



Abbildung 8: Grundsteinlegung und Richtfest bei PETRA III.

Forschung mit Photonen

HASYLAB

Das Jahr 2007 war geprägt durch den sehr erfolgreichen Nutzerbetrieb von DORIS III und von DESYs Freie-Elektronen-Laser FLASH, bei dem eine nominale Elektronenenergie des Linearbeschleunigers von 1 GeV sowie der Laserbetrieb bei 6.5 nm – und damit ein weiterer Weltrekord – erreicht wurden. Der Bau von PETRA III ist in vollem Gang: Am 14. September 2007 wurde die Grundsteinlegung gefeiert, das Richtfest fand am 26. November 2007 im Beisein von Bundesforschungsministerin A. Schavan und dem Ersten Bürgermeister der Stadt Hamburg, O. von Beust, statt (Abbildung 8). Das *Center of Free-Electron Laser Science* CFEL, eine Gemeinschaftsinitiative von DESY, der Universität Hamburg, der Max-Planck-Gesellschaft und der Stadt Hamburg, wurde 2007 gegründet, die ersten beiden leitenden Wissenschaftler wurden dafür bereits eingestellt.

Das Highlight des Jahres war zweifellos die Startschusss-Zeremonie für den europäischen XFEL am 5. Juni 2007. Wie im Vorwort von A. Wagner erwähnt und im HASYLAB-Jahresbericht (siehe CD) ausführlich dargestellt, konnten im Jahr 2007 eine Reihe von sehr wichtigen Meilensteinen auf dem Weg zur Realisierung der europäischen Anlage erreicht werden. Ein entscheidender Schritt war der Entschluss der Russischen Föderation, sich dem XFEL anzuschließen und seine Realisierung durch einen erheblichen finanziellen Betrag zu unterstützen. Diese Entscheidung beruht auf einem zwischenstaatlichen Abkommen zwischen der Russischen Föderation und der Bundesrepublik Deutschland über die *Zusammenarbeit bei der Entwicklung und Anwendung von beschleunigerbasierten Photonquellen*, das von A.A. Fursenko und A. Schavan, den Ministern für Bildung und Forschung der Russischen Föderation

und der Bundesrepublik Deutschland, am 15. Oktober 2007 in Wiesbaden unterzeichnet wurde.

DORIS III

Beim Betrieb von DORIS III konnte 2007 eine durchschnittliche Verfügbarkeit von 95.0% erreicht werden. Der Nutzerbetrieb begann am 18. Januar und endete am 21. Dezember. Damit stand DORIS III insgesamt 5660 Stunden für geplante Nutzerexperimente zur Verfügung, die von etwas mehr als 2100 Wissenschaftlern genutzt wurden. Im Jahr 2008 wird es aufgrund der Umbauarbeiten an den Vorbeschleunigern von PETRA III und DORIS III zu einer verlängerten Betriebsunterbrechung kommen, die bis September 2008 andauern wird.

Der wissenschaftliche Ertrag bei DORIS III war äußerst beachtlich, die Anzahl der DORIS III-Berichte von externen Nutzern stieg um mehr als 20%. Der HASYLAB-Jahresbericht enthält insgesamt 975 Berichte von Experimenten, die in diesem Jahr bei HASYLAB von Nutzern (einschließlich Strukturbiologie, siehe Abbildung 9) durchgeführt wurden – dies ist die höchste Anzahl von Berichten, die je im Jahresbericht veröffentlicht wurde. Die Liste der Gruppen, die im Jahr 2007 bei HASYLAB Experimente vorbereiteten und durchführten, umfasst 379 Institute und rund 1700 Wissenschaftler, darunter etwa 110 FLASH-Nutzer. Im Bereich Strukturbiologie nutzten ca. 590 Wissenschaftler von 184 Instituten, vornehmlich aus Europa, die Strahlführungen und Anlagen von EMBL und MPG bei DESY. Die Berichte dieser Experimente sind in Teil II des HASYLAB-Jahresberichts zusammengefasst (siehe CD).

Dem vom Senat der Helmholtz-Gemeinschaft (HGF) im Rahmen der strategischen Evaluierung (2004) des Pro-

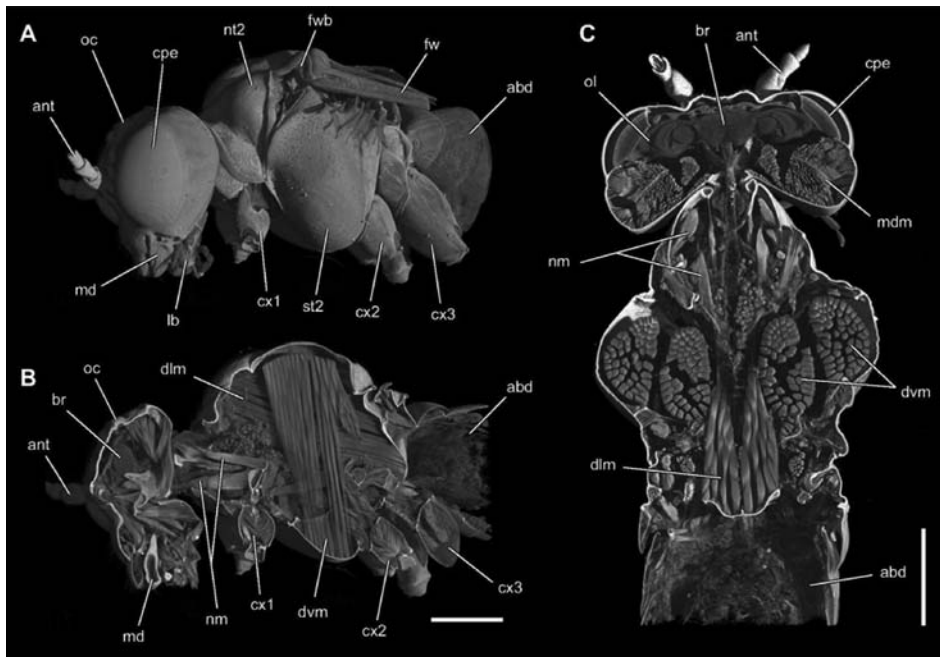


Abbildung 9: Volumenrendering von Kopf und Thorax der Blattwespe *Tenthredo vespa*. Die Absorptionskontrast-Mikrotomographie wurde an der Strahlführung BW2 von DORIS III bei einer Photonenenergie von 8 keV durchgeführt. Aufgrund der großen und unkohärenten Quelle kann bei niedrigen Photonenenergien der reine Absorptionskontrast genutzt werden, um die verschiedenen Teile der äußeren und inneren Anatomie der Blattwespe zu visualisieren, zum Beispiel die unterschiedlichen Muskeltypen, die Antennen, Augen, usw. (Skalenstrich: 1 mm). Weitere Details sind im HASYLAB Jahresbericht von F. Friedrich, H.W. Pohl, F. Hünefeld, F. Beckmann, J. Herzen und R.G. Beutel beschrieben (siehe CD).

gramms Großgeräte für die Forschung mit Photonen, Neutronen und Ionen gestellten Antrag entsprechend, wurde am 7. September 2007 eine Begutachtung der DORIS III-Anlage durchgeführt, vor dem Hintergrund der Errichtung von PETRA III. Wir danken den Gutachtern für die Mühe, die sie sich bei der Evaluierung von DORIS III gemacht haben, sowohl in Hinblick auf die frühere und heutige Leistung der Anlage als auch auf ihren zukünftigen Betrieb (siehe auch Abbildung 10).

DESY war sehr erfreut über die Einschätzung des Gutachterausschusses zur wissenschaftlichen Relevanz und Originalität der Forschung an DORIS III, die unter anderem folgende Aussagen beinhaltet:

„Jedes Jahr wird über eine Reihe von wissenschaftlichen Durchbrüchen in renommierten Zeitschriften wie Nature, Science und Physical Review Letters berichtet.“

„Die Liste der Veröffentlichungen im Zeitraum 2004–2006 und die vom Management vorgestellte Analyse der *Journal Impact Factors* bezeugen, dass die Qualität der Forschung bei DORIS III sehr gut und in einigen Bereichen einzigartig und hervorragend ist.“

Wir freuen uns ebenso über die abschließende Empfehlung des Gutachterausschusses, während der nächsten HGF-Förderperiode 2010–2014 PETRA III parallel zu einer verringerten Anzahl von Strahlführungen an DORIS III zu betreiben. Wir stimmen mit der Aussage überein, dass „der beste gemeinsame Betriebsmodus einer wäre, in dem die Forschungsgruppen, die Strahlführungen an PETRA betreiben, auch die komplementären Strahlführungen an DORIS übernehmen. Diese Gruppen würden die Strahlführungen an beiden Anlagen auf dem neuesten Stand halten und somit



Abbildung 10: Die beiden neuen Broschüren sollen die Forschung mit Photonen bei DESY einem breiteren Publikum bekannt machen. In der FLASH-Broschüre werden die neuen Technologien und das Prinzip von Freie-Elektronen Lasern auf einem Level erklärt, der insbesondere für Studierende und angehende Physiker interessant sein sollte, aber auch für Wissenschaftler, die diese Stahlquellen für ihre eigene wissenschaftliche Arbeit nutzen möchten.

die Nutzer zu der Anlage verweisen können, die ihren Forschungszwecken am besten entspricht“. In diesem Sinne wird DESY der Empfehlung folgen, „DORIS zu einem Teil von PETRA zu machen“. Dank zahlreicher Diskussionen, auch innerhalb des *Photon Science Committee* (PSC) und des *Erweiterten Wissenschaftlichen Rats* (EWR) von DESY, haben wir nun ein klares Bild vor Augen, wie wir DESYs Speicherringaktivitäten bei der kommenden strategischen Evaluierung des PNI-Programms durch die HGF im Jahr 2009 vorstellen werden. Wir danken allen Beteiligten für ihre Unterstützung.

PETRA III

Direkt nach der Abschaltung von HERA am 30. Juni 2007 begann der Abbau des PETRA II-Rings, der als Vorbeschleuniger für HERA diente. Ein Achtel des Rings in unmittelbarer Nähe des HASYLAB-Gebäudes wurde komplett entfernt, um Platz für die neue PETRA III-Experimentierhalle zu schaffen. Parallel dazu begann der Abbau der restlichen 7/8 des

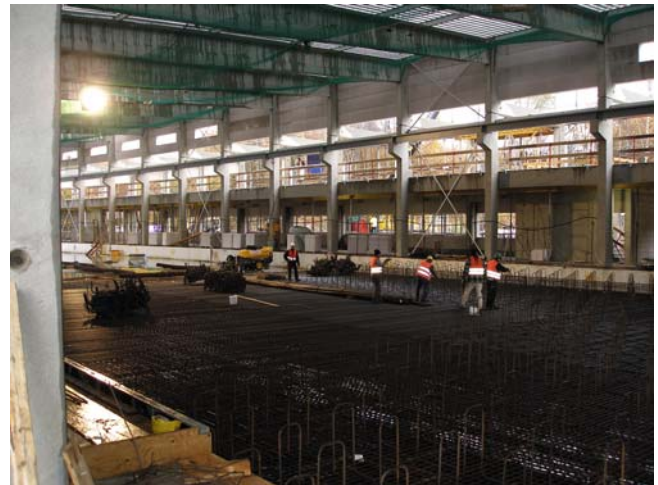


Abbildung 11: Die Experimentierhalle von PETRA III Mitte November 2007: Vorbereitung der Betonverstärkung für die Bodenplatte.

Speicherrings mit dem Abtransport aller Quadrupol-, Sextupol- und Dipolmagnete. Nach der Reinigung des Ringtunnels starteten die Installation des neuen Kühlwasserverteilungssystems, der Austausch der Stromversorgungskabel und der Einbau der aufgerüsteten Magnete. Der Bau der neuen Experimentierhalle machte rasche Fortschritte, so dass Ende Dezember die mit Stahlfasern verstärkte, ein Meter dicke, rund 300 Meter lange und 20 Meter breite Betonbodenplatte geschüttet werden konnte (Abbildung 11).

Parallel zu den Bauarbeiten wurde die Phase zur Erstellung von Prototypen für die Instrumentierung der Strahlführungen abgeschlossen, die Serienfertigung dieser Komponenten begann Anfang 2007. Die ersten zwei Prototypen, zwei mit flüssigem Stickstoff gekühlten Doppel-Kristall-Monochromatoren, wurden bereits ausgeliefert. Einer von ihnen wird derzeit an der Strahlführung ID6 der ESRF (Grenoble) unter hoher Wärmelast getestet. An dem zweiten Prototyp führt die HASYLAB-Vermessungsgruppe umfassende mechanische Tests durch. Die Designarbeiten für die Messplätze wurden in enger Zusammenarbeit mit der Nutzergemeinschaft fortgeführt. Sieben Workshops wurden organisiert, um mögliche Optionen mit den zukünftigen Nutzern und externen Experten zu diskutieren. Entsprechend dem jetzigen Zeitplan werden

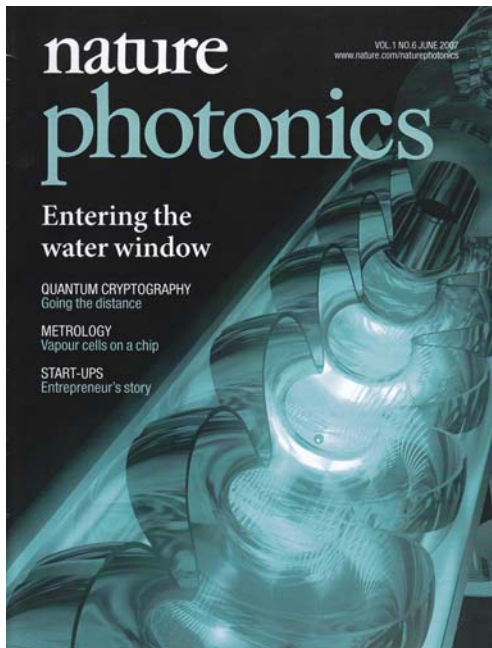


Abbildung 12: Das Erreichen des Wasserfensters durch FLASH wurde von Nature Photonics auf der Titelseite präsentiert. Der zugehörige Artikel lautet: Operation of a free-electron laser from the extreme ultraviolet to the water window (W. Ackermann et al., Nature Photonics 1 (2007) 336–342).

die ersten Installationsarbeiten in der Experimentierhalle im April 2008 stattfinden. Der Aufbau der ersten Strahlführungskomponenten beginnt Mitte 2008. Nach einem sehr engen Installationszeitplan wird die technische Inbetriebnahme des Speicherrings im Oktober 2008 starten. Der Beginn der Inbetriebnahme der Strahlführungen ist für das Frühjahr 2009 vorgesehen, die ersten „erfahrenen“ Nutzer werden Mitte bis Ende 2009 erwartet. Der reguläre Nutzerbetrieb der ersten Strahlführungen an PETRA III ist für das Jahr 2010 geplant (siehe CD).

FLASH

Die beeindruckende Erfolgsgeschichte von FLASH konnte auch 2007 fortgeführt werden (siehe Abbildung 12). Bis Ende März war die Anlage planmäßig 1785 Stunden in Betrieb, wovon 972 Stunden auf den

vorgesehenen Nutzerbetrieb, 483 Stunden auf FEL-Studien und 330 Stunden auf Beschleunigerstudien entfielen. Insgesamt standen also 54% der vorgesehenen Betriebszeit für Nutzerexperimente zur Verfügung. Während einer ausgedehnten Betriebsunterbrechung von April bis Ende September 2007 wurden unter anderem die neuen Kryomodul für den Linearbeschleuniger, ein neuer Undulator für die Erzeugung von Infrarotstrahlung sowie eine Strahlführung für den Transport dieser Strahlung in die FLASH-Experimentierhalle installiert. Nach einer bis Ende August dauernden Inbetriebnahmephase konnte am 21. September 2007 die nominale Energie des Linearbeschleunigers von 1 GeV erreicht werden. Nur zwei Wochen später, am 5. Oktober, wurde erstmals Laserlicht mit einer nominalen Wellenlänge von 6.5 nm erzeugt. Am 26. November begann die zweite Messperiode des Jahres 2007.

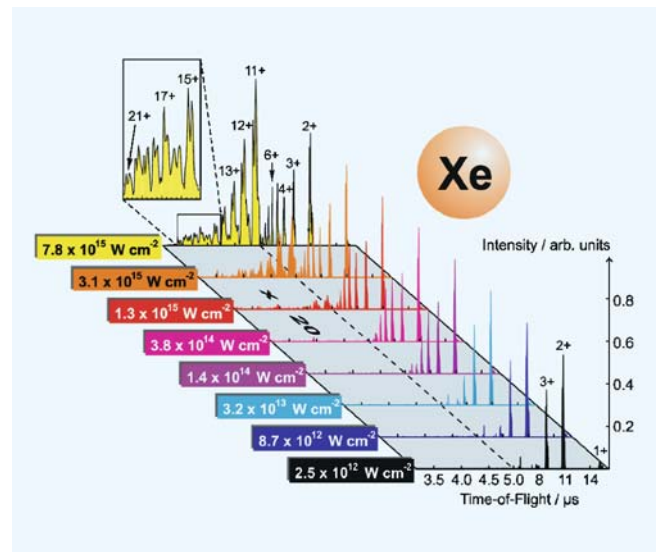


Abbildung 13: Ionen-Flugzeit (TOF)- Massen- bzw. Ladungsspektren von Xenon (Xe) bei einer Photonenenergie von 93 eV und verschiedenen Pulsstrahlungsdichten. Jedes Spektrum entspricht einer Akkumulation über 300 bis 500 aufeinander folgende FEL-Pulse. In dem unteren Flugzeitbereich (unterhalb von 5 μ s) wurden die Ionenintensitäten mit einem Faktor 20 multipliziert. Die Multipletstrukturen der verschiedenen Ionen-signale entstehen durch die Xenon-Isotopenverteilung. (Sorokin et al., Phys. Rev. Lett. 99 (2007) 213002).

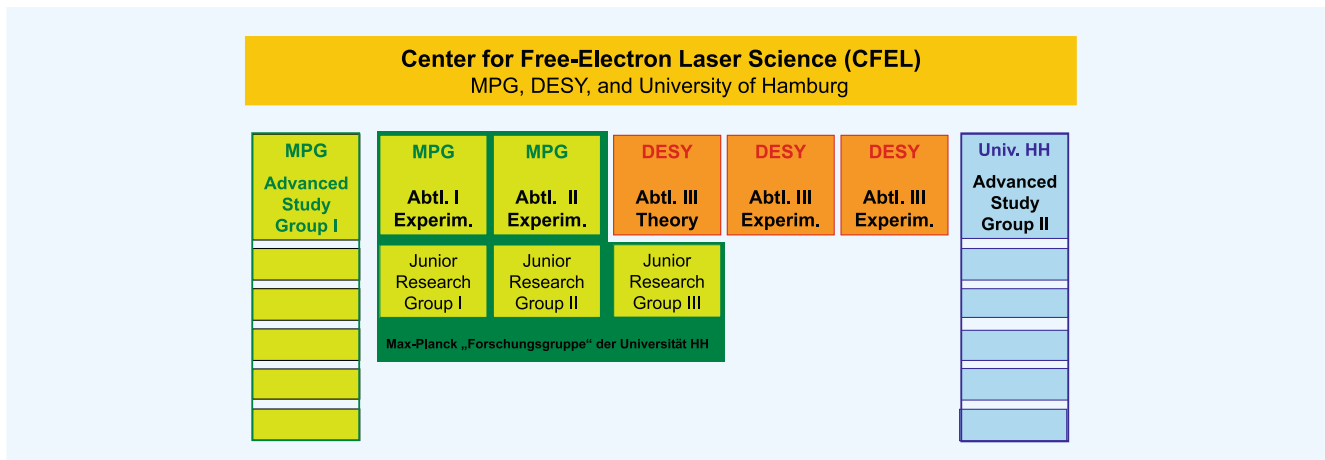


Abbildung 14: CFEL wird aus mehreren Gruppen der beteiligten Partnerinstitutionen bestehen: eine Max-Planck-Forschungsgruppe an der Universität Hamburg mit zwei experimentellen Kerngruppen und drei unabhängigen Junior-Forschungsgruppen, drei Kerngruppen von DESY, Advanced Study Groups von MPG und der Universität Hamburg, welche die FEL-Aktivitäten von verschiedenen Instituten kombinieren, sowie koordinierte Aktivitäten zur Entwicklung von neuartigen Detektoren.

Die an FLASH erzielten Ergebnisse wurden in hoch angesehenen Zeitschriften veröffentlicht. Als jüngstes Beispiel sei hier die Untersuchung von Sorokin et al. (Phys. Rev. Lett. **99** (2007) 213002, siehe Abbildung 13) zur Photoionisation von Xenon-Atomen mit 13.3 nm-Strahlung ultrahoher Intensität erwähnt. Durch starke Fokussierung des Strahls wurden Werte von 10^{12} bis $10^{16} \text{ W cm}^{-2}$ erreicht. Dabei wurden Ionenladungen bis Xe^{21+} beobachtet und als Funktion der Strahlungsdichte untersucht. Die beobachteten, überraschenden Multiphotonen-Anregungseffekte werden derzeit im Rahmen von einer störungstheoretischen und einer nicht-störungstheoretischen Beschreibung diskutiert (siehe CD).

Europäische XFEL-Anlage

Die Realisierung der europäischen XFEL-Anlage wird in enger Zusammenarbeit zwischen der zu gründenden European XFEL GmbH und DESY erfolgen. DESY leitet ein internationales Konsortium für den Bau des Beschleunigerkomplexes, die XFEL GmbH wird die Realisierung der Photonenstrahlführungen von den Un-

dulatoren bis zu den Instrumenten in der Experimentierhalle leiten. DESY ist zudem stark daran interessiert, sich an der Konstruktion der Strahlführungen und Experimente zu beteiligen. Die DESY-Detektorgruppe für Forschung mit Photonen leitet zum Beispiel ein Konsortium für den Bau des Analog-Pipeline-Hybrid-Pixel-Detektors (HPAD) für den europäischen XFEL. Die Vertragsverhandlungen zwischen dem HPAD-Konsortium (DESY/PSI/Uni Bonn und Uni HH) und dem europäischen XFEL sind abgeschlossen, das Projekt startet offiziell am 1. Januar 2008 (siehe CD).

CFEL

Das *Center of Free-Electron Laser Science* CFEL in Hamburg wird eine zentrale Rolle bei der Beteiligung von DESY an der wissenschaftlichen Nutzung der Freie-Elektronen-Laseranlagen in Hamburg spielen. Als ein bedeutendes interdisziplinäres Forschungszentrum wird CFEL die Möglichkeiten der FEL-Technologien für ein breites Spektrum an wissenschaftlichen Herausforderungen erschließen. Es wird Grundlagenforschung betreiben und Möglichkeiten für

die Anwendung von Routineexperimente für wissenschaftliche Untersuchungen und technologische Applikationen ausloten. Das Zentrum wird zudem zur notwendigen Aus- und Weiterbildung beitragen, um die Verbreitung des erzielten Wissens in die akademische und technologische Gemeinschaft sicherzustellen. Der Kooperationsvertrag zwischen DESY, der Universität Hamburg, der Max-Planck-Gesellschaft und der Stadt Hamburg ist unterschrieben, die Finanzierung eines neuen Labor- und Bürogebäudes für CFEL durch die Stadt Hamburg gesichert. Prof. Henry Chapman vom Lawrence Livermore National Laboratory, USA, und Prof. Andrea Cavalleri von der Universität Oxford, UK, stehen als erste beiden leitenden Wissenschaftler an der Spitze von experimentellen Kerngruppen des CFEL (Abbildung 14). Sie nehmen im Januar beziehungsweise Sommer 2008 ihre Tätigkeit.

Die Nutzer der DESY-Anlagen für die Forschung mit Photonen waren bei der Einwerbung von Drittmitteln für ihre Arbeit an FLASH und PETRA III überaus erfolgreich. Im Rahmen der Verbundforschung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung BMBF werden 18 universitäre Gruppen in den kommenden drei Jahren insgesamt 15 Mio. € für ihre Aktivitäten an FLASH erhalten. Das Ministerium hat seine Bemühungen diesbezüglich in einem Zentrum namens *Materie im Licht von ultrakurzen und extrem intensiven Röntgenpulsen* zusammengefasst, das von Prof. Wilfried Wurth von der Universität Hamburg geleitet wird. Für Arbeiten an PETRA III wurden für 11 universitäre Gruppen im Rahmen der Verbundforschung insgesamt 12 Mio. € bewilligt.

Wir möchten die Gelegenheit nutzen, für die großzügige staatliche Förderung der universitären Gruppen bei ihrer Arbeit an den Spitzenforschungsanlagen für Forschung mit Photonen bei DESY zu danken. Die enge Zusammenarbeit zwischen DESY und den Universitäten bei der Entwicklung neuer Instrumentierung war entscheidend sowohl für den Erfolg des Labors als auch für die Forschung mit Synchrotronstrahlung und Freie-Elektronen-Lasern in Deutschland.

Die Forschung mit Photonen bei DESY sieht spannenden Zeiten entgegen.

Europäisches Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL)

Unser Institut konnte während der gesamten DORIS III Messzeit 2007 sieben Messstationen für Anwendungen im Bereich der Strukturbiologie zur Verfügung stellen. Insgesamt wurden die Experimentierstationen für 392 Projekte während 605 Besuchen von 453 Forschern von 115 Forschungsgruppen aus 29 Ländern benutzt. Darüberhinaus wurden von uns Services an der neu errichteten Kristallisationsplattform angeboten. Diese Einrichtung wurde für 118 Projekte von 48 Forschern aus 25 Forschungsgruppen aus 9 Ländern benutzt.

Zu Beginn des Jahres wurde die Hamburg-Einheit unseres Laboratoriums im üblichen 4-Jahres Rhythmus wissenschaftlich begutachtet. Im Rahmen dieser Begutachtung erfuhren unsere Pläne, drei Messstationen mit Anwendungen in der Strukturbiologie an PETRA III aufzubauen, eine eindeutige und starke Unterstützung, und es wurde empfohlen, dieses Projekt zur Priorität der EMBL-Einheit in Hamburg zu machen. Es wurde auch betont, dass künftige führende Infrastrukturen im Bereich der Strukturbiologie an PETRA III mit herausragenden Forschungsaktivitäten einhergehen müssen. Aus diesem Grund unterstützt unser Institut die gegenwärtige Helmholtz-Initiative, neue Forschungsgruppen im Bereich der Lebenswissenschaften auf dem Gelände von DESY zu etablieren. An den neuen Einrichtungen von DESY (PETRA III; FLASH, X-FEL) besteht für die Lebenswissenschaften eine einzigartige Chance, weltführende Forschungsprojekte in Hamburg, z. B. im Rahmen eines *Biozentrums für Strukturbiologie*, zu etablieren.

Im Laufe der Jahre 2006 und 2007 wurde von uns ein Projekt-Team unter der Leitung von Dr. Thomas Schneider und Dr. Stefan Fiedler gegründet, dessen Aufgabe es ist, die neuen EMBL-Messstationen an PETRA III aufzubauen. Die Einrichtungen werden Teil eines integrierten Gesamtkonzeptes sein, EMBL@PETRA III genannt, das zusätzlich die bereits bestehende Kristallisationsanlage, die Einrichtungen für die Vorbereitung biologischer Proben und Einrichtungen für automatische Datenauswertung beinhalten wird. Zu

Beginn der Planungen wurde eine Reihe von Workshops abgehalten, um sicherzustellen, dass Wünsche von zukünftigen Nutzern der Experimentierstationen an PETRA III ausreichend berücksichtigt werden und die besten State-of-the-Art Technologien eingesetzt werden. Detaillierte Vorschläge für die drei Messstationen werden 2008 einem EMBL-internen Beratergremium und dem *Photon Science Committee* (PSC) von DESY vorgestellt werden.

Im folgenden werden einige Highlights aus der derzeitigen Forschung von EMBL-Gruppenleitern zusammenfassend vorgestellt.

Die Arbeitsgruppe von Dr. Matthias Wilmanns beschäftigt sich mit folgenden strukturellen Themen: Proteinkinase von medizinischer Relevanz, Proteintargets aus dem Proteom von *M. tuberculosis* für die Entwicklung neuer Medikamente, Regulation biologischer Prozesse durch Transkriptionsfaktoren und gekoppelte enzymatische Aktivitäten, Transport von Proteinen in das Peroxisom, große Filamentproteine aus Muskelzellen. Der Beitrag in diesem Bericht bezieht sich auf den zuletzt genannten Themenbereich.

Zurzeit gilt das Interesse der Gruppe dem Muskelprotein Myomesin. Es besteht aus ca. 1600 Aminosäuren mit 13 Domänen. Motiviert durch Daten anderer Gruppen, die zeigten, dass sich dieses Filament ebenfalls über eine der beiden Enden des „Fadens“ vernetzt, begann die Arbeitsgruppe, eine Reihe von Fragmenten dieses Proteins zu exprimieren, zu reinigen und zu kristallisieren. Die Auflösung der Struktur des sogenannten C-terminalen Assembly-Komplexes bestätigte die früher gemachten Vorhersagen (Pinotsis et al., 2007, publiziert in *EMBO Journal*). Darüber hinaus hielt die Struktur weitere Überraschungen bereit. Zum ersten Mal konnte nachgewiesen werden, wie zwei praktisch identische Domänen in diesem Protein, ähnlich einer Perlenkette, durch eine „nackte“ Helix miteinander verbunden sind. Dieses Ergebnis legt nahe, dass das gesamte Myomesinfilament möglicherweise elastische Eigenschaften haben könnte (Abbildung 15).

Inzwischen konnte die Arbeitsgruppe um Dr. M. Wilmanns weitere, noch größere Bruchstücke dieses Myomesinfilaments kristallisieren und die entsprechenden

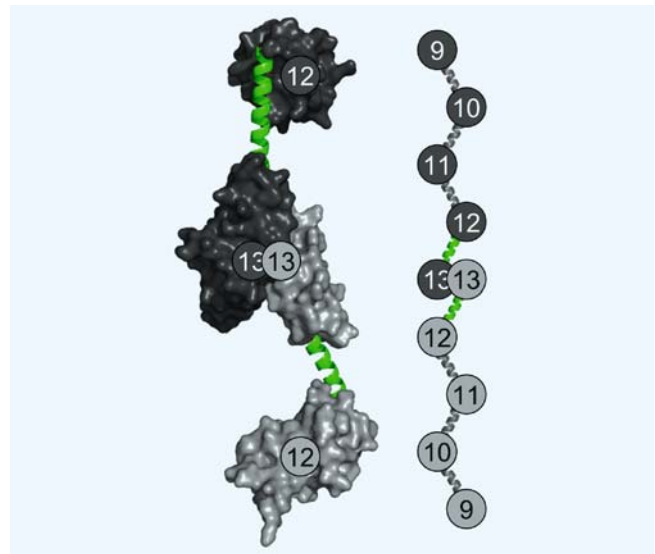


Abbildung 15: Struktur des C-terminalen Myomesin Assembly-Komplexes mit 2×2 Domänen 12-13 (links) und Modell eines Myomesin-Filaments mit 2×5 Domänen 9-13 (rechts). Diese Daten wurden 2007 in *EMBO Journal* publiziert.

Strukturen lösen (Pinotsis et al., unpubliziert). Die neuen Strukturen bestätigen die Hypothese, dass Myomesin von sich wiederholenden, praktisch identischen Modulen aufgebaut ist. In Zusammenarbeit mit Dr. D. Svergun vom EMBL-Hamburg hat die Gruppe zudem Kleinwinkelstreuungskurven aufgenommen, die es erlauben, Aussagen über die Gesamtstruktur dieses Filaments zu machen und die bekannten Kristallstrukturen in die Gesamtarchitektur einzupassen. Diese Daten zeigen, dass das C-terminale, assemblierte Myomesinfilament eine Länge von ca. 35 nm hat.

Die Arbeitsgruppe von Dr. V. Lamzin beschäftigt sich mit Methoden zur automatischen Modellbestimmung und -verfeinerung für die biologische Kristallographie. Die hohe Anzahl an Strukturgenomik- und an medizinisch orientierten strukturellen Projekten, verdeutlicht den Bedarf an zuverlässigen Methoden zur automatischen Modellierung biologischer Strukturen. Eine aktuelle Tendenz in der kristallographischen Datenanalyse ist die Automatisierung der Prozesse. Insbesondere für große Makromoleküle, Proteinkomplexe und Strukturen mit gebundener DNS/RNS oder Ligan-

den ist die vollständige und genaue Modellierung der Struktur eine anspruchsvolle Aufgabe.

Durch die ständige Weiterentwicklung hat sich das ARP/wARP Software Projekt (www.arp-warp.org) [*Nature Structural Biology* **6**, 458–463] zu einem Standard in der biologischen Kristallographie entwickelt und wird in zahlreichen automatischen Softwarepipelines als Hauptwerkzeug zur Strukturbestimmung eingesetzt. Tausende Proteinstrukturen konnten durch ARP/wARP im Laufe des letzten Jahrzehnts aufgeklärt werden. Außerdem wird die Software häufig als Vergleichsmodell benutzt, um die Qualität von Elektronendichten oder den Erfolg neuer Datenverarbeitungsmethoden zu prüfen.

2007 wurde die neue Version ARP/wARP 7.0 veröffentlicht. Zu den herausragenden Neuerungen gehört die verbesserte Modellierung der Polypeptidketten, die nicht länger auf Daten von hoher Auflösung beschränkt bleibt. Die Bestimmung eines beträchtlichen Teils einer Proteinstruktur ist nun auch mit Daten möglich, deren Auflösung nur 3.3 Å beträgt. Ein weiteres Modul ermöglicht die Modellierung von flexiblen Schleifen in der Polypeptidkette, die sich auch in schlechten Elektronendichten durchführen läßt. Schließlich wurde ein

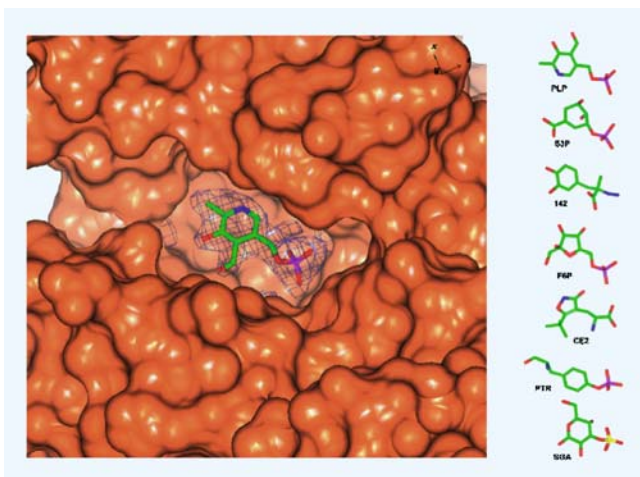


Abbildung 16: Der tatsächlich vorhandene Ligand, PLP (pyridoxal 5'-phosphat), wurde von ARP/wARP automatisch in einem Cocktail aus strukturell ähnlichen Kandidaten identifiziert und in die gegebene Differenzelektronendichte modelliert.

neues Programm implementiert, das bis zu Auflösungen von 4.5 Å Sekundärstrukturelemente modellieren kann.

ARP/wARP kann auch für die Strukturbestimmung des Nichtproteinanteils in einem Komplex verwendet werden. Sein Ligandenmodul identifiziert durchschnittlich 80% der Bindungsstellen korrekt [*Acta Cryst.* **D63**, 108–117]. Bei gegebener Bindungsstelle ist das Endmodell eines Liganden in 70% der Fälle höchstens 1 Å vom Referenzmodell entfernt. Es ist möglich, den am besten passende Ligand aus einer Liste auszuwählen anschließend zu modellieren (Abbildung 16). Ein neues Projekt zur Erkennung und Modellierung von DNS/RNS Fragmenten, gewinnt zunehmend an Bedeutung im Zusammenhang mit der Erforschung der Genregulation und -transkription. Durch die Verbindung von etablierten ARP/wARP Algorithmen mit DNS/RNS spezifischen Mustererkennungsmethoden konnten wir nahezu vollständige Polynukleotidketten erhalten.

Zu den Aktivitäten der Arbeitsgruppe Biologische Kleinwinkelstreuung (Bio-SAXS) von Dr. D. Svergun gehörten im Jahr 2007 die Wartung und Weiterentwicklung sowohl der SAXS-Messstation X33 als auch der verwendeten Software. Im August 2007 wurde AT-SAS, ein Programmpaket für Kleinwinkelstreuung, das derzeit in mehr als 500 Laboren weltweit Anwendung findet, in Version 2.2 freigegeben. Des Weiteren wurde der Ausbau der Messstation vorangetrieben. Hierbei sind insbesondere der automatische Probenwechsler, die Einführung des neu entwickelten Pixel-Detektors Pilatus 500k (hergestellt und vertrieben von DECTRIS, Schweiz), sowie deren Integration in die automatische Datenerfassung und Analyse zu erwähnen. Beide Neuerwerbungen haben dazu beigetragen, die Leistungsfähigkeit und die Stabilität von X33 zu verbessern. Im Vergleich zu 2006 stieg die Anzahl der Nutzer und die der durchgeführten Projekte an X33 um etwa 30%. Die meisten Projekte wurden mit gelösten biologischen Makromolekülen (Proteine, Nukleinsäure und deren Komplexe) durchgeführt.

Als Beispiel wird hier eine Studie zum Vorgang der Insulinfibrillierung vorgestellt (kürzlich publiziert in

PLoS Biol., Vestergaard et al., 2007). Krankheiten wie Alzheimer oder Parkinson, die mit dem Vorkommen von amyloiden Strukturen in Verbindung gebracht werden, werden durch Proteinaggregationen in Form von geordneten Fibrillen charakterisiert. Eine solche Aggregatsbildung wurde auch schon bei verschiedenen Wirkstoffen und Medikamenten, beispielsweise Insulin, beobachtet. Gesicherte Informationen darüber, wie und warum es zu einer Ausbildung der Fibrillen kommt, könnten bei der Herstellung von Medikamenten hilfreich sein. An X33 konnte nun die Fibrillierung von Insulin im Zeitverlauf verfolgt werden (Abbildung 17). Der Versuch deckte drei Hauptbestandteile auf: Insulinmonomere, fertig ausgeformte Fibrillen sowie oligomere Teilchen, die sich schraubenartig aus fünf bis sechs Insulinmonomeren zusammensetzen. Die Wachstumsrate der Fibrillen steht im Verhältnis zur Menge des schraubenartigen Oligomers. Dies lässt den Schluss zu, dass Fibrillen von Oligomeren und nicht von Monomeren gebildet werden. Das neu entdeckte Oligomer könnte hierbei die Grundlage zur Entwicklung neuer Medikamente bilden.

Ein wichtiges Projekt der Forschungsteams von Dr. S. Fiedler und Dr. C. Hermes war die Erprobung eines *Doppel-Multilayer Monochromator* (MLM). Als Testsystem für den Einsatz entsprechender Optiken an PETRA III wurde im Laufe des vergangenen Jahres ein MLM System konzipiert, konstruiert und an der Wiggler Strahlführung BW7A aufgebaut und getestet. Das MLM-System wurde derart in den Strahlengang integriert, dass ein alternativer Betrieb mit dem üblicherweise verwendeten Si(111) *Doppelkristallmonochromator* (DCM) möglich ist, ohne die Geometrie und die Orientierung des Experimentieraufbaus zu verändern.

Zwei unterschiedliche Konfigurationen des MLM-Systems wurden erfolgreich getestet. In der Anfangsphase wurden zwei flache Multilayer-Substrate hinsichtlich ihrer optischen Eigenschaften charakterisiert und die Funktion der mechanischen Komponenten erfolgreich getestet. Dabei kamen eine neue, auf industriellem Standard beruhende, Kontrollelektronik und vollständig neu entwickelte Routinen zum Einsatz. Zudem wurde das MLM-System in das von der DESY/MCS Gruppe entwickelte Kontrollsystem TINE

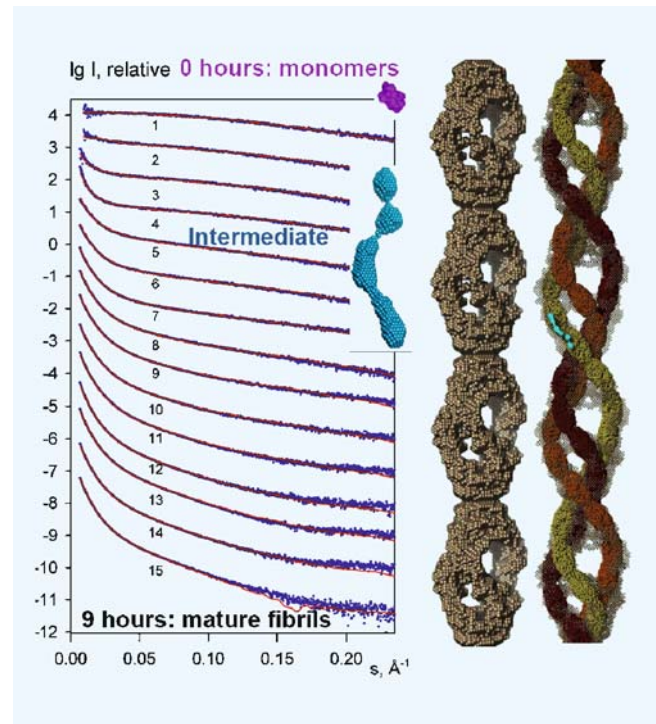


Abbildung 17: SAXS Studie Insulinfibrillierung. Links: Streukurven der Insulinlösungen. Dargestellt ist die logarithmische Streuintensität als Funktion des Streuwinkels. Die Kurven 1 bis 15 wurden über eine Inkubationszeit von neun Stunden aufgenommen, angefangen bei monomerem Insulin (pink), bis hin zu ausgewachsenen Fibrillen. Blaue Punkte: experimentelle Daten, rote Linien: aus den Mischung von Monomeren, Fibrillen und Oligomeren berechnete Streukurven. Rechts: schematisches Modell der ausgewachsenen Fibrillen. Dargestellt werden vier Einheiten in niedriger Auflösung. Die Form jeder dieser Einheiten (braune Kugeln) wurde aus Streukurve 15 (nach neun Stunden Inkubationszeit) gewonnen. Das hypothetische Modell (rechts) enthält drei in sich verdrehte Protofibrillen, welche aus den oligomeren Vorläufern (blau) gebildet werden.

eingebettet. Später wurde einer der beiden flachen Multilayer durch ein Substrat mit sagittalem Radius ersetzt, um den Röntgenstrahl horizontal zu fokussieren.

Eine genaue Auswertung der gesammelten Daten steht noch aus, allerdings sind erste Aussagen bereits zu diesem Zeitpunkt möglich: a) Mittels eines entsprechenden Protokolls ist es kurzfristig möglich, den Betrieb der

Strahlführung vom Si(111) DCM auf den MLM umzustellen. b) Die fokussierende Multilayer Anordnung liefert einen erheblichen Zuwachs an verwertbarem Photonenfluss um etwa zwei Größenordnungen. c) Die Kontrolle der Strahlführung mit kommerziellen Elektronikkomponenten und das integrierte Kontrollsystem erwiesen sich als zuverlässig und flexibel. Die erzielten Resultate stimmen uns sehr zuversichtlich hinsichtlich des Einsatzes von Multilayer Optiken an PETRA III.

Das Forschungsteam von Dr. W. Meyer-Klaucke befasst sich mit Röntgenabsorptionsspektroskopie an biologischen Proben. Mittels Röntgenabsorptionsspektroskopie (XAS) lässt sich die lokale Umgebung von Spurenelementen in Proteinen und pflanzlichen oder tierischen Gewebeproben bestimmen. Die jeweilige Art des Einbaus erlaubt bei Metallen typischerweise Rückschlüsse auf ihre Funktion. Beliebige Zustände lassen sich durch Gefrieren fixieren und untersuchen. Somit kann ein Gesamtbild über den Ablauf eines Prozesses ermittelt werden. Die Forschungsprojekte an metallhaltigen Proteinen nutzen häufig Synergien durch parallele Untersuchungen mittels Röntgenabsorptionsspektroskopie und makromolekularer Kristallographie oder NMR.

Für Studien an Gewebe bietet die Methode einzigartige Möglichkeiten. Ein Beispiel ist Jod in Algen. Diese Organismen akkumulieren bis zu 5% ihres Trockengewichtes an Jod. Zwar wurde das chemische Element Jod bereits 1813 in Algenasche entdeckt, aber über die chemische Struktur der Jodspeicherung war auch knapp 200 Jahre später kaum etwas bekannt. Erst vergleichende Untersuchungen an organischen Jodverbindungen und Algen im EMBL Hamburg erlaubten Jodid als gespeicherte Form zu ermitteln. Zusammen mit ergänzenden Untersuchungen lässt sich daraus das in Abbildung 18 dargestellte Schema ableiten: Jod schützt die Algen gegen Pathogene und Umwelteinflüsse. Das entweichende Jod wirkt als Antioxidanz, steigt bei Ebbe in die Atmosphäre auf und fördert die küstennahe Wolkenbildung. So findet es wieder seinen Weg in das Meer, wo es in den Algen wieder angereichert wird. Röntgenabsorptionsspektroskopie wird häufig im Zusammenhang mit anderen Methoden angewandt. Daher ist es wichtig, auch spektroskopisch wenig bewanderten Wissenschaftlern eine schnelle und akku-

rate Datenauswertung zu ermöglichen. Aufbauend auf unserem automatisierten Datenreduktionsprogramm KEMP haben wir jetzt auf einem neuen Computercluster des EMBL Hamburg das erste automatisierte Auswertungsprogramm für biologische XAS-Daten in Betrieb genommen. Bereits die erste Version erlaubt eine Unterscheidung von strukturellen und katalytisch aktiven Zinkzentren und weitere Funktionalitäten folgen kontinuierlich (Küpper *et al.*, *PNAS*, in Druck).

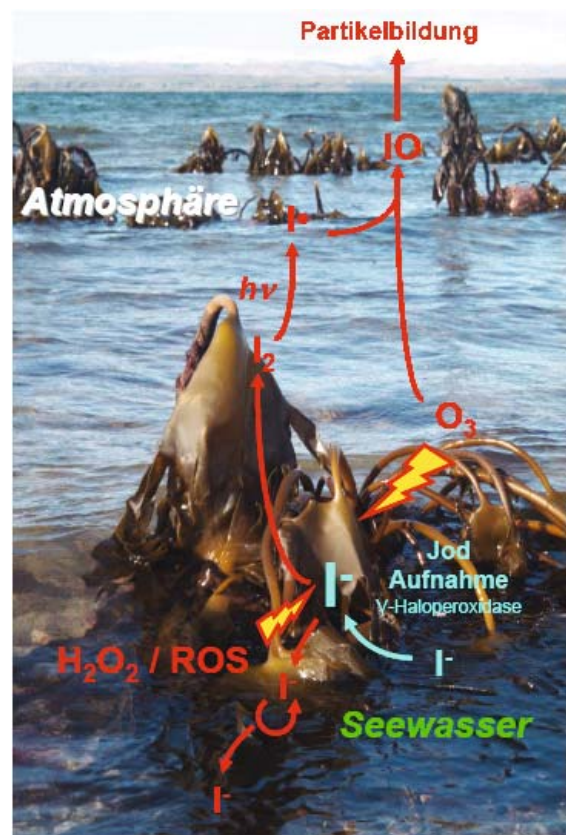


Abbildung 18: Modell des Jod Metabolismus in Laminaria Algen. Algen sammeln Jod aus dem Seewasser mit Hilfe der Vanadium-abhängigen Haloperoxidase an. Im Gewebe wird dies als I⁻ angesammelt. Sobald oxidativer Stress (rot) auftritt, wird Jodid freigesetzt und bremst die Reizung, sowohl im Wasser durch H₂O₂ und reaktive, sauerstoffhaltige Verbindungen (ROS) als auch an der Luft durch O₃. Zur Bildung von Aerosolen kommt es hauptsächlich während Ebbe, wenn Jodid direkt an die Atmosphäre abgegeben wird, um gasförmige Oxidantien zu entschärfen.

Max-Planck-Gesellschaft Arbeitsgruppen für strukturelle Molekularbiologie

Thematische Schwerpunkte der Max-Planck-Arbeitsgruppen sind die Enzyme und ihr katalytischer Mechanismus (AG Proteindynamik, Leiter: H.-D. Bartunik) sowie das Mikrotubuli-Fasersystem und seine Rolle in Zellbewegung und Alzheimer-Krankheit (AG Zytoskelett, Leiter: E. Mandelkow). Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Struktur und Funktion biologischer Makromoleküle bedienen sich die Arbeitsgruppen biophysikalischer Analyseverfahren wie Spektroskopie, konfokaler Mikroskopie, Elektronenmikroskopie und Bildverarbeitung. Die wesentliche Methode zur Strukturbestimmung besteht in der Röntgenbeugung an Proteinkristallen, Fasern und Lösungen. Die Arbeitsgruppe für Proteindynamik entwickelt neue Verfahren der Röntgenanalyse mit Synchrotronstrahlung und macht sie für die Untersuchung der Struktur-Funktionsbeziehungen von Proteinen nutzbar. Die Arbeitsgruppe Zytoskelett untersucht den Struktur-Funktions-Zusammenhang der Mikrotubuli, der mit ihnen assoziierten Proteine, und der Motorproteine, speziell im Hinblick auf ihre Bedeutung in der Alzheimerkrankheit.

Aktuelle Forschungsschwerpunkte

AG Proteindynamik

Die MPG-Arbeitsgruppe für Proteindynamik untersucht die molekulare Struktur und Dynamik von Proteinen in ihrem Bezug zur jeweiligen biologischen Funktion. Aktuelle Schwerpunkte bilden Anwendungen auf eine Reihe von Enzymen, die für das Überleben und die Virulenz von *Mycobacterium tuberculosis* essentiell sind. Im Anschluss an die Bestimmung der Kristallstrukturen der Enzyme und ihrer Komplexe mit Liganden im Rahmen eines vom BMBF geförderten Strukturgenomikprojekts (XMTB) wurden enzymatische Reaktionen bei hoher Auflösung in Folgen von 3D-Schnappschüssen von Zwischenschritten verfolgt.

In Verbindung mit theoretischen Verfahren der Moleküldynamiksimulation gelang es, die Abhängigkeit der Reaktionsprozesse von transienten Änderungen der Konformation auf molekularer Ebene aufzuklären. Die Kenntnis derartiger intermediärer Zustände ist von erheblicher potentieller Bedeutung für mögliche Entwicklungen neuartiger Wirkstoffe gegen Tuberkulose (TB).

Einen weiteren Schwerpunkt bilden Arbeiten an einem Projekt der Parkinson-Strukturgenomik mit der Zielsetzung, die Struktur von Proteinen und Proteinkomplexen aufzuklären, die mit noch ungeklärter Funktion eine wichtige Rolle bei der Parkinson-Krankheit spielen. Das Hauptinteresse gilt dabei Genen, die mit vererblichen Formen der Krankheit assoziiert sind und damit im Prinzip eine Grundlage für die Untersuchung der Auswirkungen bestimmter Mutationen auf molekularer Ebene bieten.

AG Zytoskelett

Das Gehirn ist ein kompliziertes Netzwerk, das aus Milliarden von Neuronen und Gliazellen besteht. Die Vernetzung beruht auf der besonderen Architektur der Nervenzellen: Sie haben einen kleinen Zellkörper und lange, dünne, zum Teil vielfach verzweigte Fortsätze (Axone und Dendriten). Da die Biosynthese hauptsächlich im Zellkörper stattfindet, muss ein effizientes Transportsystem dafür sorgen, dass die Stoffe für Wachstum und Funktion der Nervenzellen bis in die feinsten Verästelungen gelangen. An diesem Transportsystem sind Aktinfasern und Mikrotubuli (Hohlfasern) als Schienen, verschiedene Klassen von Motorproteinen als Lokomotiven, regulatorische Proteine als Weichensteller und Proteinkinasen als Signalgeber beteiligt. Störungen des Systems können zur Unterversorgung der Zellfortsätze, zur Funktionseinbuße und schließlich – wie bei der Alzheimer-Krankheit – zum Absterben der Nervenzellen führen.

Verschiedene Formen von *Tauopathien*, zu denen auch die Alzheimer-Krankheit gehört, sind dadurch charakterisiert, dass das Mikrotubuli-assoziierte Protein Tau aggregiert und Ablagerungen im Gehirn bildet. Bei

der Alzheimer-Krankheit wird Tau hyperphosphoryliert und bildet sogenannte *paarige, helikale Filamente* (PHF), ein wesentlicher Bestandteil der pathologischen Ablagerungen. In der gesunden Zelle reguliert Tau die Funktion des Motorproteins Kinesin. Eine Überexpression von Tau dagegen beeinträchtigt den Transport von Vesikeln und Mitochondrien vom Zellzentrum zur Peripherie. Phosphorylierung von Tau durch die Kinase MARK führt zur Ablösung von den Mikrotubuli und zur Steigerung des Transports durch Kinesin.

Zur Klärung der Funktionsweise und des Zusammenwirkens von Kinesin, Tau und MARK wurden strukturelle und biochemische Untersuchungen der einzelnen Komponenten und des Kinesin-Mikrotubuli-Komplexes durchgeführt. Dabei wurden auch Kinesine aus *Neurospora crassa* untersucht, einem Fadenpilz, dessen Hyphen mit einer Geschwindigkeit von 0.5 mm/h wachsen. Wie die Nervenzellen benötigt auch der Fadenpilz ein effizientes Transportsystem, um dieses Wachstum zu bewerkstelligen. So verfügt *Neurospora crassa* über ein besonders schnelles Kinesin aus der Kinesin-1-Familie (*konventionelle Kinesine*), NcKin, sowie über zwei Vertreter der Kinesin-3-Familie (*monomere Kinesine*) für den Transport von Mitochondrien, NcKin2 und NcKin3. Mitochondrien sind die *Kraftwerke* der Zellen, die für die Energieversorgung der Hyphen unerlässlich sind. Der Vergleich der dreidimensionalen Struktur von NcKin und NcKin3 (Abbildung 19) mit bereits bekannten Strukturen anderer Kinesine liefert Hinweise zu einem genaueren

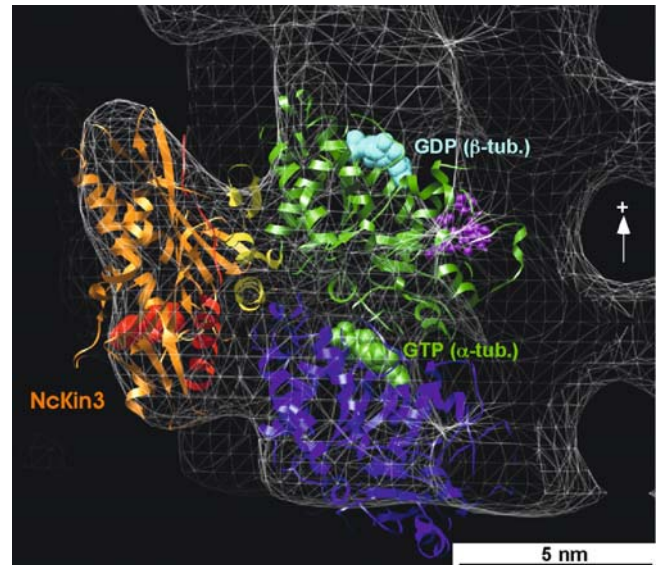


Abbildung 19: Motordomäne von NcKin3 an der Oberfläche eines Mikrotubulus. Die röntgenographisch bestimmte Struktur des Kinesin-Moleküles ist in die Elektronendichte des Mikrotubulus-Komplexes eingepasst, die durch kryo-elektronenmikroskopische Messungen bestimmt wurde (graues Maschendraht-Modell). Ebenfalls gezeigt sind zwei Tubulin-Moleküle (α - und β -Tubulin) als Repräsentanten der $\alpha\beta$ -Tubulin-Dimere, aus denen der Mikrotubulus aufgebaut ist. (Marx et al., *Biochemistry* 47, 1848–1861 (2008)).

Verständnis der Funktionsweise eines der Hauptbestandteile des intrazellulären Transports.