

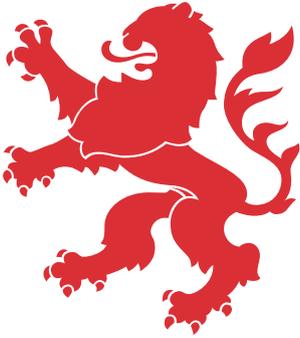


**LOEWE**

**Ub-Net**

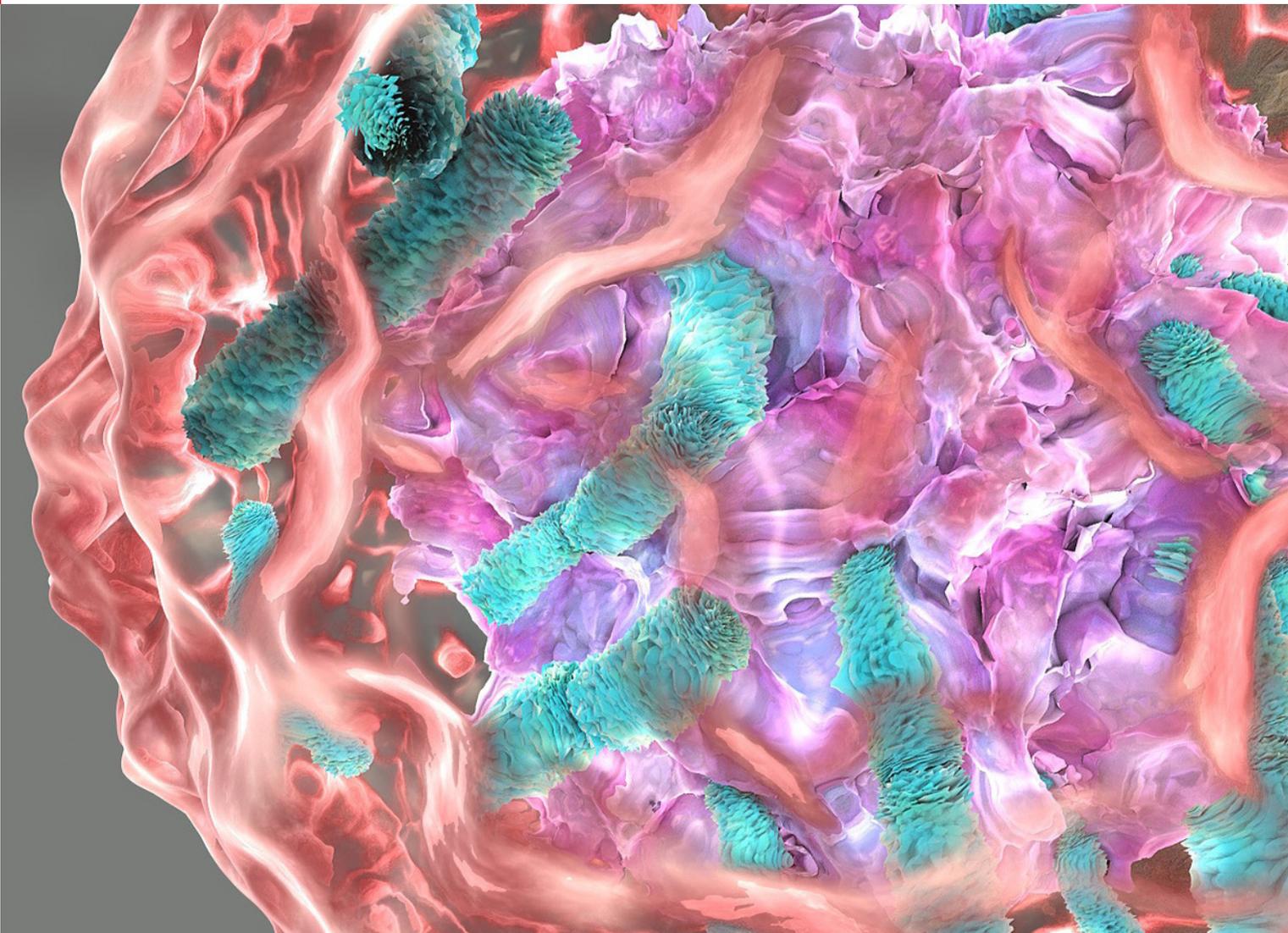
Exzellente Forschung für  
Hessens Zukunft

HESSEN



**LOEWE**

ABSCHLUSSBERICHT



**LOEWE-Schwerpunkt**

**Ub-Net – Ubiquitin-Netzwerke: Von molekularen  
Mechanismen zu Erkrankungen**

# Inhalt

- 2 Statement des Koordinators
- 3 Projektinhalte
- 3 Wissenschaftlich-technische Ausgangslage
- 3 Im Rahmen des LOEWE-Projekts erreichte Erkenntnisse und getätigte Entwicklungen
- 6 Erreichte Strukturentwicklung
- 7 Erreichte Bedeutung/Stellung im Themen-/Forschungsfeld
- 8 Wichtigste Meilensteine des Projekts
- 12 Weitere Informationsmöglichkeiten
- 13 Zahlen und Fakten
- 14 Kurzvorstellung der beteiligten Hochschulen und außeruniversitären Forschungsinstitute
- 16 Impressum

Das kleine Protein Ubiquitin ist ein wahres Multitalent: Es reguliert zahlreiche wichtige Prozesse in menschlichen Zellen. Obwohl es überall im Körper (ubiquitär) vorkommt, sendet es äußerst spezifische Signale, die unterschiedlichste Wirkungen entfalten. Dahinter steht ein hochkomplexes und präzise reguliertes System, das bis heute nicht vollständig aufgeklärt ist. Fehler in diesem System haben gravierende Folgen und tragen zur Entstehung von schwerwiegenden Erkrankungen bei. Aufgrund der hohen Spezifität des Ubiquitin-Systems und seiner Beteiligung an lebenswichtigen zellulären Prozessen bietet es sich als Ziel für neu entworfene Therapeutika an.



Seit Langem sind wir dem Ubiquitin-Netzwerk auf der Spur und versuchen, seine Wirkweise besser zu verstehen. Am Universitätsklinikum Frankfurt, in den medizinischen und naturwissenschaftlichen Fachbereichen der Goethe-Universität sowie am Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim wurde zu diesem Thema geforscht und entscheidende Expertise aufgebaut, bis schließlich 2014 die Zeit reif war für ein interdisziplinäres Verbundprojekt in Form eines LOEWE-Schwerpunktes. Ziel der beteiligten Forscherinnen und Forscher: die molekularen Zusammenhänge im zellulären Ubiquitin-Netzwerk aufzuklären, um daraus resultierende pathophysiologische Veränderungen besser zu verstehen. Denn nur so lassen sich langfristig neue, zielgerichtete Strategien für Therapien entwickeln.

Die gemeinsam bearbeiteten Projekte haben einzigartige Einblicke in das Ubiquitin-System und seine Regulation erbracht. Unser Schwerpunkt bewegt sich in einem vielseitigen, international hoch kompetitiven Gebiet, das nach wie vor unerwartete und bahnbrechende Entdeckungen bereithält. Auch wir durften solche Sternstunden innerhalb des Forschungsverbundes erleben. Dank der inzwischen aufgebauten Strukturen der Zusammenarbeit gelang es, einen Sonderforschungsbereich zur Autophagie einzuwerben, der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft über vier Jahre mit gut 11 Mio. Euro gefördert wird. Autophagie ist ein zellulärer Recyclingprozess, der durch Ubiquitin gesteuert wird.

In den vergangenen vier Jahren ist Frankfurt zu einem Zentrum der Ubiquitin- und Autophagie-Forschung gereift, das auch international eine feste Größe darstellt. Unter Mithilfe der Frankfurter Community in diesem Bereich wurden bedeutende Initiativen angestoßen, beispielsweise das erfolgreich eingeworbene LOEWE-Zentrum „Frankfurt Cancer Institute“. Weitere großangelegte Projekte sind in Vorbereitung, so etwa ein transregionaler Sonderforschungsbereich zum Thema Ubiquitin. Ohne die Förderung durch das LOEWE-Programm wäre eine derartige Struktur- und Schwerpunktbildung nicht möglich gewesen.



Prof. Dr. Ivan Dikic  
Koordinator des LOEWE-Schwerpunktes Ubiquitin-Netzwerke (Ub-Net)  
Goethe-Universität Frankfurt am Main

## Projekthalte

### Wissenschaftlich-technische Ausgangslage

Ubiquitin ist ein kleines Protein, das in allen Zellen des Körpers vorkommt und fundamentale Prozesse wie den Proteinabbau, die DNA-Reparatur, den Zelltod und das Recycling über Autophagie (Sich-Selbst-Verzehren) steuert. Viele dieser Prozesse dienen der internen Qualitätskontrolle der Zellen und stellen sicher, dass fehlerhafte zelluläre Komponenten unschädlich gemacht werden. Ubiquitin entfaltet seine Wirkung, indem es an andere Proteine angeheftet wird und so deren Eigenschaften oder auch deren Standort verändert. Die vielfältigen Effekte beruhen auf der Fähigkeit von Zellen, einzelne Ubiquitin-Moleküle zu verschiedenen langen und verzweigten Ketten zu verknüpfen. So entstehen dreidimensionale Strukturen, die wie individuelle Schlüssel nur die zugehörigen Schlösser öffnen und auf diese Weise spezifische Signale senden.

Das System der Ubiquitin-Anheftung ist äußerst kompliziert und bedarf einer präzisen Regulation. Ebenso hochkomplex sind die durch Ubiquitin ausgelösten Signale, die das gesamte zelluläre Kommunikationsnetzwerk beeinflussen. Häufig fehlt detailliertes Wissen über die molekularen Mechanismen, die zu einer fehlregulierten Ubiquitinierung führen und so zur Entstehung von schwerwiegenden Krankheiten wie chronischen Entzündungen, Neurodegeneration oder Krebs beitragen. Daher sind auch die Möglichkeiten für einen therapeutischen Eingriff in das Ubiquitin-System bislang begrenzt geblieben. Die verfügbaren Medikamente sind üblicherweise wenig selektiv, beeinträchtigen eine ganze Bandbreite zellulärer Prozesse und sind mit entsprechend vielen Nebenwirkungen verbunden. Zur Entwicklung zielgerichteter Wirkstoffe ist es zunächst essentiell, detailliert aufzuklären, welche molekularen Mechanismen, Signalwege und Strukturen dem Ubiquitin-System zugrunde liegen. Ziel des LOEWE-Schwerpunktes Ubiquitin-

Netzwerke war es, dieser Herausforderung durch Vernetzung technologischer und wissenschaftlicher Expertise aus den unterschiedlichsten Bereichen zu begegnen. Wie vielversprechend ein solcher Ansatz ist, zeigt sich in neueren klinischen Studien anderer Autoren: Krebspatienten wurde ein selektiv eingreifendes Medikament verabreicht, welches die Anheftung von Ubiquitin an einer kritischen Stelle verhindert.

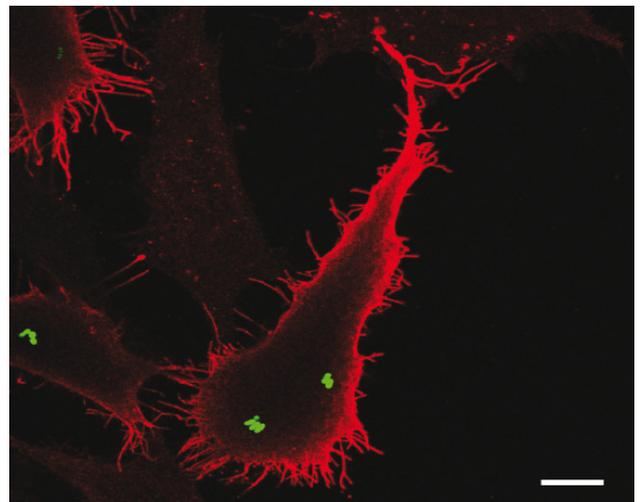
### Im Rahmen des LOEWE-Projekts erreichte Erkenntnisse und getätigte Entwicklungen

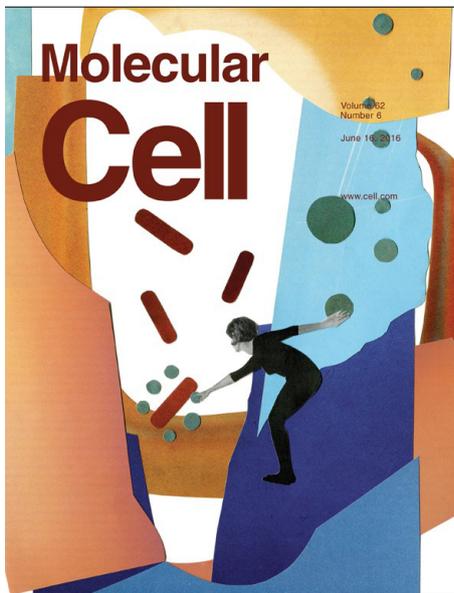
Der Schwerpunkt Ubiquitin-Netzwerke war in drei Teilbereiche gegliedert, die sich auf i) zelluläre Analysen, ii) Systembiologie und Modellorganismen sowie iii) klinisch relevante Modelle, Erkrankungen und Therapieansätze konzentrierten. In vielen Projekten wurde teilbereichsübergreifend kooperiert. Dabei haben sich bahnbrechende Erkenntnisse zur Funktion und Regulation des Ubiquitin-Systems ergeben. Mehrere Projekte haben zur Aufklärung von molekularen Mechanismen beigetragen, die gewonnenen Erkenntnisse könnten in weiterführenden Studien zur Entwicklung neuer Wirkstoffe führen.

Im Fokus standen insbesondere jene Enzyme, die die Anheftung und Abspaltung von Ubiquitin katalysieren, da diese sich prinzipiell hervorragend für gezielte therapeutische Angriffe eignen. Es wurden wichtige

*Aufnahme von Salmonellen, die in eine menschliche Zelle eingedrungen sind: Die stäbchenförmigen Bakterien sind grün angefärbt, die äußere Begrenzung der Wirtszelle leuchtet rot im Fluoreszenzmikroskop.*

*aus Fiskin et al., Molecular Cell 2016*





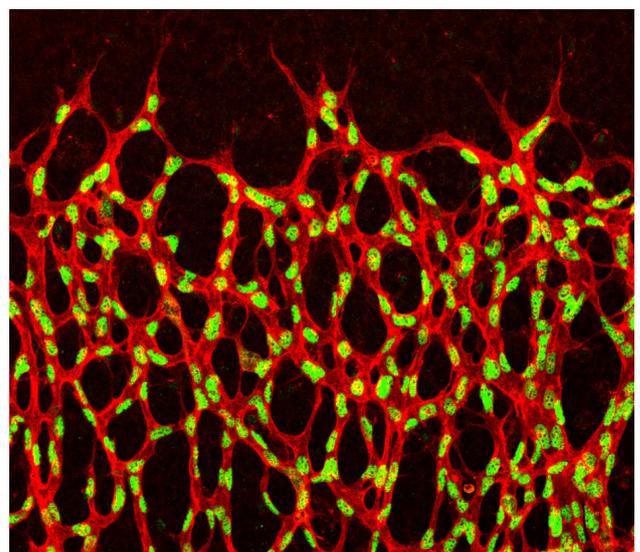
Der Titel des Fachjournals *Molecular Cell* bebildert die Ergebnisse des LOEWE-Schwerpunktes zur Katalogisierung aller Ubiquitinierungen, die nach einer zellulären Invasion mit Salmonellen auftreten.

Grafik: Käthe Schönle, Titeldesign: *Molecular Cell*

Einblicke in die Regulation und Funktion einzelner E3-Ligasen gewonnen, die für den letzten Schritt der Anheftung von Ubiquitin verantwortlich sind und in doppelter Weise sehr spezifisch agieren: einerseits hinsichtlich der Art der Verknüpfung, andererseits hinsichtlich des gewählten Zielproteins. Es gelang, den Aufbau der jeweils erzeugten Ubiquitin-Ketten zu analysieren und die dadurch ausgelösten Signalwege zu identifizieren. Ihre Gegenspieler, die Deubiquitinasen, die Ubiquitin wieder entfernen können, scheinen ähnlich spezifisch zu sein. Sie wurden von der Forschung jedoch bislang kaum berücksichtigt und werden daher auch nur wenig verstanden. In mehreren Projekten wurden neue Funktionen für diese wichtige Enzymklasse identifiziert, beispielsweise bei der Regulation des Gefäßwachstums. So geht ein Verlust bestimmter Deubiquitinasen mit massiven Defekten der Blutgefäßbildung einher. Die Ergebnisse sind besonders wichtig für Therapieansätze, die darauf abzielen, die Blutzufuhr zu drosseln – etwa bei bestimmten Tumoren und Augenerkrankungen. Auch im Herzen ist der Verlust einer Deubiquitinase mit schwerwiegenden Folgen verbunden: Proteinaggregate reichern sich an, die nicht abgebaut werden können.

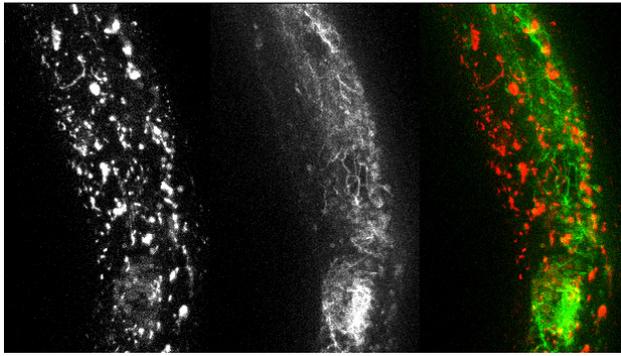
Darüber hinaus hat der Schwerpunkt erstmals systematisch untersucht, wie Ubiquitin zur Abwehr von pathogenen Keimen wie *Salmonella* beiträgt. Wenn ein solcher Keim in das Zellinnere eindringt, wird er innerhalb kürzester Zeit von einer dichten Ubiquitin-Schicht umgeben. Die Forscherinnen und Forscher konnten daran beteiligte E3-Ligasen systematisch identifizieren und eines dieser Enzyme detailliert cha-

rakterisieren. Erst seit Kurzem ist bekannt, dass ein besonderer Verknüpfungstyp, die lineare Ubiquitin-Kette, bei Entzündungssignalen eine wichtige Rolle spielt. Wie nun gezeigt werden konnte, fungieren lineare Ubiquitin-Ketten auf der Oberfläche von eingedrungenen Salmonellen wie Sendemasten, die die Abwehrmechanismen der Zelle alarmieren. Diese Prozesse wurden in bislang ungekannter hoher optischer Auflösung dargestellt und ihre molekulare Regulation beschrieben – die Ergebnisse schafften es auf den Titel von *Nature Microbiology*, eines der angesehensten Fachjournale. Parallel dazu haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Schwerpunktes erstmals ein mathematisches Modell zur Ubiquitin-vermittelten Beseitigung von Salmonellen erstellt. Darüber hinaus katalogisierten sie alle Ubiquitinierungen, die nach einer Salmonellen-Infektion in menschlichen Zellen auftreten. Dabei handelte es sich ebenfalls um ein technologisch höchst anspruchsvolles Projekt, bei dem bahnbrechende neue Erkenntnisse zur Dynamik von Ubiquitinierungen und zu den Signalwegen gewonnen wurden, die in die Abwehr bakterieller Invasionen involviert sind – Stoff für eine weitere Titelstory in einem renommierten Fachjournal (*Molecular Cell*). Ein an diesem Projekt beteiligter Doktorand erhielt drei Preise für seine Arbeit.



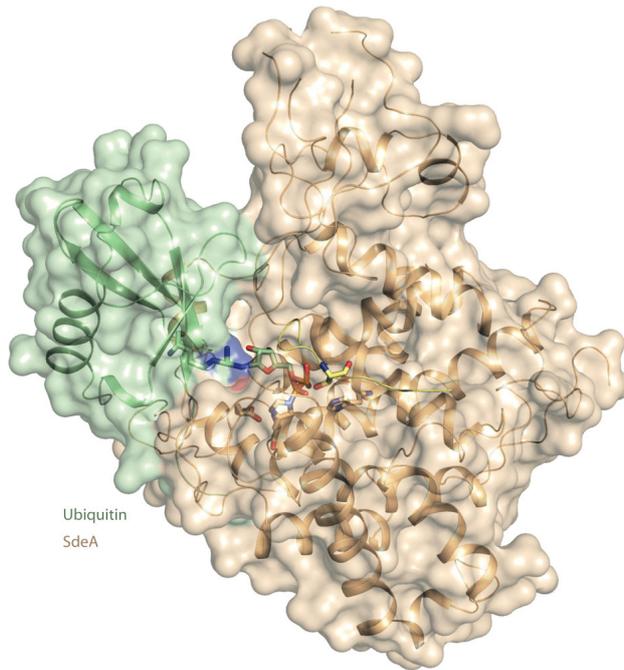
Wachstum von Blutgefäßen in der Netzhaut von Mäusen (Gefäßwände in rot und Kerne der Blutgefäßzellen in grün angefärbt); Ubiquitin reguliert entscheidende Punkte in diesem Prozess.

Foto: Michael Potente, MPI für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim



Ubiquitin-abhängige Prozesse im Fadenwurm *C. elegans*: Bestandteile der Autophagie werden einzeln angefärbt und die mikroskopischen Einzelbilder anschließend überlagert.

Foto: Christian Pohl, Goethe-Universität Frankfurt



Katalysiert einen bislang unerforschten Mechanismus der Ubiquitinierung: das Legionellen-Enzym SdeA. Im Schwerpunkt wurde die dreidimensionale Struktur des bakteriellen Toxins aufgeklärt, die hier im Komplex mit Ubiquitin und einem Hemmstoff dargestellt wird.

Grafik: Sissy Kalayil, Goethe-Universität Frankfurt

Zahlreiche Publikationen folgten und werden folgen, da durch die systematischen Analysen wertvolle Ressourcen für neue Entdeckungen geschaffen wurden. So wurde bereits ein Mechanismus entschlüsselt, über den Salmonellen die Abwehr der Wirtszellen untergraben und ihre Infektiosität steigern: Eines der zahlreichen Effektorproteine, die von Salmonellen in Wirtszellen injiziert werden, veranlasst direkt den Abbau von einigen Komponenten des Wirts-Ubiquitin-Systems, die normalerweise an der Immunantwort beteiligt sind.

Ein weiterer Meilenstein ist die molekulare Aufklärung eines bislang völlig unbekanntes und unkonventionellen Mechanismus zur Anheftung von Ubiquitin, der erst kürzlich in Legionellen entdeckt wurde. In diesem spannenden und international hoch kompe-

titiven neuen Feld hat der LOEWE-Schwerpunkt entscheidende Beiträge geleistet, die zu einer Patentanmeldung führten, da hier ein Nutzen für die therapeutische Anwendung gesehen wird. Unter anderem besteht die Hoffnung, dass sich durch gezieltes Eingreifen in die Ubiquitin-vermittelte Signalweiterleitung die massiven Gewebeschäden, die infolge überschießender Entzündungsreaktionen entstehen können, eindämmen lassen.

Auch in leukämischen Zellen wurden alle auftretenden Ubiquitinierungen katalogisiert. Diese können einerseits wichtige Ansatzpunkte für neue Therapien liefern, andererseits werden sie auf ihre Eignung als prognostische Marker überprüft. Eine E3-Ligase wurde als geeignetes Zielprotein für selektiv eingreifende Wirkstoffe identifiziert. In Kombination mit anderen, bereits etablierten Chemotherapeutika können diese Hemmstoffe in Modellen der akuten myeloischen Leukämie (AML) den programmierten Zelltod auslösen und so das Wachstum der Krebszellen im Labor erfolgreich hemmen. Parallel wurde die Funktion einer E3-Ligase, die bei AML-Patienten oft mutiert vorliegt, detailliert charakterisiert. Beide Projekte verdeutlichen exemplarisch die therapeutische Nutzbarkeit des Ubiquitin-Systems. Das gilt nicht nur für Tumore, sondern auch für neurodegenerative Erkrankungen und, wie oben bereits angedeutet, Entzündungsreaktionen, wie sie z. B. infolge einer bakteriellen Infektion und bei immunologischen Erkrankungen entstehen. Im Rahmen des Schwerpunktes wurde u. a. ein Regulator identifiziert, der den Abbau eines für die Entstehung von Parkinson verantwortlichen Proteins hemmt.

Die hier hervorgehobenen Ergebnisse stehen exemplarisch für die kooperative, interdisziplinäre Arbeitsweise innerhalb des Schwerpunktes, die sich auch in der Vielzahl gemeinsamer Veröffentlichungen zeigt. Die Projekte waren technologisch anspruchsvoll; viele hingen davon ab, dass neue Methoden innerhalb des Konsortiums etabliert und weiterentwickelt wurden, insbesondere in den Bereichen Mikroskopie und Massenspektrometrie, dass geeignete Inhibitoren mittels *Protein Engineering* produziert wurden, und dass geeignete zelluläre Modelle und Modellorganismen verfügbar waren. Diese Infrastruktur und der Stil

der interdisziplinären Zusammenarbeit werden weit über die Laufzeit des Schwerpunktes hinaus bestehen bleiben und dank nachfolgender Forschungsprojekte weiter ausgebaut werden können.

## Erreichte Strukturentwicklung

Der LOEWE-Schwerpunkt Ubiquitin-Netzwerke ermöglichte die Vernetzung von Forschungsgruppen aus den Bereichen Biochemie, Zellbiologie, Strukturbiologie, Systembiologie und Onkologie, die sich inhaltlich und methodisch in idealer Weise ergänzten, sodass der Verbund das gesamte Spektrum von Struktur- zu Funktionsanalysen und klinischen Studien umfasste. Schlüsselfaktoren für den Erfolg waren die interdisziplinär angelegten Projekte, die Rekrutierung weiterer exzellenter Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler an den Standort und ein konsequenter Ausbau wichtiger Technologien durch die beteiligten Institutionen, z. B. in Hinblick auf die quantitative Massenspektrometrie und das *Protein Engineering*. Insbesondere zu Letzterem leistete die LOEWE-Förderung einen entscheidenden Beitrag mit der Einrichtung einer Nachwuchsgruppe, die mittlerweile nachhaltig in die Fraunhofer-Projektgruppe „Translationale Medizin und Pharmakologie“ integriert wurde. Durch die Assoziierung neu nach Frankfurt berufener Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit dem LOEWE-Schwerpunkt wurde die Expertise sowohl im Ubiquitin-Feld als auch in Bezug auf Technologien,

z. B. zur hochauflösenden Mikroskopie und zur Genomeditierung, kontinuierlich erweitert. Auch wurde die Zusammenarbeit mit dem Georg-Speyer-Haus und der bereits genannten Fraunhofer-Projektgruppe intensiviert. Mehr als 150 Publikation im Umfeld des Schwerpunktes seit 2014 zeugen von der erfolgreichen Umsetzung des interdisziplinären Konzeptes und von der Vernetzung der beteiligten Personen am Standort Frankfurt.

Wichtigster Meilenstein zur nachhaltigen Sicherung dieser neu aufgebauten Strukturen war die Einrichtung eines Sonderforschungsbereiches zur selektiven Autophagie (SFB 1177) im Januar 2016, an dem zwölf Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des LOEWE-Schwerpunktes beteiligt sind. Das Forschungsfeld „Zelluläre Qualitätskontrolle durch Ubiquitin und Autophagie“ hat sich damit als eine der strategisch wichtigen Säulen der Goethe-Universität im lebenswissenschaftlichen Bereich etabliert. In Planung ist außerdem ein transregionaler Sonderforschungsbereich zur Rolle der Ubiquitinierung bei Krebserkrankungen.

Die Mitglieder des LOEWE-Schwerpunktes waren darüber hinaus an zahlreichen weiteren erfolgreichen Anträgen für Drittmittelprojekte beteiligt, z. B. an dem erst kürzlich bewilligten LOEWE-Zentrum „Frankfurt Cancer Institute“, sodass die geschaffenen Kooperationsstrukturen und technologischen Plattformen langfristig Bestand haben und weiter ausge-

*Die Mitglieder des LOEWE-Schwerpunktes Ubiquitin-Netzwerke bei ihrem Auftakttreffen 2014.*

*Foto: Birgit Lipke, Goethe-Universität Frankfurt*





Doktorandinnen des LOEWE-Schwerpunktes auf der EMBO-Konferenz 2015 zum Thema Ubiquitin.

Foto: Heide Genau, Goethe-Universität Frankfurt

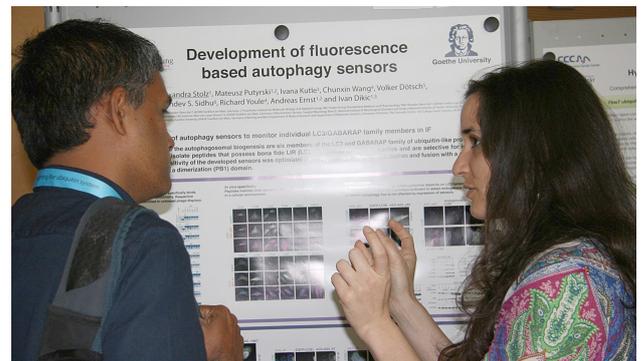
baut werden können. Dazu tragen auch die in den vergangenen vier Jahren eingeworbenen herausragenden Einzelförderungen von zwei Wissenschaftlern des Schwerpunktes bei, die je einen der hochdotierten Förderpreise des Europäischen Forschungsrates gewannen. Zusammengenommen hat die Förderung des Schwerpunktes Ubiquitin-Netzwerke durch das LOEWE-Programm eine weit über das Feld hinausgehende Bedeutung erreicht, die nicht nur die lokal geschaffenen Strukturen langfristig stabilisieren wird, sondern auch das internationale Ansehen der Region in den entsprechenden Forschungsgebieten nachhaltig stärkt.

## Erreichte Bedeutung/Stellung im Themen-/Forschungsfeld

Durch die Einrichtung des LOEWE-Schwerpunktes Ubiquitin-Netzwerke und des DFG-geförderten Sonderforschungsbereichs zur selektiven Autophagie hat sich Frankfurt als international kompetitiver Standort in der Ubiquitin- und Autophagieforschung etabliert. Keine andere Region in Deutschland weist ähnlich vielfältige Aktivitäten in diesem Gebiet auf. Beflügelt wurde diese Entwicklung durch die enge Verbindung zur klinisch orientierten Forschung, etwa in den Bereichen Onkologie und Kardiologie, die in den vergangenen Jahren durch verschiedene Förderungsprogramme ebenfalls massiv gestärkt wurde.

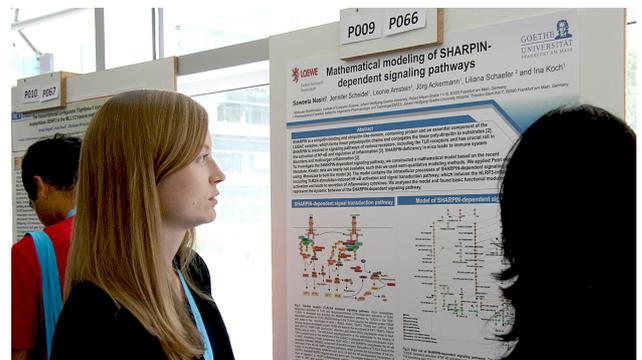
Messbar wird die nationale Bedeutung z. B. durch die stark gestiegene Zahl an Initiativbewerbungen für Gruppenleitungs-Positionen; vor allem aus dem Ausland zurückkehrende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus dem Forschungsfeld Ubiquitin/Autophagie zieht es nach Frankfurt. Auch umgekehrt wird der Stellenwert der Region deutlich: Während der Laufzeit des Schwerpunktes wurden zwei Nachwuchswissenschaftler auf Professuren in Mainz und München berufen. Dadurch wurde auch die Vernetzung innerhalb Deutschlands weiter ausgebaut.

Die hohe Relevanz des Standortes zeigt sich auch an der Häufigkeit, mit der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Schwerpunktes als Sprecher und Organisatoren zu Konferenzen eingeladen wurden, und an der überwältigenden Resonanz auf die



Posterpräsentation einer LOEWE-Doktorandin auf der vom Schwerpunkt mitveranstalteten internationalen Frankfurt Conference on Ubiquitin and Autophagy.

Foto: Birgit Lipke, Goethe-Universität Frankfurt



Posterpräsentation der LOEWE-Forschung auf der vom Schwerpunkt mitveranstalteten internationalen Frankfurt Conference on Ubiquitin and Autophagy.

Foto: Birgit Lipke, Goethe-Universität Frankfurt



Präsentation auf internationalem Parkett: Postkarten zur Bekanntmachung des „UBAUT“-Besuchsprogramms für ausländische Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Gestaltung: Heide Genau/Kerstin Koch, Goethe-Universität Frankfurt

„Frankfurt Conference on Ubiquitin and Autophagy“, die 2016 stattfand und 300 Teilnehmende aus zwölf Ländern in die Mainmetropole zog. Ähnlich erfolgreich gestalteten sich die durch den Sprecher des Schwerpunktes in den Jahren 2014, 2015 und 2017 organisierten EMBO-Konferenzen zu zellulären Signalen, Ubiquitin und Autophagie in Cavtat/Kroatien.

Darüber hinaus sind Frankfurter Forscherinnen und Forscher mittlerweile an nahezu allen nationalen und europäischen Verbundprojekten zu Ubiquitin, Autophagie und verwandten Themen beteiligt. Als Bei-

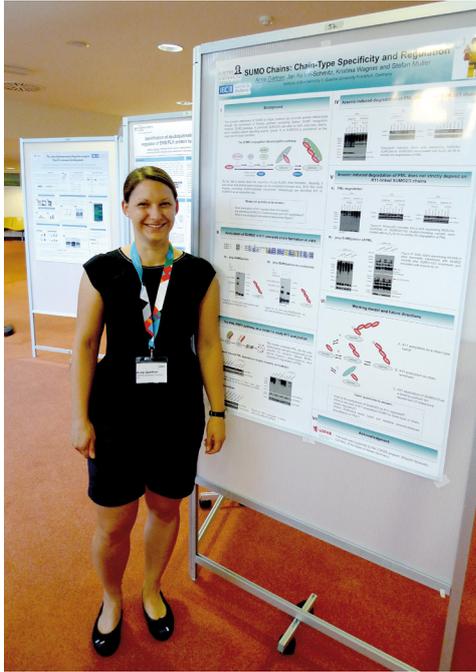
spiele seien die neu eingerichtete DFG-Forschungsgruppe zur lysosomalen Homöostase, das Marie Curie Innovative Training Network UbiCODE und die COST-Actions Proteostasis und Transautophagy genannt. Die Auszeichnung des vom LOEWE-Schwerpunkt mitgestalteten Konzeptes Let's talk about UBAUT im Ideenwettbewerb Internationales Forschungsmarketing der Deutschen Forschungsgemeinschaft ermöglichte außerdem, den UBAUT-Forschungsstandort Rhein-Main durch gezielte Marketing-Maßnahmen noch sichtbarer auf dem internationalen Parkett zu positionieren.

## Wichtigste Meilensteine des Projekts



2014 – 2017: Vier internationale Konferenzen hat der LOEWE-Schwerpunkt mitorganisiert.

Postergestaltung: EMBO (2014, 2015 und 2017); Bianca Malmendier (2016)



September 2015: Auszeichnung einer LOEWE-Doktorandin mit einem Preis für die beste Posterpräsentation auf der EMBO-Konferenz zu Ubiquitin.

Foto: Heide Genau, Goethe-Universität Frankfurt



Februar 2016: Klausurtagung der (Post-)Doktorandinnen und Doktoranden.

Foto: Heide Genau, Goethe-Universität Frankfurt



Januar 2016: Logo des neu eingerichteten Sonderforschungsbereichs zur selektiven Autophagie, zu dem wesentliche Vorarbeiten im Rahmen des LOEWE-Schwerpunktes erbracht wurden.

Design: Zentralmassiv



Mai 2016: Der LOEWE-Schwerpunkt Ub-Net präsentiert sich auf dem Hessianstag in Herborn.

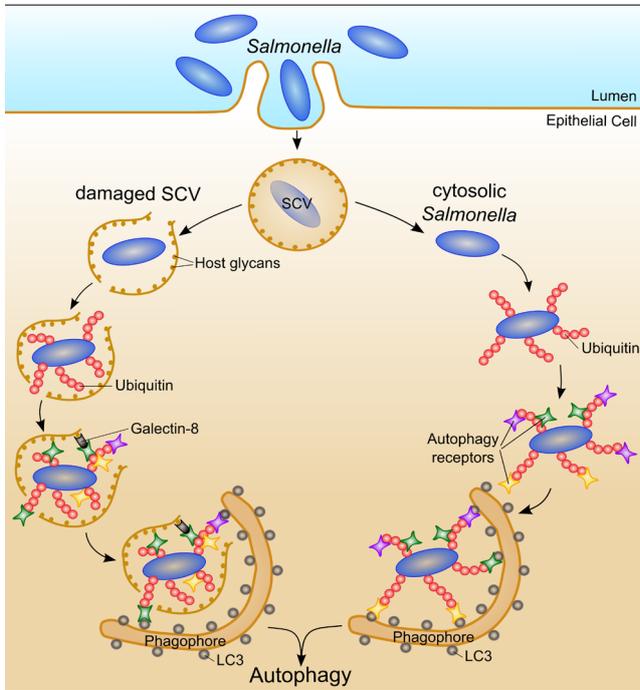
Foto: Heide Genau, Goethe-Universität Frankfurt

Juni 2016: Auszeichnung der Gruppenleiterin Anja Bremm mit dem Adolf Messer-Stiftungspreis für ihre Arbeiten zu Deubiquitinasen.

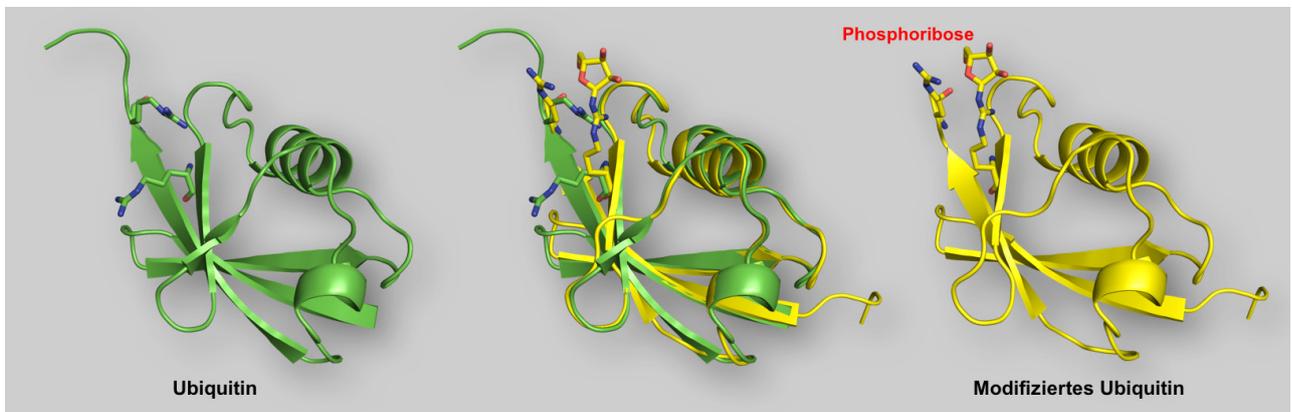
Von links nach rechts: Prof. Dr. Wilhelm Bender (Vorstandsvorsitzender der Vereinigung von Freunden und Förderern der Goethe-Universität), Prof. Dr. Birgitta Wolff (Präsidentin der Goethe-Universität), Dr. Anja Bremm (Goethe-Universität), Stefan Messer (Vorsitzender des Stiftungsrates).

Foto: Jürgen Lecher





Dezember 2016: Schematisches Modell der Ereignisse nach dem Eindringen von Salmonellen in eine Wirtszelle. Die Bakterien werden sofort mit einem Mantel aus Ubiquitin-Ketten umgeben. Die Ubiquitinierung löst dann z. B. den Abbau der Eindringlinge mittels Autophagie aus. (modifiziert nach Scheidel et al., Journal PLoS Comput Biol 2016; SCV = Salmonellen-enhaltende Vakuole)



Dezember 2016: Aufklärung eines neuartigen Mechanismus zur Ubiquitinierung: Kristallstruktur von Ubiquitin (grün) und modifiziertem Ubiquitin (gelb). Die Überlagerung beider Bilder (Mitte) verdeutlicht den kleinen, aber entscheidenden Unterschied in der dreidimensionalen Struktur des Proteins. aus Bhogaraju et al., Cell 2016



**Research in Germany**  
Land of Ideas

EINE INITIATIVE VOM

**Bundesministerium für Bildung und Forschung**

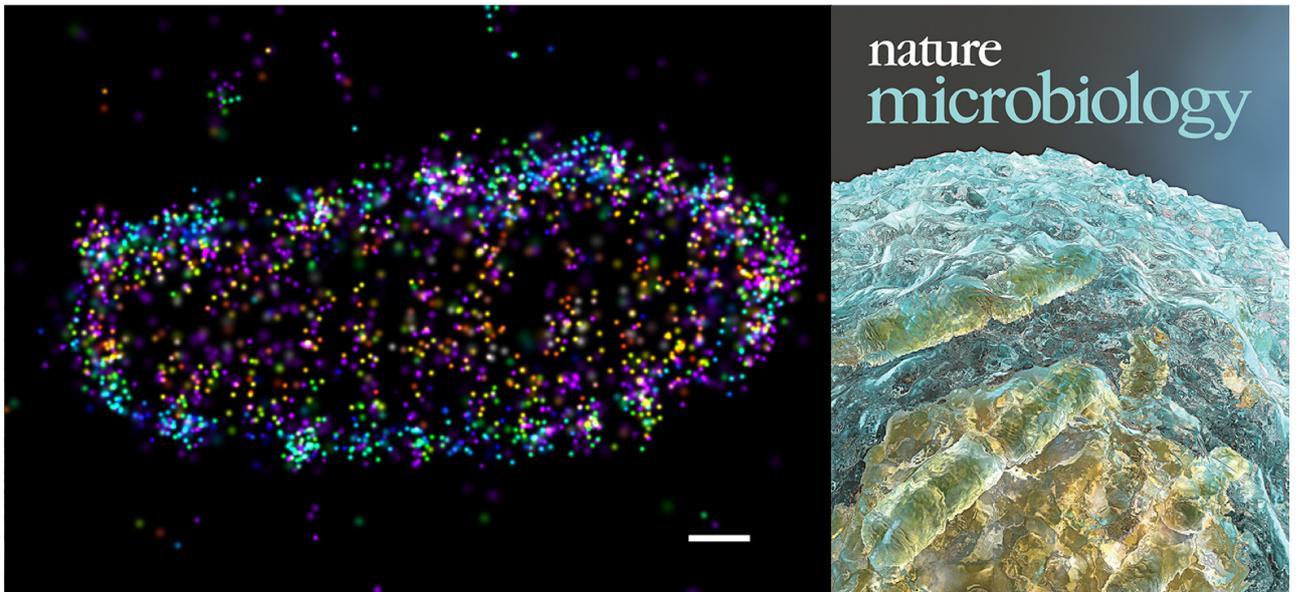
**2016**  
IDEENWETTBEWERB INTERNATIONALES FORSCHUNGSMARKETING

Februar 2017: Preisverleihung des Ideenwettbewerbs Internationales Forschungsmarketing.

Von links nach rechts: Prof. Dr. Roland A. Fischer (Vizepräsident der DFG), Dr. Stephan Fuchs (Goethe-Universität), Dr. Heide Genau (Goethe-Universität), Prof. Dr. Brigitte Haar (Vizepräsidentin der Goethe-Universität), Ministerialdirigent Frithjof A. Maennel (BMBF). Fotograf: Michael Lüder



Mai 2017: Der Sprecher des LOEWE-Schwerpunktes Ivan Dikic gibt einen TEDx-Vortrag in Zagreb (Kroatien).  
Foto: TEDx Zagreb.



Juli 2017: Links die Originalaufnahme einer Salmonelle im hochauflösenden Mikroskop, umgeben von Ubiquitin-Ketten, die als bunte Punkte erscheinen. Rechts die künstlerische Interpretation, die als Titelbild in Nature Microbiology erschien.  
Foto: Mike Heilemann, Goethe-Universität Frankfurt; Grafik: Ella Maru Studio; Titeldesign: Karen Moore.

## Weitere Informationsmöglichkeiten

- <http://www.proloewe.de/ubnet>  
Repräsentation des Schwerpunktes auf der Homepage von ProLOEWE
- <http://www.SFB1177.de>  
Internetauftritt des Sonderforschungsbereichs zur Autophagie (SFB 1177)
- <http://www.ubaut.de>  
Internetauftritt von „Let’s talk about UBAUT“
- [http://www.dfg.de/service/presse/pressemitteilungen/2015/pressemitteilung\\_nr\\_55/index.html](http://www.dfg.de/service/presse/pressemitteilungen/2015/pressemitteilung_nr_55/index.html)  
Pressemitteilung der DFG: Einrichtung des Sonderforschungsbereichs zur Autophagie (SFB 1177) zum 01.01.2016
- [http://www.muk.uni-frankfurt.de/75100483/Goethe\\_Universität\\_im\\_DFG\\_Ideenwettbewerb\\_erfolgreich](http://www.muk.uni-frankfurt.de/75100483/Goethe_Universität_im_DFG_Ideenwettbewerb_erfolgreich)  
Pressemitteilung der Goethe-Universität: Auszeichnung des Konzeptes *Let’s talk about UBAUT* im *Ideenwettbewerb Internationales Forschungsmarketing*, mitentwickelt durch den LOEWE-Schwerpunkt Ub-Net
- <https://wissenschaft.hessen.de/pressearchiv/pressemitteilung/loewe-forschungsprojekte-erhalten-ab-2017-weitere-29-millionen-euro>  
Pressemitteilung des HMWK: Bewilligung der Auslauffinanzierung von Ub-Net
- [http://www.muk.uni-frankfurt.de/75105859/EU\\_fördert\\_Forschung\\_zu\\_Biotreibstoffen\\_und\\_Infektionskrankheiten](http://www.muk.uni-frankfurt.de/75105859/EU_fördert_Forschung_zu_Biotreibstoffen_und_Infektionskrankheiten)
- [https://www.mpi-hlr.de/infos-services/presseinformationen/pressearchiv/pressearchiv-detail/news/eu-foerdert-gefaessforschung-am-max-planck-institut/?tx\\_news\\_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx\\_news\\_pi1%5Baction%5D=detail&cHash=92a7706a7615a92da5bd830719a1bd15](https://www.mpi-hlr.de/infos-services/presseinformationen/pressearchiv/pressearchiv-detail/news/eu-foerdert-gefaessforschung-am-max-planck-institut/?tx_news_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&cHash=92a7706a7615a92da5bd830719a1bd15)  
Pressemitteilungen der Goethe-Universität und des Max-Planck-Instituts Bad Nauheim:  
Ivan Dikic und Michael Potente erhalten Förderpreise des Europäischen Forschungsrates

### Pressemitteilungen zu Veröffentlichungen unter Beteiligung des Schwerpunktes:

- <https://www.biochem2.com/pdf/press/2017/05-08-Nature%20Microbiology%20Dikic%20Heilemann.pdf>
- [http://www.muk.uni-frankfurt.de/75100654/Wie\\_sich\\_Zellen\\_gegen\\_Salmonellen\\_verteidigen](http://www.muk.uni-frankfurt.de/75100654/Wie_sich_Zellen_gegen_Salmonellen_verteidigen)
- <https://aktuelles.uni-frankfurt.de/forschung/konventionelle-antibiotika-therapie-ergaenzen/>
- <https://aktuelles.uni-frankfurt.de/forschung/biochemie-lernen-von-legionellen/>

## Zahlen und Fakten

<b>Förderzeitraum</b>	<b>01.01.2014 – 31.12.2017</b>	<b>Bemerkungen</b>
bis Ende des Förderzeitraums verausgabte LOEWE-Mittel	5.401.584 Euro	inkl. Programmpauschale
bis Ende des Förderzeitraums verausgabte Drittmittel	4.171.305 Euro	
eingeworbene Drittmittel	8.190.947 Euro	bis 31.12.2019
Anzahl der beteiligten Personen	13 ProfessorInnen 66 wissenschaftliche MitarbeiterInnen 3 techn.-administrative MitarbeiterInnen	
Anzahl an innerhalb des Förderzeitraums abgeschlossenen Promotionen	6	Abschluss der meisten Promotionen in 2018
Anzahl an Veröffentlichungen in Fachzeitschriften innerhalb des Förderzeitraums	162	Zusätzlich eine Buchveröffentlichung
Anzahl an Konferenzbeiträgen innerhalb des Förderzeitraums	198	
Anzahl an innerhalb des Förderzeitraums zugeteilten Patenten	2	noch nicht erteilt

## Kurzvorstellung der beteiligten Hochschulen und außeruniversitären Forschungsinstitute

### **Goethe-Universität Frankfurt**

[www.uni-frankfurt.de](http://www.uni-frankfurt.de)

Die Goethe-Universität ist eine forschungsstarke Hochschule in der europäischen Finanzmetropole Frankfurt. 1914 als erste Stiftungsuniversität Deutschlands von Frankfurter Bürgern gegründet, ist sie mit mehr als 48.000 Studierenden (Stand WS 2017/18) die drittgrößte Universität Deutschlands. Seit Anfang des vergangenen Jahrzehnts durchläuft die Goethe-Universität einen ungewöhnlich dynamischen Veränderungsprozess. Kennzeichen dafür sind die Rück-Umwandlung zur Stiftungsuniversität 2008, Qualitätsoffensiven in Lehre und Forschung, verstärkte Kooperationen mit externen Partnern und eine fast vollständige Erneuerung der baulichen Infrastruktur. Seit ihrer Gründung wurden an der Goethe-Universität Pionierleistungen erbracht auf den Feldern der Sozial-, Gesellschafts- und Wirtschaftswissenschaften, der Chemie, Medizin, Quantenphysik, Hirnforschung und des Arbeitsrechts. Die bedeutende Forschungstradition wird heute u. a. in drei Exzellenzclustern weitergeführt, die im Rahmen der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder in den Natur-, Lebens-, Sozial- und Geisteswissenschaften eingeworben werden konnten. Zusammen mit der Technischen Universität Darmstadt und der Johannes Gutenberg-Universität Mainz ist die Goethe-Universität Partner der länderübergreifenden strategischen Universitätsallianz Rhein-Main.



## **Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim – W.G. Kerckhoff-Institut**

[www.mpi-hlr.de](http://www.mpi-hlr.de)

Das 2005 neugegründete Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung ging aus dem William G. Kerckhoff-Institut für wissenschaftliche Forschung und Fortbildung hervor. Bereits seit 1931 wurde an dieser Einrichtung in Bad Nauheim klinische Forschung betrieben. Zunächst war die William G. Kerckhoff-Stiftung Träger des Instituts. Seit 1951 gehört das Kerckhoff-Institut zur Max-Planck-Gesellschaft. Schwerpunkte der wissenschaftlichen Tätigkeit waren in den Jahrzehnten seines Bestehens vor allem das Herz-Kreislauf-System, darüber hinaus auch Ophthalmologie und Thermoregulation. Mit der Neugründung ging auch eine Neuausrichtung des Instituts einher. Heute forschen rund 250 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler (bei insgesamt rund 400 Mitarbeitenden) in vier Abteilungen mit modernsten molekularbiologischen und biochemischen Methoden an den Grundlagen der Entwicklung der Organe des Herz-Kreislauf-Systems, an den molekularen Prozessen, die zur Entstehung von Erkrankungen führen und an der Regeneration und Heilung von Erkrankungen des Herzens, der Lunge und der Blutgefäße. Dafür setzen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auch unterschiedliche Tiermodelle ein, sodass Erkrankungs- und Regenerationsmodelle bei Maus, Zebrafisch und Salamander wesentliche Elemente der Grundlagenforschung darstellen. Das Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung ist international ausgerichtet: Mehr als die Hälfte des wissenschaftlichen Personals stammt aus über vierzig unterschiedlichen Staaten. Gleichzeitig gibt es neben einer Reihe von nationalen Kooperationen auch eine besonders enge Zusammenarbeit mit Instituten in Madrid, Buenos Aires, Warschau und Guangzhou.

**Max-Planck-Institut  
für Herz- und Lungenforschung**  
W.G. Kerckhoff-Institut



HESSEN



Das Forschungsförderungsprogramm LOEWE ist eine Förderinitiative des Hessischen Ministeriums für Wissenschaft und Kunst.

## Impressum

### Herausgeber:

Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst  
Rheinstraße 23 – 25  
65185 Wiesbaden

### Inhalt:

LOEWE-Schwerpunkt Ub-Net – Ubiquitin-Netzwerke:  
Von molekularen Mechanismen zu Erkrankungen

### Redaktion:

LOEWE-Geschäftsstelle im  
Hessischen Ministerium für Wissenschaft und Kunst

### Layout:

Christiane Freitag, Idstein

### Fotos:

LOEWE-Schwerpunkt Ub-Net – Ubiquitin-Netzwerke:  
Von molekularen Mechanismen zu Erkrankungen

Titel Grafik: Ella Maru Studio