

## BMRZ - BIOMOLEKULARES MAGNETRESONANZ ZENTRUM

# Biomolekulare Magnetresonanzspektroskopie: NMR und EPR im Festkörper und in der Flüssigkeit

Das Phänomen der magnetischen Resonanz bildet die Grundlage für wichtige spektroskopische und bildgebende Verfahren in der chemischen Analytik, in den Biowissenschaften (Wirkstoffforschung, Strukturbiochemie, Biophysik), in der Biomedizin sowie in der medizinischen Diagnostik. An der Goethe-Universität sind alle Aktivitäten, die magnetische Resonanz zum Studium molekularer Systeme zum Thema haben (Strukturbiochemie, chemische Biologie, Membranproteine, RNA, makromolekulare Komplexe), im Biomolekularen Magnetresonanz Zentrum (BMRZ) gebündelt. Das BMRZ als Forschungs- und Infrastrukturzentrum ist eines von drei Europäischen NMR Großforschungseinrichtungen und einer der internationalen Leuchttürme der Goethe-Universität. Es ist als rein universitäres Zentrum einzigartig in Deutschland. Neben der Beteiligung an wichtigen Forschungsverbänden bestehen enge Industriekontakte.

## BMRZ: ZENTRUM FÜR BIOMOLEKULARE MAGNETISCHE RESONANZSPEKTROSKOPIE IN FRANKFURT/MAIN

Frankfurt ist ein international anerkanntes Zentrum für magnetische Resonanzspektroskopie. Das BMRZ besteht aus den sechs Arbeitsgruppen von Volker Dötsch, Clemens Glaubitz, Peter Güntert, Thomas Prisner, Harald Schwalbe und Jens Wöhnert, die verschiedenste Anwendungs- und Entwicklungsaspekte der NMR- und EPR-Spektroskopie im Festkörper und in Flüssigkeit bearbeiten. Einen wichtigen gemeinsamen Schwerpunkt bildet hierbei die Strukturbiochemie.

Die Forschungsgruppen der Max-Planck-Institute und des Georg-Speyer-Hauses untermauern Frankfurts weltweit führende Stellung in der Strukturbiochemie (MR-basierte (Uni Frankfurt) und Röntgen- bzw. Cryo-EM-basierte Strukturbiochemie (MPI Biophysik)).

## BMRZ- BIOMOLECULAR MAGNETIC RESONANCE CENTER-

# Biomolecular Magnetic Resonance Spectroscopy: NMR and EPR in Solids and Solutions

The phenomenon of magnetic resonance forms the basis of spectroscopic and imaging methods in chemical analytics, in the life sciences (drug discovery, structural biology, biophysics), biomedicine and medical diagnostics. The Biomolecular Magnetic Resonance Center (BMRZ) bundles all research activities at the Goethe-University, which focus on magnetic resonance spectroscopy on molecular systems (structural biology, chemical biology, membrane proteins, RNA, macromolecular complexes). The BMRZ as research and infrastructure centre is one of three European NMR large-scale facilities and one of the international figureheads of the Goethe-University. It is the only university center of its kind in Germany. Close collaborations with industrial partners have been established in addition to the participation in numerous research networks.

## BMRZ: CENTER FOR BIOMOLECULAR MAGNETIC RESONANCE IN FRANKFURT/MAIN

Frankfurt is an internationally recognized center for magnetic resonance spectroscopy. The BMRZ is formed by six research groups (Volker Dötsch, Clemens Glaubitz, Peter Güntert, Thomas Prisner, Harald Schwalbe, and Jens Wöhnert) working on various aspects of applications and development of NMR and EPR-spectroscopy in the solid and liquid state. The groups share a common interest in structural biology. Research groups at the Max-Planck-Institutes and the Georg-Speyer-Haus further support Frankfurt's leading position worldwide in the field of structural biology (MR-based (Uni Frankfurt) and X-ray- and Cryo-EM-based Structural Biology (MPI Biophysics)).

Abb. 1: Die Arbeitsgruppen der Mitglieder des BMRZ bieten ca. 80 wissenschaftlichen Mitarbeitern aus verschiedenen Nationen hervorragende Arbeitsmöglichkeiten und Zugang zu Hochfeld-NMR Spektrometern (oberhalb des Bruker 950 MHz Spektrometers von links nach rechts: Volker Dötsch, Clemens Glaubitz, Thomas Prisner, Peter Güntert, Jens Wöhnert, Harald Schwalbe; Foto: M. Betz).



Fig. 1: The laboratories of the BMRZ members offer excellent research conditions and access to high field NMR instruments to ca. 80 scientists from all over the world (shown here on top of the Bruker 950 MHz spectrometer: Volker Dötsch, Clemens Glaubitz, Thomas Prisner, Peter Güntert, Jens Wöhnert, Harald Schwalbe; Picture: M. Betz).

### SPEKTROMETERAUSSTATTUNG AM BMRZ

Flüssig-NMR: 950 MHz\*, 900 MHz\*, zwei 800 MHz\*, 700 MHz\*, fünf 600 MHz\*, 500 MHz

Festkörper-NMR: 850 MHz, 600MHz, 400 MHz\*

DNP-NMR: 400 MHz / 260 GHz

EPR: S- (2.7-3.7 GHz), zwei X- (9-12 GHz) und G-Band (180 GHz)

\* mit Cryoprobekopf

### SPECTROMETER EQUIPMENT AT BMRZ

Solution-NMR: 950 MHz\*, 900 MHz\*, two 800 MHz\*, 700 MHz\*, five 600 MHz\*, 500 MHz

Solid-State-NMR: 850 MHz, 600MHz 400 MHz\*

DNP-NMR: 400 MHz / 260 GHz

EPR: S- (2.7-3.7 GHz), two X- (9-12 GHz) und G-Band (180 GHz)

\* with cryo probe

Abb. 2: Am BMRZ sind modernste NMR Spektrometer bei höchsten Feldstärken verfügbar, von 850 MHz für Festkörper-NMR (links) bis 900 und 950 MHz für Lösungs-NMR (Mitte, rechts).



Fig. 2: Modern NMR spectrometers at highest fields are available at the BMRZ, ranging from 850MHz for solid-state NMR (left) to 900 and 950 MHz (middle, right) for liquid state NMR.

### WISSENSCHAFTLICHE ZIELE DES BMRZ

Bei der Atmung unserer Zellen spielen Elektronenübertragungsreaktionen zwischen paramagnetischen Zentren eine wichtige Rolle. Die EPR-Spektroskopie ist die Methode der Wahl, um die relative Orientierung und Abstände von Elektronenzentren in der Membran zu bestimmen. Thomas Prisner ist besonders an der Entwicklung neuer Methoden der EPR interessiert. Seine Gruppe entwickelte das weltweit erste 180 GHz Hochfeld-EPR-Spektrometer und ist momentan intensiv mit der Entwicklung eines neuartigen Spektrometers für Dynamic Nuclear Polarisation für Flüssigkeits-NMR und in Zusammenarbeit mit Clemens Glaubitz für Festkörper-NMR engagiert.

Viele Arzneistoffe binden an Membranproteine und beeinflussen deren Funktion. Deswegen ist ihre Strukturaufklärung von großer Bedeutung für die Entwicklung neuer Pharmaka. Clemens Glaubitz arbeitet daran, die Methoden der Festkörper-NMR-Spektroskopie für die Strukturbestimmung von Membranproteinen sowie gebundenen Liganden zu entwickeln und anzuwenden.

NMR-Spektroskopie kann Proteine direkt in ihrer zellulären Umgebung untersuchen. Diese neue Technik der in-cell NMR wurde von Volker Dötsch entwickelt und erlaubt die aktive, *in-vivo* Konformation von Proteinen zu bestimmen sowie deren Interaktion mit Liganden mit Zielproteinen zu untersuchen.

MR-Spektroskopie liefert auch genaue Informationen über die Fluktuationen innerhalb der Proteine. Bei den Temperaturen in unseren Zellen, bei denen Reaktionen verlaufen, sind Proteine keine fest fixierten, statischen Gebilde, sondern „atmen“, führen Bewegungen aus, die bei der Proteinfaltung von großer Amplitude sind und einige Sekunden lang andauern. Proteinfaltung und Fehlfaltung, was zu Proteinfaltungskrankheiten führen kann, werden in der Gruppe von Harald Schwalbe bearbeitet.

Die Gruppe um Peter Güntert beschäftigt sich mit der Entwicklung von rechnerbasierten Methoden zur automatischen NMR-Strukturbestimmung von Proteinen.

Die Gruppe von Jens Wöhnert fokussiert sich auf die Bestimmung von RNA- und RNA-Proteinstrukturen mittels NMR und Röntgenkristallographie.

### SCIENTIFIC FOCUS AT THE BMRZ

In the cellular respiratory chain, electron transfer reactions between paramagnetic centers play an important role. EPR spectroscopy is the method of choice to determine the relative orientation and distances of electron centers within the membrane. The group of Thomas Prisner is particularly involved in the development of novel methods for EPR: the Prisner group was the first to build the most powerful high field EPR spectrometers (180 GHz) world wide.

Current research activities also include the development of a novel liquid-state dynamic nuclear polarisation NMR spectrometer as well as the setup of a solid-state DNP instrument together with Clemens Glaubitz.

A large number of drugs binds to membrane proteins and influences their function. Therefore, structure determination of membrane proteins is of great importance for the development of pharmaceuticals. The group of C. Glaubitz focusses on the development and application of methods for solid-state NMR to determine structures of membrane proteins and their complexes with ligands.

NMR-spectroscopy can also investigate proteins directly in their cellular environment. This new technique, in-cell NMR, has been developed by the group of V. Dötsch and allows detailed information about the active *in-vivo* conformation of a protein and how ligands interact with target proteins.

MR-spectroscopy yields also important information about the fluctuations within proteins. This is important since at the temperature in our cells where reactions take place, proteins are not fixed and static but breath and conduct motions which in the case of protein folding are of large amplitude and have time constants of some seconds. Protein folding and -misfolding leading to protein folding diseases is a focus of the research interests in the group of H. Schwalbe.

The Güntert group focuses on the development of computer-based methods for the automated NMR structure determination of proteins.

The Wöhnert group's special expertise is in the determination of RNA- and RNA-protein structures using NMR and X-ray crystallography.



Industriezusammenarbeiten: Die Wechselwirkung von Wirkmolekülen mit Proteinen ist ein Schwerpunkt in der Wirkstofffindung. Das BMRZ konnte in Kooperationen mit verschiedenen Firmen diese NMR-Verfahren etablieren.



Abb. 3: Höchstfeld- EPR- Spektrometer. Der cryogene Magnet besteht aus zwei supraleitenden Spulen, eine davon weist ein statisches Magnetfeld von 6,4 Tesla auf, was bei  $g=2$  180 GHz entspricht.

Industrial collaborations: The interaction of small molecule ligands with target proteins is at the center of drug design. The BMRZ could demonstrate the feasibility of MR for drug design in collaboration with pharmaceutical companies.

Fig. 3: The cryogenic magnet consists of two superconducting coils, one with a static magnetic field in the range of 6.4 Tesla, corresponding to 180 GHz for  $g=2$ .

#### BETEILIGUNG AN VERBUND-FORSCHUNGSPROJEKTEN / RESEARCH PROGRAMME INITIATIVES

DFG Cluster of Excellence 115: Macromolecular Complexes (H. Schwalbe, T. Prisner, C. Glaubitz, V. Dötsch)  
DFG SFB 472: Molekulare Bioenergetik (T. Prisner, H. Schwalbe, C. Glaubitz)  
DFG SFB 807: Membrane transport and communication (C. Glaubitz, H. Schwalbe, V. Dötsch, T. Prisner)  
DFG SFB 579: RNA-Ligand-Wechselwirkungen (T. Prisner, H. Schwalbe, J. Wöhnert)  
DFG Schwerpunktprogramm SP 1157: Regulatory RNA in Prokaryotes (H. Schwalbe)  
EU I3-Initiatives: EU-NMR, EAST-NMR, eNMR (coordinated by H. Schwalbe)  
EU RTD, STREP: SPINE II, NDDP, UPMAN  
EU Design Project: DNP  
EU Transfer of Knowledge, Concerted Action: Smartscreen, Motet, NMR for Life  
VW-W3-Lichtenbergprofessur: Peter Güntert  
Sanofi-Aventis-Stiftungsprofessur: J. Wöhnert  
Industriezusammenarbeiten: Sanofi-Aventis, Solvay, Bayer, Merck

#### LITERATUR / REFERENCES

Koglin, A., Löhr, F., Bernhard, F., Rogov, V. V., Frueh, D. P., Strieter, E. R., Mofid, M. R., Güntert, P., Wagner, G., Walsh, C. T., Marahiel, M. A. & Dötsch, V. (2008). Structural basis for the selectivity of the external thioesterase of the surfactin synthetase. **Nature** **454**, 907-911  
Lopez, J.J., Shukla, A.K., Reinhart, C., Schwalbe, H., Michel, H., Glaubitz, C. (2008) The structure of bradykinin bound to the human GPCR bradykinin-2 as determined by solid-state NMR. **Angew. Chem. Int. Ed.** **47**, 1668-1671  
M.J. Prandolini, V.P. Denysenkov, M. Gafurov, B. Endeward & T. Prisner; High-Field Dynamic Nuclear Polarization in Aqueous Solution I **J. Am. Chem. Soc.**, **131(17)**, 6090-6092 (2009)  
J. Noeske, C. Richter, M. A. Grundl, H. R. Nasiri, H. Schwalbe and J. Wöhnert. An intermolecular base triple as the basis of ligand specificity and affinity in the guanine and adenine sensing riboswitch RNAs. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** **2005**, **102**:1372-1377  
Kai Schlepckow, Julia Wirmer, Annett Bachmann, Thomas Kiefhaber, Harald Schwalbe "Conserved folding pathways of  $\alpha$ -lactalbumin and lysozyme revealed by kinetic CD, fluorescence, NMR and interrupted refolding experiments", **J. Mol. Biol.** **378**, 686-698

#### KONTAKT / CONTACT:

Professuren: Volker Dötsch, Clemens Glaubitz (Managing Director),  
Peter Güntert, Thomas Prisner, Jens Wöhnert (FB15),  
Harald Schwalbe (Coordinator EU Large Scale Facility)

Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie  
Max-von-Laue-Str. 9  
D-60438 Frankfurt am Main  
Email: [glaubitz@em.uni-frankfurt.de](mailto:glaubitz@em.uni-frankfurt.de)  
<http://www.bmrz.uni-frankfurt.de>