

Jahresbericht 2011

caesar



center of advanced
european studies
and research



Stiftung caesar -
assoziiert mit der
Max-Planck-Gesellschaft

caesar



center of advanced
european studies
and research

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	7
Forschungsberichte	
Christoph Brenker, Astrid Müller, Stefan Hartmann und Timo Strünker Spermien können keine Düfte riechen – Das Ende des „Maiglöckchen-Phänomens“ in der Spermienforschung?	13
Luis Alvarez und René Pascal Newton, Leibniz or sperm – who was first?	19
Annett Halle Wie die Immunzellen des Gehirns die Alzheimer-Krankheit beeinflussen	23
Siegfried Steltenkamp und Manfred Lacher Die Boersch-Phasenplatte – Eine „Lupe“ für Transmissions-Elektronenmikroskope	27
Berichte über abgeschlossene Doktorarbeiten	
Christoph Brenker Der Lockruf der Eizelle	37
Melanie Flick CatSper – der Kommunikationskanal zwischen Eizelle und Spermium	43
Berichte über die Bibliothek und Öffentlichkeitsarbeit	
Silvia Wesendrup und Ruth Scherger Die Bibliothek im Wandel	51
Jürgen Reifarth und Stefan Hartmann Wissenschaft öffentlich machen	55
Publikationen	60
Personal	62
Finanzen	64
Organe der Stiftung	68
caesarium	70

caesar



center of advanced
european studies
and research



Vorwort

Wissenschaft lebt vom Austausch und von der Diskussion. Mit den „International caesar Conferences“ hat caesar 2011 eine wissenschaftliche Konferenzreihe ins Leben gerufen, die dazu beiträgt, die Vernetzung mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern in aller Welt zu stärken. Eine der großen Fragen der Biologie ist, wie Zellen Reize aus ihrer Umgebung wahrnehmen und diese in zelluläre Antworten umsetzen. Ein Beispiel dafür ist die gerichtete Bewegung einer Spermienzelle hin zur Eizelle. Sie war auch Gegenstand der ersten International caesar Conference „Sperm Signaling and Motility“ im Oktober 2011.

Die Signalverarbeitung in Zellen, insbesondere Sinneszellen, Nervenzellen und Spermien gehören zu den zentralen Forschungsschwerpunkten des Instituts. Sie werden mithilfe modernster elektrophysiologischer und optischer Techniken untersucht. Im Frühjahr 2012 konnten die caesar-Wissenschaftler zu der Frage der Signalübertragung bei der Bewegung von Spermien zur Eizelle neue Ergebnisse veröffentlichen. Danach ist das lange behauptete „Maiglöckchenphänomen“ nicht reproduzierbar. Einen Riech-Signalweg gibt es im Spermium nicht. Spermien reagieren zwar auf Duftstoffe – wie auch auf viele andere Stoffe. Alle diese Stoffe imitieren aber nur die Wirkung des weiblichen Sexualhormons Progesteron. Spermien können also nicht „riechen“. Auch eine weitere offene Frage der Spermienforschung konnte caesar lösen: Anders als bislang vermutet, wird die Bewegung des Spermien-

schwanzes nicht von der absoluten Kalzium-Konzentration in der Zelle gesteuert, sondern von deren zeitlichen Änderung. Salopp gesagt: Spermien können „rechnen“. Genauer zu dieser Forschung können Sie im vorliegenden Jahresbericht nachlesen.

Um Zellstrukturen auf molekularer Ebene sichtbar zu machen, verfügt caesar über erstklassige Mikroskope. Mit Investitionen in Höhe von 5,8 Mio. Euro aus dem sogenannten Konjunkturpaket II wurde die Mikroskopie bei caesar zu einer hochmodernen Technologieplattform ausgebaut, die weltweiten Vergleichen standhält. Ein Beispiel ist das neue Kryo-Transmissionselektronenmikroskop. Es ist mit einer neuartigen Kamera ausgestattet, die mehr als drei Mal so empfindlich ist wie übliche Detektoren. Die Qualität der Bilder wird deutlich verbessert und der Zeitaufwand für die Aufnahmen erheblich reduziert.

Gute Forschung braucht nicht nur modernste Technik, sondern vor allem engagierte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Bei caesar sind zurzeit 155 Beschäftigte aus neun Nationen in ganz unterschiedlichen Berufen tätig. Wissenschaftler, Techniker und Verwaltungsangestellte arbeiten eng zusammen. Auch das Altersspektrum ist groß: Es reicht von der jungen Auszubildenden bis zum erfahrenen Techniker. Unterschiedliche Lebenssituationen führen zu unterschiedlichen Bedürfnissen. Caesar versucht, auf die vielfältigen Anliegen einzugehen



und ein optimales Arbeitsumfeld zu schaffen. Denn nur als attraktiver Arbeitgeber wird caesar dauerhaft hochqualifizierte Mitarbeiter gewinnen und an sich binden können. Aus diesem Grund hat caesar sich dem audit „berufundfamilie“ der Hertie-Stiftung unterzogen und ist entsprechend zertifiziert worden. Eine Arbeitsgruppe formuliert die Bedürfnisse berufstätiger Eltern und vereinbart Ziele. So entstand beispielsweise ein Eltern-Kind-Büro, das Eltern in Notsituationen Betreuungssicherheit gewährt. Gleichzeitig hat caesar eine Kita eingerichtet. Sie bietet für fünf „caesarinis“ im Alter zwischen vier Monaten und drei Jahren eine Vollzeitbetreuung. Die Kita wird von einer renommierten Bonner Kinder- und Jugendeinrichtung betrieben, die Eltern beteiligen sich an den Kosten.

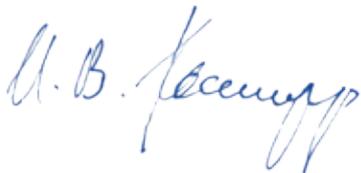
Ein weiteres sehr wichtiges Thema für eine internationale Forschungseinrichtung ist die Integration ausländischer Mitarbeiter. caesar hat gemeinsam mit dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen und den Max-Planck-Instituten für Biologie des Alterns und für neurologische Forschung in Köln ein International Office eingerichtet. Besonders haben wir dabei die jungen ausländischen Wissenschaftler im Blick, ihnen wollen wir den Start in Deutschland erleichtern. Das International Office hilft bei allen alltäglichen und nichtalltäglichen Fragen: Es begleitet und unterstützt ausländische Mitarbeiter bei Behörden-gängen, Wohnungssuche und vielem mehr.

Schließlich sorgt caesar aktiv für den technischen und wissenschaftlichen Nachwuchs: Die Zahl der Auszubildenden wuchs von Anfang 2008 bis Ende 2011 von zwei auf neun. Im gleichen Zeitraum hat sich die Zahl der Doktoranden und Stipendiaten von sieben auf 15 erhöht.

Mit der aktiven Teilnahme an der wissenschaftlichen Diskussion, mit Investitionen in Technik und Ausbildung sichert caesar seine nachhaltige Entwicklung – die Weichen für die Zukunft sind gestellt.



Prof. Dr. Peter Gruss
Präsident der Max-Planck-Gesellschaft
Vorsitzender des Stiftungsrates



Prof. Dr. U. Benjamin Kaupp
Wissenschaftlicher Direktor



Gertrud Bilski
Kaufmännische Geschäftsführerin



caesar



center of advanced
european studies
and research

Forschungsberichte

caesar



center of advanced
european studies
and research

Spermien können keine Düfte riechen – Das Ende des „Maiglöckchen-Phänomens“ in der Spermienforschung?

CHRISTOPH BRENKER, ASTRID MÜLLER, STEFAN HARTMANN und TIMO STRÜNKER
Molekulare Neurosensorik

Einer Studie deutscher und amerikanischer Wissenschaftler aus dem Jahr 2003 zufolge greift der künstliche Duftstoff *Bourgeonal* in den Kalzium-Haushalt menschlicher Spermien ein und lockt die Spermien an. Der *Bourgeonal*-Duft erinnert an den Geruch von Maiglöckchen. Das „Maiglöckchen-Phänomen“ war geboren: Spermien wurden als schwimmende Riechzellen betrachtet, die einer von der Eizelle ausgelegten „Duftspur“ folgen. Allerdings blieben Zweifel an diesem Modell für die menschliche Befruchtung: So wurden beispielsweise weder *Bourgeonal* noch andere Duftstoffe im weiblichen Geschlechtsorgan identifiziert. Wir konnten nun zeigen, dass Spermien nicht wie Riechzellen funktionieren, sondern ihren ganz eigenen Signalmechanismus entwickelt haben: Ein außergewöhnlicher Ionenkanal im Spermenschwanz – CatSper (*cation channel of sperm*) – dient als sensibler und flexibler Detektor für die chemischen Reize der Eizelle, wie z. B. das Sexualhormon Progesteron. Unter Laborbedingungen imitiert der künstliche Duftstoff *Bourgeonal* lediglich die Progesteron-Wirkung auf die Spermien. Spermien und Spermienforscher haben sich von diesem Laborphänomen jahrelang auf die falsche Fährte locken lassen.

Spermien haben einen weiten Weg vor sich, um die Eizelle zu finden; nur wenige der Millionen von Spermien erreichen ihr Ziel. Die Eizelle unterstützt die Spermien bei ihrer Suche, indem sie „chemische Wegweiser“, sogenannte Lockstoffe aussendet. Dieses raffinierte System wurde schon vor ungefähr 100 Jahren bei Seeigeln entdeckt; man fand dabei heraus, dass Lockstoffe die Schwimmbewegung der Spermien steuern, indem sie deren Kalzium-Haushalt verändern. Das Navigieren der Spermien in einem Lockstoffgradienten bezeichnet man als *Chemotaxis*. Während man bei Seeigeln bereits viel über den Wirkungsmechanismus des Lockstoffes weiß, stehen wir, was die menschliche Befruchtung angeht, noch am Anfang. Denn anders als bei Seeigeln, die Spermien und

Eizellen ins Seewasser abgeben, lassen sich die Bedingungen im engen Eileiter der Frau nur schwer experimentell nachstellen.

Beim Menschen lockt wahrscheinlich das weibliche Sexualhormon Progesteron, das von Kumuluszellen in der Nähe der Eizelle gebildet wird, die Spermien an. Progesteron führt zu einem charakteristischen Anstieg der Kalzium-Konzentration und ändert damit das Schwimmverhalten der Spermien. Im Jahr 2011 konnten wir zeigen, dass Progesteron die CatSper-Kanäle im Spermenschwanz öffnet (Abbildung 1 a, [1; 2], siehe auch der Doktorandenbericht von Christoph Brenker in diesem Jahresbericht). CatSper-Kanäle sind unersetzlich für die Befruchtung; sie kontrollieren den Kalzium-Haushalt und darüber

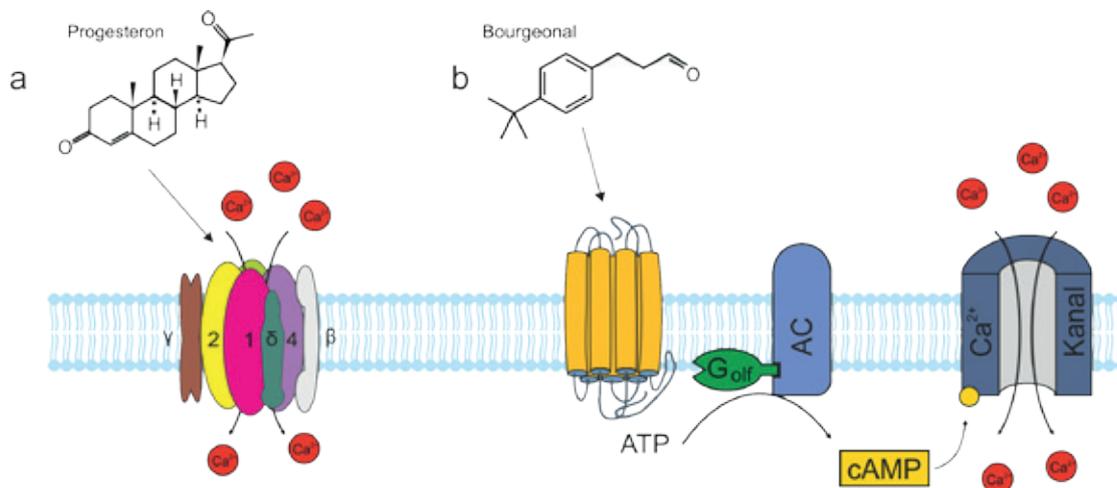


Abbildung 1: Zwei konkurrierende Modelle der Signalverarbeitung in Spermien. a. „Direkte Aktivierung“: Progesteron aktiviert die CatSper-Kanäle direkt und führt so in menschlichen Spermien zu einem Kalzium-Einstrom. b. „Olfaktorischer Riech-Signalweg“: *Bourgeonal* bindet an einen olfaktorischen Rezeptor, der eine Signalkaskade in Gang setzt: Durch das Enzym Adenylatzyklase (AC) steigt die cAMP-Konzentration in den Spermien an, wodurch ein bisher nicht identifizierter Kalzium-Kanal (Ca²⁺-Kanal) aktiviert wird.

das Schwimmverhalten der Spermien. Auch der künstliche Maiglöckchenduft *Bourgeonal* löst in Spermien Kalzium-Antworten aus. Bisher wurde vermutet, dass *Bourgeonal* an einen spezifischen Duftstoffrezeptor bindet und einen ähnlichen Signalweg einleitet wie in Riechzellen [3]. Diesem Riech-Signalweg zufolge muss die Stimulation der Spermien mit *Bourgeonal* zunächst zu einem Anstieg des intrazellulären Botenstoffes cAMP führen, der durch ein Enzym, genannt Adenylatzyklase, synthetisiert wird (Abbildung 1 b).

Unsere Untersuchungen zeigen jedoch, dass *Bourgeonal* die cAMP-Konzentration in Spermien nicht ändert. Durch weiterführende Experimente fanden wir heraus, dass Spermien gar keine funktionierende Adenylatzyklase in ihrer Membran besitzen [4]. Spermien fehlt also ein wesentlicher Baustein des Signalwegs in Riechzellen. Wenn es diesen Signalweg in Spermien nicht gibt, welche Rolle spielt dann der Duftstoffrezeptor, der angeblich die *Bourgeonal*-Wirkung vermittelt? Um diese Frage zu beantworten, haben wir eine pharmakologische

Eigenschaft des olfaktorischen *Bourgeonal*-Rezeptors ausgenutzt: Neben *Bourgeonal*, das den Rezeptor aktiviert, gibt es einen anderen Duftstoff, *Undecanal*, der den Rezeptor inhibiert. *Undecanal* schiebt der Wirkung von *Bourgeonal* sozusagen einen Riegel vor. In der Nase funktioniert das hervorragend: Liegt der Duft von *Undecanal* in der Luft, kann man Maiglöckchen nicht mehr riechen. Wäre der *Bourgeonal*-Rezeptor nicht nur in der Nase, sondern auch in Spermien aktiv, müsste man auch hier die inhibierende Wirkung von *Undecanal* beobachten – *Undecanal* sollte die Kalzium-Antworten der Spermien unterdrücken. Zu unserer Überraschung wurden die Kalzium-Antworten auf *Bourgeonal* durch *Undecanal* nicht unterdrückt – im Gegenteil, sie wurden deutlich größer (Abbildung 2) [4]! Diese Beobachtung ist nicht mit den Eigenschaften des olfaktorischen *Bourgeonal*-Rezeptors und einem Riech-Signalweg in Einklang zu bringen.

Wie wirken die Duftstoffe dann auf Spermien?

Um dieses Rätsel zu lösen, haben wir die *Bourgeonal*-

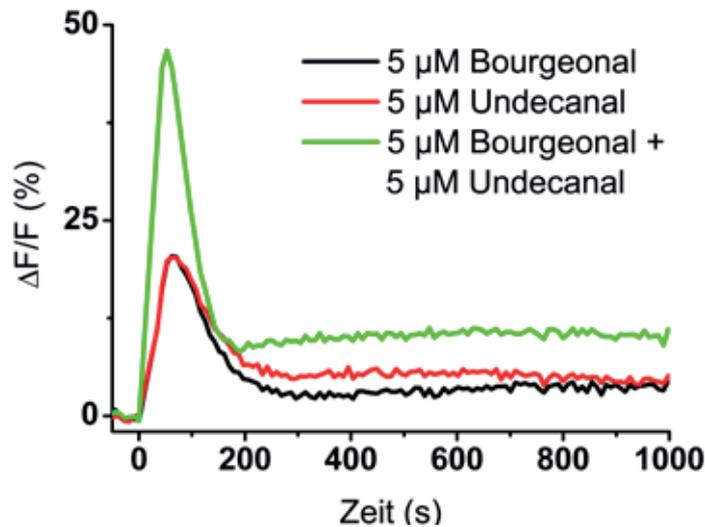


Abbildung 2: *Bourgeonal*-induzierte Kalzium-Signale in menschlichen Spermien. Die Stimulation der Spermien mit *Bourgeonal* oder *Undecanal* führt zu Kalzium-Signalen. Durch gleichzeitige Zugabe beider Substanzen werden die Signale weiter verstärkt. Für das Experiment wurde ein fluoreszierender Kalzium-Indikatorfarbstoff in die Spermien eingeschleust. Der Farbstoff wird in den Spermien zur Fluoreszenz angeregt. Steigt die Kalzium-Konzentration in den Spermien an, nimmt die Fluoreszenzintensität des Indikators zu.

Wirkung mit der *Patch-Clamp*-Technik untersucht: Unter dem Mikroskop wird eine feine Glaspipette vorsichtig auf die Spermien-Membran aufgesetzt. Diese Glaspipette funktioniert – im übertragenen Sinne – wie das Stethoskop eines Arztes. Mit Hilfe der Pipette lässt sich der Fluss von Kalzium-

Ionen durch die Ionenkanäle in der Spermien-Membran verfolgen. Bereits 2011 konnten wir mit dieser elektrophysiologischen Technik zeigen, dass Progesteron die CatSper-Kanäle öffnet und Kalzium-Ionen in das Spermium fließen. Überraschenderweise stellten wir jetzt fest, dass auch *Bourgeonal* den

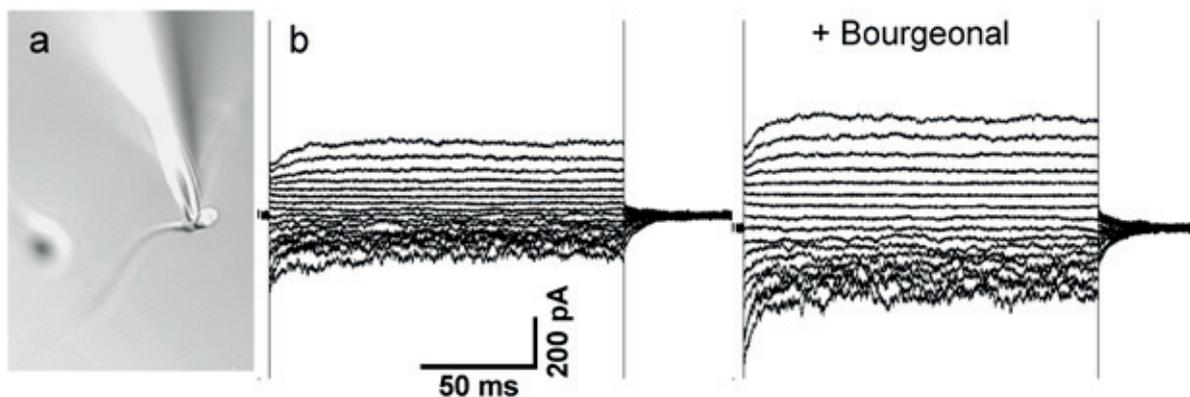


Abbildung 3: *Bourgeonal*-induzierte CatSper-Ströme, aufgenommen mit der *Patch-Clamp*-Technik. **a.** Eine Glaselektrode wird vorsichtig im Bereich des „Nackens“ auf das Spermium aufgesetzt. Anschließend wird die Membran unter der Elektrodenöffnung durch einen kurzen Unterdruck zerstört; so erhält man einen elektrischen Zugang zum Inneren des Spermiums. Mit dieser Technik können die winzigen Ströme – wenige hundert Picoampere (pA) – über Ionenkanäle in der Spermien-Membran gemessen werden. **b.** CatSper-Ströme in menschlichen Spermien in Abwesenheit (links) und Anwesenheit (rechts) von *Bourgeonal*. Die CatSper-Ströme wurden bei Membranspannungen von -80 mV bis +80 mV aufgenommen.

CatSper-Kanal öffnet (Abbildung 3)[4]. *Bourgeonal* öffnet die CatSper-Kanäle direkt – ohne Umwege über einen komplizierten olfaktorischen Signalweg. Der Duft imitiert sozusagen die Progesteron-Wirkung auf Spermien. Allerdings wirkt *Bourgeonal* erst bei mehr als 1000fach höheren Konzentrationen als Progesteron. Fazit: Duftstoffe wirken nur bei einer Überdosis. Das „Maiglöckchen-Phänomen“ beruht also auf einem Labor-Artefakt; einen Riech-Signalweg gibt es nicht in Spermien.

Interessant ist, dass nicht nur Duftstoffe, sondern auch andere Substanzen die CatSper-Kanäle direkt aktivieren (Abbildung 4). Mit Ausnahme der Prostaglandine, die auch von den Kumuluszellen rund um die Eizelle abgesondert werden, kann man für alle anderen Substanzen ausschließen,

dass sie im weiblichen Genitaltrakt vorkommen. Warum sind die CatSper-Kanäle so wenig wählerisch und reagieren sogar auf Menthol, wenn die Konzentration nur hoch genug ist? Vermutlich ist diese „promiskuitive“ Eigenschaft (der Spermien wohlgerunkt!) entscheidend für die Fortpflanzung. Spermien müssen sich auf ihrer beschwerlichen Reise zur Eizelle immer wieder anhand „chemischer Wegweiser“ vergewissern, dass sie noch auf der richtigen Spur sind. Mit Hilfe der CatSper-Kanäle als vielseitige und empfindliche Chemosensoren können Spermien das chemische Milieu im Eileiter „auslesen“ und so die Eizelle aufspüren. Es gilt nun, diese weiblichen „Reize“ zu identifizieren. Unsere Arbeit zeigt jedoch, dass man bei der Suche auf der Hut sein muss, um nicht erneut einer falschen Fährte zu folgen.

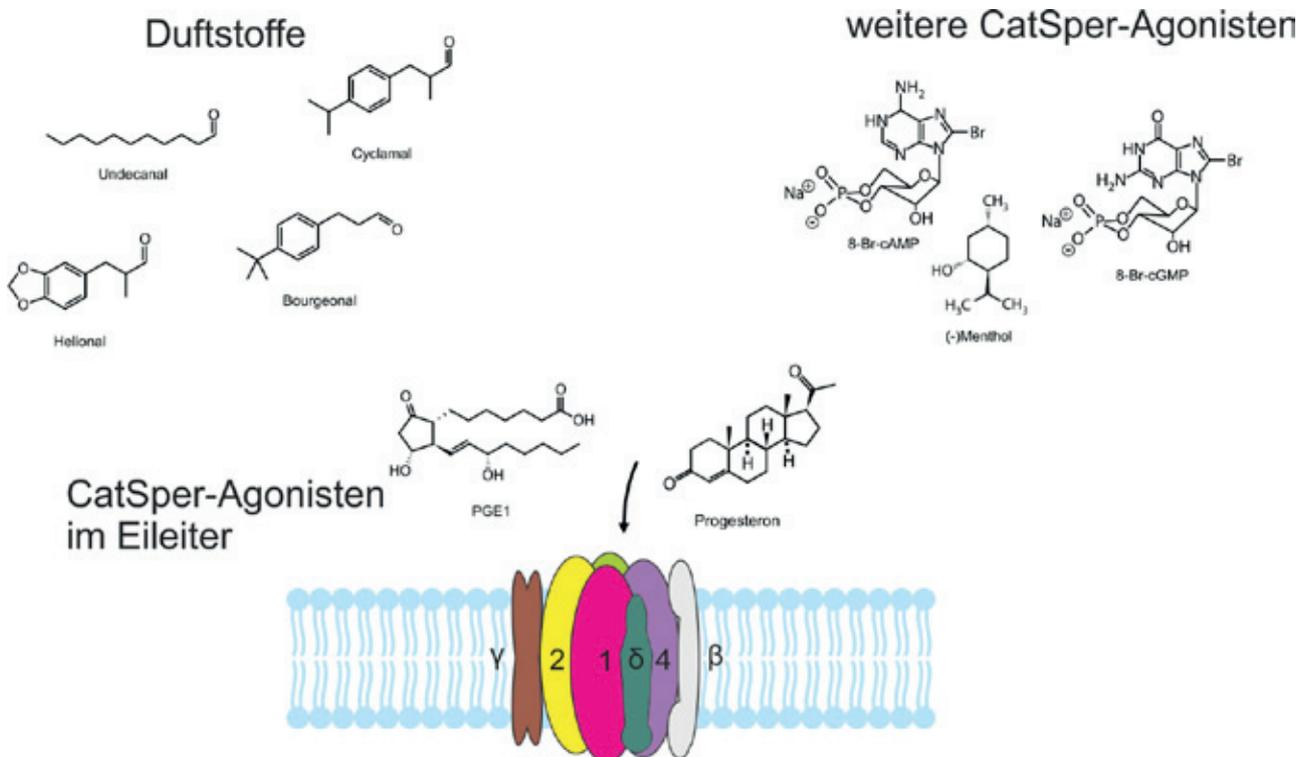


Abbildung 4: CatSper-Kanäle als vielseitige Chemosensoren. Menschliche CatSper-Kanäle können durch eine Vielzahl von unterschiedlichen Substanzen aktiviert werden. Die „Promiskuitivität“ dieser Kanäle ermöglicht es den Spermien, auf ihrem Weg zur Eizelle ihre chemische Umgebung wahrzunehmen.

Literatur

[1] Strünker, T., Goodwin, N., Brenker, C., Kashikar, N. D., Weyand, I., Seifert, R. & Kaupp, U. B. (2011) "The CatSper channel mediates progesterone-induced Ca^{2+} influx in human sperm" *Nature* 471, 382-386

[2] Lishko, P. V., Botchkina, I. L. & Kirichok, Y. (2011) "Progesterone activates the principal Ca^{2+} channel of human sperm" *Nature* 471, 387-391

[3] Spehr, M., Gisselmann, G., Poplawski, A., Riffell, J. A., Wetzell, C. H., Zimmer, R. K. & Hatt, H. (2003) "Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis" *Science* 299, 2054-2058

[4] Brenker, C., Goodwin N., Weyand, I., Kashikar, N. D., Naruse, M., Krähling, M., Müller, A., Kaupp, U. B. & Strünker, T. (2012) "The CatSper channel: a polymodal chemosensor in human sperm" *EMBO J.* 31, 1654-1665

caesar



center of advanced
european studies
and research

Newton, Leibniz or sperm – who was first?

LUIS ALVAREZ AND RENÉ PASCAL
Molecular Sensory Systems

Sperm have only one aim: to find the egg. The egg supports sperm in their quest by releasing attractants that induce changes in the calcium level inside sperm. Calcium determines the beating pattern of the sperm tail which enables sperm to steer. We discovered that sperm only react to *changes* in calcium concentration and not to the *absolute* calcium concentration itself. Probably sperm make this calculation to remain capable of maneuvering independent of the cellular calcium concentration.

To increase the chances of fertilization, eggs release chemicals (chemoattractants) that generate a gradient around them (Figure 1 A). When sperm detect such gradients, calcium ion channels on the cell membrane open, and calcium ions flow into the sperm tail. The increase in intracellular calcium modulates the beating of the tail, and thereby alters the swimming path (Figure 1 B).

It was believed for long that at high intracellular calcium concentration, the tail beats asymmetrically like a whip, while at low calcium concentration, the tail beats symmetrically and sperm swim on a straight line. The alternation between high and low calcium concentrations was thought to steer sperm along their swimming path [1]. This view was put into question by recent studies on sperm from marine

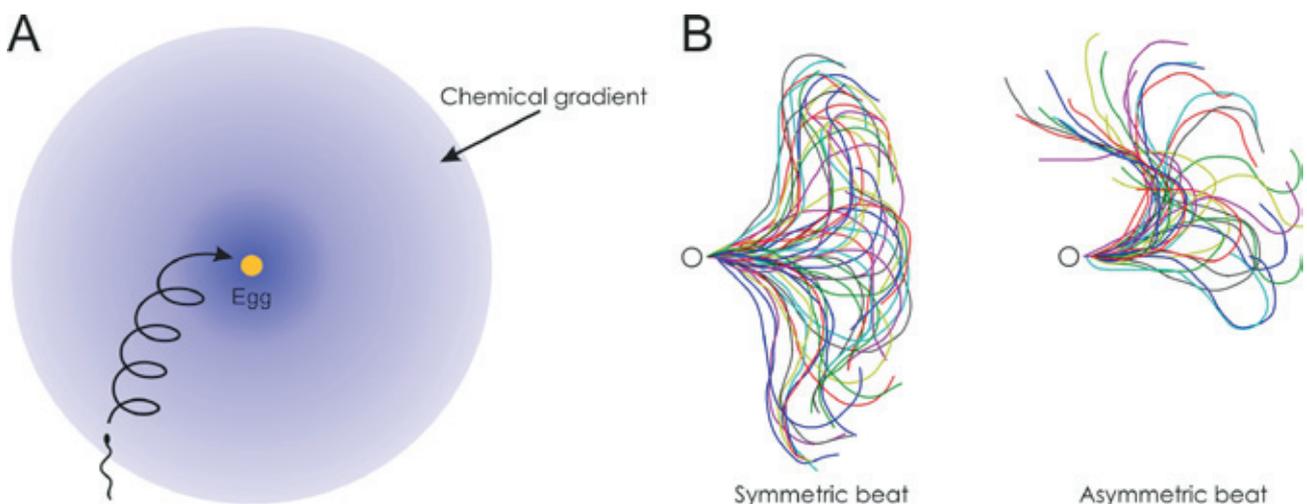


Figure 1: Navigation of sperm in a gradient. A. The egg is surrounded by a chemical gradient of attractant molecules. B. After detecting the chemoattractant, sperm alternate between symmetric and asymmetric beat to steer their swimming path. Symmetrical beat leads to straight swimming paths, whereas asymmetric beat leads to curved paths.

invertebrates [2; 3]. Although these studies challenge previous concepts, it remained elusive how calcium shapes the beat of the sperm tail.

In a recent publication [4], we show that sperm do not react to the absolute calcium concentration itself, but to the rate, or dynamics, by which the calcium concentration is changing. In other words, the swimming of sperm is controlled by the time derivative of the calcium concentration (Figure 2).

But why do sperm carry out this complicated calculus that we first encounter at the upper secondary school level? The concentration of the attractant and,

therefore, also the calcium concentration in sperm is very high near the egg. The mathematical trick enables sperm to react and maneuver even in the presence of such high calcium concentrations. How? Simply by ignoring how much calcium is inside the tail and reacting only to the small changes on top of the high calcium level. Moreover, the swimming path of sperm is composed of curved and straight segments (turns and runs, respectively). Turns allow sperm to reorient in the gradient, whereas runs carry sperm up the gradient (where the egg awaits). The calcium signals elicited in sperm when exposed to a chemical gradient rise and fall repeatedly (Figure 2 B, in green). The rise in calcium evokes a turn

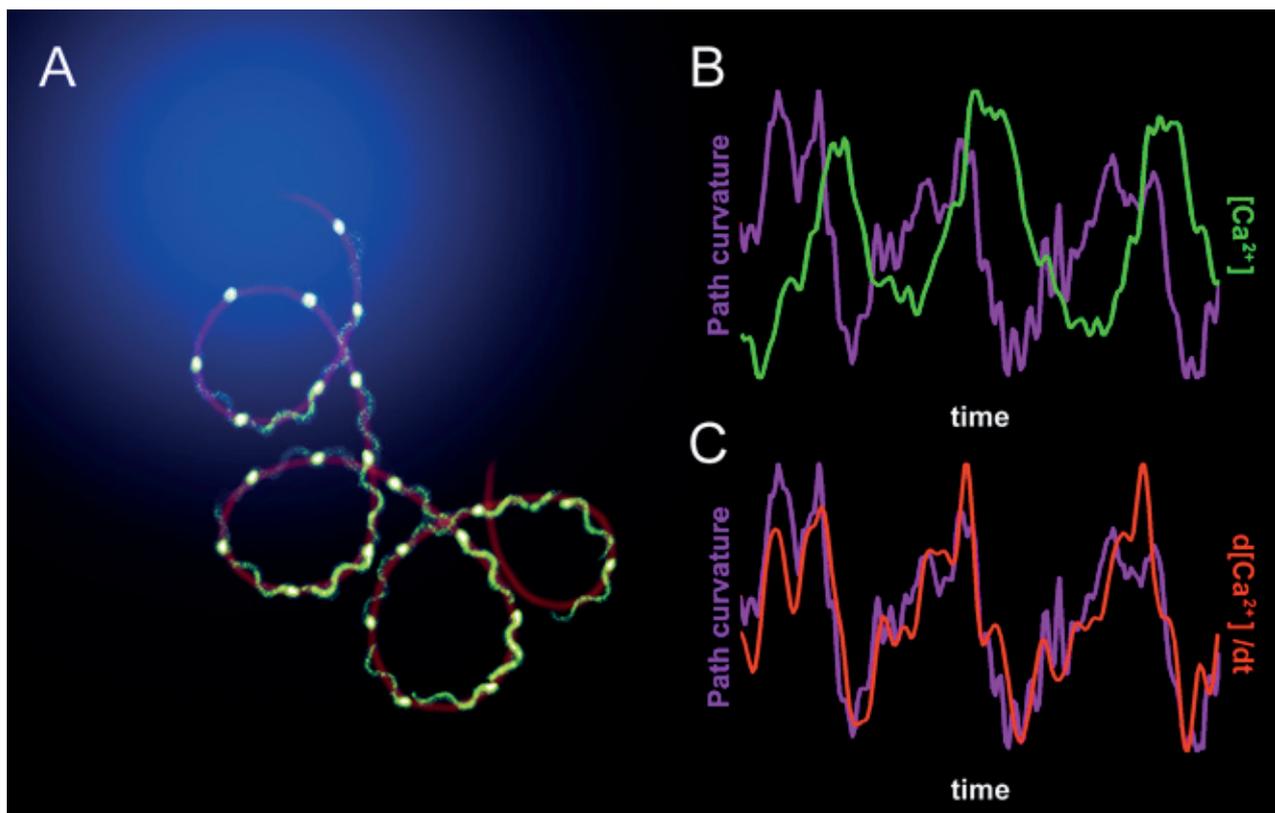


Figure 2: Swimming of sperm is controlled by the time derivative of the calcium concentration. **A.** Calcium recording of a sperm cell navigating towards a gradient of chemoattractant (blue). The cell is loaded with a calcium indicator (green), and the intracellular calcium concentration is linear with the brightness of the cell. The average swimming path is shown in dark red. **B.** Comparison between the intracellular calcium concentration (green) and the curvature of the swimming path (violet). **C.** Comparison of the time derivative of the calcium concentration (red) and the curvature of the swimming path (violet).

(positive time derivative), whereas the decrease in calcium produces a run (negative time derivative).

The mechanism by which sperm compute the time derivative is a mystery, but we suspect that sperm detect calcium ions with the help of two proteins coupled to a motor protein. Calcium (Ca^{2+}) binds to one protein (P_1) fast and to the other (P_2) slow. By comparing the amount of calcium bound on both proteins, sperm can compute a “chemical derivative”. We call our model the “chemical differentiator” (Figure 3).

In a gradient, sea urchin sperm swim on periodic paths. The paths can vary from slowly drifting circles to looping trajectories with tight “turns” and wide

“arcs” (Figure 4 A). We showed that, from prototypical calcium signals generated in the computer (Figure 4 B), we can calculate the corresponding time derivative and predict the resulting swimming path (Figure 4 C). Using such a modeling approach, we can reproduce the wealth of swimming paths observed in nature.

As an anecdote, the father of differential calculus, thus the derivative, is still a question of debate. It is unclear whether Isaac Newton or Gottfried Leibniz discovered it first in the XVII. century. Our finding indicates that, even without a mathematical formal description, sperm started using differential calculus at least 400 million years ago. Thus, they were the first!

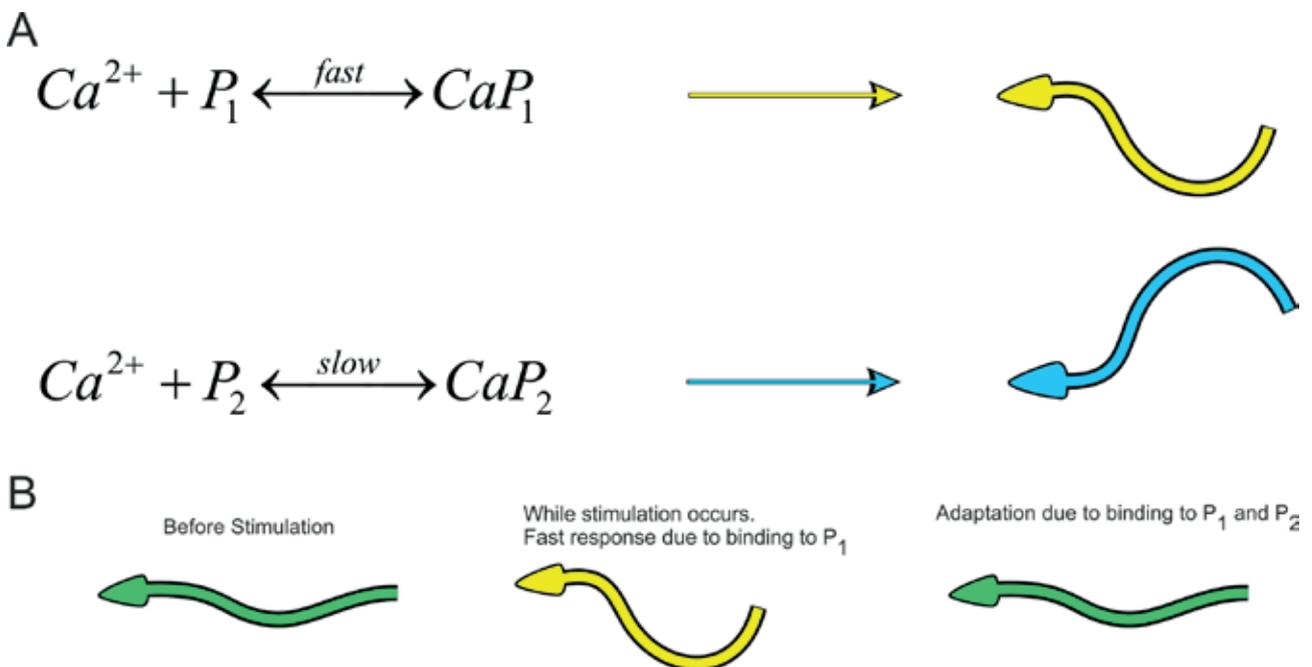


Figure 3: The “chemical differentiator” model. **A.** Inside the sperm tail, two proteins bind to calcium. One reaction is fast (binding to P_1), and the other reaction is slow (binding to P_2). Both reactions promote the bending of the tail in opposite directions. The net bending of the tail is given by the difference of P_1 and P_2 occupancy. **B.** When calcium enters inside the cell, the tail first bends in one direction due to the fast reaction of calcium with P_1 . This bending is counterbalanced by the slow reaction with P_2 that favors the bending of the tail on the opposite direction. Thus, the cell adapts to the calcium concentration and only responds to changes in intracellular calcium.

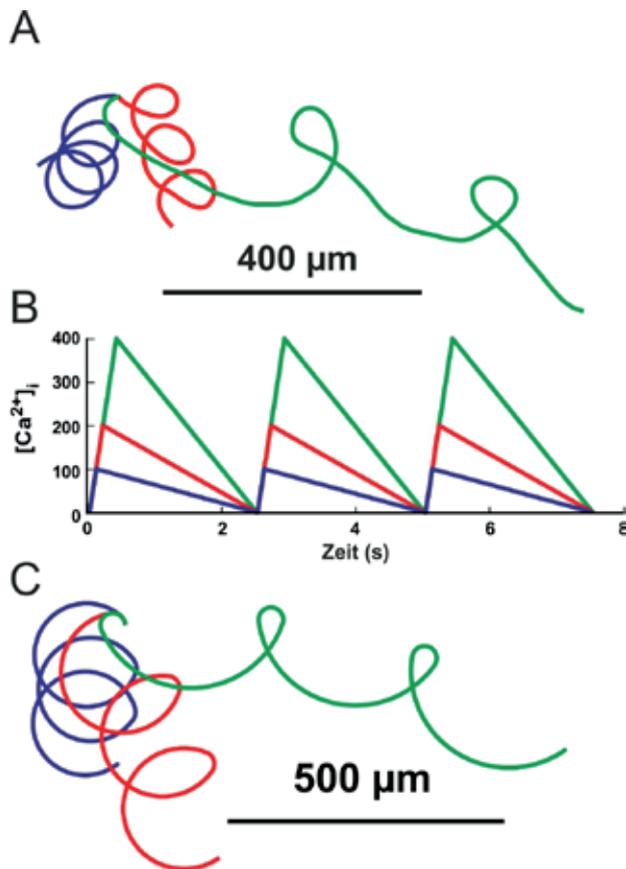


Figure 4: Numerical simulations reproduce the wealth of swimming paths found in sperm from marine invertebrates. **A.** Three swimming paths recorded from single sperm cells. The chosen paths displaying stereotypical swimming paths found in sperm. **B.** Calcium signals used for the numerical reconstruction showed on C. **C.** Swimming paths derived from the calcium signals displayed on B. The swimming paths obtained are very similar to those encountered in nature.

References

- [1] Brokaw, C. J. (1979) "Calcium-induced asymmetrical beating of Triton-demembrated sea urchin sperm flagella" *J.Cell Biol.* 82, 401-411
- [2] Böhmer, M., Van, Q., Weyand, I., Hagen, V., Beyermann, M., Matsumoto, M., Hoshi, M., Hildebrand, E. & Kaupp, U. B. (2005) "Ca²⁺ spikes in

the flagellum control chemotactic behavior of sperm" *EMBO J.* 24, 2741-2752

[3] Wood, C. D., Nishigaki, T., Furuta, T., Baba, S. A. & Darszon, A. (2005) "Real-time analysis of the role of Ca²⁺ in flagellar movement and motility in single sea urchin sperm" *J.Cell Biol.* 169, 725-731

[4] Alvarez, L., Dai, L., Friedrich, B. M., Kashikar, N. D., Gregor, I., Pascal, R. & Kaupp, U. B. (2012) "The rate of change in Ca²⁺ concentration controls sperm chemotaxis" *J. Cell Biol.* 196, 653-663

Wie die Immunzellen des Gehirns die Alzheimer-Krankheit beeinflussen

ANNETT HALLE
Neuroimmunologie

Alzheimer-Patienten leiden an einem schleichenden Verlust des Gedächtnisses. Eine Ursache hierfür ist, dass im Gehirn unlösliche Peptide abgelagert werden. Wir untersuchen, wie Immunzellen des Gehirns auf die Peptidablagerungen reagieren und wie dies zum Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit beiträgt.

Wenn wir einen Schnupfen bekommen, geraten wir selten in Panik. Und das, obwohl Viren oder Bakterien in unsere Nase eingedrungen sind und unser Nasengewebe attackieren! Wir verlassen uns dann voll und ganz auf unser Immunsystem, dessen Zellen die ungebetenen Gäste so schnell wie möglich unschädlich machen. Solch ein Abwehrsystem gibt es auch im Gehirn. Die Immunzellen des Gehirns heißen Mikroglia. Sie sind fast überall im Gehirn vorhanden und reagieren sehr schnell auf eine Infektion oder Verletzung [1]. Mikroglia sind Wachposten, die in ihrem Revier patrouillieren. Im gesunden Gehirn tasten ihre verzweigten Zellausläufer das umgebende Hirngewebe ab. Sie erkennen Eindringlinge, etwa Bakterien, und holen dann Verstärkung [2].

Bei neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere der Alzheimer-Erkrankung, kommt es zu Proteinaggregaten, also Zusammenlagerungen von Proteinen. Das Peptid β -Amyloid ($A\beta$) neigt zur Aggregation und bildet sogenannte senile Plaques, die typisch für die Alzheimer-Erkrankung sind. Mikroglia wandern in die Nähe dieser senilen Plaques und können $A\beta$ aufnehmen. Dabei setzen sie entzündliche Botenstoffe und nervenzellschädigende Faktoren frei.

Bei der Alzheimer-Erkrankung werden erhöhte Konzentrationen des entzündlichen Botenstoffes IL-1 β gefunden. Zudem weiß man, dass Mikrogliazellen in der Nähe der senilen Plaques vermehrt IL-1 β produzieren. Doch was genau verursacht die Freisetzung des entzündlichen Botenstoffes? Ist $A\beta$ daran beteiligt und – wenn ja – in welcher Form? Die erste Frage konnten wir positiv beantworten: IL-1 β wird von den Mikrogliazellen produziert, wenn sie $A\beta$ aufnehmen. Die Lysosomen der Mikrogliazellen werden dabei geschädigt ([3] und Abbildung 1). Was konnten wir zur Aufklärung des Mechanismus beitragen? Wir fanden heraus, dass an der Freisetzung von IL-1 β die Protease Caspase-1 beteiligt ist. Ihre Aktivität wird durch das NLRP3-Inflammasom kontrolliert. Inflammasome sind große Komplexe aus Proteinen, die nach Aktivierung durch verschiedene Stimuli gebildet werden.

Unverstanden bleiben aber nach wie vor wichtige zelluläre Prozesse der Krankheitsentwicklung. Wie genau wird das Inflammasom durch $A\beta$ aktiviert? Werden die Lysosomen geschädigt, bevor das Inflammasom aktiviert wird? Löst die Schädigung der Lysosomen die Aktivierung des Inflammasoms gar aus, vielleicht durch Enzyme, die bei der Schädigung

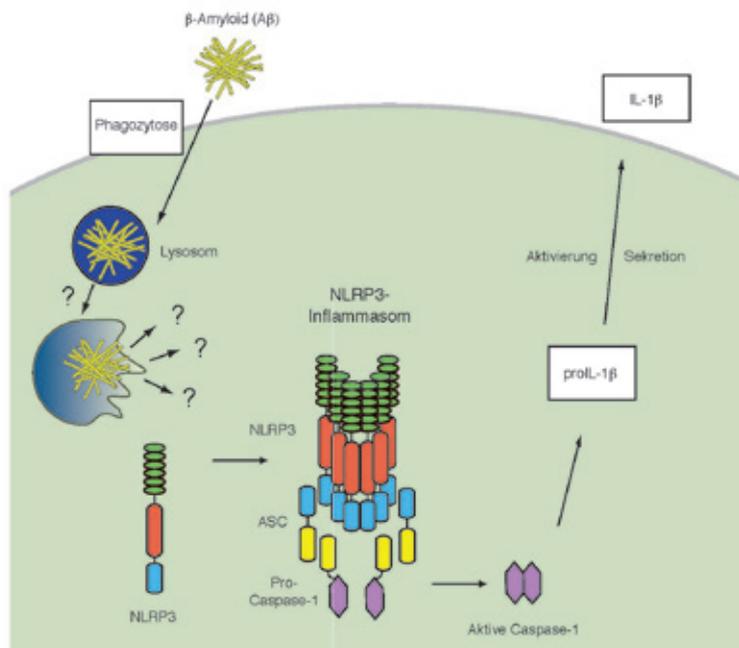
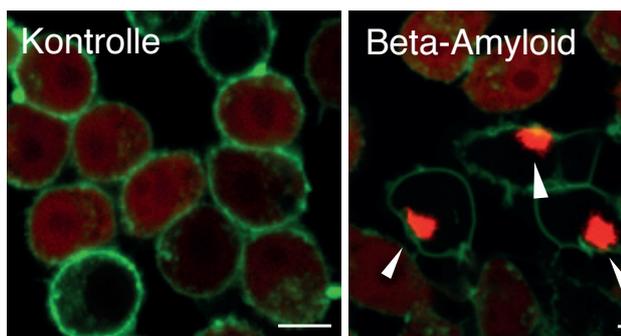


Abbildung 1: Freisetzung von IL-1β nach Aufnahme von Aβ. Aβ aktiviert das NLRP3-Inflammasom, das sich aus den Proteinen NLRP3, ASC und Pro-Caspase-1 zusammensetzt. Das Inflammasom kontrolliert die Aktivität der Protease Caspase-1. Aktive Caspase-1 bewirkt die Freisetzung des entzündlichen Botenstoffes IL-1β aus seiner Vorstufe pro-IL-1β.

freigesetzt werden? Trägt eine Änderung des pH-Wertes in der Zelle zur Aktivierung des Inflammasoms bei?

Um all diese Fragen zu beantworten, ist es wichtig, die verschiedenen Moleküle sichtbar zu machen, um so ihren Weg in der Zelle verfolgen zu können. Daher koppeln wir Aβ an einen Fluoreszenz-Farbstoff. So können wir an einem konfokalen Mikroskop beobachten, wie Aβ in die Zellen aufgenommen wird und welchen Weg es in der Zelle nimmt. Um zu sehen, wann das Inflammasom aktiviert wird, verwenden wir Mikroglia, die ein fluoreszierendes Inflammasom-Protein (ASC) bilden. ASC wird bei Aktivierung des Inflammasoms in den Proteinkomplex eingebaut. Wird also das Inflammasom in solchen Mikrogliazellen aktiviert, bilden sich fluoreszierende Punkte in den Zellen (siehe Abbildung 2).



ASC-CFP Zellmembran

Abbildung 2: In kultivierter Mikroglia werden sichtbare Punkte (siehe Dreiecke) gebildet, nachdem das Inflammasom durch Aβ aktiviert wurde. Die hier verwandten Mikrogliazellen bilden ein Fusionsprotein aus ASC (*apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain*) und dem fluoreszierenden Protein CFP (*cyan fluorescent protein*).

In einem weiteren Forschungsprojekt beschäftigen wir uns mit der Frage, wie sich Mikroglia im Laufe der Alzheimer-Erkrankung verändern. Mikroglia, die sich in der Nähe von senilen Plaques befinden,

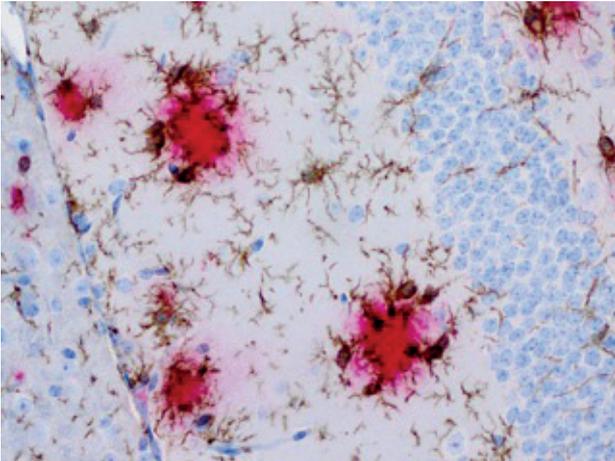


Abbildung 3: Mikrogliazellen (Iba-1, braun) ordnen sich um senile Plaques (Kongorot, rot) an und verändern ihr Aussehen. Bild: Institut für Neuropathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin.

sehen anders aus als normale Mikroglia: Sie haben kürzere Zellausläufer und größere Zellkörper (siehe Abbildung 3).

Es wurde bisher nicht untersucht, ob sich die äußerlich veränderten Mikroglia auch anders verhalten. Können sie ihre Funktionen als Immunzellen des Gehirns auch in einem fortgeschrittenen Stadium der Alzheimer-Krankheit noch normal erfüllen? Diese Frage ist wichtig, da Mikroglia eigentlich dazu beitragen, A β abzuräumen. Wenn sie dies in späteren Stadien der Alzheimer-Erkrankung nicht mehr könnten, würde immer mehr A β abgelagert und es würden sich immer mehr senile Plaques bilden. Die Alzheimer-Krankheit würde fortschreiten.

Tatsächlich konnten wir in ersten Untersuchungen zeigen, dass Mikroglia in Alzheimer-Mäusen nicht mehr normal reagieren. Mit einem Multiphotonenmikroskop untersuchen wir die Beweglichkeit und die Reaktionsfähigkeit der Mikroglia. Wir verwenden transgene Mäuse, in denen Mikroglia GFP (*green fluorescent protein*) bilden [4].

So können Mikrogliazellen mit ihren Zellausläufern im Mikroskop sichtbar gemacht werden. Mit dieser Technik wollen wir klären, welche molekularen Mechanismen hinter dem veränderten Verhalten von Mikroglia in Alzheimer-Mäusen stecken. Unser Ziel ist, diese zunehmende funktionelle Einschränkung der Mikroglia bei der Alzheimer-Krankheit aufzuhalten oder sogar rückgängig zu machen. Wir hoffen, dass dies ein neuer Therapieansatz für die Alzheimer-Erkrankung sein könnte.

Literatur

- [1] Hanisch, U. K. & Kettenmann, H. (2007) „Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain“ *Nat. Neurosci.* 10, 1387-1394
- [2] Raivich, G. (2005) „Like cops on the beat: the active role of resting microglia“ *Trends Neurosci.* 28, 571-573
- [3] Halle, A., Hornung, V., Petzold, G. C., Stewart, C.R., Monks, B.G., et al. (2008) „The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta“ *Nat. Immunol.* 9, 857-865
- [4] Jung, S., Aliberti, J., Graemmel, P., Sunshine, M. J., Kreutzberg, G. W., et al. (2000) „Analysis of fractalkine receptor CX(3)CR1 function by targeted deletion and green fluorescent protein reporter gene insertion“ *Mol. Cell Biol.* 20, 4106-4114

caesar



center of advanced
european studies
and research

Die Boersch-Phasenplatte – Eine „Lupe“ für Transmissions-Elektronenmikroskope

SIEGFRIED STELTENKAMP UND MANFRED LACHER
Mikrosystemtechnologie

Wie übergewichtig wir auch immer sind, eines vereint uns: Wir bestehen überwiegend aus leichten Atomen – Sauerstoff, Kohlenstoff, Stickstoff und Wasserstoff. Dies gilt für alle biologischen Materialien. In einem Transmissions-Elektronenmikroskop (TEM) entsteht das Bild durch die Wechselwirkung des Elektronenstrahls mit den Atomen der Probe. Die Wechselwirkung mit leichten Atomen ist gering. Dies führt zu einem schwachen Bildkontrast. Mit Hilfe einer „Lupe“ lassen sich kontrastreiche Bilder erzeugen, ohne die Auflösung zu verringern. Die Projektgruppe Mikrosystemtechnologie entwickelt derzeit eine solche „Lupe“.

Für die biologische Forschung sind Elektronenmikroskope unverzichtbar. Mit Hilfe einfacher Lichtmikroskope lässt sich eine Auflösung von maximal 200 nm (1 Nanometer (nm) = 1 Millionstel Millimeter) erreichen. Das genügt nicht, um den molekularen Aufbau der meisten Zellorganellen zu untersuchen. Möglich macht das erst die Transmissions-Elektronenmikroskopie; mit modernen Mikroskopen lassen sich im Routinebetrieb Strukturen bis etwa 0,2 nm auflösen.

Aber auch bei Verwendung eines TEM stößt man schnell an Grenzen. Der Grund: Die schwache Wechselwirkung des Elektronenstrahls mit den leichten Atomen der biologischen Probe führt zu einem schwachen Bildkontrast. Der Kontrast kann durch Dotieren der Probe mit Schwermetallen (*Staining*) oder Defokussieren erhöht werden. Diese Verfahren jedoch ziehen andere Probleme nach sich - beispielsweise eine schlechtere Auflösung. Eine Möglichkeit, den Bildkontrast zu erhöhen,

ohne an Auflösung zu verlieren, bieten sogenannte Phasenkontrastsysteme.

Was ist Phasenkontrast?

Ein Phasenkontrast entsteht, wenn die Elektronen des TEM mit biologischen Proben in Wechselwirkung treten. Auf Grund der Welleneigenschaften des Elektronenstrahls (Welle-Teilchen-Dualismus, ähnlich wie bei Licht) wird durch die Wechselwirkung mit der Probe die Phase oder die Amplitude des Elektronenstrahls verändert. Bei biologischen Proben bleibt die Amplitude nahezu unverändert, während sich die Phase zwischen dem gestreuten und dem ungestreuten Strahl ändert. Deshalb sind die Strukturinformationen der Probe hauptsächlich in der Phase versteckt. Eine Verbesserung des Kontrastes bei biologischen Proben kann daher nur über eine Änderung der Phasenbeziehung zwischen dem gestreuten und dem ungestreuten Strahl erfolgen (siehe auch caesar-Jahresbericht 2009).

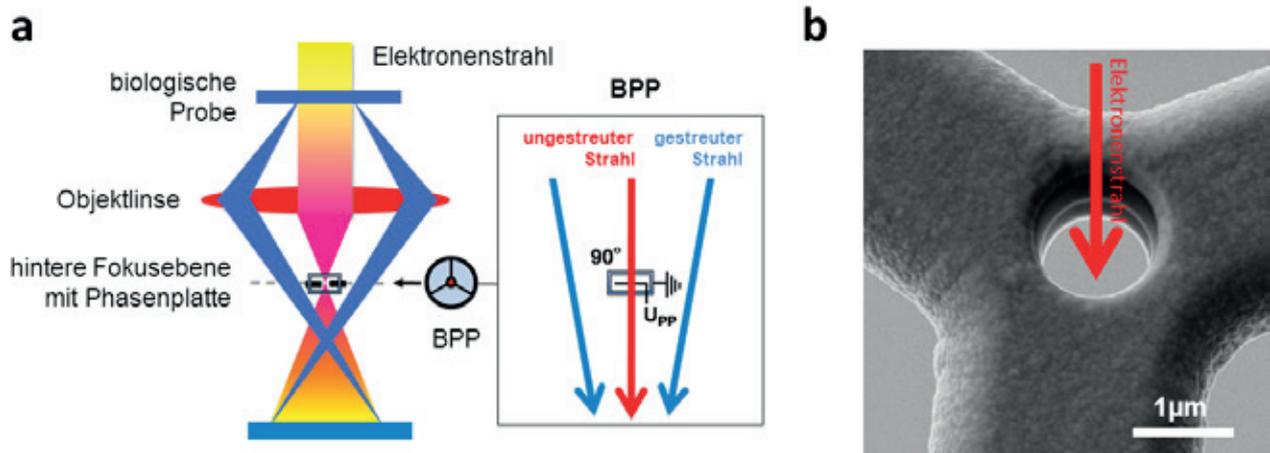


Abbildung 1: Anordnung und Aufbau einer Boersch-Phasenplatte (BPP). a. Das Funktionsprinzip der Phasenplatte und der Elektronenstrahlverlauf im TEM. Die BPP besteht aus einer Einzellinse, die die Phase des ungestreuten Strahls verschiebt. Die Phasenverschiebung kann über die angelegte Spannung U_{PP} so eingestellt werden, dass der maximale Phasenkontrast – bei einer Phasenverschiebung von 90° – erreicht wird [8]. b. REM-Aufnahme der elektrostatischen Einzellinse der BPP.

Wie funktionieren Phasenkontrastsysteme?

Phasenkontrastsysteme sind „Lupen“ für ein TEM. Durch eine künstlich erhöhte Phasenverschiebung der ungestreuten Elektronen ändert sich die Interferenz zwischen den ungestreuten und den gestreuten, leicht phasenverschobenen Elektronen. Der Kontrast erhöht sich.

In der Lichtmikroskopie werden Phasenkontrastsysteme bereits seit über 75 Jahren angewendet. Das erste Phasenkontrastsystem für Lichtmikroskope entwickelte der niederländische Physiker Frits Zernike [1]. Aus dem Prinzip ging später die Zernike-Phasenplatte für Elektronenmikroskope hervor. Die Zernike-Phasenplatte besteht aus einer amorphen Kohlenstoffschicht mit einem kleinen Loch für den ungestreuten Strahl in der Mitte [2; 3]. Jedoch sind diese Phasenplatten sehr empfindlich und besitzen nur eine geringe Lebensdauer von etwa einer Stunde im TEM. Aus diesem Grund wurden weitere Lösungen entwickelt, wie zum Beispiel die Boersch-Phasenplatte [4; 5] oder sogenannte Drift-Tubes [6].

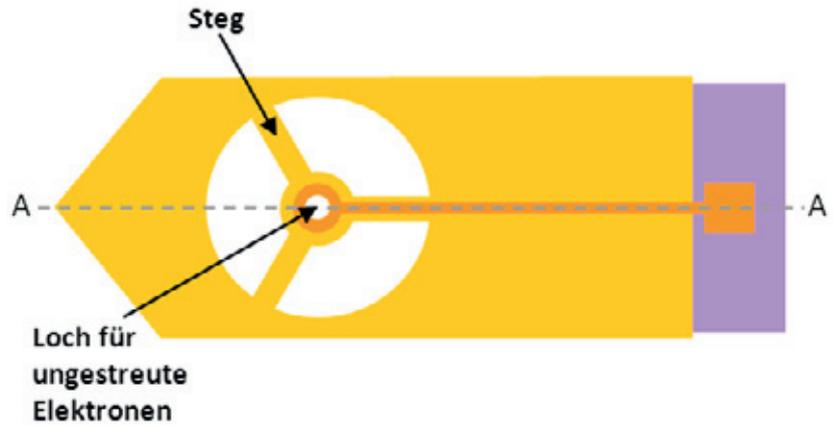
Die Boersch-Phasenplatte (BPP) bietet eine sehr gute Kontrastverbesserung bei einer gleichzeitig hohen Lebensdauer der Platten.

In Abbildung 1 ist das Funktionsprinzip der BPP gezeigt. Der ungestreute Elektronenstrahl passiert die ringförmige Einzellinse. Die innere Elektrode der Linse kann die Phase des Elektronenstrahls verschieben. Die Stärke der Phasenverschiebung kann durch die Höhe der angelegten Spannung variiert werden. Bei einer Elektronenenergie von 200 keV bewirkt eine Spannung von 80 mV eine Phasenverschiebung von 90° und damit die maximale Kontrastverbesserung [7].

Wieso braucht man Mikrotechnologie, um eine Phasenplatte herzustellen?

Nur mit Mikrotechnologie kann man so kleine Strukturen herstellen, wie sie für die Phasenplatte notwendig sind - beispielsweise die Einzellinse. Das Loch für die ungestreuten Elektronen hat einen Durchmesser von nur 1 μm (1 Mikrometer,

a Aufsicht



Schnittbild A-A

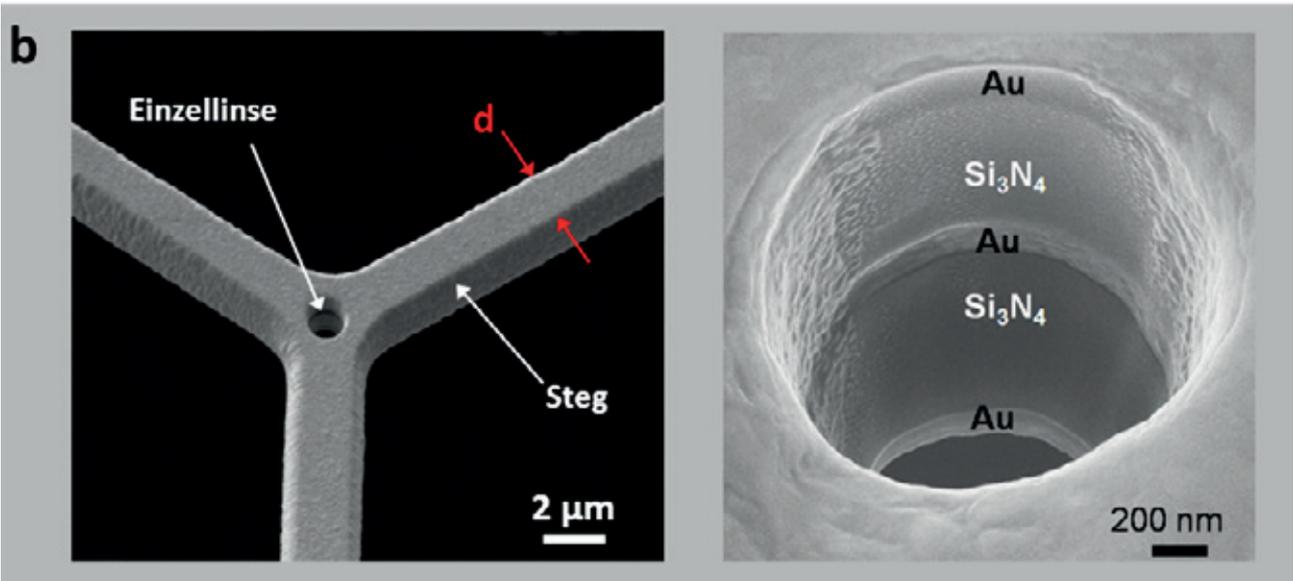


Abbildung 2: Prinzip der Boersch-Phasenplatte [5]. a. Die BPP wird auf einem Silizium-Wafer aufgebaut. Die ungestreuten Elektronen passieren die Einzellinse, die über Stege aufgespannt wird. Die Stege haben eine Breite von 2,6 μm . Über die Stege wird die Einzellinse elektrisch kontaktiert. Die innere Elektrode wird von einer äußeren Goldschicht abgeschirmt. **b.** Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Einzellinse. Das Schichtpaket der Einzellinse besteht aus einer mehrfachen Abfolge von Gold und Siliziumnitrid.

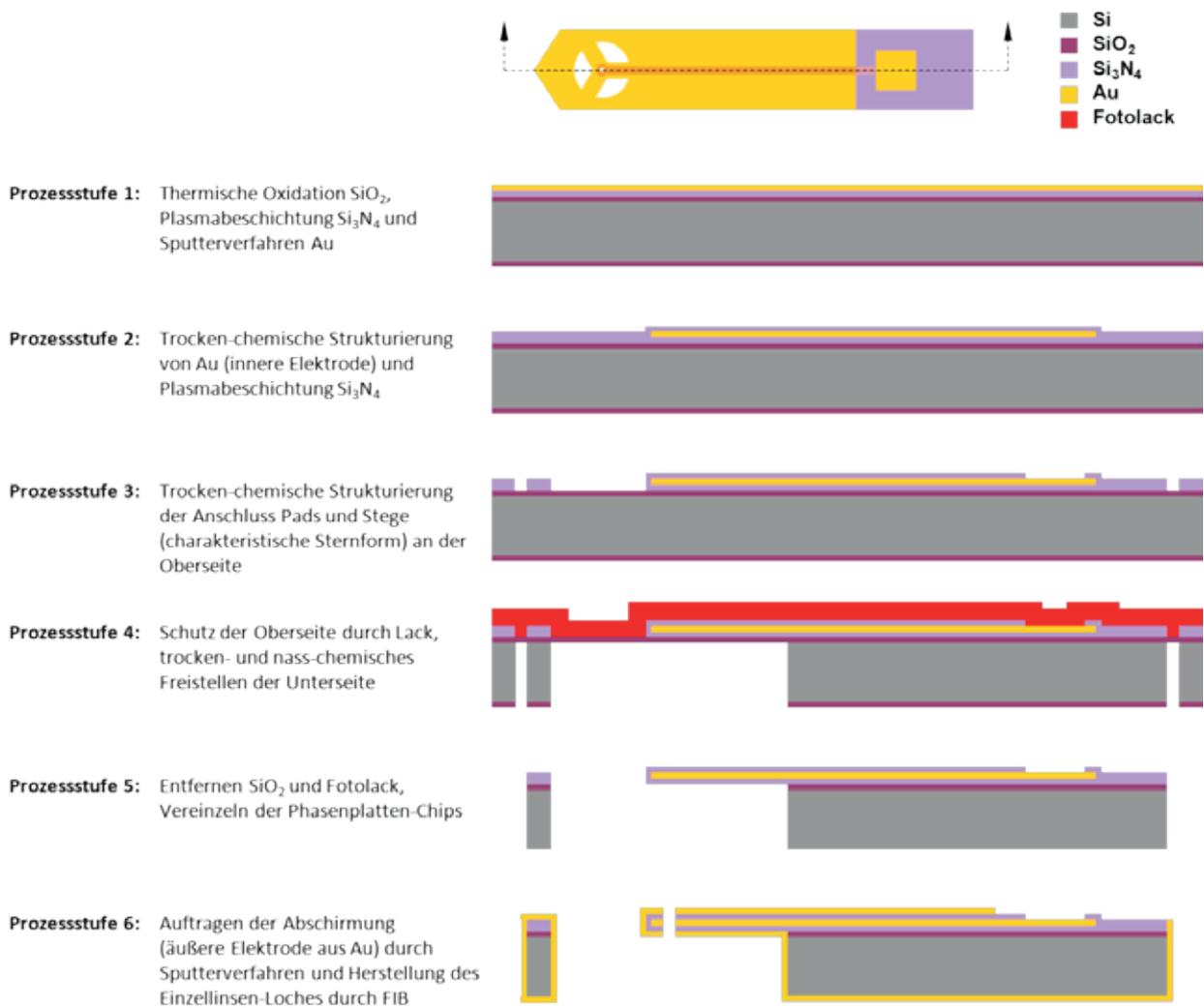


Abbildung 3: Schematische Querschnittsbilder des Herstellungsprozesses. Der Prozess ist vereinfacht dargestellt. Die Beschichtungen werden mit trockenchemischen Plasmaverfahren und Sputterverfahren durchgeführt, die Ätzungen mit trocken- und nasschemischen Verfahren.

also 1 Tausendstel Millimeter, siehe Abbildung 1 b)!

Wie stellt man solch eine Phasenplatte mikrotechnologisch her? Grundlage ist ein Silizium-Wafer. Aus diesem Wafer wird die Phasenplatte in Form eines 4 bis 5 µm hohen Gold-Siliziumnitrid-Schichtpaketes aufgebaut (Abbildung 2). Bei der Herstellung wechseln sich Fotolithographie-, Oxidations-, Ätz- und Beschichtungsschritte ab. Abbildung 3 beschreibt den Ablauf in vereinfachter

Form. Zunächst werden die einzelnen Elektroden aus Gold und Siliziumnitrid aufgebaut. Im einem der letzten Schritte werden die Stege trockenchemisch freigestellt und das Loch der Einzellinse mittels fokussiertem Ionenstrahl (*FIB, Focused Ion Beam*) hergestellt (zum *FIB*-Verfahren siehe caesar-Jahresbericht 2008).

Nach der Herstellung wird die Phasenplatte optischen, elektronenmikroskopischen und

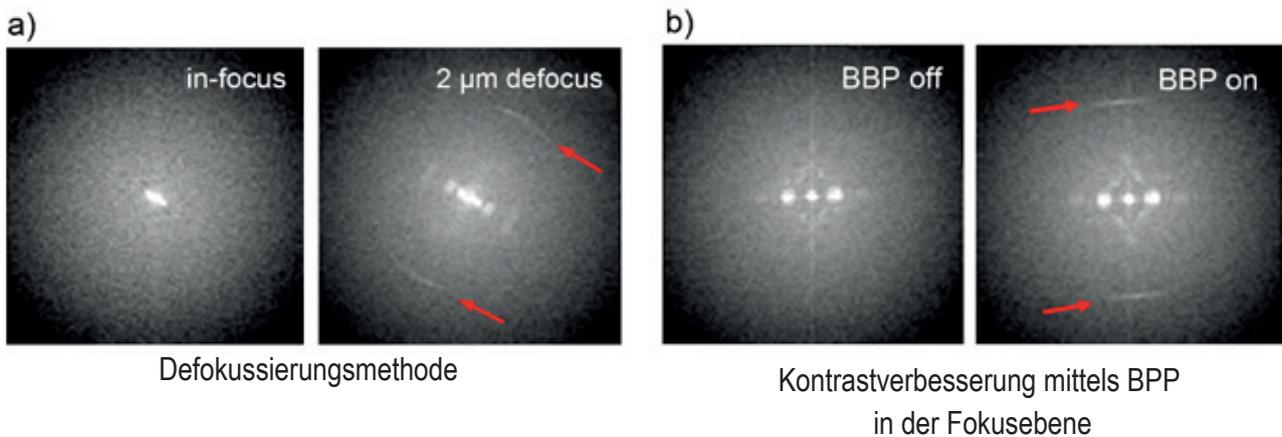


Abbildung 4: Kontrastverbesserung der BPP im direkten Vergleich zur Defokussierungsmethode [8]. Die Abbildungen zeigen die Fourier-transformierten Bilder desselben Objektes in und außerhalb der Fokusebene (a), sowie mit und ohne BPP (b). Die Kontrastverbesserung (rote Pfeile) ist vergleichbar, die Auflösung bei Einsatz einer BPP jedoch deutlich besser.

elektrischen Kontrollen unterzogen. Danach wird sie - bei gutem Ergebnis - dem Projektpartner (Max-Planck-Institut für Biophysik in Frankfurt, Prof. Kühlbrandt) für wissenschaftliche Untersuchungen im TEM zur Verfügung gestellt. In Abbildung 4 sind Aufnahmen derselben Probe am gleichen Ort mit und ohne Kontrastverbesserung dargestellt. Bei Einsatz einer Boersch-Phasenplatte zeigt sich - im Vergleich zur Defokussierungsmethode - ein nahezu gleicher Kontrast bei jedoch viel besserer Auflösung. Zusätzlich konnte die Gruppe von Prof. Kühlbrandt in weiteren Experimenten zeigen, dass die Lebensdauer der Boersch-Phasenplatte im TEM mehrere Monate beträgt. Zur Erinnerung: Zernike-Phasenplatten haben eine Lebensdauer von nur etwa einer Stunde! Bevor die Boersch-Phasenplatte standardisiert hergestellt werden kann, müssen noch einige technologische Herausforderungen gemeistert werden. Sollte das gelingen - und davon sind wir überzeugt - so steht für den Routinebetrieb ein Phasenkontrastsystem zur Verfügung, das den Kontrast so gut verbessert wie bestehende Systeme, aber deren Probleme (geringe Haltbarkeit, Verringerung der Auflösung) überwunden hat.

Literatur

- [1] Zernike, F. (1935) "Das Phasenkontrastverfahren bei der mikroskopischen Beobachtung" *Z. techn. Physik* 16, 454-457
- [2] Danev, R. & Nagayama, K. (2001) "Transmission electron microscopy with Zernike phase plate" *Ultramicroscopy* 81, 243-151
- [3] Nagayama, K. & Danev, R. (2008) "Phase contrast electron microscopy: development of thin-film phase plates and biological applications" *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 363, 2153-2162
- [4] Boersch, H. (1946) "Über die Kontraste von Atomen im Elektronenmikroskop" *Z. Naturforsch.* 2A, 615-633
- [5] Barton, B., Rhinow, D., Walter, A., Schröder, R., Benner, G., Majorovits, E., Matijevic, M., Niebel, H., Müller, H., Haider, M., Lacher, M., Schmitz, S., Holik, P. & Kühlbrandt, W. (2011) "In-focus electron microscopy of frozen-hydrated biological samples with a Boersch phase plate" *Ultramicroscopy* 111, 1696-1705



[6] Cambie, R., Downing, K. H., Typke, D., Glaeser, R. M. & Jin, J. (2007) "Design of a microfabricated, two-electrode phase-contrast element suitable for electron microscopy" *Ultramicroscopy* 107, 329-339

[7] Majorovits, E., Barton, B., Schultheiß, K., Pérez-Willard, F., Gerthsen, D. & Schröder, R. R. (2007) "Optimizing phase contrast in transmission electron microscopy with an electrostatic (Boersch) phaseplate" *Ultramicroscopy* 107, 213-226

[8] Walter, A., Muzik, H., Vieker, H., Turchanin, A., Beyer, A., Götzhäuser, A., Lacher, M., Steltenkamp, S., Schmitz, S., Holik, P., Kühlbrandt, W. & Rhinow, D. (2012) "Practical aspects of Boersch phase contrast electron microscopy of biological specimens" *accepted at Ultramicroscopy*

caesar



center of advanced
european studies
and research

**Berichte über
abgeschlossene Doktorarbeiten**

caesar



center of advanced
european studies
and research

Der Lockruf der Eizelle

CHRISTOPH BRENKER

Molekulare Neurosensorik

Progesteron, ein weibliches Sexualhormon, greift in den Kalzium-Haushalt von Spermien ein und beeinflusst deren Schwimmverhalten. In meiner Doktorarbeit wollte ich herausfinden, wie Progesteron auf die Spermien wirkt. Ich konnte zeigen, dass Progesteron direkt sogenannte CatSper-Kanäle aktiviert. Neben Progesteron identifizierte ich weitere Moleküle, auf die CatSper-Kanäle reagieren.

Der Mann gibt während des Geschlechtsakts mehrere Millionen Spermien in die Vagina ab. Das hört sich viel an. Aber der Weg der Spermien von der Vagina bis zur Eizelle, die im hinteren Bereich des Eileiters auf ihre Befruchtung wartet, ist weit und verlustreich. Immerhin müssen die Spermien eine Strecke von etwa 15 cm überwinden; für Zellen mit einer Länge von nur einem zwanzigstel Millimeter ist das ein verdammt weiter Weg. Hochgerechnet auf unsere Körpergröße entspräche das einer Distanz von

ca. 5 km – in einer Umgebung zähflüssig wie Honig. Die meisten von uns würden erschöpft aufgeben, und den Spermien geht es nicht anders: Von mehreren Millionen Spermien gelangen nur etwa hundert in die Nähe der Eizelle.

Doch die Spermien erhalten Hilfe auf ihrer langen Reise. Die Eizelle ist umgeben von einer Wolke aus Kumuluszellen (Abbildung 1). Diese Zellen setzen große Mengen des weiblichen Sexualhormons

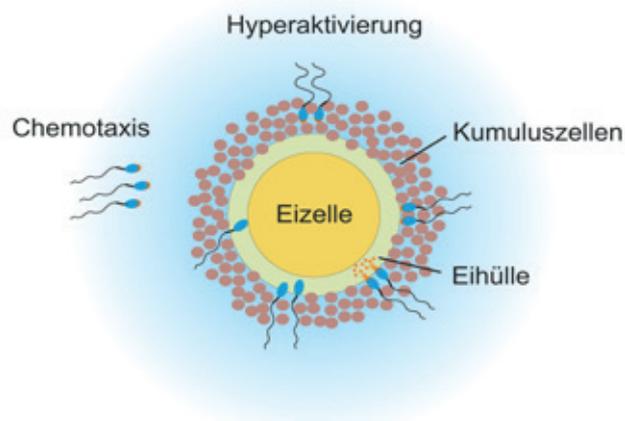


Abbildung 1: Fertilisationsprozess. Die Eizelle ist umgeben von der Eihülle und einer Wolke aus Kumuluszellen. Dieser Komplex gibt das Sexualhormon Progesteron ab. Es bildet sich ein Progesteron-Gradient um die Eizelle, hier in blau dargestellt, der den Spermien als Wegweiser dient. Höhere Progesteron-Konzentrationen, die im Bereich der Kumuluszellen vorliegen, führen zur Hyperaktivierung der Spermien – eine Bewegungsform mit besonders starkem Flagellenschlag. Die Hyperaktivierung ermöglicht es den Spermien, die Wolke aus Kumuluszellen zu überwinden. Erst anschließend können die Spermien die Eihülle durchdringen und mit der Eizelle verschmelzen.

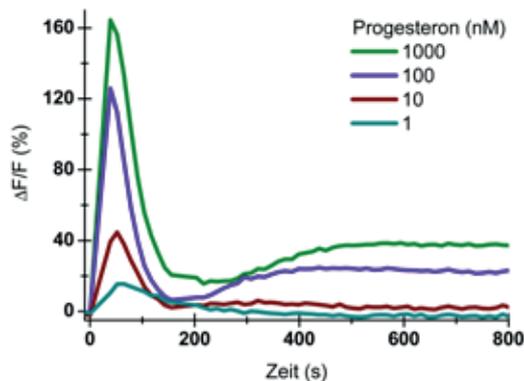


Abbildung 2: Progesteron-induzierte Kalzium-Signale in menschlichen Spermien. In den Vertiefungen von sogenannten Multititerplatten wurden Spermien (~ 40.000 Spermien pro Vertiefung) mit Progesteron stimuliert. In die Spermien wurde vor dem Experiment ein fluoreszierender Kalzium-Indikatorfarbstoff eingeschleust. Der Farbstoff wird in den Spermien zur Fluoreszenz angeregt. Änderungen der intrazellulären Kalzium-Konzentration können anhand der Änderungen der Indikatorfluoreszenz ausgelesen werden.

Progesteron in den Eileiter frei. Progesteron dient den Spermien als Orientierungshilfe. Spermien folgen der Progesteron-Fährte bis zur Eizelle. Progesteron ist jedoch mehr als ein molekulares Navigationssystem: In der Nähe der Eizelle ist Progesteron hochkonzentriert. Auf diese hohe Progesteron-Konzentration reagieren Spermien mit einer deutlichen Änderung ihres Schwimmverhaltens: Der Spermenschwanz, auch Flagellum genannt, beginnt wild zu schlagen. Die Spermien werden „hyperaktiv“. Sie schalten den „Turbo“ ein, der für die letzte Etappe der Reise benötigt wird. Das ist ähnlich wie bei einem Marathonläufer, der auf der Zielgeraden die letzten Kraftreserven mobilisiert. Das hyperaktive Schwimmverhalten ermöglicht es den Spermien, die Wolke aus Kumuluszellen zu durchdringen.

Wie steuert Progesteron das Schwimmverhalten der Spermien? In meiner Doktorarbeit wollte ich genau das herausfinden. Zellen verarbeiten chemische

Reize oft mit Hilfe intrazellulärer Botenstoffe. Ein wichtiger Botenstoff ist Kalzium in der Zelle. Seit langem weiß man, dass Progesteron die Kalzium-Konzentration in den Spermien ändert. Um diese Änderungen verfolgen zu können, haben wir einen fluoreszierenden Kalzium-Indikator in Spermien eingeschleust. Indikatoren sind wie kleine Glühbirnen, bei denen Kalzium wie ein Lichtschalter funktioniert – je mehr Kalzium vorhanden ist, desto heller leuchten sie. Auf diese Weise konnten wir die Kalzium-Antwort der Spermien live anhand der Fluoreszenz-Änderung verfolgen. Reizt man Spermien mit Progesteron, beobachtet man Folgendes: Die Kalzium-Konzentration steigt zunächst an, kehrt aber anschließend wieder auf den Anfangswert zurück. Je mehr Progesteron zugegeben wird, desto größer und schneller ist die Antwort (Abbildung 2).

Dass Progesteron in den Kalzium-Haushalt der Spermien eingreift, ist seit mehr als 25 Jahren bekannt. Aber man wusste bislang wenig über die zugrundeliegenden Signalwege – nicht einmal, welche Proteine eine Rolle spielen.

Wie sind wir vorgegangen, um den Signalweg in Spermien zu entschlüsseln? Zunächst haben wir die Kalzium-Antwort genau unter die Lupe genommen. Wir wollten herausfinden, woher die Kalzium-Ionen kommen. Es gab nur zwei Möglichkeiten: Kalzium-Ionen könnten von außen in die Spermien strömen; andererseits könnten Kalzium-Ionen aus zellulären Vorratsspeichern freigesetzt werden. Um zu entscheiden, welche der beiden Möglichkeiten tatsächlich zutrifft, haben wir die Kalzium-Konzentration in dem äußeren Medium schrittweise verringert und die Kalzium-Antwort der Spermien auf Progesteron verfolgt. Die Ergebnisse waren eindeutig: Je geringer die Kalzium-Konzentration im Medium, desto kleiner die Kalzium-Antwort der

Spermien. Bei Kalzium-Konzentrationen im Bereich von wenigen nanomolar – 100.000-fach geringer als normal – konnten wir keine Kalzium-Änderung mehr in den Spermien beobachten. Daraus haben wir geschlossen, dass Progesteron eine Schleuse öffnet, durch die Kalzium in die Zelle strömt. Bei dieser Gelegenheit machten wir eine weitere wichtige Beobachtung: Progesteron löst den Kalzium-Einstrom ohne nennenswerte Verzögerung aus (Abbildung 3) [1].

Um schnell wirken zu können, muss Progesteron direkt, ohne Umweg, ein Protein ansteuern, das den Kalzium-Einstrom kontrolliert – beispielsweise einen Ionenkanal. Ionenkanäle sind winzige, schaltbare Poren, quasi Schleusentore, in der Zellmembran. Sie lassen nur bestimmte Ionen durch ihre Pore passieren. Es gibt z.B. Kanäle für Kalium-, Natrium- oder Kalzium-Ionen.

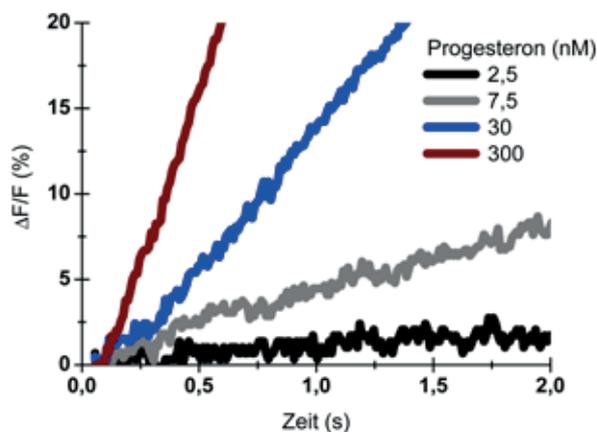


Abbildung 3: Kinetik der Progesteron-induzierten Kalzium-Signale. Spermien wurden in einer sogenannten *Stopped-Flow*-Apparatur mit Progesteron gemischt. Diese Methode ermöglicht die Untersuchung der Progesteron-induzierten Kalzium-Signale mit sehr hoher Zeitauflösung bei einer Totzeit (die Zeit zwischen der Zugabe von Progesteron und dem Start der Fluoreszenzmessung) von ca. 36 ms. Man erkennt, dass die Kalzium-Signale bei allen Progesteron-Konzentrationen innerhalb der Totzeit ansteigen.

Im Jahre 2001 wurden in den Schwänzen von Mauspermien neuartige Ionenkanäle entdeckt – die sogenannten CatSper-Kanäle (*cation channel of sperm*). CatSper-Kanäle gehören zu den Kalzium-Kanälen, sie lassen also nur Kalzium-Ionen durch und kontrollieren so die Kalzium-Konzentration in den Spermien. CatSper-Kanäle sind einzigartig: Man findet sie ausschließlich in Spermien [2].

Schaltet man die CatSper-Kanäle in Mäusen genetisch aus, sind die männlichen Mäuse unfruchtbar. Die Spermien dieser Mäuse können nicht hyperaktivieren; sie können ihren „Turbo“ nicht mehr einschalten und schaffen es nicht, die Kumuluszellen zu durchdringen. CatSper-Kanäle spielen also eine entscheidende Rolle im Befruchtungsprozess – und das nicht nur bei Mäusen. Auch bei Männern führt ein genetischer Defekt im CatSper-Kanal zu Unfruchtbarkeit. Wir vermuteten, dass Progesteron die CatSper-Kanäle in den Spermien aktiviert und so den Kalzium-Einstrom auslöst.

Wie lässt sich das Öffnen und Schließen der CatSper-Kanäle in der Spermienmembran untersuchen? Hierzu habe ich die sogenannte *Patch-Clamp*-Technik angewendet, mit der man Ströme durch Ionenkanäle messen kann. Dazu wird eine feine Glaspipette verwendet, deren Öffnung nur wenige Mikrometer (1 Mikrometer ist 1 Tausendstel Millimeter) groß ist. Diese Glaspipette wird unter dem Mikroskop so in die Zelle gestochen, dass man eine direkte elektrische Verbindung in das Zellinnere hat. Mit einem hochempfindlichen Verstärker können nun die winzigen Ströme gemessen werden, die entstehen, wenn die elektrisch geladenen Ionen durch die Ionenkanäle fließen. Die Aktivität von Ionenkanälen kann so direkt verfolgt werden. Diese Technik wurde erstmals von Bert Sakmann und Erwin Neher im Jahre 1976 beschrieben. Im Jahr 1991 erhielten

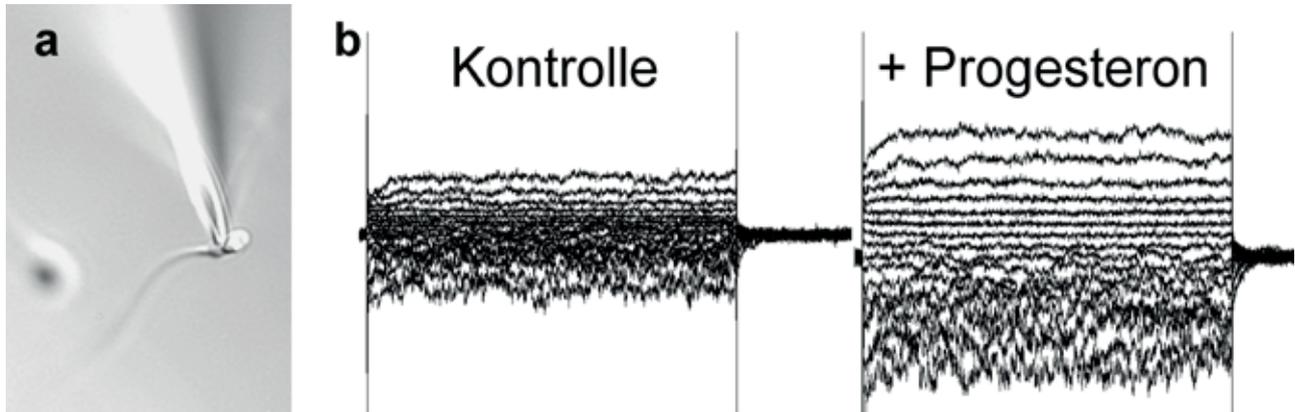


Abbildung 4: Progesteron-induzierte CatSper-Ströme, aufgenommen mit der Patch-Clamp-Technik. a. Eine Glaselektrode wird vorsichtig im Bereich des „Nackens“ auf das Spermium aufgesetzt. Anschließend wird die Membran unter der Elektrodenöffnung durch einen kurzen Unterdruck zerstört; so erhält man einen elektrischen Zugang zum Zellinneren. Mit dieser Technik können die winzigen Ströme – wenige hundert Picoampere (pA) – über Ionenkanäle in der Spermienmembran gemessen werden. b. CatSper-Ströme in menschlichen Spermien in Abwesenheit (Kontrolle) und Anwesenheit (+ Progesteron) von Progesteron. Die CatSper-Ströme wurden bei Membranspannungen von -80 mV bis +80 mV aufgenommen.

sie dafür den Nobelpreis für Physiologie. Seither werden mit der *Patch-Clamp*-Technik Ionenkanäle in ganz unterschiedlichen Zellen untersucht. Bei Spermien gelang es allerdings lange Zeit nicht diese Technik einzusetzen – und das aus mehreren Gründen: Spermien gehören zu den kleinsten Zellen in unserem Körper. Ihr Schwanz hat einen Durchmesser von nur einigen hundert Nanometern (1 Nanometer ist 1 Millionstel Millimeter). Außerdem besitzen sie eine besonders stabile Zellmembran, die eine elektrische Verbindung der Glaspipette mit dem Zellinneren verhindert. Darüber hinaus bewegen sich Spermien unter dem Mikroskop, was eine genaue Positionierung der Pipette deutlich erschwert. 2010 ist es Forschern um Prof. Yuriy Kirichok von der Universität in San Francisco erstmals gelungen, die *Patch-Clamp*-Technik an menschlichen Spermien anzuwenden [3]. Yuriy Kirichok konnte eine Stelle in der Nackenregion von Spermien identifizieren, an der die Zellmembran deutlich flexibler ist. Dort lässt sich leichter eine Verbindung zwischen Pipette und Spermium herstellen; die Ströme, die durch

Ionenkanäle in der Spermienmembran fließen, können so abgeleitet werden (Abbildung 4a).

Während eines Forschungsaufenthalts im Labor von Yuriy Kirichok in San Francisco habe ich gelernt, die *Patch-Clamp*-Technik an Spermien anzuwenden. Zurück in Bonn, habe ich nun überprüft, ob Progesteron auf CatSper-Kanäle wirkt. Tatsächlich konnte ich beobachten, dass Progesteron die CatSper-Kanäle öffnet und Kalzium-Ionen in das Spermium einströmen. Die Kanäle reagieren dabei extrem empfindlich: Nanomolare Progesteron-Konzentrationen reichen aus, den Kanal zu öffnen (Abbildung 4b).

Ich konnte also in meiner Doktorarbeit das 25 Jahre alte Rätsel der Progesteron-Wirkung auf menschliche Spermien lösen. Das war aber noch nicht alles: Neben Progesteron konnten wir weitere Moleküle identifizieren, die auf CatSper-Kanäle wirken - z.B. Prostaglandine, die ebenfalls von den Kumuluszellen freigesetzt werden [1, 4]. Wir schließen daraus, dass

die CatSper-Kanäle als hochempfindliche Sensoren dienen, mit denen Spermien auf ihrem Weg zur Eizelle ihre chemische Umgebung erkunden.

Diese Erkenntnis könnte auch medizinisch wichtig sein. Gelänge es, die Progesteron-Wirkung auf die CatSper-Kanäle zu unterbinden, könnten daraus neue, besser verträgliche Verhütungsmittel entwickelt werden. Doch, wie so oft, ist es von der wissenschaftlichen Erkenntnis hin zu einem neuen „Medikament“ noch ein weiter Weg.

Literatur

- [1] Strünker, T., Goodwin, N., Brenker, C., Kashikar, N. D., Weyand, I., Seifert, R. & Kaupp, U. B. (2011) "The CatSper channel mediates progesterone-induced Ca^{2+} influx in human sperm" *Nature* 471, 382-386
- [2] Ren, D., Navarro, B., Perez, G., Jackson, A. C., Hsu, S., Shi, Q., Tilly, J. L. & Clapham, D. E. (2001) "A sperm ion channel required for sperm motility and male fertility" *Nature* 413, 603-609
- [3] Lishko, P. V., Botchkina, I. L., Fedorenko, A. & Kirichok, Y. (2010) "Acid extrusion from human spermatozoa is mediated by flagellar voltage-gated proton channel" *Cell* 140, 327-337
- [4] Lishko, P. V., Botchkina, I. L. & Kirichok, Y. (2011) "Progesterone activates the principal Ca^{2+} channel of human sperm" *Nature* 471, 387-391



Christoph Brenker hat Physik an der Universität Bonn studiert. Im Februar 2008 erhielt er sein Diplom für eine Arbeit zur Vierwellenmischung in photonischen Hohlfasern bei Prof. Weitz. Für seine Doktorarbeit wechselte er in die Abteilung Prof. Kaupp ans Forschungszentrum caesar, wo er sich mit Ionenkanälen in menschlichen Spermien beschäftigte. Seine Dissertation schloss er im September 2011 mit dem Prädikat „summa cum laude“ ab. Seit Oktober 2011 arbeitet er als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Forschungszentrum caesar.

caesar



center of advanced
european studies
and research

CatSper – der Kommunikationskanal zwischen Eizelle und Spermium

MELANIE FLICK

Molekulare Neurosensorik

Die Eizelle setzt chemische Stoffe frei, die Spermien anlocken. Das gerichtete Schwimmen der Spermien hin zur Lockstoffquelle nennt man *Chemotaxis*. Das beliebteste Modell für die Untersuchung der Chemotaxis sind Spermien des Seeigels *Arbacia punctulata*. Den chemotaktischen Signalweg beim Seeigel versteht man schon gut. Der Lockstoff bindet an einen Rezeptor in der Membran des Spermien-Flagellums und setzt eine mehrstufige Signalkaskade in Gang. Am Ende dieser Kaskade strömen Kalzium-Ionen durch einen Ionenkanal in die Spermienzelle ein. Die Kalzium-Signale steuern das Schlagmuster des Flagellums. Der Kalzium-Kanal konnte bislang nicht identifiziert werden. In meiner Doktorarbeit zeige ich, dass CatSper der chemotaktische Kalzium-Kanal in Seeigelspermien ist.

Seeigel sind externe Fertilisierer: Männchen und Weibchen geben ihre Spermien bzw. Eizellen ins Meer ab. Das Schwimmen im Meerwasser kann man im Labor naturgetreu nachstellen und deshalb die Spermien-Chemotaxis gut untersuchen. Beim Seeigel *A. punctulata* kennt man den Lockstoff schon lange: *Resact*, ein Peptid aus 14 Aminosäuren. Rezeptoren im Spermienflagellum binden den Lockstoff; kurz danach strömt Kalzium in die Zelle ein. Das einströmende Kalzium ändert den Flagellenschlag, und das Spermium schwimmt auf einer driftenden Kreisbahn zur Eizelle (Abbildung 1a). Der Mechanismus von der Lockstoff-Bindung bis hin zur Kalzium-Antwort – also der chemotaktische Signalweg – ist kompliziert (Abbildung 1).

Die am Signalweg beteiligten Proteine wurden in den letzten Jahren identifiziert. Mit einer Ausnahme: dem Kalzium-Kanal. Und noch ein wichtiger Puzzlestein war unbekannt: Durch die Potentialänderung in der

Zelle (Abbildung 1) wird ein Na^+/H^+ -Austauscher aktiviert ([1; 2]). Protonen werden im Austausch gegen Natrium-Ionen aus der Zelle transportiert und der pH-Wert der Zelle steigt. Die Funktion dieser pH-Änderung war bislang unklar und wurde kontrovers diskutiert ([3; 4; 5]). Für ein besseres Verständnis der chemotaktischen Signalkaskade waren also zwei zentrale Fragen zu klären.

In Säugetier-Spermien kennt man den chemotaktischen Kalzium-Kanal schon seit 10 Jahren: Kalzium gelangt durch sogenannte CatSper (*cation channel of sperm*)-Ionenkanäle in die Spermien. Der Signalweg in Säugetier-Spermien ist völlig anders als in Seeigel-Spermien: Es gibt es keine mehrstufige Signalkaskade. Der Lockstoff – beim Menschen Progesteron, ein weibliches Sexualhormon – aktiviert stattdessen direkt den CatSper-Ionenkanal. Daher war nicht davon auszugehen, dass in Seeigel-Spermien die Kalzium-Ionen durch den gleichen

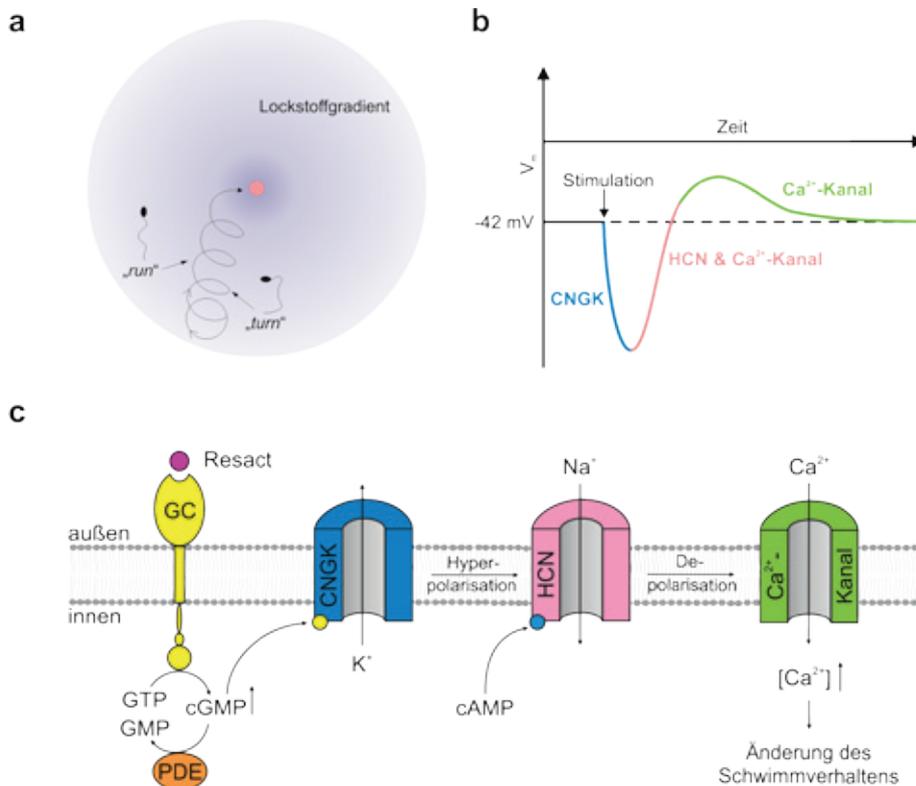


Abbildung 1: Minimal-Modell des chemotaktischen Signalwegs von *Arbacia punctulata*-Spermien. a. Spermien bewegen sich in einer flachen Beobachtungskammer auf kreisförmigen Bahnen. Werden die Spermien dem Lockstoff ausgesetzt, ändern diese ihre Schwimmrichtung (*turn*). Nach dem *turn* folgt ein *run*, bei dem sich das Spermium auf einer nahezu geraden Spur fortbewegt. b. Der Änderungsverlauf der Membranspannung mit den beteiligten Ionenkanälen. c. *Resact* bindet an einen Rezeptor, eine membranständige Guanylylzyklase (GC) in der Flagellenmembran. Diese wird aktiviert und katalysiert die Bildung von zyklischem Guanosin-Monophosphat (cGMP). cGMP öffnet einen Kalium-selektiven zyklisch Nucleotid-gesteuerten Kanal (CNGK) und induziert einen Ausstrom von Kalium-Ionen (K⁺). Die Zellmembran hyperpolarisiert, d.h. das Potential im Zellinneren wird negativer. Diese Hyperpolarisation wiederum öffnet hyperpolarisationsaktivierte und zyklisch Nucleotid-gesteuerte Kanäle (HCN), die einen depolarisierenden Natrium (Na⁺)-Einstrom bewirken. Das Potential im Zellinneren wird positiv. Die Depolarisation öffnet chemotaktische Kalzium-Ionenkanäle. Einströmendes Kalzium (Ca²⁺) führt zu einer Änderung des Flagellenschlages und somit zu einer Änderung der Schwimmbahn.

Kanal einströmen wie in Säugetier-Spermien. Aber überraschenderweise ist genau das der Fall! In meiner Arbeit habe ich den Nachweis erbracht.

Wie ist der CatSper-Kanal aufgebaut? Er besteht aus vier porenbildenden Kanaluntereinheiten, die sich zusammenlagern. So entsteht ein funktioneller Kanal, der Kalzium-Ionen transportiert (Abbildung 2).

Wie konnte ich nachweisen, dass CatSper-Kanäle in *A. punctulata* am chemotaktischen Signalweg beteiligt

sind? Die genetische Information für CatSper-Kanäle in *Strongylocentrotus purpuratus*, einer verwandten Seeigelart, war bereits bekannt. Anhand dieser Vorlage gelang es mir, alle vier Untereinheiten (*ApCatSper1-4*) zu klonieren. Kennt man die DNA-Sequenz, kann man diese in eine Aminosäure-Sequenz übersetzen. Anhand der vorhergesagten Aminosäure-Sequenzen wurden spezifische Antikörper gewonnen. Mit Hilfe dieser Antikörper konnte ich *ApCatSper2* und *3* in *A. punctulata* nachweisen.

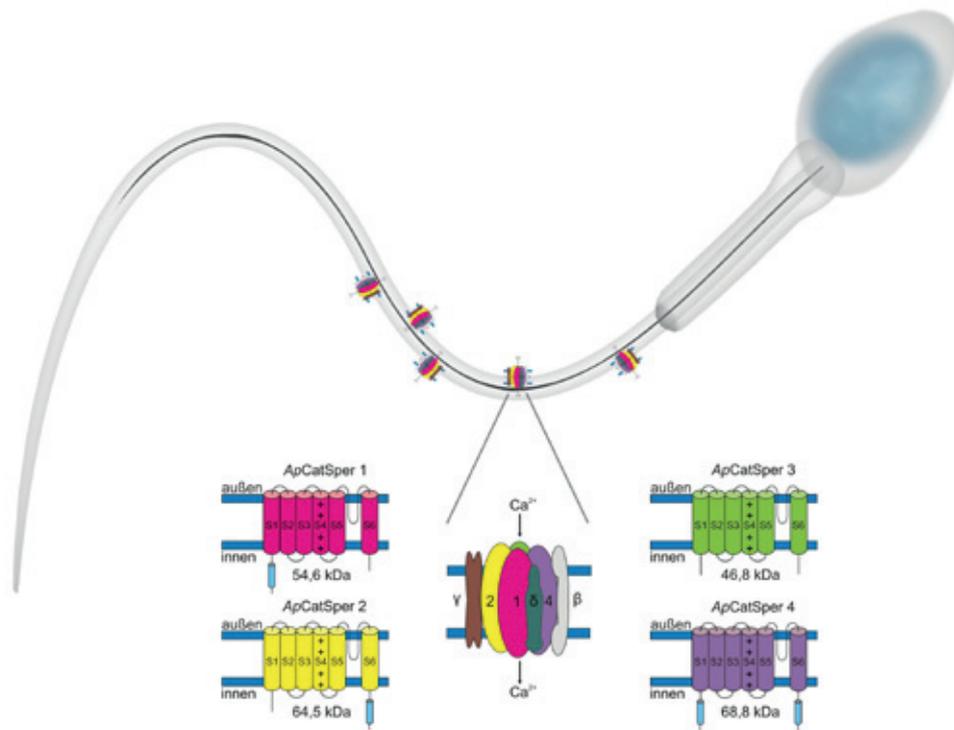


Abbildung 2: CatSper-Ionenkanal beim Seeigel *Arbia punctulata* (*Ap*). Jede der vier porenbildenden Kanaluntereinheiten *ApCatSper*1-4 besteht aus vier Transmembrandomänen (S1-S4) und einer Porenregion zwischen S5 und S6. Durch Zusammenlagerung der vier Kanaluntereinheiten entsteht ein funktioneller Kanal. Der CatSper-Kanal in Säugetierspermien ist schon länger bekannt; er ist in der Mitte schematisch abgebildet. Es sind drei Hilfsuntereinheiten (β , γ , δ) mit dem Viererkomplex assoziiert. Ihre Funktion ist noch ungeklärt.

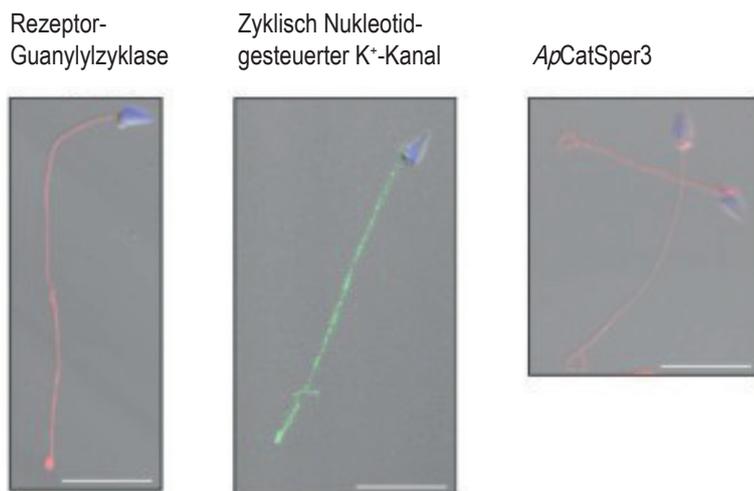


Abbildung 3: *ApCatSper*-Kanaluntereinheiten werden im Flagellum exprimiert. Spermien wurden mit Antikörpern gegen Proteine des chemotaktischen Signalwegs gefärbt. *ApCatSper*3 wird wie die Receptor-Guanylylzyklase und der zyklisch Nukleotid-gesteuerte Kalium-Kanal im Flagellum von *A. punctulata*-Spermien exprimiert.

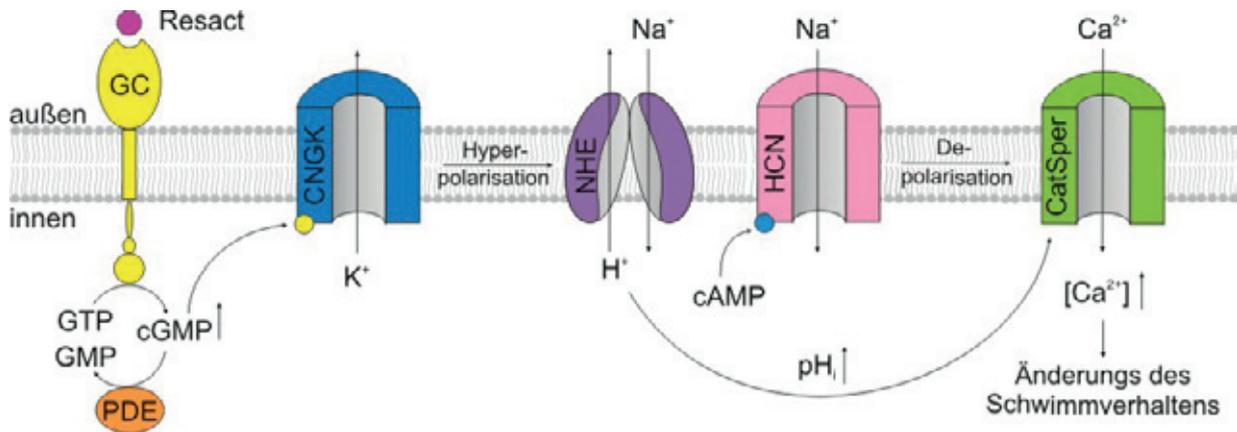


Abbildung 4: Erweitertes Modell des chemotaktischen Signalwegs von *A. punctulata*-Spermien. *Resact* bindet an eine membranständige Rezeptor-Guanylylzyklase (GC). Diese wird aktiviert und katalysiert die Bildung von cGMP. cGMP öffnet einen K⁺-selektiven zyklisch Nucleotid-gesteuerten Kanal (CNGK). Der Ausstrom von K⁺ über den CNGK-Kanal hyperpolarisiert die Membran. Die Hyperpolarisation koordiniert alle darauf folgenden Schritte des Signalwegs. Zum einen wird der Na⁺/H⁺-Austauscher aktiviert, der H⁺ aus der Zelle transportiert und die Zelle alkalisieret. Zum anderen öffnen die HCN-Kanäle, die einen depolarisierenden Einstrom von Na⁺ leiten. Vor der *Resact*-Stimulation sind die CatSper-Kanäle geschlossen. Die pH-Alkalisierung verschiebt die Spannungsabhängigkeit der CatSper-Kanäle zu negativeren Membranpotentialen, so dass die CatSper-Kanäle durch die HCN-vermittelte Depolarisation öffnen und den chemotaktischen Kalzium-Einstrom vermitteln.

Doch wo genau im Spermium befinden sich die Ionenkanäle? Nur wenn die Kanäle – wie die anderen am Signalweg beteiligten Proteine – im Flagellum lokalisiert sind, können sie am chemotaktischen Signalweg beteiligt sein! Immunzytochemische Färbungen mit *A ρ CatSper3*-spezifischen Antikörpern an intakten Spermien zeigten, dass *A ρ CatSper3* im Flagellum exprimiert wird (Abbildung 3).

A ρ CatSper-Proteine lassen sich also in *A. punctulata*-Spermienflagellen nachweisen. Aber sind die Kanäle auch am chemotaktischen Signalweg beteiligt? Diese Frage beantworteten wir mit Hilfe physiologischer Experimente. Spermien wurden mit fluoreszierenden pH- und Ca²⁺-Indikatoren beladen. Zunächst wurde untersucht, welche Auswirkungen eine intrazelluläre Alkalisierung auf die Spermien hat. Das Ergebnis: Bei Alkalisierung beobachtet man einen Anstieg der intrazellulären Kalzium-Konzentration [Ca²⁺]_i. Die Folgerung: Spermien besitzen Kalzium-Kanäle, die bei alkalischem pH öffnen! Weiterhin konnten

wir nachweisen, dass ein CatSper-Inhibitor die Kalzium-Signale unterdrückt. Dieses Ergebnis stützt die Vermutung, dass CatSper den chemotaktischen Kalzium-Einstrom vermittelt. Ich wusste also: *A. punctulata*-Spermien reagieren auf *Resact* mit einer schnellen Alkalisierung, ausgelöst durch einen Na⁺/H⁺-Austauscher. Eine Alkalisierung erhöht die Kalzium-Konzentration. Auch die Reihenfolge konnte bestätigt werden [6]: Zuerst hyperpolarisiert die Zelle, dann steigt der pH_i und schließlich die [Ca²⁺]_i.

Das bisherige Modell des chemotaktischen Signalwegs bei *A. punctulata* konnte durch die neuen Ergebnisse erweitert werden (Abbildung 4).

Literatur

- [1] Lee, H. C. (1984) "Sodium and proton transport in flagella isolated from sea urchin spermatozoa" *J. Biol. Chem.* 259, 4957-4963
- [2] Lee, H. C. & Garbers, D. L. (1986) "Modulation of the voltage-sensitive Na⁺/H⁺ exchange in sea urchin spermatozoa through membrane potential changes induced by the egg peptide speract" *J. Biol. Chem.* 261, 16026-16032
- [3] Nishigaki, T., Wood, C. D., Tatsu, Y., Yumoto, N., Furuta, T., Elias, D., Shiba, K., Baba, S. A. & Darszon, A. (2004) "A sea urchin egg jelly peptide induces a cGMP-mediated decrease in sperm intracellular Ca²⁺ before its increase" *Developmental Biology* 272, 376-388
- [4] Nishigaki, T., Zamudio, F. Z., Possani, L. D. & Darszon, A. (2001) "Time-resolved sperm responses to an egg peptide measured by stopped-flow fluorometry" *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 284, 531-535
- [5] Solzin, J., Helbig, A., Van, Q., Brown, J. E., Hildebrand, E., Weyand, I. & Kaupp, U. B. (2004) "Revisiting the role of H⁺ in chemotactic signaling of sperm" *J. Gen. Physiol.* 124, 115-124
- [6] Pelzer, P. (2010) "The function of hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated (HCN) channels in the chemotactic signaling cascade in *Arbacia punctulata* sperm" Masterarbeit: Universität zu Köln



Melanie Flick absolvierte eine Ausbildung zur Biologisch - Technischen Assistentin und arbeitete zunächst in der Zentralen Versuchstiereinrichtung an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Sie studierte Biologie an der Technischen Universität Kaiserslautern und an der Universität des Saarlandes. 2008 schloss sie ihr Diplom bei Herrn Dr. Oberwinkler am Institut für Pharmakologie und Toxikologie des Universitätsklinikums des Saarlandes mit einer Arbeit zu TRPM3-Ionenkanälen ab. Seit Oktober 2008 arbeitet sie beim Forschungszentrum caesar an ihrer Doktorarbeit zu CatSper-Ionenkanälen in Spermien des Seeigels *Arbacia punctulata*. Von 2008 bis 2011 war sie Stipendiatin der NRW-Forschungsschule BIOTECH-PHARMA. Sie wird ihre Doktorarbeit voraussichtlich im September 2012 abschließen.

caesar



center of advanced
european studies
and research

**Berichte über
die Bibliothek und Öffentlichkeitsarbeit**

caesar



center of advanced
european studies
and research

Die Bibliothek im Wandel

SILVIA WESENDRUP UND RUTH SCHERGER
Bibliothek

Die digitale Revolution hat längst die Bibliotheken erreicht. Als reiner Aufbewahrungsort für Bücher tritt die Bibliothek immer mehr in den Hintergrund. In den Mittelpunkt rücken Mensch und Dienstleistung. Die Bibliothek wird zum Ort der Begegnung, zum sozialen Treffpunkt, gleichzeitig aber auch zum Rückzugsort, in dem intensiv gearbeitet und gelernt werden kann.

Gedruckte Bücher und Zeitschriften bilden nicht mehr das Herzstück einer Bibliothek. Fast alle wissenschaftlichen Zeitschriften erscheinen mittlerweile in elektronischer Form. Auch bei caesar wurde in den letzten Jahren der Zeitschriftenbestand nahezu vollständig auf elektronische Abonnements umgestellt. Die Wissenschaftler können die meisten Zeitschriften nun direkt am Arbeitsplatz lesen. Deshalb haben wir vor zwei Jahren nach neuen Konzepten gesucht, um den veränderten Bedürfnissen Rechnung zu tragen.

Der Bücherbestand wurde kritisch durchforstet und die nicht mehr benötigten Regale abgebaut. Es entstand viel Platz für Neues. In Gesprächen kristallisierten sich mehrere, teilweise gegensätzliche Erwartungen an die zukünftige Aufgabe der Bibliothek heraus. Neben den klassischen Aufgaben, wie die Verwaltung der Bücher und elektronischen Journale, sollte die Bibliothek

- als Ort der Begegnung („Kommunikationsraum“) und gleichzeitig
- als Rückzugsort, in dem ungestört gearbeitet werden kann („Raum der Ruhe“)

genutzt werden.

Wie kann man beide Erwartungen ohne große Investitionen zugleich erfüllen? Unser Trumpf lag in der Architektur: Die Bibliothek erstreckt sich über zwei Ebenen! Jede der Ebenen bekam ihre eigene Funktion.

Kommunikationsraum

Den unteren Teil der Bibliothek haben wir als Ort der Begegnung gestaltet: Der Eingangsbereich, der durch eine Glaswand vom eigentlichen Bibliotheksbereich abgetrennt ist, wurde als Stehlounge umfunktioniert – mit einer Kaffee-Ecke, einem öffentlichen Büchertauschregal, Stehtischen mit Hockern, einem Stehplatzrechner mit Online-Katalog zur schnellen Recherche und zwei Sitzplatzrechnern. Hier können sich die Mitarbeiter treffen und austauschen. Im zentralen Bereich der Bibliothek wurden Sitzgruppen eingerichtet. Trotzdem steht noch viel freier Raum zur Verfügung: Fläche, die Gruppen zum lockeren Beisammensein nutzen können.

Bibliotheksverwaltung

Zwischen Eingang und offenem Bibliotheksbereich stehen wir, das Bibliothekspersonal, an der Informations- und Ausleihtheke bereit. Wir beraten Mitarbeiter, nehmen Bestellungen entgegen oder



Links: Vor der Umgestaltung der Bibliothek. Rechts: Nach der Umgestaltung. Um Raum zu schaffen für Sitzgruppen und Lesecken, wurden Fächer für die Zeitschriftenauslage abgebaut.

händig bestellte Literatur aus. Doch auch wenn wir einmal nicht da sind, ruht die Bibliothek keineswegs: Die Wissenschaftler können rund um die Uhr ihre Medien ausleihen – dank eines modernen Selbstverbuchungsterminals.

Raum der Ruhe

Den oberen Teil der Bibliothek haben wir als „Raum der Ruhe“ gestaltet und als Rückzugsort für die Wissenschaftler. Die meisten Wissenschaftler verfügen nicht über ein Einzelbüro: ein Vorteil für die wissenschaftliche Kommunikation, ein Nachteil beim konzentrierten Schreiben. Daher wurden Einzelarbeitsplätze eingerichtet, sogenannte *Carrels*. Regale dienen hier als Trennwand. Die Wissenschaftler finden einen PC-Anschluss, Rollcontainer und bequeme Bürostühle vor. Die *Carrels* werden gut angenommen und viel genutzt.

Bevor wir über Erweiterungen nachdenken, werden wir verfolgen, ob sich die Funktionen „Raum der Ruhe“

und „Ort der Begegnung“ nicht doch gegenseitig „beißen“. Ergänzt wird das Angebot der Bibliothek durch eine gute technische Infrastruktur mit Scanner, Drucker, Bindemaschine etc.

Unsere Erfahrungen mit der Umgestaltung der Bibliothek haben wir auf der 34. Max-Planck-Bibliothekstagung in München im Mai 2011 sowie auf der Tagung der Arbeitsgemeinschaft der Spezialbibliotheken in Jülich im Herbst 2011 vorgestellt. Im *Max-Planck-Journal* 3/2011 erschien ein Bericht über die Bibliothekstagung in München, in dem unser Beitrag hervorgehoben wurde.

Die neuen Räumlichkeiten der Bibliothek haben wir den Mitarbeitern in einer *Happy Hour* vorgestellt. Die *Happy Hour* ist eine Informationsreihe der Bibliothek für die Mitarbeiter – etwa zu den Themen „Publizieren bei caesar“, „Urheberrecht“ oder „Einführung in ein neues Literaturverwaltungsprogramm“.



Ein Carrel in Gebrauch. Im oberen Bereich der Bibliothek wurden Einzelarbeitsplätze eingerichtet, die durch Regale abgetrennt sind. Die Wissenschaftler können sie als ruhige Arbeitsplätze nutzen.

Unser Ziel ist, als *Embedded Library* in die Abläufe bei caesar eingebunden zu sein und so die Wissenschaftler noch besser in ihrer Arbeit unterstützen zu können.



Vorstellung der neu gestalteten Bibliothek bei der ersten *Happy Hour*.

caesar



center of advanced
european studies
and research

Wissenschaft öffentlich machen

JÜRGEN REIFARTH UND STEFAN HARTMANN

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Der Elfenbeinturm ist längst verlassen. Wissenschaft prägt unseren Alltag. Sie stellt sich den Fragen der Gesellschaft und trägt durch offenen Umgang mit neuen Erkenntnissen zur gesellschaftlichen Entwicklung bei. Öffentlichkeitsarbeit muss für die notwendige gesellschaftliche Zustimmung werben.

Um Vertrauen werben

Die vorrangige Aufgabe der Öffentlichkeitsarbeit ist, die hoch komplexen Themen der Wissenschaft für Laien verständlich zu machen. Nur wenn man etwas versteht, kann Vertrauen und Zustimmung wachsen. Vertrauen hilft, Ängsten und Skepsis bei neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen und technologischem Fortschritt entgegenzuwirken.

Forschung erzählt spannende Geschichten. Ihr Reiz muss vermittelt werden, ohne den Sinn zu entstellen oder banal zu wirken. Gute Öffentlichkeitsarbeit spricht den Fachmann, den interessierten Laien und den Journalisten an. Caesar legt deshalb besonderen Wert auf eine gute und einfache sprachliche Darstellung. Jeder Text eines Wissenschaftlers wird von einem wissenschaftlich vorgebildeten, besonders geschulten Mitarbeiter redigiert und vom wissenschaftlichen Direktor freigegeben.

Angesichts der Informationsflut reicht es nicht mehr aus, eine Meldung an einen Presseverteiler zu versenden. Caesar stellt für Redaktionen ergänzende Informationen bereit. Die Forscher selbst beantworten Rückfragen der Journalisten und besprechen Entwürfe für Presseartikel. In gut

vorbereiteten Interviews erläutern sie die Hintergründe und den Kontext ihrer Arbeit. Caesar erreicht damit nicht nur Print- und Onlinemedien, sondern auch Rundfunk und Fernsehen.

Aktuelles Beispiel sind zwei Pressemitteilungen zur Spermienforschung im Frühjahr 2012: *Das Ende des Maiglöckchenphänomens – Spermien können keine Düfte riechen* und *Spermien können rechnen!* In zahlreichen überregionalen Zeitschriften und Online-Auftritten wie *Die Zeit*, *FAZ*, *Spiegel-online* und tausenden von Blogs und Newsportalen weltweit wurden diese Themen aufgegriffen. Die Forscher wurden für Rundfunk- und Fernsehsender interviewt, etwa für den *Deutschlandfunk*, *3sat – nano* und *ZDF neo*.

„Wissenschaft braucht ihre eigene Sprache, ihren geschützten Raum, in dem nur Experten reden. Aber sie benötigt auch Forscherinnen und Forscher, die sich verantwortlich fühlen, über diesen Raum hinaus zu kommunizieren“, Bundespräsident Joachim Gauck, 2012.

Als neues Format hat sich ein *Presselunch* bewährt. Gezielt werden Medienvertreter und Wissenschaft-

ler zusammengebracht, um in lockerer Atmosphäre ein Thema zu diskutieren. Für Journalisten ist der zeitliche Aufwand zwar recht hoch, doch gerade deshalb entstehen längere Beiträge. Die Nachricht, dass zwei Forscherehepaare bei caesar arbeiten, bot hier die Geschichte, bei der Wissenschaft und Privates verknüpft werden konnten. Aus diesem *Presselunch* entstanden ausführliche Beiträge zur Alzheimer-Forschung auf dem Webportal der *Deutschen Welle* und ein ausführliches Porträt des Ehepaares Mandelkow in der *Lokalzeit* des WDR.

Ein klassisches, aber nach wie vor gefragtes Format ist der Jahresbericht, wie Sie ihn in Händen halten. Hier werden die Forschungsergebnisse eines Jahres in verständlicher Sprache einem interessierten, gebildeten Publikum vermittelt.

An die gleiche Zielgruppe wendet sich die Vortragsreihe *caesarium*. Seit 2008 haben in 16 Vorträgen renommierte Wissenschaftler – unter anderem Wolf Singer, Gerhard Roth und Harald Lesch – ihre Forschung präsentiert. Nach dem Vortrag gibt es



Wissenschaft spannend erzählen. Im *caesarium* werden Themen aus der Forschung einem breiten Publikum verständlich nähergebracht.

einen informellen Empfang mit Wein und Brezeln. Die Zuhörer können dort direkt mit den Wissenschaftlern reden. Die Veranstaltungen sind sehr gut besucht, meist mit mehr als 200 Besuchern.

caesar in Bonn verankern

Mit öffentlichen Veranstaltungen erfüllt caesar auch eine Verpflichtung aus seiner Geschichte: Caesar als ein Ergebnis des Bonn-Berlin-Ausgleiches. Nach wie vor wird die Frage gestellt, ob die Mittel des Ausgleiches im Forschungszentrum caesar gut angelegt sind. Deshalb öffnet sich caesar dem Bonner Publikum nicht nur mit

*„Die Erkenntnisse der Grundlagenforschung werden unseren Alltag in der Zukunft prägen und das braucht das Vertrauen und die Zustimmung der Menschen“,
Max-Planck-Präsident Peter Gruss, 2011.*

seinen wissenschaftlichen Ergebnissen, sondern auch als Institution. Als caesar im Jahre 2011 als *Ort der Ideen* für seine Elektronenmikroskopie ausgezeichnet wurde, feierte caesar dies mit



Wissenschaft kommt zu den Bürgern. Mitten auf dem Bonner Münsterplatz können die Besucher des Wissenschaftszelts Elektronenmikroskope live im Einsatz sehen. Die riesigen Geräte befinden sich im „Bunker“ von caesar und werden von den caesar-Forschern ferngesteuert.

einem *Tag der Mikroskopie*, zu dem die Bonner Öffentlichkeit eingeladen war. Die Besucher konnten die neuen Elektronenmikroskope besichtigen. In Live-Demonstrationen ermöglichten die Wissenschaftler einen Einblick in die Funktionsweise dieser komplexen Instrumente. Kindern wurde die Mikroskopie in einem eigenen Workshop spielerisch nähergebracht.

Auch mit Führungen für einzelne Gruppen und regelmäßigen Kunstausstellungen öffnet sich caesar der Stadt und lockt zahlreiche Bürger ins Forschungsinstitut, auch jene, die ansonsten eher wissenschaftsfern sind. Mit einer Beteiligung an der zweijährig stattfindenden Wissenschaftsnacht oder den kulturpolitischen *Runden Tischen* bringt sich caesar in das Geschehen der Stadt ein. Zum positiven Image in der Stadt trägt auch bei, wenn caesar über die Eröffnung seiner Kindertagesstätte oder die Zertifizierung *Beruf und Familie* berichtet.

Neue Medien nutzen

Ein selbstverständliches Instrument der Öffentlichkeitsarbeit ist heute ein guter Internetauftritt. Auch hier stellt caesar die Präsentation der Wissenschaft in den Vordergrund. Neben der Beschreibung der wissenschaftlichen Arbeit aller

Abteilungen und Gruppen gibt es auch eine Rubrik *Highlights aus unserer Forschung*, in der – ähnlich wie beim Jahresbericht – aktuelle Forschungsergebnisse für die Öffentlichkeit verständlich präsentiert werden.

Als neues Medium ist *Facebook* hinzugekommen. Caesar hat seit neuestem hier einen Auftritt und wendet sich so insbesondere an ein jüngeres Publikum. Die *Facebook*-Seite ermöglicht in Form von Kommentaren und *Likes* ein direktes Feedback aus der Öffentlichkeit. Zudem können aktuelle Meldungen aus der Forschung über diesen *Social Media*-Kanal schnell verbreitet werden.

Nachwuchs begeistern

Für ein jüngeres Publikum bietet caesar Schülerpraktika, besondere Veranstaltungen wie den *Girls' Day* und das *SimuLab* an. In diesem Schülerlabor werden begabte Schüler gefördert, die an Naturwissenschaften und dem Arbeiten am Computer interessiert sind. An zwölf vernetzten Computer-Arbeitsplätzen werden sie in die Forschungsthemen bei caesar eingeführt und erlernen Prinzipien der mathematischen Modellierung und Simulation. In Experimentalkursen können Schüler darüber hinaus wissenschaftliches Arbeiten in einem biochemischen Labor hautnah erleben.



Eröffnung der Ausstellung „Kunst bildet – bildet Kunst“ mit den teilnehmenden Künstlern.



Technik begeistert. Caesar beteiligt sich an der Junior-Ingenieur-Akademie der Bonner Liebfrauenschule.

Für naturwissenschaftlich interessierte ältere Schüler, vor allem Abiturienten, bietet caesar Praktika in der Forschung an. Hier arbeiten die Schüler in zwei- bis dreitägigen Modulen mit Wissenschaftlern zusammen im Labor und erlernen wichtige Labortechniken wie beispielsweise den Nachweis von Proteinen. Einer der Praktikumsplätze wird in Kooperation mit *Jugend forscht* als Wettbewerbspreis vergeben. Jüngere Schüler können ein Schnupperpraktikum in der Werkstatt oder der Öffentlichkeitsarbeit absolvieren.

Schülerarbeit erweist sich nicht nur als Werbung für die Wissenschaft und für caesar, sondern auch als Teil der Nachwuchsförderung. Interessierte Schüler werden über mehrere Jahre hinweg persönlich begleitet und gefördert. Frühere Teilnehmer

an caesar-Akademien kommen bereits jetzt als studentische Hilfskräfte und zukünftig vielleicht als Doktoranden zu caesar zurück.



Publikationen 2011

Barton, B., Rhinow, D., Walter, A., Schröder, R., Benner, G., Majorovits, E., Matijevic, M., Niebel, H., Müller, H., Haider, M., Lacher, M., Schmitz, S., Holik, P. & Kühlbrandt, W. (2011) "In-focus electron microscopy of frozen-hydrated biological samples with a Boersch phase plate" *Ultramicroscopy* 111, 1696-1705

Bibow, S., Mukrasch, M. D., Chinnathambi, S., Biernat, J., Griesinger, C., Mandelkow, E. & Zweckstetter, M. (2011) "The Dynamic Structure of Filamentous Tau" *Angew. Chem.-Int. Edit.* 50, 11520-11524

Brenker, C. (2011) "Die Rolle von Ionenkanälen in menschlichen Spermien", Dissertation: Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Choi, S. Q., Steltenkamp, S., Zasadzinski, J. A. & Squires, T. M. (2011) "Active microrheology of phospholipid monolayers: watching domains stretch, flow, yield and heal" *Nat. Commun.* 2, 312

Cube, F. v., Irsen, S., Niegemann, J., Matyssek, W. H., Busch, K. & Linden, S. (2011) "Spatio-spectral characterization of photonic meta-atoms with electron energy-loss spectroscopy" *Opt. Mater. Express* 1, 1009-1018

Cukkemane, A., Seifert, R. & Kaupp, U. B. (2011) "Cooperative and uncooperative cyclic-nucleotide-gated ion channels" *Trends Biochem.Sci.* 36, 55-64

Elgeti, J., Kaupp, U. B. & Gompper, G. (2011) "Response to comment on article: hydrodynamics of sperm cells near surfaces" *Biophys. J.* 100, 2321-2324

Friedrich, B. M. & Kaupp, U. B. (2011) "Eine schwimmende Sinneszelle" *Physik in unserer Zeit* 42, 196-200

Goetz, A. J., Steinmetz, D. R., Griesshaber, E., Zaefferer, S., Raabe, D., Kelm, K., Irsen, S., Sehrbrock, A. & Schmahl, W. W. (2011) "Interdigitating biocalcite dendrites form a 3-D jigsaw structure in brachiopod shells" *Acta Biomater.* 7, 2237-2243

Hahn, S., Bruning, T., Ness, J., Czirr, E., Baches, S., Gijssen, H., Korth, C., Pietrzik, C. U., Bulic, B. & Weggen, S. (2011) "Presenilin-1 but not amyloid precursor protein mutations present in mouse models of Alzheimer's disease attenuate the response of cultured cells to gamma-secretase modulators regardless of their potency and structure" *J. Neurochem.* 116, 385-395

Harzheim, D., Roderick, H. L. & Bootman, M. D. (2011) "Intracellular calcium signaling" In: Bradshaw, R.A. (ed.): *Functioning of transmembrane receptors in signaling mechanisms* (Amsterdam: Academic Press), 377-382.

Heneka, M. T., Kummer, M. P., Weggen, S., Bulic, B., Multhaup, G., Munte, L., Hull, M., Pflanzner, T. & Pietrzik, C. U. (2011) "Molecular mechanisms and therapeutic application of NSAIDs and derived compounds in Alzheimer's disease" *Curr. Alzheimer Res.* 8, 115-131

Krüger, U., Wang, Y., Kumar, S. & Mandelkow, E. M. (2011) "Autophagic degradation of tau in primary neurons and its enhancement by trehalose" *Neurobiol Aging*, In print

Li, X. Y., Kumar, Y., Zempel, H., Mandelkow, E. M., Biernat, J. & Mandelkow, E. (2011) "Novel diffusion barrier for axonal retention of Tau in neurons and its failure in neurodegeneration" *Embo J.* 30, 4825-4837

Milanov, A. P., Seidel, R. W., Barreca, D., Gasparotto, A., Winter, M., Feydt, J., Irsen, S., Becker, H. W. & Devi, A. (2011) "Malonate complexes of dysprosium: synthesis, characterization and application for LI-MOCVD of dysprosium containing thin films" *Dalton Trans.* 40, 62-78

Ofan, A., Lilienblum, M., Gaathon, O., Sehrbrock, A., Hoffmann, A., Bakhru, S., Bakhru, H., Irsen, S., Osgood, R. M. & Soergel, E. (2011) "Large-area regular nanodomain patterning in He-irradiated lithium niobate crystals" *Nanotechnol.* 22, 285309-285316

Peuker, S. (2011) "Untersuchungen zur Dynamik einer Bindestelle für zyklische Nucleotide", Dissertation: Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität zu Köln

Schünke, S., Stoldt, M., Lecher, J., Kaupp, U. B. & Willbold, D. (2011) "Structural insights into conformational changes of a cyclic nucleotide-binding domain in solution from *Mesorhizobium loti* K1 channel" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 6121-6126

Strünker, T., Goodwin, N., Brenker, C., Nachiket, D., Kashikar, N., Weyand, I., Seifert, R. & Kaupp, U. B. (2011) "The CatSper channel mediates progesterone-induced Ca^{2+} influx in human sperm" *Nature* 471, 382-386

Sydow, A., Van der Jeugd, A., Zheng, F., Ahmed, T., Balschun, D., Petrova, O., Drexler, D., Zhou, L. P., Rune, G., Mandelkow, E., D'Hooge, R., Alzheimer, C. & Mandelkow, E. M. (2011) "Reversibility of tau-related cognitive defects in a regulatable FTD mouse model" *J. Mol. Neurosci.* 45, 432-437

Personal

Personalstruktur

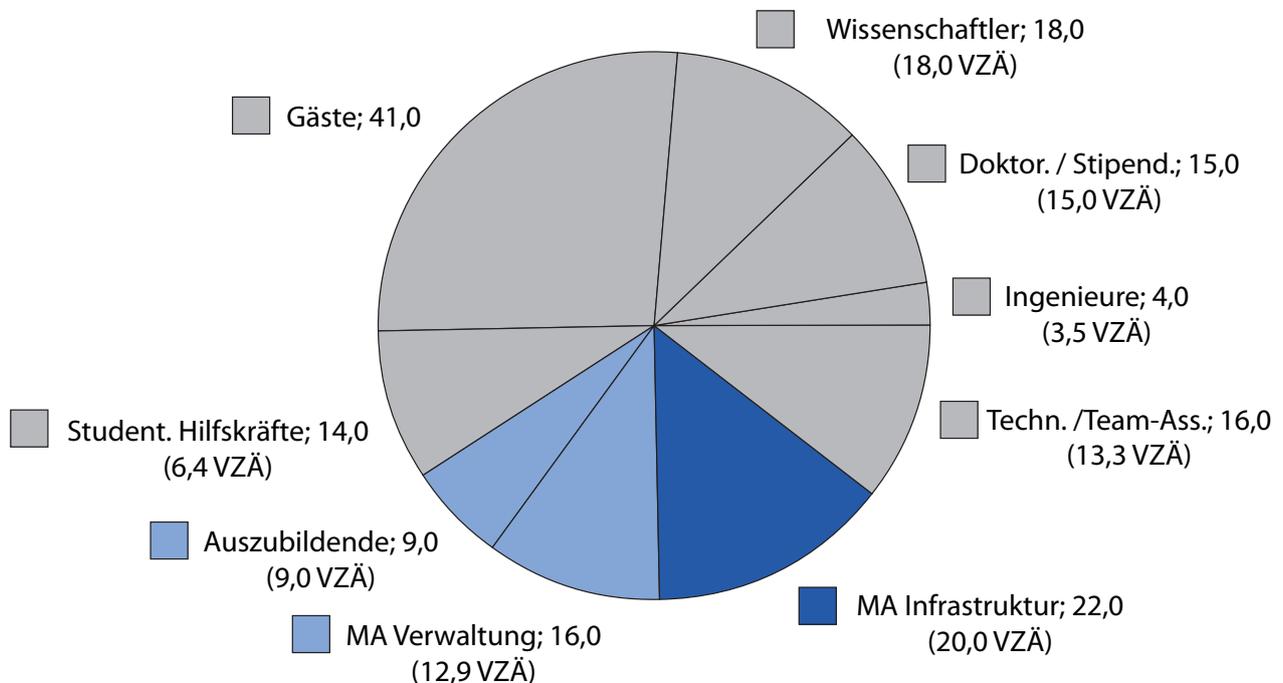
Bei der Stiftung caesar waren zum 1.1.2012 insgesamt 155 Personen beschäftigt: 114 Personen waren caesar-MitarbeiterInnen (Vollzeitäquivalent 98,1); 41 weitere Personen waren als Gäste und Gastwissenschaftler tätig. Damit ist die Zahl der Gastwissenschaftler im Jahr 2011 um 31 gestiegen. Ursache hierfür ist der Aufbau der gemeinsamen Gruppe „Neurales Zytoskelett und Alzheimer-Krankheit“ mit dem DZNE unter der Leitung von Eckhard und Eva Mandelkow.

Die Verteilung der MitarbeiterInnen auf die einzelnen Funktionsbereiche ergibt sich aus der unten stehenden Graphik. Danach arbeiteten 108 Personen im wissenschaftlichen Bereich.

Bei der folgenden Auswertung sind die Gäste (41) nicht berücksichtigt: Die Zahl der MitarbeiterInnen mit befristeten und unbefristeten Verträgen ist nach wie vor ausgewogen. 52,6 % der MitarbeiterInnen sind unbefristet beschäf-

Mitarbeiter nach Funktionen; Stand : 01.01.2012

(Gesamt: 155)



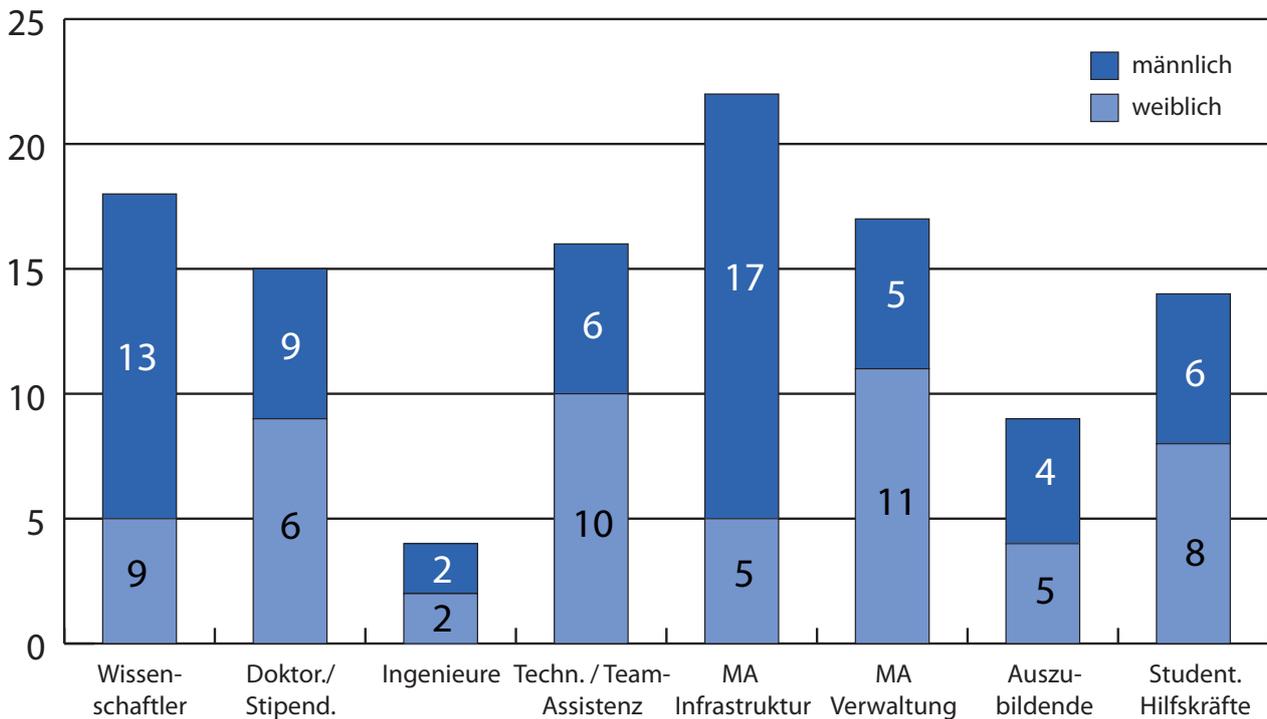
tigt, überwiegend im Infrastruktur- und im Verwaltungsbereich.

Caesar ist nach wie vor ein „junges“ Forschungsinstitut. Der Altersdurchschnitt ist bei 35 Jahren geblieben.

Caesar konnte den Anteil an weiblichen Beschäftigten im vergangenen Jahr von 42 % auf 45,6 % steigern. Insbesondere im wissenschaftlichen Bereich ist geplant, diesen Anteil noch weiter zu

erhöhen. Die Aufteilung von weiblichen und männlichen Mitarbeitern, bezogen auf die einzelnen Funktionsbereiche, ist in der unten stehenden Graphik dargestellt.

Caesar wendet sich verstärkt der Ausbildung zu. Die Gesamtzahl von Studenten, Auszubildende und Doktoranden konnte von 27 auf 38 erhöht werden. Sie stellen damit ein Drittel der Beschäftigten.



Finanzen

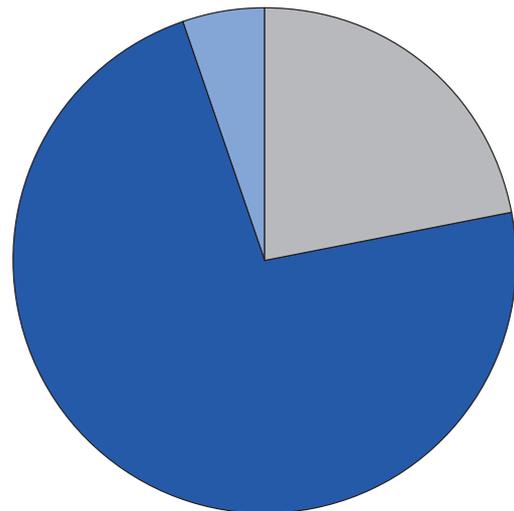
Grundstock der Stiftung caesar

Caesar wurde als gemeinnützige Stiftung des privaten Rechts von der Bundesrepublik Deutschland und dem Land Nordrhein-Westfalen, im Rahmen des Bonn-Berlin-Ausgleiches, gegründet.

Das Stiftungsvermögen beträgt 383,4 Mio. € plus 6,6 Mio. €. Grundstückswert, den caesar von der Stadt Bonn erhalten hat.

286,3 Mio. € des Stiftungskapitals wurden langfristig am Kapitalmarkt angelegt, die Erträge finanzieren unter anderem die Forschung bei caesar.

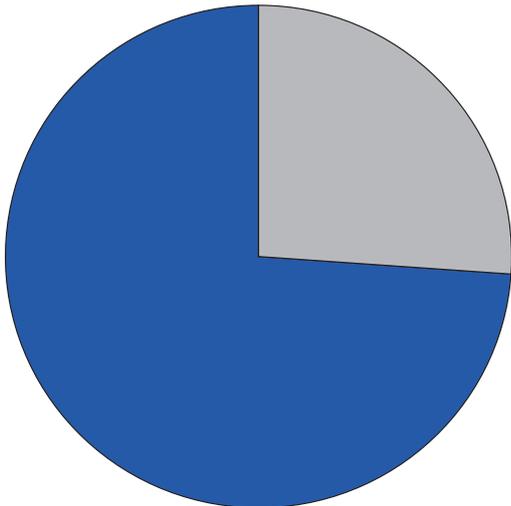
Vermögen



- Sachanlagen
- Finanzanlagen
- Sonstige

Sachanlagen	90.117.218 €
Finanzanlagen	296.136.010 €
Sonstige	21.176.989 €
Bilanzsumme	407.430.217 €

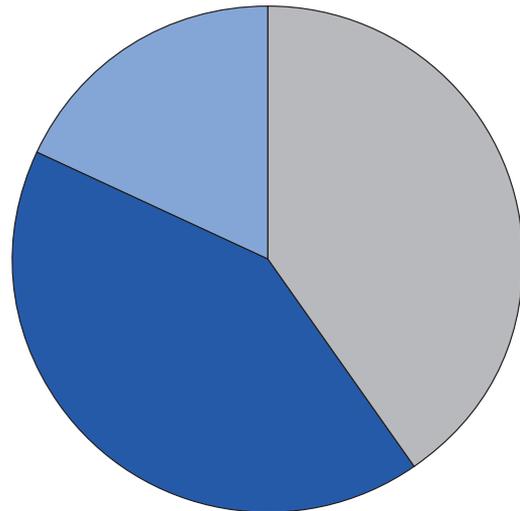
Erträge



- Erträge aus Umsatzerlösen und Förderprojekten
- Erträge aus Wertpapieren und Zinsen

Erträge aus Umsatzerlösen und Förderprojekten	3.905.237 €
Erträge aus Wertpapieren und Zinsen	11.001.093 €
Erträge insgesamt	14.906.330 €

Aufwendungen



- Personalaufwand
- Sachaufwand
- Abschreibungen

Personalaufwand	5.346.799 €
Sachaufwand	5.489.950 €
Abschreibungen	2.371.263 €
Aufwendungen insgesamt	13.208.012 €

Jahresbilanz 2011

Bilanzabschluss zum 31. Dezember 2011 (Angaben in €)

Aktiva	31.12.2011	31.12.2010
A. Anlagevermögen		
I. Immaterielle Vermögensgegenstände	101.963	91.616
II. Sachanlagen		
Grundstücke & Bauten *)	72.236.120	71.963.012
Andere Anlagen	17.837.437	13.602.539
Geleistete Anzahlungen & Anlagen im Bau	43.661	2.908.733
Summe aus II.	90.117.218	88.474.284
III. Finanzanlagen		
Beteiligungen	160.625	150.000
Wertpapiere des Anlagevermögens zur Anlage des Stiftungsvermögen	292.148.269	292.148.269
Wertpapiere des Anlagevermögens zur Gebäudewiederbeschaffung	3.827.116	3.050.958
Summe aus III.	296.136.010	295.349.227
Summe für A.	386.355.191	383.915.127
B. Umlaufvermögen		
I. Vorräte	251.901	259.887
II. Forderungen und sonstige Vermögensgegenstände		
Forderungen aus Lieferungen und Leistungen	1.000.337	104.862
Forderungen gegen Unternehmen, mit denen ein Beteiligungsverhältnis besteht	18.457	0
Sonstige Vermögensgegenstände	2.125.751	1.906.369
Summe aus II.	3.144.545	2.011.231
III. Wertpapiere	5.500.000	3.469.000
IV. Kassenbestand, Bundesbankguthaben, Guthaben bei Kreditinstituten und Schecks	12.008.496	11.941.102
Summe für B.	20.904.942	17.681.220
C. Rechnungsabgrenzungsposten	170.084	228.589
Gesamtes Vermögen	407.430.217	401.824.936

*) § 253 Abs. 2 HGB wird nicht angewendet. Stattdessen werden Rücklagen gebildet.

Passiva	31.12.2011	31.12.2010
A. Eigenkapital		
I. Stiftungsvermögen		
Finanzierungskapital	286.323.453	286.323.453
Investitionskapital	97.145.457	97.145.457
Zustiftung Stadt Bonn	6.681.051	6.681.051
Zuführung Rücklagen	1.283.957	1.283.957
Summe aus I.	391.433.918	391.433.918
II. Rücklagen		
Freie Rücklage gemäß § 58 Nr. 7a AO	5.004.165	3.805.847
Instandhaltungsrücklage*)	2.943.788	2.443.789
III. Ergebnis		
Jahresüberschuss/- Fehlbetrag	0	0
Summe für A.	399.381.872	397.683.554
B. Sonderposten aus Investitionszuschüssen	5.859.759	2.817.780
C. Rückstellungen		
Sonstige Rückstellungen	223.070	198.474
Summe für C.	223.070	198.474
D. Verbindlichkeiten		
Verbindlichkeiten aus Lieferungen und Leistungen	1.463.248	882.194
Sonstige Verbindlichkeiten	475.224	228.685
Summe für D.	1.938.473	1.110.879
E. Rechnungsabgrenzungsposten	27.043	14.249
Gesamtes Vermögen	407.430.217	401.824.936

*) § 253 Abs. 2 HGB wird nicht angewendet. Stattdessen werden Rücklagen gebildet.

Organe der Stiftung

Stiftungsrat

Zum 31.12.2011 war der Stiftungsrat wie folgt zusammengesetzt:

Vorsitzender

Prof. Dr. Peter Gruss

Präsident der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V.

Mitglieder

Prof. Dr. Dr. Andreas Barner

Boehringer Ingelheim GmbH

MinDir'in Bärbel Brumme-Bothe

Leiterin der Abteilung 6 im Bundesministerium für Bildung und Forschung

Helmut Dockter

Staatssekretär im Ministerium für Innovation, Wissenschaft, Forschung und Technologie des Landes NRW

Prof. Dr. Jürgen Fohrmann

Rektor der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Prof. Dr. Franz-Ulrich Hartl

Max-Planck-Institut für Biochemie

Prof. Dr. Florian Holsboer

Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Prof. Dr. Wieland B. Huttner

Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik

Prof. Dr. Herbert Jäckle

Vizepräsident der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. ,

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

Jürgen Nimptsch

Oberbürgermeister der Bundesstadt Bonn

Tankred Schipanski

Mitglied des Deutschen Bundestages

Ulrich Schüller

Leiter der Abteilung 4 im Bundesministerium für Bildung und Forschung

Karl Schultheis

Mitglied des Landtages NRW

Prof. Dr. Joachim Spatz

Max-Planck-Institut für Metallforschung

Prof. Dr. Martin Stratmann

Vizepräsident der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. ,
Max-Planck-Institut für Eisenforschung GmbH

Prof. Dr. Heinz Wässle

Max-Planck-Institut für Hirnforschung

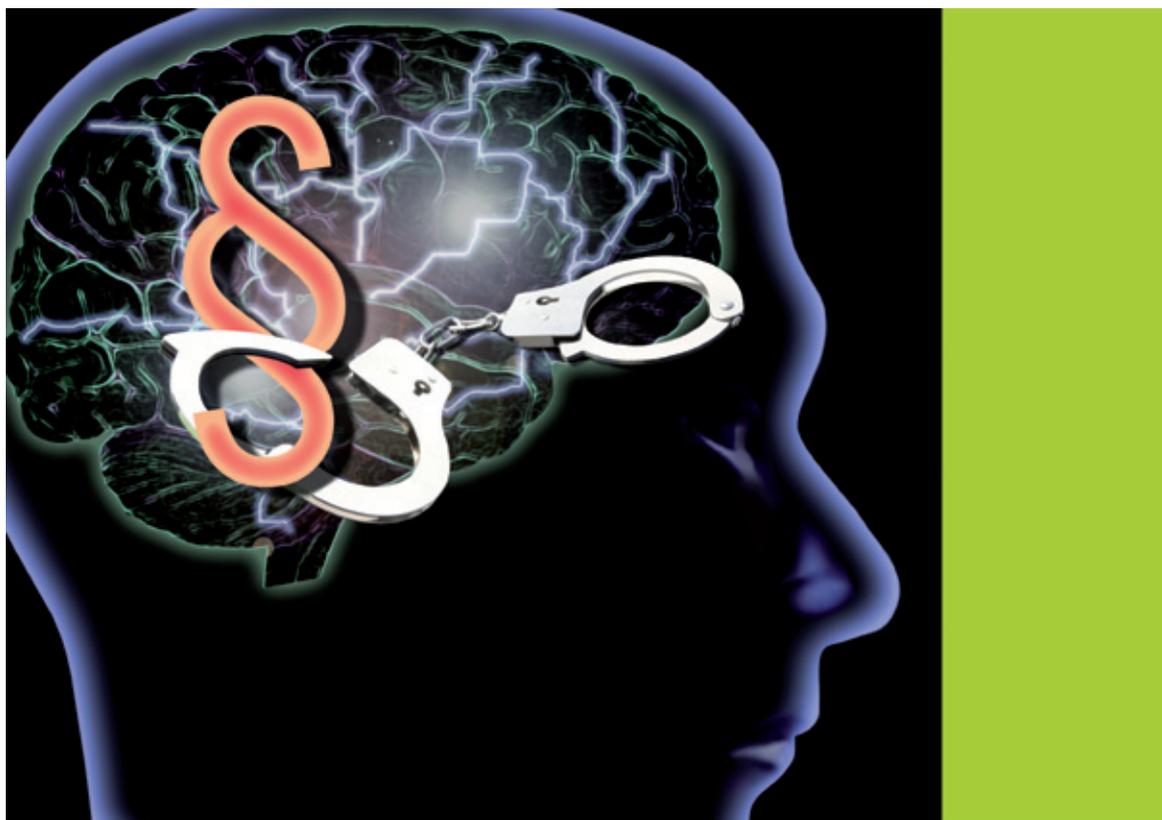
Vorstand

Zum 31.12.2011 war der Vorstand wie folgt zusammengesetzt:

Prof. Dr. Ulrich Benjamin Kaupp, Wissenschaftlicher Direktor
Gertrud Bilski, Kaufmännische Geschäftsführerin

caesar

center of advanced
european studies
and research



caesarium

Forschungszentrum caesar, Hörsaal
Donnerstag, 07.04.2011, 19 h

„Sind Schwerverbrecher unschuldig?
Schuld und Verantwortung aus Sicht der Hirnforschung“

Prof. Dr. Dr. Gerhard Roth
Institut für Hirnforschung
Universität Bremen

caesar

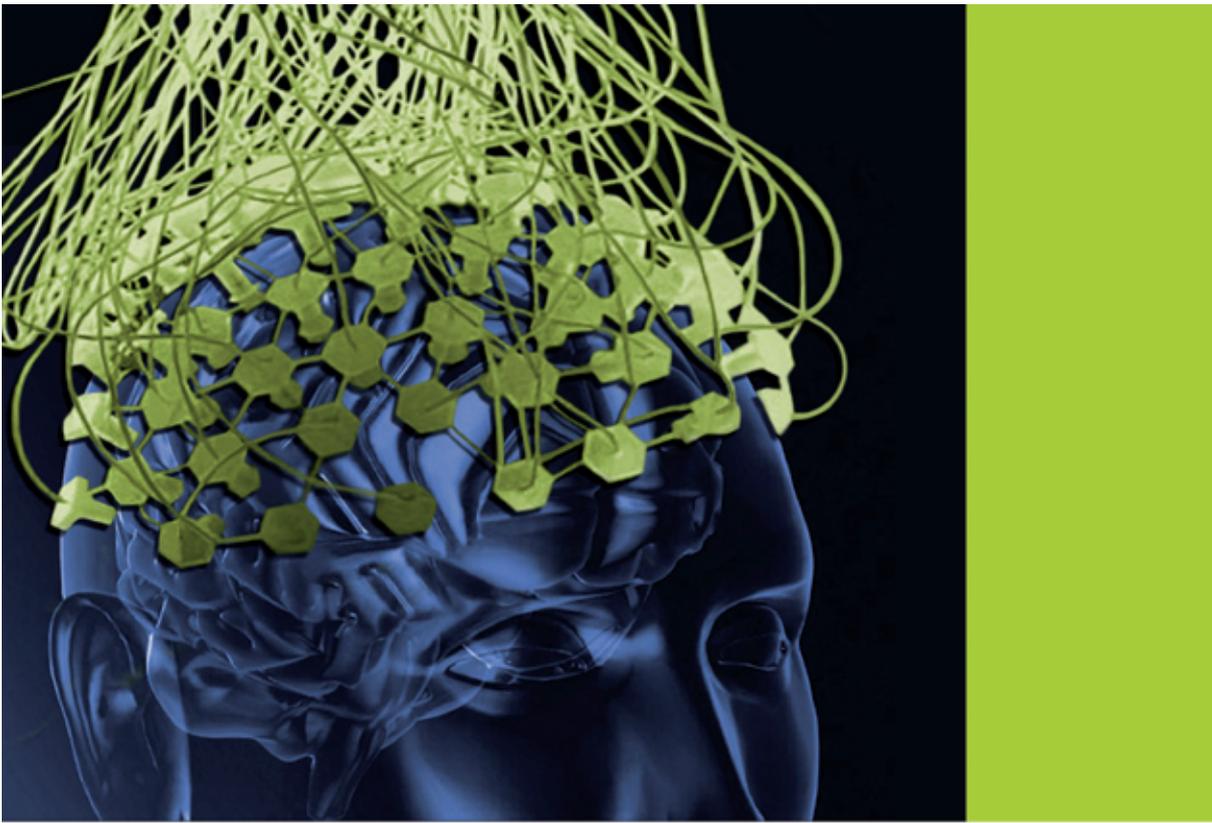
center of advanced
european studies
and research

www.caesar.de

Forschungszentrum caesar
Ludwig-Erhard-Allee 2
53175 Bonn



Stiftung caesar -
assoziiert mit der
Max-Planck-Gesellschaft



caesarium

Forschungszentrum caesar, Hörsaal
Donnerstag, 26.05.2011, 19 h

„Ich denke, also bin ich - noch:
Gehirn-Computer-Interfaces“

Prof. Dr. Niels Birbaumer
Institut für Medizinische Psychologie
und Verhaltensneurobiologie
Universität Tübingen

caesar

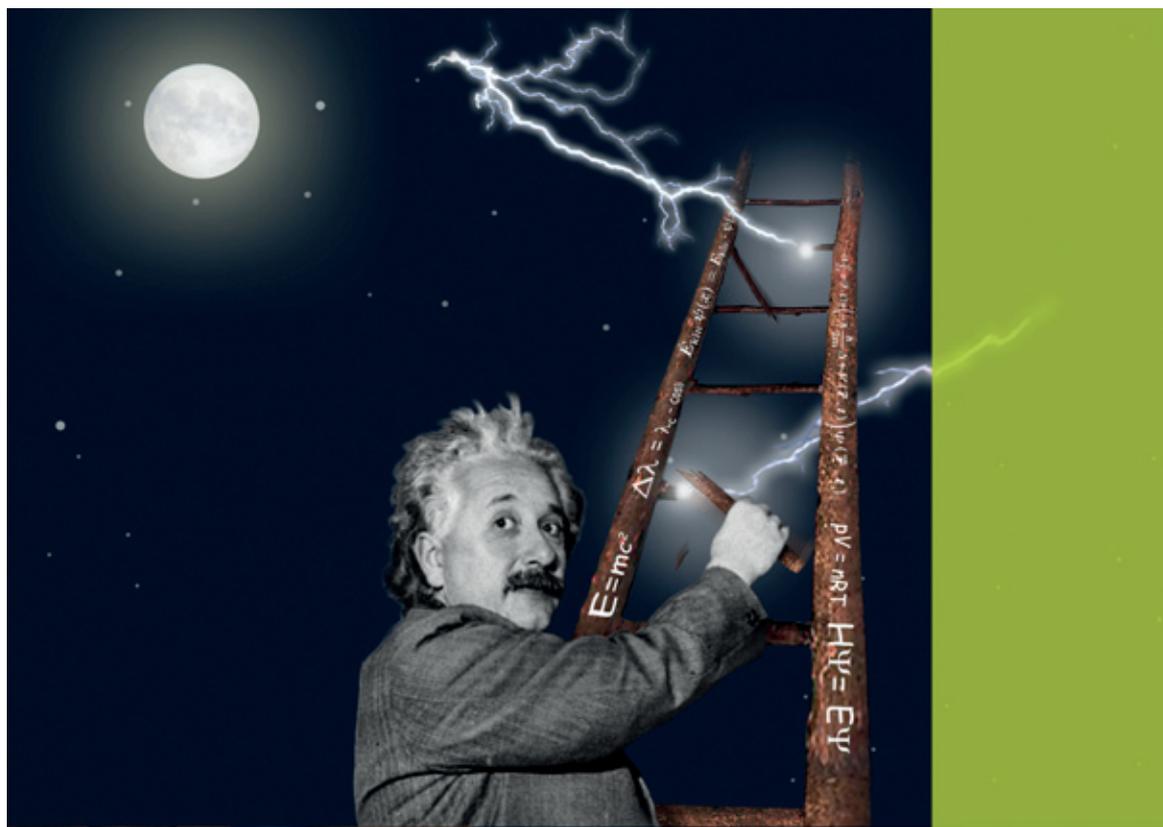
center of advanced
european studies
and research

www.caesar.de

Forschungszentrum caesar
Ludwig-Erhard-Allee 2
53175 Bonn



Stiftung caesar -
assoziiert mit der
Max-Planck-Gesellschaft



caesarium

Forschungszentrum caesar, Hörsaal
Donnerstag, 24.11.2011, 19 h

„Warum ist die Physik so erfolgreich?
- Wir irren uns empor“

Prof. Dr. Harald Lesch
Institut für Astronomie und Astrophysik
Ludwig-Maximilians-Universität München

caesar

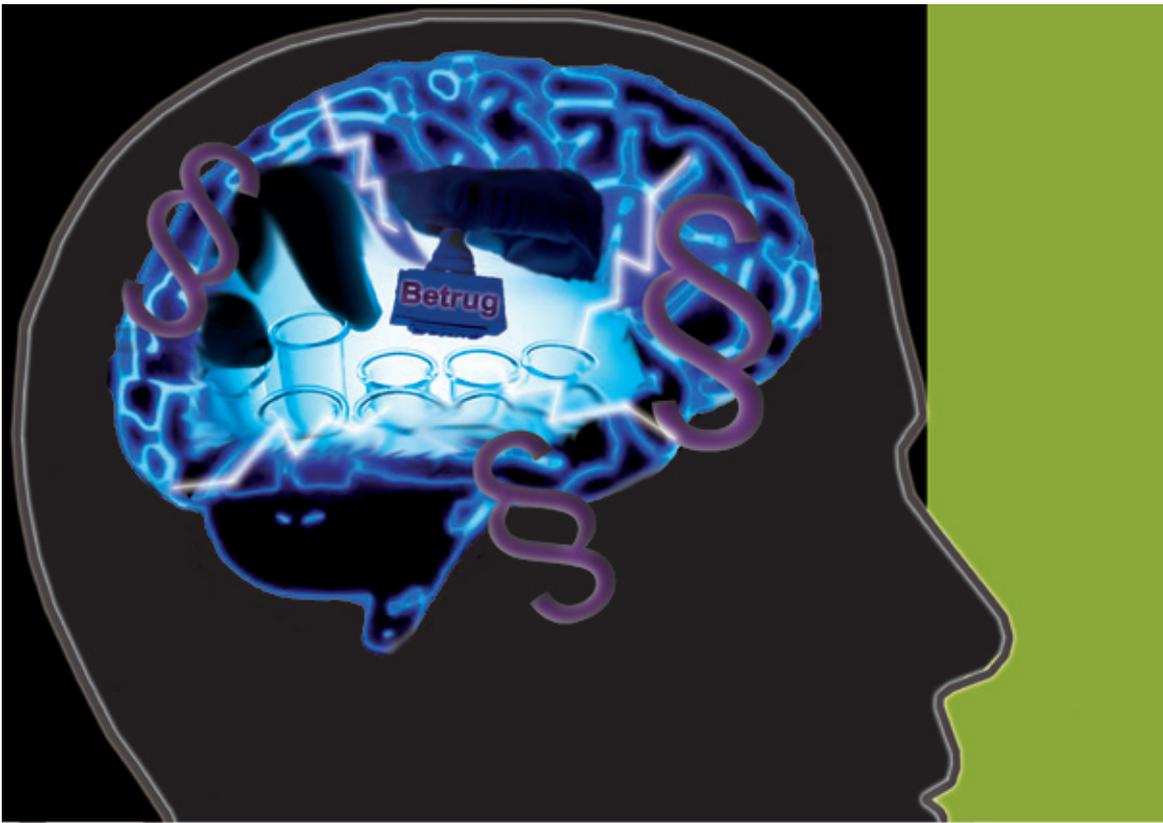
center of advanced
european studies
and research

www.caesar.de

Forschungszentrum caesar
Ludwig-Erhard-Allee 2
53175 Bonn



Stiftung caesar -
assoziiert mit der
Max-Planck-Gesellschaft



caesarium

Forschungszentrum caesar, Hörsaal
Donnerstag, 15.12.2011, 19 h

„Betrug in der Wissenschaft“

Dr. Hubert Rehm (“Siegfried Bär”)
Journalist (Laborjournal) und Buchautor
Freiburg i. Br.

caesar

center of advanced
european studies
and research

www.caesar.de

Forschungszentrum caesar
Ludwig-Erhard-Allee 2
53175 Bonn



Stiftung caesar -
assoziiert mit der
Max-Planck-Gesellschaft

caesar



center of advanced
european studies
and research

Impressum

Herausgeber	Stiftung caesar Ludwig-Erhard-Allee 2 D-53175 Bonn
Redaktion und Konzept	Prof. Dr. U. Benjamin Kaupp Gertrud Bilski Dr. Jürgen Reifarth Stefan Hartmann
Textlayout	Diana Sigl Stefan Hartmann
Graphikbearbeitung	Dr. Corinna Bernsdorff
Cover	Angelika Sehrbrock Bei dem SEM-Bild (<i>scanning electron microscopy</i> , Rasterelektronenmikroskopie) handelt es sich um Pollen der Malve (<i>Malva sylvestris</i>).
Druck	Brandt GmbH Rathausgasse 13 53111 Bonn
© 2012	Stiftung caesar Ludwig-Erhard-Allee 2 D-53175 Bonn Tel.: +49 (0)228 9656 - 0 Fax: +49 (0)229 9656 - 111 E-mail: office@caesar.de http://www.caesar.de

caesar



center of advanced
european studies
and research
