

# Leibniz-Institut für Altersforschung – Fritz-Lipmann-Institut e.V. (FLI)

Beutenbergstraße 11, 07745 Jena, www.fli-leibniz.de

E. Fritz & K. Wagner, November 2007

Das Leibniz-Institut für Altersforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) ist das erste Forschungsinstitut in Deutschland, das sich der biomedizinischen Altersforschung auf breiter Ebene widmet. Etwa 290 Mitarbeiter, vorwiegend Biologen, Biochemiker und Mediziner, arbeiten in 19 Forschungsgruppen (FG) mit interdisziplinären Ansätzen an den molekularen Mechanismen des Alterns und alters-assoziierten Krankheiten.

Im Schwerpunkt „Alterung von Zellen und Organismen“ wird z.B. die Stabilität und Funktionalität von Genen, Genomen und Telomeren von mehreren Forschungsgruppen untersucht. Der Beitrag bestimmter Kandidatenproteine zu Alterungsprozessen wird biochemisch charakterisiert. Vorwiegend mit genomischen Ansätzen werden die epigenetische Steuerung von Genen untersucht und neue Gene identifiziert, die in dem Alterungsprozess involviert sind.


Im Schwerpunkt „Altersbezogene Krankheiten“ werden Mechanismen untersucht, die z.B. Proteinfaltungserkrankungen (Alzheimer, Amyloidosen, Chorea Huntington) und andere neurodegenerative Krankheiten verursachen. Auch Mechanismen, die altersbedingte Fehlfunktionen bestimmter Organe (z.B. Nierenversagen, Osteoporose, Immunseneszenz) und Krebs hervorrufen, werden erforscht. Die experimentelle Methodik reicht von Protein-Biochemie, strukturellen biologischen Analysen und *in vitro*-Modellen (Zellkulturen) über Patientenmaterial bis hin zu Tiermodellen der Erkrankungen.

**FG Cornelis Calkhoven**

**Translational Kontrolle der Genexpression**

Die Expression wichtiger Schlüsselproteine 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 Translationskontrolle unter normalen physiologischen Bedingungen sowie in kranken Zellen und Organismen studieren. Hierzu etablieren wir ein Reporter-System der Translationskontrolle für die Grundlagenforschung sowie für pharmakologisch relevante Screening-Verfahren.



**Projekte**

- Molekulare Mechanismen der uORF-vermittelten translationalen Kontrolle
- C/EBP $\alpha$ -uORF und C/EBP $\beta$ -uORF "knock-out"-Mäuse
- Reporter-Systeme zur Messung der translationalen Kontrolle

**FG 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 Multiprotein-Komplexe 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 die Struktur und Funktion von „PML bodies“ beim zellulären Alterungsprozess, bei der DNA-Reparatur und bei der Transkription bestimmter Gene.



**Projekte**

- Klonierung von Kinetochor-Proteinen, Interaktionsstudien *in vitro* und *in vivo*
- Analyse von Proteinen der „PML bodies“ *in vitro* und *in vivo*

**FG Christoph Englert**

**Molekulare Grundlagen der Entwicklung des Urogenital-systems**

Viele Krankheitsgene des Menschen sind entscheidend für die Entwicklung spezieller Organe. So ist z.B. das Wilms-Tumorsuppressor-Gen (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, Sm) zu Fehlfunktionen in Menschen führen, wollen wir deren molekulare Funktionen verstehen lernen. Des Weiteren sind wir an der Regulation der Chromosomenender, 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 Pax5/Eya-Netzwerkes während der Nierenentwicklung
- Regulation der Telomerase während der Entwicklung und Tumorigenese

**FG 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 Peptidfaltung, zugeschrieben. Die bekanntesten Beispiele, darunter auch altersassoziierte Erkrankungen, sind die Alzheimer'sche Erkrankung, Parkinson, und das Creutzfeldt-Jakob-Syndrom.

Eine Untergruppe solcher Erkrankungen, Amyloidosen, ist durch Aggregationen von Protein-Fibrillen gekennzeichnet, deren Bildung wir zellbiologisch und biophysikalisch untersuchen.




**Projekte**

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

**FG Matthias Görlach**

**Strukturelle Bedeutung molekularer Interaktionen für Altern und Krankheiten**

Metabolische und regulatorische Prozesse hängen entscheidend von biomolekularen Erkennungsmechanismen ab. Ist die Spezifität dieser Erkennung gestört, können biologische Prozesse fehlerhafter werden und Erkrankungen entstehen. Wir nutzen die NMR-Spektroskopie um die Strukturen von Erkennungsstellen interagierender Moleküle zu analysieren.



**Projekte**

- antivirtuelle Proteine und deren Interaktion mit zellulären Substraten
- RNA-Protein- und Protein-Protein-Komplexe krebsrelevanter Viren
- an der Pathogenese neuromuskulärer Erkrankungen beteiligte RNAs
- Weiterentwicklung der Festphasen-Spektroskopie

**FG Karl Otto Greulich**

**Krebsgene, DNA-Reparatur und Wundheilung**

Man findet erstärklich 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


**FG Frank Große**

**Genomische Instabilität, p53 & zelluläres Altern**

Genomische Instabilität ist ein Grund für zelluläres Altern und Krebs. Das Tumorsuppressor-Gen p53 hilft bei der Überwachung der Integrität des Genoms.

Wir sind daran interessiert, wie p53 sein grundlegende Mechanismus 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 Korrekturlesen der DNA-Polymerase  $\alpha$ . 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-Helicasen & DNA-Topoisomerasen
- Protein-Analysen (2D-Gel, Peptid-Sequenzierungen, MS)

**FG Peter Herrlich**

**DNA-Reparatur und genomische Instabilität**

Untersuchung der 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 von zellulärer Bewegung und Wachstum**

Diese beiden Prozesse sind von fundamentaler Bedeutung während der Embryonalentwicklung, der Regeneration durch Stammzellen und der Metastasierung von Krebs. Untersucht wird die Funktion eines Oberflächenproteins, welches je nach Kontext wachstumsfördernde oder -hemmende Eigenschaften besitzt. dessen Regulation beinhaltet Spaltungsprozesse. Bindung an verschiedene Partnerproteine und direkte Modifikationen.



**Projekte**

- Individuelle Strahlensensitivität in Krebspatienten und -Zellen; HR-Gen; Zell-Oberflächenproteine: Unterdrückung der Krebsentstehung im Dickdarm
- Genexpression: Funktion eines Kofaktors mit positiver und negativer Wirkung

**FG 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.

Angeworbener TH-Verlust verursacht bei unbehandelten Patienten jedoch irreversiblen Hirnschaden. Überraschendweise 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

**FG 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 (40-42 Aminosäuren, A $\beta$ ) bestehen. 2 Proteine, 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 Inlektion 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

**FG Helen Morrison**

**Tumorbiologie**

Die Funktion unseres Körpers ist davon abhängig, dass Zellen den ihnen zur Verfügung stehenden Raum ausfüllen und danach das Wachstum einstellen: der sogenannte Prozess der Kontaktinhibition des Wachstums. Krebszellen zeichnen sich durch einen Verlust dieser Funktion aus, was sich unter anderem ihrer unkontrollierte Wucherung äußert.

**Projekte**

- Die Analyse eines für die Kontaktinhibition wichtigen Signalweges von der Zelloberfläche in deren Inneres hat zur Entdeckung eines neuen Krebsgens geführt. Dieses wird momentan mit verschiedenen Parametern auf seine Eignung als Tumormarker für bösartigen Hautkrebs getestet.
- Auch Gedächtnisbildung und Lernen hängen von zellulären Signalwegen ab. Erstauskürliche spielen die gleichen Faktoren bei diesen Gehirnfunktionen und in der Krebsentstehung eine wichtige Rolle. Wir wollen untersuchen, ob das neuartige Krebsgen auch hier eingreift.



**FG 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 Prostatakrebs
- Genomische Variabilität der Wirtsfaktoren im Masakken-Modell für AIDS
- Identifikation von Virulenzgenen bei Legionellen und Borrelien
- Vergleichende Genomanalysen (Primaten, Fische, soziale Amöben)

**FG Aspasia Ploubidou**

**Virus-induzierte Onkogenese und die Rolle des Zytoskeletts**

Virale Genprodukte von Tumoviren können Krebs auslösen. Hierbei spielen Veränderungen des Zytoskeletts eine wichtige Rolle bei der weitesten Tumorprogression.

Wir wollen die Mechanismen dieser Veränderungen verstehen um die Malignität der Tumoviren bekämpfen zu können. In geeigneten Virus-Zell-Systemen und mit geeigneten Protein-Extrakten des Kalifornischer Frosch (*Xenopus laevis*) analysieren wir die spezifischen Funktionen des Zytoskeletts, die Nutzung desselben durch das Virus, und Virus-induzierte Veränderungen im Verlauf der Tumorigenese.



**Projekte**

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

**FG Gabriele Schilling**

**Proteolyse und therapeutische Ansätze bei Chorea Huntington**

Die Huntington'sche Erkrankung (HD) wird durch fehlerhafte Verdopplungen des Glutamins (GLN)-Triplets im Huntingtin-Gen (HTT) hervorgerufen, wodurch fast normal 18 GLN-Auflagen je bei 80 entstehen können. Das htt-kodierte Protein wird außerdem von einer bislang unbekannten Protease in der Zelle gespalten. Bei den abnorm verlängerten GLN-Auflagen können diese aggregieren und somit für die Nervenzellen toxisch sein.

Wir haben Tiermodelle generiert, die unterschiedlich lange Glutamin-Auflagen 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 verantwortlichen Protease

**FG Jürgen Stühel**

**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 Strukturmerkmale, die unser Bild von der Architektur biologischer Makromoleküle vervollständigen helfen.

Wir verwenden hierfür quanten-chemische Methoden und Moleküldynamik-Simulationen sowie statistische Analysen von großen Datensätzen experimenteller Strukturen (Struktur-Bioinformatik). Außerdem entwickeln wir in Zusammenarbeit mit der FG Platzer neue Werkzeuge zur Analyse mikrobieller Genome.



**Projekte**

- Jena Library of Biological Macromolecules ([www.fli-leibniz.de/IMAGE.html](http://www.fli-leibniz.de/IMAGE.html))
- Struktur von Telomeren-DNA
- Analyse der Rückgratkonformation von Aminosäuren
- Vergleichende Analyse mikrobieller Genome ([jpp.fli-leibniz.de](http://jpp.fli-leibniz.de))

**FG Manuel E. Than**

**Proteinkristallographie**

Hochaufgelöste dreidimensionale Proteinstrukturen sind der Schlüssel zum Verständnis ihrer biologischen Funktion sowie ihrer molekularen Wechselwirkungen auf atomarer Ebene. Sie sind ebenfalls notwendig für die Entwicklung von Inhibitoren und somit die Grundlage für die Medikamentenentwicklung.

Mit Methoden der Proteinkristall-Strukturanalyse sowie biochemischen und biophysikalischen Methoden untersuchen wir strukturelle Fragestellungen zur Entstehung der Alzheimer'schen Krankheit, zur biologischen Aufgabe der beteiligten Proteine sowie zur proteolytischen Protein-Entstehung.



**Projekte**

- Struktur-basierte Entwicklung von Inhibitoren
- Weiter-Entwicklung protein-kristallographischer Methoden
- Struktur & biologische Funktion von Proteinen der Alzheimer'schen Krankheit
- Struktur-abhängige Funktion und Substraterkennung aktivierender Proteasen

**FG Jan Peter Tuckermann**

**Gewebespezifische Funktionen von Steroidhormonen und deren Interaktionspartner in alters-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 vivo* / *in vitro* Modellen
- Identifizierung von Zielgenen des GC-Rezeptors in Zellen und *in vivo*
- Interaktionen des GC-Rezeptors mit anderen Proteinen und Signalwegen

**FG Zhao-Qi Wang**

**Genomische Stabilität**

Die zelluläre Antwort auf DNA-Schädigung umfasst die Aktivierung von Signalnetzen, DNA-Reparatur, Kontrolle des Zellzyklus und oftmals den programmierten Zelltod (Apoptose).

Hierbei sind viele bereits bekannte Proteine beteiligt, deren Funktions-Aufbau in seltenen genetischen Erkrankungen zu Krebs, Neurodegeneration und frühzeitiger Alterung führt.

Wir studieren den Ausfall der entsprechenden Gene in Zellkultur, in Tiermodellen und in Tumoren von Patienten, um die Funktion der damit kodierten Proteine in der Tumorigenese und Alterung zu erkennen.



**Projekte**

- Biologische Funktion von Molekülen, die die PAM-ADP-Ribosylierung modulieren (PARP1, PARC)
- Rolle von spezifischen DNA-Reparatur-Proteinen in DNA-Reparatur-Wegen, Tumorigenese, Gewebe- und Neurodegeneration
- Optimierung von Methoden zum gezielten Gentransfer

**FG Falk Weih**

**Der NF- $\kappa$ B-Signalschaltkreis im Immunsystem**

Der Rel/NF- $\kappa$ B-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/NF- $\kappa$ B-Signalleine in der normalen Entwicklung sowie bei krankhafter Veränderung des Immunsystems aufklären. Ein wichtiges Ziel ist hierbei das Verständnis von Rel/NF- $\kappa$ B in altersbedingten Immunschwächen und Erkrankungen.



**Projekte**

- Regulation der Entwicklung lymphatischer Organe durch NF- $\kappa$ B
- Entwicklung und Funktion natürlicher Killer-Zellen
- Regulation der frühen B-Zell-Entwicklung
- Rel/NF- $\kappa$ B in der Immunseneszenz und bei altersbedingten Immundefizienzen