



PD. Dr. Karsten Rippe

**Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg / BioQuant-Center
Genomorganisation und -funktion**

15 Mitarbeiter (Biologen, Physiker, Chemiker)

Die Arbeitsgruppe "Genomorganisation und -funktion" am BioQuant und am Deutschen Krebsforschungszentrum ist ein interdisziplinäres Team, das Methoden der Molekular- und Zellbiologie mit denen der Physik kombiniert, um den Zusammenhang der dynamischen Organisation des Epigenoms mit Genexpressionsprogrammen und funktionellen Zellzuständen quantitativ zu beschreiben.

Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Konformation und den dynamischen Eigenschaften von Chromatin. Damit wird der Komplex bezeichnet, den die DNA mit Histonen und anderen chromosomalen Proteinen bildet. Sowohl die DNA als auch die Proteinkomponente des Chromatins unterliegen verschiedenen posttranslationalen Modifikationen. Dazu gehören DNA- und Histon-Methylierung sowie die Acetylierung und Phosphorylierung von Histonen. Diese so genannten epigenetischen Modifikationen bestimmen das Genexpressionsmuster der Zelle und können über Zellteilung weitergegeben werden. Das Verständnis epigenetischer Regulation wird für die Diagnose und Therapie von Krebs, Entwicklungsstörungen und anderer Krankheiten immer wichtiger. Diese Prozesse sind eng an die (Um)organisation des Chromatins gekoppelt, die wiederum von zentraler Bedeutung für den Zugang zur genetischen Information bei Transkription, Replikation und DNA-Reparatur ist.

Forschungsziel der Gruppe ist es, in einer integrierten Darstellung abzubilden, wie das dynamische Gleichgewicht einer Vielzahl aktivierender und inhibierender Prozesse die Stabilität und Plastizität epigenetischer Zustände bestimmt. Hierfür untersucht die

Arbeitsgruppe mit biophysikalischen Methoden wie der Fluoreszenzspektroskopie/-mikroskopie die dynamischen Eigenschaften von Chromatin in lebenden Zellen. Die Forschungsarbeit wird durch *In-vitro*-Studien ergänzt. Mithilfe der Rasterkraftmikroskopie und der analytischen Ultrazentrifugation wird der Fragestellung nachgegangen, wie die Organisation des Chromatins dessen Konformation, Dynamik und Zugänglichkeit kontrolliert.

Darüber hinaus konnte die Gruppe wesentliche Beiträge zur Simulation und der quantitativen Analyse der Chromatinanordnung, der Organisation der Chromatinfasern und der Mobilität nukleärer Komponenten sowie deren Interaktion mit dem Chromatin leisten. Die Ergebnisse der verschiedenen Forschungsansätze werden in einen systembiologischen Ansatz integriert, um epigenetische Netzwerke zu analysieren.

Die Arbeit der Forschungsgruppe ist für die translationale medizinische Forschung, der komplexen Effekte epigenetisch wirksamer Medikamente (z.B. Histon-Deacetylase- oder DNA-Methylase- Inhibitoren) in der Krebstherapie von Bedeutung.

Besondere Arbeitstechniken

- Analyse von DNA/RNA- und Proteindynamik in lebenden Zellen
- Fluoreszenzmikroskopie/-spektroskopie
- Fluoreszenzmarkierung von Proteinen und Nucleinsäuren in Säugerzelllinien
- Genomweite Protein- und Nucleinsäureinteraktionsanalyse

- Synthetische Biologie (Chromatin)
- Analytische Ultrazentrifugation
- Simulation der molekularen Dynamik von Protein-DNA-Komplexen
- Monte-Carlo-Simulationen von Chromatinfasern
- Gittermodelle von DNA-Protein-Interaktionen

Ausgewählte Verbundprojekte

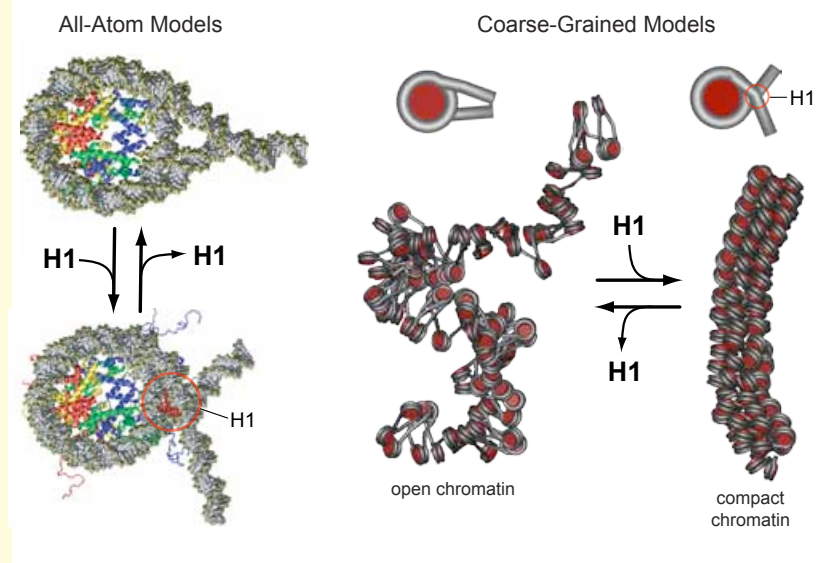
- SysTec (BMBF)
- EraSysBio Plus (EU)
- Systems Biology of Cancer (Helmholtz Gemeinschaft)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Dr. Peter Lichter, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
- Prof. Dr. Thomas Höfer, Deutsches Krebsforschungszentrum / BioQuant-Center, Universität Heidelberg
- Dr. Malte Wachsmuth, European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg
- Prof. Dr. Gernot Längst, Universität Regensburg
- Dr. Katalin Fejes Tóth, California Institut of Technology, Pasadena, USA

Ausgewählte Publikationen

- Müller, K. P., Erdel, F., Caudron, M., Marth, C., Fodor, B. D., Richter, M., Scaranaro, M., Beoudoin, J., Wachsmuth, M. & Rippe, K. (2009). A multi-scale analysis of dynamics and interactions of heterochromatin protein 1 in the nucleus by fluorescence fluctuation microscopy, *Biophys. J.* 97, 2876-2885.
- Wachsmuth, M., Caudron-Herger, M. & Rippe, K. (2008). Genome organization: balancing stability and plasticity. *Biochim. Biophys. Acta* 1783, 2061-2079.



Modellhafte Darstellung einer komprimierten Chromatinfaser nach der Bindung des Histons H1 an die Linker-Abschnitte der DNA, welche die einzelnen Nucleosomen miteinander verbindet. Gesamtatommodelle eines Nucleosoms mit und ohne Linker-Histon H1 (Darstellung links) wurden zunächst dazu verwendet, grobkörnige Modelle dieser Strukturen zu entwerfen, um die Konformation einer DNA-Kette von 100 Nucleosomen (Darstellung rechts) in Computersimulationen zu untersuchen. Die Veränderung der DNA-Geometrie durch die Bindung von H1 an die DNA direkt neben den Nucleosomen führt zur Verdichtung der DNA-Packung, wodurch eine Chromatinfaser bis zu einem Durchmesser von 30 nm weiter komprimiert wird.

- Rippe, K., Schrader, A., Riede, P., Strohner, R., Lehmann, E. & Längst, G. (2007). DNA sequence- and conformation-directed positioning of nucleosomes by chromatin-remodeling complexes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 15635-15640.