

rapport annuel
annual report
Jahresbericht
1976

Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire
European Molecular Biology Laboratory
Europäisches Laboratorium für Molekularbiologie

Le schéma de la couverture illustre l'un des modes d'image le moins fréquents qu'il est possible d'obtenir grâce au STEM. La brillance relative des points sur l'image est affichée graphiquement pour produire une "carte contour" des spécimens de virus filamentueux figurant dans la Planche VIII.

The cover design illustrates one of the more unusual imaging modes obtainable with the STEM. The relative brightness of points on the image is displayed graphically to produce a "contour map" of the specimen of filamentous virus illustrated in Plate VIII

Das Umschlagbild zeigt eine der außergewöhnlicheren mit dem STEM erzielbaren Abbildungsarten. Die relative Helligkeit der Bildpunkte wird graphisch wiedergegeben und erzeugt eine "Konturenkarte" des in Abb. VIII gezeigten Fadenvirus.

LABORATOIRE EUROPEEN DE BIOLOGIE MOLECULAIRE

RAPPORT ANNUEL

EUROPEAN MOLECULAR BIOLOGY LABORATORY

ANNUAL REPORT

EUROPÄISCHES LABORATORIUM FÜR MOLEKULARBIOLOGIE

JAHRESBERICHT

1976

Table of contents

| | | | | |
|--|----|----|----|-------|
| Budget, expenditure and financial contributions | .. | .. | .. | 20 |
| Summary of the Laboratory's budgeted and actual income and expenditure during 1976 | .. | .. | .. | 21 |
| Contributions of Member States in 1976 | .. | .. | .. | 22 |
| Report in French | .. | .. | .. | 23-46 |
| Report in German | .. | .. | .. | 47-70 |
| Plate I | .. | .. | .. | 71 |
| Plate II | .. | .. | .. | 72 |
| Plate III | .. | .. | .. | 73 |
| Plate IV | .. | .. | .. | 74 |
| Plate V | .. | .. | .. | 75 |
| Plate VI | .. | .. | .. | 76 |
| Plate VII | .. | .. | .. | 77 |
| Plate VIII | .. | .. | .. | 78 |
| Plate IX | .. | .. | .. | 79 |
| Plate X | .. | .. | .. | 80 |
| Director-General | .. | .. | .. | 81 |
| <u>Staff and Visitors</u> | .. | .. | .. | 82 |
| Central Laboratory, Heidelberg | .. | .. | .. | 83 |
| The Outstation at DESY, Hamburg | .. | .. | .. | 91 |
| The Outstation at ILL, Grenoble | .. | .. | .. | 93 |
| Consultants | .. | .. | .. | 95 |
| Scientific Advisory Committee | .. | .. | .. | 96 |
| The Laboratory Council | .. | .. | .. | 97 |
| Observers | .. | .. | .. | 99 |
| Publications by members of the Laboratory | .. | .. | .. | 100 |

Table des matières

| | |
|--|------|
| Rapport en anglais | 1-22 |
| Introduction | 23 |
| Déroulement de la construction | 23 |
| Le Personnel | 24 |
| Politique de recherche du Laboratoire | 24 |
| Recherches scientifiques du Laboratoire | 27 |
| <u>Division de Biologie Cellulaire</u> | 27 |
| Membranes virales (et autres) | 27 |
| Structure des chromosomes et régulation génétique | 29 |
| Les protéines non-histones | 29 |
| Contrôle de la morphogénèse chez l'hydre | 30 |
| Organisation des neurones du système optique des insectes .. | 31 |
| Transfert de protéines nouvellement synthétisées au travers des membranes | 32 |
| <u>Division des Structures Biologiques</u> | 33 |
| Le cytochrome b des mitochondries de <i>Neurospora crassa</i> | 33 |
| Microscopie électronique des acides nucléiques | 34 |
| Microscopie électronique à haute résolution | 34 |
| Structure des virus bactériens filamenteux | 35 |
| Facteurs d'elongation des polypeptides bactériens | 36 |
| <u>Division de l'Instrumentation</u> | 38 |
| Développement du STEM | 38 |
| Compteurs proportionnels sensibles à la position | 39 |
| Le groupe informatique | 39 |
| L'Antenne auprès du DESY à Hambourg | 41 |
| L'Antenne auprès de l'ILL à Grenoble | 43 |

| | | | | |
|---|----|----|----|-------|
| Budget, dépenses et contributions financières | .. | .. | .. | 44 |
| Résumé des recettes et des dépenses budgétisées et effectives au cours de l'exercice 1976 | .. | .. | .. | 45 |
| Contributions des Etats Membres en 1976 | .. | .. | .. | 46 |
| Rapport en allemand | .. | .. | .. | 47-70 |
| Planche I | .. | .. | .. | 71 |
| Planche II | .. | .. | .. | 72 |
| Planche III | .. | .. | .. | 73 |
| Planche IV | .. | .. | .. | 74 |
| Planche V | .. | .. | .. | 75 |
| Planche VI | .. | .. | .. | 76 |
| Planche VII | .. | .. | .. | 77 |
| Planche VIII | .. | .. | .. | 78 |
| Planche IX | .. | .. | .. | 79 |
| Planche X | .. | .. | .. | 80 |
| Directeur Général | .. | .. | .. | 81 |
| <u>Personnel et Visiteurs</u> | .. | .. | .. | 82 |
| Laboratoire Central, Heidelberg | .. | .. | .. | 83 |
| Antenne auprès du DESY, Hambourg | .. | .. | .. | 91 |
| Antenne auprès de l'ILL, Grenoble | .. | .. | .. | 93 |
| Conseillers | .. | .. | .. | 95 |
| Comité Consultatif Scientifique | .. | .. | .. | 96 |
| Conseil du Laboratoire | .. | .. | .. | 97 |
| Observateurs | .. | .. | .. | 99 |
| Publications des membres du Laboratoire | .. | .. | .. | 100 |

| | | | | | | | |
|---|----|----|----|----|----|----|-----|
| Groupe de travail scientifique | .. | .. | .. | .. | .. | .. | 104 |
| Seminaires et cours donnés par les membres du LEBM | .. | .. | | | | | 105 |
| Contributions à des Conférences, Réunions et Symposiums | .. | | | | | | 107 |
| Seminaires | .. | .. | .. | .. | .. | .. | 109 |

Inhaltsverzeichnis

| | | | |
|---|----|----|-----|
| Veröffentlichungen von dem Personal des Laboratoriums | .. | .. | 100 |
| Workshop | .. | .. | 104 |
| Von EMBL-Wissenschaftlern gehaltenen Seminare und Kurse | .. | .. | 105 |
| Beiträge zu Tagungen und Vortragsveranstaltungen | .. | .. | 107 |
| Seminare | .. | .. | 109 |

1.

Introduction

The first Annual Report of the Laboratory covered the period from the beginning up to the end of 1975; this, the second in the series, describes developments during 1976.

In this year the building of the Laboratory has made steady progress. There has also been growth in the number of staff and visitors, but the numbers have been limited by the accommodation available, which will not increase until the permanent building is ready at the end of 1977. A number of new scientific activities has been initiated, and these are described in the appropriate sections below. In addition there has been much discussion, with the Scientific Advisory Committee and others, about the further developments that will become possible when the Laboratory moves into its permanent laboratories in 1978.

2.

The building activities

2.1

Although the approach roads had been constructed, and the site had been cleared, during the summer of 1975 (all at the charge of our host country, the Federal Republic of Germany), actual building did not begin until October 1975. The site had begun as an area of thick forest (Plate IA), but assisted by the very mild winter of 1975/6, construction has gone ahead rapidly (Plates IB and C). The traditional topping-out ceremony, celebrating the completion of the roof, took place on 21 October 1976 and internal construction has continued since that date. By the end of the year the progress was so substantial that it became very probable the building would be ready to receive its first occupants even before the end of 1977.

2.2

The general layout of the building is shown in Plate II. At the centre are the three main blocks, corresponding to the three research Divisions - Cell Biology, Structures and Instrumentation. Surrounding these are the Main Workshop, Animal House, Library, Canteen and Administration. There are 6 levels in all, and owing to the steeply sloping terrain the main entrance is on Level 3. The plan of a typical Level (4) is shown in Plate III; in each Division a central area is assigned to common services and these are surrounded by a corridor outside which are the laboratories. The gross space in the building is about 17,000 m²; the net space is about 11,000 m², 64% of the gross space.

- 2.3 Early in the year the Administration moved from the Deutsches Krebsforschungszentrum into a prefabricated building erected on the Laboratory site, and will remain there until it takes over its permanent quarters on Level 1 of the main building. Consideration is being given to converting the prefabricated building after this into a temporary guest-house for visiting scientists, since our financial resources do not permit us to contemplate the building of a permanent guest-house at present.
- 2.4 Meanwhile, at the outstation at DESY in Hamburg, constructional work and fitting out was completed in the two laboratories, one at the synchrotron and the other at the storage ring, and it became possible during the autumn to re-open the laboratories to visiting groups, after a period during which they had been closed to enable instrumentation developments to proceed more rapidly. At the outstation in the ILL at Grenoble no building was required since the group there is accommodated in the Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble, but the laboratories were fitted out during the year and were ready to receive visitors by October.

3 The staff

The staff continued to grow steadily during the year (see Plate IV), to a point where little further expansion will be possible within the confines of the temporary accommodation generously made available by the Max-Planck-Institut für Kernphysik, the Deutsches Krebsforschungszentrum, the University of Heidelberg and the Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung. By the end of the year the Laboratory included in its membership representatives of all our 10 Member States, as well as a few from non-member states. Several post-doctoral fellows were working in the Laboratory, and also an increasing number of visiting scientists; the names and provenances of these are listed elsewhere in this report.

4 The research policy of the Laboratory

- 4.1 The philosophy underlying the research policy of the Laboratory was discussed in last year's Report, and it is unnecessary to repeat it here. Briefly, the purposes are to carry out scientific research of the highest quality, to undertake activities that are difficult to pursue in the national laboratories, and to provide services that will benefit the development of biology at the molecular level in Europe.
- 4.2 There are two research divisions - the Division of Cell Biology and the Division of Biological Structures - but

naturally it is impossible to draw a firm boundary between the areas covered by the two, especially in the field of membrane research in which three research groups were active by the end of the year. The third Division, that of Instrumentation, is planned to be the biggest in the Laboratory, but inevitably its development has been much slower than that of the others, since most of the special facilities required cannot be provided within the temporary accommodation available to the Laboratory. Finally there are the two outstations, designed to make available special facilities for visiting biologists (high intensity x-ray and neutron fluxes), and here the staffs were close to their planned establishments by the end of the year.

- 4.3 A major new development was the decision, at the end of 1975, to construct a containment facility totalling some 700 m² in area and designed to provide facilities for work in recombinant DNA under the most stringent safety conditions envisaged in the guidelines issued by the N.I.H. in the United States and similar guidelines under consideration in many European countries. The fact is that recombinant DNA techniques are clearly one of the most important recent developments in biology and promise to lead to fundamental advances in our understanding of the genetics of higher organisms as well as of simple prokaryotes, and also to highly beneficial practical applications in agriculture, in medicine and in industry. However, it was clear from the beginning that some of the work in this field could carry potential risks to public health unless carried out under the same sort of conditions as are mandatory in medical research on pathogens; and although these risks are still hypothetical it was recognized that the research must be done under adequate containment conditions until they can be fully evaluated. Work on recombinant DNA began in the United States but many European laboratories are now active in the field. Although suitable containment laboratories where the work can be carried out under proper conditions do exist, or are under construction, in European countries the number of these is fairly small and very few of them are designed for work at the most stringent safety levels. Many molecular biologists who are becoming active in the field either have no access to such laboratories, or have access only to laboratories operating under safety conditions less than the most stringent. The decision to construct such a facility at the EMBL was made at the request of such molecular biologists working in the Member States, and on the urgent recommendation of the Scientific Advisory Committee. It is thus conceived as a facility that can be used by visiting groups that do not have access to adequate facilities at home.

- 4.4 The decision to construct a containment facility, primarily as a service operation, has resulted in a major shift in the

research policy of the Laboratory. It has always been the philosophy of the Laboratory that good services cannot be provided in any area unless the Laboratory itself has a strong in-house program in the same field. Quite apart from this consideration, the importance and promise of recombinant DNA research - a field which had not come into existence at the time the research plans of the Laboratory had first been drawn up - are such that research in this area would be mandatory for the Laboratory for its own sake and quite independently of the need to provide a service facility for visiting workers.

- 4.5 Thus it is now planned, with the concurrence of the Scientific Advisory Committee, to devote a substantial proportion of the facilities of the Cell Biology Division to research in recombinant DNA. Though space restrictions make it impossible to begin such work before the permanent building of the Laboratory is ready, an active search for good recruits in this field was already underway during 1976, and discussions were in progress with a number of very highly qualified candidates.
- 4.6 The location of the containment facility is indicated in Plate II. Actual construction had not begun before the end of 1976. However it is anticipated that the facility will be complete at about the same time as the main Laboratory.

5 The scientific research of the Laboratory

5.1

Most of the existing research projects were already begun in 1975, and their further development in 1976 is outlined below. A number of new projects were begun in 1976; these are also described below, and they include

- in the Division of Cell Biology,
research on the transfer of newly-synthesized proteins across membranes
- in the Division of Biological Structures,
research on the electron microscopy of nucleic acids
research on the structure and assembly of filamentous viruses
and research on bacterial polypeptide elongation factors
- in the Division of Instrumentation
the establishment of the Computer Group

5.2

Division of Cell Biology

5.2.1

Virus (and other) membranes

Members: K. Simons, H. Garoff, A. Helenius

Postdoctoral fellows: E. Fries, A. Ziemiecki

Technical assistants: B. Holle*, K. Goldmann*, E. Kiko, H. Virta

This group uses Semliki Forest Virus as a model system for the study of biological membranes. This animal virus is composed of a spherical core, or nucleocapsid (made of protein and nucleic acid), that is assembled in the cytoplasm of the host cell, and is surrounded by a membrane that is acquired when the nucleocapsid buds out from the plasma membrane of the host cell. The virus apparently enters its host cell by fusion of the virus membrane with the host cell plasma membrane, but the mechanism is not yet understood. In any case it is clear that the host cell membrane is closely related in structure to that of the virus membrane, hence the value of the latter as a model membrane system. The present view of the structure of the virus, based on biochemical and electron microscopical studies, is shown schematically in Plate V, and there is some hope of a direct determination of the structure

* part of year

of the virus by x-ray methods since it is capable of forming three-dimensional crystals.

Covering the surface of the virus are the so-called "spikes", that penetrate the membrane and are directly in contact with the nucleocapsid. They are made of carbohydrate and protein, and their sub-unit structure is being studied by various techniques (cross-linking, antibodies, and detergent solubilization); they contain three proteins E₁, E₂ and E₃, and these, together with the nucleocapsid protein NC, are synthesized as one long polypeptide NC-E₃E₂-E₁ that is subsequently cleaved. Recent experiments have shown that vesicles with spikes oriented outwards can be reconstituted from their components.

The group has recently begun work on another membrane protein system, namely penicillinase from *Bacillus licheniformis*. This enzyme exists in a membrane-bound form that is a precursor of the secreted, water-soluble, form. How is the protein transferred across the bacterial membrane? - this system may be a model for protein secretion in general, and existing as it does in bacteria the methods of genetics can be brought to bear. This project is still in an early stage, but it has been shown that the membrane-bound form of the enzyme appears to carry an additional hydrophobic "tail" of about 60 amino-acid residues; the tail is presumably cleaved off by a proteolytic enzyme during secretion.

Some special methodologies have been developed for handling the abnormally hydrophobic proteins encountered in membranes. These include charge shift electrophoresis, a method for distinguishing between hydrophobic and hydrophilic proteins, and methods for solubilizing hydrophobic protein complexes.

5.2.2 Chromosome structure and gene regulation

Member: U. Plagens

Technical assistants: A. d'Arcy*, H. Heinz*, P. Black*,
C. Francke* (part-time)

This group uses the polytene chromosomes of insects, containing thousands of parallel strands of DNA, as objects for studying chromosome structure and gene regulation. Projects under way include the analysis of the proteins and RNA left in the chromosomes after incubation with salt - a treatment that leaves the chromosomes with a clear banding pattern; the use of the immunofluorescence technique to study the distribution of histones and of α -amanitin-sensitive RNA polymerase on chromosomes; and the preparation of oriented chromosome samples (containing some 6,000 genomes) large enough for a projected study by neutron diffraction at the Grenoble outstation. The object of all these studies is to investigate the distribution along the chromosome of important components other than the DNA itself, e.g. histones, non-histone proteins and RNA.

5.2.3 Non-histone proteins

Member: E. Jost

Postdoctoral fellow: R. W. Lennox*

Technical assistant: M. Klein*

In a research project related to that just described, this group is studying the superstructure of DNA in chromosomes, the number and function of the proteins also contained therein, and the interaction between the DNA and the chromosomal proteins. In collaboration with P. R. Cook (University of Oxford) they have characterized the proteins remaining bound to nuclei after treatment with high salt concentrations and with detergents; these nuclei exhibit behaviour characteristic of intact circular supercoiled DNA, and the possible involvement of the proteins in maintaining the superstructure of the DNA is under investigation. Another project is to study the protein arrangement in chromosomes by reassociating the proteins with DNA that has been complexed with various intercalating agents (which are attached to grooves of the DNA helix in different specific locations), and noting the changes in binding of various proteins that result from the presence of these agents. There is indirect evidence that the majority of the binding sites for non-histone proteins may be on that part of the DNA that is associated with histones.

5.2.4 Control of morphogenesis in hydra

Members: H. C. Schaller, C. Grimmelikhuizen*

Student: T. Schmidt

Technical assistant: K. Flick

Hydra is a simple multicellular organism and in this project it is being used for studies of morphogenesis and of the control of differentiation and pattern formation. Like the embryo of a higher animal, it has two centres of organization, the head and the foot, from each of which gradients of activation and inhibition extend towards the opposite ends. The group has evidence that these gradients consist of graded distributions of at least four morphogenetically active substances - an activator and an inhibitor of head formation and an activator and an inhibitor of foot formation. The aim of the research is to isolate and characterize these substances and to show how their interactions control pattern formation.

It has been shown that the head activator molecule acts as an unspecific growth factor for all 5 types of cell of which hydra is composed, and besides that plays a role in determining

whether uncommitted interstitial cells remain such, or differentiate to nerve cells or to nematocytes. It is normally present as an inactive structure-bound form but, under special conditions where its presence is required for initiating morphogenesis, it is released as an active low-molecular weight form.

The head activator is present in exceedingly small quantities in hydra, and although it is a relatively simple molecule, being a peptide probably made up of less than 10 amino-acid residues, the amount available is far too small for chemical analysis. However, similar activators with identical biological and chemical properties are present in larger, but still very small, quantities in other organisms, e.g. sea anemones and mammalian brains. Efforts are being made to produce activators from the sea anemone *Anthopleura elegantissima* and from suitable cell lines derived from the mammalian brain (in collaboration with various groups outside EMBL). If these efforts are successful the way will be open for determining the chemical composition and structure of the activator molecule.

5.2.5

Neuronal arrangements mediating vision in insects

Members: N. J. Strausfeld, G. Geiger*

Visiting worker: J. Kien

Technical assistant: M. Obermayer

The insect visual system is technically convenient for studying the complex three-dimensional arrangement of nerve cells that relay and interpret the signals derived from the eye. It contains orderly arrangements of columnar neurons that are intersected by planar synaptic levels. Immediately beneath the compound eye the first level of circuitry is reminiscent of its analogue in vertebrates, the external plexiform layer; and like its counterpart, interspecific structural differences are to be found predominantly in arrangements and layers of amacrices. At deeper levels of the system, neuronal arrangements are reminiscent of the mammalian cortex.

These analogies apart, the insect is convenient for developing procedures for elucidating fundamental principles of neuronal arrangement. The methods available include the mass impregnation of selected neurons; the improvement of intracellular marking techniques for electron microscopy; and computer-assisted structural analysis.

Several procedures are being developed to resolve complete arrays of specific cell classes, and it is now possible to

analyze the significance of mappings, the variations of form, and the principles of layer structures within the visual system. At least one functional assembly embedded within the motion-sensitive system of the eye can be consistently resolved by trans-synaptic diffusion of cobalt.

Reconstructions and rotations of neurons have been performed using the computer graphics facilities of the M.R.C. Laboratory of Molecular Biology at Cambridge, and these have resulted in a clearer understanding of the general principles of mapping by neurons that constitute part of the motion-sensitive circuitry. With the establishment of the EMBL Computer Group, programs are being devised for further analysis of structure.

It is hoped that the development of preparative techniques, as well as the graphic reconstructions, will be applicable to other "crystalline" cell assemblies in other phyla.

5.2.6

Transfer of newly-synthesized proteins across membranes

Member: B. Dobberstein*

This group, which only began work in December 1976, is concerned with the fact that although biological membranes are in general impervious to large molecules such as proteins, nevertheless a large number of specific proteins have to cross a membrane after they have been synthesized in order to reach their place of destination and function; examples are secretory proteins, some bacterial and plant toxins, and certain mitochondrial and chloroplast proteins that are synthesized in the cytoplasm. What is the mechanism of these and similar transfers across a normally impenetrable boundary?

The hypothesis recently proposed to account for these phenomena is the so-called signal hypothesis. According to this, the protein concerned is synthesized with an amino-terminal extension (the "signal sequence") common to all nascent secretory proteins. The "signal sequence" would be a hydrophobic peptide specifically adapted for co-ordinated binding of the ribosome (on which the protein is assembled) to the membrane, and for transfer of the nascent chain across the membrane. The transfer would be accompanied by removal of the nascent chain across the membrane-bound signal peptidase.

Earlier work (in Dr Blobel's laboratory at the Rockefeller University, New York) on these systems will be followed up in EMBL, as will some observations that the sub-unit of a chloroplast enzyme (ribulose-1,5-biphosphate carboxylase) made on free ribosomes in the cytoplasm, is also synthesized as a higher molecular-weight precursor and probably crosses the chloroplast membrane by a similar mechanism, after which it combines with a larger subunit to form the complete enzyme molecule.

5.3 Division of Biological Structures5.3.1 Cytochrome b from the mitochondria of *Neurospora crassa*

Member: H. Weiss

Postdoctoral fellows: B. Ziganke, E. Herz*

Visiting worker: K. Müller

Technical assistants: B. Juchs, A. Krebs

Eukaryotic cells contain complex organelles called mitochondria that consist largely of assemblies of membranes. At these membranes are located a large number of proteins that mediate the principal energy-producing system of the cell, the oxidative phosphorylation system. The reactions involved may be subdivided into oxidation-reduction reactions generating intermediate energy, and ATP-synthesizing reactions that trap the intermediate energy and conserve it in the form of the energy-rich compound ATP. The objective of this group is to isolate the membrane components which catalyze the oxidation-reduction reactions, and by studying their structures and mutual interactions to gain an understanding of the assembly and functioning of the whole system.

The work is centred on a study of cytochrome b, a protein of molecular weight 55,000 consisting of two sub-units each containing one haem group, together with its complexes with other molecules of the system such as cytochrome c, cytochrome c_1 and other polypeptides without prosthetic groups. One such complex under study, the cytochrome b, c_1, c (Fe-S)-complex, of molecular weight about 200,000 and containing additionally one polypeptide carrying an iron-sulphur group and two polypeptides without prosthetic groups, seems to be the smallest membrane component able to mediate electron transport from reduced ubiquinone to cytochrome c. Results so far indicate that the cytochrome b is embedded in the hydrophobic interior of the membrane, while cytochrome c_1 seems to be located between one cytochrome b sub-unit and cytochrome c on the outer side of the membrane, and one of the polypeptides (of molecular weight 14,000) appears to interact with the other cytochrome b sub-unit on the inner side of the membrane. It is hoped to solve the complete puzzle of locating all the components of this membrane component.

5.3.2

Electron microscopy of nucleic acids

Member: H. Delius

Technical assistant: M-T. Sagne*

This group, which was first established in February 1976, uses electron microscopy to study nucleic acids. The so-called Kleinschmidt technique, in which the nucleic acid molecules are spread out in a surface film of cytochrome c and then observed with the electron microscope, allows the direct visualization and length determination of nucleic acids. It has found numerous applications, for example the molecular weight determination of DNAs, RNAs and DNA fragments, the visualization of the structure of folded bacterial chromosomes, the analysis of complexes between DNA and DNA-binding proteins, the analysis of replicative structures and of transcription complexes, and the characterization of restriction fragments (all taken from the previous work of Dr Delius).

The group intends to improve these techniques and to use them in collaborative projects. These projects include at present an analysis of partial denaturation patterns of virus DNAs to locate repetitive high-GC DNA (with G. Bornkamm and B. Fleckenstein at Erlangen), a study of insertion sequences exerting promoter or anti-promoter activity (with J. Besemer at Köln), and an analysis of the transcription of T5 bacteriophage DNA by *E. coli* RNA polymerase (with D. Stüber and H. Bujard at Heidelberg).

5.3.3

High resolution electron microscopy

Member: K. R. Leonard

Technical assistant: T. Arad*

The aim of this group is to obtain, both by conventional transmission electron microscopy (CTEM) and by scanning transmission electron microscopy (STEM), structural information about biological macromolecules and macromolecular assemblies at the highest possible resolution. The present resolution limit for most biological material (about 1.5-2.0 nm) is several times higher than the theoretical limit for the electron microscope itself owing to the deleterious effects of specimen preparation and electron beam damage. It is important to develop means to minimize these effects.

The group uses a Phillips EM 400 CTEM installed in May 1976 and fitted with a eucentric goniometer stage. Projects include collaboration with various EMBL groups - K. Simons and A. Helenius (virus membrane protein aggregates and reconstituted

vesicles), H. Weiss, and E. Jost - and with outside groups - L. N. Johnson (Zoology Department at Oxford, on phosphorylase b) and K. Reid (Biochemistry Department at Oxford, on complement proteins).

Installation of the STEM has been described elsewhere in this Report, and work so far has concentrated on investigating optimum imaging conditions in bright field and dark field and evaluating the possibilities of electronic contrast enhancement. In the latter connection, preliminary work in collaboration with the A.R.C. Insect Muscle Group at Oxford and the groups of K. C. Holmes and W. Forstmann at Heidelberg have shown that good images can be obtained from very lightly stained or unstained thin sections (see Plate VI).

Other projects include the study of "low-dose" imaging to reduce electron beam damage and specimen contamination, the construction of an ultra-high vacuum evaporator to facilitate the preparation of contamination-free support films, the development of low-temperature methods, and the construction of a folded optical diffractometer for the analysis of diffraction patterns from micrographs of periodic structures.

5.3.4

Structure and assembly of filamentous bacterial viruses

Members: D. A. Marvin*, J. E. Ladner*

Technical assistants: S. Fowler*, H. Siegrist*, H. Kabsch* (part-time) and F. J. Marvin* (part-time)

This group was established in March 1976, and it uses the filamentous bacterial virus system as a model for the design of complex biological molecular assemblies, and more specifically of DNA-protein interaction. Bacterial viruses are convenient because they are available in large quantities, are readily accessible to genetic manipulation, and grow in a well-defined host. The filamentous types are especially interesting both for their unusual life cycles and for the relative ease with which several intermediate stages in that life cycle can be studied. The virus itself (see Plate VIII) is a rod-shaped nucleoprotein consisting of a DNA core surrounded by a coat of several thousand helically-arranged protein molecules. Assembly begins with the packaging of the DNA inside the cell by an assembly protein (not the final coat protein), and with the placement of coat protein in the cell membrane. The virus is extruded through the cell membrane and as this happens the assembly protein is displaced by the coat protein.

The immediate goal of the group is to use x-ray diffraction techniques to determine the structures of the DNA/assembly protein complex, the membrane/coat protein complex, and the

completed virus. Work so far has concentrated mainly on trying to solve the diffraction pattern of the complete virus (see Plate VII) by the heavy-atom method, and in studying the transition between two variant forms of the virus. There has also been collaboration with R. Ladner of the Computer Group on the development of computer graphics as a means of displaying and manipulating model structures.

5.3.5

Bacterial polypeptide elongation factors

Member: R. Leberman*

Student: W. H. Gast*

These studies are being carried out in collaboration with the following staff of the Max-Planck-Institut für medizinische Forschung in Heidelberg

Scientists: W. Kabsch, G. E. Schulz, A. Wittinghofer

Students: Z. Acosta, R. Frank

Technical assistants: R. Giovanelli, G. Helmig

The aim of the group, whose activities within the EMBL began in September, 1976, is to study one particular step in protein synthesis - the elongation of the polypeptide chain - at the atomic level. To do this various component molecules involved in the elongation step, and complexes between them, are crystallized in forms suitable for x-ray analysis. Several protein factors are involved, and one (EF-Tu) has now been crystallized as has also a large fragment derived from it. X-ray data are being collected from both these crystals and heavy atom derivatives have been obtained. A low-resolution Fourier synthesis should be available soon.

Meanwhile investigations are being made of various complexes with a view to structural examination. These include complexes of the two protein factors EF-Tu and EF-Ts (small crystals have already been obtained), and the ternary complex between EF-Tu, GTP and aminoacyl-tRNA. Requirements for the binding of GDP by EF-Tu are also under study.

The interest in these systems has been increased recently by the discovery that in addition to their role in protein biosynthesis they also participate in other cellular processes, e.g. the factors are sub-units of Q β -replicase and EF-Tu has been implicated in the control of DNA-dependent RNA synthesis in uninfected cells.

5.4 Division of Instrumentation5.4.1 STEM development

Members: A. V. Jones, J-C. Homo*, B. M. Unitt*

As mentioned in last year's Report the Scanning Transmission Electron Microscope (STEM) is a new type of electron microscope in which a very narrow beam of electrons scans across the specimen; it combines high resolution with the potential to reduce degradation and contamination of the specimen and to provide images of high contrast even with unstained sections. A number of alternative modes of operation and detector systems are possible, and the value of these in biological research is yet to be explored.

The decision to purchase and subsequently to develop a commercial STEM, the Vacuum Generators HB5, was taken in 1975 and the basic instrument was delivered in May 1976. After an initial testing period with various specimens, instrument development has concentrated on two aspects:

(1) instrumentation and procedures to minimize electron beam irradiation under normal operating conditions. This involves the provision of an image storage facility, so that the image can be examined at leisure after the beam has been switched off, and so that processed and unprocessed images can be compared.

(2) the use of analogue video processing to improve image contrast, for example with unstained specimens. Two forms of processing may be used - electronic modification of the signal from a single detector system (e.g. differentiation, increasing the contrast of edge detail), and combination of the signals from several detectors to enhance contrast, improve signal/noise ratio etc.

Besides these and other instrumental developments, the STEM is being used for several biological projects, for example the study of unstained muscle sections, with K. Leonard (EMBL), W. Forstmann (University of Heidelberg), and W. Hoffmann (MPI für Medizinische Forschung, Heidelberg); and of unstained DNA, with K. Leonard and H. Delius (EMBL).

5.4.2 Position-sensitive detectors

Member: A. Gabriel

Technical assistants: J-M. Bois*, F. Dauvergne*

This group, at present located with the outstation at Grenoble, has continued its development of position-sensitive detectors, which for many applications have important advantages over photographic film for the detection of x-rays. In particular a two-dimensional detector has been built and installed at DESY as part of the Hamburg outstation's program for developing instrumentation to exploit the high-intensity x-ray flux emerging from the DESY synchrotron, in experiments with oriented samples of muscle etc. that give two-dimensional diffraction patterns. The detector has been installed and in preliminary tests its performance has been satisfactory. Besides this, a circular or ring detector has been developed for the recording of low-angle diffraction from non-oriented materials. Similar systems are suited to neutron scattering applications. Besides this, collaboration with other European laboratories has continued.

5.4.3 The Computer Group

Members: R. Herzog*, C. Boulin*, F. Herzog* (part-time),
R. Ladner*, P. Taylor*

5.4.3.1 This group was established in February 1976 and its first task was to survey the initial computing requirements of the Laboratory and to purchase suitable mini-computers for the in-house program. Two NORD 10 computers were purchased and installed, together with associated hardware and software. Besides making plans for the installation of a similar computer at the Grenoble outstation, and giving some preliminary consideration to a co-operation with the Max-Planck-Gesellschaft that will hopefully satisfy the Laboratory's needs for large-scale computing, three main projects were initiated, as follows

5.4.3.2 Interfacing the STEM with NORD 10 The need to provide the STEM with computer data processing and storage has been described in 5.4.1. The aim is on-line picture acquisition and display, with digital storage of images involving the storage of 2048 x 2048 picture elements in 10 sec on average. Images from several different signal sources (e.g. transmitted, secondary and x-ray) have to be recorded simultaneously. During 1976 the project was mainly at the design stage, and hardware construction should begin early in 1977.

- 5.4.3.3 Interfacing drum microdensitometers for x-ray and transmission electron microscope photographs The purpose of this development is to convert two-dimensional images, which may for example be x-ray diffraction patterns or electron microscope images, into stored digital data which can then be processed or examined in various forms. The images are "read" by an Optronix microdensitometer, which is interfaced to the computer using the CAMAC system. These facilities are required for both outstations, for the x-ray diffraction group of D. A. Marvin and in the neurobiology group of N. Strausfeld and substantial software development is involved.
- 5.4.3.4 Computer graphics system for molecular modelling The initial purpose of this project is to provide a computer graphics facility with which models of molecular structure can be displayed in various forms, manipulated as required, and if desired can be compared with the electron density distributions derived from x-ray analysis. Facilities of this kind are already available in a number of laboratories where the structures of biological macromolecules are determined, and it has been possible to make use of some already existing software (kindly provided by Dr. R. Diamond, M.R.C. Laboratory of Molecular Biology, Cambridge). It is intended to develop the system further, for the use of various groups in the Biological Structures Division (e.g. R. Leberman, D. Marvin). However, it is clear that facilities of this kind will find important uses in areas of biological research other than x-ray analysis, and it is proposed that the further development should be of such generality as to adapt them for the widest possible range of application.

5.5

The Outstation at the DESY, Hamburg

Head: K. C. Holmes* (part-time)
H. B. Stuhrmann*

(the other personnel and visitors at the outstation are listed separately below)

5.5.1

Synchrotron radiation has outstanding special properties that make it a unique tool for research into the structure and dynamics of biological systems. These special properties were reviewed in last year's report (Annual Report for 1975, p. 26) and may be summarized as follows:

- a Continuous spectrum from the infra-red to the hard x-ray region
- b High degree of collimation
- c Linear polarization in the plane of the orbit, elliptical polarization above and below
- d Time structure copying the time structure of the beam (pulses as short as 100 psec)

The EMBL outstation uses x-rays in the range 3 to 0.01 Å. and the vertical width of the beam is only a few millimetres at the operating distance from the source (about 30 m). The available x-ray fluxes are very much higher than those obtainable from conventional x-ray sources.

5.5.2

Applications

Earlier work, at EMBL and elsewhere, has already clearly demonstrated the great value of a synchrotron source for diffraction studies of three-dimensional crystals with large unit cells (over 100 Å) and of biological fibres such as muscle. So far little has been done in other fields but it is clear that large gains in intensity are available for low-angle x-ray scattering experiments, where a wider wavelength spread can be used and a further gain in intensity of more than two orders of magnitude can be anticipated; the technique will therefore be a most valuable tool for the study of relaxation processes in biological systems (using stopped-flow, pressure and temperature jump, photolysis etc.). There are also important possibilities for spectroscopic methods that take advantage of the continuous spectrum of synchrotron radiation, for example extended x-ray absorption fine structure (EXAFS). Another area of interest is to use the time structure of the beam in investigations of delayed diffraction patterns from certain atomic nuclei, for example ^{57}Fe .

5.5.3 Instrumentation development

- 5.5.3.1 The outstation possesses two laboratories, one attached to the synchrotron ("bunker 2") and the other attached to the storage ring ("bunker 4"). The present and projected installations in these laboratories are shown in Plates IX and X.
- 5.5.3.2 In addition to the existing optical bench for small-angle diffraction in bunker 2, a new optical bench (planned by G. Rosenbaum and constructed in the EMBL workshops at Heidelberg) is being installed in bunker 4; the prototype in bunker 2 will be replaced by a new optical bench in 1977. Small-angle cameras will be installed in both bunkers by April 1977, and a special camera for muscle diffraction designed by Dr. H. E. Huxley (Cambridge) will be moved from NINA (Daresbury, U.K.) to bunker 4 at DESY early in 1977. An optical bench for use with an oscillation camera, built in the EMBL workshops at Heidelberg, will shortly be installed in bunker 2. Finally, it will be possible to carry out EXAFS experiments in both bunkers by late summer 1977. Plans for all these extensions of the facilities have been notified to members of EMBO and other interested biologists.
- 5.5.3.3 A number of developments of associated equipment are in progress. Thus a germanium crystal monochromator has been installed in bunker 2 in place of the original quartz monochromator; by increasing the band width it has trebled the available beam intensity (A. Harmsen and S. Rek). Position-sensitive detectors, developed by A. Gabriel at the EMBL outstation in Grenoble, are under test in conjunction with an IN90 (Intertechnique) computer; and further developments in this area, including the use of ring detectors for low-angle scattering, are being undertaken by A. Gabriel and J. Hendrix.

5.5.4 Biological research

High priority has been given during the year to the build-up of instrumentation, so the amount of biological research undertaken has been relatively restricted, and for a period the outstation was closed to visiting workers. However research on the structure and function of muscle, in collaboration with groups at the MPI für Medizinische Forschung at Heidelberg, and R. Tregear at Oxford, has continued. In addition there has been some work on the structure of collagen in collaboration with the outstation at Grenoble and with T. Nemetschek (Heidelberg).

5.6

The Outstation at the ILL, Grenoble

Head: A. Miller

(the personnel and visitors at the outstation are listed separately below)

5.6.1

In October 1976 it was publicly announced to ILL neutron users that the outstation was open to visitors, and already by the end of the year seven different groups of workers (coming from Belgium, France, Italy, the U.K. and the U.S.S.R.) had made use of the facilities.

5.6.2

The in-house research program of the outstation is concerned with the structures of biological fibres, especially the collagen of connective tissue (A. Miller and co-workers). Projects under way include

a investigation of the relation between the amino-acid sequence of the molecules and their self-assembly into the long fibrils of connective tissue.

b determination of the one-dimensional structure of the fibril projected onto its axis, at virtually atomic resolution.

c investigation of the mechanism of mineralization of connective tissue during the development of bone.

d study of the three-dimensional packing of the collagen molecules in the fibril.

e use of the very-low-angle neutron camera at ILL (specimen-to-detector distance 40 m) to record collagen diffraction maxima of spacings up to 5,000 Å. thus overlapping the diffraction of visible light.

f investigation of inelastic scattering of neutrons and of light by collagen (in collaboration with Dr. J. W. White of ILL and his co-workers), with the object of relating the microscopic structure and dynamics of collagen to the mechanical properties of connective tissue.

5.6.3

Another project is directed towards investigating the structure of one of the fibrous proteins of muscle, namely myosin. It involves determining the amino-acid sequence of the rod portion of this molecule in order to permit an analysis of intermolecular interactions.

6

Budget, expenditure and financial contributions

The first table, on the next page, summarizes the budget and actual expenditure for 1976. The following points are noteworthy:

- a Expenditure on building was substantial since the main civil engineering work took place during the year.
- b Recurrent costs were lower than forecast owing to the shortage of temporary accommodation which imposed a slower rate of build-up than had been anticipated.

The second table lists the contributions made by the Member States in 1976.

Summary of the Laboratory's budgeted and actual income and expenditure during 1976

| Income | Budget kDM | Actual kDM | Expenditure | Budget kDM | Actual kDM |
|--|-----------------|---------------|--|--------------------------|--------------------------|
| Carried forward from 1975 | 1,358 | 1,358 | Staff costs (including internal tax) | 7,028 | 5,376 |
| Liquidation of reserve | 7,100 | 7,100 | Operating costs | 4,842 | 2,585 |
| National contributions | 22,451 | 22,451 | Capital expenditure on building | 11,686 | 11,685 |
| Special contribution from Germany | 4,460 | 4,460 | Other capital expenditure | 6,264 | 6,243 |
| Bank interest | 40 | 578 | Reserve | 6,730 | 6,730 |
| Internal tax | 961 | 1,104 | | | |
| Unpaid 1975 commitments, tax refunds and other income | 180 | 840 | | | |
| | | | | | |
| Income in excess of budget | 36,550 1,341 | 37,891 | Income in excess of budget Unspent provisions | 36,550 1,341 3,931 | 32,619 1,341 3,931 |
| TOTAL | 37,891 | 37,891 | | 37,891 | 37,891 |

CONTRIBUTIONS OF MEMBER STATES IN 1976

| MEMBER STATE | Scale of contribution % | DM |
|----------------|----------------------------|------------|
| DENMARK | 2,316 | 519.965 |
| GERMANY | 29,265 | 6.570.285 |
| FRANCE | 21,776 | 4.888.930 |
| ISRAEL | 0,827 | 185.670 |
| ITALY | 13,516 | 3.034.477 |
| NETHERLANDS | 5,371 | 1.205.843 |
| AUSTRIA | 2,252 | 505.597 |
| SWEDEN | 4,617 | 1.036.563 |
| SWITZERLAND | 3,426 | 769.171 |
| UNITED KINGDOM | 16,634 | 3.734.499 |
| TOTAL | 100,000 | 22.451.000 |

1

Introduction

Le premier Rapport Annuel du Laboratoire couvrait la période comprise entre la fondation du Laboratoire et la fin de l'année 1975; ce présent Rapport, le deuxième de la série, comprend une description des développements au cours de l'année 1976.

Au cours de cette année, la construction du Laboratoire a fait des progrès constants. Ses effectifs et le nombre de ses visiteurs s'est également accru, mais de façon limitée en raison du manque de locaux disponibles. Leur progression marquera un temps d'arrêt jusqu'à la fin de 1977 tant que le bâtiment définitif ne sera pas achevé.

Un certain nombre de nouvelles activités scientifiques ont été lancées; une description en est faite ci-après dans les chapitres appropriés. De nombreuses discussions ont également eu lieu dans le cadre du Comité Consultatif Scientifique et d'autres comités au sujet des possibilités futures de développement du Laboratoire après son installation dans ses locaux permanents en 1978.

2

Déroulement de la construction

2.1

Bien que les routes d'accès aient été construites et que le site ait été dégagé durant l'été de 1975 (entièrement à la charge de notre pays hôte, la République fédérale d'Allemagne), la construction à proprement parlé n'a démarré qu'au début du mois d'octobre 1975. Le site, au départ n'était qu'une épaisse forêt (Planche IA) mais l'hiver particulièrement clément de 1975/1976 a permis un avancement rapide de la construction (Planches IB et C). La cérémonie traditionnelle du bouquet, marquant l'achèvement de la toiture, s'est déroulée le 21 Octobre 1976; les travaux d'aménagements intérieurs se sont poursuivis depuis. L'état d'avancement des travaux était tel à la fin de l'année qu'on pouvait prévoir que le bâtiment pourrait recevoir ses premiers occupants avant la fin de 1977.

2.2

Le Plan général du Laboratoire est reproduit dans la Planche II. Au centre, se trouvent les trois bâtiments principaux, correspondant aux trois Divisions de recherche; Biologie Cellulaire, Structures et Instrumentation. Autour se situent l'Atelier Principal, l'Animalerie, la Bibliothèque, la Cantine et l'Administration. Il y a en tout six niveaux et l'entrée se trouve, en raison de la forte déclivité du terrain, au troisième niveau. La Planche III nous donne le plan d'un niveau type (4); dans chaque Division on trouve au centre un espace réservé aux services communs qui sont eux-mêmes entourés d'un couloir donnant accès aux laboratoires. La surface brute du bâtiment est d'environ 17,000 m²; la surface disponible est d'environ 11,000 m², soit 64% de la surface brute.

2.3 Au début de l'année, l'Administration a transféré ses services du Deutsches Krebsforschungszentrum à un bâtiment préfabriqué érigé sur le site du Laboratoire; elle restera là jusqu'à son installation définitive au premier niveau du bâtiment principal. Il est envisagé de transformer ensuite ce bâtiment préfabriqué en maison d'hôtes pour visiteurs, les disponibilités financières du Laboratoire ne permettant pas actuellement d'envisager la construction d'une maison d'hôtes permanente.

2.4 Dans l'intervalle, des travaux de construction et d'aménagement ont eu lieu dans les deux laboratoires de l'Antenne de Hambourg auprès du DESY: celui du synchrotron et celui de l'anneau de stockage. Il a été possible de recevoir à nouveau des visiteurs à partir de l'automne, après une période de fermeture nécessaire à un développement plus rapide de l'instrumentation. L'Antenne de Grenoble auprès de l'ILL, logée dans les locaux du Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble, n'avait besoin daucun bâtiment; les laboratoires ont été équipés au cours de l'année et ont pu recevoir des visiteurs à partir du mois d'octobre.

3 Le Personnel

Les effectifs ont continué à croître régulièrement durant l'année (voir Planche IV), sans grande possibilité ultérieure d'expansion dans le cadre des locaux mis généreusement à notre disposition par le Max-Planck-Institut für Kernphysik, le Deutsches Krebsforschungszentrum, l'Université de Heidelberg et le Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung.. A la fin de l'année, le Laboratoire comptait parmi ses membres des représentants des 10 Etats Membres, ainsi que quelques personnes en provenance d'états non membres. Plusieurs stagiaires-post-docteurs ont travaillé au Laboratoire ainsi qu'un nombre croissant de visiteurs. Le nom et l'origine de ces derniers figurent par ailleurs dans le rapport.

4 Politique de recherche du Laboratoire

4.1 L'esprit de la politique de recherche suivie par le Laboratoire a été examiné dans le précédent Rapport; il est donc inutile d'y revenir. En résumé, le but poursuivi est de mener à bien des recherches scientifiques au plus haut niveau, de susciter des activités difficiles à poursuivre dans le cadre des laboratoires nationaux et de fournir des services tendant à favoriser le développement de la biologie moléculaire en Europe.

4.2 Il y a deux divisions de recherche - une Division de Biologie Cellulaire et une Division des Structures Biologiques - mais il est évidemment impossible de fixer une limite précise entre les domaines qu'elles recouvrent; ceci s'applique tout particulièrement au domaine des membranes auquel s'intéressaient

à la fin de l'année, trois groupes de chercheurs. La troisième Division, celle de l'Instrumentation, doit être la plus importante du Laboratoire. Son développement a été, par la force des choses, beaucoup plus lent que celui des autres divisions, en raison de l'impossibilité dans laquelle on se trouvait, compte tenu de l'exiguité des locaux temporaires, de disposer de tous les équipements spéciaux nécessaires. Il y a enfin les deux Antennes conçues pour fournir aux biologistes de passage certains services spéciaux (faisceaux de rayons X à haute intensité et flux de neutrons); à la fin de l'année, les effectifs de ces deux antennes étaient presque complets.

4.3

Fin 1975, un nouveau développement important voit le jour: la décision de construire un laboratoire de sécurité d'une superficie globale de 700 m² destiné à fournir des facilités de travail dans le domaine de l'ADN recombinant, et ce dans des conditions de sécurité particulièrement sévères, conformes aux directives du NIH aux Etats-Unis et d'autres directives équivalentes à l'étude dans plusieurs pays européens. Les techniques de recombinaison de l'ADN constituent certainement l'un des développements actuels les plus importants en biologie et permettent de conduire à des progrès fondamentaux de notre connaissance de la génétique aussi bien des organismes supérieurs que des procaryotes simples et à des applications pratiques extrêmement rentables dans le domaine de l'agriculture, de la médecine et de l'industrie. Dès le départ, il s'est avéré évident qu'une partie de ces travaux pourrait comporter des risques potentiels pour la santé du public, s'ils n'étaient pas entourés des mêmes précautions que celles utilisées dans le domaine de la recherche médicale sur les agents pathogènes; bien que ces risques ne soient qu'hypothétiques, il a été jugé nécessaire, pour effectuer de telles recherches, de s'entourer de toutes les conditions de confinement adéquates jusqu'à ce que l'on puisse en faire une évaluation globale. Les travaux de recherche sur l'ADN recombinant ont déjà démarré aux Etats-Unis et plusieurs laboratoires européens s'y consacrent à présent. Bien qu'il y ait déjà (en fonctionnement ou en construction) un certain nombre de laboratoires de sécurité adaptés à ce type de recherche qui répondent à toutes les garanties nécessaires, il n'en existe cependant qu'un très petit nombre dans les pays européens et peu d'entre eux sont conçus pour abriter des travaux à très haut risque. Beaucoup de biologistes moléculaires s'engageant dans ce domaine n'ont pas accès à de tels laboratoires ou n'ont accès qu'à des laboratoires dont les conditions de sécurité ne sont pas prévues pour de très hauts risques. La décision de construire un tel laboratoire au LEBM a été prise à la demande de tels biologistes moléculaires en activité dans les Etats membres à la suite d'une recommandation pressante du Comité Consultatif Scientifique. Il est prévu de mettre ce laboratoire à la disposition des groupes de visiteurs ne pouvant jouir des facilités adéquates dans leur propre pays.

- 4.4 La décision de construire un laboratoire de sécurité, assumant essentiellement un rôle de service commun, a conduit à une révision importante de la politique de recherche du Laboratoire. La philosophie du Laboratoire a toujours été de dire qu'il n'est possible de rendre de bons services que dans les secteurs où le Laboratoire en tant que tel développe lui-même un important programme. En dehors de ces considérations, l'importance et les promesses sont telles dans le domaine de la recherche sur l'ADN recombinant - domaine encore inconnu lors de l'établissement des programmes de recherche du Laboratoire - que le Laboratoire se doit, dans son propre intérêt de promouvoir lui-même de telles recherches, tout en développant indépendamment les facilités d'accueil par les visiteurs indépendants.
- 4.5 A présent, il est donc prévu, avec l'assentiment du Comité Consultatif Scientifique, de consacrer une part substantielle des équipements de la Division de Biologie Cellulaire aux recherches portant sur l'ADN recombinant. Bien qu'il soit impossible, en raison de l'exiguité des locaux, de démarrer de tels travaux avant l'achèvement du bâtiment définitif, le recrutement de personnes compétentes dans ce domaine a débuté en 1976, et des discussions sont en cours avec un certain nombre de candidats extrêmement compétents.
- 4.6 La localisation du Laboratoire de sécurité figure sur la Planche II. La construction n'a démarré qu'à la fin de 1976 mais son achèvement est prévu à peu près en même temps que celle du Laboratoire principal.

5

Recherches scientifiques du Laboratoire

5.1

La plupart des projets de recherche en cours avaient déjà démarré en 1975; les progrès accomplis en 1976 sont décrits ci-après. Un certain nombre de nouveaux projets ont démarré en 1976; ils sont également décrits ci-dessous et comportent:

- dans la Division de Biologie Cellulaire
des travaux sur le transfert des protéines nouvellement synthétisées à travers des membranes.
- dans la Division des Structures Biologiques
des travaux sur la microscopie électronique des acides nucléiques
des travaux sur la structure et l'assemblage de virus filamentueux
et des travaux sur les facteurs d'elongation des polypeptides bactériens.
- dans la Division Instrumentation
la constitution du Groupe Informatique

5.2

Division de Biologie Cellulaire

5.2.1

Membranes virales (et autres)

Membres: K. Simons, H. Garoff, A. Helenius

Stagiaires post-docteurs: E. Fries, A. Ziemiecki

Assistants techniques: B. Holle*, K. Goldmann*, E. Kiko, H. Virta

Le groupe utilise le Virus de la Forêt Semliki comme système modèle de l'étude des membranes biologiques. Ce virus animal se compose d'un noyau sphérique, ou nucléocapside (composé de protéines et d'acide nucléique), qui s'assemble dans le cytoplasme de la cellule hôte et est entouré d'une membrane qui s'assemble lorsque la nucléocapside bourgeonne hors de la membrane plasmatische de la cellule hôte. Le virus pénètre apparemment dans sa cellule hôte par fusion de la membrane virale avec la membrane plasmique de la cellule hôte, selon un mécanisme qui n'est pas encore compris. Il est évident toutefois que la membrane de la cellule hôte est

* une partie de l'année

étroitement liée quant à sa structure à celle de la membrane virale, d'où l'importance de cette dernière en tant que système membranaire modèle. La connaissance actuelle de la structure du virus, à partir d'études biochimiques et d'études par microscopie électronique est résumée dans la Planche V et l'on a bon espoir de pouvoir déterminer directement la structure du virus au moyen de techniques de rayons x grâce à sa capacité de former des cristaux tridimensionnels.

La surface du virus est couverte de "pointes" traversant la membrane celles-ci sont en contact direct avec la nucléocapside. Elles se composent d'hydrates de carbone et de protéines; leur unité de base structurale est étudiée grâce à différentes techniques (pontage, anticorps, et dissolution au moyen de détergents); ils contiennent trois protéines E₁, E₂ et E₃ qui sont synthétisées en même temps que la protéine NC de la nucléocapside en un long polypeptide NC-E₃E₂-E₁ qui est ensuite clivé. De récentes expériences ont permis de montrer que les vésicules comportant des pointes orientées vers l'extérieur pouvaient se reconstituer à partir de leurs composants.

Le groupe vient de démarrer des travaux sur un autre système de protéines membranaires, la pénicillinase du *Bacillus licheniformis*. Cet enzyme se présente d'abord sous forme membranaire avant d'être sécrété sous forme soluble dans l'eau. Comment cette protéine traverse-t-elle la membrane bactérienne? Ce système constitue peut-être le modèle de la sécretion des protéines en général, et, se produisant dans les bactéries, peut-être envisagé au moyen de méthodes génétiques. Ce projet n'en est qu'à ses débuts, mais il a été démontré que la forme membranaire de cet enzyme comporte une "queue" hydrophobe supplémentaire composée de 60 résidus d'acides aminés. Cette queue est probablement clivée par un enzyme protéolytique au cours de la sécrétion.

De nouvelles méthodes spéciales ont été mises au point pour le traitement des protéines anormalement hydrophobes rencontrées dans les membranes. Citons, entre autres, une méthode permettant de distinguer les protéines hydrophobes des protéines hydrophiles appelée "charge shift electrophoresis", ainsi que des méthodes permettant de solubiliser des complexes de protéines hydrophobes.

5.2.2

Structure des chromosomes et régulation génétique

Membre: U. Plagens

Assistants techniques: A. d'Arcy*, H. Heinz*, P. Black*,
C. Francke* (à mi-temps)

Ce groupe travaille sur les chromosomes polytènes des insectes, contenant des milliers de brins d'ADN, pour étudier la structure des chromosomes et la régulation génétique. Les projets en cours comprennent: l'analyse des protéines et de l'ARN restant présents dans les chromosomes après leur incubation avec du sel - méthode qui permet de voir clairement la structure en bande des chromosomes; l'emploi de la technique d'immunofluorescence pour l'étude de la répartition des histones et de la polymérase d'ARN sensible à l'amantine sur les chromosomes; ainsi que la préparation, en nombre suffisant, d'échantillons de chromosomes orientés (contenant quelques 6,000 génomes) pour effectuer une étude par diffraction de neutrons auprès de l'Antenne de Grenoble. Toutes ces études ont pour but d'étudier la répartition d'autres composants importants du chromosome, en dehors de l'ADN, comme les histones, les protéines non-histones et l'ARN.

5.2.3

Les protéines non-histones

Membre: E. Jost

Stagiaires post-docteurs: R. W. Lennox*

Assistante technique : M. Klein*

Dans un domaine voisin de celui qui vient d'être décrit, ce groupe étudie la superstructure de l'ADN des chromosomes, le nombre et le rôle des protéines qui y sont contenues, ainsi que l'interaction de l'ADN et des protéines chromosomales. En collaboration avec P. R. Cook (Université d'Oxford) le groupe a caractérisé les protéines restant liées aux noyaux après traitement à fortes concentrations de sel et avec des détergents; ces noyaux présentent un comportement caractéristique d'un ADN intact, circulaire et organisé en super-hélice; l'étude d'une participation éventuelle des protéines dans le maintien de la superstructure de l'ADN est en cours. Un autre projet prévoit l'étude de l'arrangement des protéines dans les chromosomes en réassociant les protéines avec de l'ADN complexé à différents agents intercalants (fixés à différents endroits bien spécifiques des sillons de l'hélice d'ADN), et en notant les changements de liaison des différents protéines résultant de la présence de ces agents. Il existe des preuves indirectes permettant de dire que la plupart des sites de liaison des protéines non-histones se trouvent probablement sur la partie d'ADN associée aux histones.

5.2.4

Contrôle de la morphogénèse chez l'hydre

Membres: H. C. Schaller*, C. Grimmelikhuizen*

Etudiant: T. Schmidt

Assistante technique: K. Flick

L'hydre est un organisme multicellulaire simple. Elle est utilisée dans ce projet pour l'étude de la morphogénèse et du contrôle de la différentiation et des schémas de formation. Comme l'embryon des animaux supérieurs, elle possède deux centres d'organisation: la tête et le pied d'où partent, en direction opposée des gradients d'activation et d'inhibition. Le groupe a mis en évidence que ces gradients étaient dus à une distribution ordonnée d'au moins quatre substances actives dans la morphogénèse - un activateur et un inhibiteur de formation de la tête et un activateur et un inhibiteur de formation du pied. Le but de ces recherches est d'isoler puis de caractériser ces substances et d'expliquer comment leur interaction contrôle les schémas de formation.

Il a été mis en évidence que la molécule d'activation de la tête agit en tant que facteur de croissance non spécifique des 5 types de cellules composant l'hydre, et joue également un rôle dans la détermination du maintien de la non-différenciation des cellules interstitielles ou de leur différenciation en cellules nerveuses ou en nématocytes. Elle existe en général sous forme inactive lorsqu'elle est liée à la membrane mais peut être émise, dans certaines cas sous forme active de faible poids moléculaire, lorsque sa présence se révèle nécessaire pour provoquer la morphogénèse.

L'activateur de formation de la tête est présent dans l'hydre en quantité extrêmement limitée; c'est une molécule relativement simple, un peptide composé de moins de 10 acides aminés, mais sa présence est trop faible quantitativement pour qu'on puisse l'analyser chimiquement. Il existe cependant des activateurs similaires, possédant les mêmes propriétés chimiques et biologiques, dans d'autres organismes, comme l'anémone de mer et le cerveau de certains mammifères qui, tout en restant toujours très limités, sont tout de même présents en plus grande quantité. Des efforts sont entrepris pour produire des activateurs à partir de l'anémone de mer *Anthopleura elegantissima* et de lignées de cellules adéquates provenant de cerveaux de mammifères (en collaboration avec différents groupes extérieurs au LEBM). Si ces efforts sont couronnés de succès, on pourra envisager de déterminer la composition chimique et la structure de la molécule de cet activateur.

5.2.5 Organisation des neurones du système optique des insectes

Membres: N. J. Strausfeld, G. Geiger*

Assistant technique: M. Obermayer

Le système optique des insectes se prête bien techniquement à l'étude de l'organisation tridimensionnelle complexe des cellules nerveuses relayant et interprétant les signaux en provenance de l'œil. Il comporte des arrangements ordonnés de neurones disposés en colonnes entre-coupées de niveaux synaptiques plans. Immédiatement au dessous de cet œil composé, le premier niveau de ramifications rappelle la couche plexiforme externe des vertébrés; et comme son homologue, on trouve des différences structurales interspécifiques en particulier au niveau de l'organisation et des couches d'amacrines. A des niveaux plus profonds du système, l'organisation des neurones rappelle le cortex des mammifères.

En dehors de ces analogies, l'insecte convient parfaitement au développement de procédés permettant l'élucidation des principes d'organisation des neurones. Les méthodes actuellement disponibles comprennent l'imprégnation de masses de neurones sélectionnés; l'amélioration des techniques de marquage intracellulaire pour la microscopie électronique; et l'analyse structurale assistée par ordinateur.

Plusieurs procédures sont en cours de développement pour déterminer des rangs entiers de classes de cellules spécifiques et il est maintenant possible d'analyser la signification des tracés, les variations de forme et le principe des structures en couches du système de vision. Au moins une des conformations fonctionnelles intervenant dans le système de sensibilité aux mouvements de l'œil a pu être résolue grâce à la diffusion trans-synaptique de cobalt.

La reconstruction et la rotation des neurones s'est faite au Laboratoire de Biologie Moléculaire du MRC de Cambridge, à l'aide des systèmes graphiques de l'ordinateur; il en résulte une meilleure compréhension du principe général du tracé des neurones faisant partie du système de "sensibilité aux mouvements". L'installation du Groupe Informatique du LEBM, a vu se développer d'autres programmes d'analyse des structures.

5.2.6

Transfert de protéines nouvellement synthétisées au travers des membranes

Membre: B. Dobberstein*

Ce groupe, qui n'a démarré qu'en Décembre 1976, s'intéresse aux membranes biologiques qui tout en étant généralement étanches aux grosses molécules comme les protéines, laissent cependant passer un nombre important de protéines spécifiques qui vont après synthèse rejoindre leur lieu de destination et assumer leur fonction: comme, par exemple, les protéines sécrétées, certaines toxines bactériennes et végétales et certaines protéines mitochondrielles et chloroplastiques synthétisées dans le cytoplasme. Quel est le mécanisme de ces transferts ou de transferts équivalents à travers une barrière normalement étanche?

L'hypothèse récemment proposée pour expliquer ce phénomène est celle que l'on appelle "l'hypothèse signal". D'après elle, la protéine concernée est synthétisée accompagnée d'une extension amino-terminale (la "séquence signal") commune à toutes les protéines secrétées à l'état naissant. La "séquence signal" est un peptide hydrophobe spécialement prévu pour coordonner la liaison du ribosome (auquel est assemblée la protéine) à la membrane, et transférer la chaîne à l'état naissant à travers la membrane.

Le travail déjà effectué sur ces systèmes (dans le Laboratoire du Dr Blobel, à l'Université Rockefeller de New York) se poursuivra au LEBM. Du même que, d'autres recherches ont montré que la sous-unité d'un enzyme de chloroplaste (ribulose-1,5-carboxylase biphosphaté) faite sur des ribosomes libres dans le cytoplasme, est également synthétisée en tant que précurseur de poids moléculaire élevé puis traverse probablement la membrane du chloroplaste suivant un mécanisme semblable, pour se combiner ensuite à une sous-unité plus importante pour former la molécule enzymatique complète.

5.3 Division des Structures Biologiques5.3.1 Le cytochrome b des mitochondries de *Neurospora crassa*

Membre : H. Weiss

Stagiaires post-docteurs: B. Ziganke, E. Herz*

Assistants techniques: B. Juchs, A. Krebs

Les cellules eucaryotes contiennent des organites complexes appelées mitochondries essentiellement constituées d'assemblages de membranes. Sur ces membranes se trouvent un nombre important de protéines intervenant au niveau du système principal de production d'énergie de la cellule, le système de phosphorylation oxydative. On peut subdiviser les réactions impliquées en réactions d'oxydo-réduction produisant une énergie intermédiaire, et en réactions de synthèse de l'ATP, arrêtant l'énergie intermédiaire et la conservant sous forme d'ATP, composé riche en énergie.

Ce groupe a pour objectif d'isoler les composants des membranes qui catalysent les réactions d'oxydo-réduction et de comprendre la formation et le fonctionnement du système dans son ensemble par l'étude de leurs structures et de leurs interactions mutuelles.

Ce travail porte essentiellement sur l'étude du cytochrome b, protéine d'un poids moléculaire de 55,000 comportant deux sous-unités contenant chacune un groupe hème, ainsi que de ses complexes avec d'autres molécules du système comme le cytochrome c, le cytochrome c₁ et d'autres polypeptides sans groupe prosthétique. Il semble qu'un de ces complexes en cours d'étude, le complexe du cytochrome b₁,c₁,c(Fe-S) d'un poids moléculaire d'environ 200,000, contenant en outre un polypeptide comportant un groupe ferro-sulfureux et deux polypeptides sans groupe prosthétique, soit le plus petit composant membranaire capable d'être l'intermédiaire d'un transport d'électrons de l'ubiquinone réduite au cytochrome c. Les résultats obtenus indiquent que le cytochrome b est enfoui dans l'intérieur hydrophobe de la membrane, alors que le cytochrome c₁ semble se localiser entre une sous-unité du cytochrome b et le cytochrome c sur la face externe de la membrane et que l'un des polypeptides (d'un poids moléculaire de 14 000) réagit avec l'autre sous-unité de cytochrome b sur le face interne de la membrane. On espère pouvoir résoudre le puzzle complexe de la localisation des différents constituants de ce constituant de la membrane.

5.3.2

Microscopie électronique des acides nucléiques

Membre: H. Delius

Assistante technique: M-T. Sagne

Ce groupe, créé en février 1976, emploie la microscopie électronique pour étudier les acides nucléiques. La technique de "Kleinschmidt", qui consiste à répandre les molécules d'acide nucléique dans un film de cytochrome c et à l'observer au microscope électronique permet la visualisation directe et la détermination des chaînes d'acides nucléiques. Elle a trouvé de nombreuses applications comme, par exemple, la détermination du poids moléculaire d'ADN, d'ARN et de fragment d'ADN, la visualisation de la structure de chromosomes bactériens repliés, l'analyse de complexes entre l'ADN et les protéines liées à l'ADN, l'analyse des structures de réplication et des complexes de transcription, ainsi que la caractérisation des fragments de restriction (toutes ces applications proviennent des travaux antérieurs de Dr Delius).

Ce groupe a l'intention de perfectionner ces techniques et de les utiliser pour des travaux de collaboration. Ces travaux comportent actuellement une analyse des figures de dénaturation partielle d'ADN de virus pour situer un ADN riche en GC (avec G. Bornkamm et B. Flechenstein de Erlangen), une étude des séquences d'insertion exerçant une activité de promoteur ou d'anti-promoteur (avec J. Besemer de Köln), et une analyse de la transcription du DNA du bactériophage T5 par la polymérase du RNA de *E. coli* (avec D. Stüber et H. Bujard de Heidelberg).

5.3.3

Microscopie électronique à haute résolution

Membre: K. R. Leonard

Assistant technique: T. Arad*

Ce groupe a pour but d'obtenir, avec la plus grande résolution possible, à la fois par microscopie électronique à transmission conventionnelle (CTEM) et par microscopie électronique à transmission et à balayage (STEM), des informations structurales sur les macromolécules biologiques et sur les assemblages macromoléculaires. La limite actuelle de résolution de la plupart des spécimens biologiques (1.5-2.0 nm environ) est plusieurs fois supérieure à la limite théorique du microscope électronique en raison des dommages inhérents à la préparation des échantillons et des dégradations dus au faisceau d'électrons. Il est important de développer des moyens tendant à réduire ces effets.

Le groupe se sert d'un Phillips EM 400 CTEM dont l'installation s'est faite en mai 1976 équipé d'un platine goniométrique excentrique. Les projets prévoient une collaboration avec les différents groupes de LEBM K. Simons et A. Helenius (assemblage des protéines des membranes virales et reconstitution des vésicules), H. Weiss, et E. Jost - ainsi qu'avec des groupes extérieurs - L. N. Johnson (Departement de Zoologie d'Oxford, sur la phosphorylase b) et K. Reid (Departement de Biochimie d'Oxford, sur les protéines compléments).

L'installation du STEM a été décrite ailleurs dans le Rapport. Les travaux porté jusqu'à présent sur la recherche de conditions optima d'obtention d'images en champ sombre et en champ clair et sur l'évaluation des possibilités d'acroissement du contraste électronique. En ce qui concerne ce dernier point, des travaux préliminaires en collaboration avec le groupe du A.R.C. d'Oxford sur les Muscles d'Insectes et ceux de K. C. Holmes et W. Forstmann, de Heidelberg, ont permis de voir qu'il était possible d'obtenir de bonnes images à partie de minces échantillons pas ou très légèrement colorés (voir Planche VI).

D'autres projets comportent l'étude d'images à faible intensité, afin de réduire les dommages causés par le faisceau d'électron et la contamination des échantillons; la construction d'un évaporateur à vide très puissant afin de faciliter la préparation de films supports non contaminés; le développement de méthodes de basses températures et la construction d'un diffractomètre optique escamotable pour l'analyse des figures de diffraction de micrographies de structures périodiques.

5.3.4

Structure et assemblage des virus bactériens filamenteux

Membres: D. A. Marvin*, J. E. Ladner*

Assistants techniques: S. Fowler*, H. Siegrist*, H. Kabsch*(mi-temps)
et F. J. Marvin* (mi temps)

Ce groupe a été créé en mars 1976, et utilise le système des virus bactériens filamenteux comme modèle de l'assemblage de molécules biologiques complexes et plus particulièrement de l'interaction des protéines d'ADN. Les virus bactériens sont commodes car ils sont disponibles en grande quantité, facilement utilisables pour des manipulations génétiques, et se développent chez des hôtes bien précis. Les types filamenteux sont particulièrement intéressants à la fois pour leur cycle de vie inhabituel et pour la facilité relative avec laquelle on peut étudier les différentes étapes intermédiaires de ce cycle. Le virus, quant à lui (voir Planche VIII) est une nucléoprotéine en forme de bâtonnet, constituée d'un noyau

d'ADN entouré d'une enveloppe de plusieurs milliers de molécules de protéines disposées en spirale. L'assemblage débute par l'agrégation de l'ADN à l'intérieur de la cellule grâce à une protéine d'assemblage (qui n'est pas la protéine finale de l'enveloppe) et le placement des protéines de l'enveloppe dans la membrane de la cellule. Le virus est expulsé par la membrane de la cellule à ce moment là, la protéine d'assemblage est remplacée par la protéine de l'enveloppe.

Le groupe a pour objectif immédiat d'utiliser la technique de diffraction des rayons x pour déterminer les structures du complexe ADN/protéine d'assemblage, du complexe protéine de la membrane/protéine de l'enveloppe, et du virus entier. Le travail a porté essentiellement, jusqu'à présent, sur une tentative de résolution de l'image de diffraction du virus entier (voir Planche VII) par la méthode des atomes lourds et sur l'étude de la transition entre deux formes différentes du virus. Une collaboration s'est également instaurée avec R. Ladner du Groupe Informatique pour le développement de logiciel pour l'affichage et la manipulation de structures de modèles à l'aide de systèmes graphiques informatiques.

5.3.5

Facteurs d'elongation des polypeptides bactériens

Membre : R. Leberman*

Etudiant : W. H. Gast*

Ces études sont menées en collaboration avec les personnels suivants du Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung à Heidelberg

Personnel scientifique: W. Kabsch, G. G. Schulz, A. Wittinghofer

Etudiants: E. Acosta, R. Frank

Assistants techniques: R. Giovanelli, G. Helmig

Ce groupe, dont les activités au service du LEBM ont démarré en septembre 1976, a pour objectif d'étudier une phase particulière de la synthèse des protéines - l'elongation de la chaîne polypeptidique - au niveau atomique. A cet effet, différentes molécules composantes impliquées dans cette phase d'elongation, et leurs complexes sont cristallisés pour permettre une analyse aux rayons x. Plusieurs facteurs protéiques sont impliqués et l'un d'eux (EF-Tu) a maintenant été cristallisé ainsi qu'un de ses fragments importants qui en dérive. Les résultats des rayons x de ces deux cristaux sont en cours; des dérivés avec des atomes lourds ont été obtenus.

Une synthèse Fourier à faible résolution sera bientôt disponible.

Des recherches sont également en cours sur différents complexes dans le but d'une étude structurale. Ces derniers comprennent des complexes des deux facteurs protéiques EF-Tu et EF-Ts (de petits cristaux ont déjà été obtenus), et le complexe ternaire entre EF-Tu, GTP et tRNA aminoacyle. L'étude de la liaison de GDP par EF-Tu est également en cours.

Il y a eu récemment un accroissement de l'intérêt porté à ces systèmes en raison de la découverte du rôle qu'ils jouent dans d'autres processus cellulaires en dehors de celui qu'ils ont dans la biosynthèse des protéines (ces facteurs sont des sous-unités de la répliqueuse Q β et EF-Tu a été impliqué dans le contrôle de la synthèse de l'ARN dépendant de l'ADN chez des cellules non infectées).

5.4 Division de l'Instrumentation5.4.1 Développement du STEM

Membres: A. V Jones, J-C. Homo*, B. M. Unitt*

Comme mentionné dans le Rapport de l'an dernier le Microscope électronique à balayage en transmission est un nouveau type de microscope électronique où un faisceau très étroit d'électrons balaye le spécimen; il allie à un haut pouvoir de résolution des possibilités de réduction de la dégradation et de la contamination du spécimen tout en fournissant des images fortement contrastées même avec des échantillons non colorés. Plusieurs modes d'opération différents et plusieurs systèmes de détection sont possibles dont l'importance en recherche biologique doit encore être explorée.

La décision d'acquérir et donc de développer un STEM commercial, le HB5 de Vacuum Generators, a été prise en 1975 et l'instrument de base a été livré en mai 1976. Après une période d'essai initiale à l'aide de différents spécimens, le développement de l'instrument s'est concentré sur les deux aspects suivants:

(1) l'instrumentation et les procédures susceptibles de diminuer l'irradiation du faisceau d'électrons en fonctionnement dans des conditions normales. Ceci implique des possibilités d'enregistrement de l'image, afin que cette dernière puisse être examinée à loisir après lecture du faisceau et que puissent être comparées les images traitées et celles qui ne le sont pas.

(2) l'utilisation d'un système vidéo analogue de traitement pour améliorer les contrastes d'image d'échantillons non colorés par exemple. Deux sortes de traitements peuvent être employées - la modification électronique du signal à partir d'un système simple de détection (i.e. différentiation, accroissement du contraste d'un détail marginal), et la combinaison de signaux en provenance de plusieurs détecteurs afin d'amplifier le contraste, d'améliorer le rapport signal/bruit, etc.

En dehors de ces développements et d'autres développements instrumentaux, le STEM est utilisé dans le cadre de plusieurs projets biologiques, comme, par exemple, l'étude de coupes de muscles non colorés (en collaboration avec K. Leonard, LEBM; W. Forstmann, Université de Heidelberg et W. Hoffmann (MPI für Medizinische Forschung, Heidelberg); et d'ADN non coloré (en collaboration avec K. Leonard et H. Delius, LEBM).

5.4.2

Compteurs proportionnels sensibles à la position

Membre: A. Gabriel

Assistants techniques: J-M. Bois*, F. Dauvergne*

Ce groupe situé actuellement auprès de l'Antenne de Grenoble a continué le développement des compteurs proportionnels sensibles à la position qui pour de nombreuses applications possèdent des avantages importants sur les films photographiques pour la détection des rayons x. En particulier un compteur à 2 dimensions a été construit et installé à DESY comme part du programme de l'Antenne de Hambourg pour le développement de l'instrumentation en vue d'exploiter le flux de rayons x de haute intensité provenant du synchrotron de DESY dans des expériences avec des échantillons orientés de muscle, etc. qui donnent des figures de diffraction à deux dimensions. Le compteur a été installé et dans les tests préliminaires ses performances se sont révélées satisfaisantes. Par ailleurs, le compteur circulaire a été développé pour l'enregistrement de diffraction à petits angles de matériaux désordonnés. Des systèmes similaires conviennent également pour les applications à la diffraction des neutrons. Par ailleurs la collaboration avec d'autres laboratoires européens s'est poursuivie.

5.4.3

Le groupe informatique

Membres: R. Herzog*, C. Boulin*, F. Herzog* (mi-temps),
R. Ladner*, P. Taylor*

Ce groupe a été mis en place en février 1976 et sa première tâche a été de passer en revue les besoins initiaux de calcul du Laboratoire et d'acheter les mini-ordinateurs adéquats pour le programme interne. Deux ordinateurs NORD 10 ont été achetés et installés avec le matériel et le logiciel associés. En plus de la mise au point des plans pour l'installation d'un ordinateur similaire à l'Antenne de Grenoble et de l'étude préliminaire d'une coopération avec l'Association Max-Planck dont on espère qu'elle satisfera les besoins du Laboratoire pour des calculs à grande échelle, les 3 projets principaux suivants ont été mis en route:

5.4.3.2

Connexion du STEM avec le NORD 10 La nécessité d'assurer le stockage et le traitement des données du STEM par ordinateur a été décrite au paragraphe 5.4.1. Le but est d'assurer l'acquisition et l'affichage directe des images avec le stockage digital des images ce qui implique le stockage de 2048 x 2048 éléments d'images en 10 sec en moyenne. Les images provenant de différentes sources de signaux (par exemple par transmission, secondaires et rayons x) doivent être enregistrées simultanément. Au cours de 1976, le projet en était principalement au stade de la conception et la construction de matériel devait commencer au début de 1977.

5.4.3.3 Connexion des microdensitomètres à tambour pour les photographies de rayons x et de microscopie électronique à transmission Le but de ce développement est de convertir des images bidimensionnelles, qui peuvent être par exemple des diagrammes de diffraction de rayons x avec des images de microscopie électronique, en données digitales stockées qui peuvent être ensuite traitées ou examinées sous différentes formes. Les images sont "lues" par un microdensitomètre Optronix qui est interfacé à l'ordinateur en utilisant le système CAMAC. On a besoin de des dispositifs pour les deux Antennes, pour le groupe de diffraction des rayons x de D. A. Marvin et pour le groupe de neurobiologie de N. Strausfeld et un développement de logiciel important est impliqué.

5.4.3.4 Système graphique pour la visualisation des modèles moléculaires

Le but initial de ce projet est de fournir une installation de visualisation graphique sur ordinateur avec laquelle les modèles de structures moléculaires peuvent être affichés sous différentes formes, manipulés selon les nécessités et, si on le désire, être comparés avec les distributions de densité électronique déduites des analyses aux rayons x. Des installations de ce type sont déjà disponibles dans un certain nombre de laboratoires où les structures de macromolécules biologiques sont déterminées et il a été possible d'utiliser du logiciel déjà existant (aimablement fourni par Dr R Diamond, MRC, Laboratoire de Biologie Moléculaire de Cambridge). Il est prévu de poursuivre le développement du système afin qu'il puisse être utilisé par les différents groupes de la Division des Structures Biologiques (R Leberman, D Marvin). Il est cependant certain que des installations de ce genre trouveront des utilisations importantes dans d'autres domaines de recherche que l'analyse aux rayons x et on prévoit que le développement ultérieur sera d'une telle généralité qu'il pourra s'adapter au plus grand nombre possible d'applications.

5.5

L'antenne auprès du DESY à Hambourg

Responsable: K. C. Holmes* (à temps partiel)
 H. B. Stuhrmann*

(la liste des autres membres du personnel et des visiteurs est donnée par ailleurs)

5.5.1

La radiation du synchrotron a des propriétés tout à fait spéciales qui en font un outil unique pour la recherche sur la structure et la dynamique des systèmes biologiques. Une revue de ces propriétés spéciales a été faite dans le Rapport annuel de l'an dernier (Rapport Annuel de 1975, p. 26) et peuvent se résumer comme suit:

- a spectre continu de l'infra-rouge aux rayons x durs
- b haut degré de collimation
- c polarisation linéaire dans le plan de l'orbite, polarisation elliptique au-dessus et au-dessous
- d périodicité reproduisant celle du faisceau (pulsations très brèves, jusqu'à 100 psec.

L'antenne du LEBM utilise les rayons x dans l'intervalle de 3 à 0.01 Å et la longueur verticale du faisceau est de quelques millimètres seulement à la distance de la source où l'on opère (environ 30 m). Les flux de rayons x disponibles sont beaucoup plus intenses que ceux obtenus à partie de sources conventionnelles de rayons x.

5.5.2

Applications

Des travaux antérieurs au LEBM et ailleurs ont déjà clairement montré la valeur importante de la source du synchrotron pour les études de diffraction de cristaux tridimensionnels avec de grandes mailles unitaires (plus de 100 Å) et de fibres biologiques telles que les muscles. Jusqu'à présent peu de travaux ont été faits dans d'autres domaines mais il est évident que des gains importants d'intensité peuvent être atteints dans des expériences de diffraction des rayons x aux petits angles où une dispersion plus grande des longueurs d'onde peut être utilisée et un gain supplémentaire en intensité d'un facteur supérieur à deux peut être espéré; la technique sera donc un outil des plus utiles pour l'étude des processus de relaxation dans les systèmes biologiques utilisant les "stopped-flow", les sauts de température et de pression, la photolyse etc. Il y a également des possibilités importantes pour des méthodes spectroscopiques qui utilisent le spectre continu de la radiation du synchrotron, par exemple les structures fines étendues d'absorption des rayons x (EXAFS). Un autre domaine d'intérêt est l'utilisation de la périodicité du faisceau pour l'examen des figures de diffraction retardée de certains noyaux atomiques comme, par exemple le ⁵⁷Fe.

- 5.5.3 Développement de l'instrumentation
- 5.5.3.1 L'antenne possède deux laboratoires, l'un sur le synchrotron ("bunker 2") et l'autre sur l'anneau de stockage ("bunker 4"). Les installations présentes et en projet de ces laboratoires sont données dans les Planches IX et X.
- 5.5.3.2 En plus du banc d'optique pour la diffraction à petits angles existant au bunker 2, un nouveau banc d'optique (mis au point par G. Rosenbaum et construit dans les ateliers du LEBM à Heidelberg) est en cours d'installation dans le bunker 4; le prototype du bunker 2 sera remplacé par un nouveau banc d'optique en 1978. Des chambres à petits angles seront installées dans les deux bunkers d'ici à avril 1977 en une chambre spéciale pour la diffraction des muscles mise au point par le Dr H. E. Huxley (Cambridge) sera transférée de NINA (Daresbury, Royaume Uni) au bunker 4 à DESY au début de 1977. Un banc d'optique, pour l'utilisation avec une chambre à oscillation, construit dans les ateliers du LEBM à Heidelberg, sera installé prochainement dans le bunker 2. Enfin, il sera possible de réaliser des expériences d'EXAFS dans les deux bunkers d'ici la fin de l'été 1977. Les plans d'accroissement de ces installations ont été signalés aux membres de l'OEBM et aux autres biologistes intéressés.
- 5.5.3.3 Un certain nombre de développements d'équipements associés sont en cours. Ainsi un monochromateur à crystal de germanium a été installé dans le bunker 2 à la place du monochromateur de quartz initial. Il a triplé l'intensité du faisceau disponible en augmentant la largeur de bande (A. Harmsen et S. Rek). Les compteurs proportionnels sensibles à la position sont testés avec un ordinateur IN90 (Intertechnique); des développements supplémentaires sont actuellement entrepris dans ce domaine par A. Gabriel et J. Hendrix comprenant en particulier l'utilisation des compteurs circulaires pour la diffraction aux petits angles.
- 5.5.3.4 Recherches biologiques
- Une priorité importante a été donnée au cours de l'année à l'installation de l'instrumentation si bien que la quantité de recherches biologiques entreprises a été relativement restreinte et pendant une certaine période l'Antenne a été fermée aux visiteurs. Cependant les recherches sur la structure et les fonctions du muscle se sont poursuivies en collaboration avec les groupes du MPI für Medizinische Forschung à Heidelberg et R. Tregebar à Oxford. De plus, certains travaux ont été réalisés sur la structure du collagène en collaboration avec l'Antenne de Grenoble et avec T. Nemetschek (Heidelberg).

5.6

L'Antenne auprès de l'ILL à Grenoble

Responsable; A. Miller

(la liste des autres membres du personnel et des visiteurs est donnée par ailleurs)

5.6.1

En octobre 1976, il a été annoncé publiquement aux utilisateurs de neutrons de l'ILL que l'Antenne était ouverte aux visiteurs et, dès la fin de l'année, 7 groupes différents de chercheurs (en provenance de Belgique, France, Italie, Royaume-Uni et URSS) avaient utilisé les installations.

5.6.2

Le programme de recherche de l'Antenne sur place est centré sur les structures des fibres biologiques et en particulier le collagène des tissus connectifs (A. Miller et collaborateurs). Les projets en cours comprennent:

a l'examen de la relation entre la séquence d'amino-acides des molécules et leur auto-assemblage dans les longs fibriles du tissu connectif.

b la détermination de la structure unidimensionnelle du fibrile projeté sur son axe à une résolution sub-atomique.

c l'examen du mécanisme de minéralisation du tissu connectif au cours de développement de l'os.

d l'étude de l'assemblage tridimensionnel des molécules de collagène dans le fibrile.

e l'utilisation d'une chambre de diffraction des neutrons à très petits angles à l'ILL (distance de l'échantillon au détecteur 40 m) pour enregistrer des maximums d'espacement de diffraction du collagène de 5,000 Å, ce qui recouvre en partie la diffraction de la lumière visible.

f examen de la diffraction inélastique des neutrons et de la lumière par le collagène (en collaboration avec Dr J. W. White de l'ILL et ses collaborateurs) en vue de lier la structure microscopique et la dynamique du collagène aux propriétés mécaniques du tissu connectif.

5.6.3

Un autre projet a pour but l'investigation de la structure de l'une des protéines fibreuses du muscle: la myosine. Ce qui implique la détermination des séquences aminées de la portion en bâtonnet de cette molécule afin de permettre une analyse des interactions intermoléculaires.

Budget, dépenses et contributions financières

Le premier tableau, page suivante, résume le budget et les dépenses réelles de 1976. On peut noter les points suivants:

- a les dépenses de construction ont été importantes car l'essentiel des travaux de génie civil ont eu lieu au cours de l'année.
- b les dépenses renouvelables ont été plus faibles que prévues en raison du manque de locaux temporaire qui s'est traduit par un taux de développement plus faible que prévu.

Le second tableau donne la liste des contributions des Etats Membres pour 1976.

Résumé des recettes et des dépenses budgétisées et effectives au cours de l'exercice 1976

| Recettes | Budgét- | Réelles | Dépenses | Budgét- | Réelles |
|---|--------------|---------|---|--------------|---------|
| | isées kDM | kDM | | isées kDM | kDM |
| Report de 1975 | 1 538 | 1 538 | Frais de personnel (y compris l'impôt interne) | 7 028 | 5 376 |
| Liquidation de la réserve | 7 100 | 7 100 | Frais de fonctionnement | 4 842 | 2 585 |
| Contributions des nations | 22 451 | 22 451 | Immobilisations pour les bâtiments | 11 686 | 11 685 |
| Contribution spéciale de l'Allemagne | 4 460 | 4 460 | Autres immobilisations | 6 264 | 6 243 |
| Intérêts bancaires | 40 | 578 | Réserve | 6 730 | 6 730 |
| Impôts internes | 961 | 1 104 | | | |
| Engagements non réglés, remboursements de taxe et autres recettes | 180 | 840 | | | |
| | 36 550 | 37 891 | | 36 550 | 32 619 |
| Recettes en excédant | 1 341 | | Recettes en excédant | 1 341 | 1 341 |
| | | | Crédits non dépensés | | 3 931 |
| Total | 37 891 | 37 891 | | 37 891 | 37 891 |

CONTRIBUTIONS DES ETATS MEMBRES EN 1976

| ETAT MEMBRE | CONTRIBUTION | |
|-------------|--------------|------------|
| | % | DM |
| DANEMARK | 2,316 | 519.965 |
| ALLEMAGNE | 29,265 | 6.570.285 |
| FRANCE | 21,776 | 4.888.930 |
| ISRAEL | 0,827 | 185.670 |
| ITALIE | 13,516 | 3.034.477 |
| PAYS-BAS | 5,371 | 3.034.477 |
| AUTRICHE | 2,252 | 505.597 |
| SUEDE | 4,617 | 1.036.563 |
| SUISSE | 3,426 | 769.171 |
| ROYAUME UNI | 16,634 | 3.734.499 |
| TOTAL | 100,000 | 22.451.000 |

1

Einleitung

Der erste Jahresbericht des Laboratoriums umfaßte den Zeitraum von der Gründung bis Ende 1975. Der vorliegende zweite Bericht in dieser Reihe beschreibt die Entwicklung bis 1976.

Im Berichtsjahr hat der Neubau des Laboratoriumshauptgebäudes gute Fortschritte gemacht. Auch die Zahl der Mitarbeiter und Gastwissenschaftler ist gestiegen. Diese Entwicklung ist allerdings durch die beschränkten Unterbringungsmöglichkeiten, die sich bis zum Bezug des Neubaus Ende 1977 wohl nicht mehr ändern werden, stark gebremst worden. Zahlreiche neue wissenschaftliche Vorhaben sind in Angriff genommen worden; sie werden in den entsprechenden Abschnitten weiter unten beschrieben. Außerdem sind mit dem Beratenden Wissenschaftsausschuß und anderen Gremien viele Gespräche über die künftigen Möglichkeiten geführt worden, die sich eröffnen, sobald das Laboratorium 1978 seine endgültigen Räume bezogen hat.

2

Das Bauvorhaben

2.1

Obwohl im Sommer 1975 die Zufahrtsstraßen schon fertig waren und die Baustelle gerodet war (beides auf Kosten unseres Gastgeberlandes, der Bundesrepublik Deutschland), wurden die eigentlichen Bauarbeiten erst im Oktober 1975 aufgenommen. Ursprünglich war das Laboratoriumsgelände ein dichtes Waldgebiet gewesen (Abb. IA); dank des äußerst milden Winters 1975/76 konnten jedoch rasch Baufortschritte erzielt werden (Abb. IB und IC). Das traditionelle Richtfest wurde am 21. Oktober 1976 begangen; seitdem wird der Innenausbau durchgeführt. Ende des Jahres waren die Bauarbeiten so weit fortgeschritten, daß ein Einzug in den Neubau schon vor Ende 1977 durchaus möglich erschien.

2.2

Der allgemeine Lageplan des Gebäudes ist in Abb. II zu sehen. In der Mitte liegen die den drei Forschungsabteilungen zugeordneten Hauptblöcke: Zellbiologie, Strukturen und Geräte. Sie werden umgeben von der Hauptwerkstatt, dem Tierhaus, der Bibliothek, der Kantine und der Verwaltung. Insgesamt sind sechs Ebenen vorgesehen; wegen des steil abfallenden Geländes liegt der Haupteingang in der dritten Ebene. Den Grundriß einer typischen Ebene (4) zeigt Abb. III. In jeder Abteilung ist ein zentraler Bereich den gemeinsamen Einrichtungen vorbehalten; diese sind wiederum von einem Korridor umgeben, auf dessen anderer Seite die Laboratorien liegen. Die Bruttofläche des Gebäudes beträgt etwa 17 000 m² die Nettofläche rund 11 000 m², das sind 64% der Bruttofläche.

- 2.3 Anfang des Jahres ist die Verwaltung aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum in eine auf dem Laboratoriumsgelände errichtete Fertigbaracke umgezogen und bleibt dort, bis sie ihre endgültigen Räume auf Ebene 1 des Neubaus bezieht. Die Fertigbaracke soll später eventuell in ein provisorisches Gästehaus für Gastwissenschaftler umgebaut werden, da es uns wegen unserer Finanzlage vorläufig nicht möglich ist, an die Errichtung eines ständigen Gästehaus zu denken.
- 2.4 Inzwischen sind in der Außenstelle bei DESY in Hamburg Bauarbeiten und Einrichtung der beiden Laboratorien, einem am Synchrotron, dem anderen am Speicherring, abgeschlossen. Im Herbst konnten die Laboratorien wieder Gastwissenschaftlergruppen zur Verfügung gestellt werden, nachdem sie einige Zeit hatten geschlossen bleiben müssen, um die Geräteentwicklung zu beschleunigen. In der Außenstelle beim ILL in Grenoble waren keine Bauarbeiten notwendig, da die dortige Gruppe im Centre d'Etudes Nucléaires, Grenoble unterbracht ist. Allerdings wurden die Laboratorien im Lauf des Jahres ausgerüstet und stehen seit Oktober Gastwissenschaftlern zur Verfügung.

3 Dir Mitarbeiter

Die Mitarbeiterzahl ist im Berichtsjahr stetig angestiegen (siehe Abb. IV); angesichts der beschränkten gegenwärtigen Unterbringungsmöglichkeiten, die dankenswerterweise vom Max-Planck-Institut für Kernphysik, der Deutschen Krebsforschungszentrum, der Universität Heidelberg und dem Max-Planck-Institut für medizinische Forschung zur Verfügung gestellt werden, ist eine weitere Aufstockung kaum noch möglich. Ende des Jahres waren unter den Mitarbeitern des Laboratoriums alle zehn Mitgliedstaaten sowie einige Nicht-Mitgliedstaaten vertreten. Einige Stipendiaten mit Hochschulabschluß sowie eine steigende Zahl von Gastwissenschaftlern waren bereits im Laboratorium tätig. Name und Herkunft dieser Mitarbeiter finden sich an anderer Stelle im Bericht.

4 Die Forschungspolitik des Laboratoriums

- 4.1 Die Grundzüge der Forschungspolitik des Laboratoriums sind im letzten Jahresbericht beschrieben worden und brauchen deshalb hier nicht wiederholt zu werden. Es handelt sich kurz um folgende Aufgaben: Durchführung qualitativ hochwertiger wissenschaftlicher Forschungsaufgaben; Ausführung von Arbeiten, die in den Laboratorien der einzelnen Staaten schwer zu verwirklichen sind; Angebot von Leistungen zum Nutzen der Entwicklung der Molekularbiologie in ganz Europa.

- 4.2 Das Laboratorium enthält zwei Forschungsabteilungen: die Abteilung Zellbiologie und die Abteilung Biologische Strukturen. Natürlich läßt sich zwischen den beiden Zuständigkeitsbereichen dieser Abteilungen keine feste Grenze ziehen, ganz besonders nicht auf dem Gebiet der Membranforschung, auf dem Ende des Jahres schon drei Forschergruppen tätig waren. Die dritte Abteilung, die Abteilung Geräte, soll die größte Abteilung des Laboratoriums werden; ihr Aufbau ist jedoch zwangsläufig viel langsamer vor sich gegangen als die Entwicklung der anderen Abteilungen, da die meisten erforderlichen Spezialgeräte bei den provisorischen Unterbringungsmöglichkeiten des Laboratoriums zur Zeit nicht aufgestellt werden können. Es gibt außerdem zwei Außenstellen, die Gastbiologen besondere Einrichtungen zur Verfügung stellen sollen (stärkste Röntgenstrahlenquellen und höchste Neutronenflüsse). In diesen beiden Außenstellen hatte die Mitarbeiterzahl Ende des Jahres ziemlich genau die Planungszahlen erreicht.
- 4.3 Einen wichtigen Schritt in Neuland, stellte die Ende 1975 getroffene Entscheidung dar, ein sicheres Laboratorium mit insgesamt 700 m² Fläche zu errichten und dort Möglichkeiten zur Arbeit an rekombinierter DNS unter schärfsten Sicherheitsbedingungen nach den Richtlinien des amerikanischen National Institutes of Health und ähnlichen in den meisten europäischen Ländern entworfenen Richtlinien zu bieten. Verfahren zur Rekombination von DNS sind zweifellos eine der wichtigsten neueren Entwicklungen in der Biologie und bieten vielversprechende Ansätze zu einer grundlegenden Verbesserung unserer Kenntnisse der Genetik höherer Organismen ebenso wie einfacher Prokaryonten und dürften auch zu sehr nützlichen praktischen Anwendungen in Landwirtschaft, Medizin und Industrie führen. Allerdings war von Anfang an klar, daß einige dieser Arbeiten mit möglichen Risiken für die öffentliche Gesundheit verbunden sind, wenn sie nicht unter Bedingungen durchgeführt werden, die in der medizinischen Forschung an Pathogenen vorgeschrieben sind. Obwohl diese Risiken bislang nur als Hypothesen bestehen, müssen die Forschungsarbeiten doch unter ausreichenden Einschlußbedingungen durchgeführt werden, bevor man mehr über die Risiken sagen kann. Arbeiten an der Rekombination von DNS wurden zuerst in den Vereinigten Staaten in Angriff genommen. Mittlerweile betätigen sich allerdings auch viele europäische Laboratorien auf diesem Gebiet. Obwohl geeignete sichere Laboratorien in denen diese Forschung unter den entsprechenden Bedingungen durchgeführt werden kann, in europäischen Ländern entweder schon vorhanden oder im Bau sind, ist ihre Zahl doch noch relativ klein, und nur wenige kommen für Arbeiten in Frage die schärfste Sicherheitskehrungen erfordern. Viele Molekularbiologen, die sich jetzt allmählich auf diesem Gebiet betätigen, haben entweder keinen Zugang zu derartigen Laboratorien oder können nur in Anlagen arbeiten, die den schärfsten Sicherheitsbedingungen nicht genügen. Der

Entschluß, eine solche Einrichtung im EMBL zu schaffen, wurde auf Veranlassung der in den Mitgliedstaaten bereits tätigen Molekularbiologen und auf dringende Empfehlung des Beratenden Wissenschaftsausschusses hin getroffen. Die neue Anlage kann somit von Gastwissenschaftlergruppen benutzt werden, die im eigenen Land keinen Zugang zu ähnlichen Einrichtungen haben.

- 4.4 Der Entschluß, ein sicheres Laboratorium hauptsächlich als Serviceeinrichtung zu bauen, hat die forschungspolitischen Grundzüge des Laboratoriums erheblich verlagert. Von jeher hat das Laboratorium des Ansicht vertreten, es könne gute Dienstleistungen auf einem Gebiet nur zur Verfügung stellen, wenn es selbst ein umfassendes hauseigenes Programm auf demselben Gebiet verfolgte. Neben dieser Überlegung spielen aber die überragende Bedeutung und die Aussichten der Forschung auf dem Gebiet der DNS-Rekombination, einem Gebiet, das beim ersten Entwurf der grundlegenden Forschungspläne des Laboratoriums noch gar nicht bestanden hatte, eine entscheidende Rolle, so daß die Betätigung auf diesem Gebiet für das Laboratorium auch aus eigenen Gründen, unabhängig von der Notwendigkeit, eine Serviceeinrichtung für Gastwissenschaftler zu schaffen, unumgänglich ist.
- 4.5 In Übereinstimmung mit dem Beratenden Wissenschaftsausschuß soll nunmehr ein wesentlicher Teil der Anlagen der Abteilung Zellbiologie für die Forschung an der DNS-Rekombination zur Verfügung gestellt werden. Obwohl aus Platzmangel diese Tätigkeit nicht begonnen werden kann, ehe der Neubau des Laboratoriums bezugsfertig ist, wurde schon im Lauf des Jahres 1976 aktiv nach guten Mitarbeitern auf diesem Gebiet gesucht; mit einigen äußerst qualifizierten Bewerbern wurden Gespräche geführt.
- 4.6 Die Lage des sicheren Laboratoriums geht aus Abb. II hervor. Mit den eigentlichen Bauarbeiten war bis Ende 1976 noch nicht begonnen worden. Es ist jedoch damit zu rechnen, daß die Anlage etwa gleichzeitig mit dem Hauptgebäude des Laboratoriums fertig werden wird.

5 Die wissenschaftliche Forschung im Laboratorium

5.1 Die meisten jetzigen Forschungsvorhaben wurden schon 1975 begonnen; ihre weitere Entwicklung 1976 wird weiter unten beschrieben. Eine Reihe neuer Projekte wurde 1976 begonnen; auch sie werden nachstehend beschrieben. Sie umfassen folgende Gebiete:

- In der Abteilung Zellbiologie:

Forschung über den Transport neu gebildeter Proteine durch Membranen

- In der Abteilung Biologische Strukturen:

Forschung über die Elektronenmikroskopie von Nukleinsäuren
Erforschung der Struktur und Zusammensetzung von Fadenviren
sowie Untersuchung der Bakterien-Polypeptid-Verlängerungsfaktoren

- In der Abteilung Geräte:

Aufbau der Gruppe Elektronenrechner.

5.2 Abteilung Zellbiologie5.2.1 Virusmembranen und andere Membranen

Mitglieder: K. Simons, H. Garoff, A. Helenius

Stipendiaten mit Hochschulabschluß: E. Fries, A. Ziemiecki

Technische Assistenten: B. Holle*, K. Goldmann*, E. Kiko, H. Virta

Diese Gruppe arbeitet am Semliki-Forest-Virus als Modellsystem zur Untersuchung biologischer Membranen. Dieses tierische Virus besteht aus einem kugelförmigen Kern, dem sogenannten Nukleokapsid (aus Eiweiß und Nukleinsäure), der im Zytoplasma der Wirtszelle gebildet wird und ist von einer Membran umgeben, die entsteht, wenn das Nukleokapsid aus der Plasmamembran der Wirtszelle austreibt. Das Virus dringt offenbar durch eine Verschmelzung der Virusmembran mit der Wirtszellenmembran in seine Wirtszelle ein; dieser Mechanismus ist jedoch noch nicht bekannt. Auf jeden Fall muß die Membran der Wirtszelle in ihrer Struktur eng mit derjenigen der Virusmembran verwandt sein; deswegen eignet sich die Virusmembran hervorragend als Modellmembransystem. Die gegenwärtige Auffassung von der Struktur des Virus auf Grund biochemischer und elektronenmikroskopischer Untersuchungen ist schematisch in Abb. V

* Nur ein Teil des Jahres

dargestellt. Es besteht Aussicht, die Struktur des Virus mit Hilfe von Röntgenstrahlen direkt zu bestimmen, da dieser Virus dreidimensionale Kristalle bilden kann.

Die Virusoberfläche ist mit sogenannten "Spitzen" bedeckt, die die Membran durchdringen und mit dem Nukleokapsid direkt in Verbindung stehen. Sie bestehen aus Kohlehydrat und Eiweiß, und die Struktur ihrer Untereinheiten wird mit Hilfe verschiedener Verfahren untersucht (Vernetzung, Antikörper und Solubilisierung in Detergentien). Sie enthalten die drei Proteine, E_1 , E_2 und E_3 , und diese Proteine werden zusammen mit dem Nukleokapsidprotein NC als ein langes Polypeptid NC- $E_3E_2-E_1$ synthetisiert, das im Anschluß daran gespalten wird. Vor kurzem durchgeführte Versuche haben bewiesen, daß Vesikel mit nach außen gerichteten Spitzen aus diesen Bestandteilen neu gebildet werden können.

Die Gruppe hat vor kurzem die Arbeit an einem anderen Membranproteinsystem aufgenommen, der Penicillinase aus dem *Bacillus licheniformis*. Dieses Enzym liegt in einer an eine Membran gebundenen Form vor, einem Vorläufer der abgeschiedenen, wasserlöslichen Form. Wie wird das Protein durch die Bakterienmembran transportiert? Dieses System kann als Modell für die Proteinsekretion im allgemeinen dienen; da es in Bakterien vorliegt, können auch genetische Methoden in Ansatz gebracht werden. Das Projekt befindet sich noch in den Anfangsstadien; es ist aber schon nachgewiesen worden, daß die membrangebundene Enzymform offenbar einen zusätzlichen hydrophoben "Schwanz" von etwa 60 Aminosäureresten aufweist. Dieser Schwanz wird wahrscheinlich bei der Sekretion durch ein proteolytisches Enzym gespalten.

Zur Arbeit an den im Membranen auftretenden ungewöhnlich stark hydrophoben Proteinen sind besondere Techniken entwickelt worden. Hierzu gehörten die Ladungsverlagerungs-Elektrophorese, ein Verfahren zur Unterscheidung zwischen hydrophoben und hydrophilen Proteinen, und Methoden, hydrophobe Proteinkomplexe löslich zu machen.

5.2.2

Chromosomenstruktur und Genregulierung

Mitglied: U. Plagens

Technische Assistenten: A. d'Arcy*, H. Heinz*, P. Black*, C. Francke* (teilweise)

Diese Gruppe arbeitet an den polytären Chromosomen von Insekten mit tausenden von parallelen DNS-Strängen, um daran Chromosomenstruktur und Genregulierung zu untersuchen. Zu den zur Zeit laufenden Vorhaben gehören die Analyse der in den Chromosomen nach Inkubation mit Salz verbliebenen Proteine und RNS; bei dieser Behandlung bleiben die Chromosomen mit

einer deutlichen Bandenstruktur übrig. Die Anwendung der Immunfluoreszenztechnik zur Untersuchung der Verteilung von Histonen und amanitinempfindlicher RNS-Polymerase an Chromosomen sowie die Herstellung gerichteter Chromosomenproben (mit etwa 6000 Genomen), die für eine geplante Neutronenbeugungsstudie in der Außenstelle Grenoble ausreichen, sind weitere Aufgaben. Alle diese Arbeiten verfolgen das Ziel, die Verteilung wichtiger Bestandteile (außer der DNS selbst) im Chromosom zu untersuchen, also beispielsweise der Histone, der nicht-histon Proteine und der RNS.

5.2.3 Histonfremde Proteine

Mitglied: E. Jost

Stipendiat mit Hochschulabschluß: R. W. Lennox*

Technischer Assistent: M. Klein*

In einem mit dem eben beschriebenen Vorhaben eng zusammenhängenden Forschungsprojekt untersucht diese Gruppe die Suprastruktur der DNS in Chromosomen, die Anzahl und Funktion der ebenfalls darin enthaltenen Proteine sowie die Wechselwirkung zwischen der DNS und den Chromosomenproteinen. In Zusammenarbeit mit P. R. Cook (Universität Oxford) sind bereits die Proteine charakterisiert worden, die nach der Behandlung mit starken Salzkonzentrationen und Detergentien an die Kerne gebunden bleiben. Diese Kerne zeigen Verhaltensmerkmale von unversehrter, kreisförmiger, in Superwendeln angeordneter DNS. Die mögliche Beteiligung der Proteine an der Erhaltung der Suprastruktur der DNS wird untersucht. Ein weiteres Projekt befaßt sich mit der Untersuchung der Proteinanordnung in Chromosomen durch Umgruppierung der Proteine mit DNS, die mit Hilfe verschiedener dazwischengelagerter Substanzen (die sich in Rillen der DNS-Helix an verschiedenen spezifischen Orten anheften) zu Komplexen umgeformt wurde. Anschließend werden die Veränderungen in der Bindung verschiedener Proteine geprüft, die sich aus der Anwesenheit dieser Wirkstoffe ergeben. Es gibt indirekte Beweise dafür, daß die meisten Bindungsstellen für nicht-histon Proteine an dem Teil der DNS liegen, der mit Histonen verbunden ist.

5.2.4

Steuerung der Morphogenese bei der Hydra

Mitglieder: H. C. Schaller, C. Grimmelikhuizen*

Student: T. Schmidt

Technischer Assistent: K. Flick

Die Hydra ist ein einfacher mehrzelliger Organismus und dient in diesem Vorhaben zu Untersuchungen der Morphogenese und der Steuerung von Differenzierung und Strukturbildung. Wie der Embryo eines höheren Tiers hat auch die Hydra zwei Organisationszentren, den Kopf und den Fuß, und aus jedem entwickeln sich Aktivierungs- und Hemmgradienten zur jeweils anderen Seite. Die Gruppe hat nachweisen können, daß diese Gradienten aus abgestuften Verteilungen von mindestens vier morphogenetisch aktiven Substanzen bestehen; einer Aktivierungs- und einer Hemmsubstanz für die Kopfbildung sowie einer Aktivierungs- und einer Hemmsubstanz für die Fußbildung. Die Forschungsarbeiten sollen der Abtrennung und Charakterisierung dieser Substanzen sowie dem Nachweis dienen, wie die Wechselwirkung dieser Substanzen die Strukturbildung steuert.

Es ist nachgewiesen, daß das Kopfaktivierungsmolekül als nichtspezifischer Wachstumsfaktor für alle fünf Zellarten dient, aus denen die Hydra besteht und daneben eine Rolle bei der Bestimmung spielt, ob nicht festgelegte Zwischenzellen als solche verbleiben oder zu Nervenzellen oder Nematozyten differenzieren. Normalerweise liegt das Molekül als inaktive, strukturgebundene Form vor, aber unter besonderen Bedingungen, bei denen es zur Auslösung der Morphogenese notwendig ist, wird es auch in einer aktiven Form mit niedrigem Molekulargewicht abgegeben.

Der Kopfaktivator liegt bei der Hydra in äußerst geringen Mengen vor. Obwohl es sich um ein verhältnismäßig einfaches Molekül, ein Peptid handelt, das wahrscheinlich aus weniger als zehn Aminosäureresten besteht, ist die vorliegende Menge viel zu klein, als daß sie chemisch analysiert werden könnte. Allerdings gibt es ähnliche Aktivatoren mit denselben biologischen und chemischen Eigenschaften bei anderen Organismen, z.B. Seeanemonen und Säugetierzhirnen, in größeren, jedoch immer noch sehr kleinen Mengen. Es werden zur Zeit Versuche unternommen, Aktivatoren aus der Seeanemone, *Anthopleura elegantissima*, und aus geeigneten Zelllinien zu produzieren, die aus dem Säugetiergehirn entwickelt worden sind (in Zusammenarbeit mit verschiedenen Gruppen außerhalb des EMBL). Wenn diese Bemühungen Erfolg haben, bietet sich damit ein Weg zur Bestimmung der chemischen Zusammensetzung und Struktur des Aktivierungsmoleküls an.

5.2.5 Neuronenanordnungen, die das Sehvermögen bei Insekten vermitteln

Mitglieder: N. J. Strausfeld, G. Geiger*

Gastwissenschaftler: J. Kien

Technischer Assistent: M. Obermayer

Der Sehapparat von Insekten ist technisch zur Untersuchung der komplexen dreidimensionalen Anordnung von Nervenzellen gut geeignet, die vom Auge kommenden Signale weiterleitet und interpretiert. Sie enthält regelmäßige Anordnungen von Zylinderneuronen, die von ebenen Synapsenschichten geschnitten werden. Direkt unterhalb des Facettenauges erinnert die erste Schaltungsebene an ihr Analogon bei den Wirbeltieren, die äußere netzgeflechtartige Schicht. Wie in ihrem Gegenstück, so finden sich auch hier Strukturunterschiede bei den jeweiligen Arten vor allen Dingen in der Anordnung und der Schicht von amakrinen Zellen. Auf tieferen Ebenen des Systems erinnert die Neuronenanordnung an die Säugetercortex.

Abgesehen von diesen Analogien eignet sich das Insekt auch zur Entwicklung von Verfahren, mit deren Hilfe grundlegende Prinzipien der Neuronenanordnung geklärt werden können. Die heute schon vorhandenen Verfahren schließen die Massenimprägnierung ausgewählter Neuronen, die Verbesserung intrazellulärer Markierungsverfahren für die Elektronenmikroskopie und die rechnergestützte Strukturanalyse ein.

Einige Verfahren werden zur Auflösung vollständiger Anordnungen bestimmter Zellklassen entwickelt. Es ist heute möglich, die Bedeutung bestimmter Anordnungen, Formvariationen sowie die Prinzipien der Schichtstrukturen innerhalb des Gesichtsapparats zu analysieren. Mindestens eine funktionelle Anordnung innerhalb des bewegungsempfindlichen Systems im Auge lässt sich mit Hilfe der Diffusion von Kobalt durch die Synapse vollständig auflösen.

Mit Hilfe der computergraphischen Einrichtungen im MRC Laboratorium für Molekularbiologie in Cambridge sind Rekonstruktionen und Rotationen von Neuronen gelungen. Damit ist die Kenntnis der allgemeinen Grundsätze der Aufzeichnung durch Neuronen, die einen Teil der bewegungsempfindlichen Schaltkreise darstellen, verbessert worden. Mit dem Aufbau der EMBL- Gruppe Elektronenrechner werden Programme zur weiteren Strukturanalyse entwickelt.

Die Entwicklung von Präparierungsverfahren ebenso wie graphischen Rekonstruktionen eignet sich hoffentlich auch für andere "kristalline" Zellanordnungen in anderen Tier-Ordnungen.

5.2.6

Transport neugebildeter Proteine durch Membranen

Mitglied: B. Dobberstein*

Diese Gruppe, die ihre Tätigkeit erst im Dezember 1976 aufgenommen hat, geht bei ihrer Arbeit von der Tatsache aus, daß biologische Membranen im allgemeinen zwar für große Moleküle, wie z.B. Proteine, undurchlässig sind, daß aber dennoch spezifische Proteine während oder nach ihrer Bildung in großer Zahl Membranen durchdringen müssen, um ihren Bestimmungsort zu erreichen und ihre Funktion ausführen zu können. Beispiele dafür sind Sekretionsproteine, einige bakterielle und pflanzliche Toxine sowie bestimmte Mitochondrien- und Chloroplastproteine, die im Cytoplasma gebildet werden. Welcher Mechanismus liegt diesen und ähnlichen Transporten durch eine normalerweise undurchdringliche Schranke zu Grunde?

Eine vor kurzem als Grund für diese Erscheinungen aufgestellte Hypothese ist die sogenannte Signalhypothese. Demnach wird das betreffende Protein mit einem Peptidstück am Aminoende ("Signal sequenz") gebildet, das im Entstehen begriffenen Sekretionsproteine aufweisen. Dieses "Signalpeptid" ist ein hydrophobes Peptid, das besonders zur koordinierten Bindung des Ribosoms, (an dem das Protein gebildet wird), an die Membran geeignet ist und zum Transport der entstehenden Kette durch die Membran dient.

Frühere Arbeiten an diesen Systemen (im Laboratorium von Dr Blobel an der Rockefeller-Universität, New York) werden im EMBL ebenso weiter verfolgt wie bestimmte Beobachtungen, nach denen die kleine Untereinheit eines Chloroplastenzym (Ribulose-1,5-Biphosphat Carboxylase), die an freien Ribosomen im Cytoplasma entsteht, ebenfalls als Vorläufer mit höherem Molekulargewicht gebildet wird, wahrscheinlich durch einen ähnlichen Mechanismus die Chloroplastmembran durchdringt und im Anschluß daran mit der größeren Untereinheit zur Bildung des vollständigen Enzymmoleküls kombiniert wird.

5.3 Abteilung Biologische Strukturen5.3.1 Cytochrom b aus den Mitochondrien der *Neurospora crassa*

Mitglied: H. Weiss

Stipendiaten mit Hochschulabschluß: B. Ziganke*, E. Herz

Gastwissenschaftler: K. Müller

Technische Assistenten: B. Juchs, A. Krebs

Eukaryontenzellen enthalten komplizierte Organellen, die sogenannten Mitochondrien, die im wesentlichen aus Membrananordnungen bestehen. An diesen Membranen befinden sich zahlreiche Proteine, die das wichtigste energieproduzierende Zellsystem, die oxidative Phosphorylierung, katalysieren. Die hier ablaufenden Reaktionen kann man in Oxidations-Reduktions-Reaktionen, die Energiezwischenstufen bilden, und in ATP-bildende Reaktionen unterteilen, die diese Energiezwischenstufen einfangen und in Form der energiehaltigen Verbindung ATP speichern. Aufgabe der Arbeitsgruppe ist es, diejenigen Membranbestandteile abzutrennen, die Oxidations-Reduktions-Reaktionen katalysieren und durch Untersuchung ihrer Strukturen und Wechselwirkungen Kenntnisse in der Zusammensetzung und Funktionsweise des ganzen Systems zu entwickeln.

Die Arbeiten konzentrieren sich auf Cytochrom b, ein Protein mit dem Molekulargewicht 55 000, das aus zwei Untereinheiten mit je einer Häm-Gruppe besteht, und die Komplexe, die es mit anderen Molekülen dieses Systems bildet, z.B. Cytochrom c, Cytochrom c_1 und andere Polypeptide ohne prosthetische Gruppen. Ein solcher untersuchter Komplex, der Cytochrom- $b_1c_1c(\text{Fe-S})$ -Komplex mit einem Molekulargewicht von etwa 200 000, der zusätzlich ein Polypeptid mit einer Eisenschwefelgruppe sowie zwei Polypeptide ohne prosthetische Gruppen enthält, scheint die kleinste Membrankomponente zu sein, die den Elektronentransport von reduziertem Ubichinon zum Cytochrom c vermitteln kann. Die bisher erzielten Ergebnisse lassen darauf schließen, daß Cytochrom b im hydrophoben Membraninnern eingebettet ist, während Cytochrom c_1 offenbar zwischen einer Cytochrom-b-Untereinheit und Cytochrom c außen an der Membran sitzt. Eines der Polypeptide (mit dem Molekulargewicht 14 000) scheint mit der anderen Cytochrom-b-Untereinheit an der Innenseite der Membran zu reagieren. Das Rätsel der Lokalisierung aller Bestandteile dieser Membrankomponente kann hoffentlich gelöst werden.

5.3.2 Elektronenmikroskopie von Nukleinsäuren

Mitglied: H. Delius*

Technischer Assistent: M-T. Sagne*

Diese erst im Februar 1976 gegründete Gruppe benutzt die Elektronenmikroskopie zur Untersuchung von Nukleinsäuren. Die sogenannte Kleinschmidt'sche Technik, bei der die Nuklein-säuremoleküle auf einem Oberflächenfilm aus Cytochrom c aus-gebreitet und dann mit dem Elektronenmikroskop beobachtet werden, ermöglicht die direkte Darstellung und Ländenbestimmung von Nukleinsäuren. Dieses Verfahren hat zahlreiche Anwendungszwecke gefunden, z.B. die bestimmung des Molekulargewichts von DNS, RNS und DNS-Fragmenten, die Darstellung der Struktur gefalteter Bakterienchromosomen, die Analyse von Komplexen aus DNS und DNS-bindenden Proteinen, die Analyse der replikativen Strukturen und der Transkriptionskomplexe sowie die Charakterisierung von Restriktionsfragmenten (alles aus früheren Arbeiten von Dr. Delius).

Die Gruppe will diese Techniken weiterentwickeln und in Gemein-schaftsprojekten anwenden. Zu diesen Vorhaben gehören vorläufig eine Analyse der partiellen Denaturierungsstrukturen von Virus-DNS zur Feststellung wiederholt auftretender DNS mit hohem GC Gehalt (mit G. Bornkamm und B. Fleckenstein in Erlangen), eine Untersuchung eingefügter Sequenzen mit Promoter- oder Antipromoter-Aktivität (mit J. Besemer in Köln) und eine Analyse der Transkription von T5-Bakteriophagen-DNS mit Hilfe der RNS-Polymerase von *E. coli* (mit D. Stüber und H. Bujard in Heidelberg).

5.3.3 Hochauflösende Elektronenmikroskopie

Mitglied: K. R. Leonard

Technischer Assistent: T. Arad*

Diese Gruppe möchte sowohl mit der herkömmlichen Durchstrahlungs-elektronenmikroskopie als auch mit Hilfe der Durchstrahlungs-Rasterelektronenmikroskopie Strukturangaben über biologische Makromoleküle und makromolekulare Anordnungen mit höchstmöglicher Auflösung erzielen. Die gegenwärtige Auflösungsgrenze bei die meisten biologischen Materialien (ca. 1,5-2,0 nm) liegt um ein Mehrfaches höher als die theoretische obere Grenze für das Elektronenmikroskop selbst, weil sich Probenpräparierung und Schwächung des Elektronenstrahls nachteilig bemerkbar machen. Die Entwicklung von Mitteln zur Verringerung dieser Einflüsse ist wichtig.

Die Gruppe arbeitet mit einem Durchstrahlungselektronenmikroskop Phillips EM 400, das im Mai 1976 aufgestellt und mit einer euzentrischen Goniometerstufe versehen wurde. Die Projekte umfassen die Zusammenarbeit mit verschiedenen anderen Gruppen

des EMBL: K. Simons und A. Helenius (Virusmembranproteinaggregate und neu gebildete Vesikel), H. Weiss und E. Jost sowie mit auswärtigen Gruppen, L. N. Johnson (Zoologie-Department in Oxford, über Phosphorylase b) und K. Reid (Biochemie-Department in Oxford, über Komplementproteine).

Die Aufstellung des Durchstrahlungs-Rasterelektronenmikroskops ist an anderer Stelle in diesem Bericht beschrieben. Die bisher durchgeführten Arbeiten konzentrieren sich auf die Herstellung optimaler Abbildungsverhältnisse in Hellfeld und im Dunkelfeld und auf die Prüfung der Möglichkeiten zur elektronischen Kontrastverstärkung. Im letzteren Zusammenhang haben erste Arbeiten gemeinsam mit der ARC-Insektenmuskelgruppe in Oxford und den Gruppen von K. C. Holmes und W. Forstmann in Heidelberg gezeigt, daß mit Hilfe schwach eingefärbter oder ungefärbter Dünnschnitte gute Bilder zu erzielen sind (siehe Abb. VI).

Weitere Projekte umfassen die Untersuchung der Abbildung "mit niedriger Dosis" zur Verringerung von Elektronenstrahlschäden und Kontamination des Untersuchungsgegenstandes, die Errichtung eines Ultrahochvakuumverdampfers zur besseren Herstellung kontaminationsfreier Trägerschichten, die Entwicklung von Tieftemperaturverfahren sowie den Bau eines gefalteten optischen Diffraktometers zur Analyse von Beugungsmustern an Hand von Schliffbildern periodischer Strukturen.

5.3.4

Struktur und Zusammensetzung von Fadenbakterienviren

Mitglieder: D. A. Marvin*, J. E. Ladner*

Technische Assistenten: S. Fowler*, H. Siegrist*, H. Kabsch* (teilweise), F. J. Marvin* (teilweise)

Diese Gruppe wurde im März 1976 gegründet und benutzt das Fadenbakterienvirussystem als Modell für den Aufbau komplexer biologischer Molekülanoordnungen, genauer gesagt, die Wechselwirkung zwischen DNS und Protein. Bakterienviren eignen sich gut für diesen Zweck, weil sie in großer Menge zur Verfügung stehen, ohne weiteres zur Genchirurgie verwendet werden können und in einem genau definierten Wirt heranwachsen. Die fadenförmigen Arten sind sowohl wegen ihrer ungewöhnlichen Lebenszyklen, als auch wegen der verhältnismäßig leichten Untersuchungsmöglichkeiten interessant, die sich für verschiedene Zwischenstadien in diesen Lebenszyklen anbieten. Das Virus selbst (siehe Abb. VIII) ist ein stäbchenförmiges Nukleoprotein aus einem DNS-Kern, der von einer Hülle aus mehreren tausend schraubenförmig angeordneten Protein-molekülen umgeben ist. Der Aufbau fängt damit an, daß die DNS durch ein Aufbauprotein (nicht das endgültige Hüllprotein) in die Zelle gepackt und das Hüllprotein in die Zellmembran eingesetzt wird. Das Virus durchdringt die Zellmembran; dabei wird das Aufbauprotein durch das Hüllprotein verdrängt.

Das erste Ziel der Arbeitsgruppe ist die Anwendung von Röntgenstrahlenbeugungsverfahren zur Aufklärung der Strukturen des DNS/Aufbauprotein-Komplexes, des Membran/Hüllprotein-Komplexes, und des vollständigen Virus. Die bisher durchgeführten Arbeiten haben sich hauptsächlich auf Versuche konzentriert, das Beugungsmuster des vollständigen Virus (siehe Abb. VII) nach dem Schweratomverfahren zu ermitteln und den Übergang zwischen den beiden Virusformen zu untersuchen. Gemeinsam mit R. Ladner von der Gruppe Elektronenrechner ist an der Entwicklung von computergraphischen Verfahren zur Darstellung und Veränderung von Modellstrukturen gearbeitet worden.

5.3.5 Faktoren zur Bakterienpolypeptidverlängerung

Mitglied: R. Leberman*

Student: W. H. Gast*

Diese Arbeiten werden zusammen mit folgenden Mitarbeitern des Max-Planck-Instituts für Medizinische Forschung in Heidelberg durchgeführt:

Wissenschaftler: W. Kabsch, G. E. Schulz, A. Wittinghofer

Studenten: Z. Acosta, R. Frank

Technische Assistenten: R. Giovanelli, G. Helmig

Diese Arbeitsgruppe, die ihre Tätigkeit im Rahmen des EMBL im September 1976 aufgenommen hat, will einen bestimmten Schritt in der Proteinsynthese, die Verlängerung der Polypeptidkette, auf atomarer Basis untersuchen. Zu diesem Zweck werden verschiedene bei diesem Anbau mitwirkende molekulare Komponenten und von ihnen gebildete Komplexe in Formen kristallisiert, die sich zur Röntgenstrahlenanalyse eignen. Einige Protein-faktoren spielen hierbei eine Rolle; einer dieser Faktoren (EF-Tu) ebenso wie ein großes, von diesem Protein-faktor stammendes Fragment liegen nunmehr in kristalliner Form vor. Zur Zeit werden Röntgenstrahlendaten von beiden Kristallen gesammelt; Schweratomableitungen sind bereits vorhanden. Eine mit niedriger Auflösung durchgeführte Fourier-Synthese dürfte demnächst abgeschlossen sein.

Inzwischen werden verschiedene Komplexe im Hinblick auf einer Strukturprüfung untersucht. Hierzu gehören Komplexe der beiden Protein-faktoren EF-Tu und EF-Ts (kleine Kristalle sind bereits hergestellt worden) und der ternäre Komplex aus EF-Tu, GTP und Aminoacyl-tRNS. Auch die Voraussetzungen für die Bindung von GDP durch EF-Tu werden untersucht.

Das Interesse an diesen Systemen ist vor kurzem durch die Entdeckung belebt worden, daß sie neben ihrer Rolle bei der Biosynthese von Proteinen auch bei anderen Zellvorgängen mitwirken. So sind z.B. die Faktoren Untereinheiten der Q β -Replikase, und EF-Tu soll bei der Steuerung der DNS-abhängigen RNS-Synthese in uninfizierten Zellen eine Rolle spielen.

5.4 Abteilung Geräte5.4.1 Entwicklung des Durchstrahlungs-Rasterelektronenmikroskops (STEM)

Mitglieder: A. V. Jones, J.-C. Homo*, B. M. Unitt*

Wie bereits im letzten Jahresbericht erwähnt, handelt es sich beim Durchstrahlungs-Rasterelektronenmikroskop (STEM) um ein neuartiges Elektronenmikroskop, in dem ein sehr eng gebündelter Elektronenstrahl den Untersuchungsgegenstand abrastet. Das Gerät verbindet hohe Auflösung mit der Möglichkeit, Beschädigung und Kontamination des Untersuchungsgegenstands zu verringern und liefert sehr kontrastreiche Bilder selbst bei nicht eingefärbten Schnitten. Verschiedene Betriebsmöglichkeiten und Detektorsysteme bieten sich zur Verwendung an; ihr Wert für die biologische Forschung muß erst noch bestimmt werden.

Der Beschuß, ein handelsübliches STEM, das HB5 von Vacuum Generators, anzuschaffen und weiterzuentwickeln, wurde 1975 gefaßt. Das Grundgerät wurde im Mai 1976 geliefert. Nach einer ersten Probelaufzeit mit verschiedenen Untersuchungsgegenständen hat sich die Geräteentwicklung vor allen Dingen auf zwei Vorhaben konzentriert:

- (1) Die Entwicklung von Geräten und Verfahren, die die Einwirkung von Elektronenstrahlen unter normalen Betriebsbedingungen auf ein Mindestmaß beschränken. Hierzu gehört auch die Schaffung eines Bildspeichers, damit das Bild beliebig lange betrachtet werden kann, wenn der Strahl bereits abgeschaltet ist und weiterverarbeitete mit nicht weiterverarbeiteten Bildern verglichen werden können.
- (2) Der Einsatz der Analog-Bildverarbeitung zur Verbesserung des Bildkontrasts, beispielsweise bei nicht eingefärbten Untersuchungsgegenständen. Hier kommen zwei Arten der Bildverarbeitung in Betracht: die elektronische Veränderung des Signals aus einem einzigen Detektorsystem (z.B. die Differenzierung Erhöhung des Detailkontrasts am Rand) und eine Kombination der Signale aus mehreren Detektoren zur Kontrastverstärkung, Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisse usw.

Neben diesen Entwicklungen und anderen Geräteentwicklungen dient das STEM auch mehreren biologischen Projekten. z.B. bei Untersuchungen an nicht eingefärbten Muskelschnitten durch K. Leonard (EMBL), W. Forstmann (Universität Heidelberg) und W. Hoffmann (MPI für Medizinische Forschung, Heidelberg) sowie an nicht eingefärbter DNS durch K. Leonard und H. Delius (EMBL).

5.4.2 Lageempfindliche Detektoren

Mitglied: A. Gabriel

Technische Assistenten: J-M. Bois*, F. Dauvergne*

Diese zur Zeit in der Außenstelle Grenoble angesiedelte Gruppe setzt ihre Entwicklung von lageempfindlichen Detektoren fort, die bei vielen Anwendungen gegenüber photographischen Filmen zum Nachweis von Röntgenstrahlen wichtige Vorteile bieten. Besonders hinzuweisen ist auf ein zweidimensionales Nachweisgerät das nach Fertigstellung bei DESY in der Hamburger Außenstelle aufgestellt wurde. Es ist Teil des Geräteentwicklungsprogramms zur Nutzung des vom DESY-Synchrotron abgegebenen hohen Röntgenstrahlenflusses bei Versuchen mit gerichteten Muskelproben usw., bei denen zweidimensionale Beugungsmuster entstehen. Der Detektor ist bereits eingebaut worden; in ersten Probeläufen haben sich zufriedenstellende Ergebnisse erzielen lassen. Außerdem ist ein kreis- oder ringförmiger Detektor zur Erfassung der Kleinwinkelstreuung aus ungerichteten Materialien entwickelt worden. Ähnliche Systeme eignen sich für Neutronenstreuversuche. Die Zusammenarbeit mit anderen europäischen Laboratorien ist fortgeführt worden.

5.4.3 Die Gruppe Elektronenrechner

Mitglieder: R. Herzog*, C. Boulin*, F. Herzog* (teilweise)
R. Ladner*, P. Taylor*

5.4.3.1 Diese Gruppe wurde im Februar 1976 gegründet. Ihre erste Aufgabe bestand darin, den anfänglich Elektronenrechnerbedarf des Laboratoriums zu ermitteln und geeignete Kleinrechner für das hauseigene Forschungsprogramm anzuschaffen. Zwei NORD 10 Rechner mit der entsprechenden Hardware und Software wurden angeschafft und aufgestellt. Neben der Planung eines für die Außenstelle Grenoble und ersten Überlegungen zu einer Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft, die hoffentlich dem Großrechnerbedarf des Laboratoriums genügen wird, wurden folgende drei Hauptprojekte in Angriff genommen:

5.4.3.2 Verbindung des STEM mit dem NORD 10 In Abschnitt 5.4.1 ist bereits auf die Notwendigkeit hingewiesen worden, das STEM mit elektronischen Datenverarbeitungs- und Speichereinrichtungen zu versehen. Ziel dieser Bemühungen ist eine Bildsammlung und Bildwiederaufgabe im On-Line-Betrieb mit digitaler Bildspeicherung, wobei im Durchschnitt 2048 x 2048 Bildelemente innerhalb von 10 Sekunden gespeichert werden. Bilder aus verschiedenen Signalquellen (z.B. übertragene Bilder, Sekundärbilder und Röntgenstrahlenspektrometer) müssen gleichzeitig aufgezeichnet werden. 1976 befand sich das Projekt noch vorwiegend im Entwurfsstadium; mit der Herstellung der Hardware dürfte Anfang 1977 begonnen werden.

- 5.4.3.3 Verbindung mit Trommel-Mikrodensitometern für Röntgenstrahlen- und Durchstrahlungselektronenmikroskopaufnahmen: Ziel dieser Entwicklung ist die Umwandlung zweidimensionaler Bilder, z.B. Röntgenstrahlenbeugungsmuster oder Elektronenmikroskopbilder in abgespeicherte Digitaldaten, die dann in verschiedenen Formen weiterverarbeitet oder untersucht werden können. Diese Bilder werden von einem Optronix-Mikrodensitometer "gelesen", das über ein CAMAC-System mit dem Elektronenrechner verbunden ist. Diese Einrichtungen werden für beide Außenstellen, für die Röntgenstrahlenbeugungsgruppe von D. A. Marvin und in der Gruppe Neurobiologie von N. Strausfeld gebraucht. Damit hängt auch eine umfangreiche Software-Entwicklung zusammen.
- 5.4.3.4 Computergraphisches System zur Abbildung von molekularen Modellen
- Erster Zweck dieses Projekts ist die Errichtung von Computergraphikeinrichtungen, mit denen Modelle von Molekülstrukturen in verschiedener Form dargestellt, je nach Bedarf manipuliert und, falls nötig, auch mit den aus Röntgenstrahlenanalysen ermittelten Elektronendichteverteilungen verglichen werden können. Einrichtungen dieser Art gibt es schon in einer Reihe von Laboratorien, in denen die Strukturen biologischer Makromoleküle bestimmt werden. Ein Teil der vorhandenen Software konnte somit übernommen werden (durch freundliche Unterstützung von Dr R Diamond, MRC Laboratorium für Molekularbiologie Cambridge). Das System soll weiterentwickelt und verschiedenen Gruppen in der Abteilung biologische Strukturen zur Verfügung gestellt werden (z.B. R. Leberman, D. Marvin). Allerdings dürften Einrichtungen dieser Art auch auf anderen biologischen Forschungsgebieten als der Röntgenstrahlanalyse wichtige Anwendungsmöglichkeiten finden. Es wird deshalb vorgeschlagen, die weitere Entwicklung so allgemein voranzutreiben, daß sie sich allen erdenklichen Einsatzzwecken anpassen läßt.

5.5

Die Außenstelle bei DESY, Hamburg

Leiter: K. C. Holmes* (nebenamtlich)
 H. B. Stuhrmann*

(Die übrigen Mitarbeiter und Gastwissenschaftler der Außenstelle werden weiter unten getrennt aufgeführt)

5.5.1

Synchrotronstrahlung verfügt über besondere Eigenschaften, die sie zu einem einmaligen Hilfsmittel in der Erforschung der Strukturen und der Dynamik biologischer Systeme machen. Diese Eigenschaften sind im letzten Jahresbericht behandelt worden (Jahresbericht 1975, Seite 26) und lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- a Kontinuierliches Spektrum vom Infrarotbereich bis zum harten Röntgenstrahlbereich
- b Ausgeprägte Kollimation
- c Lineare Polarisierung in der Bahnebene, elliptische Polarisierung darüber und darunter
- d Die Zeitstruktur kopiert die Zeitstruktur des Strahls (Impuls von nur 100 ps).

Die EMBL-Außenstelle arbeitet mit Röntgenstrahlen im Bereich von 3 bis 0.01 Å, und die senkrechte Strahlbreite beträgt im Arbeitsabstand von der Quelle (etwa 30 m) nur wenige Millimeter. Die vorhandenen Röntgenstrahlenflüsse sind erheblich höher als alles, was sich mit herkömmlichen Röntgenstrahlenquellen erzielen lässt.

5.5.2

Anwendungen

Frühere Arbeiten im EMBL und an anderer Stelle haben bereits deutlich den hohen Wert einer Synchrotronquelle für Beugungsuntersuchungen an dreidimensionalen Kristallen mit großen Einheitszellen (über 100 Å) und biologischen Fasern wie z.B. Muskeln nachgewiesen. Auf anderen Gebieten ist bisher erst wenig getan worden, aber die erheblichen Leistungserhöhungen stehen nun zu Röntgenstrahlenstreuversuchen unter kleinem Winkel zur Verfügung, bei denen man eine größere Wellenlängenspreizung verwenden kann; ein weiterer Leistungsanstieg um mehr als zwei Größenordnungen ist zu erwarten. Dieses Verfahren dürfte sich deshalb als besonders wertvoll bei der Untersuchung von Entspannungsprozessen in biologischen Systemen erweisen (mit Hilfe von Strömungsstillstand, Druck- und Temperatursprüngen, Photolyse usw.). Außerdem bieten sich wichtige Möglichkeiten für spektroskopische Verfahren an, bei denen das kontinuierliche Spektrum der Synchrotronstrahlung genutzt wird, z.B. für erweiterte Röntgenstrahlenabsorptions-Feinstrukturarbeiten (EXAFS). Ein weiteres Interessengebiet ist die Verwendung

der Zeitstruktur des Strahls bei Untersuchungen an verzögerten Beugungsmustern aus bestimmten Atomkernen, z.B. ^{57}Fe .

5.5.3 Geräteentwicklung

- 5.5.3.1 Die Außenstelle verfügt über zwei Laboratorien; eines ist der Synchrotron ("Bunker 2"), das andere dem Speicherring angeschlossen ("Bunker 4"). Die gegenwärtigen ebenso wie die vorgesehenen Einrichtungen dieser Laboratorien sind in Abb. IX und X dargestellt.
- 5.5.3.2 Neben der in Bunker 2 optischen Bank für die Kleinwinkelstreuung wird zur Zeit eine neue optische Bank (Planung: G. Rosenbaum Herstellung: EMBL-Werkstätten, Heidelberg) in Bunker 4 errichtet. Der Prototyp in Bunker 2 wird 1977 durch eine neue optische Bank ersetzt. Kleinwinkelkameras werden ab April 1977 in beiden Bunkern vorhanden sein, und eine Spezialkamera für die Muskelbeugung, die von Dr H E Huxley (Cambridge) entwickelt wurde, wird Anfang 1977 vom NINA (Daresbury, Großbritannien) in den Bunker 4 bei DESY umgezogen. Eine optische Bank, die mit einer Oszillationskamera zusammen verwendet werden soll und in den EMBL-Werkstätten Heidelberg gebaut worden ist, wird demnächst in Bunker 2 aufgestellt. Schließlich werden ab Spätsommer 1977 in beiden Bunkern Möglichkeiten zur Durchführung von EXAFS-Experimenten bestehen. Die Mitglieder der EMBO und andere interessierte Biologen sind von diesen geplanten Erweiterungen der Anlagen unterrichtet.
- 5.5.3.3 Verschiedene damit zusammenhängende Geräte befinden sich ebenfalls in der Entwicklung. So ist z.B. in Bunker 2 an Stelle des ursprünglichen Quarzmonochromators ein Germaniumkristallmonochromator eingebaut worden. Durch die Vergrößerung der Bandbreite ist im neuen Gerät die verfügbare Strahlstärke verdreifacht worden (A. Harmsen und S. Rek). Lageempfindliche Detektoren, die von A. Gabriel in der EMBL-Außenstelle Grenoble entwickelt würden, befinden sich zur Zeit zusammen mit einem IN90 (Intertechnique)-Elektronenrechner in der Erprobung. Weitere Vorhaben auf diesem Gebiet, darunter auch der Einsatz von Ringdetektoren für die Kleinwinkelstreuung, werden zur Zeit von A. Gabriel und J. Hendrix in Angriff genommen.

5.5.4 Biologische Forschung

Im Berichtsjahr ist besonders dem Aufbau der Abteilung Geräte Vorrang eingeräumt worden; der Umfang der durchgeföhrten biologischen Forschungsarbeiten war entsprechend begrenzt; die Außenstelle war für Gastwissenschaftler sogar eine Zeitlang geschlossen. Allerdings sind Forschungsarbeiten über Muskelstruktur und -funktion gemeinsam mit Gruppen am MPI für Medizinische Forschung in Heidelberg und R. Tregear in Oxford fortgesetzt worden. Zusätzlich sind Arbeiten an der Kollagenstruktur gemeinsam mit der Außenstelle Grenoble und T. Nemetschek (Heidelberg) durchgeführt worden.

5.6

Die Außenstelle beim ILL Grenoble

Leiter: A. Miller

(Mitarbeiter und Gastwissenschaftler der Außenstelle werden weiter unten getrennt aufgeführt)

5.6.1

Im Oktober 1976 wurde den Benutzern der ILL-Neutronenquellen öffentlich mitgeteilt, daß die Außenstelle nunmehr Gastwissenschaftlern zur Verfügung stehe. Ende des Jahres hatten schon sieben verschiedene Gastwissenschaftlergruppen (aus Belgien, Frankreich, Italien, der Sowjetunion und Großbritannien) die Einrichtungen genutzt.

5.6.2

Das hauseigene Forschungsprogramm in der Außenstelle befaßt sich mit den Strukturen biologischer Fasern, besonders dem Kollagen im Bindegewebe (A. Miller und Mitarbeiter). Weitere zur Zeit laufende Projekte beziehen sich auf folgende Themen:

a Untersuchung der Beziehungen zwischen der Aminosäuresequenz der Moleküle und ihrer Selbstanordnung zu den langen Bindegewebsfibrillen.

b Bestimmung der eindimensionalen Struktur der auf ihre eigene Achse projizierten Fibrille bei praktisch atomarer Auflösung.

c Untersuchung des Mineralisierungsmechanismus im Bindegewebe bei der Knochenbildung.

d Untersuchung der dreidimensionalen Packung der Kollagenmoleküle in der Fibrille.

e Verwendung der Kleinstwinkel-Neutronenkamera im ILL (Abstand Untersuchungsobjekt-Detektor: 40 m) zur Aufzeichnung von Kollagenbeugungsmaxima bei Zwischenräumen bis zu 5000 Å; damit wird die Beugung des sichtbaren Lichts überlappt.

f Untersuchung der inelastischen Streuung von Neutronen und Licht durch Kollagen (In Zusammenarbeit mit Dr J W White vom ILL und seinen Mitarbeitern). Ziel der Arbeiten ist die Herstellung einer Beziehung zwischen der mikroskopischen Struktur und der Dynamik des Kollagens und den mechanischen Eigenschaften des Bindegewebes.

5.6.3

Ein anderes Projekt befaßt sich mit Strukturuntersuchung an einem Faserprotein des Muskels dem Myosin. Hierzu gehört die Bestimmung der Aminosäuresequenz des Stabteils des Moleküls damit eine Analyse der Wechselwirkungen zwischen den Molekülen möglich ist.

Haushalt, Ausgaben und finanzielle Beiträge

Die erste Tabelle auf der nächsten Seite stellt eine Zusammenfassung des Haushalts und der tatsächlichen Ausgaben für 1976 dar. Auf folgende Dinge ist hinzuweisen:

- a Die Aufwendungen für das Neubauvorhaben waren erheblich, da die wesentlichen Bauarbeiten in das Berichtsjahr fallen.
- b Die wiederkehrenden Kosten waren wegen des Mangels an provisorischen Unterbringungsmöglichkeiten niedriger als angesetzt, weil der Aufbau des Mitarbeiterstabes langsamer als erwartet erfolgte.

Die zweite Tabelle führt die Beiträge der Mitgliedstaaten 1976 auf.

Zusammenstellung der Einnahmen und Ausgaben des Laboratoriums 1976 laut Haushaltsplan und tatsächlich

| Einnahmen | Haus halt kDM | tatsäc lich kDM | Ausgaben | Haus halt kDM | tatsäc lich kDM |
|--|---------------------|-----------------------|---|---------------------|-----------------------|
| | 1 358 | 1 358 | Personalkosten (einschließlich interne Steuer) | 7 028 | 5 376 |
| Auflösung von Rücklagen | 7 100 | 7 100 | Betriebskosten | 4 842 | 2 585 |
| Nationale Beiträge | 22 451 | 22 451 | Investitionen in Bauvorhaben | 11 686 | 11 685 |
| Sonderbeitrag der Bundesrepublik | 4 460 | 4 460 | Sonstige Investitionen | 6 264 | 6 243 |
| Bankzinsen | 40 | 578 | Rücklagen | 6 730 | 6 730 |
| Interne Steuer | 961 | 1 104 | | | |
| Noch nicht eingelöste Mittelbedingungen für 1975, Steuerrückzahlungen und sonstige Einnahmen | 180 | 840 | | | |
| | 36 550 | 37 891 | | 36 550 | 32 619 |
| Überschuß der Einnahmen über die Haushaltsansätze | 1 341 | | Überschuß der Einnahmen über die Haushaltsansätze | 1 341 | 1 341 |
| | | | Nicht ausgegebene Mittel | | 3 931 |
| Insgesamt | 37 891 | 37 891 | | 37 891 | 37 891 |

BEITRÄGE DER MITGLIEDSTAATEN IN 1976

| MITGLIEDSTAATEN | BEITRÄGE | |
|-----------------|----------|------------|
| | % | DM |
| DÄNEMARK | 2,316 | 519.965 |
| DEUTSCHLAND | 29,265 | 6.570.285 |
| FRANKREICH | 21,776 | 4.888.930 |
| ISRAEL | 0,827 | 185.670 |
| ITALIEN | 13,516 | 3.034.477 |
| NIEDERLANDE | 5,371 | 1.205.843 |
| ÖSTERREICH | 2,252 | 505.597 |
| SCHWEDEN | 4,617 | 1.036.563 |
| SCHWEIZ | 3,426 | 769.171 |
| GROSSBRITANNIEN | 16,634 | 3.734.499 |
| INSGESAMT | 100,000 | 22.451.000 |

Planche I A Le site du Laboratoire avant le déboisement

B L'état d'avancement du bâtiment au Printemps 1976

C Le bâtiment, fin 1976

Plate I A *The site of the Laboratory before the clearance of the forest*

B *The building in progress, Spring 1976*

C *The building at the end of 1976*

Abb. I A Laboratoriumsgelände vor der Waldrodung

B Stand der Bauarbeiten, Frühjahr 1976

C Der Neubau Ende 1976



I A



I B



I C

Planche II Plan général du Laboratoire

- A Division Instrumentation**
- B Division de Biologie Cellulaire**
- C Division des Structures Biologiques**
- D Cantine et Bibliothèque**
- E Administration**
- F Animalerie**
- G Atelier Principal**
- H Chaufferie**
- K Laboratoire de sécurité**

Plate II The general layout of the Laboratory

- A Instrumentation Division*
- B Cell Biology Division*
- C Biological Structures Division*
- D Canteen and Library*
- E Administration*
- F Animal house*
- G Main Workshop*
- H Heating Plant*
- K Containment Facility*

Abb. II Lageplan des Laboratoriums

- A Abteilung Geräte
- B Abteilung Zellbiologie
- C Abteilung Biologische Strukturen
- D Kantine und Bibliothek
- E Verwaltung
- F Tierhaus
- G Hauptwerkstatt
- H Heizwerk
- K Sicherer Laboratorium

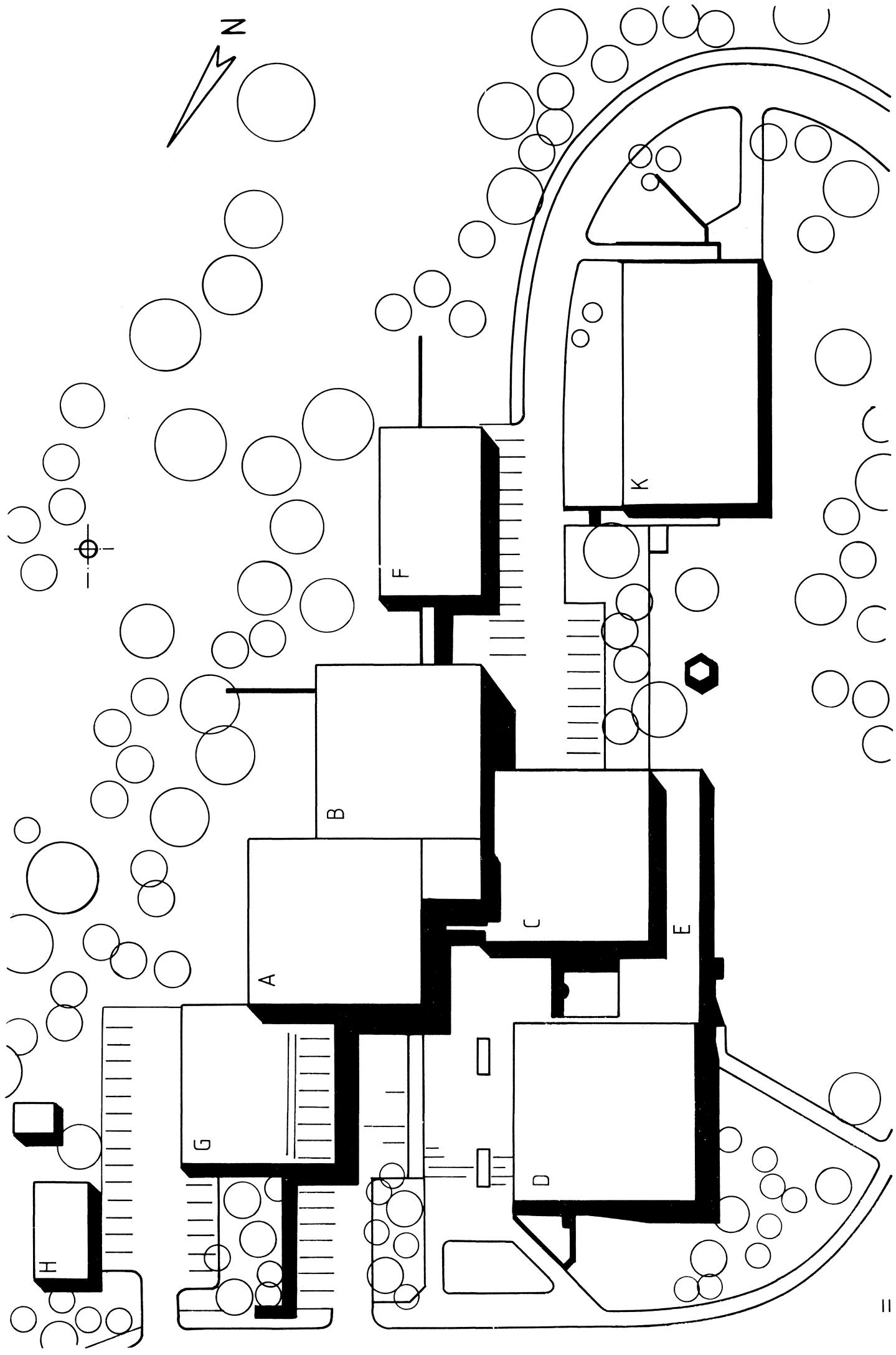


Planche III Plan du niveau 4 du Laboratoire

Plate III Plan of level 4 of the Laboratory

Abb. III Grundriß von Ebene 4 des Laboratoriums

ZELLBIOLOGIE

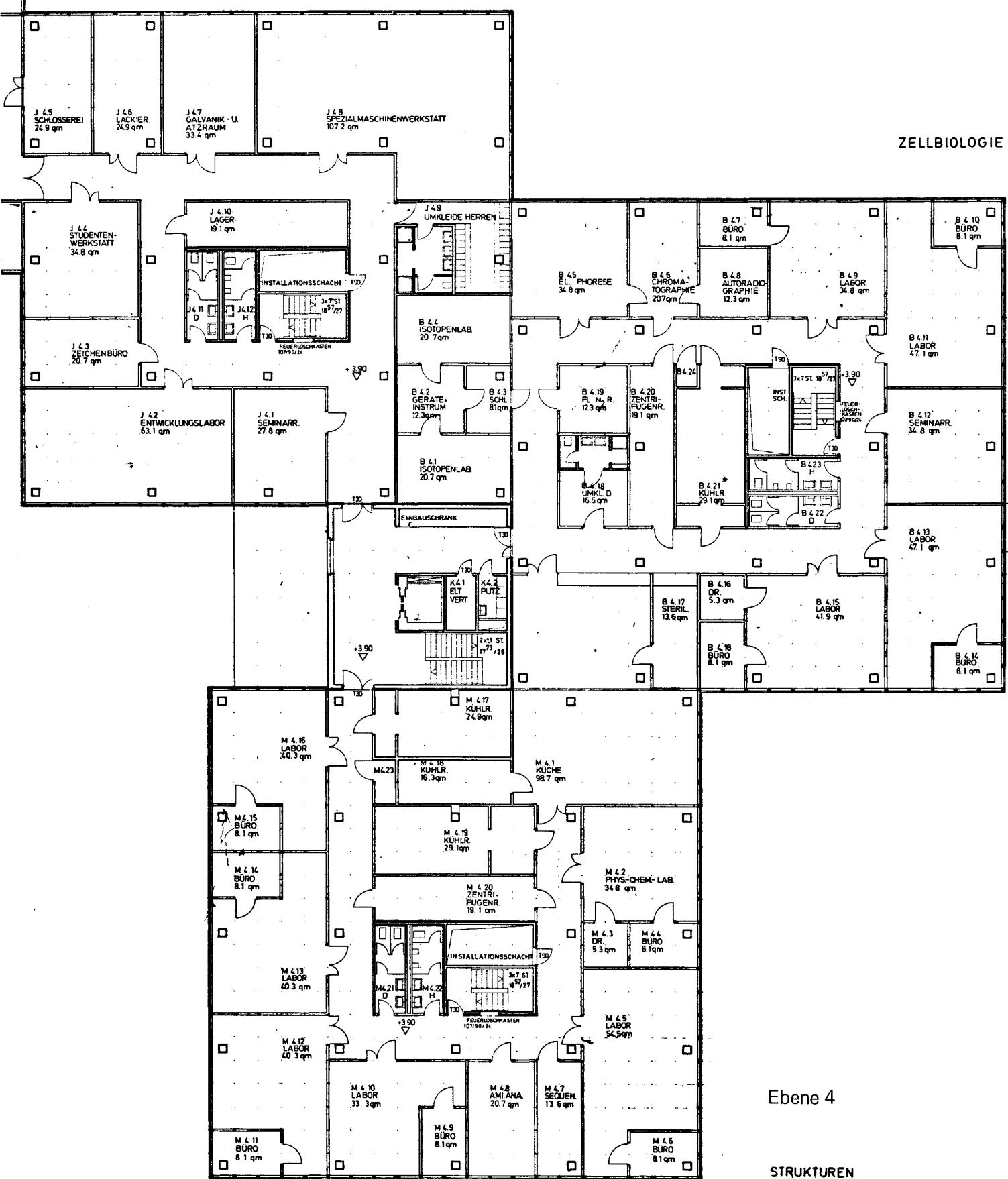


Planche IV Evolution des effectifs du Laboratoire

Plate IV The growth of the Laboratory's staff

Abb. IV Anstieg der Mitarbeiterzahl im Laboratorium

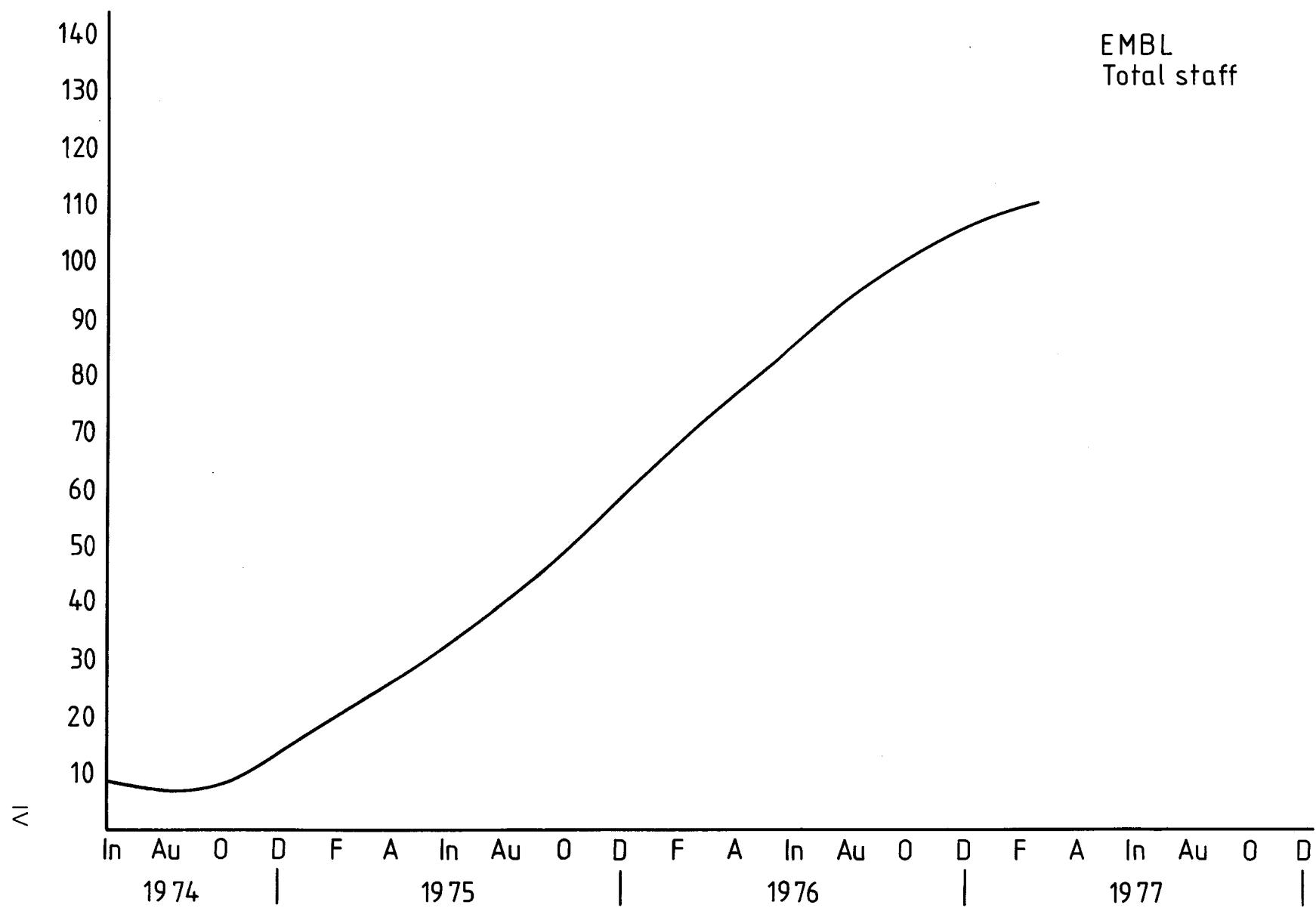
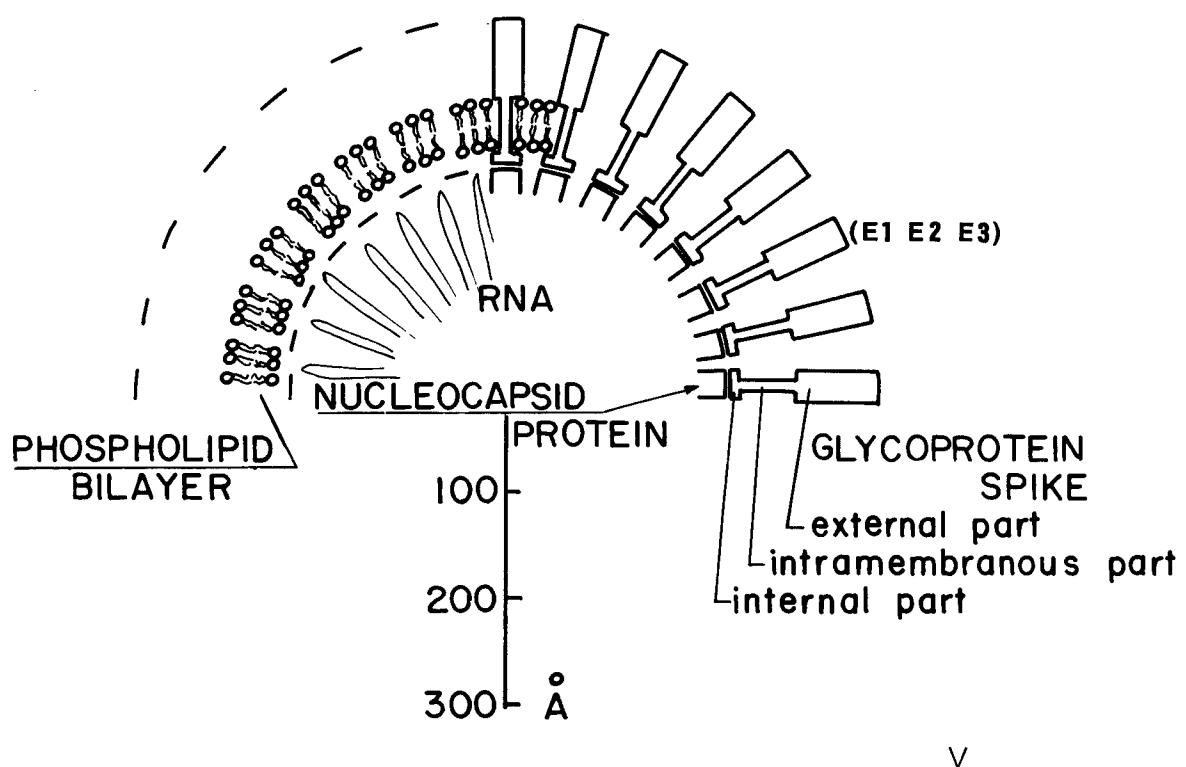


Planche V Coupe transversale schématique de la structure du Virus de la Forêt Semliki (K. Simons *et al.*)

Plate V *Schematic cross-section of the structure of Semliki Forest Virus (K. Simons *et al.*)*

Abb. V Schematischer Querschnitt durch die Struktur des Semliki-Forest Virus (K. Simons *et al.*)

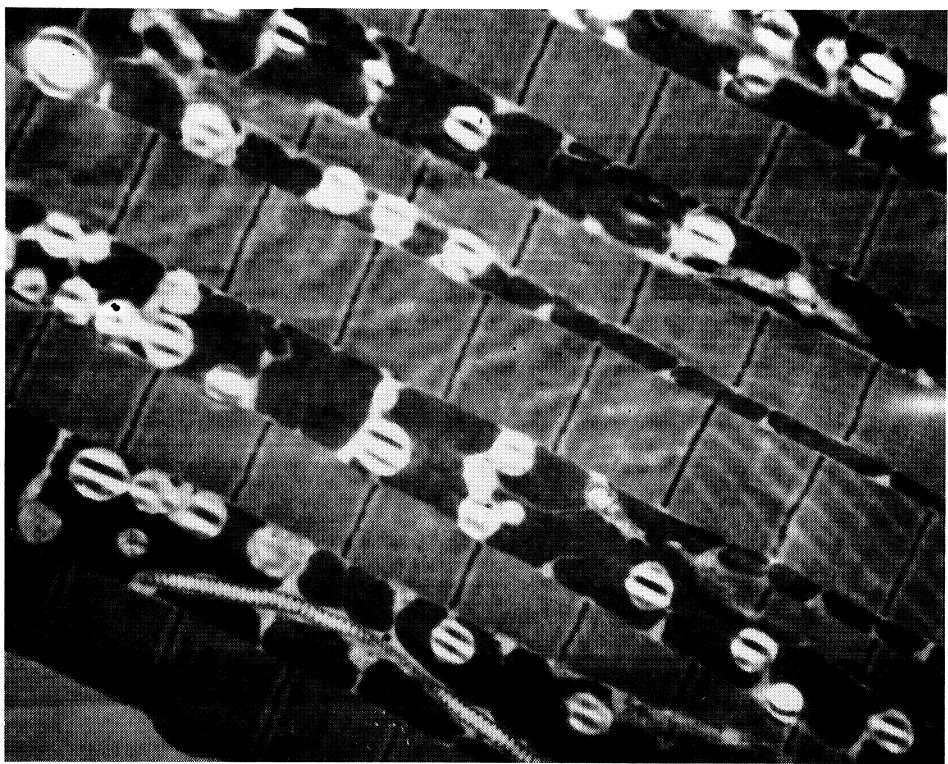


V

Planche VI Coupe non colorée d'un muscle de vol d'insecte montrant le contraste que l'on peut obtenir en utilisant le STEM dans le mode à image mixte ($\times 10\,000$) (A. V. Jones and K. R. Leonard)

Plate VI *Unstained section of insect flight muscle showing contrast obtainable using the Scanning Transmission Electron Microscope mixed-image mode ($\times 10,000$) (A.V. Jones and K. R. Leonard)*

Abb. VI Nicht eingefärbter Schnitt durch einen Insektenflugmuskel zur Verdeutlichung des mit Hilfe eines STEM bei Mischbilddarstellung (Vergrößerungsfaktor 10 000) erzielbaren Kontrasts(A. V. Jones und K. R. Leonard)

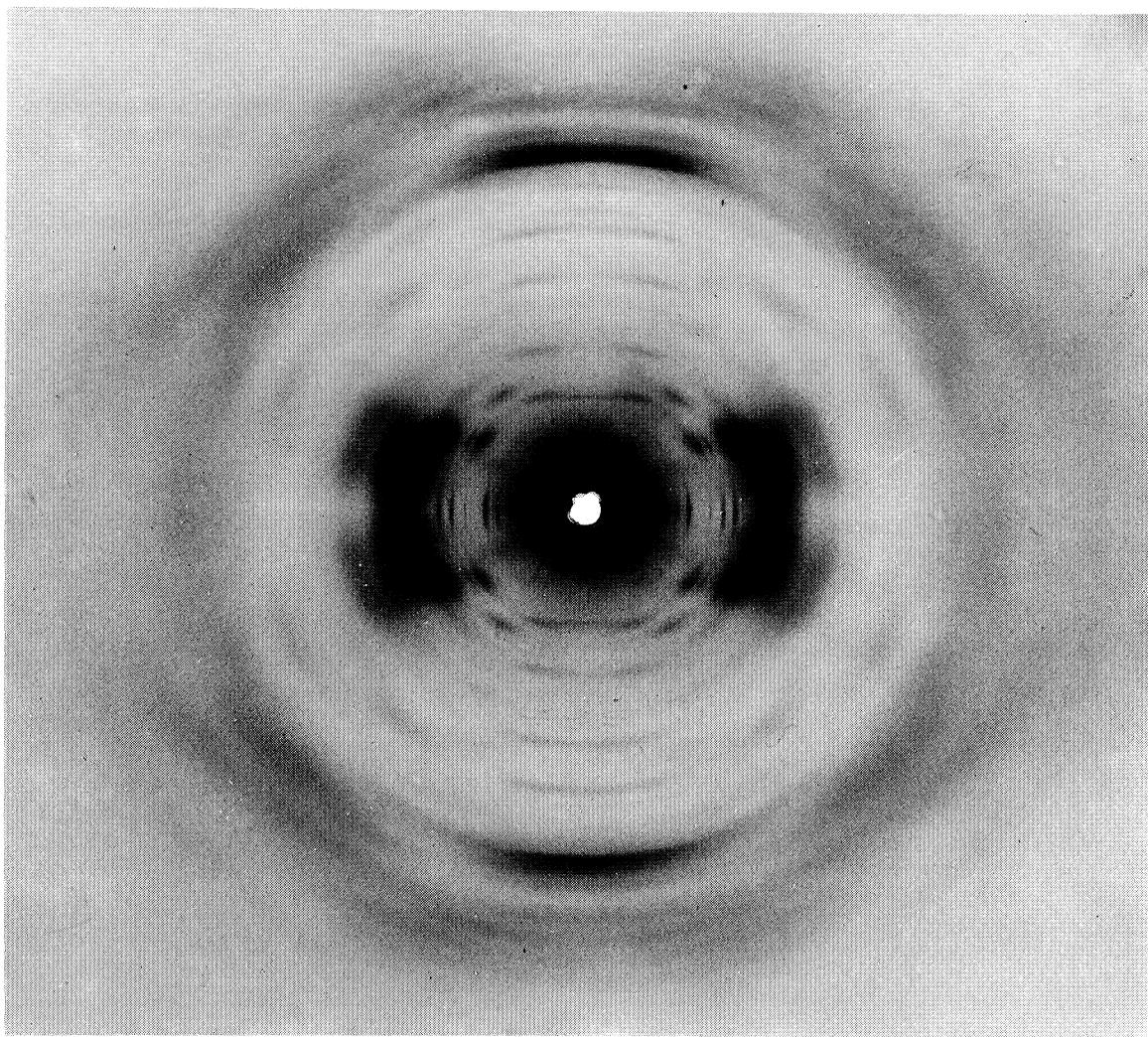


VI

Planche VII Figures de diffraction par rayons x de fibres de virus
filamenteux (D. A. Marvin *et al.*)

Plate VII X-ray fibre diffraction patterns of filamentous virus
(D. A. Marvin *et al.*)

Abb. VII Röntgenstrahlen-Faserbeugungsbilder des Fadenvirus
(D. A. Marvin *et al.*)

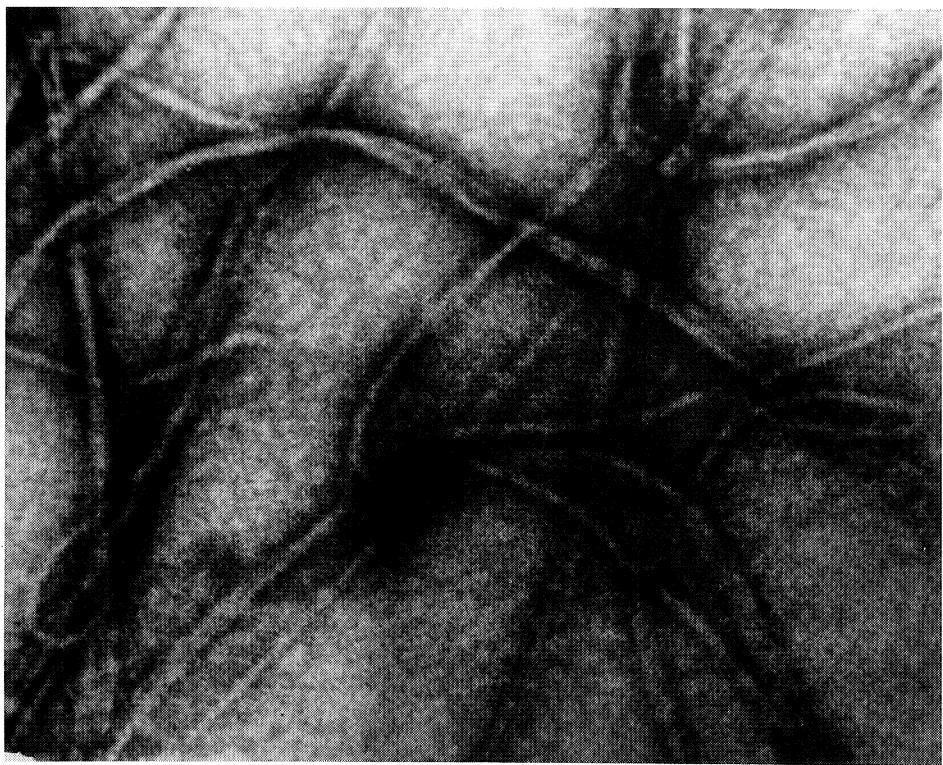


VII

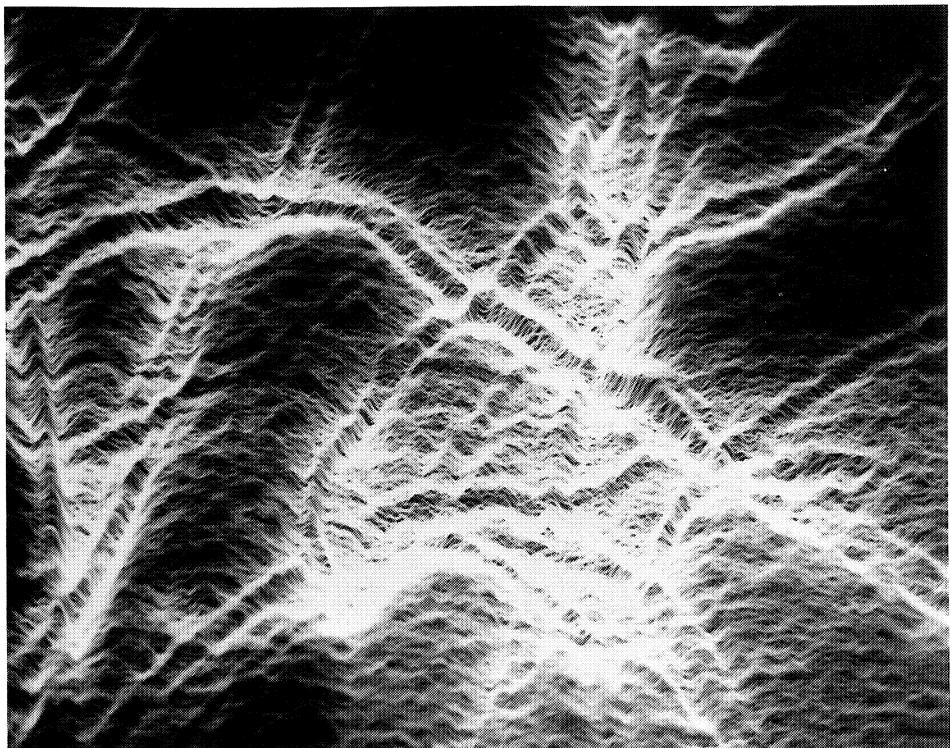
Planche VIII Micrographies composées par STEM de virus filamenteux montrant les modes d'images conventionnels et par modulation Y (x 500 000) A. V. Jones and K. R. Leonard)

Plate VIII Composite Scanning Transmission Electron Microscope micrographs of filamentous virus fd showing conventional and Y-modulation imaging modes (x 500,000). See also cover (A. V. Jones and K. R. Leonard)

Abb. VIII Durchstrahlungs-Rasterelektronenmikroskop-Schliffbilder des Fadenvirus fd mit Abbildungen in konventioneller und Y-modulierter Darstellung (Vergrößerungsfaktor 500 000). Siehe auch Umschlagbild (A. V. Jones and K. R. Leonard)



VIII A



VIII B

Planche IX Laboratoire du LEBM auprès du Synchrotron DESY

A Equipements existant en 1976

B Equipements en cours de construction

Plate IX EMBL Laboratory at the DESY synchrotron

A Facilities available in 1976

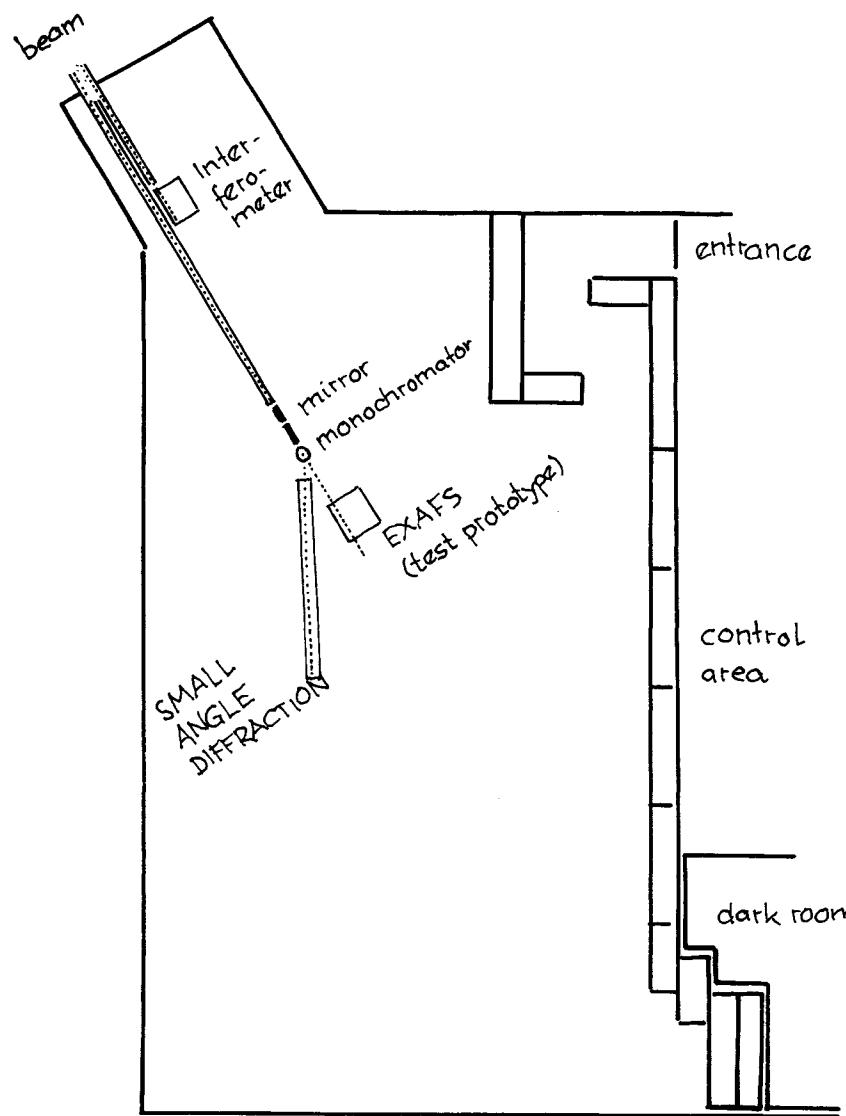
B Facilities under construction

Abb. IX EMBL-Laboratorium beim DESY-Synchrotron

A 1976 vorhandene Einrichtungen

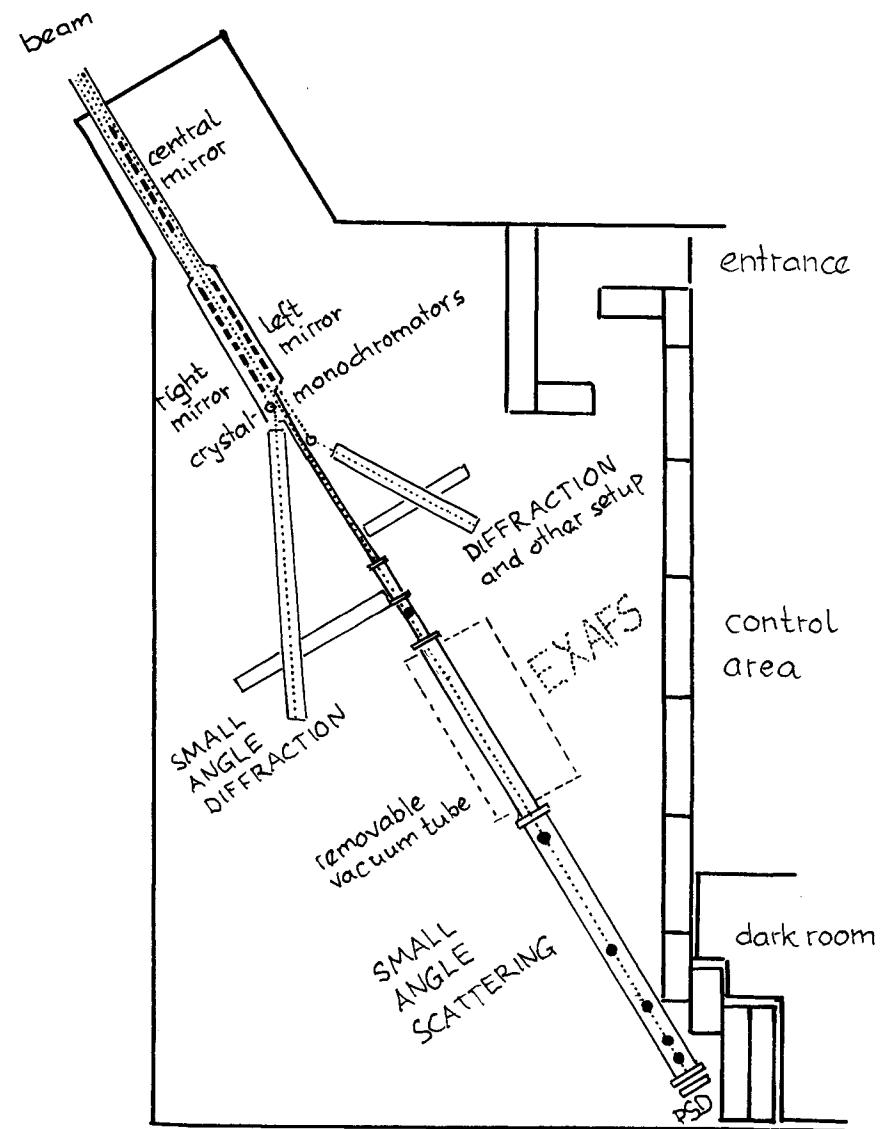
B Im Bau befindliche Einrichtungen

BUNKER 2 at the synchrotron DESY



now (1976)

IX A



under construction

IX B

Planche X Laboratoire de LEBM auprès de l'anneau de stockage DORIS du synchrotron DESY

A Equipements existant en 1976

B Equipements en cours de construction

Plate X *EMBL laboratory at the storage ring DORIS of the DESY synchrotron*

A Facilities available in 1976

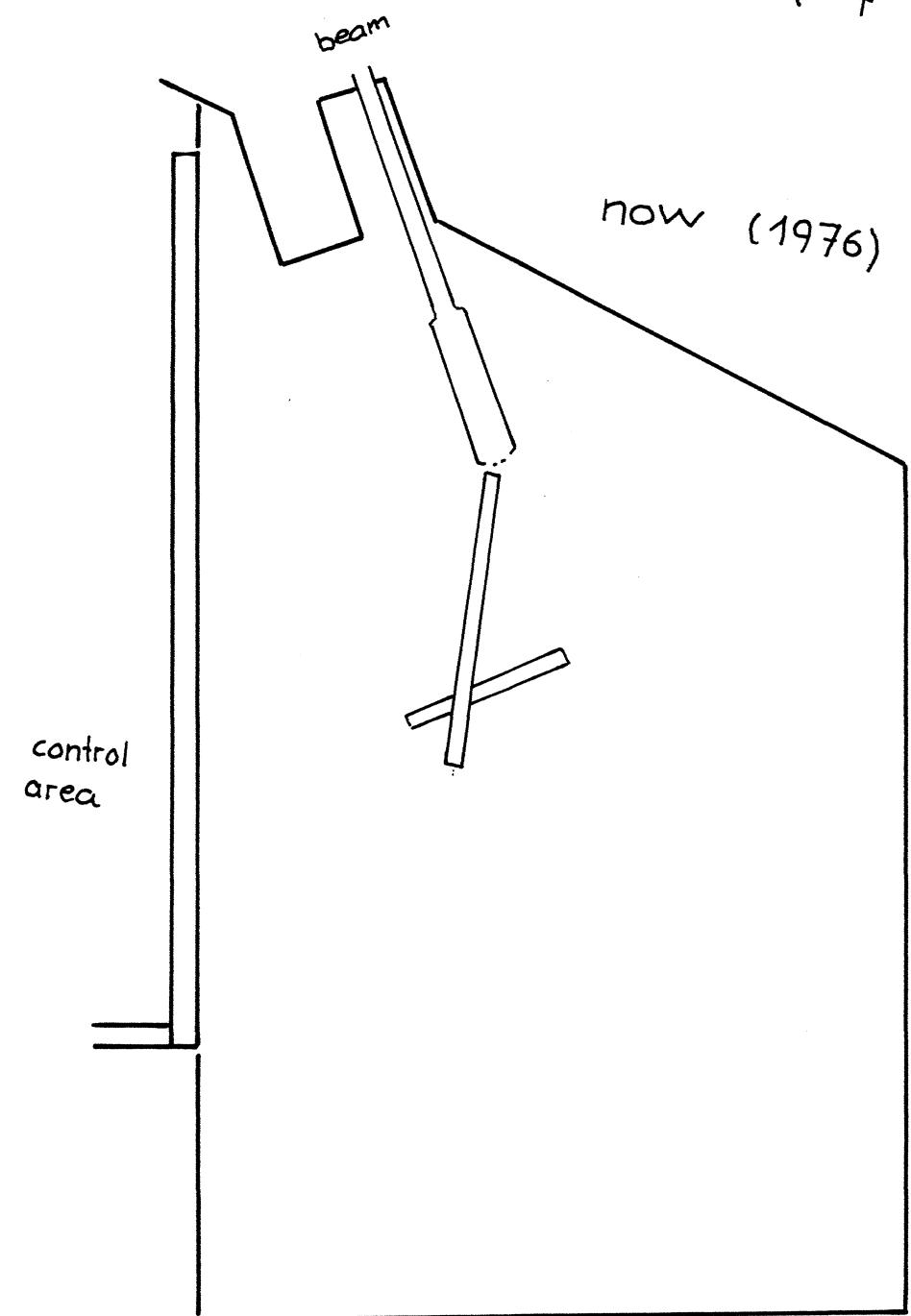
B Facilities under construction

Abb. X EMBL-Laboratorium am Speicherring DORIS des DESY-Synchrotron

A 1976 vorhandene Einrichtungen

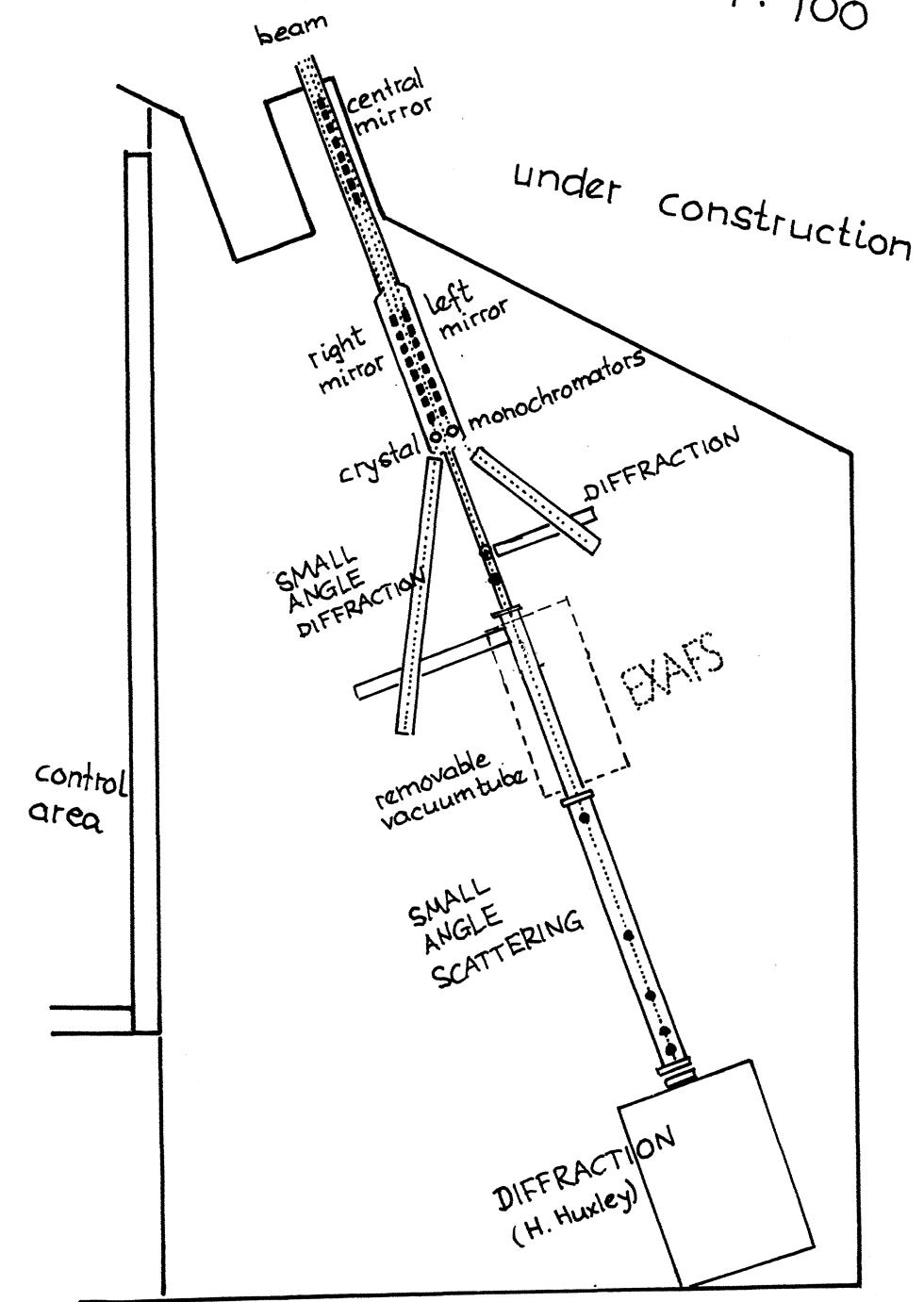
B Im Bau befindliche Einrichtungen

BUNKER 4



at the storage ring DORIS

1: 100



X A

X B

Directeur Général
Director-General
Generaldirektor

John Kendrew

Secretary
Anne Saunders*
Mandy Goodchild*

PERSONNEL ET VISITEURS

STAFF AND VISITORS

PERSONAL UND GÄSTE

LABORATOIRE CENTRAL, HEIDELBERG

CENTRAL LABORATORY, HEIDELBERG

ZENTRALLABORATORIUM, HEIDELBERG

Division de Biologie Cellulaire
Division of Cell Biology
Abteilung Zellbiologie

Personnel scientifique
Scientists
Wissenschaftler

Bernhard Dobberstein*
Henrik Garoff
Gad Geiger*
Cornelius Grimmelikhuijzen*
Ari Helenius
Erich Jost
Ulrich Plagens
Chica Schaller
Kai Simons
Nick Strausfeld

Assistants techniques
Technicians
Technische Assistenten

Alan d'Arcy*
Kristine Flick
Cornelia Francke* (part-time)
Karin Goldmann*
Hannelore Heinz*
Evelyn Kiko*
Margarete Klein*
Malu Obermayer
Hilkka Virta

* une partie de l'année
part of year
nur ein Teil des Jahres

Stagiaires postdocteurs
Postdoctoral fellows
Stipendiaten mit Hochschulabschluß

Erik Fries (Uppsala)
Andy Ziemiecki (Birmingham and Wageningen)

Visiteurs
Visiting workers
Gastwissenschaftler

Jenny Kien* (Seewiesen)

Etudiant
Student
Student

Tobias Schmidt (Heidelberg)

DIVISION DES STRUCTURES BIOLOGIQUES

DIVISION OF BIOLOGICAL STRUCTURES

ABTEILUNG BIOLOGISCHE STRUKTUREN

Personnel Scientifique
Scientific Staff
Wissenschaftler

Hajo Delius*
Jane Ladner*
Reuben Leberman*
Kevin Leonard
Don Marvin*
Hans Weiss

Assistants techniques
Technicians
Technische Assistenten

Talmon Arad*
Susan Fowler*
Brigitte Juchs
Helga Kabsch* (part-time)
Annette Krebs
Felicity Marvin* (part-time)
Marie-Thérèse Sagne*
Herbert Siegrist*

Stagiaires postdocteurs
Postdoctoral fellows
Stipendiaten mit Hochschulabschluß

Eberhard Herz (Freiburg)
Barbara Ziganke (München)

Visiteur
Visitor
Gastwissenschaftler

K. Müller (Basel)

Etudiant
Student
Student

W. H. Gast (Heidelberg)

DIVISION DE L' INSTRUMENTATION

DIVISION OF INSTRUMENTATION

ABTEILUNG GERÄTE

Microscope Electronique à Balayage en Transmission
Scanning Transmission Electron Microscope
Transmissions-Rasterelektronenmikroskop

Personnel scientifique
Scientists
Wissenschaftler

Arthur Jones
Jean-Claude Homo*
Brian Unitt*

Groupe Informatique
Computer Group
EDV Gruppe

Personnel Scientifique
Scientists
Wissenschaftler

Richard Herzog*
Christian Boulin*
Florence Herzog* (part-time)
Robert Ladner*
Philip Taylor*

Atelier de Mécanique
Mechanical Workshop
Mechanische Werkstatt

Hans Flößer (Head)
Ian Hutchby*
Paul Köhli*
Walter Schmitt
Otto Wernz

Atelier d'Electronique
Electronic Workshop
Elektronische Werkstatt

Carol Stettner* (Head)
Wilfried Muck*
Alfons Riedinger
Georg Ritter*
Bendt Sørensen*
Siegfried Winkler

Bibliothèque
Library
Bibliothek

Mary Holmes (part-time)

Services Annexes
Miscellaneous Services
Sonstige Einrichtungen

Aides de Laboratoire
Laboratory Assistants
Laborhilfen

Inge Hauch
Waltraud Kühnle
Elsa Schmidt*
Angelika Wegmann*
Ulla Wilhelm*

Dessin
Graphics
Zeichnungen

Petra Riedinger (part-time)

Service d'entretien
Maintenance engineer
Gerätewart

Horst Schneider*

Chauffeur
Driver
Fahrer

Erich Honig

Personnel temporaire
Temporary staff
Zeitpersonal

Rainer Abbenseth
Philippa Black
Toomas Salumets
Nicola Tamlyn

ADMINISTRATION

ADMINISTRATION

VERWALTUNG

Directeur
Director
Direktor

Bernard Bach

Construction
Building
Bauprojektleiter

Ottokar Beer

Sietse Vrugt*
Anke von Böhl

Finances
Finance
Finanz

Eckart Weis

Geert Over*
Albert Stegmüller
Gabriele Mastmeier

Personnel
Personnel
Personal

Desmond Gale*

Konrad Müller
Pam Needham

Achats
Purchasing
Einkauf

Torben Poulsen

Bodil Holle*
Friedrich Wagenblass
Christine Kjär

Secrétaire des Comités
Meetings Secretary
Sitzungsekretärin

Frieda Leenart

Secrétaires
Secretaries
Sekretärinnen

Henriette Bach* (part-time)
Ines Benner
Nelly van der Jagt
Gisela Pouvatchy* (part-time)
Anne Saunders*

ANTENNE AUPRÈS DU DESY, HAMBOURG

OUTSTATION AT DESY, HAMBURG

AUSSENSTELLE BEI DESY, HAMBURG

Responsable de l'Antenne
Head of Outstation
Leiter der Aussenstelle

Ken Holmes (until 31 September) (part-time)
Heinrich Stuhrmann (from 1 October)
Secretary - Ulrike Schütz* (part-time)

Personnel Scientifique
Scientists
Wissenschaftler

Arnold Harmsen
Jules Hendrix*
Gerd Rosenbaum

Assistants techniques
Technicians and engineers
Technische Assistenten

Wolfgang Behrens
Peter Bendall
Rolf Chors*
Eric Dorrington*
Hans Ludwig*
Viktor Renkwitz
Bernd Robrahn

Stagiaire postdocteur
Postdoctoral fellow
Stipendiat mit Hochschulabschluß

Zofia Rek (Warsaw)

Visiteurs
Visiting workers
Gastwissenschaftler

John Barrington Leigh (Heidelberg)
R Bowitz (Heidelberg)
Roger Goody (Heidelberg)
Raphael Guariguata (Heidelberg)
Waltraud Hofmann (Heidelberg)
Jack Lowy (Aarhus)
Hans-Jörg Mannherz (Heidelberg)
F. Poulsen (Aarhus)
H. Riedl (Heidelberg)
Richard Tregebar (Oxford)

ANTENNE AUPRES DE L'ILL, GRENOBLE

OUTSTATION AT ILL, GRENOBLE

AUSSENSTELLE BEI ILL, GRENOBLE

Responsable de l'Antenne
Head of Outstation
Leiter der Außenstelle

Andrew Miller

Secretary
Erica Heyl (part-time)

Personnel Scientifique
Scientists
Wissenschaftler

Carmen Berthet
André Gabriel
Hugh Lindley* (part-time)
Defendente Tocchetti

Assistants techniques
Technical staff
Technische Personal

Jean-Marie Bois*
Francois Dauvergne*
Hartmut Krischke*
Hung Ngotri*
Joseph Sedita

Stagiaires postdocteurs
Postdoctoral fellows
Stipendiaten mit Hochschulabschluß

Stephen Cusack (Oxford)
David Hulmes (Oxford)

Etudiant
Postgraduate student
Student

P. Blanc (Lyon)
Stephen White (Oxford)

Visiteurs
Visitors
Gastwissenschaftler

K. A. Piez (NIH, Bethesda)
B. Doyle (Rutgers, USA)
A. Veis (Northwestern University, USA)

Users of the Outstation facilities

Stanley Bram (Paris)
Bernard Jacrot (Grenoble)
M. Parfait (Louvain, Belgium)
C. Rodger (Oxford)
Norberto Roveri (Bologna)
I. Serdyuk (Moscow)
Christine Spencer (Oxford)

Conseillers

Consultants

Berater

Ekke Bautz (Heidelberg)

Giorgio Bernardi (Paris)

Sydney Brenner (Cambridge)

Hermann Bujard (Heidelberg)

Mark Darlow (Porton)

Henry Harris (Oxford)

Reuben Leberman* (Heidelberg)

Leo de Maeyer (Göttingen)

Jeffries Wyman (Rome)

Comité Consultatif Scientifique

Scientific Advisory Committee

Beratender Wissenschaftsausschuß

Max Birnstiel (Zürich)

Don Caspar (Brandeis USA)

Pierre Chambon (Strasbourg)

Laurens van Deenen (Utrecht)

Manfred Eigen (Göttingen)

Paolo Fasella (Rome)

Marianne Grunberg-Manago (Paris)

Henry Harris (Oxford)

Hugh Huxley (Cambridge)

Ole Maaløe (Copenhagen) (Chairman)

Peter Reichard (Stockholm)

Werner Reichardt (Tübingen)

Arthur Rörsch (Leiden)

Michael Sela (Rehovot)

Hans Tuppy (Vienna)

CONSEIL DU LABORATOIRE

THE LABORATORY COUNCIL

RAT DES LABORATORIUMS

Chairman: Professor A. Engström
(Sweden)

Vice-Chairmen: Professor P. Fasella
(Italy)

Y. Saphir Esq
(Israel)

Chairman of the
Finance Committee: Dr. C. Zelle
(Germany)

Vice-Chairman of the
Finance Committee: J. G. Duncan Esq.
(United Kingdom)

DELEGUES ET CONSEILLERS

DELEGATES AND ADVISERS

DELEGIERTEN UND BERATER

Allemagne
Germany
Deutschland

C. Zelle
H. Zachau
O. Schlichting
W. Sandtner
W. Hofbauer

Autriche
Austria
Österreich

H. Tuppy
H. Schacher
W. Grimburg

| | |
|------------------------|-----------------------|
| Danemark | France |
| <i>Denmark</i> | <i>France</i> |
| Dänemark | Frankreich |
| N. O. Kjeldgaard | A. Alline |
| N. Groth | G. Bernardi |
| N. Østergaard-Andersen | G. P. Ebel |
| | L. Amigues |
| Israel | Italie |
| <i>Israel</i> | <i>Italy</i> |
| Israel | Italien |
| Y. Saphir | P. Fasella |
| M. Sela | G. Cortellessa |
| | E. di Mattei |
| | G. Armento |
| | C. M. Moschetti |
| Pays-Bas | Royaume-Uni |
| <i>Netherlands</i> | <i>United Kingdom</i> |
| Niederlande | Großbritannien |
| E. C. Slater | S. G. Owen |
| J. A. M. Goemans | J. G. Duncan |
| F. Heyn | |
| V. Ravensloot | |
| Suède | Suisse |
| <i>Sweden</i> | <i>Switzerland</i> |
| Schweden | Schweiz |
| P. Reichard | J. O. Quinche |
| I. Agrell | N. Roulet |
| L. Philipson | H. Lauri |

OBSERVATEURS

OBSERVERS

BEOBACHTER

OEBM
EMBO
EMBO

M. Sela
J. Tooze
N. O. Kjeldgaard

Espagne
Spain
Spanien

A. Duran-Miranda

Irlande
Ireland
Irland

F. Winder
P. O'Carra

CEBM
EMBC
EMBC

A. Rörsch

Grèce
Greece
Griechenland

D. Stathakos

Norvège
Norway
Norwegen

A. Andersen
S. Laland

PUBLICATIONS DES MEMBRES DU LABORATOIRE

PUBLICATIONS BY MEMBERS OF THE LABORATORY

VERÖFFENTLICHUNGEN VON DEM PERSONAL DES LABORATORIUMS

Barrington Leigh, J. and Rosenbaum, G. (1976). Synchrotron X-ray sources: a new tool in biological structural and kinetic analysis. *Annual Rev. Biophys. Bioeng.*, 5, 239-270

Bornkamm, G. W., Delius, H., Fleckenstein, B., Werner, F-J. and Mulder, C. (1976). Structure of *Herpesvirus saimiri* genomes: arrangement of heavy and light sequences in the M genome. *J. Virol.*, 19, 154

Bourgignon, G. J., Sweeney, T. K. and Delius, H. (1976). Multiple origins and circular structure in replicating T5 bacteriophage DNA. *J. Virol.*, 18, 245

Bowitz, R., Jonak, R., Nemetschek-Gansler, H., Nemetschek, T., Riedl, H. and Rosenbaum, G. (1976). The elasticity of the collagen triple helix. *Die Naturwissenschaften*, 12, 580

Cook, P. R., Brazell, J. A. and Jost, E. (1976). Characterization of nuclear structures containing superhelical DNA. *J. Cell Sci.*, 22, 303-324

Delius, H. and Clements, J. B. (1976). A partial denaturation map of Herpes simplex virus type 1 DNA: evidence for inversions of the unique DNA regions. *J. Gen. Virol.*, 33, 125

Ericson, H., Leonard, K. R. and Voter, W. (1977). Image reconstruction: enhancement of periodic structures by optical filtering. *Methods in Enzymology*, Academic Press, New York (in press)

Fries, E. (1976). Determination of triton X-100 binding to membrane proteins by polyacrylamide gel electrophoresis. *Biochim. Biophys. Acta*, 455, 928-937

Gabriel, A. and Bois, J-M. (1977). Proportional sensitive detector for the diffusion and diffraction of the x-rays. *Rev. Sci. Inst.* (in press)

Gast, W. H., Kabsch, W., Wittinghofer, A. and Leberman, R. (1977). Crystals of a large tryptic peptide (fragment A) of elongation factor EF-Tu from *Escherichia coli*. *FEBS Letters*, 74, 88-90

Geiger, G. and Poggio, T. (1977). On head and body movements of flying flies. *Biol. Cybernetics*, 25, 177-180

Goody, R. S., Barrington Leigh, J., Mannherz, H-G., Tregear, R. T. and Rosenbaum, G. (1976). X-ray titration of binding of β,γ -imido-ATP to myosin in insect flight muscle. *Nature*, London, 262, 613-615

Greenleaf, A. L., Plagens, U. and Bautz, E. K. F. (1976). In *RNA-polymerase*, (Losick, R. and Chamberlin, M., eds.), Cold Spring Harbor, Monograph Series, page 10

Greenleaf, A. L., Plagens, U. and Bautz, E. K. F. (1976). Localization of RNA-polymerase on *Drosophila* polytene chromosomes by indirect immunofluorescence. In *Molecular Mechanisms in the Control of Gene Expression* (Nierlich, D. P. et al. eds.) Academic Press, New York, 249-254

Grynpas, M. (1977). Three-dimensional packing of collagen in bone. *Nature*, London 265, 381-382

Harmsen, A., Leberman, R. and Schulz, G. E. (1976). Comparison of protein crystal diffraction patterns and absolute intensities from synchrotron and conventional x-ray sources. *J. Mol. Biol.*, 104, 311-314

Helenius, A. and Fries, E. (1976). Action of deoxycholate on the Semliki Forest virus membrane, In *Lipid absorption: biochemical and clinical aspects* (Rommel and Goebell eds.). Medical and Technical Publishing Company, Lancaster, Lancs, UK, Part 4, page 325

Helenius, A. and Simons, K. (1977). Change shift electrophoresis: a simple method to distinguish between amphiphilic and hydrophilic proteins in detergent solution. *Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A.*, 74, 529-532

Herrick, G., Delius, H. and Alberts, B. (1976). Single-stranded DNA structure and DNA polymerase activity in the presence of nucleic acid helix-unwinding proteins from calf thymus. *J. Biol. Chem.*, 251, 2142

Holmes, K. C. (1976). Synchrotron radiation. *Trends in Biochem. Sci.*, 1, N183-4

Hulmes, D. J. S., Miller, A., White, S. W. and Brodsky-Doyle, B. (1977). Interpretation of the meridional x-ray diffraction pattern from collagen fibres in terms of the known amino acid sequence. *J. Mol. Biol.*, 110, 643-666

Mannherz, H. G., Kabsch, W. and Leberman, R. (1977). Crystals of skeletal muscle actin: pancreatic DNAase I complex. *FEBS Letters*, 73, 141-143

Marvin, D. A. and Wachtel, E. J. (1976). Structure and assembly of filamentous bacterial viruses. *Phil. Trans. Roy. Soc., London*, B, 276, 81-98

Miller, A. (1976). Structure of collagen. *Proc. 3rd John Innes Symp.*, 59-70

Miller, T. A. and Strausfeld, N. J., eds. (1978). *Experimental entomology*. Vol. 1. *Neuroanatomical techniques*. Springer, New York-Heidelberg-Berlin

Plagens, U., Greenleaf, A. L. and Bautz, E. K. F. (1976). Distribution of RNA-polymerase on *Drosophila* polytene chromosomes as studied by indirect immunofluorescence. *Chromosoma*, 59, 157-165

- Schaller, H. C. (1976). Action of the head activator as a growth hormone in hydra. *Cell Diff.*, 5, 1-11
- Schaller, H. C. (1976). Action of the head activator on the determination of interstitial cells in hydra. *Cell Diff.*, 5, 13-20
- Schäller, H. C. (1976). Head regeneration is initiated by the release of head activator and inhibitor. *Wilhelm Roux' Archiv*, 180, 287-295
- Schmidt, T. and Schaller, H. C. (1976). Evidence for a foot inhibiting substance in hydra. *Cell Diff.*, 5, 151-159
- Sebald, W., Neupert, W. and Weiss, H. (1977). Preparation of *Neurospora crassa* mitochondria. In *Methods in enzymology, Biomembranes, Part D - Bioenergetics, I. Organelles and membranes, Chapter 5*. Academic Press, New York (in press)
- Sebald, W., Werner, S. and Weiss, H. (1977). Biogenesis of mitochondrial membrane proteins in *Neurospora crassa*. In *Methods in enzymology, Biomembranes, Part D - Bioenergetics, VII. Biogenesis, Chapter 6*. Academic Press, New York (in press)
- Simons, K. and Garoff, H. (1977). The glycoproteins of Semliki Forest virus membrane. In *Membrane proteins and their interactions with lipids*, (Capaldi ed.) vol 1, chapter 4, Dekker, New York
- Stasiecki, P. and Stuhrmann, H. B. (1977). Röntgenkleinstwinkelstreuung an Erythrozyten. *J. Appl. Cryst.* (in press)
- Strausfeld, N. J. and Campos-Ortega, J. A. (1977). Vision in insects: pathways possibly underlying neural adaptation and lateral inhibition. *Science*, 195, 894-897
- Strausfeld, N. J. and Obermayer, M. (1976). Resolution of intraneuronal and transsynaptic migration of cobalt in the insect visual and central nervous systems. *J. Comp. Physiol.*, 110, 1-12
- Wachtel, E. J., Marvin, F. J. and Marvin, D. A. (1976). Structural transition in a filamentous protein. *J. Mol. Biol.*, 107, 379-383
- Weiss, H. (1976). Subunit composition and biogenesis of mitochondrial cytochrome b. *Biochim. Biophys. Acta*, 456, 291-313
- Weiss, H. and Sebald, W. (1977). Purification of cytochrome oxidase from *Neurospora crassa* and other sources. In *Methods in enzymology, Biomembranes, Part C - Biological oxidation VI. Electron transport complexes, A. Preparation, Chapter 3*. Academic Press, New York (in press)
- Weiss, H. and Ziganke, B. (1976). Subunit structure and arrangement of mitochondrial cytochrome. In *Genetics and Biogenesis of Chloroplasts and Mitochondria* (Bücher, Th et al. eds.), North-Holland, Amsterdam, pp 259-266

Weiss, H. and Ziganke, B. (1977). Purification of cytochrome b from *Neurospora crassa* and other sources. In *Methods in enzymology, Biomembranes, Part C - Biological oxidation, II. Hemoproteins, B. Cytochromes, Chapter 3*, Academic Press, New York (in press)

Weiss, H., Ziganke, B. and Kolb, H. J. (1976). Subunit structure and biogenesis of cytochrome b from *Neurospora* mitochondria. In *Genetics, Biogenesis and Bioenergetics of Mitochondria* (Bandlow, W. et al. eds.), Walter de Gruyter, Berlin, pp 289-382

Ziganke, B. (1976). Zur Quartärstruktur von mitochondrialen Cytochrom b. Doktorarbeit, Universität München

WORKSHOP

8-9 June At Schönau, near Heidelberg, to discuss cell sorters as a possible development project for the Instrumentation Division.

Seminaires et cours donnés par les membres du LEBM

Seminars and courses given by members of EMBL

Von EMBL Wissenschaftlern gehaltenen Seminare und Kurse

January

Institut de Recherches Scientifiques sur le Cancer, Villejuif, France
K. Simons, "The structure and assembly of Semliki Forest Virus"

February

Heidelberg University, course on "Methods in cell biology"
U. Plagens, participant

April

EMBO course on "Structure of the nervous system of invertebrates and vertebrates", Freiburg
N. Strausfeld, participated as lecturer

Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Mass.
H. Garoff, "Structure of Semliki Forest virus"

June

Laboratoire de Protéines, Université de Paris V, Paris
H. B. Stuhrmann, "Etudes sur la structure des macromolécules d'intérêt biologique par la diffusion des neutrons"

Institut für Virologie und Immunologie der Universität Würzburg, Germany
K. Simons, "The structure and assembly of Semliki Forest virus"

July

Institut für theoretische Medizin, Aachen
U. Plagens, "Biochemical and immunological studies with giant chromosomes"

August

EMBO course on "Mechanisms and application of DNA restriction endonucleases"
Biozentrum, Basel
H. Delius, participated as instructor for electron microscopy

August

Zoologisches Institut der Universität, München
U. Plagens, "Biochemische und immunologische Untersuchungen von riesen Chromosomen *Chironomus tentans*"

September

Course on synchrotron radiation research, International College of Applied Physics, Algheri, Italy
G. Rosenbaum, "X-ray monochromators; biological diffraction; x-ray detectors"

November

Rockefeller University, New York
K. Simons, "Use of detergents in membrane research"

Rutgers - The State University of New Jersey, USA
K. Simons, "The structure and assembly of the Semliki Forest virus membrane"

Technische Hochschule, Darmstadt, Germany
K. Simons, "Use of detergents in membrane research"

Max-Planck-Institut für Immunologie, Freiburg, Germany
A. Helenius, "Structure and solubilization of Semliki Forest virus membranes"

December

Institut für Genetik der Universität, Köln
K. Simons, "The structure and assembly of the Semliki Forest virus membrane"

Fachbereich Biologie der Universität, Regensburg, Germany
H. B. Stuhrmann, "Untersuchung der Struktur von 70S Ribosomen und deren 30S und 50S Untereinheiten mit Hilfe der Neutronenstreuung"

Joint seminar of the Institutes of Biochemistry and Physical Chemistry of the Hebrew University, Jerusalem
H. B. Stuhrmann, "Small angle x-ray and neutron scattering in biology, with special emphasis on the structure of ribosomes"

Polymer Department, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel
H. B. Stuhrmann, "Fundamentals of modern small angle x-ray and neutron scattering I"

Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel
H. B. Stuhrmann, "Small angle x-ray and neutron scattering in biology, with special emphasis on the structure of ribosomes"

Polymer Department, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel
H. B. Stuhrmann, "Fundamentals of modern small angle x-ray and neutron scattering II"

Contributions à des Conférences, Réunions et Symposiums

Contributions at Conferences, Meetings and Symposia

Beiträge zu Tagungen und Vortragsveranstaltungen

April

Walter Reed Army Institute of Research, Washington, DC

Workshop on Toga virus replication

H. Garoff, "Structure of Semliki Forest Virus"

May

2nd EMBO Annual Symposium, Hirschhorn-Heidelberg

K. Simons, "Membrane-containing viruses"

Workshop on Supramolecular Structures, Brügge, Belgium

A. Helenius, "Solubilization of Semliki Forest Virus membranes with detergents"

Colloquium on Membrane models and biomembranes, Marseille

K. Simons, "Structure and assembly of Semliki Forest Virus"

Hauptversammlung der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie, Saarbrücken

H. Stuhrmann, "Ein Beitrag zur Struktur des *Escherichia coli* 70S Ribosoms und seiner 30S und 50S Untereinheiten. Eine Untersuchung mit Hilfe der Neutronenstreuung"

June

Planning Group on Lipolytic Enzymes, Swedish Research Council, Frostavallen, Sweden

A. Helenius, "Effects of detergents on the Semliki Forest Virus membrane".

Scandinavian Workshop on Lipolytic Enzymes, Frostavallen, Sweden

A. Helenius, "Lipid-water, lipid-lipid and lipid-protein interactions"

35th Symposium of the Society for Developmental Biology on Molecular control of proliferation and cytodifferentiation, Asilomar, California

H. C. Schaller, "Action of a morphogenetic substance from hydra"

Quebec Summer Workshop on Synchrotron Radiation Facilities, Université Laval, Quebec

G. Rosenbaum, "X-ray diffraction"

North West European Microbiological Group, 8th Meeting, Helsinki
K. Simons, "Structure and assembly of Semliki Forest Virus"

Workshop held at Columbia University, New York
R. Herzog, "Computer Graphics in Biology"

July

Gordon Conference on Biological Regulatory Mechanisms, Holderness School,
New Hampshire, USA
H. C. Schaller, "Control of morphogenesis in hydra"

10th International Congress of Biochemistry, Hamburg
U. Plagens poster presented

3rd John Innes Symposium, Norwich
A. Miller, "Structure of Collagen"

August

Interdisciplinary Conference on the Genetics and Biogenesis of Chloroplasts
and Mitochondria, München
H. Weiss and B. Ziganke, "Subunit structure and arrangement of mitochondrial
cytochrome b"

September

1st International Conference of Cell Biology, Boston, Mass
E. Jost, "Binding and arrangement of non-histone proteins in chromatin-like
structures from mammalian cells"

6th European Congress on Electron Microscopy, Jerusalem
K. Leonard, "Conventional and scanning electron microscopy of phosphorylase
microcrystals"

October

EMBO Workshop on Single-Stranded DNA Phages, Hapert, the Netherlands
D. Marvin, "Structure of Filamentous Bacteriophage"

November

Conference on Viral Immunity and Immunopathology, Santa Ynez, California
K. Simons, "Semliki Forest Virus Membrane"

December

Edmond de Rothschild School on Structural and Functional Aspects of
Membrane-Cytoskeleton Interactions. Rehovot, Israel
K. Simons, "Detergent-protein interactions: the use of detergents in
membrane research"

SEMINAIRES

SEMINARS

SEMINARE

| | |
|------------------------------|--|
| H. Harris (Oxford) | Cell Fusion and the Analysis of Malignancy |
| D. Brown (Köln) | Morphogenesis of Sindbis Virus in Vertebrate and Invertebrate Cells |
| L. van Deenen (Utrecht) | Monolayers and Phospholipases as Tools in Membrane Research |
| S. Gatt (Jerusalem) | Physical Properties and Enzymatic Utilization of Lipid Substrates |
| P. Doty (Harvard) | Transcribing Chromatin |
| S. Schlesinger (Washington) | Replication of Sindbis Virus |
| E. Ruoslahti (Duart, Calif) | α - Feto Protein Chemistry; Expression in Tumors and Immunological Properties |
| K. Murray (Edinburgh) | Making use of Bacteriophage Lambda |
| H. Westphal (NIH, Bethesda) | R Loops in Adenovirus DNA - an EM study of Viral RNA Synthesis during Lytic Infection |
| D. Sandeman (Canberra) | Structure and Functional Studies of Arthropod Nervous System |
| G. Kreibich (New York) | Studies on the Structure and Function of the Endoplasmic Reticulum of Hepatocytes |
| B. Dobberstein (Rockefeller) | Presecretory Proteins and their Transfer across Membranes of the Endoplasmic Reticulum |
| R. Carreway (Harvard) | Neurotensin, the New Hypotensive Polypeptide of Brain and Intestinal Origin |
| L. Randall (Uppsala) | Synthesis of Exported Proteins by membrane-bound Ribosomes in <i>E. coli</i> |
| G. Schmal (Göttingen) | Mikroskopie mit weicher Röntgenstrahlung |
| G. W. Stroke (New York) | Three-Dimensional Image Reconstruction in X-ray Crystallography using an Opto-digital Holographic Implementation |
| G. Griffiths (Tübingen) | Biochemical and Histochemical Study of Rapid Neural Degeneration and "Activity Stains" in Neural Biology |

- J. Brockes (London) Studies on Nerve, Muscle and Schwann-cell
- J-P. Changeux (Paris) Recent Studies on the Acetylcholine
 Receptor from *Torpedo* Electric Organ
- A. Durham (Strasbourg) Role of Calcium ions in virus penetration
 and disassembly

