


Angesichts des demographischen Wandels steht unsere Gesellschaft vor großen Herausforderungen bezüglich der Gesundheits- und Altersversorgung. Daher ist es nötig, die Forschung an Alterungsprozessen und -erkrankungen zu intensivieren und die dafür notwendigen Expertisen an einem Ort zusammenzuführen. Das Leibniz-Institut für Altersforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) stellt sich dieser Herausforderung: Es ist das erste Forschungsinstitut in Deutschland, das sich der biomedizinischen Altersforschung auf breiter Ebene widmet. Etwa 250 Mitarbeiter und Gäste, vorwiegend Biologen, Biochemiker, und Mediziner, forschen in 18 Arbeitsgruppen an den molekularen Mechanismen des Alterns und alters-assoziiierter Krankheiten.

AG Cornelis Calkhoven

Translational Kontrolle der Genexpression
Die Expression wichtiger Schlüssel-Proteine in eukaryotischen Zellen wird häufig auf der Ebene der mRNA-Translation reguliert und kontrolliert. Mutationen in Genen dieser Translations-Kontroll-Maschinerie führen häufig zu Erkrankungen, was die Signifikanz dieser Regulationsmechanismen verdeutlicht. Wir wollen die molekulare Mechanismen der Translations-Kontrolle unter normalen physiologischen Bedingungen sowie in kranken Zellen und Organismen studieren. Hierzu etablieren wir ein Reportersystem der Translations-Kontrolle für die Grundlagenforschung sowie für pharmakologisch relevante Screening-Verfahren.

Projekte

- Molekulare Mechanismen der uORF-vermittelten translationalen Kontrolle
- C/EBP α -uORF und C/EBP β -uORF 'knock-out'-Mäuse
- Reporter-Systeme zur Messung der translationalen Kontrolle




Fett-Zelle

AG Stephan Diekmann

Der Zellkern von Säugerzellen: Zentromer-Kinetochor-Komplex & "PML-bodies"
Wichtige zelluläre Funktionen werden im Zellkern organisiert und kontrolliert. Unsere Forschung konzentriert sich u.a. auf die Struktur-Funktions-Beziehung des Zentromer-Kinetochor-Komplexes, der während der Mitose für die Verbindung der Chromosomen mit dem Spindelapparat, und somit die exakte Chromosomen-segregation, verantwortlich ist. Mehrere essentielle Multiproteinkomplexe sind im Zellkern in "PML bodies" kompartimentiert, deren Funktion weitgehend unbekannt ist. Ihre Struktur ist in bestimmten Leukämien und durch virale Infektionen gestört. Wir untersuchen, ob "PML bodies" die generelle Transkription durch die RNA-Polymerase II regulieren, und an der Aktivierung spezifischer Gene beteiligt sind.

Projekte

- Klonierung von Kinetochor-Proteinen, Interaktionsstudien in vitro und in vivo
- Analyse von Proteinen der "PML bodies" in vitro und in vivo




Zusammenbau des Zellkerns

AG Christoph Englert

Molekulare Grundlagen der Entwicklung des Urogenitalsystems
Viele Krankheitsgene des Menschen sind entscheidend für die Entwicklung spezieller Organe. So ist z.B. das Wilms-Tumorsuppressorgen (Wt1) für die normale Nieren- und Gonadenentwicklung des Menschen unerlässlich, in seiner mutierten Form verursacht es aber Nierenkrebs bei Kindern. Um zu verstehen, wie Mutationen in diesem und ähnlichen Genen (Eya, Six) zu Fehlentwicklungen in Menschen führen, wollen wir deren molekulare Funktionen verstehen lernen. Desweiteren sind wir an der Regulation der Chromosomenenden, der Telomere, interessiert, die mit jeder Mitose zunehmend verkürzt werden und das Altern der Zellen mitbestimmen.

Projekte

- Identifikation von wt1-Zielgenen in der Gonaden- und Nierenentwicklung
- Analyse des Pax/Six/Eya-Netzwerkes während der Nierenentwicklung
- Regulation der Telomerase während der Entwicklung und Tumorigenese




Fisch-Embryo

AG Marcus Fändrich

Protein-Faltung und konformationsbedingte Erkrankungen
Unter konformationsbedingten Erkrankungen versteht man solche, die durch eine fehlerhafte dreidimensionale Faltung körpereigener Peptidketten entstehen. Eine wachsende Anzahl bekannter Erkrankungen wird dieser Ursache, einer fehlerhaften Populierung, zugeschrieben. Die bekanntesten Beispiele, darunter auch alters-assoziierte Erkrankungen, sind die Alzheimer'sche Erkrankung, Parkinson, und das Creutzfeldt-Jakob-Syndrom. Eine Untergruppe solcher Erkrankungen, Amyloidosen, ist durch Aggregation von Protein-Fibrillen gekennzeichnet, deren Bildung wir zeitlichogen und biophysikalisch untersuchen.

Projekte

- Struktur von Amyloid-Fibrillen
- Amyloid-Formation gegenüber Protein-Faltung
- Amyloid-Formation in vivo




3D-Struktur von Myoglobin

AG Matthias Görlich

Strukturelle Bedeutung molekularer Interaktionen für Alterung und Krankheiten
Metabolische und regulatorische Prozesse hängen entscheidend von biomolekularen Erkennungsmechanismen ab. Ist die Spezifität dieser Erkennung gestört, können biologische Prozesse fehlerhaft werden und Erkrankungen entstehen. Wir nutzen die NMR-Spektroskopie um die Strukturen von Erkennungsstellen interagierender Moleküle zu analysieren.

Projekte

- Wir fokussieren uns zunehmend auf anti-oxidative Proteine und deren Interaktion mit zellulären Substraten; auf RNA-Protein- und Protein-Protein-Komplexe Krebs-erzeugender Viren; und auf RNAs, die an der Pathogenese neuro-muskulärer Erkrankungen beteiligt sind. Zusätzlich entwickeln wir ständig die Festphasen-Spektroskopie weiter, deren Bedeutung rasant zunimmt.



3D-Struktur des E7-Orkoproteins von HPV

AG Karl Otto Greulich

Krebsgene, DNA-Reparatur und Wundheilung
Man findet erstaunlich wenige Gene, die in allen untersuchten Krebsgeweben überexprimiert vorliegen. Das Aufspüren von Gruppen solcher Gene sollte das Verständnis von allgemeinen Krebs-Mechanismen verbessern. Manche solcher Gene kodieren Proteine der DNA-Reparatur oder des Zellzyklus. Deren Funktionen können wir mit Laser-basierten Methoden und dem Einzelzell-Assay (Comet assay) studieren.

Projekte

- Laser-Mikromethoden & Mikroskopie
- Protein-Chips
- Comet-FISH & DNA-Reparatur
- Einzelzell-Techniken
- Tubulin/Kinesin/Nanotechnologie




COMET-FISH: Genomische DNA (grün) mit FISH-Sonde (rot)

AG Frank Große

Genomische Instabilität, p53 & zelluläres Altern
Die genomische Instabilität ist ein Grund für zelluläres Altern und Krebs. Das Tumorsuppressor-Protein p53 hilft bei der Überwachung der Integrität des Genoms. Wir sind daran interessiert, wie p53 sehr grundlegende Mechanismen des DNA- und RNA-Metabolismus beeinflusst, unabhängig von dessen Rolle als Transkriptionsfaktor. p53 könnte die Genauigkeit der DNA-Replikation und -Reparatur beeinflussen, z.B. als Korrekturleser der DNA-Polymerase α . Auch bei der Regulation von DNA-Rekombination sowie bei der Prozessierung und dem Transport von RNA spielt p53 eine Rolle, letzteres vermutlich als Partner der DNA-Helikase II.

Projekte

- DNA-Polymerasen und Initiation der Replikation
- DNA-Helikasen & DNA-Topoisomerasen
- Protein-Analysen (2D-Gele, Peptid-Sequenzierungen, MS)




DNA-Replikation in E. coli (Mikroskop)

AG Peter Herrlich

DNA-Reparatur und genomische Instabilität
Wir untersuchen die Verknüpfung zwischen DNA-Reparatur, genomischer Instabilität und zellulärer Alterung in Säugerzellen, insbesondere an Proteinen und Mechanismen, die an homologer Rekombination (HR) beteiligt sind. **Molekulare Mechanismen der Krebsentstehung**
Nach einer Verwundung vermehren sich verbleibende Zellen und schließen die Wunde, so lange bis sich die neuen Zellen befinden. Wir untersuchen den Mechanismus dieser Kontaktinhibition. Er blockiert alle simulierten Signale, die von der Zelloberfläche ins Zellinnere gelangen, und darauf hin die Zellform, die Beweglichkeit und Vermehrung steuern. In Krebszellen ist diese Kontaktinhibition außer Kraft gesetzt.

Projekte

- Individuelle Strahlenempfindlichkeit in Krebspatienten und -Zellen; HR-Gene
- Zell-Oberflächenproteine: Unterdrückung der Krebsentstehung in Dickdarm
- Aktivierung der Schalterproteine Ras, Rac über membranbegrenztes Aktin



Wundheilung (Kontaktinhibition) stimuliert Zell-Wachstum (Mikroskop)

AG Heike Heuer

Thyroid-Hormone und ihre Funktionen im Gehirn
Thyroid-Hormone (TH) sind essentiell für die normale Entwicklung des Gehirns sowie für den geordneten Metabolismus eines Organismus. In Erwachsenen führt der Verlust von Thyroid-Hormonen zu Demenz, neurologischen Störungen und Depression. Angeborener TH-Verlust verursacht bei unbehandelten Patienten jedoch irreversiblen Hirnschaden. Überraschenderweise sind die molekularen Ursachen dafür bisher nicht verstanden. Unser Ziel ist die Analyse TH-regulierter Prozesse im Gehirn, spezifisch während der Entwicklung.

Projekte

- Funktion der Thyroid-Hormone in der Gehirnentwicklung
- Physiologische Rolle des Thyroidhormon-Transporters MCT8




Typische Parkinase-Zelle (mit GFP)

AG Christoph Kaether

Membran-Transport von Proteinen, die an Alzheimer beteiligt sind
Im Gehirn von Alzheimer Patienten werden typischerweise Amyloid-Ablagerungen gefunden, die aus einer Akkumulation kurzer Peptide (A β 42 Aminosäuren, A β) bestehen. 2 Proteasen, die beta- und gamma-Sekretase, können ein längeres Vorläufermolekül (APP) zu diesen kurzen Peptiden schneiden. Wo treffen diese Sekretasen auf das APP-Substrat, um die Peptide zu erzeugen? Wie wird diese Interaktion reguliert? Haben diese Sekretasen noch andere Funktionen, z.B. im zellulären Transport von APP und anderen Proteinen der Nervenzellen?

Projekte

- subzelluläre Lokalisierung von APP
- molekularer Aufbau und Transport der gamma-Sekretase
- konfokale Mikroskopie und Videomikroskopie




Kultivierte Nervenzelle

AG Matthias Platzer

Genomanalyse
Zusammen mit klinischen Partnern arbeiten wir an der Erkennung und funktionalen Analyse genetischer und epigenetischer Variationen des menschlichen Genoms, die das individuelle Risiko für komplexe Erkrankungen (Krebs, Adipositas, Entzündungen) bestimmen. Weiterhin analysieren wir die Genome von Pro- und Eukaryoten die für die Infektions-, Alters- und Evolutionsforschung von großem Interesse sind.

Projekte (Auswahl)

- Analyse von Kandidatengenen für Sarkoidose
- Rolle der Defensine beim Prozess-Krebs
- Genomische Variabilität der Wirkstofftargets im Makaken-Modell für AIDS
- Identifikation von Virulenzgenen bei Legionellen und Borrelien
- Vergleichende Genomanalysen (Primates, Fische, soziale Amöben)



Der "genomische Bar" von Haackel (1974)

AG Aspasia Plioubidou

Virus-induzierte Onkogenese und die Rolle des Zytoskeletts
Virale Genprodukte von 20 Viren können Krebs auslösen. Hierbei spielen Veränderungen des Zytoskeletts eine wichtige Rolle bei der weiteren Tumorförderung. Wir wollen die Mechanismen dieser Veränderungen verstehen um die Malignität der Tumoren bekämpfen zu können. In geeigneten Virus-Zell-Systemen und mit geeigneten Protein-Extrakten des Krallefröschs (*Xenopus laevis*) analysieren wir die spezifischen Funktionen des Zytoskeletts, die Nutzung desselben durch das Virus, und Virus-induzierte Veränderungen im Verlauf der Tumorförderung.

Projekte

- In vivo-Systeme der onkogenen Virus-Transformation; Veränderung des Zytoskeletts
- Interaktionen viraler Proteine mit Zytoskelett-Bausteinen
- Veränderung von Signalwegen der Virus-infizierten Zelle
- Korrelation: exp.Virus-Onkogenese mit klinischen Tumoren




AG Gabriele Schilling

Proteolyse und biochemische Ansätze bei Chorea Huntington
Die Huntington'sche Erkrankung (HD) wird durch fehlerhafte Verdoppelungen des Glutamin(GLN)-Triplets im Huntingtin-Gen (htt) hervorgerufen, wodurch statt normal 18 GLN-Ablagen bis über 80 entstehen können. Das trypsin-kodierte Protein wird außerdem von einer bislang unbekannten Protease in der Zelle gespalten. Bei den abnormal verlängerten GLN-Ablagen können diese aggregieren und somit für die Nervenzellen toxisch sein. Wir haben Tiemodell generiert, die unterschiedlich lange Glutamin-Ablagen im htt-Gen tragen. Mit steigender Länge der GLN-Wiederholungen treten neurodegenerative Defekte ähnlich der Chorea Huntington auf.

Projekte

- Identifikation der Spaltstelle im htt-Protein
- Transgene HD-Mausmodelle, ohne proteolytische Erkennungsstelle
- Identifikation und mögliche Hemmung der verantwortliche Protease




HD-Mausmodell

AG Jürgen Sühnel


Struktur-Bioinformatik und Computer-Genomanalyse
Die Kenntnis der dreidimensionalen Struktur von Proteinen und Nucleinsäuren ist in vielen Fällen eine wichtige Voraussetzung für das Verständnis biologischer Funktionen. Wir sind interessiert an der Identifikation und Analyse ungewöhnlicher Strukturmodelle, die unser Bild von der Architektur biologischer Makromoleküle vervollständigen helfen. Wir verwenden hierfür quantitative Methoden und Moleküldynamik-Simulationen sowie statistische Analysen von großen Datensätzen experimenteller Strukturen (Struktur-Bioinformatik). Außerdem entwickeln wir in Zusammenarbeit mit der AG Platzer neue Werkzeuge zur Analyse mikrobieller Genome.

Projekte

- Jena Library of Biological Macromolecules (www.fli-leibniz.de/IMAGE.html)
- Struktur von Telomeren-DNA
- Analyse der Rückgrat-Konformation von Aminosäuren
- Vergleichende Analyse mikrobieller Genome (pov.fli-leibniz.de)



Jena Library




Templiert Struktur von Telomeren-DNA

AG Jan Peter Tuckermann

Gewebs-spezifische Funktionen von Steroidhormon-Rezeptoren und deren Interaktionspartner in alterungs-relevanten Prozessen
Glukokortikoide (GC) gehören zu den Steroid-Hormonen. Nach Bindung an ihren nukleären Rezeptor wirken sie stark anti-inflammatorisch und immun-suppressiv. Ihre breite medizinische Anwendung wird jedoch durch Nebenwirkungen erschwert. Wir wollen die genauen molekularen und zellulären Mechanismen von Steroidhormonen besser verstehen und untersuchen daher die Rolle des GC-Rezeptors, des Östrogenrezeptors und seiner interagierenden Transkriptionsfaktoren im Immunsystem, in der Knochenentwicklung und Osteoporose sowie deren Einfluss auf hämatopoetische Stammzellen.

Projekte

- Identifizierung Steroid-responsiver Zellen in *cre-loxP*-Mausmodellen
- Identifizierung von Zielgenen des GC-Rezeptors in Zellen und in vivo
- Interaktionen des GC-Rezeptors mit anderen Proteinen und Signalwegen



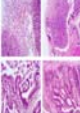
Knochenbildung im Hirnschmelze

AG Zhao-Qi Wang

Genomische Stabilität
Die zelluläre Antwort auf DNA-Schädigung umfasst die Aktivierung von Signalketten, DNA-Reparatur, Kontrolle des Zellzyklus und notfalls den programmierten Zelltod (Apoptose). Hierbei sind viele bereits bekannte Proteine beteiligt, deren Funktions-Ausfall in selteneren genetischen Erkrankungen zu Krebs, Neurodegeneration und frühzeitiger Alterung führt. Wir studieren den Aufbau der entsprechenden Gene in Zellkultur, in Tiemodellen und in Tumoren von Patienten, um die Funktion der darin kodierten Proteine in der Tumorigenese und Alterung zu erkennen.

Projekte

- Rolle von spezifischen DNA-Reparatur-Proteinen in DNA-Reparatur-Wegen, Tumorigenese, Gewebegeneration
- Biologische Funktion von Molekülen, die die Poly(ADP)-Ribosylierung modulieren (PARP1, PARG)
- Optimierung von Methoden zum gezielten Gentransfer




PARP1-Kern durch FISH

AG Falk Weih

Der NFkB-Signalschaltkreis-Weg in der Entwicklung; Fehlfunktionen im Immunsystem
Der Rel/NFkB-Transkriptionsfaktor spielt eine entscheidende Rolle in der Immunantwort, bei Entzündungen, in der Regulation von Apoptose und bei Krebs. Mit Hilfe genetisch veränderter Mausmodelle wollen wir die Rel/NFkB-Signalleiste in der normalen Entwicklung sowie bei krankhafter Veränderung des Immunsystems aufklären. Ein wichtiges Ziel ist hierbei das Verständnis von Rel/NFkB in alters-bedingten Immunschwächen und Erkrankungen.

Projekte

- Regulation der Entwicklung lymphatischer Organe durch NFkB
- Entwicklung und Funktion natürlicher Killer-T-Zellen
- Regulation der frühen B-Zell-Entwicklung
- Rel/NFkB in der Immun-Seneszenz und bei alters-bedingten Immundefizienzen



Zelluläre NFkB Signalleiste

AG Thomas Wilhelm

Theoretische Systembiologie
Unser Ziel ist das Verständnis komplexer Zellfunktionen durch Anwendung geeigneter Modelle auf der Zell-Ebene. Ausgehend von diesem holistischen Standpunkt suchen wir neue statische und dynamische Strukturen in großen Datensätzen. Hierbei werden alle Ebenen der zellulären Regulation analysiert, die Ebenen des Genoms, Proteoms und Transkriptoms, sowie verschiedene Ebenen miteinander. Wir bieten einfache dynamische Modelle an zur mechanistischen Erklärung der beobachteten Muster.

Projekte

- Suche nach neuen Strukturen in großen Datensätzen
- Suche nach statistisch signifikanten Substrukturen
- Kombination von Datensätzen um z.B. neue Korrelationen aufzudecken
- Entwicklung einfacher dynamischer Modelle zum Verständnis der Strukturen

