

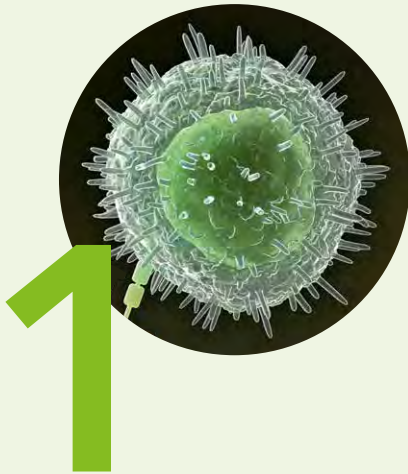
HIGHLIGHTS AUS DER FORSCHUNG



LEIBNIZ
FORSCHUNGSINSTITUT
FÜR MOLEKULARE
PHARMAKOLOGIE

24
25

INHALT

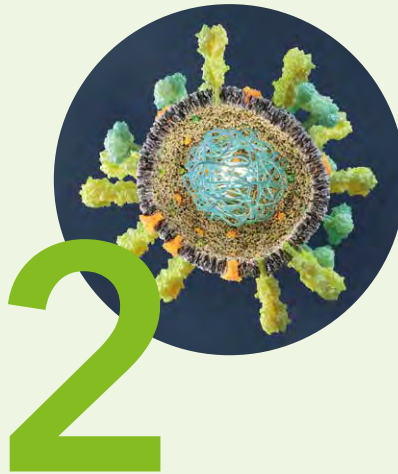


KRANKHEITSRÄTSEL

Neue
Genveränderung entdeckt
Seite 08

Darmbakterien mit
Haftungskraft
Seite 10

Endosomale Chloridtrans-
porter und neurologische
Erkrankungen
Seite 12



MEMBRAN-ORCHESTER

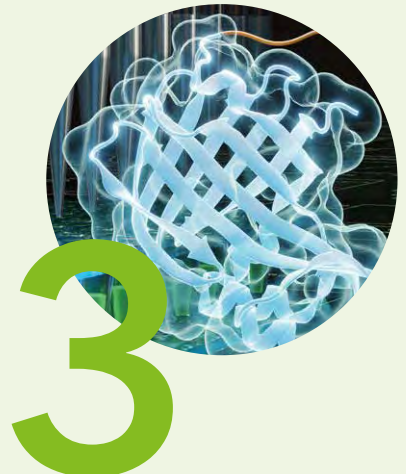
Zellbrücke
gegen Krebs
Seite 16

Wie Grippeviren ihr
Inneres öffnen
Seite 18

Nierenwächter
gegen Steine
Seite 20

Zellaufnahme entschlüsselt
Seite 22

Zellen als Türsteher
Seite 24



ZELLSPIONE

Karte
der Proteine
Seite 28

Dreipunktgurt
für Farbstoffe
Seite 30

Körpereigene Cannabinoide
im Fokus
Seite 32

Zellsignale neu entschlüsselt
Seite 34

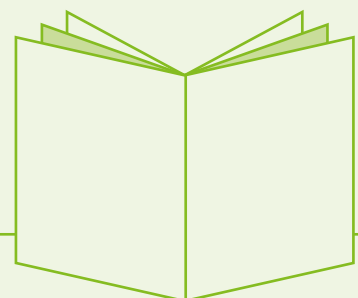
Proteine durch Zellwände
Seite 36

FMP in Zahlen
Seite 38

Themen der Arbeitsgruppen
Seite 40

Quellennachweis
Seite 43

Impressum
Seite 45



Liebe Leserinnen und Leser,

Forschung lebt von Neugier, Austausch und dem Mut, neue Fragen zu stellen. Mit dieser Ausgabe von „Highlights aus der Forschung“ laden wir Sie ein, einen Blick in die wissenschaftliche Arbeit am FMP zu werfen – dorthin, wo grundlegende Erkenntnisse entstehen, aus denen langfristig neue Ideen, Methoden und Perspektiven für die Biomedizin wachsen.

Das FMP steht für exzellente, interdisziplinäre Forschung an den Molekülen des Lebens. Unsere Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler untersuchen, wie Zellen kommunizieren, wie Stoffwechselprozesse reguliert werden und welche molekularen Mechanismen gesundes Funktionieren ebenso wie Krankheit prägen. Viele dieser Fragen sind hochspezialisiert – und doch betreffen ihre Antworten uns alle. Denn sie tragen dazu bei, biologische Zusammenhänge besser zu verstehen und neue Wege für Diagnostik und Therapie zu eröffnen.

Der vorliegende Bericht stellt eine Auswahl aktueller Projekte am FMP vor. Er zeigt, wie interdisziplinäre Teams mit modernsten Methoden arbeiten, wie neue Ideen entstehen und wie aus Grundlagenforschung langfristig medizinischer Fortschritt werden kann. Zugleich steht er für unseren Anspruch, Forschung verantwortungsvoll, offen und im Dialog mit der Gesellschaft zu gestalten.

Wir laden Sie ein, diese Reise durch unsere Forschung mit uns zu unternehmen.

Herzlich, Volker Haucke



Prof. Dr. Volker Haucke leitet als geschäftsführender Direktor das FMP.

1

Krankheitsrätsel: Vom Molekül zur Störung

NEUE GENVERÄNDERUNG ENTDECKT

Ein defektes Schlüsselmolekül bringt die Signalübertragung im Gehirn aus dem Gleichgewicht. Veränderungen im *UNC13A*-Gen lösen eine bisher unbekannte Entwicklungsstörung bei Kindern aus. Die molekularen Ursachen sind nun geklärt.

Seite 08

ENDOSOMALE CHLORIDTRANSPORTER UND NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN

Zellen sortieren Stoffe mithilfe winziger Ionenkanäle in Endosomen. Neue Begleitproteine regulieren diese Kanäle – ihre Fehlfunktion löst schwere neurologische Erkrankungen aus.

Seite 12

DARMBAKTERIEN MIT HAFTUNGSKRAFT

Ein Darmbakterium fördert das Wachstum von Tumoren und schwächt die Immunabwehr. Forschende zeigen nun erstmals, wie seine Kleberproteine an Krebs- und Abwehrzellen andocken – ein Ansatzpunkt für gezielte Therapien gegen Darmkrebs.

Seite 10

2

Membran-Orchester: Wie Moleküle zusammenspielen

ZELLBRÜCKE GEGEN KREBS

Eine Zellbrücke spielt eine Schlüsselrolle bei der Zellteilung: Forschende zeigen, wie ein cleveres Fettmolekül (PI(4,5)P₂) diese Brücke bei der Zellteilung stabilisiert – und Fehler verhindert, die Tumore auslösen.

Seite 16

NIERENWÄCHTER GEGEN STEINE

Zu viel Calcium im Blut?
Das Protein Claudin-14 verdrängt in den Nieren-Zellgittern den Calcium-Kanal Claudin-16 und leitet überschüssigen Kalk direkt in den Urin ab. So bleibt der Körper im Gleichgewicht – ein vielversprechender Ansatz gegen Nierensteine!

Seite 20

ZELLEN ALS TÜRSTEHER

Winzige Kalium-Kanäle regulieren Herzschlag, Atmung und Stimmungslage. Jetzt wird klar, wie Phosphorylierung und Spannung diese Tore öffnen oder schließen.

Seite 24

WIE GRIPPEVIREN IHR INNERES ÖFFNEN

Säure knackt den Virus-Kanal:
So öffnet der M2-Kanal Grippeviren in Zellen – die Blaupause für neue Grippe-Medikamente.

Seite 18

ZELLAUFNAHME ENTSCHLÜSSELT

Wie nimmt eine Zelle Nährstoffe, Signale oder Viren auf? Eps15 spinnt durch viele schwache Bindungen ein dynamisches Netzwerk, das die Endozytose antreibt – neue Erkenntnisse erklären diesen zentralen Mechanismus.

Seite 22

3

Zellspione: Werkzeuge fürs Unsichtbare

KARTE DER PROTEINE

Eine neue Methode zeigt, wie Proteine in Zellen organisiert sind. Das schafft ein besseres Verständnis für zelluläre Prozesse.

Seite 28

KÖRPEREIGENE CANNABINOIDE IM FOKUS

Schmerz, Entzündung, Appetit:
Wie steuert unser Endocannabinoid-System diese Prozesse? Neue fluoreszierende Sonden machen das Schlüsselenzym MAGL in Zellen sichtbar - und zeigen überraschende Anreicherungen an Fetttröpfchen.

Seite 32

PROTEINE DURCH ZELLWÄNDE

Wie bringen wir Wirkstoffe ins Zellinnere? BioRAM nutzt einen cleveren Arginin-Trick, um Proteine sicher durch die Membran zu schmuggeln - reversibel, ungiftig und effizient.

Seite 36

DREIPUNKTGURT FÜR FARBSTOFFE

Wie fixiert man Marker bombenfest an Proteinen für die Mikroskopie? Ein Dreipunktgurt aus alter Chemie und modernem Protein-Design hält Fluorophore exakt auf Position.

Seite 30

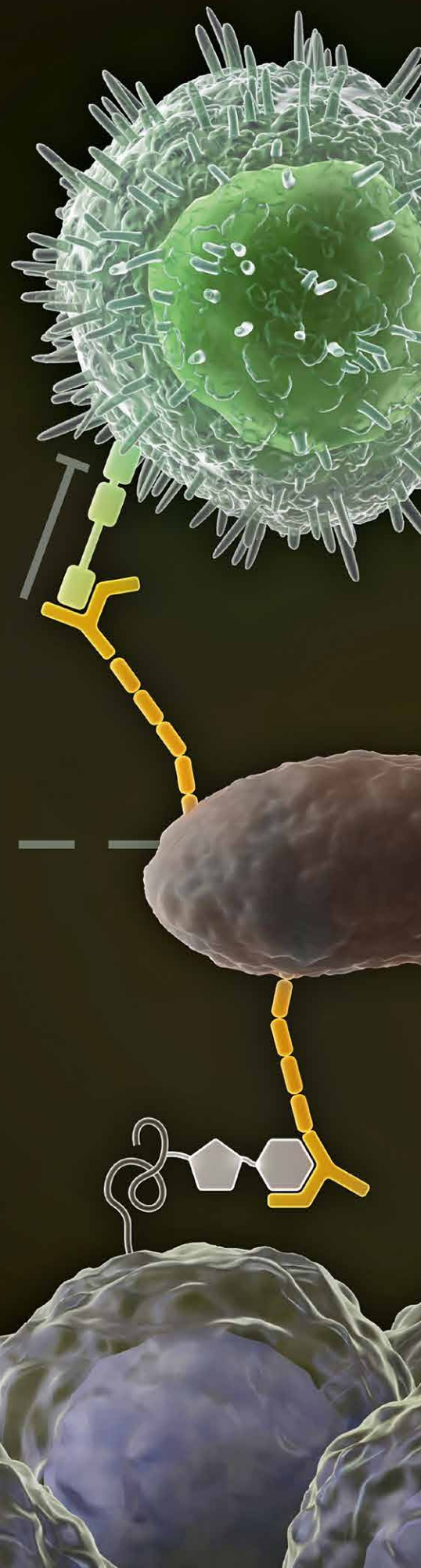
ZELLSIGNALE NEU ENTSCHLÜSSELT

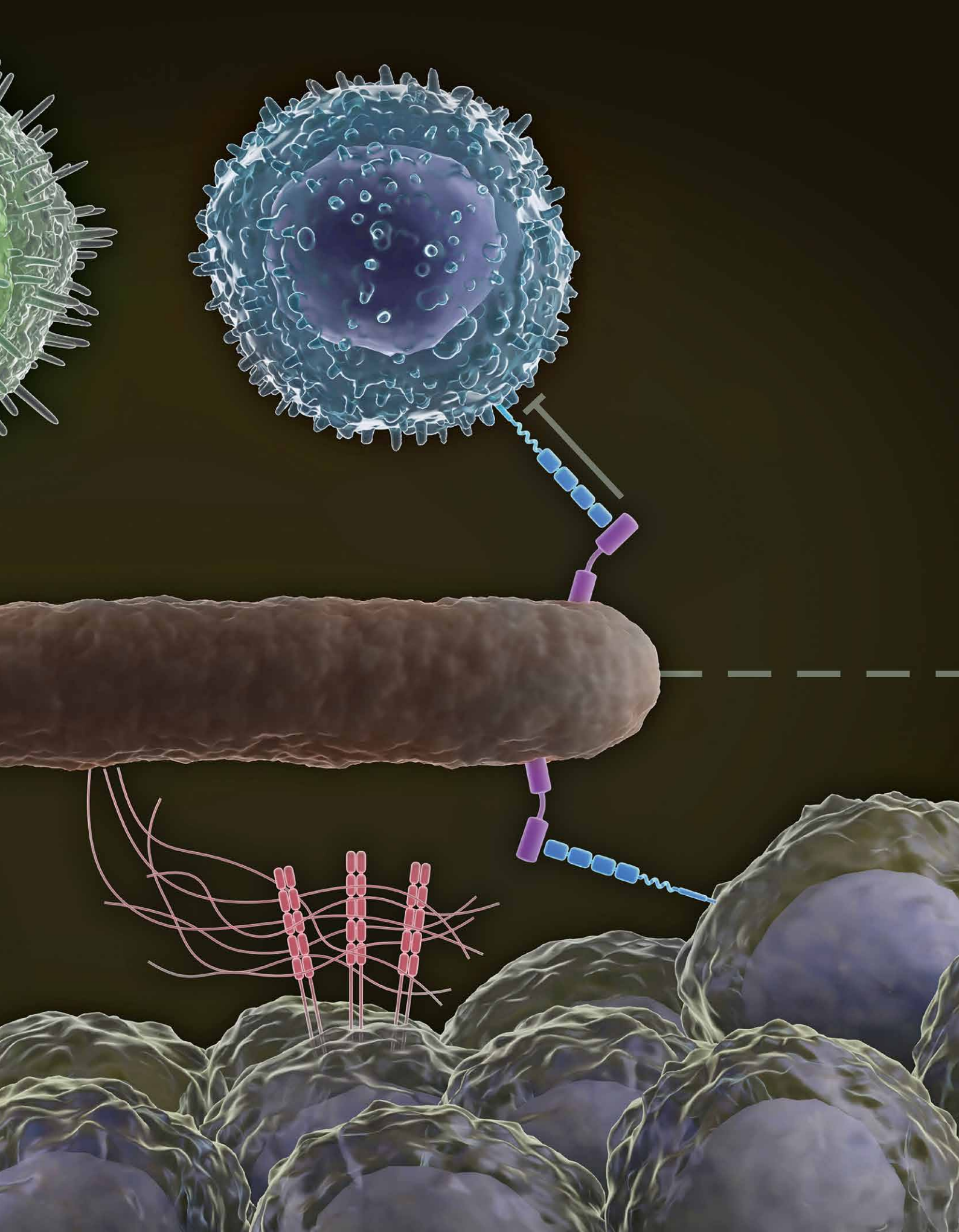
Zellen „sprechen“ mit Hilfe von Phosphatketten: Bisher unbekannte Ketten aus bis zu sechs Phosphatgruppen an einem Protein steuern Funktionen, Enzymaktivität und Kontakte - ein verborgener Code mit Potenzial gegen Krebs und Diabetes.

Seite 34

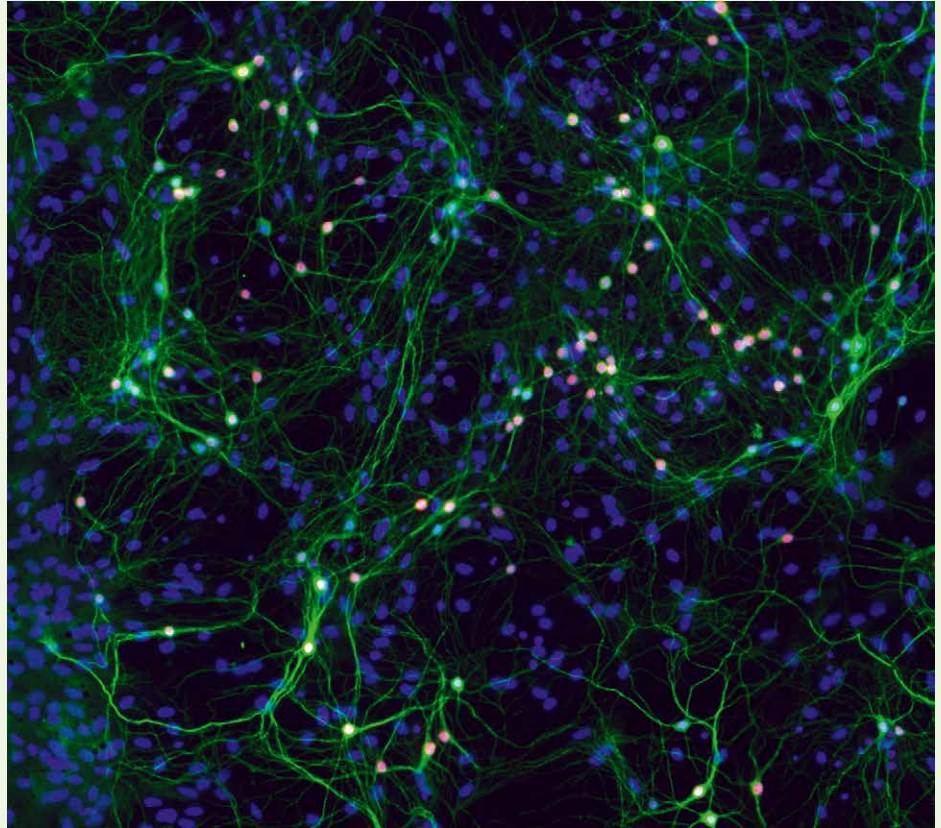
1

KRANKHEITS- RÄTSEL





Entwicklungsstörung bei Kindern entdeckt



Probleme beim Sprechen oder Laufen, Muskeln zittern und krampfen – Veränderungen in einem bestimmten Gen können eine bisher unbekannte neurologische Erkrankung auslösen.

↑ Nervenzellen (grün) bilden neuronale Netzwerke, in denen Informationen übertragen werden.



Eine E-Mail schreiben, zum Bus rennen, das Lied im Kopfhörer mitsummen – damit wir denken, fühlen oder handeln können, müssen unsere rund 100 Milliarden Nervenzellen miteinander kommunizieren. Über sogenannte Synapsen werden dabei Informationen mit Botenstoffen zwischen Zellen übertragen. Eine einzelne Nervenzelle kann bis zu 10.000 solcher Synapsen ausbilden – entsprechend zahlreich können ihre zellulären Kommunikationspartner sein.

Ein Schlüsselprotein bei der synaptischen Signalübertragung ist das Protein UNC13A, das daran beteiligt ist, Botenstoffe – Neurotransmitter genannt – freizusetzen. Darüber hinaus spielt UNC13A eine Rolle bei der Anpassungsfähigkeit von Synapsen, die für Lern- und Gedächtnisprozesse entscheidend ist.

Varianten des *UNC13A* Gens, das den Bauplan des Proteins UNC13A enthält, können außerdem eine bisher unbekannte neurologische Entwicklungsstörung auslösen. Dies hat ein Forscherteam um Dr. Noa Lipstein vom Leibniz-FMP sowie Nils Brose vom Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften in Göttingen gemeinsam mit klinischen Genetikern:innen herausgefunden.

Im Rahmen weltweiter Kooperationen mit zahlreichen Kliniken identifizierte das Team bislang rund 50 Patient:innen, bei denen dieses Syndrom diagnostiziert wurde. Viele von ihnen haben so eine Erklärung für ihr Krankheitsbild erhalten. Das Spektrum der Beeinträchtigungen durch das veränderte Gen reicht dabei von verzögerter Entwicklung und geistigen Beeinträchtigungen über Sprach- und Bewegungsstörungen bis hin zu Zittern und Krampfanfällen. In einigen Fällen kommt es auch zum Tod im frühen Kindesalter.

Mithilfe elektrophysiologischer Studien an Mäusen und dem Fadenwurm *C. elegans* konnten Forschende aufklären, wie sich verschiedene Varianten des *UNC13A* Gens auf die Funktion von Synapsen auswirken. In bislang 20 Fällen ist es auf diese Weise gelungen, die Krankheitsursachen aufzuklären.



Dr. Noa Lipstein leitet die Forschungsgruppe Biologie der Synapsen am FMP. Ihr Team untersucht, wie Nervenzellen im Gehirn miteinander kommunizieren und welche Rolle bestimmte Proteine dabei spielen.

„Die Symptome variieren, je nachdem, welche Funktion das UNC13A-Protein nicht mehr ausüben kann“, erklärt Dr. Noa Lipstein.

„Die krankheitsauslösenden Genvarianten lassen sich in drei Subtypen der Erkrankung zusammenfassen, bei denen jeweils unterschiedliche Störungen in der Kommunikation zwischen Nervenzellen auftreten.“

Die Ergebnisse der Forschenden machen Hoffnung für Therapien: Sogenannte Antisense-Oligonukleotid-Therapien, die die Produktion krankmachender Proteine unterdrücken, könnten die Krankheitssymptome bei zwei Formen der Entwicklungsstörung verringern. Die neuen Erkenntnisse können zudem Wege eröffnen, um häufigere neurologische Erkrankungen wie ALS, Frontotemporale Demenz (FTD) und die Alzheimer-Krankheit zu behandeln. Jüngste Studien zeigten, dass eine veränderte Produktion des UNC13A-Proteins ein Schlüsselfaktor für das Fortschreiten dieser Krankheiten ist.

Wie Darmbakterien an Tumorzellen andocken

Ein Bakterium ist in Darmtumoren überrepräsentiert, hilft ihnen beim Wachsen und schwächt die Immunabwehr. Forschende können jetzt genau zeigen, wie seine „Kleber“-Proteine an Krebszellen und Abwehrzellen binden.

Fusobacterium nucleatum ist im Mikrobiom von Darmkrebspatienten überrepräsentiert und ist mitverantwortlich für beschleunigtes Tumorwachstum, Metastasierung und Therapieresistenz. Dies beruht auf der Bindung des Bakteriums an Tumorzellen, deren Stimulation sowie der Wechselwirkung mit Immunzellen, was die Immunantwort des Wirts abschwächt.

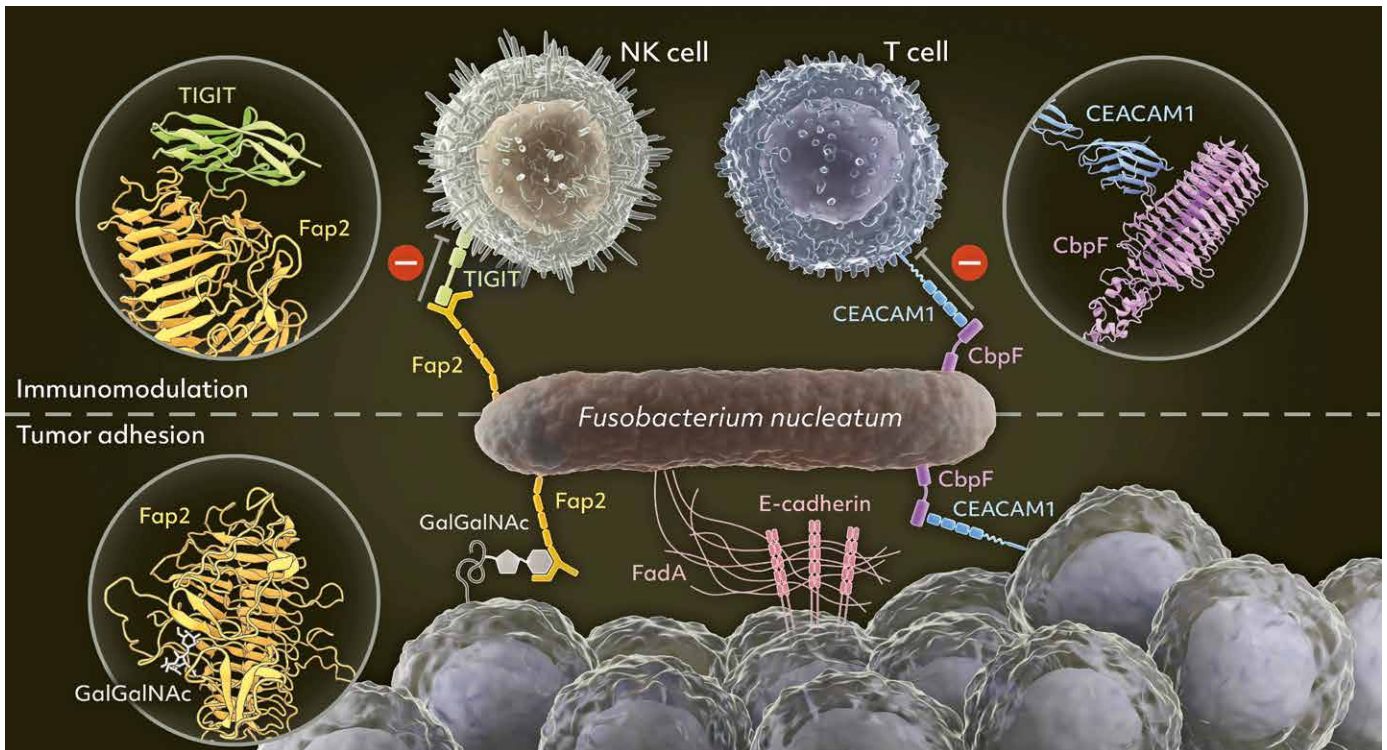
Eine zentrale Rolle spielen zwei Proteine auf der bakteriellen Oberfläche, sogenannte Adhäsine: Fap2 und CbpF. Fap2 bindet an das im Darm nur auf Tumorzellen vorkommende komplexe Zuckermolekül, ein Glykan namens Gal-GalNAc sowie an das Immunprotein TIGIT auf Killerzellen. CbpF interagiert dagegen mit CEACAM1, einem Protein, das Epithelzellen zur Kommunikation mit T-Zellen nutzen. Obwohl diese Interaktionen bekannt waren, fehlten bislang strukturelle Einblicke in die molekulare Bindungsweise.

Forschende um Daniel Roderer – insbesondere Felix Schöpf und Gian Luca Marongiu – haben nun mithilfe der Kryo-Elektronenmikroskopie (Kryo-EM) die Strukturen beider Adhäsine, einzeln und in Komplex mit ihren Rezeptoren, bestimmt.

Fap2, das größte Protein von *F. nucleatum*, wurde als Fusionsprotein exprimiert, gereinigt und strukturell charakterisiert.



Dr. Daniel Roderer leitet die Forschungsgruppe Struktur und Mechanismus mikrobiom-assoziiierter Erkrankungen. Mit seinem Team untersucht er, wie Bakterien im Darm mit dem menschlichen Körper auf molekularer Ebene zusammenwirken. Solche Wechselwirkungen zwischen Mikrobiom und Wirt spielen oft eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Krankheiten.



Es bildet einen rund 45 nm langen Stab aus einer β -Helix mit V-förmigem Querschnitt, deren wasserabweisende Kerbe durch einen unstrukturierten Bereich geschlossen wird. An der Spitze liegt eine etwa 8 nm breite Erweiterung, welche die Binderegion für beide Rezeptoren beherbergt: Gal-GalNAc bindet rückseitig, TIGIT vorderseitig. Fap2 wirkt damit gleichzeitig als „molekularer Haken“ für Tumorzellen und „molekularer Speer“ zur Immunsuppression.

Das CbpF-Adhäsine dagegen bildet ein Homotrimer mit einem Stapel aus β -Faltblättern. Eine kurze, neun Aminosäuren lange Schleife und ein Histidinrest einer Nachbareinheit formen gemeinsam die CEACAM1-Bindestelle. Dieses Zusammenspiel zweier Untereinheiten zeigt, dass die Trimerbildung nicht nur strukturell stabilisiert, sondern auch entscheidend zur Interaktion beiträgt.

Aufbauend auf diesen Erkenntnissen untersucht die Arbeitsgruppe nun die komplexe Interaktion mehrerer Adhäsine auf der Zelloberfläche. Die Struktur- und Funktionsdaten liefern wichtige Grundlagen für die Entwicklung pharmakologischer Strategien gegen *F. nucleatum* und seine Adhäsine, die eine vielversprechende Rolle in der Darmkrebstherapie spielen könnten.

↑ Das Bild zeigt schematisch, wie das Darmbakterium *F. nucleatum* mit zwei Greifarmen (Fap2 und CbpF) an Krebszellen und Abwehrzellen andockt. So hilft es Tumoren zu wachsen und blockiert die Immunabwehr.

Bild: Barth van Rossum, FMP Berlin

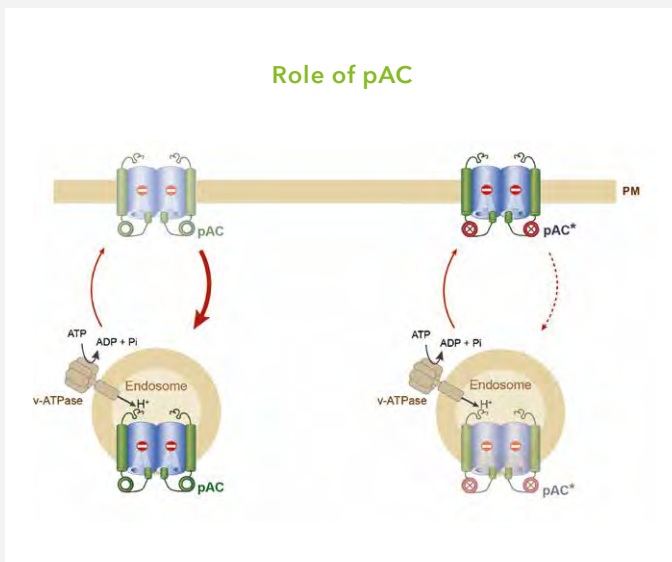


Neue Untereinheiten endosomaler Chloridtransporter erklären neurologische Erkrankungen

Endosomen sind die Sortierzentralen der Zelle:
Hier werden Stoffe, Moleküle und Proteine übernommen,
sortiert und verteilt. Feinjustierte Ionenporter wie **ClC-3**
und **ClC-4** sorgen für einen reibungslosen Ablauf.
Mutationen lösen schwere neurologische Erkrankungen aus.
Forschende am FMP haben nun den Grund geklärt.

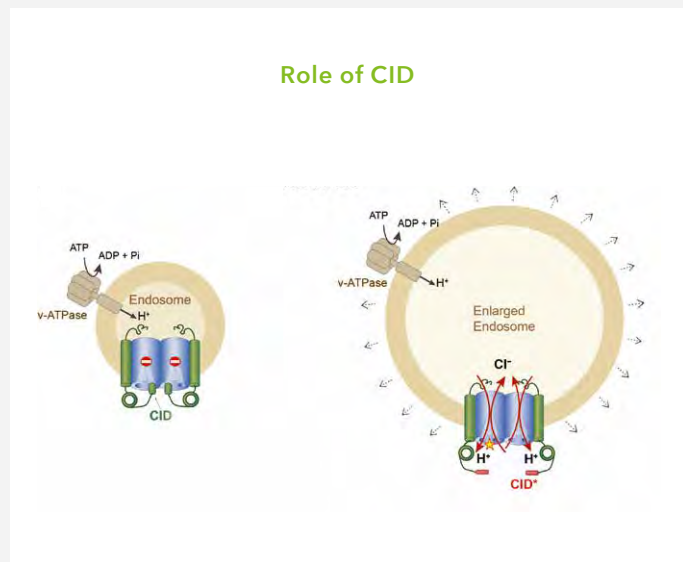
A

Role of pAC



B

Role of CID





Prof. Dr. Dr. Thomas Jentsch leitet die Forschungseinheit Physiologie und Pathologie des Ionen transports. Er hat mehrere Ionenkanalfamilien identifiziert, darunter die Anionentransporter der CLC-Familie, den schwellaktivierten VRAC sowie den säureaktivierten Chloridkanal ASOR.

Der Transport von Ionen über Zellmembranen ist entscheidend für die zelluläre und systemische Signalverarbeitung und viele andere Prozesse. In intrazellulären Vesikeln wie Endosomen und Lysosomen beeinflusst Ionentransport den Verkehr und die Funktion dieser Organellen. Mutationen in Genen, die für intrazelluläre Ionentransportproteine kodieren, können zu schweren Erbkrankheiten führen. Neben dem oft betroffenen Nervensystem können sie viele andere Organe schädigen.

Das Labor von Thomas Jentsch hat mehrere Familien von Ionenkanälen, insbesondere solche für Anionen, molekular identifiziert und charakterisiert. Mutationen aller neun Mitglieder der von ihm schon 1990 identifizierten CLC-Familie führen zu unterschiedlichen Erbkrankheiten. Kürzlich konnte seine Gruppe zeigen, dass Mutationen der endosomalen Chlorid/Protonen-Austauscher CIC-3 und CIC-4 bei Patienten zu teils schweren Entwicklungsstörungen und neurologischen Erkrankungen führen. Biophysikalische Analysen der Mutanten ergaben aber oft keinen Defekt, so dass die Forscher vermuteten, dass ein wichtiger Faktor fehlt.

In Zusammenarbeit mit Prof. Bernd Fakler (Universität Freiburg) fand das Team zwei kleine Proteine, die fest an CIC-3, -4 und -5 binden: TMEM9 (T9A) und TMEM9B (T9B). Biochemische Experimente und

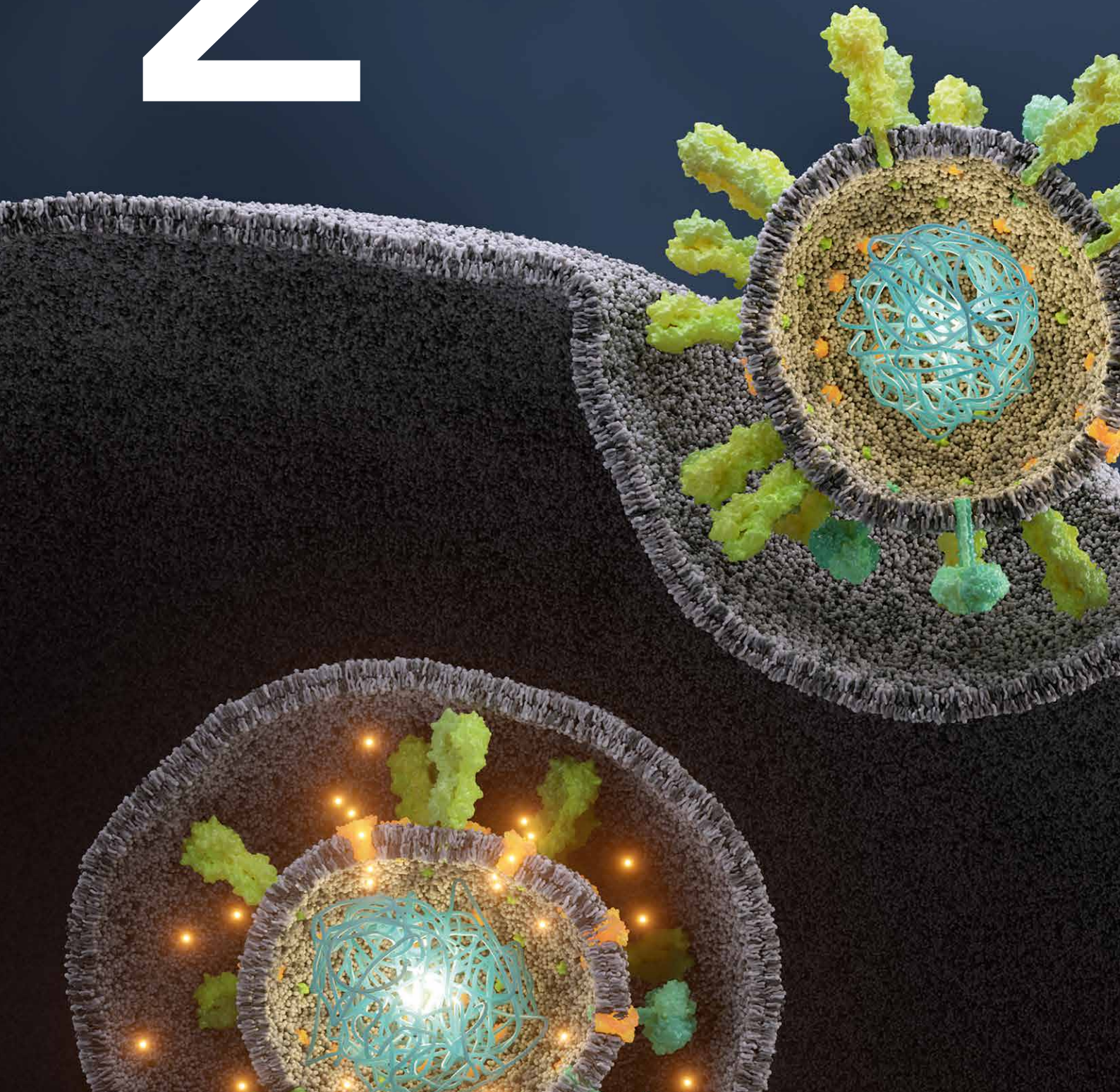
Analysen von Mäusen, in denen diese Proteine ausgeschaltet sind (Knock-out) zeigten, dass beide Proteine essenziell für die Stabilität und Funktion aller drei Transporter sind. Diese „neuen“ β -Untereinheiten dirigieren den zellulären Verkehr der Ionenaustauscher und blockieren überraschenderweise deren Ionentransport (Fig. 1A). Das Team fand heraus, dass diese Blockade in mehreren krankheitserzeugenden Mutanten von CIC-3 oder CIC-4 stark reduziert ist. Der daraus resultierende überaktive Ionentransport führt zur Schwellung von Endosomen und zu Krankheiten.

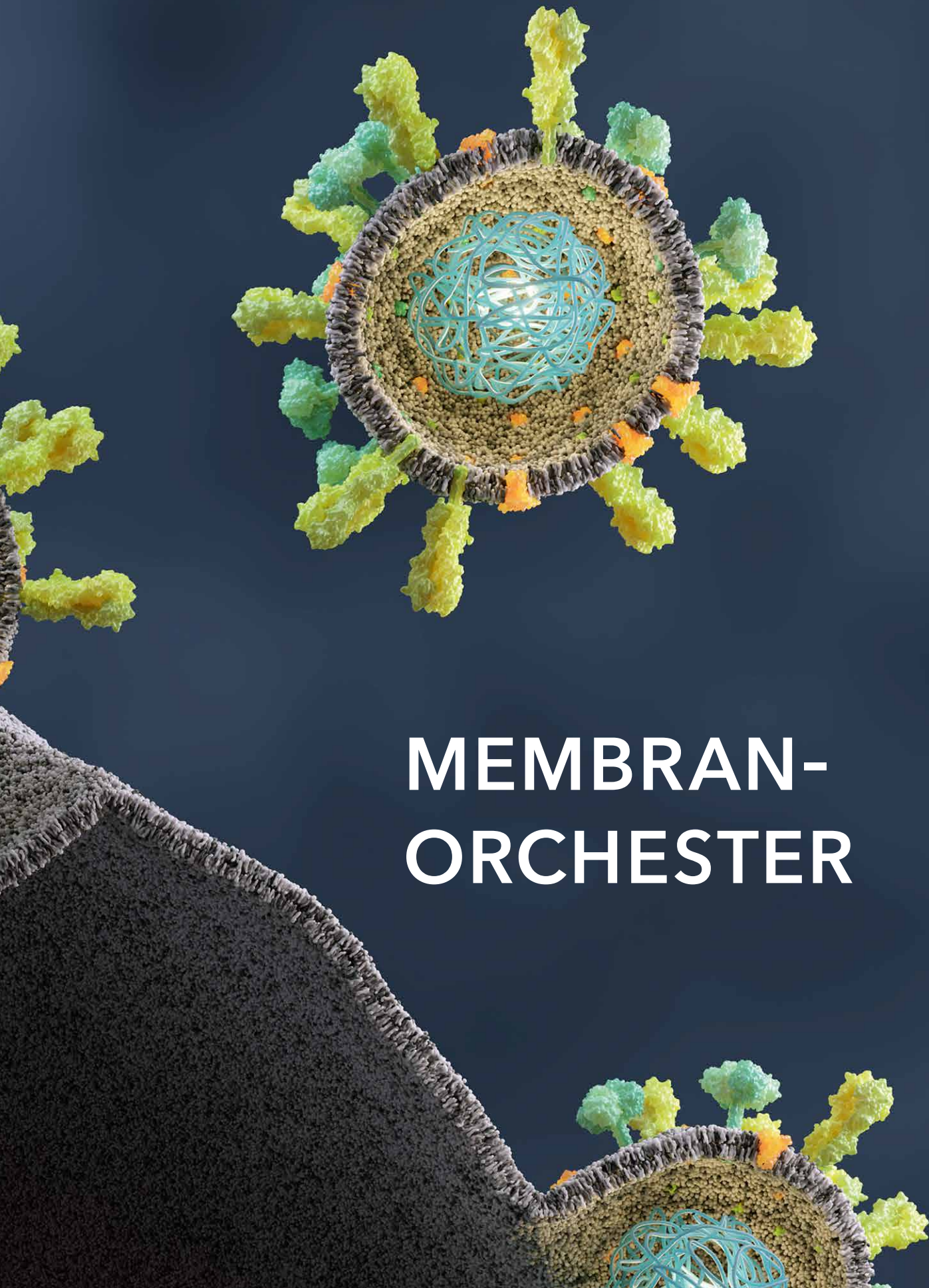
Die Lage der mutierten Aminosäuren und weitere Mutagenese grenzte eine Bindungsstelle für das inhibitorische „Ende“ der T9-Proteine ein, was über eine Kryo-EM Studie des CLC-3/T9-Komplexes (Fig. 1B) in Zusammenarbeit mit Richard Hite eindrucksvoll bestätigt wurde. Der T9 C-Terminus blockiert direkt den Chlorideintritt in CIC-3. Die Struktur lieferte einen weiteren wichtigen Einblick: die Bindung von T9 an CIC-3 erfordert PI(3,5)P₂, ein Lipid, das in vielen Signalprozessen aktiv ist.

Die Identifikation der neuen T9-Untereinheiten schafft die Basis zum Verständnis der Pathologie von schweren neurologischen Erkrankungen und zeigt neue Mechanismen der Regulation von Endosomen auf. Es wird vermutet, dass die Inhibition von CLCs durch T9 nicht nur durch PI(3,5)P₂, sondern auch über Phosphorylierung reguliert wird.

← Effekt zweier Proteinabschnitte von T9 auf den subzellulären Verkehr (pAC, links) und den Ionentransport (CID, rechts).

2





MEMBRAN- ORCHESTER

Eine kleine Brücke mit großer Wirkung gegen Krebs

Eine Zellbrücke spielt eine Schlüsselrolle:
Forschende zeigen, wie ein cleveres Fettmolekül (PI(4,5)P₂)
diese Brücke bei der Zellteilung stabilisiert - und
Fehler verhindert, die Tumore auslösen.



Prof. Dr. Volker Haucke leitet die Forschungseinheit Molekulare Pharmakologie und Zellbiologie und ist geschäftsführender Direktor am Leibniz-FMP.

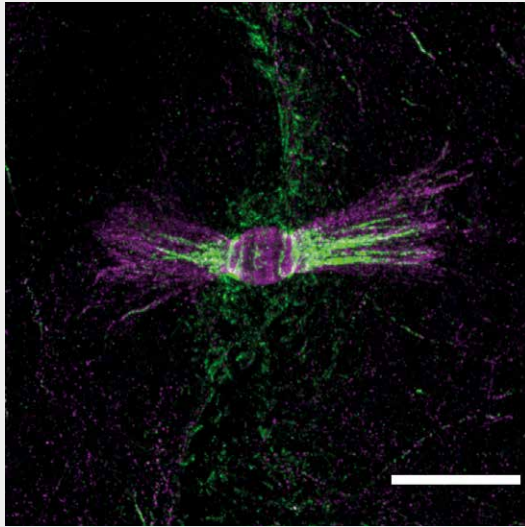
„Die Entdeckung, dass spezifische Varianten der PIPK1γ über ihre Bindung an Septine für die späten Stadien der Zellteilung notwendig sind, könnte neue Wege der Behandlung von Tumoren und Metastasen eröffnen“, betont Prof. Haucke.

Bei jeder Zellteilung muss nicht nur das Erbgut, sondern auch das Zellinnere sauber auf zwei Tochterzellen aufgeteilt werden. Der letzte Schritt, die Zytokinese, läuft über eine sehr dünne Brücke aus Membran und röhrenförmigen Proteinkomplexen, den Mikrotubuli, die stabilisiert und dann genau gesteuert durchtrennt werden muss. Gelingt dies nicht, können Zellen mit zu vielen Chromosomen und zusätzlichen Zentrosomen entstehen, was die Entstehung von Tumoren begünstigt.

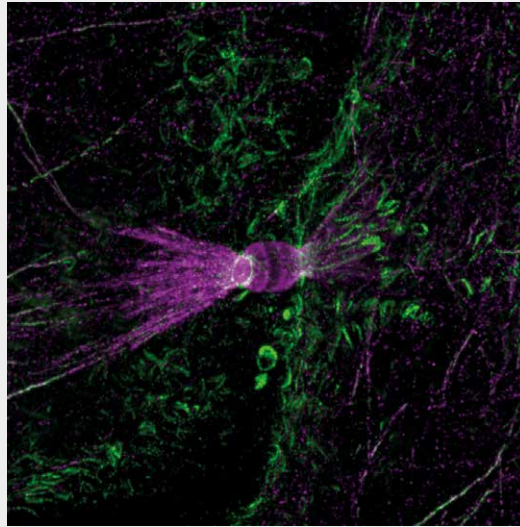
Wie genau die Bildung und Funktion dieser Brücke in Zeit und Raum gesteuert wird, war bislang unbekannt. Nun wurde untersucht, wie das Signallipid Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PI(4,5)P₂) an dieser Brücke lokal erzeugt wird und wie es die späte Phase der Zellteilung koordiniert.

Ein Team aus internationalen Forschern, unter der Leitung von Prof. Dr. Volker Haucke und Prof. Dr. Michael Krauss konnte zeigen, wie ein kleines Membranlipid und seine Partnerproteine diese Brücke organisieren - und so Zellteilungsfehler verhindern, die zu Krebs führen können.

■ Septine ■ Mikrotubuli



siControl



sily-i3/i5

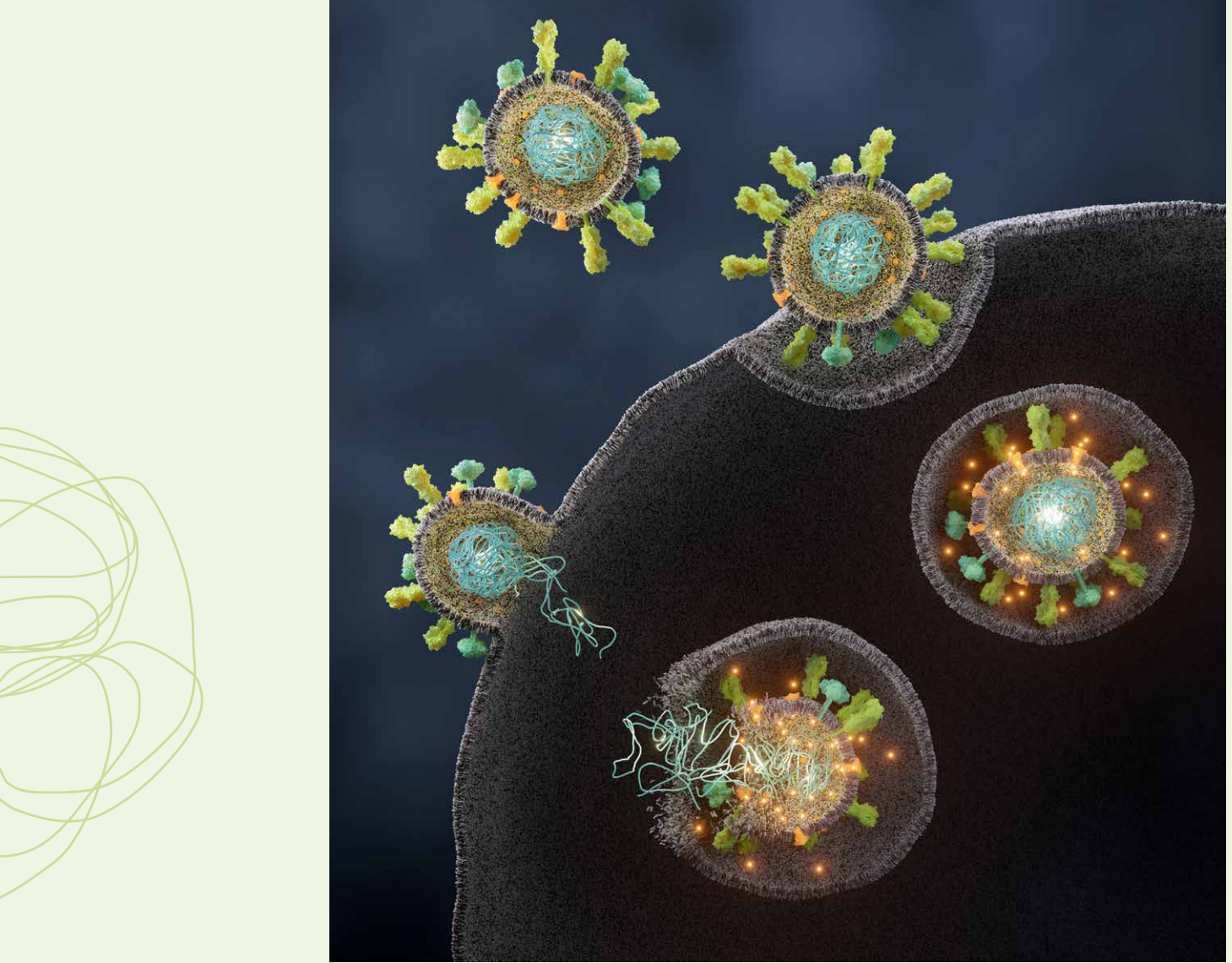
Mithilfe humaner Zelllinien, gezielter Genabschaltung und Fluoreszenzmikroskopie konnte das Team zeigen, dass beim Verlust von PIPKly Zellen in späten Teilungsstadien „steckenbleiben“, abnorme Brücken ausbilden und vermehrt mehrkernig werden. Unter diesen Bedingungen sind die Schlüsselmoleküle Anillin und Septine nicht mehr kompakt im sogenannten Midbody, der zentralen Verdichtung der Brücke, konzentriert, sondern unstrukturiert entlang und neben der Brücke verteilt. Gleichzeitig werden die Mikrotubuli in der Brücke weniger stabil und weniger stark gebündelt.

Untersuchungen zeigen, dass bestimmte Varianten der PIPKly direkt an Septine binden und sich mit Septinfilamenten überlagern. Gerade diese Varianten sind notwendig, um Anillin und Septine am Interzellularsteg zu halten und dort einen lokalen Pool von PI(4,5)P₂ aufzubauen. Fehlt entweder ihre Lipidkinase-Aktivität oder ihre Fähigkeit, an Septine zu binden, lassen sich die Defekte in der Organisation von Anillin, Septinen und Brückenarchitektur nicht beheben.

Die septinassoziierten PIPKly Isoformen steuern die späte Phase der Zellteilung, indem sie einen lokalen Pool des Lipids PI(4,5)P₂ am Interzellularsteg erzeugen. Dadurch entstehen neue Ansatzpunkte, um Störungen dieser Achse bei der Entstehung von Krebs künftig gezielt zu untersuchen und therapeutisch zu nutzen.

↑ Superaufgelöste Aufnahme der interzellulären Brücke zwischen zwei Tochterzellen in einem späten Stadium der Zellteilung.

Links (siControl): Septine wandern von der Plasma-Membran auf Mikrotubuli am Midbody und bündeln diese. **Rechts (sily-i3/i5):** Ohne septinbindende PIPKly-Isoformen fehlt PI(4,5)P₂, Septine rekrutieren nicht, Mikrotubuli destabilisieren sich – und die Brücke bleibt kurz.



Wie Grippeviren ihr Inneres öffnen

Bei Grippeinfektionen öffnet der M2-Protonenkanal im sauren Endosom das Virus, um das Genom freizusetzen. Forschende enthüllen nun, welche molekulare Öffnungsmechanik dahintersteckt.



← Schematische Darstellung von Influenza A-Viren und deren Interaktion mit einer menschlichen Zelle. Bei der Aufnahme der Viruspartikel werden diese in Endosomen eingeschlossen. Hier herrscht ein sehr saurer pH-Wert, welcher dazu führt, dass sich der M2-Kanal (in orange) öffnet, was letztlich zur Auflösung der Endosomen und somit der Freigabe viraler DNA in die Wirtszelle führt. Auch bei der Entstehung neuer Viruspartikel spielt der M2-Kanal eine wichtige Rolle.

Bild: Barth van Rossum, FMP Berlin



Prof. Dr. Adam Lange leitet die Forschungseinheit Molekulare Biophysik.

Die Gruppe verwendet neben Festkörper-NMR-Spektroskopie eine Vielzahl anderer biophysikalischer Methoden zur Untersuchung der Struktur und Dynamik von Membranproteinen.

Bei einer Infektion mit Grippe, verursacht durch Influenza A-Viren, gelangen die Viren in menschliche Zellen. Dabei spielen Endosomen – membranumschlossene Organellen, die aus der Zellmembran entstehen – eine wichtige Rolle. In den Endosomen herrscht ein sehr saurer pH-Wert. Dieser führt dazu, dass in einem Protein in der Virusmembran – dem Protonenkanal M2 – eine Konformationsänderung stattfindet, und zwar eine Öffnung des Kanals. In Folge können Protonen in die Viruspartikel gelangen. Dadurch wird das Virusinnere ebenfalls sauer, was zu einem Kollaps der Viruspartikel und dadurch zu einer Freisetzung des viralen Genoms führt. Der M2-Kanal ist deshalb auch ein wichtiges Zielmolekül für Anti-Grippe-Wirkstoffe, wie z. B. Amantadin. Aktuell zirkulierende Stämme haben allerdings durch Mutation des M2-Kanals oft Resistenzen gegen Amantadin entwickelt.

Bisher waren die molekularen Grundlagen der Öffnung des M2-Kanals nicht eindeutig geklärt, ebenso gibt es offene Fragen zum Mechanismus der Protonenleitung durch den Kanal. Da der Kanal sehr klein und außerdem in eine Lipidumgebung eingebettet ist, lässt er sich nur schwierig mit strukturellen Standardtechniken wie der Röntgenkristallographie und der Kryo-Elektronenmikroskopie untersuchen.

Forschende des FMP aus den Forschungseinheiten Adam Lange und Han Sun haben daher einen integrativen Ansatz aus Festkörper-NMR Untersuchungen mit computergestützten Verfahren wie MD-Simulationen und quantenmechanischen Methoden gewählt, um diese Fragen zu beantworten.

Sie konnten zeigen, dass der M2-Kanal in seiner geschlossenen Form aus vier identischen Proteineinheiten besteht, die untereinander u.a. durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Histidin-Seitenketten verbunden sind. Diese Interaktionen sind jedoch nicht komplett starr, sondern können sich öffnen und schließen. Wenn der pH-Wert sinkt, öffnet sich der Kanal unter klaren Strukturveränderungen – die Transmembranbereiche kippen und die C-terminale „zweigesichtige“ Helix (wasserliebend und -abweisend) richtet sich neu aus.

Die am FMP erlangten Ergebnisse erweitern das Verständnis der Struktur und Funktionsweise von M2 und könnten so bei der Entwicklung von Medikamenten gegen Grippe als Grundlage herangezogen werden. Abgesehen von M2 aus dem Grippevirus gibt es eine Reihe ähnlicher viraler Ionenkanäle, z. B. im West-Nil-Virus und im Dengue-Virus, bei deren Untersuchung die neuen Erkenntnisse hilfreich sein könnten.

Geflecht der Tight Junctions: Wie die Niere den Calciumfluss steuert

Forschende zeigen, wie die Niere den Calciumfluss reguliert: In den Tight Junctions verdrängt das Protein Claudin 14 den „Calcium-Kanal“ Claudin 16 und bremst so den Rücktransport ins Blut – ein Schutz vor zu viel Calcium und möglicher Ansatzpunkt gegen Nierensteine.



Dr. Martin Lehmann leitet die Technologieplattform Licht- und Elektronenmikroskopie.

Forschende haben einen bisher unbekannten Mechanismus identifiziert, mit dem die Niere die Ausscheidung von Calcium präzise steuert. Dabei spielt das Claudin-14 Protein eine Schlüsselrolle: Es verdrängt das parazelluläre Transportprotein Claudin-16 in den sogenannten Tight Junctions der Niere und beeinflusst so maßgeblich den Calciumfluss.

Der Körper ist auf eine stabile Calcium-Homöostase angewiesen, die wesentlich durch die Niere reguliert wird. Epithelzellen bilden enge Verbindungen, sogenannte Tight Junctions, welche den parazellulären Transport von Stoffen – also den Transport zwischen den Zellen – kontrollieren. In einem speziellen Segment der Niere, dem „thick ascending limb“ (dicker, aufsteigender Ast) ermöglichen Kopolymere aus Claudin-Proteinen Claudin-16 und Claudin-19 den Rücktransport von Calcium aus dem Urin ins Blut.

Erhöhte Calciumspiegel im Blut führen zur Aktivierung des Calciumsensor-Rezeptors, der wiederum die Expression von Claudin-14 erhöht. Claudin-14 stört die Calcium-Leitfähigkeit des Claudin-16/19 Kopolymers, wodurch mehr Calcium über den Urin ausgeschieden wird. Dieser Mechanismus schützt vor zu hohen Calciumwerten im Körper. Gleich-

→ Nach der Einbringung von CLDN14 verschwindet CLDN16 aus der Zellmembran der Zellen. Die Zellkerne sind blau markiert.

Bild: Rozemarijn van der Veen

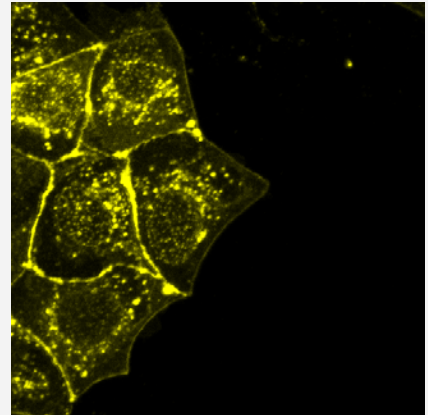
zeitig ist bekannt, dass genetische Varianten von Claudin-14 das Risiko für Nierensteinerkrankungen erhöhen können.

Forschende des FMP und der Universität in Odense, Süd-Dänemark haben modernste Mikroskopieverfahren genutzt, darunter die hochauflösende STED-Mikroskopie, sowie Zell- und Mausmodelle, um die dynamische Umgestaltung der Tight Junctions sichtbar zu machen und zu erforschen. Sie zeigen erstmals, dass Claudin-14 bevorzugt mit Claudin-19 Polymerstrukturen bildet und so den Platz von Claudin-16 über einen Zeitraum von mehreren Tagen einnimmt.

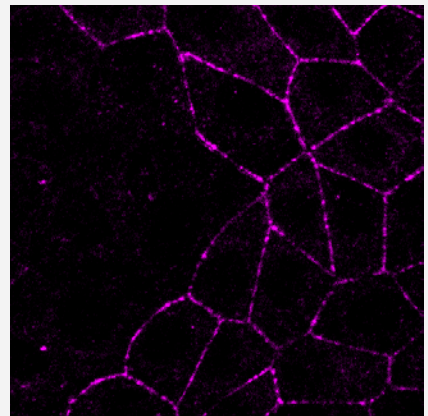
Damit konnten die Forschenden einen neuen Mechanismus aufzeigen, wie sich die Zusammensetzung der Claudin-Proteine in den Tight Junctions flexibel anpasst, wodurch die Nieren-Calcium-Ausscheidung reguliert wird.

Diese Erkenntnisse liefern wertvolle molekulare Einblicke in die Regulation der Calcium-Homöostase der Niere und eröffnen neue therapeutische Perspektiven zur Behandlung von Nierensteinleiden und Störungen des Calciumstoffwechsels.

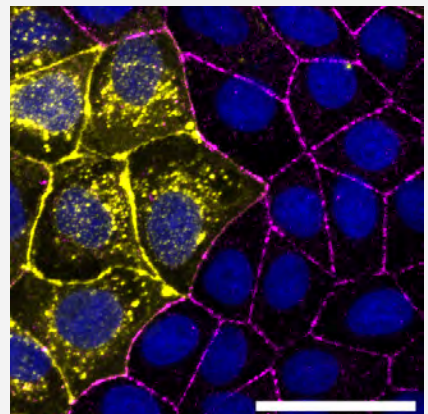
SNAP-CLDN14



CLDN16

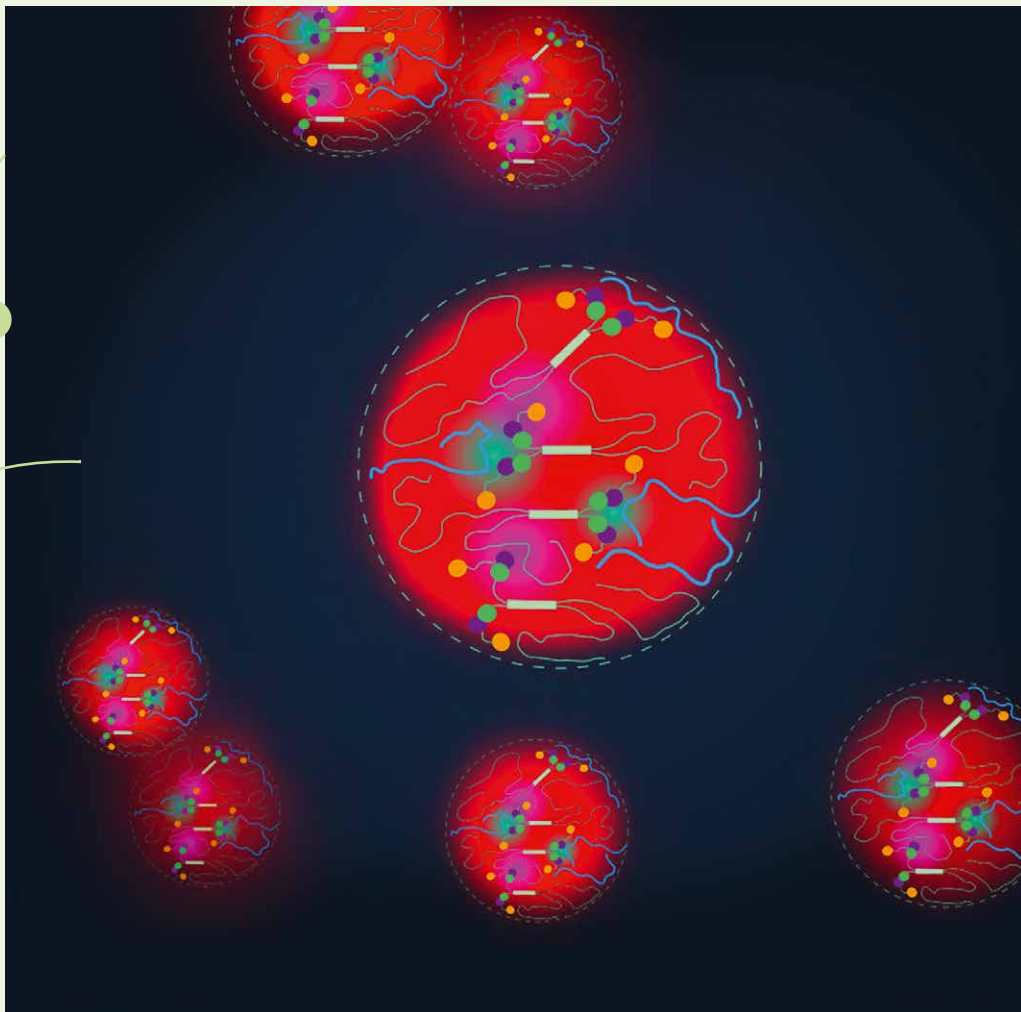


Merge + DAPI



Schwache Bindungen, starke Wirkung

Eps15 ist ein Schlüsselprotein der Endozytose: Forschende zeigen nun, wie es durch viele schwache Bindungen ein dynamisches Netzwerk aufbaut - und werfen damit einen neuen Blick auf die frühen Schritte des zentralen zellulären Aufnahmeprozesses.





Dr. Sigrid Milles leitet die Forschungsgruppe Integrative Strukturdynamik.

Die Clathrin-vermittelte Endozytose ist ein wichtiger Vorgang in unseren Zellen, über den Nährstoffe, Signalmoleküle oder auch Viren in die Zelle gelangen. Besonders zu Beginn spielen Proteine eine wichtige Rolle, die keine feste Form haben. Diese dynamischen, strukturell flexiblen Abschnitte bilden ein komplexes Netzwerk, das entscheidend für die erfolgreiche Aufnahme von Molekülen und damit für zahlreiche zelluläre Funktionen ist.

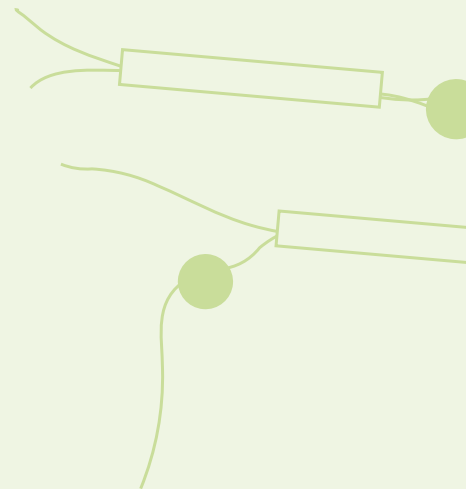
Wie genau dieses Netzwerk entsteht und den Ablauf der Endozytose steuert, ist noch wenig verstanden. Ein Grund dafür ist, dass intrinsisch ungeordnete Domänen schwer zu untersuchen sind und frühere Studien meist nur kurze Abschnitte betrachtet haben.

Das Team um Sigrid Milles hat das Protein Eps15 genauer untersucht, das eine Schlüsselrolle bei der Endozytose spielt. Es besteht aus drei gefalteten EH-Bereichen, einer Region, durch die sich zwei Moleküle verbinden können und einer langen ungeordneten Region. EH-Domänen binden an ganz bestimmte Motive anderer Proteine, typischerweise an die Aminosäureabfolge Asparagin-Prolin-Phenylalanin (NPF), wie sie etwa im Endozytoseprotein Dab2 vorkommen.

Zum ersten Mal wurden nun alle drei EH-Domänen gemeinsam betrachtet. Dabei zeigte sich, dass sie nicht nur NPF-Abschnitte mit schwacher Affinität binden, sondern auch an andere hydrophobe Regionen in Dab2 – und das jeweils mit vergleichbarer Bindungskraft.

Da Eps15 durch Tröpfchenbildung in der Zelle separierte flüssige Bereiche bildet, spielen solche schwachen Wechselwirkungen eine wichtige Rolle. Die Forschenden konnten zeigen, dass die EH-Domänen auch die ungeordnete Region von Eps15 selbst binden können, obwohl diese keine NPF-Motive hat, was die Fähigkeit des Proteins zur Phasenseparierung und damit Tröpfchenbildung erklärt. Dab2 dringt aufgrund der kurzzeitig bestehenden Bindungen in diese Phasen ein, ohne sie zu zerstören. Zudem interagiert auch Clathrin überraschenderweise mit Eps15 und kann in die Kondensate eintreten. Wenn Eps15 solche Phasen bildet, hilft es außerdem dabei, dass sich Clathrin zu größeren Strukturen zusammensetzt – ein wichtiger Schritt bei der Endozytose.

Diese Ergebnisse geben neue Einblicke, wie die Endozytose reguliert wird. Da dieser Prozess etwa für die Signalweiterleitung im Gehirn und den Fettsäurestoffwechsel entscheidend ist, können die Befunde dabei helfen zu verstehen, wie Störungen dieser Abläufe zu Krankheiten führen.



← In diesen leuchtenden „Protein-Tröpfchen“ lagern sich viele Eps15 Moleküle eng zusammen und bilden flüssige Kondensate. Dort können weitere Partner andocken – ein flexibles Netzwerk, das hilft, Stoffe in die Zelle aufzunehmen.

Flexible Torwächter der Zelle

Zellen sind Meister der Kontrolle: Durch winzige Kanäle in ihrer Membran steuern sie, welche Ionen oder Moleküle passieren dürfen. Besonders spannend sind sogenannte K2P-Kanäle – sie beeinflussen Herzrhythmus, Atmung, Schmerzempfinden und Stimmung.

Zellen sind durch die Zellmembran von ihrer Umgebung abgegrenzt. Die meisten Stoffe können diese Barriere nicht passieren. Spezialisierte Transporter oder Kanäle ermöglichen daher den selektiven Durchtritt von Molekülen wie Proteinen, Zuckern oder Ionen (z. B. Natrium oder Kalium).

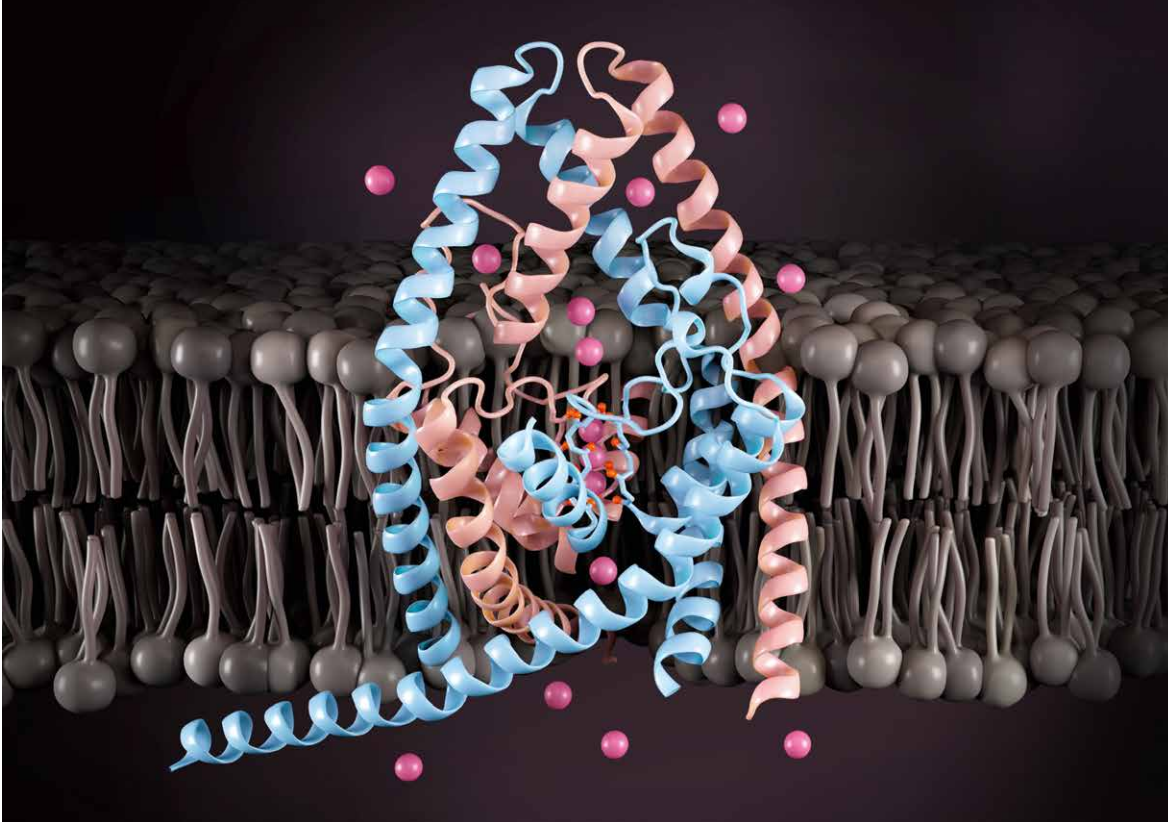
Two-pore-domain-Kaliumkanäle (K2P-Kanäle) sind eine zuletzt entdeckte Familie der Kaliumkanäle. Sie regulieren das Ruhemembranpotenzial und die zelluläre Erregbarkeit in verschiedenen Zelltypen. Eine Fehlregulation dieser Kanäle wird unter anderem mit Vorhofflimmern, Atemdepression, Lungenhochdruck, Schlafapnoe, Migräne und Depression assoziiert. K2P-Kanäle sind daher vielversprechende Ziele für Wirkstoffe.

Ionenkanäle sind keine starren Objekte – sie öffnen oder schließen sich als Reaktion auf Signale – ein Prozess namens „Gating“. Der Gating-Mechanismus der K2P-Kanäle ist noch umstritten. Studien zeigen, dass die zytoplasmatische C-Terminus-Region Signale wie Temperatur, mechanischen Druck, Phosphorylierung, pH-Werte und Wechselwirkungen mit Hilfe spezieller Proteine wahrnimmt und integriert. Gemeinsam mit Partnern der Uni Kiel konnten FMP-Forschende zeigen, dass das Hauptgate im Selektivitätsfilter liegt. Unklar ist, wie Signale von der C-Terminus-Region zum Filter-Gate gelangen und wie dieser Mechanismus atomar funktioniert.

Interessant ist auch, dass K2P-Kanäle spannungsabhängig sind. Sie sind vor allem bei positiven Membranpotentialen aktiv, besitzen jedoch keine klassischen Spannungssensoren. Der genaue Mechanismus ist bislang unbekannt.



Prof. Dr. Han Sun leitet die Forschungseinheit Strukturchemie und Computergestützte Biophysik. Die Gruppe hat sich auf die Struktur von arzneimittelähnlichen Molekülen und deren Wechselwirkungen mit Proteinen spezialisiert.



Die groß angelegten Computersimulationen zeigen: Die C-Terminus-Region der TREK-K2P-Kanäle ist mit dem Selektivitätsfilter-Gate funktionell gekoppelt. Eine Phosphorylierung in der C-Terminus-Region verändert Konformation und Membraninteraktion, löst Filter-Konformationsänderungen aus, die für die Schließung der Kanäle unter phosphorylierten Bedingungen verantwortlich sind. Elektrophysiologische Messungen an der Uni Kiel bestätigten dies. Zudem fanden Forschende am FMP einen Interaktionsweg zwischen der C-Terminus-Region und dem Selektivitätsfilter. Das eröffnet neue Möglichkeiten, diese Kanäle mit Medikamenten gezielt zu beeinflussen.

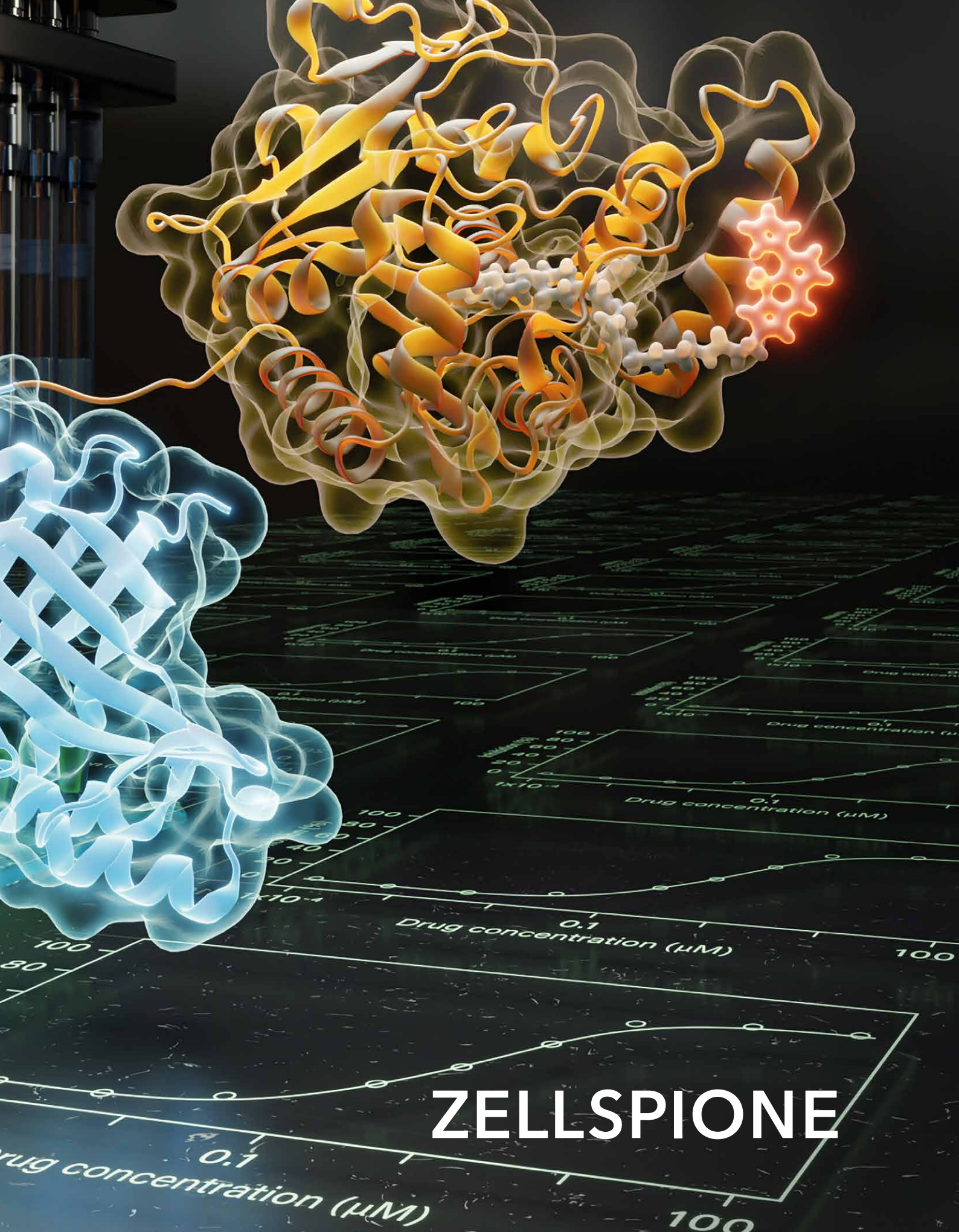
In einer Parallelstudie klärten Simulationen den Mechanismus der Spannungsabhängigkeit: Die Selektivitätsfilter vieler K2P-Kanäle sind asymmetrisch dynamisch und eng mit der Richtung des Ionenflusses gekoppelt. Unter negativem Membranpotential können Wassermoleküle extrazellulär in den Filter eindringen, Konformationsänderungen verursachen und schließlich eine Schließung des Kanals bewirken. Dieser Mechanismus unterscheidet sich grundlegend von anderen spannungsabhängigen Kationenkanälen und eröffnet neue Perspektiven für das de-novo-Design von Kanälen oder Nanoporen, also das gezielte Neuentwerfen solcher Strukturen von Grund auf.

↑ Ein Ionenkanal als „Tor“ in der Zellmembran: Die Grafik zeigt, wie der TREK-Kaliumkanal (farbig) in der Membran sitzt und gezielt geladene Teilchen hindurchlässt oder blockiert – ein zentraler Schritt bei der elektrischen Signalweiterleitung in Körperzellen.

Bild: Barth van Rossum, FMP Berlin

3





ZELLSPIONE

Karte der Proteine

Wie sind Proteine in Zellen organisiert? Antworten auf diese Frage gibt die Massenspektrometrie-assistierte räumliche Proteomik. Mit dieser innovativen Technik lassen sich Ort und Ausrichtung bislang uncharakterisierter Proteine präzise bestimmen.

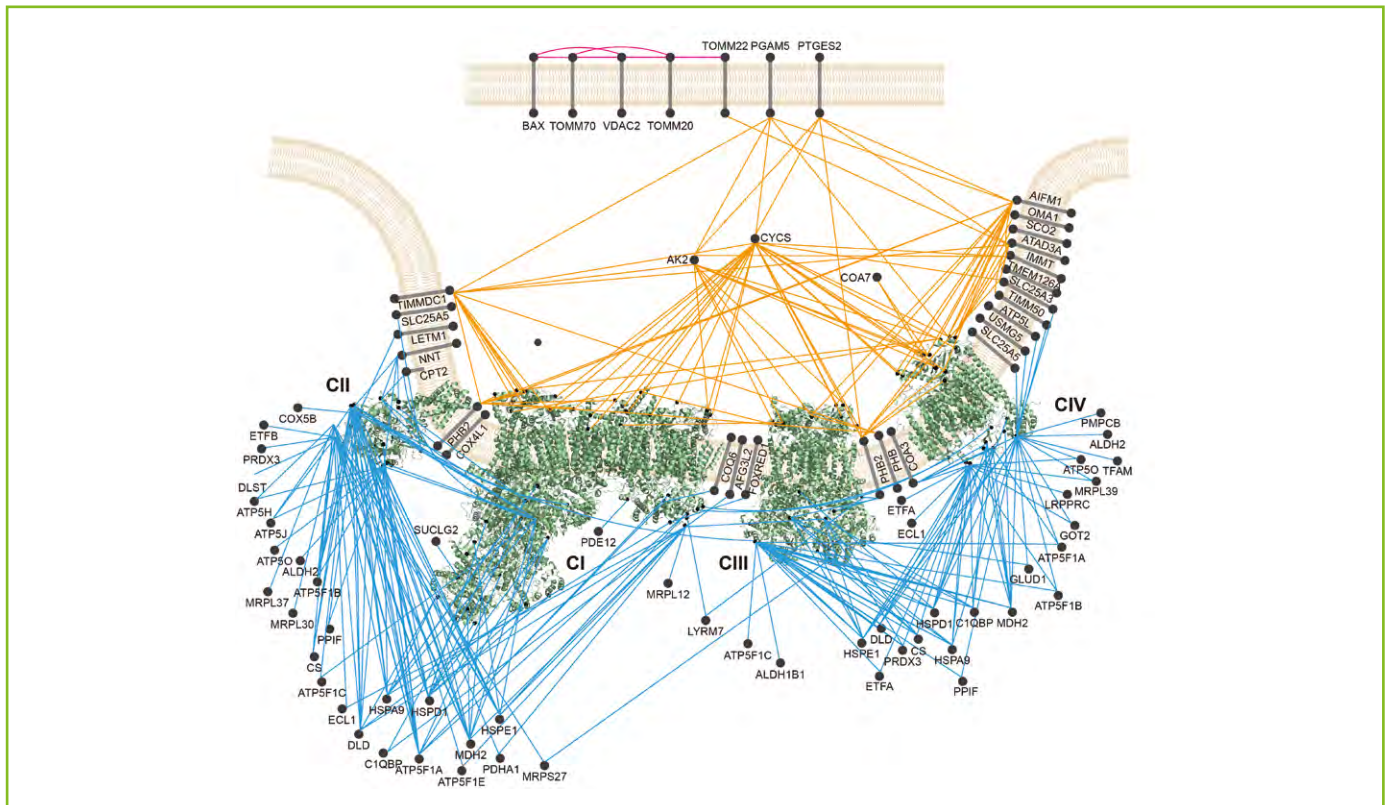
Organellen und zelluläre Subkompartimente erfüllen hochspezialisierte Funktionen, die von der präzisen räumlichen und zeitlichen Organisation ihrer Proteine und deren spezifischen Wechselwirkungen abhängen. Diese fein abgestimmte Proteinanordnung ist entscheidend für nahezu alle zellulären Prozesse.

Um intra- und inter-Proteinwechselwirkungen in einem Radius von bis zu 4 nm zu detektieren, kommt die Quervernetzungs-Massenspektrometrie (XL-MS) zum Einsatz. Im etablierten Verfahren CLASP (Cross-Linking Assisted Spatial Proteomics) kombinieren Forschende des FMP XL-MS-Daten mit bereits bekannten Lokalisationsmarkern, wodurch sich die Position weiterer Proteine in einer Zelle mit hoher Präzision vorhersagen lässt. CLASP verbindet also strukturelle und räumliche Informationen und erlaubt es, Organisation und Morphologie komplexer Zellkompartimente detailliert zu kartieren.

Mit CLASP können mehrere Teilräume in einem Experiment analysiert, Membranprotein-Topologien bestimmt und bislang uncharakterisierte Proteine lokalisiert werden. Als Modellsystem dienten intakte humane Mitochondrien, mit Fokus auf ER-Mitochondrien-Kontaktstellen, die eine enge physische und funktionelle Verbindung zwischen endoplasmatischem Retikulum und Mitochondrien herstellen und deren Dynamik bisher nur unzureichend verstanden ist. Darüber hinaus wurde das Verfahren erfolgreich auf synaptische Vesikel angewendet, um die Übertragbarkeit auf andere biologische Systeme zu demonstrieren. Synaptische Vesikel sind membranumgebene Strukturen, die als Transportvehikel für Neurotransmitter zwischen Neuronen fungieren.



Prof. Dr. Fan Liu ist Leiterin der Forschungseinheit Strukturelle Interaktomik und Leiterin der Forschungsplattform Proteomik. Ihre Gruppe entwickelt und nutzt Methoden, um das Zusammenspiel von Proteinen in der Zelle zu untersuchen.



Die Ergebnisse gehen aus einer multidisziplinären Kollaboration der Arbeitsgruppen Liu und Lehmann hervor, insbesondere angeführt durch die ehemaligen Promovierenden Ying Zhu (AG Liu) und Kerem Akkaya (AGs Liu/Lehmann). Die Arbeit verbindet die Kernkompetenzen beider Gruppen, die Massenspektrometrie und die Mikroskopie.

Bei der Anwendung von CLASP mit speziellen Quervernetzungs-Reagenzien auf intakte humane Mitochondrien und synaptische Vesikel aus Mäusen wurden über 14.000 Querverbindungen identifiziert, die 2.606 bzw. 417 Protein-Interaktionen abbilden. Anhand von 244 Lokalisationsmarkern ließ sich die Subkompartiment-Position von 91 Prozent der annotierten Proteine bestimmen. Die Methode ermöglichte die Entdeckung 24 neuer Membranprotein-Topologien sowie dreier bislang unbekannter mitochondrialer Proteine, darunter FAF2 an ER-Mitochondrien-Kontaktstellen.

CLASP ermöglicht die hochauflösende Bestimmung lokaler Proteome in membranbegrenzten Systemen. Die neu etablierte Methode liefert wichtige Beiträge zur Erstellung eines räumlich aufgelösten humanen Interaktoms sowie zur Kartierung der zellulären Architektur.

↑ Das Protein FAM136A (Mitte) steht im Mittelpunkt eines dichten Netzwerks von Partnerproteinen an der inneren Membran der Mitochondrien.

Anschnallen bitte: ein Dreipunktgurt für Fluorophore

**Wie fixiert man Marker bombenfest an Proteine für Mikroskopie?
Ein Dreipunktgurt aus alter Chemie und modernem
Protein-Design hält Fluorophore exakt auf Position –
und ermöglicht so präzise Messungen für die Zellforschung.**

A + B → C: Moleküle durch chemische Bindungen zu vereinen, ist eine fundamentale Grundlage von organischer Chemie und Biologie. So auch bei der Proteinmarkierung, wenn zum Beispiel ein Fluorophor so fest an Proteine gebunden wird, dass es für mikroskopische Aufnahmen sichtbar wird. Doch selbst mit einer solchen Bindung kann sich der Farbstoff noch bewegen. Das macht es schwer, seine genaue Orientierung zu bestimmen.

Die Gruppe um Johannes Broichhagen hat damit jetzt Schluss gemacht: Sie vereint Chemie aus dem späten 19. Jahrhundert mit Computersimulationen und Protein-Engineering aus 2025, um eine neue, besonders stabile Markierungstechnik zu entwickeln. Diese erlaubt genauere und sicherere Messungen an Proteinen.

Protein-Tagging gehört zum Standardrepertoire in den Lebenswissenschaften. Traditionell werden Fluoreszenzproteine (FPs) an Proteine, die untersucht werden sollen, angehängt und dann mittels Fluoreszenzmikroskopie sichtbar gemacht. Eine chemisch stabilere Methode bieten organische Fluorophore, die an sogenannte Labelling-Tags (z. B. SNAP-tag, HaloTag) kovalent gebunden werden können. An einer Aminosäure fixiert können solche Farbstoffe aber noch „zappeln“, etwa durch Rotation um Bindungen. Dadurch entsteht Unsicherheit in Messungen zum Beispiel bei der Förster-Resonanz-Energieübertragung. Ideal wäre es, den Farbstoff an drei Punkten auf der Proteinoberfläche zu fixieren – wie mit einem Dreipunktgurt im Auto. Doch so viele Ankerpunkte am Protein zu finden, ist gar nicht so einfach.

Damit das klappt, muss man genau wissen, welche Stellen auf der Proteinoberfläche chemisch reagieren können. Besonders die Aminosäure Lysin ist hier wichtig, da sie leicht Bindungen eingehen kann. Broichhagens Team nutzte dies aus: Sie verwendeten ein bekanntes Enzym-System (HaloTag), das bereits eine Bindung zwischen Protein und Farbstoff herstellt, und ergänzten es um zwei weitere reaktive Zentren.

Dazu griffen sie auf eine alte chemische Reaktion aus dem 19. Jahrhundert zurück – die aromatische Substitution an sogenannten Aryl-Halogeniden bekannt durch den „Meisenheimer-Komplex“ von 1902.

Das Team designte also zwei Komponenten: ein HaloTag-Protein mit zwei gezielt platzierten Lysinen (Halo^{KK}) und ein Farbstoff-Molekül mit zwei Fluorid-Gruppen (F2X). Diese reagierten tatsächlich dreifach miteinander, was per Massenspektrometrie bewiesen wurde.

Die Vorteile eines solchen Systems ergeben sich nicht nur in der räumlich exakten Ausrichtung des Dipols, welcher für Abstandsmessungen zu anderen Fluorophoren Potenzial hat, sondern ebenso in dem Vorteil, dass keine Fluoreszenz emittiert werden kann, bevor die Reaktion abgeschlossen ist. Damit ist das Halo^{KK}:F2X-System eine neue, präzise und saubere Methode, um Proteine für die Bildgebung zu markieren.



↑ Während das Standard-HaloTag-Protein (links) keine sichtbare Fluoreszenz zeigt, leuchtet das optimierte HaloTag^{KK}-Protein (rechts) intensiv gelb unter UV-Licht – ein Zeichen für die besondere Reaktivität des Proteins an den Farbstoff.



Dr. Johannes Broichhagen leitet die Forschungsgruppe ChemBioProbes.

„Mit Hilfe unserer Forschung geben wir Wissenschaftler:innen modernste fluoreszente Tools an die Hand, um grundlegende Fragen in der Biologie im komplexen Gewebe zu beantworten.“

Das leuchtende Netzwerk der Cannabinoide

Schmerz, Entzündung, Appetit: Wie steuert unser Endocannabinoid-System diese Prozesse? Neue fluoreszierende Sonden machen das Schlüsselenzym MAGL in Zellen sichtbar - und zeigen überraschende Anreicherung an Fetttröpfchen in Zellen.



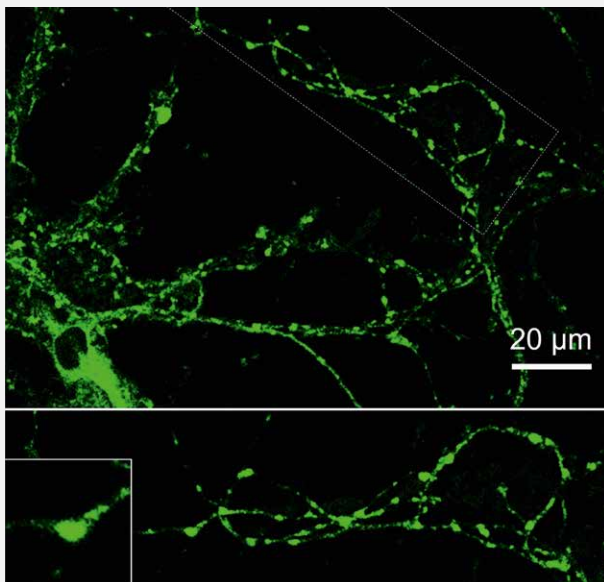
Prof. Dr. Marc Nazaré leitet die Forschungsgruppe Medizinische Chemie. Die Gruppe entwickelt kleine chemische Werkzeuge (Sonden), mit denen das Team um Marc Nazaré wichtige biologische Fragen klären kann. Diese Moleküle beeinflussen das Zusammenspiel zwischen Proteinen und anderen Stoffen oder machen Zielproteine für Bildgebungsverfahren sichtbar.

Das Endocannabinoid-System (ECS) ist ein komplexes Lipid-Signalnetzwerk des Körpers, dessen Funktionen nur unzureichend verstanden sind. Es besteht aus Cannabinoidrezeptoren (CB1 und CB2), aus körpereigenen Botenstoffen (endogenen Lipiden) und Enzymen, die diese abbauen. Dieses System reguliert viele Vorgänge im Körper, wie Entzündungen, Schmerz, Suchtverhalten und Appetit. Monoacylglycerinlipase (MAGL) ist hierbei ein Schlüsselenzym und baut den häufigsten Botenstoff, das Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerin (2-AG) ab.

Die Hemmung von MAGL gilt als wichtiger therapeutischer Ansatz, um Endocannabinoid-Effekte gezielter und mit weniger Nebenwirkungen zu nutzen. Um die Verteilung und Funktion von MAGL in Zellen und Geweben besser zu verstehen, entwickelten Forschende des FMP gemeinsam mit internationalen Partnern hochselektive, fluoreszierende chemische Sonden für MAGL.

Ein strukturbasiertes Design ermöglichte eine Molekülplattform, die MAGL selektiv erkennt und verschiedene Farbstoffe ankoppeln lässt. Zugleich konnten die Sonden verkleinert und wirkstoffähnlicher gemacht werden.

Die fluoreszenzmarkierten Sonden weisen eine sehr hohe Bindungsstärke (pikomolare Affinität) auf und ermöglichen eine sehr empfindliche, selektive Visualisierung von MAGL in Zellen. Die konsistente Hemmung

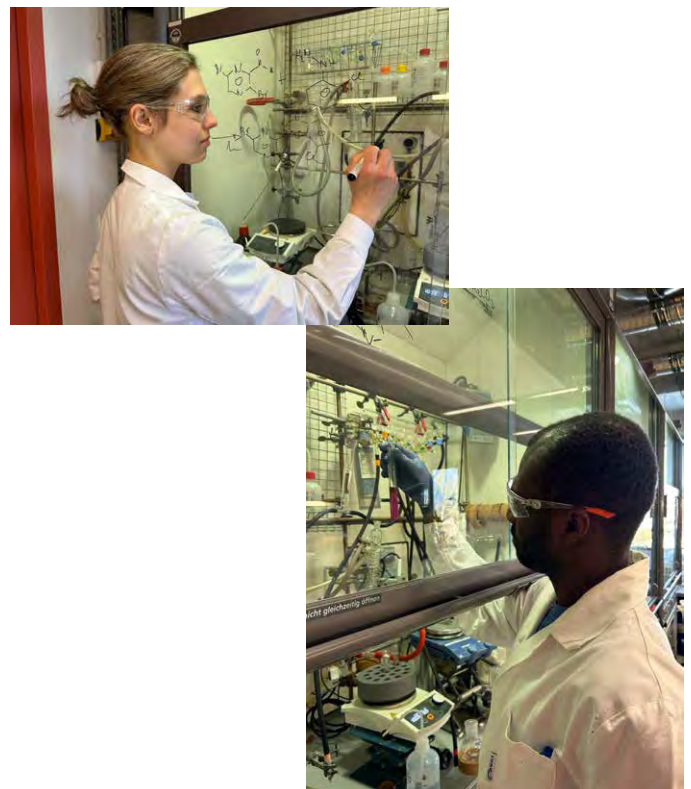


← In Zusammenarbeit mit dem Labor von Dr. Noa Lipstein machte die fluoreszenzmikroskopische Bildgebung primärer Nervenzellkulturen die Lokalisation von MAGL in neuritischen Fortsätzen (gestrichelte Linie) sowie eine starke Anreicherung in synaptischen Bereichen (untere Box) sichtbar.

von MAGL in verschiedenen Spezies (Maus, Ratte und Mensch) erleichterte die Übertragung von pharmakologischen Modellen bis hin zu diagnostischen Anwendungen.

Dafür wurde ein erster Biomarker-Assay entwickelt und erfolgreich an Patientenproben eingesetzt. Durch Fluoreszenzmikroskopie wurde MAGL in lebenden Krebszellen, Neuronen und Hirnorganoiden sichtbar gemacht und zeigte eine starke Anreicherung an Fetttropfchen („Lipid-Droplets“). In Hirngewebe von Mäusen zeigten PET-Scans zudem eine ungleiche Verteilung von MAGL mit hohen Konzentrationen im Cortex und Hippocampus - Hirnregionen, die präzises Signal-Timing, synaptische Plastizität und die Produktion von Arachidonsäure in besonderem Maße erfordern.

Die neuartigen fluoreszenzmarkierten MAGL-Sonden bieten eine vielversprechende Basis zur Erforschung bislang ungeklärter MAGL-Funktionen. Sie ermöglichen weiterführende Studien zur Rolle des Endocannabinoidsystems bei neurologischen Erkrankungen, neuropathischem Schmerz, Epilepsie oder Multipler Sklerose.



↑ Die Doktorand:innen Nina Louisa Efrém und Machoud Amoussa bei der Synthese und Optimierung chemischer Sonden. Eine Vielzahl von Laborexperimenten ist erforderlich, um eine hochspezifische und empfindliche Sonde zu erhalten.

Neue Phosphatketten: Der verborgenen Sprache der Zellsignale auf der Spur

Proteinphosphorylierung ist eine zentrale chemische Sprache, die Zellen zur internen Kommunikation nutzen – und das komplexer und vielfältiger, als bisher angenommen wurde.

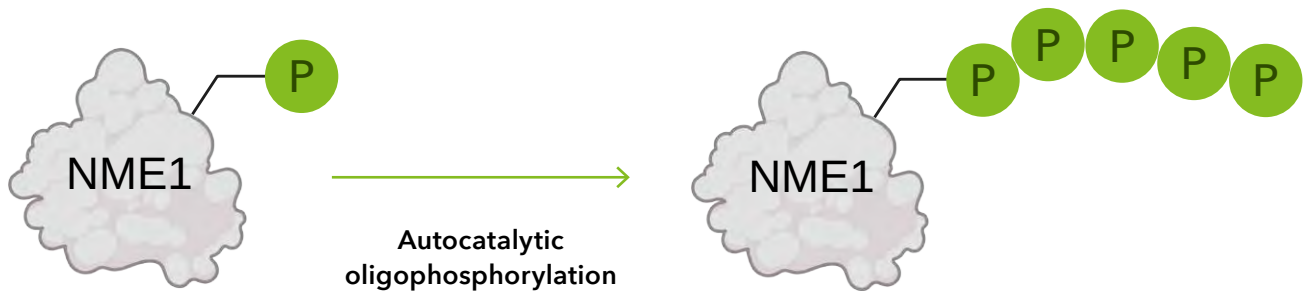
Die reversible Proteinphosphorylierung, also das An- und Abheften von Phosphatgruppen zur Regulation von Proteinen, ist ein zentraler Signalmechanismus in Eukaryoten. Moderne analytische Methoden erkennen zehntausende solcher Modifikationsstellen. Eine Fehlregulation von Signalnetzwerken ist mit vielen Krankheiten wie Krebs und Diabetes assoziiert, weshalb Phosphorylierungskaskaden ein wichtiges Ziel für die pharmazeutische Industrie sind.

Robuste Methoden existieren, um einzelne Phosphorylierungen an bestimmten Aminosäureresten (Serin, Threonin, Tyrosin) zu messen, doch andere Varianten wie die Protein-Pyrophosphorylierung – bei der eine bereits phosphorylierte Aminosäure-Seitenkette eine zweite Phosphatgruppe aufnimmt und so eine Pyrophosphatgruppe bildet – sind schwerer nachweisbar. Bislang fehlten Methoden, um dieses ungewöhnliche Phosphorylierungsmuster in komplexen Proben zu entdecken.

Jeremy Morgan, ehemaliger Postdoktorand am FMP, entwickelte eine Massenspektrometrie-Methode zur Detektion und Zuordnung von Protein-Pyrophos-

phorylierung in menschlichen Zelllinien – das war der erste direkte Beleg für diese Modifizierung. Durch die Kombination dieser massenspektrometrischen Methode mit einem neuen Anreicherungsverfahren lassen sich nun über 300 Stellen in mehr als 100 menschlichen Proteinen aufspüren. Die Ergebnisse stimmen mit früheren biochemischen Befunden überein, die die Einführung dieser Modifikation mit Botenstoffen namens Inositol-Pyrophosphat in Verbindung bringen. Darüber hinaus führte das Fehlen von Inositol-Pyrophosphaten und Pyrophosphorylierung zu einer starken Reduktion der rRNA-Transkription – der Startschuss für die Herstellung von Ribosomen.

Mit der Detektion dieser neuartigen Zellsprache kann die Gruppe um Dorothea Fiedler erforschen, wie diese Modifikation die Proteinstruktur und -funktion beeinflusst. Zu diesem Zweck stellte der Doktorand Arif Celik stöchiometrisch pyrophosphorylierte Proteine her und untersuchte deren Eigenschaften. Er fand heraus, dass Pyrophosphorylierung enzymatische Aktivitäten hemmen und Interaktionen zwischen Proteinen verändern kann.



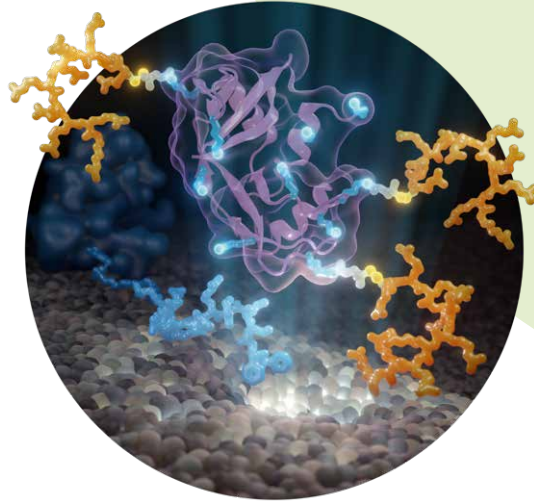
↑ NME1 phosphoryliert sich an Serin/Threonin 94 mehrfach selbst.

Überraschend fördert sie zudem einen neuen Phosphorylierungstyp namens Oligophosphorylierung. Dabei werden Ketten von bis zu sechs Phosphorylgruppen an einen einzelnen Aminosäurerest angehängt. In Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen Roderer, Hackenberger und Liu wurde diese neue Modifikation mithilfe von Kryo-EM und Massenspektrometrie charakterisiert. Nun soll untersucht werden, wie verbreitet die Oligophosphorylierung in Säugetierzellen ist, wie sie reguliert wird und wie sie Proteinstruktur und -funktion steuert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es im Bereich der Phosphat-basierenden Signalübertragung noch immer neue Kommunikationsarten gibt. Protein-Pyro- und Oligophosphorylierung könnten sich als zentrale, bislang fehlende Komponenten in der Signaltransduktionsforschung erweisen. Ihre Charakterisierung verändert unser Verständnis der Zellkommunikation und eröffnet therapeutisches Potenzial.



Prof. Dr. Dorothea Fiedler leitet die Forschungseinheit Chemische Biologie der Signaltransduktion und ist Direktorin des FMP.



Proteine auf Durchreise – ein neuer Weg ins Zellinnere

Eine neue bioreversible chemische Modifikationsstrategie („BioRAM“) ermöglicht es, Proteine zellpermeabel zu machen.

Die Methode zeigt hohe Wirksamkeit und ebnet den Weg für neue Anwendungen, um Proteine in lebende Zellen zu transportieren.

Mit BioRAM haben Forschende am FMP eine neue Methode entwickelt, um Proteine effizient und schonend in Zellen zu transportieren – ein wichtiger Schritt für künftige biopharmazeutische Anwendungen.

Biopharmazeutische Wirkstoffe, die intrazelluläre Signalwege beeinflussen, müssen die Zellmembran überwinden. Damit solche Wirkstoffe besser ins Zellinnere gelangen können, hat das Team um Christian Hackenberger eine vielversprechende Strategie entwickelt, die auf der Grundlage von Arginin-haltigen zellpenetrierenden Peptiden basiert (CPPs).

Zunächst hatte die Hackenberger-Gruppe CPP-Additive identifiziert, die die Aufnahme CPP-konjugierter Biomoleküle verbesserten. Bisher waren genetisch veränderte Proteine mit definierten Modifikationsstel-

len nötig. Durch die Entwicklung oberflächenverankerter CPP-Additive gelang es anschließend, funktionale Proteine und Antikörper auch für endogene Zielstrukturen – also körpereigene Moleküle oder Prozesse, die sich pharmakologisch adressieren lassen – in Zellen einzuschleusen. Optimierungen führten zu einer zweiten Generation von CPP-Additiven, die eine stärkere Membranbindung und einen effizienteren Transport bei geringeren Konzentrationen ermöglichten. Auf dieser Basis entstand nun die neue bioreversible Modifikationsstrategie BioRAM (BioReversible Arginine Modification): Sie erweitert die Möglichkeiten und erhöht die allgemeine Anwendbarkeit des CPP-Additiv-vermittelten Transports, weil nun auch native, also natürliche, unveränderte Proteine chemisch so modifiziert werden können, dass sie zellpermeabel werden, ohne dass eine genetische Veränderung nötig ist.



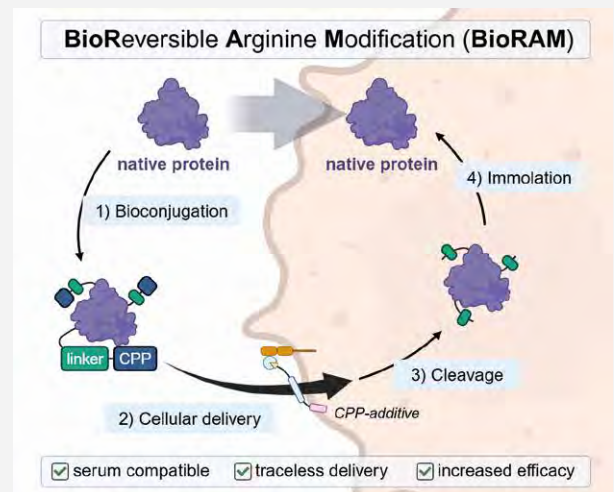
Prof. Dr. Christian Hackenberger leitet die Forschungseinheit Modifikation und Transport von Biomolekülen am FMP. Die Forschungsprojekte des Labors kombinieren Techniken und Ansätze aus der organischen Chemie, der Biochemie und der Biophysik, wobei der Schwerpunkt auf der Entwicklung synthetischer Methoden für natürliche Proteinmodifikationen liegt.

Entwickelt wurde BioRAM im Hackenberger-Labor von Jonathan Franke und Jan Vincent V. Arafiles, unterstützt durch den Bachelorstudenten Christian Leis. Die Methode kombiniert multiple CPP-Konjugation, rückstandsfreie intrazelluläre Abspaltung sowie oberflächenverankerte CPP-Additive. Dabei werden CPPs über intrazellulär spaltbare Linker an die Proteinoberfläche gekoppelt. Nach erfolgreicher Aufnahme ins Zytosol werden die Peptide wieder abgespalten, sodass das native Protein in seiner ursprünglichen Form vorliegt und keine unerwünschte Lokalisierung auftritt.

Das Team untersuchte systematisch, wie sich die Länge und Anzahl der CPPs auf Effizienz und Toxizität auswirken, und fand Bedingungen, unter denen der Transport besonders effektiv abläuft. Entscheidend für das Linkerdesign war dabei das Gleichgewicht zwischen extrazellulärer Stabilität und schneller intrazellulärer Spaltung. Ziel war es, die transportierten Proteine nach dem Eintritt in das Zytosol direkt verfügbar zu machen. So entwickelte das Team eine vielseitige, serumkompatible und nicht-toxische Plattform zum Transport nativer Proteine in menschliche Zellen bei niedrigen Konzentrationen.

Dieser Ansatz eröffnet neue Perspektiven, um pharmakologisch relevante Proteine über CPP-vermittelte Wege in komplexen biologischen Systemen gezielt in Zellen einzubringen.

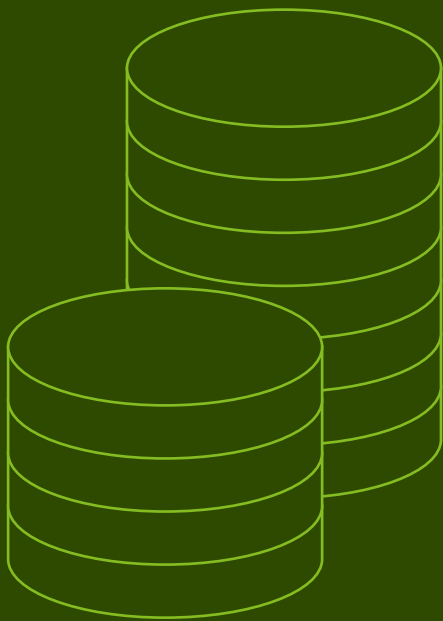
↓ Die BioRAM-Methode schleust natürliche Proteine mithilfe einer vorübergehenden chemischen Veränderung in Zellen ein; diese Veränderung wird im Zellinneren wieder entfernt. In Kombination mit der CPP-Additive-Technologie können Proteine sehr effizient und ohne Gentherapie die Zellmembran passieren, selbst unter physiologischen Bedingungen mit Serum.



FMP in Zahlen

HAUSHALT 2025*

19,4 MIO
GESAMT



DRITTMITTEL 2025*

DFG



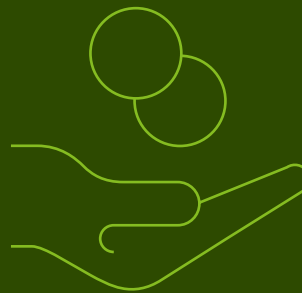
SONSTIGE (WIRTSCHAFT, STIFTUNGEN, SPENDEN)



EU/INTERNATIONAL



BUND/LAND



9,3 MIO
GESAMT

*IN EURO

PUBLIKATIONEN 2025

126
GESAMT



94
DAVON
OPEN ACCESS



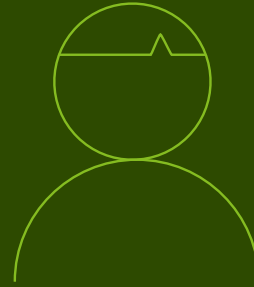
107
DAVON
PEER-REVIEWED

MITARBEITENDE DES FMP

249
GESAMT



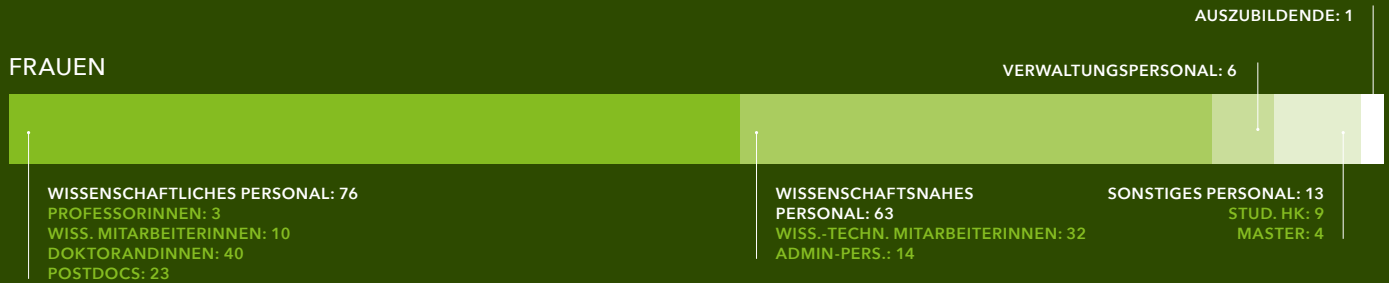
139
FRAUEN



110
MÄNNER

STRUKTUR DER MITARBEITENDEN 2025

FRAUEN



MÄNNER



NATIONALITÄTEN

BELARUS, BELGIEN, CHILE UND CHILENISCHE ANTARKTIS, CHINA INKL. TIBET, DEUTSCHLAND, FRANKREICH, GEORGIEN, GRIECHENLAND, GROSSBRITANNIEN, INDIEN INKL. SIKKIM U. GOA, INDONESIEN INKL. IRIAN JAYA, IRAN, IRLAND, ISRAEL, ITALIEN, JAPAN, KASACHSTAN, KOLUMBIEN, KOREA, NIEDERLANDE, PHILIPPINEN, POLEN, RUMÄNIEN, RUSSISCHE FÖDERATION, SCHWEIZ, SERBIEN, SPANIEN, SYRIEN, TSCHHEISCHE REPUBLIK, TÜRKEI, UKRAINE, VEREINIGTE STAATEN VON AMERIKA, VIETNAM, SCHWEDEN.

35

NATIONALITÄTEN

6

KONTINENTE

Forschungsgruppen

Die Forschungsarbeit am FMP wird in unabhängigen Forschungsgruppen durchgeführt, die einem von drei Bereichen zugeordnet sind: Molekulare Physiologie & Zellbiologie, Strukturbioogie und Chemische Biologie. Die Übersicht zeigt die Forschungsgruppen sowie Beispiele für Forschungsthemen der Gruppen.

Forschungsbereich

MOLEKULARE PHYSIOLOGIE UND ZELLBIOLOGIE

Forschungseinheit
MOLEKULARE PHARMAKOLOGIE
UND ZELLBIOLOGIE



Leitung: Prof. Dr. Volker Haucke

- Von Stamm- zu Nervenzellen
- Botenstoffübertragung im Gehirn
- Gehirnerkrankungen (von Alzheimer zu Schlaganfall)
- Altersforschung

Forschungseinheit
PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE
DES IONENTRANSPORTS



Leitung: Prof. emer. Dr. Dr. Thomas Jentsch

- Signalübertragung zwischen & in Zellen
- Intrazellulärer Vesikeltransport
- Ionentransport-bedingte Erkrankungen (u.a. Neurodegeneration, Epilepsie, Nierenerkrankungen, Bluthochdruck)
- Struktur & Funktion von Ionentransportproteinen
- Identifizierung neuer Kanäle & deren Interaktionspartnern

Nachwuchsgruppe
BIOLOGIE DER SYNAPSEN



Leitung: Dr. Noa Lipstein

- Informationsübertragung im Gehirn
- Neuroentwicklungsstörungen & neurodegenerative Erkrankungen
- Synaptische Vielfalt auf molekularer Ebene
- Signalübertragung über Sekundärbotenstoffe an Synapsen

Technologieplattform
LICHT- UND ELEKTRONEN-
MIKROSKOPIE



Leitung: Dr. Martin Lehmann

- Superauflösungsmikroskopie
- Ultrastruktur von Organellen, Zellen & Geweben
- Entwicklung von korrelativer Licht- & Elektronenmikroskopie
- Quantitative Bildanalyse
- Nanostruktur & Funktion von parazellulären Barrieren

Technologieplattform
GENTECHNISCHE MODIFI-
KATION VON ZELLEN



Leitung: Prof. Dr. Ralf Schüle

- CRISPRCas
- Ausschalten von Genen
- Gezielte Veränderung von Genen
- Gentechnische Tools

Technologieplattform
TIERHALTUNG



Leitung: Dr. Natali Wisbrun

- Tierschutz
- Alternative zu Tierversuchen
- 3R-Forschung (Replace, Reduce, Refine)

Forschungsbereich STRUKTURBIOLOGIE

Forschungseinheit MOLEKULARE BIOPHYSIK



Leitung: Prof. Dr. Adam Lange

- Festkörper-NMR-Spektroskopie
- Integrative StrukturbioLOGIE (NMR, Kryo-EM)
- Membranproteine in ihrer natürlichen Lipid-Umgebung: Ionenkanäle, Rhomboidproteasen
- Viroporine als Zielmoleküle in Influenza A & anderen Viren
- Bakterielle supramolekulare Anordnungen: z. B. Bactofilin-Filamente

Forschungseinheit & Technologieplattform STRUKTURELLE INTERAKTOMIK



Leitung: Prof. Dr. Fan Liu

- Massenspektrometrie & Proteomik
- Proteinstruktur-dynamiken & -interaktionen
- räumlich aufgelöste Proteomik
- Viren-Wirts-Interaktionen

Forschungseinheit NMR-UNTERSTÜTZTE STRUKTURBIOLOGIE



Leitung: Prof. emer. Dr. Hartmut Oshkinat

- Protein-NMR in Lösung & im Festkörper
- Entwicklung von DNP-Methoden
- Studien zur Struktur & Funktion von Biofilm-Proteinen
- Studien zu Protein-Protein-Wechselwirkungen
- Strukturbestimmung von Membranproteinen

Nachwuchsgruppe INTEGRATIVE STRUKTURDYNAMIK



Leitung: Dr. Sigrid Milles

- Kernmagnetresonanzspektroskopie
- Einzelmolekül-Fluoreszenzspektroskopie
- Proteine ohne feste dreidimensionale Struktur
- Proteindynamik
- Interaktions-Netzwerke

Nachwuchsgruppe STRUKTUR & MECHANISMUS MIKRO- BIOMASSOZIIERTER ERKRANKUNGEN



Leitung: Dr. Daniel Roderer

- Kryo-Elektronenmikroskopie & Kryo-Elektronentomographie
- bakterielle Adhäsion an Humanzellen
- Strukturbestimmung von Membranproteinen
- Mechanismen von Protein-Protein-Interaktionen relevant für Mikrobiom-assoziierte Karzinogenese

Technologieplattform NMR-SPEKTROSKOPIE



Leitung: Dr. Peter Schmieder

- NMR-Methodenentwicklung
- Strukturaufklärung von Naturstoffen
- NMR-Analyse von kleinen Molekülen

Forschungsbereich CHEMISCHE BIOLOGIE

Forschungseinheit CHEMISCHE BIOLOGIE DER SIGNALTRANSDUKTION



Leitung: Prof. Dr. Dorothea Fiedler

- Signalübertragung in Zellen
- Modifizierungen von Proteinen
- Zellulärer Phosphathaushalt
- Hyperphosphorylierte Botenstoffe
- Chemische Tools

Forschungseinheit MODIFIKATION UND TRANSPORT VON BIOMOLEKÜLEN



Leitung: Prof. Dr. Christian Hackenberger

- Biopharmazeutika
- Posttranslationale Proteinmodifikationen (PTMs)
- Gerichteter Wirkstofftransport durch Antikörper-Konjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugate)
- Bioorthogonale Reaktionen
- Proximity-Labeling & Interaktionsanalyse
- Chemische Tools
- Zellpermeable Proteine & Antikörper

Forschungseinheit STRUKTURCHEMIE UND COMPUTER- GESTÜTZTE BIOPHYSIK



Leitung: Prof. Dr. Han Sun

- Ionenkanäle & Membranproteine
- Mechanismus des Membrantransports
- Computerunterstütztes Wirkstoffdesign
- Strukturchemie & Chiralität
- Mechanismen lichtgesteuerter biologischer Prozesse

Forschungsgruppe MEDIZINISCHE CHEMIE



Leitung: Prof. Dr. Marc Nazaré

- Chemische Tools
- DOTAM-basierte Diagnostika
- Fluoreszente Tools für das Endocannabinoidsystem
- Visualisierung von Infektionen & Tumoren
- Wirkstoffe gegen Phosphatasen & Kinasen

Technologieplattform SCREENING UNIT



Leitung: Dr. Jens Peter von Kries /

Dr. Katina Lazarow /

Dr. Martin Neuenschwander

- Hochdurchsatz-Screening mit Substanzbibliotheken in biochemischen & zellulären Assays
- Genetisches Screening für die systematische Identifizierung von Genfunktionen
- Charakterisierung der biologischen Aktivität von Substanzen (Bindungskonstanten, Zytotoxizität)
- Automatisierung von Laborprozessen mit Liquid-Handlern & akustischen Dispensiertechnologien

Technologieplattform COMPOUND MANAGEMENT



Leitung: Dr. Edgar Specker

- automatisierte Lagerung von Substanzbibliotheken
- Bereitstellung von Screeningplatten
- Qualitätskontrolle von Screeninghits mit Hilfe von LCMS- & NMR-Methoden
- Ähnlichkeitssuche von Substanzen in internen & externen Bibliotheken zum Aufbau einer Struktur-Aktivitäts-Beziehung
- Priorisierung (Triage) von Hitlisten & Vorschläge zur Synthese von Hits

Nachwuchsgruppe
CHEMBIOPROBES



Leitung: Dr. Johannes Broichhagen

- Chemische Synthese
- Fluoreszenzfarbstoffe
- (hochaufgelöste) Mikroskopie
- Rezeptoren in der Diabetesforschung
- endogene Proteinmarkierung



Im Folgenden finden Sie weitere Informationen sowie kurze Beschreibungen zu den Gruppen.



Quellennachweis

Seite 08: **Neue Entwicklungsstörung bei Kindern entdeckt**
Asadollahi, R., Ahmad, A., Boonsawat, P. et al. Pathogenic UNC13A variants cause a neurodevelopmental syndrome by impairing synaptic function. Nat Genet (2025).
[DOI: 10.1038/s41588-025-02361-5](#)

Seite 10: **Wie Darmbakterien an Tumorzellen andocken**
Schöpf, F., Marongiu G.L., Milaj, K., Sprink, T., Kikhney, J., Moter, A., Roderer, D. Structural basis of Fusobacterium nucleatum adhesin Fap2 interaction with receptors on cancer and immune cells. Nat Commun 16(1):8104; 2025.
[DOI: 10.1038/s41467-025-63451-w](#)

Marongiu, G.L., Fink, U., Schöpf, F., Oder, A., von Kries, J.P., Roderer, D. Structural basis for immune cell binding of Fusobacterium nucleatum via the trimeric autotransporter adhesin CbpF. PNAS 122(15):e2418155122; 2025.
[DOI: 10.1073/pnas.2418155122](#)

Seite 12: **Neue Untereinheiten endosomaler Chlorid-transporter erklären neurologische Erkrankungen**
Planells-Cases R., Vorobeva V., Kar S., Schmitt F.W., Schulte U., Schrecker M., Hite R.K., Fakler B., Jentsch T.J. (2025). Endosomal chloride/proton exchangers need inhibitory TMEM9 β -subunits for regulation and prevention of disease-causing overactivity. Nature Comm. 16: 3117
[DOI: 10.1038/s41467-025-58546-3](#)

Schrecker M., Son Y., Planells-Cases R., Kar S., Vorobeva V., Schulte U., Fakler B., Jentsch T.J., Hite R.K. (2025) Structural basis of CIC-3 inhibition by TMEM9 and PtdIns(3,5)P₂. Nature Struct. Mol. Biol. 32: 1972-1979.
[DOI: 10.1038/s41594-025-01617-2](#)

Seite 16: **Zellbrücke gegen Krebs**
Russo, G., Hümpfer, N., Jaentsch N., Restel S., Schmied, C., Hey, F., Lehmann, M., Ewers, H., Haucke, V., Krauss, M. Local PI(4,5) P₂ synthesis by septin-associated PIPKly isoforms controls centralspindlin association with the midbody during cytokinesis. Nat Commun 17, 1482 (2026).
[DOI: 10.1038/s41467-026-69224-3](#)

Seite 18: **Wie Grippeviren ihr Innerstes öffnen**
Mohr, S., Schattenberg, C., Utesch, T., Sawczyc, H., Chevelkov, V., Lange, S., Kozuch, J., Sun, H. and Lange, A. Structural Transition from Closed to Open for the Influenza A M2 Proton Channel as Observed by Proton-Detected Solid-State NMR, Journal of the American Chemical Society, 31 (2025). pp. 27537-27551.
[DOI: 10.1021/jacs.5c05111](#)

Seite 20: Tight Junctions:

Wie die Niere den Calciumfluss steuert

Veen, R.v.d., Bieck, M. Mezouar, N., Haucke, V., Dimke, H., Lehmann, M. Control of renal calcium permeability via a tight junctional claudin switch. PNAS, 122 (49)
DOI: 10.1073/pnas.2512046122

Seite 22: Schwache Bindungen, starke Wirkung

Papagiannoula, A., Vedel, IM., Motzny, K., Tengo, M., Saiti, A., Milles, S. Promiscuous and multivalent interactions between Eps15 and partner protein Dab2 generate a complex interaction network. Nat Commun. 2025 Aug 21;16(1):7783.
DOI: 10.1038/s41467-025-63090-1.

Malady, BT., Papagiannoula, A., Kamatar, A., Sarkar, S., Lebrun, GT., Wang, L., Hayden, CC., Lafer, EM., Owen, DJ., Milles, S., Stachowiak, JC. Of condensates and coats - reciprocal regulation of clathrin assembly and the growth of protein networks. Nat Commun. 2025 Oct 15;16(1):9139.
DOI: 10.1038/s41467-025-64816-x.

Seite 24: Kaliumkanäle – flexible Torwächter der Zelle

Türkaydin, B., Schewe, M., Riel, E. B., Schulz, F., Biedermann, J., Baukrowitz, T., Sun, H. Atomistic mechanism of coupling between cytosolic sensor domain and selectivity filter in TREK K2P channels. Nat. Commun., 2024, 15, 4628,
DOI: 10.1038/s41467-024-48823-y

Aldakul, Y. K., Schewe, M., Diez, C. C., Hwang, S., Baukrowitz, T., Sun, H. Atomistic Mechanism of Non-Canonical Voltage Gating in TREK K2P Channels, Sci. Adv., 2025, 1(32), eadx1680.
DOI: 10.1126/sciadv.adx1680

Seite 28: Karte der Proteine

Zhu, Y., Akkaya, K.C., Ruta, J. Yokoyama, N., Wang, C., Ruwolt, M., Lima, D.B., Lehmann, M., Liu, F. Cross-linked assisted spatial proteomics to map sub-organellar proteomes and membrane protein topologies. Nat Commun 15, 3290 (2024).
DOI: 10.1038/s41467-024-47569-x

Seite 32: Das leuchtende Netzwerk der Cannabinoide

Hentsch, A., Guberman, M., Radetzki, S., Kaushik, S., Huizenga, M., He, Y., Contzen, J., Kuhn, B., Benz, J., Schippers, M., Paul, J., Leibrock, L., Collin, L., Wittwer, M. B., von Kries, J. P., Collin, L., Blaising, J., van der Stelt, M., Lipstein, N., Grether, U., Nazaré, M. A Highly Selective and Versatile Probe Platform for Visualization of Monoacylglycerol Lipase, Angew. Chem. Int. Ed., 2025, e202413405.
DOI: 10.1002/anie.202413405

Hentsch, A., Guberman, M., Radetzki, S., Kaushik, S., Huizenga, M., He, Y., Contzen, J., Kuhn, B., Benz, J., Schippers, M., Paul, J., Leibrock, L., Collin, L., Wittwer, M. B., Topp, A., O'Hara, F., Heer, D., Hochstrasser, R., Blaising, J., von Kries, J. P., Mu, L., van der Stelt, M., Mergenthaler, P., Lipstein, N., Grether, U., Nazaré, M. Highly Specific Miniaturized Fluorescent Monoacylglycerol Lipase Probes Enable Translational Research, J. Am. Chem. Soc., 2025, 147, 10188-10202.
DOI: 10.1021/jacs.4c15223

Seite 34: Neue Phosphatketten: Die verborgene Sprache der Zellsignale entschlüsselt

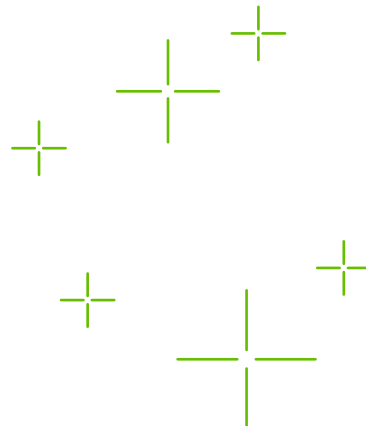
Celik, A., Schöpf, F., Stieger, C.E., Lampe, S., Hanf, B., Morgan, J.A., Ruwolt, M., Liu, F., Hackenberger, C.P.R., Roderer, D., Fiedler, D. Nucleoside diphosphate kinase A (NME1) catalyses its own oligophosphorylation. Nat. Chem. 2025, 17, 1757-1767.
DOI: 10.1038/s41557-025-01915-8

Celik, A., Beyer, I., Fiedler, D. An Uncommon Phosphorylation Mode Regulates the Activity and Protein Interactions of N-Acetylglucosamine Kinase. J. Am. Chem. Soc. 2024, 146 (21), 14807-14815.
DOI: 10.1021/jacs.4c03069

Morgan, J.A., Singh, A., Kurz, L., Nadler, M., Ruwolt, M., Ganguli, S., Sharma, S., Penkert, M., Krause, E., Liu, F., Bhandari, R., Fiedler, D. Extensive protein pyrophosphorylation revealed in human cell lines. Nat. Chem. Biol. 2024, 20, 1305-1316
DOI: 10.1038/s41589-024-01613-5

Seite 36: Proteine auf Durchreise – ein neuer Weg ins Zellinnere

Franke, J., Arafles, J.V., Leis, C.; Hackenberger, C. Intracellular Delivery of Native Proteins by Bio Reversible Arginine Modification (BioRAM) in Amino Groups. Angewandte Chemie (2025), Volume 64, Issue 34.
DOI: 10.1002/anie.202506802



Impressum

HIGHLIGHTS AUS DER FORSCHUNG 2024/2025

bietet Ihnen einen Einblick in die Forschung unseres Instituts. Für weitere Informationen besuchen Sie bitte unsere Website www.leibniz-fmp.de

Herzlichen Dank an alle Kolleg:innen, die zum Gelingen dieser Broschüre beigetragen haben!

Herausgeber

Forschungsverbund Berlin e.V. (FVB)
Rudower Chaussee 17
12489 Berlin
info@fv-berlin.de

Verantwortliches Institut

Leibniz-Forschungsinstitut für
Molekulare Pharmakologie (FMP)
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
info@fmp-berlin.de
Phone: (+49) 30 94 793 103

Gemeinschaftlich Vertretungsberechtigte

FVB: Prof. Dr. Dorothea Fiedler (Vorstandssprecherin),
Martin Böhnke (Geschäftsführer). Geschäftsführender
Direktor FMP: Prof. Dr. Volker Haucke

Vereinsregister

Vereinsregister des Amtsgerichts
Berlin-Charlottenburg
Registernummer VR 12174 B

Umsatzsteueridentifikationsnummer

DE136785011

Konzept

Julia Kirchner

Autorinnen

Julia Kirchner, Wiebke Peters

Wissenschaftliche Beiträge

Johannes Broichhagen, Dorothea Fiedler,
Jonathan Franke, Christian Hackenberger,
Volker Haucke, Thomas Jentsch, Michael Krauss,
Adam Lange, Martin Lehmann, Noa Lipstein,
Fan Liu, Sigrid Milles, Marc Nazaré, Daniel Roderer,
Max Ruwolt, Han Sun

Lektorat

Maria Jäpel, Henning Otto, Sindy Loutrel

Fotografie

S. 09: Noa Lipstein: Kauffmannstudios
S. 10: Daniel Roderer &
S. 20: Martin Lehmann &
S. 23: Sigrid Milles &
S. 32: Marc Nazaré &
S. 37: Christian Hackenberger: Silke Oßwald
S. 13: Thomas Jentsch: Stefan Jentsch
S. 16: Volker Haucke &
S. 37: Edgar Specker: David Ausserhofer
S. 19: Adam Lange: privat
S. 28: Fan Liu: Krzysztof Szafranek
S. 31: Johannes Broichhagen: Matthias Rethmann
S. 33: Nina Louisa Efrém, Machoud Amoussa &
S. 35: Dorothea Fiedler: Julia Kirchner
S. 40: Ralf Schüle: Florian Schuh
S. 42: Katina Lazarow, Martin Neuenschwander:
Florian Schuh

Visualisierungen

Coverbilder, S. 01, 06, 07, 14, 15, 18, 26, 27, 36:
Barth van Rossum

Wissenschaftliche Abbildungen

S. 08: Pia Venneker

Grafik

KRAUT & KONFETTI GmbH & Co. KG, Berlin

Druck

CITYMEDIEN, Wiesbaden

© FMP Berlin, 2026



LEIBNIZ
FORSCHUNGSINSTITUT
FÜR MOLEKULARE
PHARMAKOLOGIE