

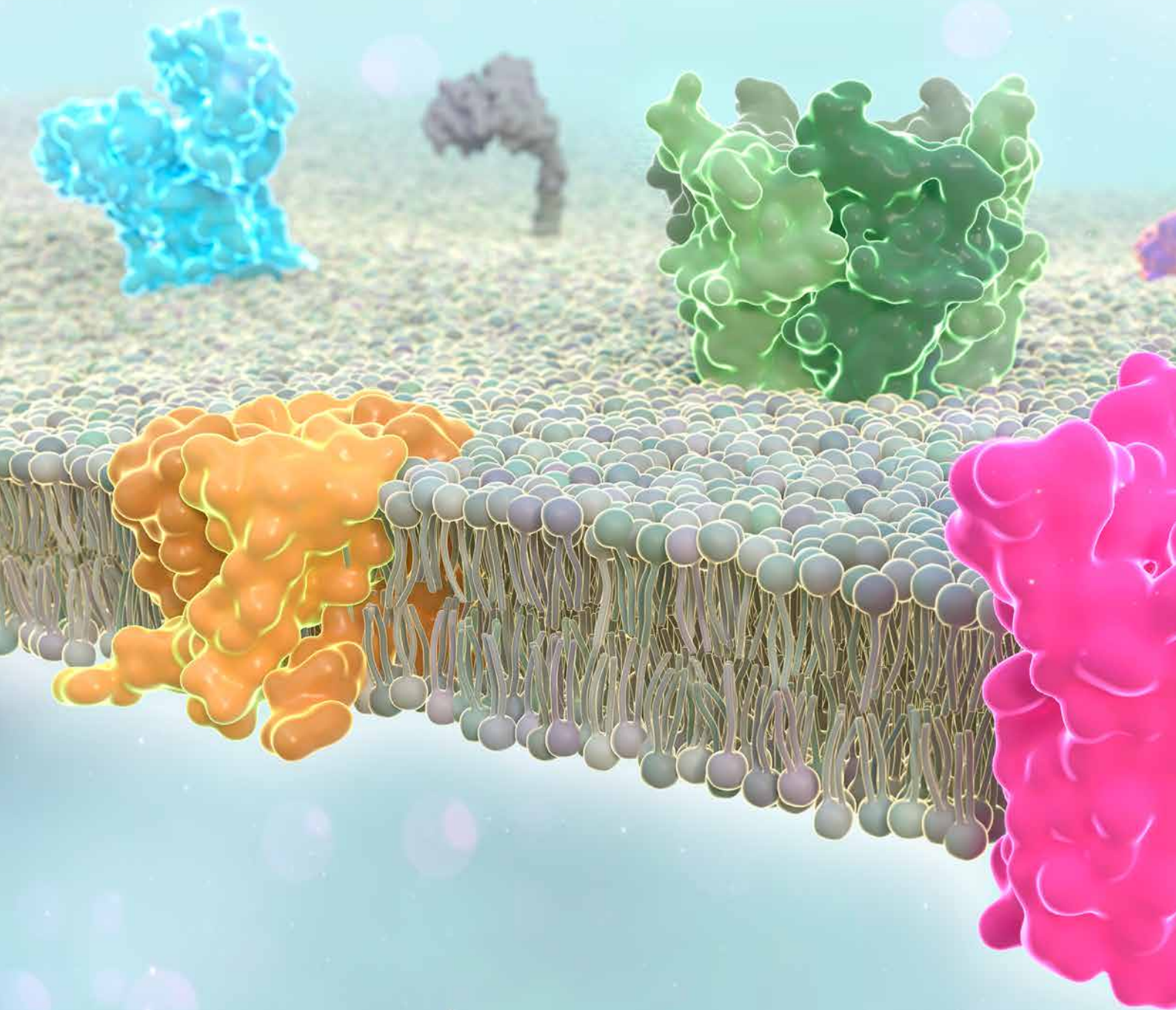
HIGHLIGHTS AUS DER FORSCHUNG



22

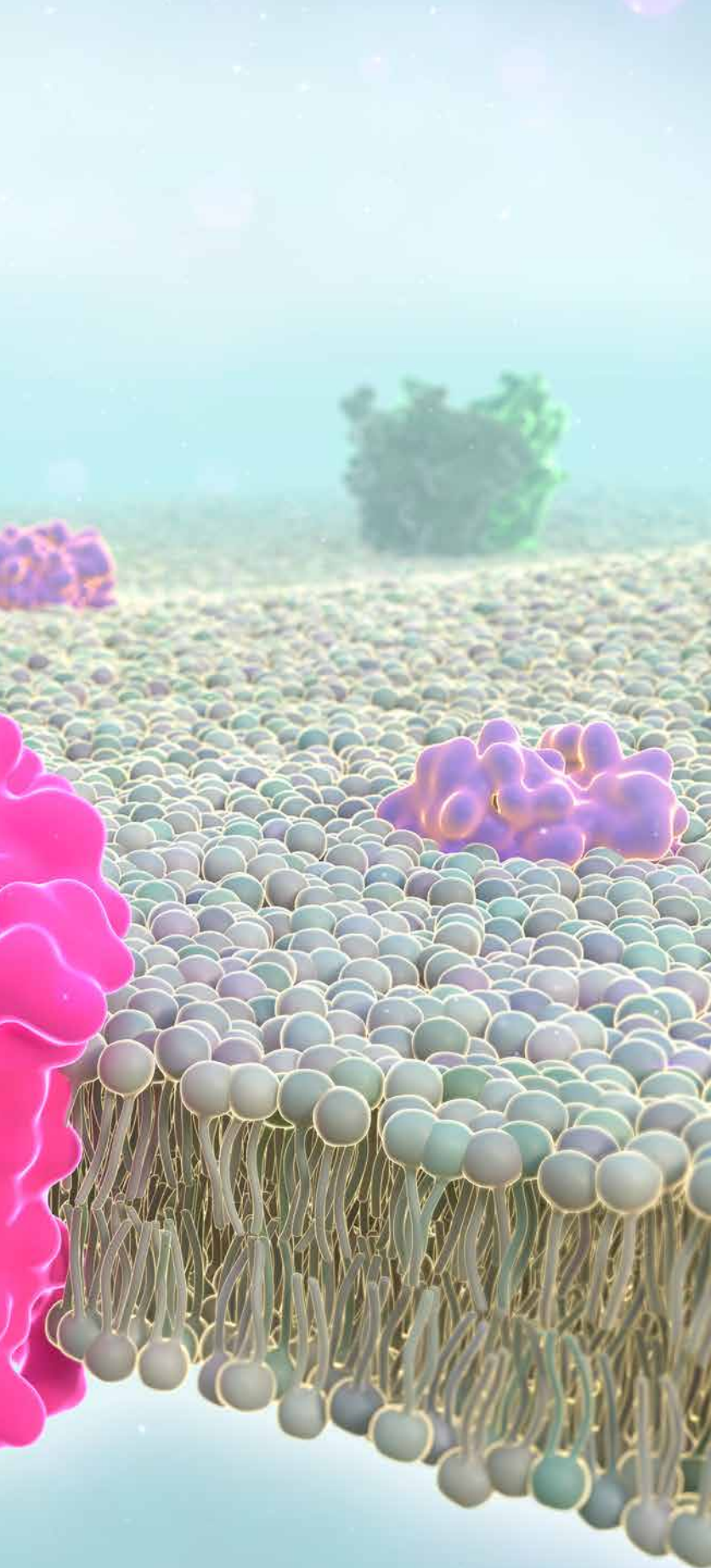
23

LEIBNIZ
FORSCHUNGSINSTITUT
FÜR MOLEKULARE
PHARMAKOLOGIE



Ein Blick in die Welt der Membranproteine: Gelb repräsentiert einen Kaliumkanal, Rosa ein Claudin, Blau eine Natrium-Kalium-Pumpe und Grün einen Ionenkanal. Welche unterschiedlichen Rollen und Funktionen diese Proteine haben, erfahren Sie in dieser Ausgabe.

Bild: Barth van Rossum



Liebe Leser:innen,
in dieser ersten Ausgabe unserer neuen Reihe
„Highlights aus der Forschung“ möchte ich
Ihnen eine Auswahl von aktuellen Projekten
am FMP vorstellen.

Unser Ziel ist es, in einer ansprechenden
und zugänglichen Darstellung zu de-
monstrieren, wie wegweisende interdiszi-
plinäre Forschung am FMP entsteht
und wie diese im Einklang mit Nachhaltig-
keit stehen kann.

Begleiten Sie uns auf einer spannenden Reise
durch unsere wissenschaftlichen Entde-
ckungen. Ich wünsche Ihnen viel Vergnügen
und neue Erkenntnisse beim Lesen.

Herzlich,
Dorothea Fiedler



Prof. Dr. Dorothea Fiedler
leitet als geschäftsführende
Direktorin das FMP.

WORAN FORSCHT DAS FMP?

Was hält uns gesund, was macht uns krank? Wie gelangt ein Medikament an den richtigen Wirkungsort im Körper und erspart den Patient:innen damit Nebenwirkungen? Und wie kann man umgekehrt Viren und Bakterien daran hindern, in die Zellen zu gelangen?

Um diese Fragen zu beantworten, untersuchen Forschende am FMP biochemische Abläufe im Körper und studieren molekulare Ursachen von Krankheiten. Auf der Basis dieser Erkenntnisse können die Wissenschaftler:innen auch gezielt nach Wirkstoffen suchen und entwickeln damit die Grundlage für die Medizin von morgen. Interdisziplinäre Teams aus den Bereichen Biochemie, Chemie, Physik und Medizin arbeiten auf dem Campus Berlin-Buch in einem einzigartigen Arbeitsumfeld zusammen.

INHALT



NEUE THERAPIEANSÄTZE

Warum brauchen wir
ständig neue Medikamente,
Dr. Nazaré?
Seite 05



DEN KÖRPER AUF MOLEKULARER EBENE VERSTEHEN

Moderne Techniken
helfen uns, Krankheiten
zu durchschauen
Seite 07



METHODEN FÜR DIE FORSCHUNG

Ganz schön nachhaltig!

Seite 09

Unaussprechlich, aber erfolg-
versprechend!
Seite 12

Schonendere
Krebsbehandlung
Seite 14

Moleküle hemmen Bildung
von Metastasen
Seite 16

Die tödliche Kraft kleinster
Mengen Gift
Seite 20

Barrieren in unseren
Geweben
Seite 22

Ionen treiben den Verkehr
Seite 24

Krankmachende Enzyme
im Blick
Seite 28

Wo Grundlagenforschung
und Avantgarde-Kunst
aufeinandertreffen
Seite 30

Ein molekularer Farbkasten
Seite 32

FMP in Zahlen
Seite 34

Themen der Arbeitsgruppen
Seite 36

Zur Anwendung im Ohr - Wirkstoffradio
Seite 40

Quellennachweis/Impressum
Seite 42/45

1

Neue Therapieansätze

Wir erforschen neue Substanzen,
um die Medizin von morgen zu entwickeln

THROMBOSEBEHANDLUNG

PI3KC2 α - ein Zungenbrecher, mit dem Potenzial eines Game-Changers in der Thrombosebehandlung. Ein neu entdeckter Hemmstoff ermöglicht neue Therapieansätze. Möglicherweise auch gegen Krebs.

Seite 12

SCHONENDERE KREBSBEHANDLUNG

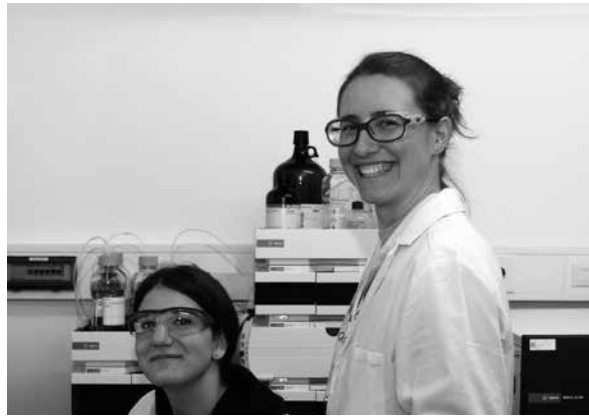
Krebs bekämpfen, Nebenwirkungen reduzieren: Antikörper-Wirkstoff-Konjugate bringen Chemotherapien direkt in den Tumor und schonen so gesunde Zellen. Mit einer neuen Technologie gelingt das jetzt noch sehr viel besser.

Seite 14

MOLEKÜLE HEMMEN BILDUNG VON METASTASEN

Schlafenden Tumorzellen die Orientierung nehmen? Forschende haben eine potenzielle Lösung gefunden, die die Bildung von Metastasen verhindern könnte. Hemmende Moleküle sind der Schlüssel.

Seite 16



Warum brauchen wir ständig neue Medikamente, Dr. Nazaré?

SCHULPRAKTIKANTIN SARAH SCHÜLEIN IM INTERVIEW MIT GRUPPENLEITER DR. MARC NAZARÉ

Nazaré: Neue Medikamente sind aus unterschiedlichen Gründen notwendig, die wichtigsten sind: der medizinische Fortschritt, Nebenwirkungen reduzieren und der stetige Kampf gegen Resistenzen.

Schülein: Würden Sie bitte zunächst etwas mehr zum medizinischen Fortschritt sagen?

Nazaré: Natürlich. Medizinischer Fortschritt bezieht sich auf die ständige Weiterentwicklung und Verbesserung von Technologien, Verfahren und Wissen in der Medizin. Durch neue Erkenntnisse aus zum Beispiel dem Bereich der Pharmakologie oder der Zellbiologie werden neue Zielproteine beschrieben, wodurch im nächsten Schritt neue Ansätze für Therapien und neue Medikamente möglich werden.

Schülein: Und wie hängen Nebenwirkungen mit der Notwendigkeit neuer Medikamente zusammen?

Nazaré: Ziel der Forschung ist es, die Sicherheit und Verträglichkeit eines Medikaments zu verbessern. Jedes Medikament kann Nebenwirkungen haben. Durch Forschung und Entwicklung versuchen wir, neue effizientere Medikamente zu entwickeln, die weniger Nebenwirkungen haben oder deren Nebenwirkungen besser zu handhaben sind. Neue Medikamente können auch helfen, wenn erkrankte Personen allergisch auf ein Medikament reagieren oder kaum auf die bestimmte Therapie ansprechen.

Schülein: Sie haben auch Resistenzen erwähnt. Könnten Sie das weiter ausführen?

Nazaré: Ja, Resistenzen bei antibakteriellen und antiviralen Medikamenten sind weltweit ein besonders dringendes Problem. Bakterien und Viren können mit der Zeit resistent gegen Medikamente werden, das heißt, die Substanzen in den Medikamenten sind nicht mehr wirksam gegen sie. Dies ist ein natürlicher Evolutionsprozess, der jedoch durch den übermäßigen und unsachgemäßen Gebrauch besonders von Antibiotika beschleunigt werden kann. Daher ist die Entwicklung von neuen Antibiotika ein Wettlauf mit der Zeit.



Dr. Marc Nazaré, leitet die Forschungsgruppe Medizinalchemie.



Sarah Schülein (links), während ihres Praktikums am FMP mit Doktorandin Victoria Zeitz (rechts).

2



Den Körper auf molekularer Ebene verstehen

Was hält den Körper gesund, was macht ihn krank?

DIE TÖDLICHE KRAFT KLEINSTER MENGEN GIFT

Unglaublich, aber wahr: Bestimmte Bakterien erstellen Giftspritzen, um Zellen mit ihren Giften abzutöten. Das Prinzip ist so clever, dass Forschende es nun für die Behandlung von Infektionen nutzen wollen.

Seite 20

BARRIEREN IM GEWEBE

Du musst draußen warten: Tight Junctions schirmen unsere Zellen vor unerwünschten Besuchern ab. Forschende wissen jetzt, wie sich diese Barrieren organisieren. Ein erster Schritt, um einmal therapeutisch einzugreifen, wenn die Türsteher ihren Dienst versagen.

Seite 22

ÜBERRASCHENDE EINBLICKE IN DAS TUMORWACHSTUM

Eigentlich soll er dabei helfen, das Salz „Chlorid“ in Körperzellen hinein und wieder hinaus zu transportieren. Doch neuerdings wird der Chloridkanal ASOR verdächtigt, auch das Tumorwachstum zu fördern. Nun steht der kleine Ionenkanal unter „besonderer Beobachtung.“

Seite 24

Moderne Techniken ermöglichen neue Erkenntnisse über das Entstehen von Krankheiten

INTERVIEW MIT PROF. DR. FAN LIU UND DR. SIGRID MILLES

Wie nutzt das FMP neue Techniken wie NMR und Massenspektrometrie, um neue Erkenntnisse über das Entstehen von Krankheiten zu gewinnen?

Milles: NMR, kurz für Kernspinresonanzspektroskopie, und Einzelmolekülfluoreszenzspektroskopie sind beide unglaublich mächtige Werkzeuge in der biomedizinischen Forschung. Sie ermöglichen uns, die molekularen und atomaren Details von biologischen Proben zu untersuchen. Mit der NMR-Spektroskopie können wir die Struktur und Dynamik von Proteinen, Nukleinsäuren und anderen biologischen Molekülen im Detail studieren. Dies ist besonders nützlich bei Krankheiten, die durch fehlerhafte oder veränderte Strukturen dieser Moleküle verursacht werden, wie z.B. genetische Erkrankungen oder Krebs.

Liu: Mit Hilfe der Massenspektrometrie erforschen wir hingegen die Massen und chemischen Zusammensetzungen von Molekülen in einer Probe. Sie wird zum Beispiel in der Proteomik eingesetzt, wo sie hilft, Unterschiede zwischen der Zusammensetzung der Proteine bei gesunden und kranken Proben zu identifizieren. Daraus können später sogenannte Biomarker entwickelt werden.



Prof. Dr. Fan Liu Leiterin der Forschungseinheit Massenspektrometrie.



Dr. Sigrid Milles leitet die Forschungsgruppe Integrative Strukturdynamik.

Das klingt sehr spannend. Gibt es ein Beispiel für eine Krankheit, bei der diese Techniken besonders hilfreich waren?

Milles: Einige Beispiele, nehmen wir zum Beispiel die Infektion durch das Masernvirus. NMR- und Fluoreszenzspektroskopie haben es ermöglicht, zu identifizieren, wie das Masernvirus sein Genom verpackt. NMR-Spektroskopie hat außerdem die Entdeckung einer dynamischen Interaktion zwischen zwei viralen Proteinen ermöglicht, die für die Vermehrung des Virus entscheidend ist.

Liu: Mit der Massenspektrometrie können wir hingegen die Zusammensetzung von Krankheitserregern wie zum Beispiel Viren studieren. Das kann uns Hinweise darauf geben, welche Proteine gute Angriffspunkte für antivirale Therapeutika sein können.

Und welche Möglichkeiten sehen Sie für diese Techniken in der Zukunft?

Milles: Die Zukunft ist sehr vielversprechend. Wir können erwarten, dass die Auflösung und Empfindlichkeit dieser Techniken weiter verbessert wird, was uns noch detailliertere Einblicke in die Molekularbiologie von Krankheiten ermöglicht. In diesem Zusammenhang freuen wir uns auf das neue NMR-Spektrometer mit dem sehr hohen Magnetfeld von 28.2 Tesla, das demnächst auf unserem Campus installiert wird, und mit dem wir besonders große und dynamische Proteine hochaufgelöst untersuchen können. Dies wird uns nicht nur helfen, Krankheiten besser zu verstehen, sondern wird auch ganz neue Einblicke in fundamentale biomedizinische Prozesse ermöglichen.

Die Fragen stellte Silke Oßwald



3

Neue Methoden für die Forschung

Mit raffinierten neuen Techniken
erweitern wir unsere Technologieplattformen
und damit unser Wissen

KRANKMACHENDE ENZYME IM BLICK

Ein Enzym ist an so verschiedenen Krankheiten wie Parkinson, Malaria und Krebs beteiligt, aber mit gängigen Methoden nur schwer zu untersuchen? Kein Problem, wenn man Spezialisten für Festkörper-NMR-Spektroskopie und Molekulardynamiksimulationen im Haus hat.

Seite 28

GRUNDLAGENFORSCHUNG MEETS AVANTGARDE-KUNST

Signalmoleküle sagen an, was in welcher Zelle passieren soll. Damit die kommunikationsfreudigen Moleküle nicht übermütig werden, wird ihr Stoffwechsel streng reguliert. Was genau dabei passiert, können Forschende jetzt mit einem neuen Werkzeug untersuchen. Es kombiniert zwei innovative Bildgebungsmethoden.

Seite 30

EIN MOLEKULARER FARBKASTEN

Auch wenn es längst GLP1R-Agonisten gegen Diabetes und Übergewicht gibt: Viele Fragen zum „Glucagon-like Peptide-1 Rezeptor“ sind noch offen. Neue Techniken enthüllen bisher verborgene Details über diesen krankheitsrelevanten Rezeptor. Dabei geht es mit einer Genschere und vielen bunten Farben zur Sache.

Seite 32

Ganz schön nachhaltig!

TEXT VON DR. AGATA WITKOWSKA UND SILKE OSSWALD



Vor vier Jahren entstand am FMP etwas Besonderes: Eine Gruppe engagierter junger Forscher rief eine Initiative ins Leben, deren Mission es ist, eine Kultur der Nachhaltigkeit zu fördern und umweltfreundliche Praktiken in Laboren einzuführen. Im Jahr 2021 wurde das Labor von Prof. Volker Haucke von der gemeinnützigen Organisation My Green Lab als erstes „grünes Labor“ in Deutschland zertifiziert. Aber was bedeutet es, ein „grünes Labor“ zu sein?

In Anbetracht dessen, dass die biomedizinische Forschung jährlich für 5,5 Millionen Tonnen Plastikmüll verantwortlich ist [1] und sie im Durchschnitt 3- bis 5-mal mehr Energie als in den Büros verbraucht [2], besteht ein dringender Bedarf an nachhaltigen Praktiken. Unser Ziel ist es, das Bewusstsein für diese Herausforderung zu schärfen und nachhaltige Lösungen zu fördern. Um dies zu erreichen, haben wir eine Reihe von Schritten unternommen. Einer der ersten war es, ein nachhaltiges Bewusstsein in unserem Team durch Bildung und Training zu schaffen. Viele kleine Veränderungen wie das Ausschalten des Lichts und anderer Geräte, wenn sie nicht in Gebrauch sind, die Reduzierung des Wasserverbrauchs oder bewusster Konsumententscheidungen, haben am Ende einen bedeutenden Einfluss auf den Verbrauch. Zusätzlich haben wir ein effizientes Abfalltrennsystem eingeführt und die Temperatur des Ultratiefkühlschranks erhöht, um Energie zu sparen. Eine Erhöhung der Temperatur um nur 10 Grad Celcius von -80 °C auf -70 °C kann den Energieverbrauch um 30 bis 40 Prozent reduzieren. Darüber hinaus haben wir die Prinzipien der 3Rs der Nachhaltigkeit weitgehend umgesetzt: Reduzieren, Wiederverwenden (Re-use) und Recyceln, um Laborabfälle zu minimieren. Wann immer möglich, verwenden

wir nun Glasgeräte und versuchen, den Gebrauch von Einwegplastik zu begrenzen, Kunststoffe wiederverzuwenden oder an den Rücknahmeprogrammen der Hersteller teilzunehmen. Unsere Bemühungen haben sich ausgezahlt: Bis Juli 2023 wurden bereits vier Labore am FMP von „My Green Lab“ zertifiziert – darunter das Fiedler-Labor, das Hackenberger-Labor, das Haucke-Labor (erneut zertifiziert in 2023) und das Broichhagen-Labor. Darüber hinaus haben sich mehrere Mitglieder der Initiative an verschiedenen Outreach-Aktivitäten beteiligt, um die nachhaltige Kultur in Forschungsgruppen in ganz Europa zu fördern.



↑ Die Wissenschaftlerin Dr. Agata Witkowska ist von Anfang an Teil der Green Initiative.

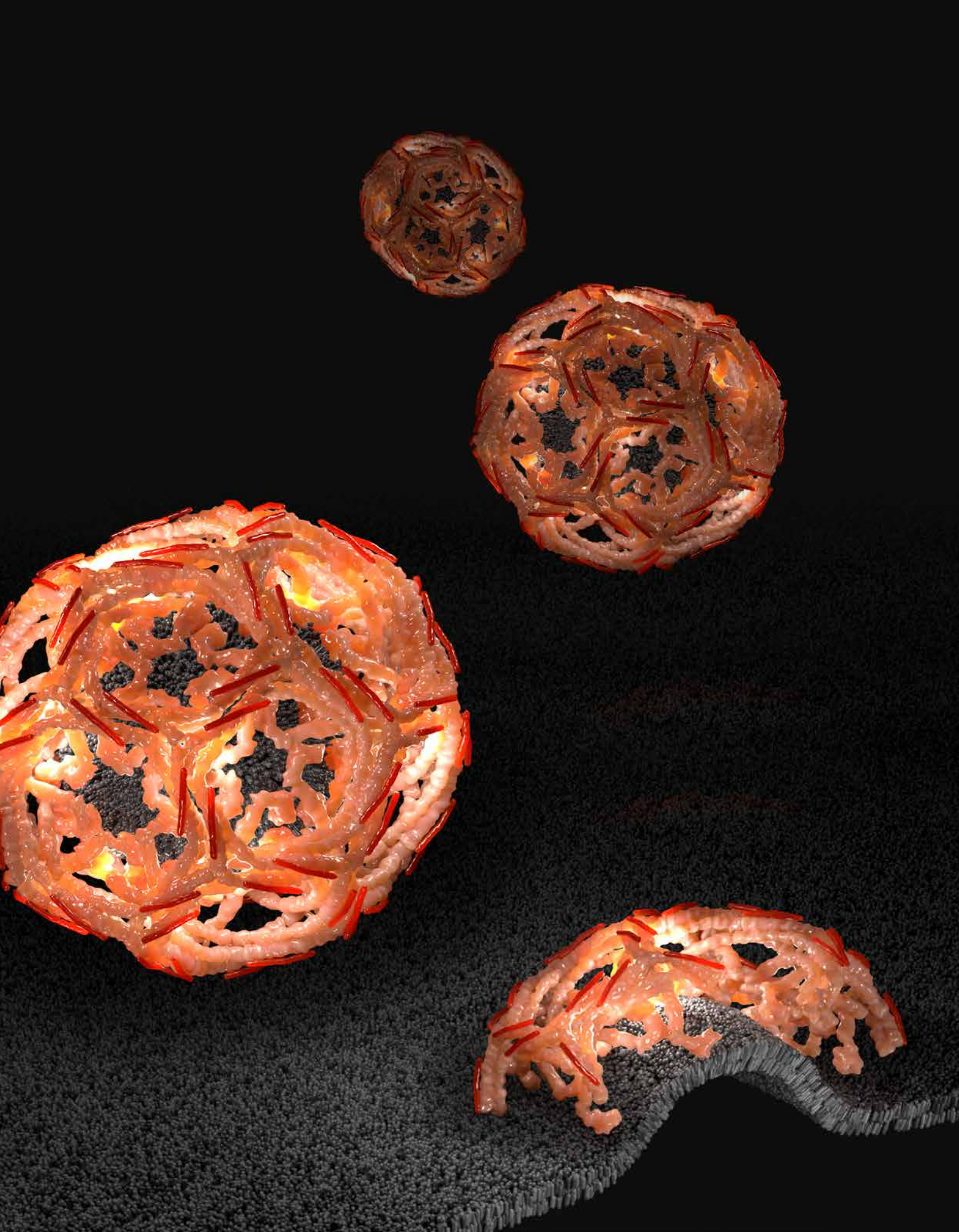
1

Das Bild zeigt Vesikel, in denen Zellen Substanzen über ihre Zellmembranen aufnehmen (Endozytose). Bei der Entwicklung von Medikamenten kann dieser Prozess ausgenutzt werden, um die zielgerichtete Abgabe von Wirkstoffen in bestimmte Zelltypen oder Gewebe zu ermöglichen.

Der neu gefundene Wirkstoff PITCOIN hat Effekte auf die Membranstruktur von Thrombozyten (Blutbestandteile). Welche genau erfahren Sie auf der nächsten Seite.

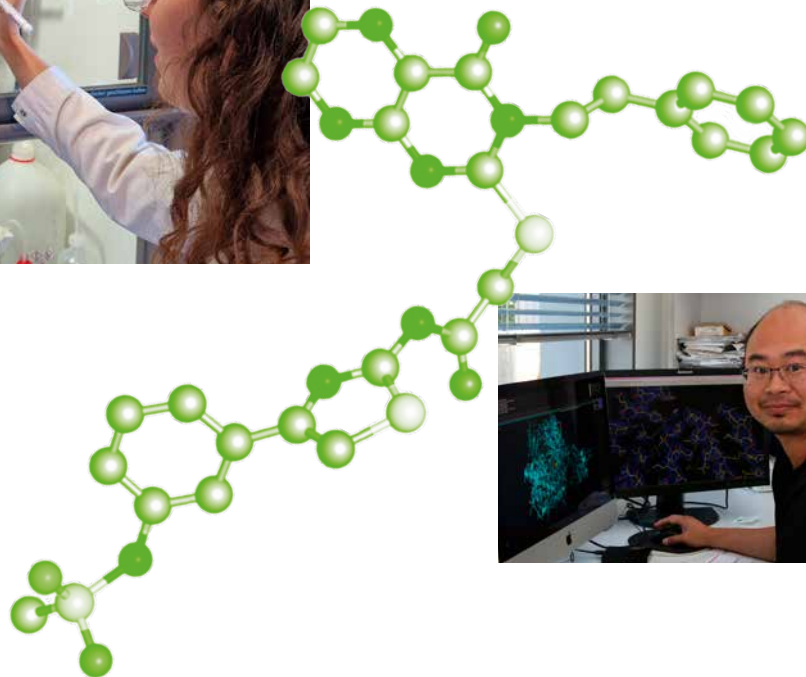
Bild: Barth van Rossum

NEUE THERAPIEANSÄTZE



Unaussprechlich, aber erfolgversprechend!

PI3KC2 α – ein komplizierter Name für einen neuen Therapieansatz in der Thrombosebehandlung. Erfolgversprechend könnte der Ansatz auch für die Krebsbehandlung sein.



↑ Marta Diceglie und Dr. Davide Cirillo arbeiten in der Arbeitsgruppe Medizinalchemie von Marc Nazaré. Hier wurde PITCOIN optimiert. Ausgehend von der ersten Treffersubstanz hat die Gruppe die PITCOINs durch chemische Optimierung, d.h. dem Design von über 150 Derivaten und deren Profilierung, erhalten.

↑ Dr. Wen-Ting Lo erforscht seit mehreren Jahren die Kinase PI3KC2 α .



Prof Dr. Volker Haucke leitet die Forschungseinheit Molekulare Pharmakologie und Zellbiologie. Er ist zudem Direktor am FMP.

„Es ist die jahrelange, beständige Arbeit in der Grundlagenforschung, die schließlich den Weg für Innovationen ebnet. Dieses Projekt ist dafür ein gutes Beispiel.“



Dr. Jens von Kries leitet die Screening-Unit. In einem Screening wurde die Treffersubstanz PITCOIN gefunden, deren chemische Struktur dargestellt ist.

Thrombosen wie Venenthrombosen und Lungenembolien, die jährlich bei etwa 1 von 1.000 Erwachsenen auftreten, sind eine Gefahr für die menschliche Gesundheit, insbesondere im Alter. Um den Blutgerinnseln entgegenzuwirken, nehmen Patient:innen blutverdünnende Medikamente ein, die jedoch schwere Nebenwirkungen wie Blutungen verursachen können.

Es ist bekannt, dass die Lipidkinase PI3KC2 α die Blutgerinnung maßgeblich beeinflusst, da sie die Funktion der Blutplättchen reguliert, die wiederum für die Auslösung der Blutgerinnung von zentraler Bedeutung sind. Die Kinase mit dem schwer auszusprechenden Namen PI3KC2 α ist daher ein geeignetes Ziel für die Entwicklung neuer antithrombotischer Arzneimittel. FMP-Forschende haben dieses „Target“ schon seit längerer Zeit im Blick und

intensiv dessen Struktur erforscht. Nun ist es ihnen erstmals gelungen, PI3KC2 α -Inhibitoren (Hemmstoffe) zu entwickeln und zu charakterisieren.

Durch intensive Suche in der Screening-Unit und umfangreiche chemische Optimierungsstudien konnten die Forschenden einen Wirkstoff dingfest machen, der besonders gut an PI3KC2 α bindet: PITCOIN3 zeigt eine besonders markante Selektivität für PI3KC2 α und beeinträchtigt nachweislich den Umbau der Thrombozytenmembran und die Thrombusbildung. „Die antithrombotische Wirkung der PITCOIN-Inhibitoren wirkt der Thrombose über Effekte auf die interne Membranstruktur der Thrombozyten entgegen und nicht durch die Blockierung ihrer Aktivierung, wodurch sich ein verbessertes therapeutisches Fenster öffnet“, erläutert Prof. Volker Haucke die Ergebnisse.

Die neuen PITCOIN-Inhibitoren sind ein vielversprechendes neues Konzept für die Entwicklung verwandter Wirkstoffkandidaten. Darüber hinaus könnten die PITCOINs auch wichtige Werkzeuge sein, die anderen Forschern helfen, unbekannte Funktionen von PI3KC2 α zu untersuchen und aufzudecken.

Die wichtigste Nachricht aber ist, dass die vorgestellten Ergebnisse neue Möglichkeiten für die Behandlung von Thrombose eröffnen könnten, wie die beteiligten Forscher glauben. Mehr noch: Im Labor konnten PITCOINs auch die Migration von Brustkrebszellen beeinträchtigen. Möglicherweise ist dieser Wirkstoff also auch für die Krebstherapie ein erfolgversprechender Kandidat.

▶ VIDEO

Science Clip:
The Molecule that Loved Me





Schonendere Krebsbehandlung

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate gelten als eine neue Generation von Biopharmazeutika, die Wirkstoffe gezielt dorthin transportieren, wo sie für die Bekämpfung von Krankheiten gebraucht werden. Mit einer am FMP neu entwickelten Technologie für die Krebstherapie gelangen mehr Wirkstoffe direkt in die Tumorzellen - bei weniger Nebenwirkungen. Eine Chemotherapie wird dadurch effizienter und verträglicher.

- ↑ Weniger Nebenwirkungen durch zielgenaue molekulare Transporter. Hier dargestellt durch die pinkfarbenen Reifen.

Während der Behandlung von Krebserkrankungen mit klassischer Chemotherapie werden auch gesunde Zellen in Mitleidenschaft gezogen. Um die oft starken Nebenwirkungen zu verringern, entwickelt das FMP gemeinsam mit der Firma Tubulis eine neue Generation von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten. Die Stärke dieser Medikamentenklasse liegt in der Kombination aus der Zielgenauigkeit, mit der der Antikörper die Tumorzelle erfasst und der hohen Potenz, mit der die adressierte Zelle durch das verknüpfte Chemotherapeutikum bekämpft wird. Dies geschieht, indem der Antikörper spezifische Oberflächenproteine auf Krebszellen erkennt und mitsamt dem Wirkstoff direkt in die Tumorzelle gelangt. So ist es möglich, hoch potente Zellgifte direkt in die Krebszellen zu schleusen, wo sie ihre toxische Wirkung entfalten können. Gesunde Zellen und Organe bleiben verschont.

Um zu erreichen, dass die anvisierten Krebszellen effektiv abgetötet werden, muss jeder Antikörper möglichst viele Wirkstoffe in die Zelle liefern. Deswegen besteht ein Ziel in der Entwicklung von neuen Antikörper-Wirkstoff Konjugaten darin, die Anzahl an Wirkstoffen pro Antikörper zu erhöhen. Ein Problem, das hier auftritt, ist, dass gängige und effiziente Wirkstoffe, die sich gut für Antikörper-Konjugate eignen, oft Moleküle mit größeren hydrophoben (wasserabweisenden) Strukturen sind. Diese, in wässrigen Systemen schlecht löslichen Strukturen, können nun dazu führen, dass die Antikörper-Wirkstoff-Konjugate im Blut aggregieren, das heißt zusammenkleben, und deswegen schnell aus dem Blutkreislauf ausgeschleust werden und so ihr Ziel, den Tumor, oft nicht erreichen.

Eine smarte Lösung für das Problem konnte das Team um Christian Hackenberger entwickeln: Durch wasserlösliche Anker können hydrophobe Wirkstoffe nun einfach mit dem Antikörper verknüpft werden. Bildlich gesprochen wird den Wirkstoffen somit eine Wasser liebende, auf Polyethylen-Glykol-Ketten basierende „Schwimmhilfe“ mitgegeben.

Auf diese Weise sind die Konjugate besser wasserlöslich und zirkulieren länger im Körper, so dass sie mit einer hohen Treffgenauigkeit zum Tumor gelangen, um dort ihre tödliche Fracht freizusetzen. Die neue Technologie wird in Zukunft dazu beitragen, neue Antikörper-Wirkstoff-Konjugate zu konstruieren und auf den Markt zu bringen, die eine effiziente und dadurch verträgliche Krebstherapie ermöglichen.



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.

Ein großer Erfolg der Gruppe war die Ausgründung der Firma Tubulis.



Die Firma Tubulis wurde 2019 aus dem FMP und der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München ausgegründet.

Moleküle hemmen Bildung von Metastasen

Krebszellen in den Blutbahnen stellen eine erhebliche Herausforderung in der Krebstherapie dar. Das FMP-Spinoff PROSION Therapeutics konzentriert sich auf diese Herausforderung und entwickelt eine neue Methode, um die Wanderung dieser Zellen zu hemmen.



Krebs ist eine tückische Erkrankung, die selbst nach scheinbar vollständiger Entfernung des Tumors zurückkehren kann, da oftmals schlafende Krebszellen in den Blutbahnen verbleiben. Forscher am FMP haben eine neue Methode entwickelt, um diese gefährlichen Krebszellen an ihrer Wanderschaft zu hindern und so die Bildung von Metastasen zu verhindern.

Angriffspunkt sind die Proteine der Ena/VASP-Familie, die bei der Bewegung und Formänderung von Zellen eine wichtige Rolle spielen und in besonders invasiven Krebszellen stark überexprimiert sind. Durch gezielte Hemmstoffe (Inhibitoren) soll die Bewegungsfähigkeit der Krebszellen eingeschränkt und so ihre Metastasierung verhindert werden.

Das Forscherteam hatte bereits 2015 ein Molekül entwickelt, das an die Proteinfamilie Ena/VASP bindet, aber noch nicht wirksam genug war. Nach weiterer chemischer Modifikation wurde nun ein Set von Molekülen erfolgreich so verändert, dass sie in geringeren Mengen einen Effekt im Organismus erreichen. Experimente zeigten, dass Krebszellen, die mit den Substanzen behandelt wurden, ihre Fähigkeit, entlang von Lockstoffen zu wandern, verloren.

↑ Dr. Matthias Müller und Juliana Rojas Pión im biochemischen Labor am ProSION-Standort Berlin.



Tests an Zebrafisch-Embryonen, in denen Brustkrebszellen implantiert wurden, bestätigten die Wirksamkeit der Methode auch in lebenden Organismen. Wurden die Fische in einer Lösung mit den modifizierten Molekülen gehalten, verringerte sich die Anzahl der metastasierenden Krebszellen signifikant.

Anschließende Mausstudien konnten das pharmakologische Potenzial weiter untermauern: Untersuchungen in Modellen für Triple-negativen Brustkrebs und Pankreaskrebs zeigten, dass die Inhibitorbehandlung eine signifikante Hemmung auf das Krebsgeschehen ausübt.

Die Forscher sind zuversichtlich, dass diese Ergebnisse den Weg für neue Therapien ebnen könnten, die parallel zu Chemotherapien die Metastasierung verhindern oder verlangsamen. Als nächstes sollen die pharmakologischen Eigenschaften der Moleküle weiter optimiert werden, um maximale Wirksamkeit bei minimaler Toxizität zu erreichen. Trotz der noch vor ihnen liegenden Herausforderungen stellt diese Entwicklung einen wichtigen ersten Schritt in Richtung einer potenziellen neuen Krebstherapie dar.

↑ Wollen schlafenden Tumorzellen das Handwerk legen. Treffen des PROSION-Teams am Kölner Standort.

! PROSION ist ein Biotech Startup von FMP und der Universität zu Köln.

2

**DEN KÖRPER AUF
MOLEKULARER
EBENE VERSTEHEN**



Das Bild zeigt eine farbliche Visualisierung verschiedener Bakterienformen. Bakterielle Tc-Toxine sind extrem giftig. Lesen Sie weiter auf der nächsten Seite.

Bild: Barth van Rossum

Die tödliche Kraft kleinster Mengen Gift

Bakterien sind Meister der Manipulation, spielen mit unseren Zellen und verursachen Chaos im Körper. Forscher des FMP haben den Mechanismus bakterieller Tc-Toxine entschlüsselt und zeigen, wie sie das Skelett unserer Zellen, das Zytoskelett, angreifen.



Dr. Daniel Roderer leitet die Forschungsgruppe Struktur und Mechanismus mikrobiell bedingter Krankheiten.

„Mit Hilfe der Kryo-Elektronenmikroskopie und der Einzelpartikelanalyse bestimmen wir die Strukturen von Proteinkomplexen, die die Interaktion zwischen Wirt und Mikrobiom erleichtern, was eine Voraussetzung für die strukturbasierte Entwicklung personalisierter Medikamente ist.“



Prof. Dr. Hartmut Oschkinat leitet die Forschungseinheit NMR- unterstützte Strukturbioogie.

„Lange Zeit ist uns ein vollständiges Bild des Vergiftungsprozesses verwehrt geblieben. Jetzt kennen wir den Wirkmechanismus der Tc-Toxine und können sagen: Die Natur hat ganze Arbeit geleistet.“

Viele Bakterien produzieren tödliche Toxine, von welchen selbst wenige Tausendstel Milligramm einen lebenden Organismus töten können. Beispiele dafür sind Anthrax-Toxin und Tc-Toxine, welche in einem komplizierten Prozess, der aus verschiedenen Schritten besteht, toxische Enzyme in Zellen anderer Organismen einschleusen. Der Vergiftungsprozess durch Tc-Toxine, die in vielen Bakterien produziert werden, kann Insekten und Menschen schädigen.

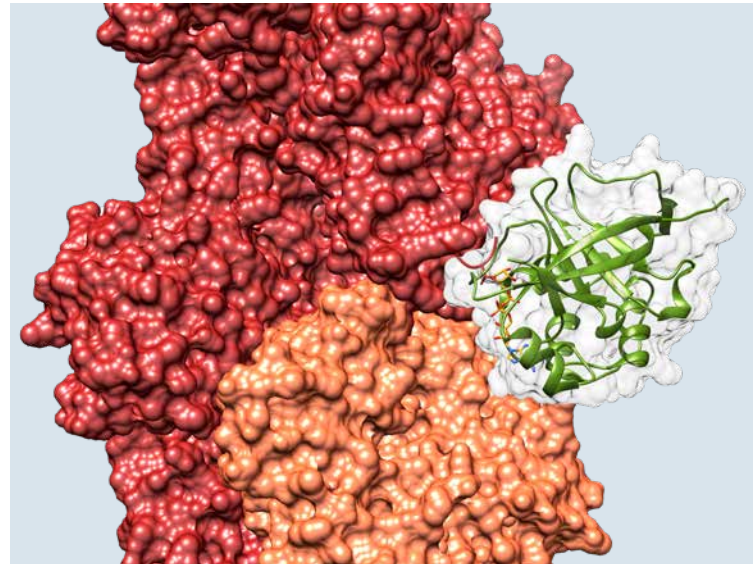
Forschende vom FMP, zusammen mit Kolleg:innen vom Max Planck Institut für molekulare Physiologie in Dortmund, haben nun mehr über die Art und Weise gelernt, wie die Gifte der Tc-Toxine wirken. Zuerst einmal wollten sie wissen, wie die Toxine aufgebaut sind und konnten deren Struktur und Transportmechanismus mit Hilfe von zwei Techniken, der Kryo-Elektronenmikroskopie (Kryo-EM) und der Kernspinresonanz (NMR) darstellen. Während bei der Kryo-EM hochaufgelöste Bilder von gefrorenen Proben analysiert werden, nutzt die NMR sehr starke Magnetfelder, um atomgenaue Erkenntnisse über die Molekülstrukturen zu liefern. Dafür besitzt das FMP eine spezialisierte Einrichtung mit starken Magneten, die mehr als 300.000-mal stärker als das Erdmagnetfeld sind.

Bei ihren Untersuchungen fanden die Forschenden heraus, dass Tc-Toxine schrittweise agieren. Zuerst arbeiten mehrere Untereinheiten des Komplexes zusammen und befördern das giftige Molekül an sein Ziel, also die Zelle. Die schützende Zellmembran wird mit einer Art molekularen Spritze durchdrungen und das Gift, also das toxische Enzym, injiziert. Bei dem geschilderten Prozess macht das eigentliche Gift nur 2 Prozent des gesamten Tc-Toxins aus – die Bakterien wenden also deutlich mehr Aufwand für die Spritzenherstellung als für die Giftproduktion auf. Am Ziel angekommen, sorgt das Toxin dann für den Kollaps des Zellskeletts.

Im Gegensatz zum menschlichen (Knochen-) Skelett müssen Zellen flexibel auf ihre Umgebung reagieren können. Das Zellskelet ist daher nicht mit menschlichen Knochen vergleichbar, sondern eher mit flexiblen Stahlseilen, die je nach Situation an- und abgebaut werden können. Ein wichtiges Molekül, das solche seilartigen Filamente aufbaut, ist Aktin. Und bei genau diesem setzt das injizierte Gift an: Es verändert das Molekül mithilfe einer chemischen Reaktion so, dass der Abbau der Filamente nicht mehr reibungslos funktioniert. Da das Zellskelett unkontrolliert immer weiter aufgebaut wird, stirbt die Zelle an der unregulierten Expansion der Aktinfilamente, welche schließlich zu deren Aggregation führt.

Die für diese Forschungsarbeit genutzten Methoden, Kryo-EM und NMR, ergänzten sich: Während die mittels Elektronenmikroskopie aufgenommenen Bilder ein detailliertes Bild des gesamten Tc-Toxins und der Aktinfilamente lieferte, konnte die NMR Erkenntnisse über das kleine Giftmolekül und seine Wirkung liefern.

Auch in Zukunft planen die Forschenden mit diesem Projekt fortzufahren. Aktuelle Ergebnisse zeigen, dass das Gift innerhalb des Tc-Toxins ausgetauscht werden kann, ohne seine Funktion zu beeinträchtigen. Dies ermöglicht die Injektion anderer Moleküle und bietet Perspektiven zur gezielten Therapie von Infektionen.



↑ Das Toxin des Toxin-Komplexes (grün) bindet an Aktin (rot/orange). An der Kontaktstelle findet die chemische Reaktion statt, welche Aktin dauerhaft verändert und damit das Zellskelett beschädigt.

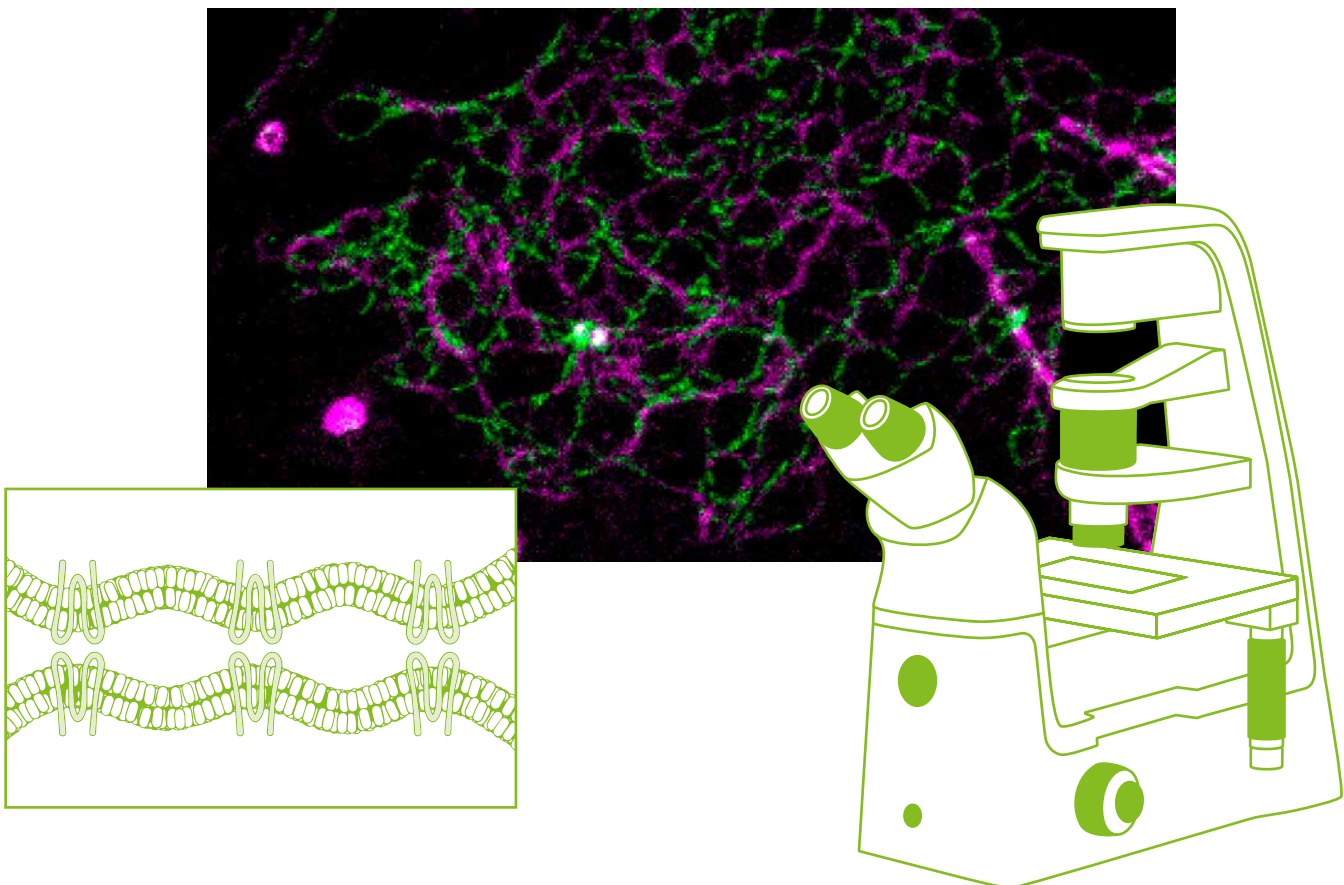
 PODCAST

WSR058 Die dunkle Seite des Mikrobioms & Cryo-Elektronenmikroskopie-Interview mit Dr. Daniel Roderer



Barrieren in unseren Geweben

Es ist ein bisschen wie bei einem VIP-Club:
Die Tight Junctions entscheiden, was in unseren Körper hineindarf.
Forschende haben nun ihren Türsteher-Code entschlüsselt.
Schauen wir hinter die Samtvorhänge!



↑ Wie Reißverschlüsse schließen sich Claudine ineinander, um die Zwischenräume zwischen den Zellen abzudichten. Es gibt fünf verschiedene Organisationsprinzipien, wie sich die 26 Proteine mischen, aber auch wieder entmischen.

↑ Nur das Nötige durchlassen, ansonsten eine dichte Barriere bilden: Die STED Mikroskopie zeigt erstmals die Nano-Organisation von Tight-Junctions Claudinen an.



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

Tight Junctions (TJ) spielen eine entscheidende Rolle in unserem Körper. Sie funktionieren wie hochspezialisierte Türsteher, die selektiv das durchlassen, was hineindarf, und gleichzeitig das Innere unseres Körpers vor Bakterien und deren Toxinen schützen. Diese biologischen Barrieren bestehen aus 26 Proteinen namens Claudine. Sie finden sich überall dort, wo verschiedene Zellen und Gewebe aufeinander treffen, zum Beispiel in unseren Organen. Claudine können sich auf unterschiedliche Weise zusammenschließen und je nach Zelle und Gewebe verschiedene Barrieren bilden. Allerdings war bisher unklar, wie sie das genau tun.

Dieses Rätsel konnte ein Forscherteam vom FMP lösen. Mit Hilfe der höchstauflösenden STED Fluoreszenzmikroskopie (STED = Stimulated Emission Depletion) eine Technologie mit deutlich höherer Auflösung als die bisherige Fluoreszenzmikroskopie - war es möglich, die genaue Struktur und Organisation der Claudine im Nanometerbereich zu untersuchen.

Die Ergebnisse dieser Studie sind aufschlussreich, denn sie zeigen, dass Claudine wie Reißverschlüsse ineinander schließen, um die Zwischenräume zwischen den Zellen abzudichten. Einige Claudine können jedoch nicht selbstständig in Strängen polymerisieren, das heißt, sie sind auf die Zusammenarbeit mit anderen Claudinen angewiesen, um funktionelle Tight Junctions zu bilden. Zudem gibt es fünf verschiedene Wege, wie Claudine sich zusammenschließen und wieder trennen können. Diese Erkenntnisse könnten in der Zukunft Auswirkungen auf die medizinische Forschung haben. Mutationen in Claudinen sind nämlich bei verschiedenen Erbkrankheiten beteiligt, wie zum Beispiel beim HELIX-Syndrom, einer seltenen Krankheit, bei der die Betroffenen zu wenig schwitzen.

Die Forschenden erklären, dass die Anwendung ihrer Forschungsergebnisse in der klinischen Praxis noch in weiter Ferne liegt. Aber das neue grundlegende Verständnis dafür, wie diese Netzwerke aufgebaut sind, kann als Basis dienen, um später nach kleinen Molekülen zu suchen, die die Funktion der Tight Junctions beeinflussen könnten. Mit anderen Worten: FMP-Forschende haben eine Art Blaupause für die Claudine erstellt, die uns in der Zukunft dabei helfen könnte, Krankheiten besser zu verstehen und zu behandeln.



↑ Doktorandin Rozemarijn van der Veen löst Claudinpolymere mittels Superauflösungsmikroskopie auf.

Ionen treiben den Verkehr

Forschende enträtseln einen wichtigen Aspekt bei der zellulären Verarbeitung extrazellulären Materials.

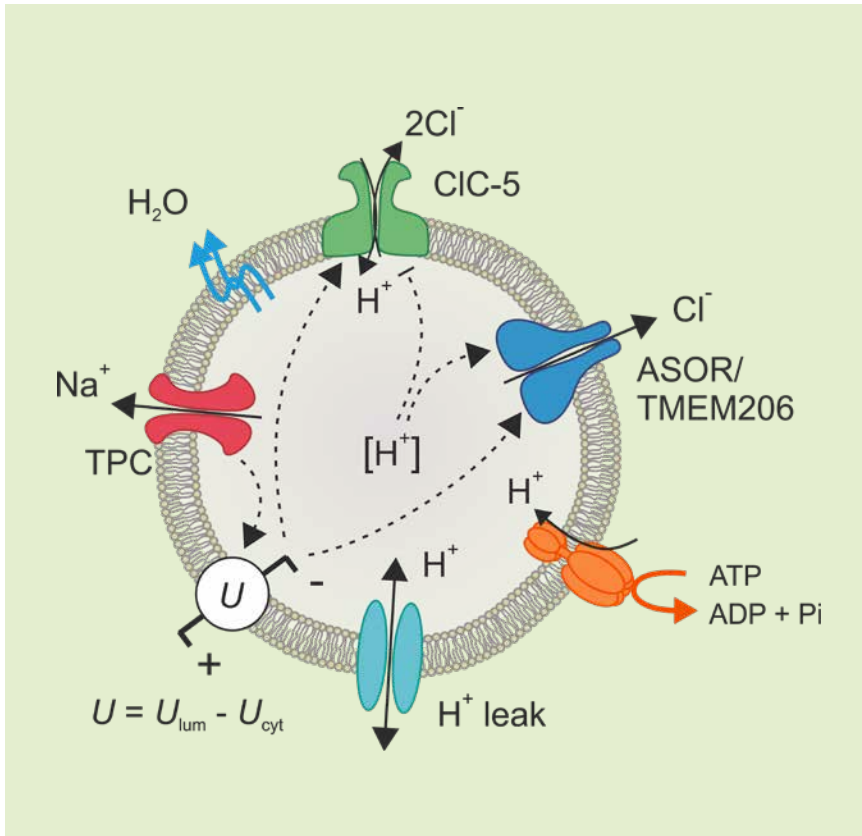
Große Vesikel (Bläschen), Makropinosomen genannt, nehmen unspezifisch extrazelluläres Material auf und transportieren es entweder zur weiteren Verarbeitung tiefer ins Zellinnere, oder zurück zur Zelloberfläche („recycling“). Dabei spielt die Fähigkeit der Vesikel zu schrumpfen eine entscheidende Rolle. Der Chloridkanal ASOR ist notwendig für diese Schrumpfung und könnte wichtig für die Funktion von Immun- und Krebszellen sein.



Prof. Dr. Dr. Thomas Jentsch hat schon viele Ionenkanäle entdeckt, deren biologische Funktionen beschrieben und einige davon als Krankheitsgene entlarven können. Auch der Chloridkanal ASOR gehört zu seinen großen Entdeckungen. Am FMP leitet Jentsch die Forschungseinheit Physiologie und Pathologie des Ionentransports.

Im menschlichen Körper nehmen Zellen kontinuierlich Wasser, Salze und Nährstoffe auf, um ihre Funktionen zu erfüllen. Dieser Transport geschieht unter anderem durch sogenannte Vesikel, das sind kleine Bläschen, die von der Zellmembran abgeschnürt werden. Insbesondere spielen Makropinosomen, eine Form besonders großer Vesikel, eine wichtige Rolle in Immunzellen und in Krebszellen.

Damit die Inhaltsstoffe der Vesikel verarbeitet werden können, müssen diese schrumpfen. Dieser Vorgang wird durch den Austritt von Wasser realisiert, welches indirekt durch Salztransport durch bestimmte Ionenkanäle aus den Vesikeln herausgetrieben wird. Das Forscherteam identifizierte den säureempfindlichen



← Bei der Schrumpfung von Makropinosomen, großen Vesikeln die unspezifisch extrazelluläres Material zur Weiterverarbeitung in die Zelle aufnehmen, spielt Ausstrom von Salz (NaCl) über parallel arbeitende TPC Na^+ Kanäle und den ASOR Cl^- Kanal eine entscheidende Rolle. Den säureempfindlichen ASOR Kanal hatte Jentschs Gruppe erst 2019 als Tmem206 molekular identifiziert. Die Spannungs- und Säureempfindlichkeit der Kanäle sind für diesen Prozess entscheidend, wie es die Gruppe experimentell und über mathematische Modellierung zeigen konnte.

↓ „Abbau und Recycling von Proteinbruchstücken sind in gesunden Zellen ausbalanciert. Tumorzellen wachsen schneller, wenn der Kanal ASOR nicht vorhanden ist.“

Doktorandin Mariia Zeziulia im Labor.

Chloridkanal ASOR als entscheidenden Faktor für die Schrumpfung der Vesikel. Fehlt ASOR, so schrumpfen die Vesikel langsamer. Diese Schrumpfung ist von zentraler Bedeutung für die Funktionsweise der Zellen. Sie ermöglicht den Rücktransport von aufgenommenen Stoffen aus der Zelle und verhindert deren vorzeitigen Abbau. Interessanterweise wurde beobachtet, dass Krebszellen ohne den ASOR-Kanal schneller wachsen können, da sie mehr Nährstoffe aus ihrer Umgebung aufnehmen können.

Zukünftige Studien werden die Rolle von ASOR bei weiteren Schritten der Vesikelverarbeitung untersuchen. Dies schafft Grundlagen für das Verständnis und die Behandlung diverser Krankheitsprozesse.



3

Das Tor (in blau) wird verschlossen mit einem M2M Cross-Link und damit der Zugang von Substraten zum aktiven Zentrum verhindert. Diese hier dargestellte Rhomboid-Protease ist ein Enzym, das an unterschiedlichen Krankheiten beteiligt ist. Lesen Sie auf der nächsten Seite die neuesten Ergebnisse hierzu.

Bild: Barth van Rossum

**METHODEN FÜR
DIE FORSCHUNG**



Krankmachende Enzyme im Blick

Parkinson und Malaria haben auf den ersten Blick nicht viel gemeinsam. Doch an beiden Krankheiten ist ein bestimmtes Enzym beteiligt. Und das wird am FMP intensiv beforscht.



↑ Doktorandin Leonie Kurz stellt eine Probe ein.

↑ Mit der NMR-Spektroskopie (Kernspinresonanz-Spektroskopie) ist die Struktur des Enzyms auf atomarer Ebene darstellbar. Die Proben werden in einem extrem starken Magnetfeld analysiert. Im großen Innenteil muss die Spule des Magneten bis knapp über dem absoluten Nullpunkt (ca. $-269^{\circ}\text{C}/4\text{ K}$) gekühlt werden.



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.

Parkinson, Malaria, Krebs und Diabetes: Ein kleines Enzym soll an all diesen Erkrankungen beteiligt sein. Dabei könnten wir ohne es nicht leben, denn die sogenannten Rhomboid-Proteasen sind in fast alle biologischen (Stoffwechsel-) Prozesse involviert. Doch weil die Enzyme im ungünstigsten Fall eben auch krankhafte Prozesse aufrechterhalten, sind sie ein wichtiges therapeutisches Angriffsziel, das am FMP sprichwörtlich in den „Blick genommen“ wird.

Rhomboid-Proteasen sind allerdings schwer zu untersuchen, weil sie in der Zellmembran (Zellhülle) sitzen. 2019 gelang es FMP-Forschenden erstmals, bewegte Bilder von den Proteasen zu erzeugen, und zwar mit der Festkörper-NMR-Spektroskopie.

Das dreidimensionale, dynamische Bild machte indirekt sichtbar, wie sie ihre Hauptaufgabe verrichten, nämlich andere Membranproteine zu schneiden und damit eine Signalkaskade in der Zelle auszulösen. Sichtbar wurde zudem, dass sich für den Schneidprozess kurzzeitig ein Gate öffnet, damit das dafür benötigte Wasser vorübergehend in die ansonsten wasserfreie Zellmembran dringen kann.

Dass die Aktivität der Enzyme von der Dynamik eben jenes Tores abhängt, konnten die Forschenden am FMP 2023 in einer weiteren Arbeit zeigen. War das Tor (durch Mutationen) leichter zu öffnen, erhöhte sich die Aktivität des Enzyms, war es verschlossen kam die Aktivität zum Erliegen. Die Ergebnisse der Festkörper-NMR-Spektroskopie wurden diesmal durch weitere biophysikalische und biochemische Methoden sowie Computersimulationen untermauert.

Durch die Arbeit verstehen die Forschenden jetzt besser, wie diese Enzyme im gesunden und im kranken Organismus funktionieren. Das ist wichtig für die Entwicklung neuer Medikamente. Die Wirkstoffsuche läuft am FMP bereits auf Hochtouren.



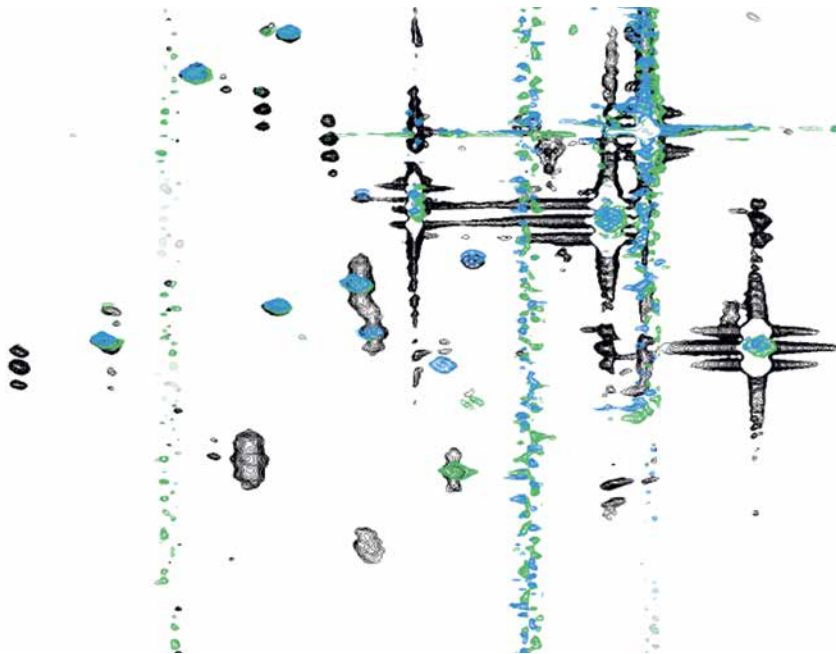
Prof. Dr. Han Sun leitet die Forschungseinheit Strukturchemie und Computergestützte Biophysik. Die Gruppe hat sich auf die Struktur von arzneimittelähnlichen Molekülen und deren Wechselwirkungen mit Proteinen spezialisiert.



Rhomboid-Proteasen sind ein klinisch bedeutsames Angriffsziel. Die neuen Erkenntnisse sind wichtige Vorarbeiten für die Entwicklung neuartiger Medikamente.

Wo Grundlagenforschung und Avantgarde-Kunst aufeinandertreffen

Signalmoleküle teilen mit, welche biologischen Prozesse wann und wie im Körper ausgeführt werden müssen. Am FMP wurde ein neuer Weg gefunden, auf den Stoffwechsel dieser wichtigen Moleküle zu schauen. Das Ergebnis erinnert an ein Pollock-Gemälde.



Damit unser Körper reibungslos funktioniert, müssen unsere Zellen ständig miteinander kommunizieren. Signalmoleküle sind ein wichtiger Bestandteil dieser Kommunikation. Sie koordinieren auch Prozesse innerhalb einer Zelle und teilen mit, welche biologischen Vorgänge wann und wie stattfinden sollen. Eine solche Gruppe von Signalmolekülen sind die Inositolpolyphosphate (InsPs). InsPs haben viele Gesichter - sie bestehen aus einem myo-Inositol-Grundgerüst mit bis zu acht Phosphatgruppen in verschiedensten Anordnungen.

↑ Die NMR hilft uns, die Struktur von Molekülen zu verstehen und ihre Menge zu bestimmen. Und manchmal erinnern die entstandenen Spektren an Kunst.



Prof Dr. Dorothea Fiedler leitet die Forschungseinheit Chemische Biologie der Signaltransduktion.



Dr. Peter Schmieder leitet die Technologieplattform NMR-Spektroskopie von englisch nuclear magnetic resonance, Kernspinresonanzspektroskopie.

Verschiedene InsPs aktivieren dabei unterschiedliche zelluläre Prozesse. Um eine dauerhafte Überaktivierung zu vermeiden, muss die Zelle den Stoffwechsel der InsPs regulieren. Dieser Stoffwechsel ist jedoch nur lückenhaft aufgeklärt, da InsPs nur schwer detektierbar sind.

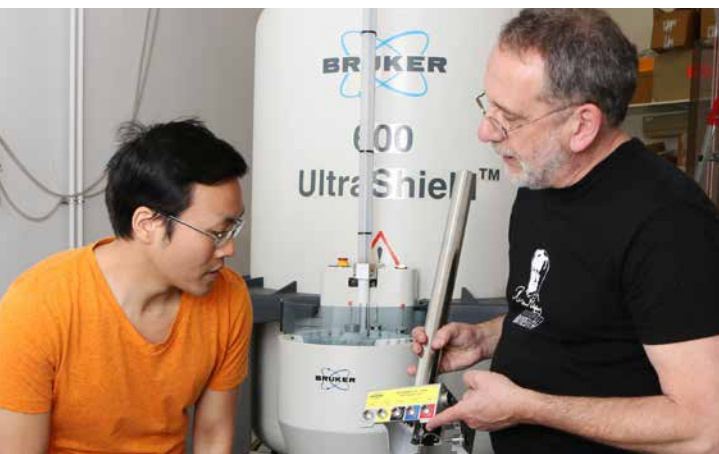
InsP-Mischungen aus biologischen Proben müssen meist physikalisch aufgetrennt werden, was für InsPs mit vielen Phosphatgruppen gut funktioniert, aber Schwächen für niedrig phosphorylierte InsPs zeigt. Die Unterscheidung von InsPs mit spiegelbildlichen Anordnungen von Phosphatgruppen, sogenannte „Enantiomere“, ist zudem eine große Herausforderung.

FMP-Forschende sind darum einen völlig neuen Weg gegangen, um auf den Stoffwechsel schwer detektierbarer InsPs zu schauen. Kernidee ist, InsP-Gemische nicht physikalisch, sondern spektroskopisch über sogenannte zweidimensionale Nukleare Magnetische Resonanz-Spektroskopie (2D-NMR) zu trennen.

Die so entstandenen Spektren sehen aus wie Pollock-Gemälde, wo jeder Cluster an Flecken Strukturinformation über die InsPs enthält.

Um auch InsPs zu detektieren, die nur in geringer Menge vorkommen, kombinierte das Team die 2D-NMR mit einem Verfahren, das sich Isotopenmarkierung nennt. Durch die Markierung wurden die Signale im NMR intensiver. Mit dieser Methode konnten komplexe Gemische von InsPs, hoch- und niedrig phosphoryliert, in menschlichen Zelllinien untersucht werden - inklusive der schwer fassbaren Enantiomere. Auf diese Weise konnte ausserdem ein bisher völlig unbekannter Abbauweg von InsP₆ - das am häufigsten vorkommende InsP - in menschlichen Zellen aufgeklärt werden.

Die Forschenden konnten also nicht nur wichtigen neue Erkenntnisse über die Signalmoleküle gewinnen, sondern auch zeigen, dass 2D-NMR in Kombination mit Isotopenmarkierung ein neues, nützliches Werkzeug für die Erforschung des InsPs-Stoffwechsels im Menschen ist.



↑ Minh Nguyen Trung aus der Gruppe von Dorothea Fiedler und Peter Schmieder an einem NMR-Spektrometer. Hier werden Proben mit atomarer Auflösung analysiert.

Ein molekularer Farbkasten

Neue Techniken enthüllen bisher verborgene Details über Rezeptoren, die bei der Behandlung von Diabetes und Übergewicht eine zentrale Rolle spielen. Mit fluoreszierenden Farbstoffen und dem Editieren von Genen ermöglichen die Forschenden neue Einblicke in die Lokalisation und Dynamik dieser wichtigen Proteine.



Dr. Johannes Broichhagen, leitet die Forschungsgruppe ChemBioProbes.

„Mit Hilfe unserer Forschung tragen wir zu einem tieferen Verständnis zur Verbesserung der Behandlungsansätze bei Diabetes und Übergewicht bei.“

Mit Hilfe einer neuen Technik und vielen bunten Farben konnten Forschende am FMP ein auf endogener Ebene bisher wenig erforschtes Protein ins rechte Licht zu rücken: den „Glucagon-like Peptide-1 Rezeptor“ (GLP1R). GLP1R spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulierung des Blutzuckers und des Sättigungsgefühls. Somit findet man dieses Protein bzw. den Rezeptor sowohl in der Bauchspeicheldrüse als auch im Gehirn. Seit einigen Jahren schon ist GLP1R ein therapeutisches Angriffsziel: Moderne GLP1R-Agonisten sind Medikamente, die zur Behandlung von Diabetes und Übergewicht zum Einsatz kommen. Der Mechanismus ist molekular gut verstanden: Der GLP1R-Agonist bindet spezifisch an seinen Rezeptor und aktiviert ihn, was eine Signalkaskade in der Zelle auslöst und dazu führt, dass der Körper mehr Insulin ausschüttet. Dies reguliert den Blutzuckerspiegel und senkt ihn auf ein gesundes Maß.

Untersuchungen, wo dieses spezielle Protein in unserem Körper natürlich vorkommt, wie es gruppiert ist und wie es sich verhält oder sich bewegt, waren bisher nur schwer möglich.

Ein klarer Fall für das FMP: Mit der Verbindung von mehreren Techniken aus verschiedenen Disziplinen kann jetzt genauer geforscht werden. Die Forschenden, in Kollaboration mit Prof. Dr. David J. Hodson, University of Oxford, entwickelten zum einen ein genetisches Mausmodell mit der nobelpreisprämierten CRISPR/Cas9 Genschere, um ein spezielles Enzym in das natürliche Glp1r-Gen zu fusionieren. Dieses Enzym, genauer der SNAP-tag, kann dann mit - ebenfalls am FMP neu entwickelten -



← Ramona Birke am Mikroskop schaut sich eine Lösung unter dem Mikroskop an. Die Technische Angestellte war vom ersten Tag Teil der Gruppe ChemBioProbes, die Anfang 2020 am FMP als Nachwuchsgruppe etabliert wurde.

↓ Verwendung von Fluorophoren: Fluorophore sind Moleküle, die Licht absorbieren und emittieren können. Sie werden zur Markierung von Proteinen verwendet, damit diese unter einem Fluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht werden können.

chemischen Farbstoffen markiert werden. Dabei kann man die Farbe zur Markierung wählen, was ein breites Spektrum an anderen Wellenlängen zulässt, um Position und Bewegung von GLP1R besser zu erforschen. Bei Untersuchungen auf nanoskopischer Ebene - also auf extrem kleiner, molekularer Ebene - entdeckten die Forschenden, dass GLP1Rs eine hohe Organisation aufweisen. Das erlaubt die Hypothese, dass die Ausübung ihrer Funktion mit der Anordnung bestimmter Strukturen oder Muster einhergehen. Ein weiteres Indiz hierfür ist die Behandlung mit GLP1R-Agonisten, wodurch die Bewegung und Verteilung dieser Rezeptoren auf der Zelloberfläche zum Stillstand kommt.

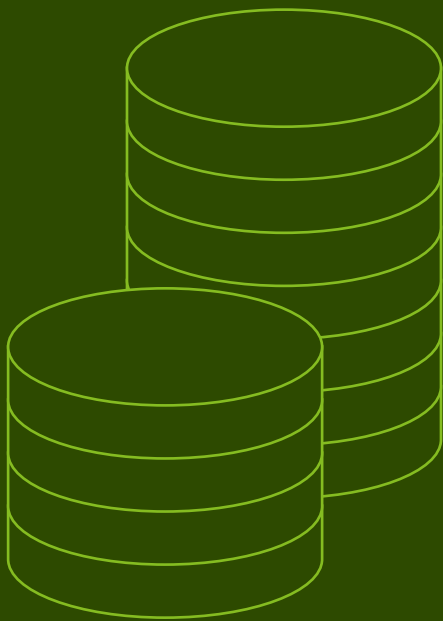


Durch die Kombination von Genom-Editierung und fluoreszierenden Farbstoffen konnte der Rezeptor GLP1R zum ersten Mal in seiner natürlichen Umgebung untersucht werden. In nativem und komplexem Gewebe konnten die Forschenden zeigen, wie dieser Rezeptor sein Verhalten in der Zelle ändert. Und das Dank eines molekularen Farbkastens.

FMP in Zahlen

HAUSHALT 2022*

19,1 MIO
GESAMT



DRITTMITTEL 2022*

DFG



EU/INTERNATIONAL 2,9 MIO



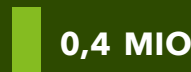
SONSTIGE (WIRTSCHAFT, STIFTUNGEN ETC.)



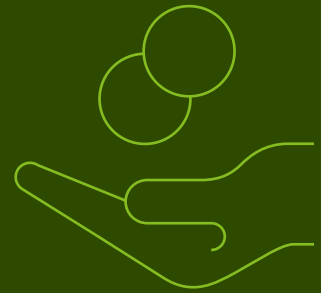
SONST. ÖFFENTLICHE (SAW, UNIS ETC.)



BUND



LAND



9,5 MIO
GESAMT

*IN EURO

PUBLIKATIONEN 2022

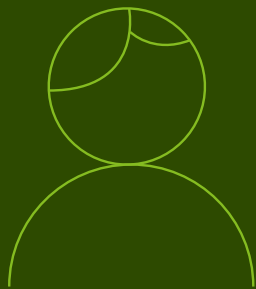
108
GESAMT



89
DAVON
PEER-REVIEWED



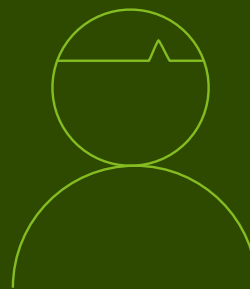
MITARBEITENDE DES FMP



126

FRAUEN

+19 GASTWISSENSCHAFTLERINNEN



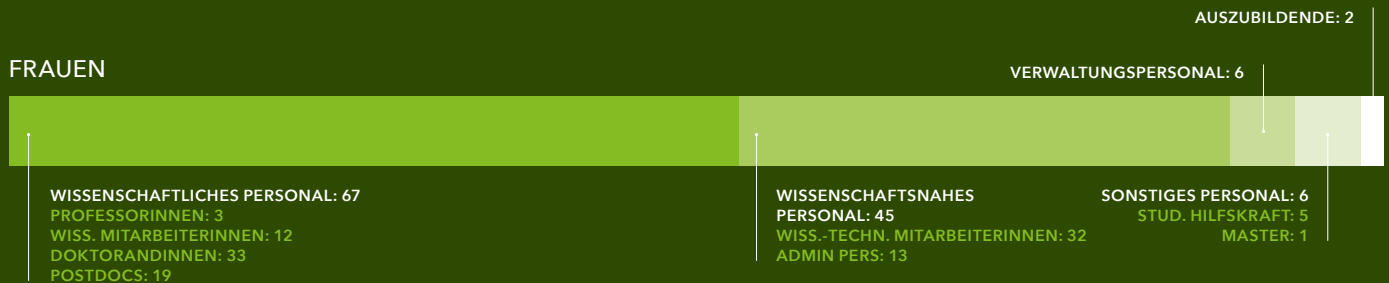
119

MÄNNER

+19 GASTWISSENSCHAFTLER

STRUKTUR DER MITARBEITENDEN 2022

FRAUEN



MÄNNER



NATIONALITÄTEN

ÄGYPTEN, BELARUS, BRASILIEN, CHINA, DEUTSCHLAND, DÄNEMARK, FRANKREICH, GEORGIEN, GRIECHENLAND, GROSSBRITANNIEN, INDIEN, IRAN, ISRAEL, ITALIEN, KANADA, KASACHSTAN, KOLUMBIEN, KOREA, NIEDERLANDE, PHILIPPINEN, ÖSTEREICH, POLEN, PORTUGAL, RUSLAND, SCHWEDEN, SCHWEIZ, SERBIEN, SPANIEN, SYRIEN, TSCHJECHIEN, TÜRKEI, UKRAINE, USA, VIETNAM, ZYPERN.

35

NATIONALITÄTEN

5

KONTINENTE

Forschungsgruppen

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

Forschungsbereich MOLEKULARE PHYSIOLOGIE UND ZELLBIOLOGIE

Gruppentitel
MOLEKULARE PHARMAKOLOGIE
UND ZELLBIOLOGIE



Leitung: Prof. Dr. Volker Haucke
Art der Gruppe: Forschungseinheit
Themen: Von Stamm- zu Nervenzellen · Botenstoffübertragung im Gehirn · Gehirnerkrankungen (von Alzheimer zu Schlaganfall) · Altersforschung

Gruppentitel
PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE
DES IONENTRANSPORTS



Leitung: Prof. emer. Dr. Dr. Thomas Jentsch
Art der Gruppe: Forschungseinheit
Themen: Signalübertragung zwischen und in Zellen · Intrazellulärer Vesikeltransport · Ionen-transport-bedingte Erkrankungen (u.a. Neurodegeneration, Epilepsie, Nierenerkrankungen, Bluthochdruck) · Struktur und Funktion von Ionen-transportproteinen · Identifizierung neuer Kanäle und deren Interaktionspartnern

Gruppentitel
BIOLOGIE DER
SYNAPSEN



Leitung: Dr. Noa Lipstein
Art der Gruppe: Nachwuchsgruppe
Themen: Informationsübertragung im Gehirn · Neuroentwicklungsstörungen · Neurodegenerative Erkrankungen

Gruppentitel
LICHT- UND ELEKTRONEN-
MIKROSKOPIE



Leitung: Dr. Martin Lehmann
Art der Gruppe: Technologieplattform
Themen: Höchstauflösende STED Fluoreszenzmikroskopie (STED = Stimulated Emission Depletion) · Ultrastruktur von Organellen, Zellen und Geweben · Entwicklung von korrelativer Licht- und Elektronenmikroskopie · Quantitative Bildanalyse · Nanostruktur & Funktion von parazellulären Barrieren

Gruppentitel
GENTECHNISCHE MODIFI-
KATION VON ZELLEN



Leitung: Prof. Dr. Ralf Schüle
Art der Gruppe: Technologieplattform
Themen: CRISPRCas · Ausschalten von Genen · Gezielte Veränderung von Genen · Gentechnische Tools

Gruppentitel
TIERHALTUNG



Leitung: Dr. Natali Wisbrun
Art der Gruppe: Technologieplattform
Themen: Tierschutz · Alternative zu Tierversuchen · 3R Forschung

Forschungsbereich STRUKTURBIOLOGIE

Gruppentitel MOLEKULARE BIOPHYSIK



Leitung: Prof. Dr. Adam Lange
Art der Gruppe: Forschungseinheit
Themen: Biomolekulare Kernspinresonanz (NMR)-Spektroskopie · Struktur und Dynamik von Proteinen · Membranproteine in ihrer natürlichen Umgebung · Baktofilin-Filamente in Helicobacter Pylori · Bakteriophagen als Alternative zu Antibiotika

Gruppentitel STRUKTURELLE INTERAKTOMIK



Leitung: Prof. Dr. Fan Liu
Art der Gruppe: Forschungseinheit
Themen: Massenspektrometrie und Proteomik · Proteinstrukturdynamiken und -interaktionen · räumlich aufgelöste Proteomik · Viren-Wirts-Interaktionen

Gruppentitel NMR-UNTERSTÜTZTE STRUKTURBIOLOGIE



Leitung: Prof. emer. Dr. Hartmut Oschkinat
Art der Gruppe: Forschungseinheit
Themen: Protein-NMR in Lösung und im Festkörper · Entwicklung von DNP-Methoden · Studien zur Struktur und Funktion von Biofilm-Proteinen · Studien zu Protein-Protein Wechselwirkungen · Strukturbestimmung von Membranproteinen

Gruppentitel INTEGRATIVE STRUKTURDYNAMIK



Leitung: Dr. Sigrid Milles
Art der Gruppe: Nachwuchsgruppe
Themen: Kernmagnetresonanzspektroskopie · Einzelmolekül Fluoreszenzspektroskopie · Proteine ohne feste dreidimensionale Struktur · Proteindynamik · Interaktions-Netzwerke

Gruppentitel STRUKTURBIOLOGIE DER HOST-MIKROBIOM-INTERAKTION



Leitung: Dr. Daniel Roderer
Art der Gruppe: Nachwuchsgruppe
Themen: Bakterielle Adhäsion an Humanzellen · Strukturaufklärung von Membranproteinen · Protein-Protein-Interaktionen · Mikrobiom-assoziierte Karzinogenese · Kryo-Elektronenmikroskopie

Gruppentitel NMR-SPEKTROSKOPIE



Leitung: Dr. Peter Schmieder
Art der Gruppe: Technologieplattform
Themen: NMR-Methodenentwicklung · Strukturaufklärung von Naturstoffen · NMR-Analyse von kleinen Molekülen · Studien zur Struktur und Dynamik von Proteinen · Studien zur Protein-Molekül-Wechselwirkung

Forschungsbereich CHEMISCHE BIOLOGIE

Gruppentitel CHEMISCHE BIOLOGIE DER SIGNALTRANSDUKTION



Leitung: Prof. Dr. Dorothea Fiedler
Art der Gruppe: Forschungseinheit
Themen: Signalübertragung in Zellen · Modifizierungen von Proteinen · Zellulärer Phosphathaushalt · Hyperphosphorylierte Botenstoffe · Chemische Tools

Gruppentitel MODIFIKATION UND TRANSPORT VON BIOMOLEKÜLEN



Leitung: Prof. Dr. Christian Hackenberger
Art der Gruppe: Forschungseinheit
Themen: Biopharmazeutika · Posttranslationale Proteinmodifikationen (PTMs) · Gerichteter Wirkstofftransport durch Antikörper-Konjugate

Gruppentitel STRUKTURCHEMIE UND COMPUTER- GESTÜTZTE BIOPHYSIK



Leitung: Prof. Dr. Han Sun
Art der Gruppe: Forschungseinheit
Themen: Ionenkanäle und Membranproteine · Mechanismus des Membrantransports · Computerunterstütztes Wirkstoffdesign · Strukturchemie und Chiralität

Gruppentitel CHEMBIOPROBES



Leitung: Dr. Johannes Broichhagen
Art der Gruppe: Nachwuchsgruppe
Themen: Chemische Synthese · Fluoreszenzfarbstoffe · (hochaufgelöste) Mikroskopie · Rezeptoren in der Diabetesforschung · endogene Proteinmarkierung

Gruppentitel MEDIZINISCHE CHEMIE



Leitung: Dr. Marc Nazaré
Art der Gruppe: Forschungsgruppe
Themen: Chemical Tools · DOTAM-basierte Diagnostika · Fluoreszente Tools für das Endocannabinoidsystems · Visualisierung von Infektionen und Tumoren · Wirkstoffe gegen Phosphatasen und Kinasen

Gruppentitel SCREENING UNIT



Leitung: Dr. Jens Peter von Kries
Art der Gruppe: Technologieplattform
Themen: Genomweite Analyse von Genfunktionen · Wirkstoffsuche zur Diagnose/Hemmung von Krankheiten · Zellpathologie: Mustererkennung in gezielten Störungen von Zellfunktionen anhand von Zellstruktur-Variationen · Identifizierung von Wirkstoffen zur Hemmung von Enzymen/Proteininteraktionen zur Therapie von Krankheiten

Gruppentitel COMPOUND MANAGEMENT



Leitung: Dr. Edgar Specker
Art der Gruppe: Technologieplattform
Themen: Automatisierte Lagerung von Substanzbibliotheken · Bereitstellung von Screeningplatten



Die Forschung am FMP umfasst Forschungsgruppen und Technologieplattformen. Im Folgenden finden Sie weitere Informationen sowie kurze Beschreibungen zu den Gruppen.





! Wissen weitergeben ist uns ein wichtiges Anliegen. Ausbildungsplätze und akademische Karriere, bei uns sind Sie willkommen. Schreiben Sie uns an!



! Haben Sie Fragen? Besuchen Sie uns zur Langen Nacht der Wissenschaften am 22. Juni 2024.



! Im Schüler:innenlabor FMP-ChemLab schlüpfen Lernende in die Rolle von Chemiker:innen und lösen in kleinen Teams und unter Anleitung von Forschenden Fragestellungen rund um Natur- und Wirkstoffe, Polymere und Farbstoffe. Alle Kurse finden im Gläsernen Labor statt.

KURSANGEBOTE

Indigo & Co - Hier geht es bunt zu

Coffein - Wirkstoff oder Droge?

Kunststoffe - Stoffe für (fast) alles!?

Immer der Nase nach! - Destillation von Duftstoffen

Kohlenhydrate: von Glucose zu Glykoproteinen





Zur Anwendung im Ohr - Wirkstoffradio

Seit September 2018 bietet das Wirkstoffradio eine Plattform für engagierte Gespräche über das breite und faszinierende Feld der Wirkstoffe und der Wirkstoffforschung. Moderator Bernd Rupp lädt seine Interviewpartner:innen ein, ihre Forschungsprojekte verständlich und einfach zu erklären. Den Forschenden gelingt es hierbei, ihre Zuhörenden nicht nur mit sachlichen Informationen zu versorgen, sondern auch ihre Begeisterung und Faszination für das jeweilige Thema spüren zu lassen.

Die Episoden des Wirkstoffradios decken eine Vielzahl von Themen ab. Grundlegende Aspekte wie „Was sind Wirkstoffe“, „Die Rolle der Membran in der zellulären Signalübertragung“ oder „Natürliche Killerzellen und das Immunsystem bei der Arbeit“ werden ebenso behandelt wie Themen mit direktem Bezug zum Alltag. Darunter fallen zum Beispiel „Schlaganfall, Stroke Units und die Verantwortung der Forschung“, „Wirkstoffe gegen Depressionen, Migräne und Erbrechen“ oder „Ibuprofen, ASS, Paracetamol und die Dreifaltigkeit der schwachen Analgetika“.

Alles, was Sie brauchen sind Ohrstöpsel, eine Podcast-App und schon können Sie das Wirkstoffradio kostenlos abonnieren und überall hören.

Das Wirkstoffradio ist ein Projekt der Wissenschaftskommunikation, das vom Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP) ins Leben gerufen wurde und vom Leibniz Forschungsnetzwerk Wirkstoffe und Biotechnologie unterstützt wird. Der Wissenschafts-Podcast stellt eine einzigartige Ressource dar, um die faszinierende Bedeutung von Wirkstoffen und ihrer Forschung für den Alltag zu verstehen.



↑ Wirkstoffradio: Dr. Bernd Rupp und Prof. Hans-Dieter Höltje im Gespräch mit Prof. Ralf Schüle in zum Thema: Wirkstoffe und ihre Nebenwirkungen.

PODCAST

WSR007 Moleküle Atom für Atom untersuchen mit NMR-Spektroskopie - Interview mit Dr. Peter Schmieder



PODCAST

WSR052 Die Rolle der Membran in der zellulären Signalübertragung - Interview mit Prof. Dr. Volker Haucke



Quellennachweis

Seite 09: Ganz schön nachhaltig!

(1) Mauricio A. Urbina, Andrew J. R. Watts & Erin E. Reardon (2015) Labs should cut plastic waste too. *Nature* 528, 479.

DOI: [10.1038/528479c](https://doi.org/10.1038/528479c)

(2) Mike May (2016) Adding efficiency to general lab equipment. *Science*

<https://www.science.org/content/article/adding-efficiency-general-lab-equipment>

Seite 12: Unaussprechlich, aber erfolgversprechend!

Wen-Ting Lo, Hassane Belabed, Murat Küçükdisli, Juliane Metag, Yvette Roske, Polina Prokofeva, Yohei Ohashi, André Horatscheck, Davide Cirillo, Michael Krauss, Christopher Schmied, Martin Neuenschwander, Jens Peter von Kries, Guillaume Médard, Bernhard Kuster, Olga Perisic, Roger L Williams, Oliver Daumke, Bernard Payrastra, Sonia Severin, Marc Nazaré, Volker Haucke (2023) Development of selective inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase C2 α . *Nature Chemical Biology*, 19, 18-27.

DOI: [10.1038/s41589-022-01118-z](https://doi.org/10.1038/s41589-022-01118-z)

Huayi Li, Lorenzo Prever, Myriam Y. Hsu, Wen-Ting Lo, Jean Piero Margaria, Maria Chiara De Santis, Cristina Zanini, Marco Forni, Francesco Novelli, Salvatore Pece, Pier Paolo Di Fiore, Paolo Ettore Porporato, Miriam Martini, Hassane Belabed, Marc Nazare, Volker Haucke, Fderico Gulluni, Emilio Hirsch (2022) Phosphoinositide conversion inactivates R-Ras and drives metastases in breast cancer. *Advanced Science*. 9,e2103249.

DOI: [10.1002/adv.202103249](https://doi.org/10.1002/adv.202103249).

Seite 14: Schonendere Krebsbehandlung

Philipp Ochtrup, Jahaziel Jahzerah, Paul Machui, Isabelle Mai, Dominik Schumacher, Jonas Helma, Marc-André Kasper and Christian P. R. Hackenberger (2023) Compact hydrophilic electrophiles enable highly efficacious high DAR ADCs with excellent in vivo PK profil. *Chemical Science*, 9.

DOI: [10.1039/D2SC05678J](https://doi.org/10.1039/D2SC05678J)

Seite 16: Moleküle hemmen Bildung von Metastasen

Matthias Barone, Matthias Müller, Slim Chiha, Jiang Ren, Dominik Albat, Arne Soicke, Stephan Dohmen, Marco Klein, Judith Bruns, Maarten van Dinther, Robert Opitz, Peter Lindemann, Monika Beerbaum, Kathrin Motzny, Yvette Roske, Peter Schmieder, Rudolf Volkmer, Marc Nazaré, Udo Heinemann, Hartmut Oschkinat, Peter ten Dijke, Hans-Günther Schmalz, Ronald Kühne (2020) Designed nanomolar small-molecule inhibitors of Ena/VASP EVH1 interaction impair invasion and extravasation of breast cancer cells, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117 (47) 29684-29690.

DOI: [10.1073/pnas.2007213117](https://doi.org/10.1073/pnas.2007213117)

Seite 20: Die tödliche Kraft kleinster Mengen Gift

Alexander Belyy, Florian Lindemann, Daniel Roderer, Johanna Funk, Benjamin Bardiaux, Jonas Protze, Peter Bieling, Hartmut Oschkinat & Stefan Raunser (2022). Mechanism of threonine ADP-ribosylation of F-actin by a Tc toxin. *Nature Communications* 13, 4202.

DOI: [10.1038/s41467-022-31836-w](https://doi.org/10.1038/s41467-022-31836-w)

Seite 22: Barrieren in unseren Geweben

Hannes Gonschior, Christopher Schmied, Rozemarijn Eva Van der Veen, Jenny Eichhorst, Nina Himmerkus, Jörg Piontek, Dorothee Günzel, Markus Bleich, Mikio Furuse, Volker Haucke & Martin Lehmann (2022) Nanoscale segregation of channel and barrier claudins enables paracellular in flux. *Nature Communications*, 13, 4985.

DOI: [10.1038/s41467-022-32533-4](https://doi.org/10.1038/s41467-022-32533-4)

Seite 24: Ionen treiben den Verkehr

Mariia Zeziulia, Sandy Blin, Franziska W. Schmitt, Martin Lehmann, Thomas J. Jentsch (2022) Proton-gated anion transport governs macropinosome shrinkage. *Nature Cell Biology*, 24, 885-895.

DOI: [10.1038/s41556-022-00912-0](https://doi.org/10.1038/s41556-022-00912-0).

Chongyuan Wang, Maya M. Polovitskaya, Bryce D. Delgado, Thomas J. Jentsch, Stephen B. Long (2022) Gating choreography and mechanism of the human proton-activated chloride channel ASOR. *Science Advances*, Vol 8, Issue 5.

DOI: [10.1126/sciadv.abm3942](https://doi.org/10.1126/sciadv.abm3942)

Seite 28: Krankmachende Enzyme im Blick

Claudia Bohg, Carl Öster, Berke Türkaydin, Michael Lisurek, Pascal Sanchez-Carranza, Sascha Lange, Tillmann Utesch, Han Sun, Adam Lange (2023) The opening dynamics of the lateral gate regulates the activity of rhomboid proteases, *Science Advances*, Vol 9 Issue 29.

DOI: [10.1126/sciadv.adh385](https://doi.org/10.1126/sciadv.adh385)

Seite 30: Wo Grundlagenforschung und Avantgarde-Kunst aufeinandertreffen

Minh Nguyen Trung, Stefanie Kieninger, Zeinab Fandi, Danye Qiu, Guizhen Liu, Neelay K Mehendale, Adolfo Saiardi, Henning Jessen, Bettina Keller, Dorothea Fiedler (2022) Stable Isotopomers of myo-Inositol Uncover a Complex MINPP1-Dependent Inositol Phosphate Network. *ACS Central Science*, 8(12):1683-1694.

DOI: [10.1021/acscentsci.2c01032](https://doi.org/10.1021/acscentsci.2c01032)

Seite 32: Ein molekularer Farbkasten

Christiane Huhn, Johannes Broichhagen (2022) Visualisierung endogener Proteine in ihrer natürlichen Umgebung. *Biospektrum*, 03.22.

DOI: [10.1007/s12268-022-1749-y](https://doi.org/10.1007/s12268-022-1749-y)

Impressum

HIGHLIGHTS AUS DER FORSCHUNG 2022/2023

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
direktor@fmp-berlin.de
Phone: (+49) 30 94 793 103

Gemeinschaftlich Vertretungsberechtigte

FVB: Prof. Dr. Thomas Schröder (Vorstandssprecher),
Dr. Nicole Münnich (Geschäftsführerin) Geschäfts-
führende Direktorin FMP: Prof. Dr. Dorothea Fiedler

Der Forschungsverbund Berlin e.V. vereint
sieben wissenschaftlich selbstständige Institute
unter einer juristischen Person.

Vereinsregister

Vereinsregister des Amtsgerichts
Berlin-Charlottenburg
Registernummer VR 12174 B

Umsatzsteueridentifikationsnummer

DE136785011

Redaktionsverantwortliche

Dr. Nicole Münnich (nicht wissenschaftliche Inhalte)
Prof. Dr. Dorothea Fiedler, Prof. Dr. Volker Haucke,
Prof. Dr. Christian Hackenberger, Prof. Dr. Dr. Thomas
Jentsch, Prof. Dr. Adam Lange, Dr. Slim Chiha (Prosion),
Dr. Martin Lehmann, Dr. Daniel Roderer (wissenschaft-
liche Inhalte)

Konzept

Silke Oßwald

Autorinnen

Beatrice Hamberger, Silke Oßwald

Lektorat

Maria Jäpel, Henning Otto

Fotografie

Silke Oßwald • weitere Fotograf:innen:
Krzysztof Szafrank (Fan Liu): S. 7 • Daniel Rauber, Frei-
geist Capital: S. 17 • Maj Britt Hansen (H. Oschkinat):
S. 20 • Giovanni Dominice: S. 23; 28 • David Ausserhofer
(Thomas Jentsch/Edgar Specker): S. 24; 38 • Adam
Lange (privat): S. 29 • Matthias Rethmann (J. Broich-
hagen): S. 32 • Johannes Broichhagen (Reagenzgläser):
S. 33 • Kauffmannstudios (Noa Lipstein): S. 36 •
Peter Himself: S. 39; 41

Visualisierungen

Barth van Rossum: Coverbilder, S. 10, 14, 18, 26

Wissenschaftliche Abbildungen

Alexander Belyy, Florian Lindemann: S. 21
Hannes Gonschior: S. 22
Mariia Zeziulia/Thomas Jentsch: S. 25

Grafik

KRAUT & KONFETTI GmbH & Co. KG, Berlin

Druck

Pinguin Druck GmbH, Berlin

© FMP Berlin, Dezember 2023



LEIBNIZ
FORSCHUNGSINSTITUT
FÜR MOLEKULARE
PHARMAKOLOGIE

