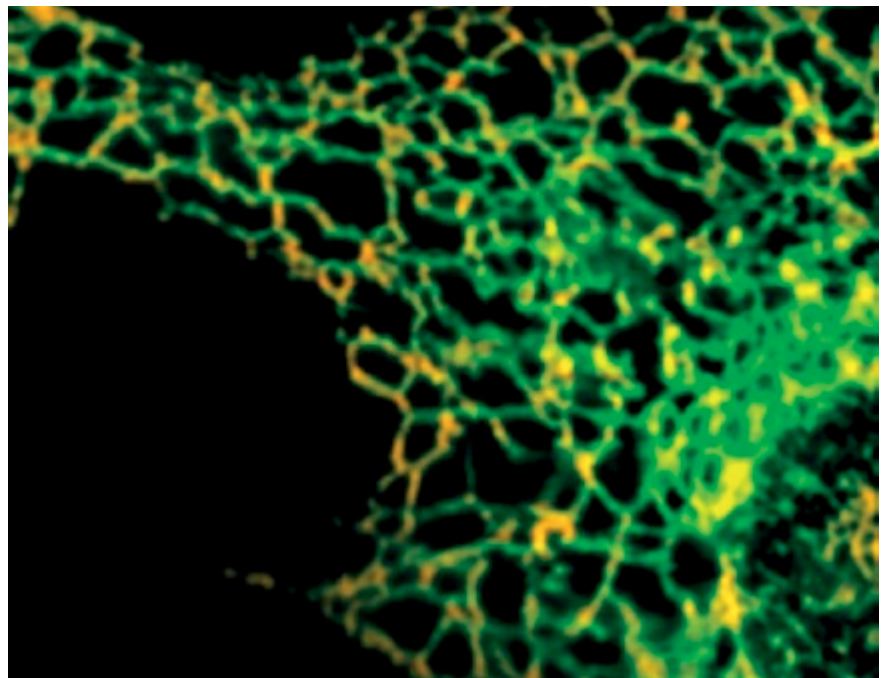
Recently, our group gained unexpected insights into the function of the intramembrane protease Ypf1, which is the yeast homologue to human presenilin-1, the major risk factor for hereditary early-onset Alzheimer’s disease. In collaboration with the group of Maya Schuldiner at the

Weizmann Institute of Science in Israel, we observed that the protease controls the way in which nutrients are taken up from the environment. Moreover, we observed that ypf1 cooperates directly with components of a degradation pathway in the endoplasmic reticulum to dispose of surplus transporters.

On a cellular level, this mechanism allows yeast cells to prepare themselves for starvation – a process that for unicellular organisms is as important as the nerve system for animals. These new insights form the basis of a molecular understanding of how cells adjust the composition of their membranes to changing environmental conditions. The scientists also hope to be able to draw conclusions about the origin of human diseases such as Alzheimer’s and Parkinson’s disease.

Mikroskopisches Bild des Endoplasmatischen Retikulums (ER) in einer Säugerzelle. Gezeigt sind ein überschüssiges zum Abbau bestimmtes Membranprotein (grün) und ein ER-Protein (rot) zum Teil in Überlagerung (gelb).

Micrograph of the endoplasmic reticulum (ER) in a mammalian cell. Surplus membrane protein designated for degradation (green) and an ER-resident protein (red) with various overlaps (yellow) are shown.



EXZELLENZ- INITIATIVE

DAS ZMBH IN DER EXZELLENZ- INITIATIVE

Die im Jahr 2005 von Bund und Ländern gestartete Exzellenzinitiative zur Förderung von Wissenschaft und Forschung an deutschen Hochschulen war ein wichtiger Prüfstein für die Qualität der Heidelberger Biowissenschaften und – damit verbunden – für die Qualität der Forschung am ZMBH. Die Ruperto Carola bewarb sich erfolgreich mit mehreren Konzepten in den drei Förderlinien »Graduiertenschulen«, »Exzellenzcluster« und »Zukunftskonzepte« des Exzellenzwettbewerbs. Neben dem Cluster »Cellular Networks« konnten sich auch die »Hartmut Hoffmann-Berling International Graduate School of Molecular and Cellular Biology (HBIGS)« und das universitäre Zukunftskonzept »Heidelberg: Realising the Potential of a Comprehensive University« in beiden Förderrunden des Wettbewerbs durchsetzen.

Sowohl der Cluster »Cellular Networks« als auch die Graduiertenschule HBIGS sind dem Schwerpunkt Molekular- und Zellbiologie gewidmet. Alle Gruppenleiterinnen und -leiter am ZMBH gehören ihnen an. CellNetworks ist ein interdisziplinärer Forschungsverbund, in dem verschiedene Einrichtungen und Gruppen der Heidelberger Lebens- und Naturwissenschaften zusammenarbeiten. Ziel der Forscher am Cluster ist es, das Verhalten und die dynamische Veränderung komplexer biologischer Netzwerke zu beschreiben und ihre Regulationsmechanismen zu verstehen.

Neben einer Förderung ausgewählter Forschungsthemen werden zentrale wissenschaftliche Einrichtungen unterstützt. In beiden Förderrunden wurden Nachwuchsgruppen und neue Professuren eingerichtet und finanziert. Forscher des ZMBH waren an der Konzeption des Clusters beteiligt und sind in den Lenkungsgremien aktiv.

Die Graduiertenschule HBIGS wirbt weltweit für eine Promotion in Heidelberg und sorgt für die Auswahl der besten Doktoranden auf dem Gebiet der Molekular- und Zellbiologie. Die Promotion wird durch Fortbildungsangebote unterstützt und durch einen Betreuungsausschuss begleitet. Das Programm von HBIGS hat seine Wurzeln in dem seit 1989 bestehenden Doktorandenprogramm des ZMBH (siehe Seite 19). Einer der beiden Gründungsdirektoren der Graduiertenschule, Elmar Schiebel, ist

Forschungsgruppenleiter am ZMBH und war wesentlich an Konzeption und Aufbau von HBIGS beteiligt.

Auch mit ihrem Zukunftskonzept, als Volluniversität einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der komplexen materiellen, biologischen, kulturellen und gesellschaftlichen Themen unserer Zeit zu leisten, hat sich die Universität erfolgreich in der Exzellenzinitiative positioniert. Eines der vier großen Forschungsfelder ist dabei der Schwerpunkt »Molekular- und zellbiologische Grundlagen des Lebens«. Über die inneruniversitäre Vernetzung hinaus fördert das Zukunftskonzept auch strategische Kooperationen mit außeruniversitären Partnern. Hierzu gehört die erfolgreiche DKFZ-ZMBH-Allianz zwischen dem Forschungsschwerpunkt »Zell- und Tumorbologie« des Deutschen Krebsforschungszentrums und dem ZMBH (siehe Seite 56).

THE ZMBH IN THE EXCELLENCE INITIATIVE

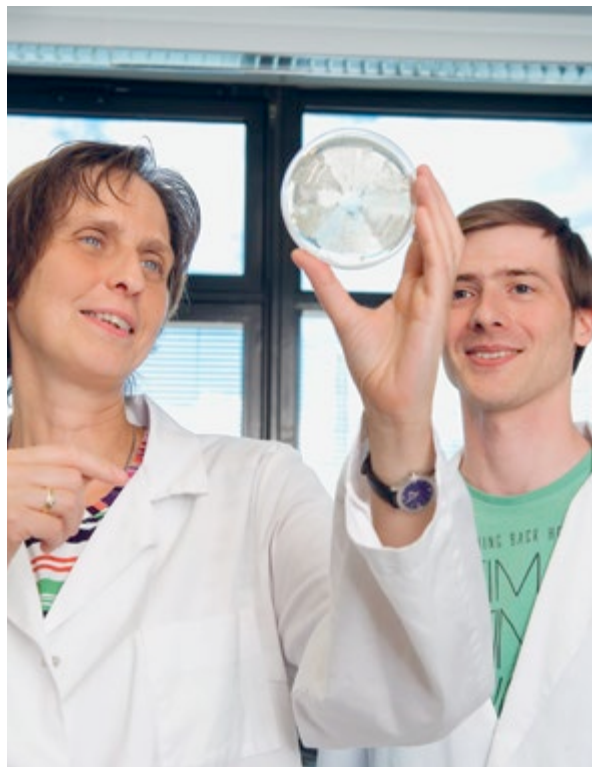
The German Excellence Initiative, launched in 2005 by the federal and state governments to promote science and research at German universities, was an important touchstone for the quality of the biosciences in Heidelberg and, by extension, also for the quality of research at the ZMBH. Heidelberg University submitted successful applications for several concepts in the three funding lines »Graduate Schools«, »Clusters of Excellence« and »Institutional Strategies« of the Excellence Initiative. In addition to the »Cellular Networks« cluster, the »Hartmut Hoffmann-Berling International Graduate School of Molecular and Cellular Biology (HBIGS) and the University's Institutional Strategy »Heidelberg: Realising the Potential of a Comprehensive University« were also successful in both funding rounds of the competition.

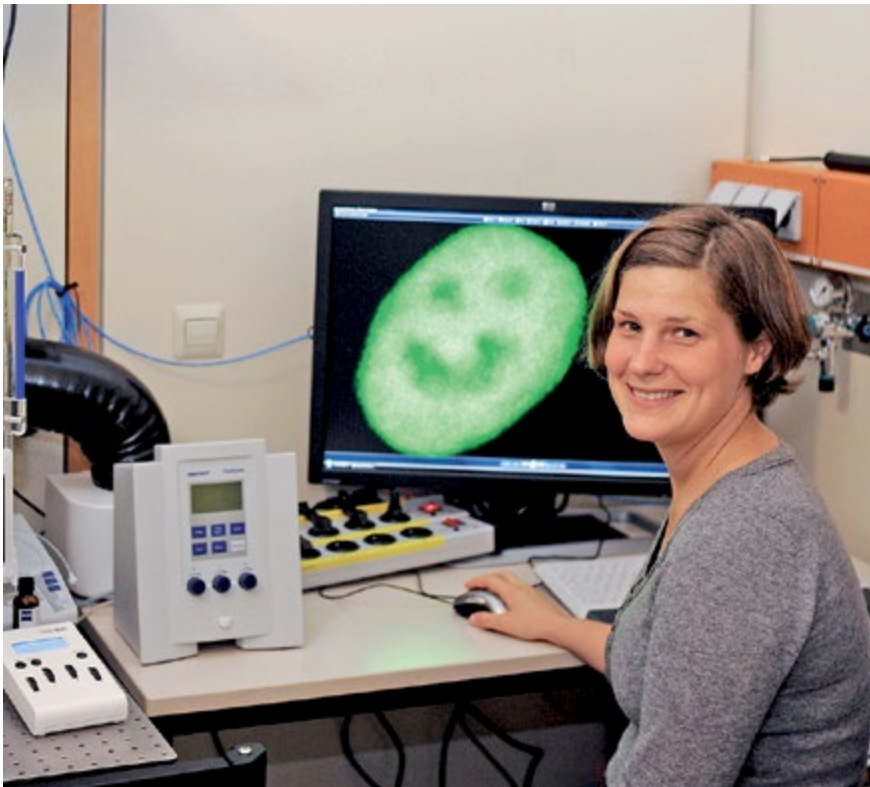
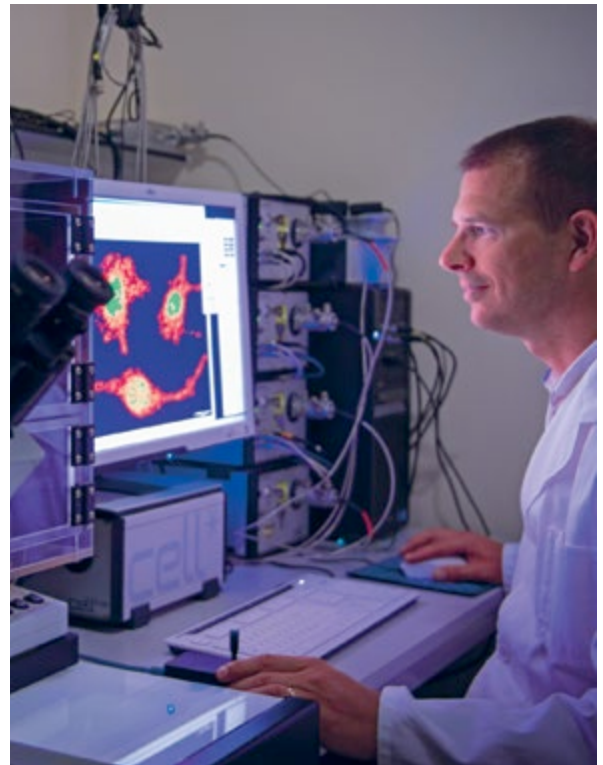
Both the »Cellular Networks« cluster and the HBIGS graduate school focus on the field of molecular and cellular biology. All group leaders at the ZMBH belong to these institutions. CellNetworks is an interdisciplinary research network that links various institutions and groups of the Heidelberg life sciences and natural sciences. The aim of researchers in the cluster is to describe the behaviour and dynamic changes of complex biological networks and to understand their regulatory mechanisms. In addition to funding research on a number of select topics, the Excellence Initiative also supports central research institutions. In both funding rounds, the University was able to establish and finance a number of junior research groups and new chairs. Researchers of the

ZMBH helped develop the concept of the cluster and serve on various executive committees.

The HBIGS graduate school promotes Heidelberg University's graduate programmes around the world and ensures that the best doctoral students in the field of molecular and cellular biology are selected. Graduate students are supported with advanced training courses and supervised by a thesis committee. The HBIGS programme is based on the graduate programme of the ZMBH that was launched in 1989 (see page 19). One of the graduate school's two founding directors, Elmar Schiebel, is also a research group leader at the ZMBH; he contributed significantly to the conception and establishment of HBIGS.

Heidelberg University was also able to secure Excellence funding for its Institutional Strategy, which defines Heidelberg as a comprehensive university that contributes to the understanding of the complex material, biological, cultural and social issues of our time. One of the four large Fields of Focus to have emerged from this strategy deals with the »Molecular and cellular basis of life«. In addition to intra-university networking, the Institutional Strategy also promotes strategic cooperation with non-university partners. This includes the successful DKFZ-ZMBH Alliance between the Cell Biology and Tumor Biology research programme of the German Cancer Research Center and the ZMBH (see page 56).





DKFZ-ZMBH- ALLIANZ



ETABLIERTES BÜNDNIS – DIE DKFZ-ZMBH-ALLIANZ

Die DKFZ-ZMBH-Allianz ist eine strategische Partnerschaft zwischen dem Forschungsschwerpunkt Zell- und Tumorbologie des DKFZ und dem ZMBH. Seit ihrer Gründung im Jahr 2008 vernetzt die Allianz partnerschaftlich außeruniversitäre und universitäre Forschung und ist damit strukturbildender Bestandteil des Zukunftskonzepts, mit dem die Universität Heidelberg in der Exzellenzinitiative von Bund und Ländern erfolgreich war. In der DKFZ-ZMBH-Allianz arbeiten derzeit 29 Forschungsgruppen mit insgesamt über 500 Mitarbeitern aus aller Welt zusammen. Für ihre rund 200 Doktoranden und 150 promovierten Wissenschaftler bietet die Allianz eine einzigartige interdisziplinäre Forschungsumgebung an der Schnittstelle von Molekular-, Zell- und Tumorbologie. Im wissenschaftlichen Fokus steht das Verständnis grundlegender molekularer Prozesse, die zur Biogenese und Erhaltung sowie zur Degeneration und Entartung von Zellen beitragen. Das Spektrum der Forschung beginnt dabei im atomaren Bereich und reicht über die Untersuchung von biologischen Vorgängen in Organismen bis zur Krankheitsbekämpfung.

Die Forschung der in der Allianz tätigen Wissenschaftler konzentriert sich auf drei thematische Schwerpunkte: Der Forschungsschwerpunkt 1 »Struktur, Funktion und Regulation von Biomolekülen« adressiert steuernde Biomoleküle und ihre Regulation; in Forschungsschwerpunkt 2 »Aufbau und Differenzierung von Zellen und Stammzellen« liegt der Fokus auf der Signalverarbeitung von Zellen; Schwerpunkt 3 »Entwicklung und Regeneration, Degeneration, Altern und Krebs« widmet sich insbesondere entwicklungskontrollierenden und krebsrelevanten Genen und Genprogrammen auf der Ebene des Gesamtorganismus. Der wissenschaftliche Mehrwert der Allianz resultiert insbesondere aus Querverbindungen zwischen den Forschern der verschiedenen Themenschwerpunkte, die mit ihren jeweiligen Methoden und auf unterschiedlichen Ebenen die Aufklärung gemeinsamer Fragestellungen im Bereich der molekularen und zellulären Lebenswissenschaften in Angriff nehmen.

ESTABLISHED PARTNERS – THE DKFZ-ZMBH ALLIANCE

The DKFZ-ZMBH Alliance is a strategic partnership between the Cell Biology and Tumor Biology research programme of the DKFZ and the ZMBH. Since its inception in 2008, the Alliance has been bringing together university and non-university researchers, and is thus an essential structural part of the Institutional Strategy, with which Heidelberg University was successful in the German Excellence Initiative. The DKFZ-ZMBH Alliance currently numbers 29 research groups with more than 500 scientists from around the world. The roughly 200 doctoral students and 150 post-docs benefit from the Alliance's unique interdisciplinary research environment at the intersection of molecular, cell and tumour biology. Research in the Alliance focuses on understanding basic molecular processes that contribute to biogenesis and preservation, degeneration and dysplasia of cells. The scope of research ranges from the atomic level to the investigation of biological processes in organisms and the fight against disease.

The research of Alliance scientists focuses on three main issues: Research programme 1 »Structure, Function and Regulation of Biomolecules« investigates biomolecules with a control function and their regulation; research programme 2 »Organization and Differentiation of Cells and Stem Cells« deals with the ways in which cells process signals; research programme 3 »Development and Regeneration, Degeneration, Aging and Cancer« focuses on genes and gene programmes that control development and cancer activity in organisms. The scientific added value generated by the Alliance results primarily from cross links between the various research programmes, with researchers contributing their own methods and perspectives to the investigation of common issues in the area of the molecular and cellular life sciences.

LIFE SCIENCE CAMPUS

EINBINDUNG DES ZMBH IN DEN LEBENSWISSEN- SCHAFTLICHEN CAMPUS

Das ZMBH ist Teil des Campus Im Neuenheimer Feld mit seinen zahlreichen Einrichtungen in der Medizin, den Lebens- und Naturwissenschaften sowie herausragenden außeruniversitären Institutionen wie dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Max-Planck-Institut für medizinische Forschung (MPI-mF). Ebenfalls in Heidelberg angesiedelt und mit dem Campus durch vielfältige Kooperationen verbunden sind das Europäische Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) und das Heidelberger Institut für Theoretische Studien (HITS). Mit seiner hohen Dichte an exzellenten lebenswissenschaftlichen Einrichtungen bietet der Campus ideale Trainings- und Forschungsbedingungen für alle Karrierestadien. Das Neuenheimer Feld gehört damit zweifellos zu den attraktivsten wissenschaftlichen Kreativzentren Europas.

- 1 ZMBH
- 2 BioQuant
- 3 BZH
- 4 COS
- 5 Department für Infektiologie, Virologie
- 6 Otto-Meyerhof-Zentrum
- 7 DKFZ
- 8 EMBL
- 9 HITS
- 10 MPI-mF

Darüber hinaus ist das ZMBH ein wichtiger Pfeiler der Initiative »Heidelberg Molecular Life Sciences« (HMLS), deren Ziel es ist, Kooperationen im Bereich der Molekularen Lebenswissenschaften zu intensivieren und strategische Netzwerke über die Grenzen der einzelnen Wissenschaften und Institutionen hinaus zu etablieren. So ist das ZMBH beispielsweise eng mit dem Biochemiezentrum Heidelberg (BZH) und dem Centre for Organismal Studies (COS) Heidelberg vernetzt. Auch im ZMBH selbst sind fächerübergreifende Kompetenzen konzentriert: Seine Professorinnen und Professoren gehören den Biowissenschaften oder der Medizin an; einige Gruppenleiter am ZMBH sind zudem Mitglieder des DKFZ oder des HITS.

Ein weiterer Faktor, der die Vernetzung auf dem Campus fördert, ist die Vielzahl an Technologieplattformen, sogenannten Core Facilities, die von den Wissenschaftlern

gemeinsam genutzt werden. Am ZMBH sind die Core Facilities für Protein-Massenspektrometrie, Durchflussspektrometrie und Mikroskopie aufgebaut worden. Maßgeblich für den Ausbau dieser Technologieplattformen war der Erfolg der Universität Heidelberg in der Exzellenzinitiative mit Förderinstrumenten wie dem Exzellenzcluster CellNetworks, dem »Heidelberg Molecular Life Science Research Council« und der DKFZ-ZMBH-Allianz (siehe Seite 52).

Ausdruck der Qualität und Vernetzung der lebenswissenschaftlichen Forschung auf dem Campus sind auch die zahlreichen Drittmittel-geförderten Forschungsverbünde und Graduiertenkollegs, darunter der seit dem Jahr 2012 laufende Sonderforschungsbereich »Zelluläre Qualitätskontrolle und Schadensbegrenzung«, der aus dem ZMBH heraus initiiert wurde.

INTEGRATION OF THE ZMBH INTO THE LIFE SCIENCE CAMPUS

The ZMBH is part of the Neuenheimer Feld Campus with its numerous medical, life science and natural science institutions, as well as outstanding non-university research centres, such as the German Cancer Research Center (DKFZ) and the Max Planck Institute for Medical Research (MPI-mF). Also headquartered in Heidelberg and closely networked with the campus are the European Molecular Biology Laboratory (EMBL) and the Heidelberg Institute for Theoretical Studies (HITS). With its high density of excellent life science institutions, the Neuenheimer Feld Campus offers ideal training and research conditions for scientists in every stage of their career, making this one of the most attractive and creative research hotspots in Europe.

The ZMBH is also an important pillar of the »Heidelberg Molecular Life Sciences« (HMLS) initiative, which aims at intensifying cooperation in the molecular life sciences and building strategic networks beyond the boundaries of scientific disciplines and institutions. Consequently, the ZMBH works closely together with Heidelberg University Biochemistry Center (BZH) and with the Heidelberg Centre for Organismal Studies (COS). But the ZMBH itself also has

its share of interdisciplinary competences: its professors belong to the biosciences or medicine, and some ZMBH group leaders are also members of the DKFZ or the HITS.

Another factor promoting networking on the campus is the multitude of technology platforms, known as Core Facilities, that are used jointly by all scientists. The ZMBH houses the Core Facilities for protein mass spectrometry, flow cytometry and microscopy. The expansion of these technology platforms was made possible by Heidelberg University's successful deployment of funding instruments like the Cluster of Excellence »CellNetworks«, the »Heidelberg Molecular Life Science Research Council« and the DKFZ-ZMBH Alliance within the framework of the German Excellence Initiative (see page 52).

The quality and networking of life science research on the campus is also illustrated by the numerous externally funded research networks and research training groups, among them the Collaborative Research Centre »Cellular Surveillance and Damage Response«, which was initiated by the ZMBH and has been running since 2012.

TRANSLATION

TRANSLATION VON ERGEBNISSEN DER GRUNDLAGEN- FORSCHUNG

Das ZMBH ist als universitäres Forschungszentrum in der Grundlagenforschung verankert, als eines von drei Genzentren jedoch war auch der offene Austausch mit industriellen Anwendern von jeher eine wichtige Aufgabe des Zentrums. Anfang der 1980er-Jahre hatte das Bundesministerium für Forschung und Technologie das Genzentren-Programm aufgelegt, um auf kritische Stimmen großer Pharmakonzerne zu reagieren. Die Firmen bemängelten, dass Deutschland in der molekularbiologischen Forschung international ins Hintertreffen geriete und Berührungängste der deutschen akademischen Forschung mit der Industrie bestünden. Mit der Produktion und der molekularen Charakterisierung quasi beliebiger Proteine, die durch die neuen rekombinanten Techniken möglich geworden waren, ergab sich zudem fast automatisch die Frage, ob das jeweilige Protein auch als Diagnostikum oder Therapeutikum nutzbar sein könnte.

Wenngleich in der Rückschau längst nicht alle Ideen einer medizinischen und technischen Nutzung realisiert werden konnten, haben mehrere Entwicklungen aus dem ZMBH ihren Weg in die Praxis gefunden oder die Forschung durch bessere Werkzeuge beflügelt, wie folgende Beispiele zeigen.

Die ZMBH-Forschungsgruppe unter der Leitung von Heinz Schaller beschäftigte sich intensiv mit der Molekularbiologie des Hepatitis-B-Virus. Die Beiträge dieser Gruppe, die in einem internationalen Konsortium um die Erkenntnisse anderer Gruppen ergänzt wurden, ermöglichten die gentechnische Herstellung eines viralen Oberflächenantigens. Gegenüber dem herkömmlichen Impfstoff, der aus dem Blut von Patienten gewonnen wurde, ist das rekombinante Antigen deutlich sicherer und lässt sich in fast beliebigen Mengen produzieren. Folglich wurde dieser Impfstoff schnell zum weltweiten Standard.

Im Labor von Herrmann Bujard wurden rekombinante Techniken eingesetzt, um die Antigene des Malariaerregers *Plasmodium falciparum* und die Immunantwort von Patienten auf diese Antigene zu analysieren. Über einen Zeitraum von 30 Jahren gelang es den Forschern, einen Impfstoff-Kandidaten herzustellen, der nach dem erfolgreichen Abschluss der präklinischen Erprobung vom kommenden Jahr an klinisch getestet werden soll. Die Bujard-Gruppe hat mit ihrer Entwicklung somit ausgehend von der Grundlagenforschung den Weg bis hin zu einer klinischen Erprobung genommen.

Eine weiteres langjähriges Interesse von Hermann Bujard galt dem quantitativen Verständnis prokaryotischer Promotoren, die die Genexpression in Bakterien kontrollieren. Dieses Wissen nutzte er, um einen modifizierten bakteriellen Schalter in höhere Zellen einzuschleusen. Der Schalter erlaubt es, einzelne Gene in Zellkulturen und lebenden Pflanzen und Tieren mit hoher Präzision an- oder abzuschalten und deren Expressionsstärke sehr genau zu regeln. Bujards Entwicklung erwies sich bald als ideales Werkzeug für zahlreiche Genfunktionsstudien. Mittlerweile belegen über 10.000 wissenschaftliche Veröffentlichungen den Nutzen des Systems, das auch bei vielen industriellen Forschungsprojekten zum Einsatz kommt und in die Gründung einer eigenen Firma mündete.

Christine Clayton untersucht mit ihren Mitarbeitern die Frage, wie sich Trypanosomen – Parasiten, die in den Tropen Erkrankungen beim Menschen und bei Nutztieren verursachen – an das Leben in Säugetieren sowie in ihrem

Wirt, der Tsetse-Fliege, anpassen. Durch die Arbeit der Clayton-Gruppe wurden Methoden entwickelt, die nun weltweit angewandt werden, um die Funktion von Trypanosomengenomen und die Wirkweise von Medikamenten zu analysieren sowie neue Angriffspunkte für Arzneimittel zu definieren. Zudem trägt die Gruppe erheblich dazu bei, das Genom von Trypanosomen laufend funktionell zuzuordnen, und bildet Wissenschaftler aus den betroffenen Ländern aus. Zu den Alumni des Clayton-Labors zählen unter anderem vier Dozenten an afrikanischen Universitäten und eine Professorin in Peru.

Die Forschungsgruppe von Konrad Beyreuther am ZMBH hat wesentlich dazu beigetragen, die molekularen Ursachen der Alzheimer-Krankheit zu entschlüsseln. Weitere Themen waren die Rinderkrankheit BSE und die Traber-Krankheit bei Schafen, die ebenfalls durch Proteinablagerungen im Gehirn gekennzeichnet sind. Mit seiner Expertise beriet Konrad Beyreuther die Landesregierung als ehrenamtlicher Staatsrat für Lebenswissenschaften und Gesundheitsschutz. Als Seniorprofessor im Netzwerk Altersforschung beschäftigt er sich mit der Translation von Forschungsergebnissen in Präventionsmaßnahmen und in den Alltag von Demenzpatienten.

Die Nachwuchsgruppe von Brian Luke, der inzwischen an das Institut für Molekulare Biologie in Mainz berufen wurde, beschäftigt sich mit der Biologie von Telomeren. Insbesondere gehen die Forscher der Frage nach, wie Telomere die Stabilität von Chromosomen aufrechterhalten. Als Modellsystem kommt hierbei die Bäckerhefe zum Einsatz. Bezüglich der Reparatur chromosomaler Fehler konnte die Gruppe zeigen, dass eine eingeschränkte Nährstoffzufuhr die gleiche Wirkung haben kann wie eine pharmazeutische Substanz: Die Zellteilung wird kontrolliert verzögert und DNA-Schäden können besser repariert werden. Durch die enge Zusammenarbeit mit Andreas Kulozik von der Universitätskinderklinik in Heidelberg werden derzeit Zellen von Patienten untersucht, die besonders anfällig für DNA-Schäden sind. In diesem Fall hat ein Befund aus Hefezellen direkt zu einer Überprüfung an Zellen von Betroffenen geführt.

APPLICATION OF BASIC RESEARCH FINDINGS



As a university-based research centre, the ZMBH focuses primarily on basic research; as one of three genetic research centres in Germany, engaging in open exchange with industrial users was and is also an important task of the centre. In the early 1980s, the Federal Ministry of Research and Technology launched the genetic research centre programme in response to critical comments from large pharmaceutical companies. These companies held that Germany was trailing behind international standards in molecular biology research, and that German research institutions were reluctant to engage and cooperate with industry. The new recombinant techniques, which permitted the production and molecular characterisation of virtually any protein, led quite naturally to considerations as to whether these proteins might not be used for diagnostic or therapeutic purposes. Even though in retrospect, not all ideas for medical and technical uses could be realised, several work results of ZMBH scientists did find their way into practical application or help advance research by means of better tools, as the following examples show. The ZMBH research group headed by Heinz Schaller

investigated the molecular biology of the hepatitis B virus. The work of this group – supplemented by the findings of other research groups in an international consortium – led to the genetic engineering of a viral surface antigen. Compared to the conventional vaccine that is produced from patients' blood, the recombinant antigen is much safer and can be produced in almost any quantity. As a result, it soon became the standard vaccine around the world.

Researchers in the laboratory of Hermann Bujard used recombinant techniques to analyse the antigens of *Plasmodium falciparum*, which causes malaria, as well as patients' immune responses to these antigens. In the space of 30 years, the researchers succeeded in producing an experimental vaccine that has been successfully tested in pre-clinical trials and will proceed to the clinical testing stage next year. This means that the Bujard group has negotiated the entire path from basic research to clinical trial.

Another long-term interest of Bujard's is the quantitative understanding of prokaryotic promoters, which control gene expression in bacteria. Bujard used this knowledge to introduce a modified bacterial toggle switch into higher cells. The toggle switch allows researchers to switch individual genes in cell cultures and in living plants and animals on and off with great precision and to finely regulate their expression. Bujard's design soon proved to be an ideal tool for numerous gene function studies. Today more than 10,000 scientific publications prove the benefits of this system, which is used in many industrial research projects and has led to the founding of a company.

Christine Clayton and her team investigate the question of how trypanosomes – tropical parasites that cause illness in humans and livestock – adapt to life in mammals and in their host organism, the tsetse fly. The Clayton group helped develop methods that are now used worldwide to analyse the function of trypanosome genes and the mode of action of medication, and to define new points of intervention for drugs. The group is also instrumental in determining which functions are associated with the trypanosome genes, and it trains scientists from the

countries concerned. Among the alumni of the Clayton lab are four lecturers at African universities and a professor in Peru.

The research group of Konrad Beyreuther at the ZMBH played a central role in uncovering the molecular causes of Alzheimer's disease. Other research fields included mad cow disease (BSE) and scrapie, a degenerative disease in sheep, both of which are also characterised by deposits of protein in the brain. Konrad Beyreuther used his expertise to advise the state government in his capacity as honorary privy counsellor for life sciences and health protection. As a senior professor in the Network Aging Research, he helps translate research findings into preventive measures and the day-to-day care of dementia patients.

The junior research group of Brian Luke, who has since transferred to the Institute of Molecular Biology in Mainz, studies the biology of telomeres. The researchers are particularly interested in discovering how telomeres maintain the stability of chromosomes. The model organism in this case is baker's yeast. With respect to the repair of chromosomal defects, the group was able to show that a restricted nutrient supply can have the same effect as a pharmaceutical substance: a controlled delay of cell division and improved repair of DNA defects. The group is currently engaged in a cooperation project with Andreas Kulozik of Heidelberg University Children's Hospital, in which it investigates cells of patients that are particularly prone to DNA defects. In this case, the findings gained from yeast cells led directly to trials with patient cells.



ZUKUNFTS- PERSPEKTIVE

QUO VADIS ZMBH: ZUKUNFTS- PERSPEKTIVE BIOSQUARE

Das ZMBH hat seit seiner Gründung vor 30 Jahren die rasante Entwicklung der gentechnologischen und molekularbiologischen Forschung in Deutschland mitgestaltet und wesentliche Beiträge auf diesem Gebiet geleistet. In der Postgenom-Ära erfahren die modernen Lebenswissenschaften derzeit eine weitere dramatische Wandlung durch das Aufkommen neuer Technologien und die Einbindung der benachbarten naturwissenschaftlichen Disziplinen. Komplexeste Lebensprozesse können nunmehr mit bisher nicht erreichter Präzision auf molekularer Ebene erforscht werden. Dies schafft auch die Voraussetzung, um die Ursachen von Erkrankungen aufzuklären und neue Therapien entwickeln zu können. Die resultierenden Erkenntnisse werden erhebliche medizinische, wirtschaftliche und gesellschaftliche Konsequenzen haben.

Um weiterhin eine international bedeutsame Rolle in diesem Wettbewerb zu spielen, wird sich das ZMBH in Zukunft breiter aufstellen müssen – eine Überlegung, die Anstoß zur Entwicklung des BioSquare-Projekts war.

Unter der Federführung von Universität und ZMBH sollen zwei etablierte Allianzen zwischen universitärer und außeruniversitärer Forschung unter dem Dach des BioSquare zusammenkommen: die DKFZ-ZMBH-Allianz (siehe Seite 56) und die »Molecular Medicine Partnership Unit« (MMPU) der Medizinischen Fakultät Heidelberg und des Europäischen Laboratoriums für Molekularbiologie (EMBL). Das neue Zentrum wird die molekulare und zellbiologische Grundlagenforschung mit der biomedizinischen Forschung zusammenführen und darüber hinaus

als »Innovation Hub« für den Campus dienen. Ziel ist es, grundlegende biologische Prozesse und Krankheitsursachen molekular aufzuklären und daraus Diagnose- und Therapieansätze zu entwickeln.

Die einzigartige Kombination leistungsfähiger Gruppen aus unterschiedlichen Institutionen sowie das Grundkonzept und die Größe des Projekts werden dazu führen, dass BioSquare international als wegweisende, innovative Einrichtung der deutschen Lebenswissenschaften wahrgenommen wird. Das Zentrum soll der universitären Lehre und als Talentschmiede für den wissenschaftlichen Nachwuchs dienen und darüber hinaus als Drehscheibe universitäre und außeruniversitäre Einrichtungen am Standort intelligent verknüpfen.

QUO VADIS ZMBH: BIOSQUARE – THE WAY TO THE FUTURE

Since its founding 30 years ago, the ZMBH has helped shape the rapid development of genetic engineering and molecular biology research in Germany and made significant contributions to this field. In the post-genome era, the modern life sciences are experiencing another dramatic shift with the advent of new technologies and the integration of neighbouring disciplines of the natural sciences. Today scientists can investigate highly complex life processes at the molecular level with unprecedented precision. This is the prerequisite for uncovering the causes of disease and developing new therapies. The findings of this research will have a significant medical, economic and social impact. If the ZMBH wants to continue playing a significant role in this international competition, it will have to broaden its scope. This was the realisation that inspired the development of the BioSquare project.

Under the aegis of Heidelberg University and the ZMBH, the BioSquare centre will bring together two established alliances between university and non-university researchers:

the DKFZ-ZMBH Alliance (see page 56) and the »Molecular Medicine Partnership Unit« (MMPU) of the Medical Faculty Heidelberg and the European Molecular Biology Laboratory (EMBL). The new centre will combine basic research in molecular and cellular biology with biomedical research and act as an »innovation hub« for the campus. Its aim is to discover the molecular causes and mechanisms of basic biological processes and disease, and to develop new diagnostic and therapeutic methods based on these findings.

Its unique combination of high-performing research groups from different institutions and its basic concept and size will lead to BioSquare being perceived internationally as a pioneering, innovative German life science centre. The centre will play an active role in teaching at Heidelberg University, support and develop talented junior scientists and act as a hub that intelligently connects university and non-university research institutions in Heidelberg.

IMPRESSUM / IMPRINT

Herausgeber / Publisher

Universität Heidelberg
Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH)

Konzeption / Conception

Prof. Dr. Bernd Bukau, Dr. Sylvia Erhardt, Prof. Dr. Elmar Schiebel

Redaktion / Editors

Dr. Ralf Tolle
Ute von Figura

Umsetzung / Realisation

Universität Heidelberg, Kommunikation und Marketing

Layout / Typeset

Rothe Grafik, Georgsmarienhütte

Fotografie / Photography

Atelier Altenkirch, Karlsruhe (Seite 64)
Philip Benjamin (Seite 5, 10, 25)
Peter Dorn (Seite 14, 15, 20)
Mathias Ernert (Seite 4)
heidelberg-images.com (Seite 58)
Friederike Hentschel (Seite 24)
Leibniz-Institut für Länderkunde Leipzig (Seite 30)
Michael Miethe (Seite 18, 55, 62)
Uli Reinhardt (Seite 14)
Tobias Schwerdt (Seite 5, 21, 22, 23, 37, 44, 46, 48, 52, 54, 55, 63)
Universitätsarchiv Heidelberg (Seite 13, 15)
Universitätsbauamt Heidelberg (Titelbild, Seite 3)
ZMBH (Seite 8, 14, 15, 16, 32, 33, 35, 42, 43, 45, 47, 49, 51, 56, 60)

Druck / Print

Baier Digitaldruck GmbH

Heidelberg, September 2015

WISSENSCHAFTLICHE ERFOLGE HISTORISCHE BILANZ

Quote Drittmittel
zu Landesbudget

1,0–1,5

21

ZMBH- und DKFZ-
ZMBH-Allianz-Foren

14 Preise

Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis
der DFG (2x)

Feldberg-Preis (2x)

Karl-Heinz-Beckurts-Preis (2x)

Robert-Koch-Medaille in Gold (2x)

Alfried-Krupp-Förderpreis

EMBO Young Investigator Award (3x)

Verdienstmedaille des Landes
Baden-Württemberg (2x)

Zur Zeit:

10

Professuren

1

Gruppenleiter

4

Nachwuchsgruppenleiter

2

Projektgruppenleiter

> 1.000
Alumni

2.100
Veröffentlichungen

250–280
Mitarbeiter und
Stipendiaten

> 650
Dissertationen

**ZMBH-Gruppen waren an den folgenden
Graduiertenkollegs beteiligt:**

GRK 230 Molekulare Zellbiologie • **GRK 300** Pathogene Mikroorganismen: Molekulare Mechanismen und Genome • **GRK 388** Biotechnologie: Molekulare und Biochemische Grundlagen (KTB) • **GRK 791** Neuronale Entwicklungs- und Degenerationsprozesse: Grundlagenforschung und klinische Implikationen (TH) • **GRK 1188** Quantitative Analyse der dynamischen Prozesse in Membrantransport und Translokation

ZMBH-Gruppen waren an folgenden Sonderforschungsbereichen, Forschergruppen und Schwerpunktprogrammen beteiligt:

SFB 317 Molekularbiologie neuraler Mechanismen und Interaktionen • **SFB 352** Molekulare Mechanismen intrazellulärer Transportprozesse • **SFB 488** Molekulare und zelluläre Grundlagen neuraler Entwicklungsprozesse (KTB und RP) • **SFB/TR 007** Chromatin: Aufbau und Vererbung von Struktur und Genaktivität • **SFB 544** Kontrolle tropischer Infektionskrankheiten • **SFB 638** Dynamik makromolekularer Komplexe im biosynthetischen Transport • **SFB/TR 77** Leberkrebs – von der molekularen Pathogenese zur zielgerichteten Therapie • **SFB 873** Selbsterneuerung und Differenzierung von Stammzellen • **SFB 1036** Zelluläre Qualitätskontrolle und Schadensbegrenzung • **SPP 312** GTPase als zentrale Regulatoren zellulärer Funktionen • **SPP 1004** Voraussetzungen und molekulare Mechanismen der Persistenz von Parasiten im Wirt • **SPP 1045** Struktur, Funktion und Regulation des 20S/26S Ubiquitin-Proteasomsystems • **SPP 1047** Ökologie bakterieller Krankheitserreger: Molekulare und evolutionäre Aspekte • **SPP 1132** Proteolyse in Prokaryonten: Proteinqualitätskontrolle und regulatorisches Prinzip • **SPP 1365** Das regulatorische und funktionelle Netzwerk der Proteine der Ubiquitin-Familie • **FOR 967** Functions and mechanisms of ribosomal tunnel exit ligands • **FOR 1805** Einfluss der Ribosomendynamik auf Regulation der Geschwindigkeit und Genauigkeit der Translation

Berufungen aus dem ZMBH

Aus dem ZMBH hervorgegangen sind:

8 Max-Planck-Direktoren

1 Gründungsdirektor eines Instituts der ETH Zürich

Auf eine Professur berufen wurden:

18 der **24** Nachwuchsgruppenleiterinnen und -leiter

14 der **16** Projektgruppenleiterinnen und -leiter

5.178 m²

**Gebäude-
Hauptnutzfläche**
(inklusive Lehlabor),
davon

364 m²

**zusätzlich
ab 2002 durch
Teilaufstockung
im 5. Obergeschoss**

