

Biotechnologische Herstellung von Butanol: Vom Genom zur Physiologie · Unbekannte Virulenzfaktoren in *Staphylococcus aureus* · Bedeutung von Proteinnetzwerken für die personalisierte Krebsbehandlung · Neue Risikogene für Schizophrenie · Kontrolle der Angst · Zwillingsstudie: Gestörtes Teamwork im Darm · Alzheimer: Funktionen jenseits der Plaquebildung · Sequenziert: Alge *Cyanophora paradoxa*, Rekordbakterium *Ktedonobacter racemifer*, Denisova-Mensch



## Den Teufel im Magen

Die Mikrobiologin Cynthia Sharma leitet am Zentrum für Infektionsforschung der Universität Würzburg eine Nachwuchsgruppe – Seite 22

# Inhalt

## 2 Inhalt

## 3 Editorial

### Forschung

---

- 4 Biotechnologische Herstellung von Butanol: Vom Genom zur Physiologie**
- 7 Auf der Suche nach unbekanntem Virulenzfaktoren in *Staphylococcus aureus***
- 9 sequenziert: Genom eines lebenden Fossils**  
Sequenzierung der einzelligen Alge *Cyanophora paradoxa*
- 10 Die Charakterisierung von Proteinnetzwerken in klinischen Gewebeproben gewinnt an Bedeutung für die personalisierte Krebsbehandlung**
- 12 sequenziert: Rekordbakterium mit Schlüsselstellung**  
Weltweit größtes Bakteriengenom sequenziert
- 13 Internationales Konsortium entdeckt neue Risikogene für Schizophrenie**
- 15 Kontrolle der Angst: Die Zwei Gesichter des Corticotropin-releasing Hormon Rezeptors Typ 1 (CRHR1)**
- 17 Gestörtes Teamwork im Darm**  
Eine Zwillingsstudie weist auf eine fehlende Interaktion zwischen Bakterien und Darmschleimhaut bei Patienten mit *Colitis Ulcerosa* hin
- 19 Funktionen jenseits der Plaquebildung:**  
die sekretierte Ektodomäne des Alzheimer-Schlüsselproteins APP ist essentiell für synaptische Plastizität, Lernen und Gedächtnis
- 21 sequenziert: Genom aus einem Finger**  
Forscher entschlüsseln das komplette Genom einer ausgestorbenen Menschenform

### Wissenschaftlerportrait

---

- 22 Den Teufel im Magen**  
Die Mikrobiologin Cynthia Sharma

### Treffen

---

- 25 Neuer Ort – neues Konzept**  
PLANT 2030 Status Seminar 2012 in Potsdam
- 27 Synthetische Biologie: Genom-Designer stellen neue Programme vor**
- 28 Veranstaltungen auf einen Blick**

### Aktuelles

---

- 29 "Sterbe ich mit 50 Jahren?"**  
Studierende entwickeln Internetportal "openSNP"
- 30 Forschung für Europas Zukunft**  
Deutsch-Französischer Ministerrat beschließt Forschungsinitiativen
- 30 Verstärkte deutsch-brasilianische Zusammenarbeit in der Agrarforschung**  
Brasilianische Forschungsanstalt Embrapa wird Forschungslabor unter dem Dach des Helmholtz-Forschungszentrums in Jülich aufbauen
- 31 Mehr Spielräume für die Wissenschaft**  
Kabinett verabschiedet Entwurf des Wissenschaftsfreiheitsgesetzes
- 31 Zehn Projekte für die Zukunft**  
Bundeskabinett beschließt Aktionsplan für die Hightech-Strategie
- 32 Na LoS! – Das Schülerlabornetzwerk in Sachsen-Anhalt**
- 33 Bedeutung der Synthetischen Biologie für Wissenschaft und Gesellschaft**  
Deutscher Ethikrat stellte Potenziale und Risiken der Synthetischen Biologie in Mannheim öffentlich
- 34 Qualitätsmanagement von Hochdurchsatz-Genotypisierungsdaten**
- 34 Herausragende Vermittlung der Bienenforschung**  
Communicator-Preis 2012 an Jürgen Tautz verliehen
- 35 Kartoffel als Energiepflanze**  
Forschungsvorhaben soll das züchterische Potenzial von Stärkekartoffeln verbessern

### 36 Wissenschaft kompakt

---

- 41 Stellenmarkt**
- 43 Impressum**

# Editorial

## Liebe Leserinnen und Leser,

vor gut einem Jahr blickten wir an dieser Stelle zurück auf zehn erfolgreiche Jahre mit Informationen und Nachrichten aus den Forschungsprogrammen zur Genomforschung, Biotechnologie, Gesundheitsforschung und der Bioökonomie. Nun müssen wir an dieser Stelle leider bekannt geben, dass die vorliegende die letzte Ausgabe des GENOMXPRESS sein wird.

Hintergrund der Beendigung unserer Publikation ist das Auslaufen der Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung. Das BMBF hat die Herausgabe des GENOMXPRESS all die Jahre finanziert, wofür wir uns an dieser Stelle auch stellvertretend für unsere Leserschaft herzlich bedanken. Wir bedauern diesen Schritt sehr, die Fortsetzung eines Projekts von diesem Umfang ist jedoch ohne eine entsprechende Förderung leider nicht möglich.

Die Arbeit der Redaktion kann sich rückblickend sehen lassen: Wir berichteten in nunmehr 45 regulären Ausgaben und drei Sonderheften über spannende Fragen der modernen molekularen Lebenswissenschaften, über eindrucksvolle Antworten hierauf für Mensch, Pflanze, Nutztier und Mikroorganismus sowie über die daraus resultierenden Entwicklungen in der anwendungsorientierten Forschung. Im Mittelpunkt des Magazins standen dabei stets die Arbeiten aus den Netzwerken DHGP (Deutsches Human-genomprogramm), GABI (Genomanalyse im biologischen System Pflanze – später PLANT 2030), NGFN (Nationales Genomforschungsnetz), GenoMik (Genomforschung an Mikroorganismen), FUGATO (Funktionelle Genomanalyse im tierischen Organismus), RiNA (RNA-Netzwerk) und der Helmholtz-Allianz Systembiologie. Die Forschungsartikel wurden dabei überwiegend von den Forschern selbst verfasst und boten somit Fachwissen aus erster Hand – und die Chance, dem Forscher „über die Schulter zu schauen“. Informationen zu europäischen Entwicklungen sowie zu Forschungspolitik, Fördermitteln, Veranstaltungen und Konferenzterminen komplettierten die Themenpalette. Ein wichtiger Mehrwert war dabei, so hoffen wir, die Filterung der zahlreichen Nachrichten – eine wichtige Funktion im Zeitalter eines Überangebotes an Informationen.

Offenbar kam das Konzept bei der Leserschaft gut an: zuletzt erreichte der GENOMXPRESS eine Auflage von 4.700 gedruckten Heften sowie etwa 1.000 Abrufe pro Quartal auf der Website.

Neben Wissenschaftlern aus den jeweiligen Themenbereichen gehörten zu den Abonnenten auch zahlreiche Journalisten, Politiker, Interessenten in Ministerien und bei Projektträgern, in Firmen sowie aus der Lehrer-, Schüler- und Studentenschaft, aber auch interessierte Privatpersonen.

Um eine uns sehr wichtige Zielgruppe noch besser ansprechen zu können, gründeten wir außerdem im Jahr 2010 das Schwesternmagazin GENOMXPRESS SCHOLAE, das sich unmittelbar an Lehrer und Schüler wendet. Und um es gleich vorweg zu nehmen: für die Schulausgabe gibt es eine gute Nachricht. Mit ihr wird es in Zukunft erst einmal weitergehen. Der Inhalt des GENOMXPRESS war bisher die Basis dieser Schulausgabe. Die Artikel sind derart aufbereitet, dass diese direkt im Unterricht eingesetzt werden können. Dies wird insbesondere erreicht, indem für die Themenauswahl die Lehrpläne der Bundesländer für die Sekundarstufe 2 berücksichtigt werden. Die Nachfrage ist enorm, etwa 15.000 Hefte des GENOMXPRESS SCHOLAE 1 & 2 sind bereits verteilt worden. Viele Lehrer hatten seitdem auch den GENOMXPRESS selber abonniert. Das dritte SCHOLAE-Heft wird im Herbst 2012 erscheinen. Auch darüber hinaus unternehmen wir z. B. mit Informationstagen in Schülerlabors und dem Unterrichtsmaterial *GENial einfach!* Anstrengungen, weiterhin aktuelle Forschungsergebnisse direkt ins Klassenzimmer zu bringen.

Was die bisherigen Ausgaben des GENOMXPRESS angeht, werden wir alle Hefte zumindest in elektronischer Form auch weiterhin zur Verfügung stellen. Diese finden Sie wie gewohnt auf der Website [www.genomxpress.de](http://www.genomxpress.de).

Wir wünschen Ihnen trotz der Abschiedsstimmung viel Freude mit dieser letzten Ausgabe. Wir bedanken uns herzlich für elf Jahre Treue, für viele lobende Worte und für wertvolle kritische Anmerkungen. Uns allen hat die Arbeit am Magazin sehr viel Spaß gemacht und, wie hoffentlich auch Ihnen, immer wieder das ein oder andere Aha-Erlebnis beschert.

Mit besten Grüßen, Ihre GENOMXPRESS REDAKTION  
Silke Argo, Matthias Arlt, Petra Ehrenreich, Gabriele Gerlach,  
Anke Kugelstadt, Johanna Lampert, Georg Ostermann,  
Dietrich Trzeciok



## GENOMXPRESS SCHOLAE der GENOMXPRESS für die Schule

Die 2. Ausgabe ist soeben erschienen.  
Als Lehrer können Sie das Heft kostenlos bestellen.  
[www.genomxpress.de](http://www.genomxpress.de)



# Biotechnologische Herstellung von Butanol: Vom Genom zur Physiologie

## Vergleichende Genomik von *Clostridium acetobutylicum* und *Clostridium beijerinckii*.

**Die biotechnologische Lösungsmittelfermentation durch solventogene Clostridien, gehörte neben der Ethanol-Fermentation mit Hefe lange zu den mengenmäßig größten Fermentationsprozessen. Sie war die erste großtechnische Fermentation von strikt anaeroben Organismen und erfolgte in Fermentationsanlagen, die bis zu 100 t Lösungsmittel pro Tag produzierten. Mitte des 20. Jahrhunderts wurden diese Produktionsanlagen allerdings auf billigere petrochemische Prozesse umgestellt. Aktuell gewinnen die biotechnologischen Lösungsmittelfermentationen gerade wegen sich verknappenden Erdölreserven wieder an Bedeutung.**

Armin Ehrenreich

Der großtechnische Prozess der Lösungsmittelfermentation wurde bis 1916 durch Chaim Weizmann, den späteren ersten Präsidenten des Staates Israel, ausgearbeitet. Dabei ging es zunächst vorrangig um die Produktion von Aceton, das man im ersten und zweiten Weltkrieg in großen Mengen für die Produktion des Sprengstoffes Cordit benötigte. Durch die Produktion von Autos in großen Stückzahlen rückte Butanol in den Vordergrund, das man für die Herstellung von Lacken benötigte. In vielen Ländern wie Kanada, USA, Russland, Südafrika, Japan und China waren damals große Produktionskapazitäten für biotechnologisch produzierte Lösungsmittel vorhanden. Diese wurden aber in den 50er und 60er Jahren durch billigere petrochemische Prozesse verdrängt (1).

### Butanolfermentation wieder hochaktuell

Im Zuge der Verknappung des Erdöls als Rohstoff findet die biotechnologische Butanol-Produktion allerdings jüngst wieder großes Interesse, insbesondere wenn es gelänge, Lignocellulose wie Holz oder Stroh als Fermentationssubstrat zugänglich zu machen. Butanol wird als Grundchemikalie in der chemischen Industrie eingesetzt und besitzt auch als regenerativer Treibstoff gegenüber dem aktuell verwendeten Ethanol viele entscheidende Vorzüge. Sein Energiegehalt ist höher, es ist weniger korrosiv, in jedem Verhältnis mit Mineralöl mischbar und im Gegensatz zu Ethanol nicht hygroskopisch, was die Lagerung vereinfacht. Aktuelle Verbrennungsmotoren müssten selbst bei dem Einsatz von reinem Butanol nicht modifiziert werden. Dies gilt insbesondere auch für Flugzeugmotoren.

Daher besteht gegenwärtig wieder ein starkes Interesse an der biotechnologischen Produktion von Butanol, was sich auch in der Ankündigung einer Produktion durch DuPont sowie in der Reaktivierung und dem Neubau großer Produktionskapazitäten in China äußert (2).

### Stoffwechselbesonderheiten solventogener Clostridien

Als *solventogen* werden diejenigen Clostridien bezeichnet, die während ihres Wachstums Lösungsmittel bilden. Die Lösungsmittelfermentation dieser solventogenen Clostridien unterscheidet sich etwa von der Ethanol-Fermentation darin, dass sich die Endprodukte nicht proportional zum Wachstum akkumulieren. Stattdessen wird zunächst in der exponentiellen Wachstumsphase im Zuge einer Buttersäuregärung Essigsäure und Buttersäure gebildet und ausgeschieden, was als Acidogenese bezeichnet wird (siehe Abb. 1). Ausgelöst durch ein noch nicht verstandenes Signal, das mit dem pH-Wert oder der Konzentration an undissoziierten Säuren zusammenhängen könnte, erfolgt dann eine Umstellung des Stoffwechsels: Die produzierten Säuren (Essigsäure und But-

tersäure) werden wieder aufgenommen und zu den Lösungsmitteln Ethanol, Butanol und Aceton umgesetzt. Auf diese Weise verhindern die Bakterien eine weitere Ansäuerung der Umgebung. Dieser für die Biotechnologie entscheidende Schritt, die sogenannte Solventogenese, geht bei Batch-Fermentationen (d.h. Fermentationen, bei denen nur am Anfang der Fermentation Medium vorgelegt wird) mit der Akkumulation von Reservestoffen und der Sporulation einher (siehe Abb. 2). So galt für industrielle Fermentationen bisher der empirische Grundsatz, dass Sporulation und Lösungsmittelbildung miteinander gekoppelt sind. Daher wurden nur Sporen als Inokulum für Fermentationen verwendet, weil so dem Problem der Degeneration der Stämme, d.h. dem Verlust der Fähigkeit zur Lösungsmittelbildung, begegnet wurde.

### Neue Erkenntnisse durch Genom- und Transkriptionsanalysen

Erst in jüngsten Transkriptionsanalysen von kontinuierlichen *C. acetobutylicum* Kulturen konnten Acidogenese und Solventogenese unabhängig von Sporulation oder Akkumulation von Speicherstoffen analysiert werden. Dieser Ansatz erlaubte detaillierte Einblicke in die physiologische Funktion einzelner Enzyme und deren Isoenzymen (3).

Erst durch die vollständigen Genomsequenzen wurden diese Analysen möglich. Genomsequenzen erlauben auch eine sehr tiefgreifende vergleichende Analyse des Energiestoffwechsels solventogener Clostridien und bilden so die Grundlage für eine gezielte Optimierung der Ausbeute. In der klassischen Lösungsmittelfermentation mit Clostridien wurde, abhängig vom jeweils verwendeten Substrat, eine Vielzahl von Wildtyp-Isolaten eingesetzt, die man heute 4 verschiedenen Clostridien-Spezies zuordnet: *C. acetobutylicum*, *C. beijerinckii*, *C. saccharobutylicum* und *C. saccharoperbutylacetonicum*. Bislang sind nur die Genomsequenzen von *C. acetobutylicum* und *C. beijerinckii* öffentlich verfügbar. In diesen zeigen sich Unterschiede, die sowohl für eine Optimierung der Lösungsmittelfermentation als auch für grundsätzliche bioenergetische Fragestellungen von größtem Interesse sind.

Das Genom von *C. acetobutylicum* besteht aus einem Chromosom mit einer für Clostridien typischen Größe von 3,9 Mbp sowie dem Megaplasmid pSOL1 mit 192 kbp, auf dem in erster Linie die für die Solventogenese notwendigen Gene lokalisiert sind. Dagegen besitzt *C. beijerinckii* das größte bekannte Clostridiengenom mit 6 Mbp Größe. Diese ungewöhnliche Größe scheint im Vergleich zu *C. acetobutylicum* durch eine erheblich höhere Anzahl von Paralogen (d.h. Duplikate eines Gens innerhalb eines Genoms) bedingt zu sein. So besitzt etwa *C. acetobutylicum* eine Transketolase, ein Laktose-/Cellobiose-PTS und zwei Pyruvat:Ferredoxin-Oxidoreduktasen, während *C. beijerinckii* über vier Trans-



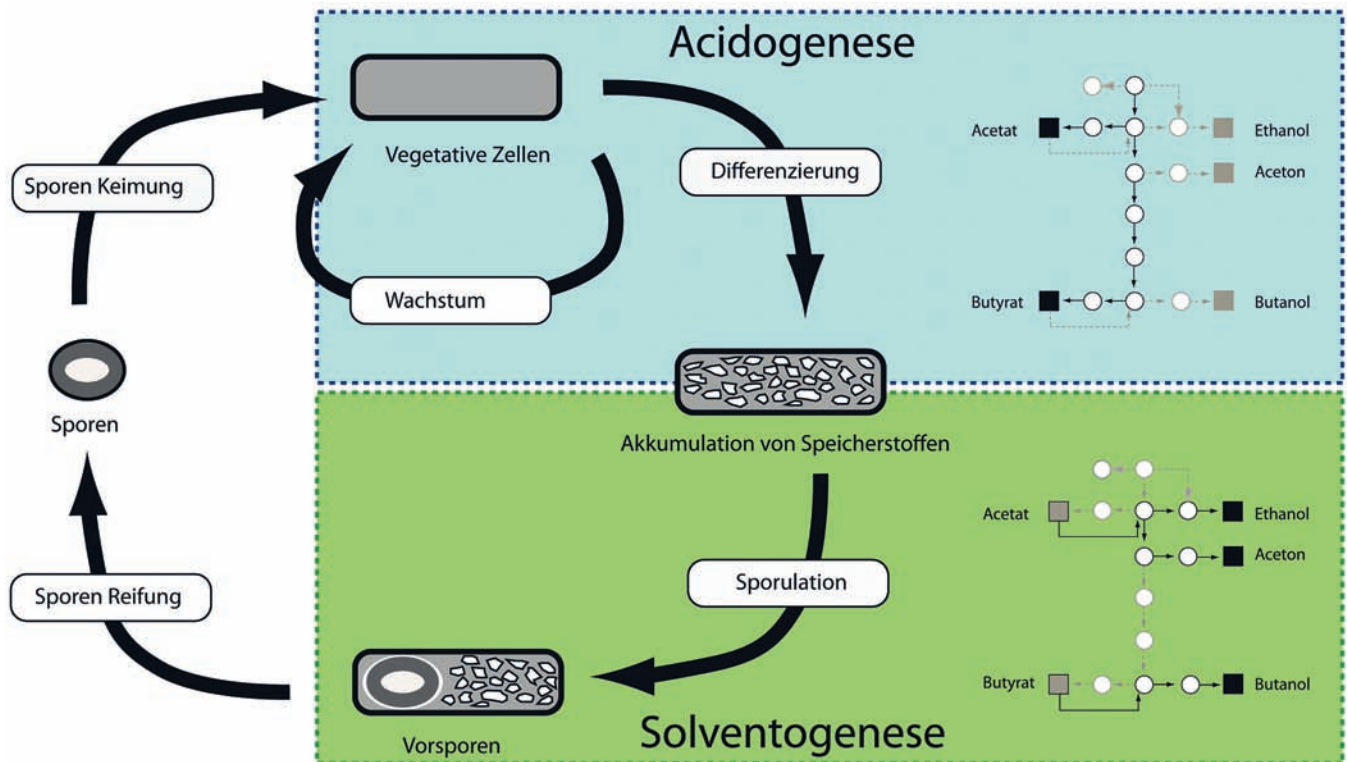


Abb. 2: Übersicht über den Wachstumszyklus eines solventogenen Clostridiums während einer Batch-Kultur. Während des exponentiellen Wachstums vegetativer Zellen, der Acidogenese, werden Zucker zu Säuren umgesetzt. In der frühen stationären Phase wird ein Teil der Säuren wieder aufgenommen und zu Lösungsmitteln umgesetzt. Auf diese Weise wird einer weiteren Ansäuerung des Mediums entgegengewirkt. Zudem beginnen die Zellen mit der Bildung des Speicherstoffs Glykogen und später mit der Sporulation. Die Sporen können unter geeigneten Bedingungen wiederum zu vegetativen Zellen auskeimen.

gebildeten Redoxäquivalente in der Zelle in Form von NADH oder reduziertem Ferredoxin anfallen. Diese unterscheiden sich erheblich in ihrem Redoxpotential. Reduziertes Ferredoxin ist mit etwa  $-420$  mV erheblich reduzierender als NADH mit etwa  $-320$  mV. In Abwesenheit von  $H_2$ -Verwertern, die dessen Partialdruck niedrig halten würden, ist es einem Clostridium nur möglich, aus reduziertem Ferredoxin, nicht aber aus NADH,  $H_2$  zu bilden und damit Redoxäquivalente abzugeben.

*C. acetobutylicum* besitzt dazu eine als HydA bezeichnete Ferredoxin-oxidierende Hydrogenase. *C. beijerinckii* besitzt kein identifizierbares Ortholog zu HydA, dagegen eine sogenannte 'trimeric bifurcating hydrogenase' (4). Dieser erst unlängst identifizierte Hydrogenase-Typ bildet  $H_2$  aus der gleichzeitigen Oxidation von NADH und reduziertem Ferredoxin. Der Vorteil eines solchen Enzyms ist die Möglichkeit, NADH durch  $H_2$ -Produktion zu regenerieren, der Nachteil besteht sicherlich in einem geringeren erreichbaren  $H_2$ -Partialdruck.

Ein weiterer Unterschied zwischen *C. acetobutylicum* und *C. beijerinckii* scheint aber noch interessanter: *C. beijerinckii* besitzt im Gegensatz zu *C. acetobutylicum* einen sogenannten Rnf-Komplex. Wie erst in jüngster Zeit postuliert wurde, koppelt dieser membranständige Komplex die von reduziertem Ferredoxin abhängige NAD-Reduktion an die Energiekonservierung durch Bildung eines Protonengradienten (5). Um den Preis der Bildung von NADH kann so reduziertem Ferredoxin direkt für die Energiekonservierung herangezogen werden. Das gebildete NADH muss dann allerdings wieder durch die Bildung reduzierter Fermentationsprodukte regeneriert werden und entsprechend kann weniger Substratketten-Phosphorylierung bei der Bildung von Säuren stattfinden. In diesem Zusammenhang ist es auch interessant, dass einige *C. beijerinckii*-Stämme, aber nicht *C. acetobutylicum*, Isopropanol anstelle von Aceton bilden, indem sie letzteres unter NADH-Regeneration zu ersterem reduzieren. Der Grund, dass *C. acetobutylicum* auf einen solchen Rnf-Komplex verzichtet, könnte darin liegen,

dass es sein Ferredoxin lieber für eine effektivere und schnellere  $H_2$  Produktion verwendet und zudem ein mögliches 'Bottleneck' an einem membranständigen Rnf-Komplex durch die Verwendung ausschließlich löslicher Enzymsysteme umgeht. So könnte eine höhere ATP-Bildung pro Zeiteinheit erreicht werden, allerdings um den Preis einer schnelleren Säureproduktion.

Schon diese kurzen Überlegungen zu den Genomen solventogener Clostridien lassen die Komplexität des Problems der Entwicklung verbesserter Butanolproduktion ahnen. Sie zeigen aber auch, wie wichtig die Verfügbarkeit von qualitativ hochwertigen, geschlossenen Genomsequenzen, sowie das Fundament durch physiologisch und molekularbiologisch ausgerichtete, mikrobiologische Forschung gerade auch für biotechnologische Fragestellungen weiterhin ist.

### Literatur

- [1] Jones, D.T. and D.R. Woods (1986) Acetone-butanol fermentation revisited. *Microbiol Rev* 50:484-524. [2] Dürre, P. (2007). Biobutanol: an attractive biofuel. *Biotechnol J* 2:1525-34. [3] Grimmer, C. et al. (2011) Genome-wide gene expression analysis of the switch between acidogenesis and solventogenesis in continuous cultures of *Clostridium acetobutylicum*. *J Mol Microbiol Biotechnol* 20:1-15. [4] Schut, G. J., and M. W. Adams (2009) The iron-hydrogenase of *Thermotoga maritima* utilizes ferredoxin and NADH synergistically: a new perspective on anaerobic hydrogen production. *J Bacteriol* 191:4451-7. [5] Herrmann, G. et al. (2008) Energy conservation via electron-transferring flavoprotein in anaerobic bacteria. *J Bacteriol* 190:784-91.

### Kontakt

Armin Ehrenreich

Lehrstuhl für Mikrobiologie, Technische Universität München

E-Mail: aehren@tum.de



# Auf der Suche nach unbekanntem Virulenzfaktoren in *Staphylococcus aureus*



***Staphylococcus aureus* zählt zu den häufigsten Erregern von schweren, im Krankenhaus erworbenen Infektionen (Hospitalinfektionen), die zunehmend schlechter zu therapieren sind. Eine frühzeitige Diagnose und neue, effektivere Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten sind daher dringend erforderlich. Voraussetzung für die Entwicklung von neuen Verfahren sind allerdings umfassendere Kenntnisse über die Pathogenitätsmechanismen des Erregers. Genomanalysen zeigen, dass *S. aureus* für eine Vielzahl von funktionell nicht oder wenig charakterisierten, sekretierten Proteinen kodiert, die für die Pathogen-Wirt-Interaktion relevant sind. Die Charakterisierung dieser Proteine und ihre Rolle bei der Immunmodulation stehen im Mittelpunkt eines vom BMBF geförderten Verbundprojektes.**

Susanne Engelmann, Barbara M. Bröker, Barbara Kahl, Knut Ohlsen, Peter F. Zipfel, Ralf Ehrlich, Michael Hecker

*Staphylococcus aureus* besiedelt natürlicherweise und völlig symptomfrei die Haut- und Schleimhäute von ca. 30% der Bevölkerung. In wenigen Fällen kann es jedoch zu Infektionen unterschiedlichen Schweregrades kommen, die durch *S. aureus* direkt ausgelöst werden oder an denen das Bakterium zumindest beteiligt ist. Hier sind neben den relativ mild verlaufenden Furunkeln und Abszessen, Infektionen mit teilweise schweren Verläufen wie Wundinfektionen und Sepsis sowie Herzklappen-, Lungen- und Knochenhautentzündungen zu erwähnen. *S. aureus* Infektionen treten insbesondere dann auf, wenn eine lokale oder systemische Schwächung des Immunsystems vorliegt. Mittlerweile zählt der Erreger weltweit zu den häufigsten Verursachern nosokomialer (im Krankenhaus erworbener) Infektionen, die durch die zunehmende Resistenz gegen Antibiotika immer schlechter therapierbar sind. Der Einsatz neuer, effektiver, auch alternativer Präventions- und Behandlungsstrategien ist daher notwendiger denn je. Die Entwicklung von neuen Therapieverfahren wird bei einem hohen Kenntnisstand über die Ursachen und den Verlauf der Infektionen deutlich erleichtert, wovon wir derzeit aber noch weit entfernt sind. Das wird nicht zuletzt dadurch deutlich, dass für mehr als 60% der aus der Genomsequenz vorhergesagten Proteine bisher noch keine Funktion bekannt ist. Das trifft auch für oberflächenassoziierte und extrazelluläre Proteine zu, unter denen wir bisher völlig unbeachtete, am Infektionsgeschehen des Bakteriums beteiligte Faktoren (auch als Virulenzfaktoren bezeichnet) vermuten.

Mit der Veröffentlichung der Genomsequenzen zweier *S. aureus* Isolate (N315 und Mu50) im Jahre 2001 wurde für *S. aureus* das Zeitalter der funktionellen Genomforschung eingeleitet. Mittlerweile gehört der Erreger mit 31 vollständig annotierten Genomsequenzen in den Datenbanken zu den am häufigsten sequenzierten Organismen (JCVI CMR [<http://cmr.jcvi.org>], NCBI [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>], Broad Institute [<http://www.broadinstitute.org>]). Damit stehen Daten in einem nie dagewesenen Umfang zur Verfügung, die für das weitere Verständnis der Pathogenität des Erregers von unschätzbarem Wert sind. Ein Vergleich der Genomsequenzen der verschiedenen *S. aureus* Stämme zeigt, dass ca. 75% des Genoms konserviert sind, während die restlichen 25% Sequenzen hoch variabel sind. Diese variablen Genomabschnitte beinhalten sogenannte Pathogenitätsinseln, die durch eine Anhäufung von Genen, die für Virulenzfaktoren kodieren, charakterisiert sind. Bis auf eine Ausnahme tragen alle bislang sequenzierten *S. aureus* Stämme eine oder mehrere dieser Pathogenitätsinseln.

## Sekretierte Proteine als potentielle Virulenzfaktoren

Die Lokalisation der Proteine, die von einem Mikroorganismus kodiert werden, lässt sich bioinformatisch unter Verwendung verschiedener Algorithmen vorhersagen. So konnten aus den Genom-

sequenzen von 15 *S. aureus* Stämmen 130 sekretierte Proteine postuliert werden, welche in die Umgebung der Zelle abgegeben werden. 72% dieser Proteine sind innerhalb der Spezies *S. aureus* nicht konserviert und damit sehr variabel verteilt. Ähnlich ist die Situation bei den oberflächenassoziierten Proteinen, wozu die zellwandassoziierten und die Lipoproteine zählen. Hier lassen sich jeweils 382 und 120 Proteine theoretisch vorhersagen, wovon auch nur ca. ein Drittel von allen analysierten Stämmen kodiert wird.

Die von einem Bakterium zu einem bestimmten Zeitpunkt gebildeten Virulenzfaktoren (Abb. 1A) können mit verschiedenen Techniken analysiert werden. Dabei ist jedoch die Proteomanalyse, mit deren Hilfe sich die tatsächlichen Mengen der einzelnen Proteine darstellen und vergleichen lassen, von besonderer Bedeutung (Abb. 1B). Da gerade extrazelluläre und oberflächenassoziierte Proteine für Wirt-Pathogen-Interaktionen ideal positioniert sind und damit ein Sammelbecken für Virulenzfaktoren bilden, ermöglicht die Darstellung dieser Subproteome die Beschreibung des gesamten Spektrums an gebildeten Virulenzfaktoren eines pathogenen Bakteriums zu einem bestimmten Zeitpunkt. Von den 130 theoretisch vorhergesagten extrazellulären Proteinen für *S. aureus* konnten wir in den Sekretomanalysen mehr als die Hälfte (79 Proteine) bereits identifizieren (Abb. 1B).

Die Sekretome von verschiedenen *S. aureus* Isolaten sind hoch variabel (Abb. 1B), was an dem folgenden Beispiel verdeutlicht werden soll. In den Sekretomen von 25 Klinikisolaten wurden 206 verschiedene Proteine identifiziert, wovon 107 eine Signalsequenz aufwiesen, die die Sekretion dieser Proteine vermittelt. Nur sieben Proteine waren bei allen untersuchten Erregern nachweisbar und weitere 19 Proteine wurden bei mindestens 80% der Erreger identifiziert. Diese von allen Erregern sekretierten Proteine werden in dem sogenannten „Core-Exoproteom“ zusammengefasst. Dazu zählen bekannte Virulenzfaktoren wie Cystein- und Metalloproteasen, Lipasen und Glycerolesterhydrolasen, Hämolyysin A, Nucleasen und das IgG-bindende Protein A (Abb. 1A). Eine weitere Gruppe von extrazellulären Proteinen scheint hoch variabel gebildet zu werden und wurde nur in 20% der Stämme identifiziert. Auch darunter finden sich wieder Proteine, die das Virulenzgeschehen von *S. aureus* maßgeblich beeinflussen wie Hämolyysin B, Leukozidine, Proteasen und verschiedene Superantigene (Abb. 1A). Diese starke Heterogenität zwischen den Isolaten hatten wir trotz der bereits beschriebenen Variabilität im Virulenzgenom bei *S. aureus* nicht erwartet. Es zeigte sich sehr bald, dass die Unterschiede nicht nur mit der An- und Abwesenheit einzelner Virulenzgene erklärt werden können, sondern dass gleiche Gene in verschiedenen Isolaten zum Teil sehr unterschiedlich exprimiert werden. Grund dafür sind Aktivitätsunterschiede der Regulatoren, die maßgeblich in die Regulation dieser Gene eingreifen.

Von etwa 60% der vorhergesagten sekretierten und oberflächenassoziierten Proteinen von *S. aureus* ist bisher keine Funk-

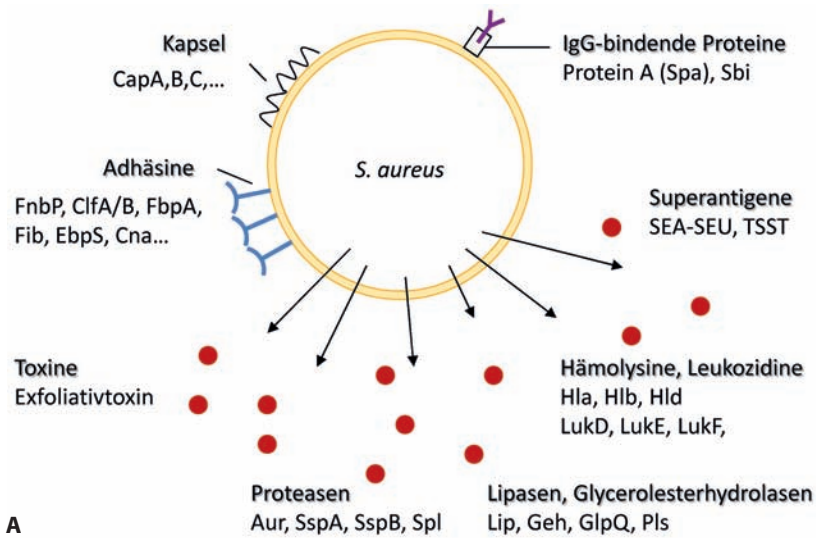
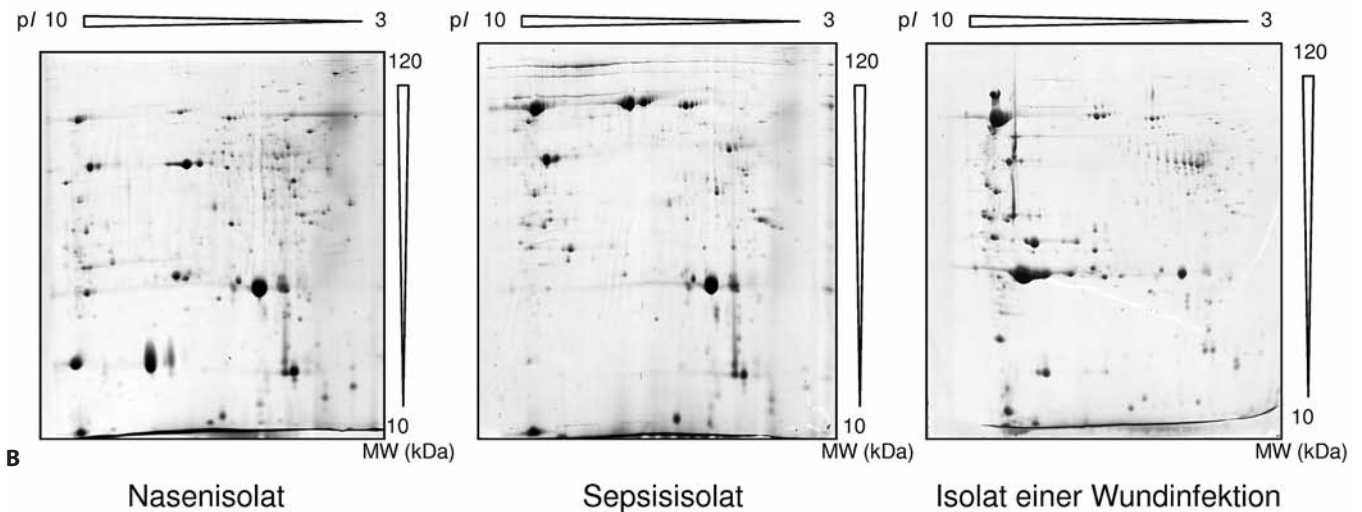


Abb. 1 Virulenzfaktoren in *Staphylococcus aureus*. (A) Schematische Darstellung bekannter Virulenzfaktoren in *S. aureus* und deren Lokalisation. (B) Sekretome verschiedener *S. aureus* Isolate. Die Proteine wurden aus den Kulturüberständen der Isolate, die unter definierten Wachstumsbedingungen kultiviert wurden, gewonnen und auf 2-dimensionalen SDS-Polyacrylamidgelen aufgetrennt. Die Trennung der Proteine erfolgte in der ersten Dimension auf der Basis ihrer isoelektrischen Punkte (pI) und in der zweiten Dimension entsprechend ihres Molekulargewichtes (MW). Die Proteine wurden anschließend mit kolloidalem Coomassie angefärbt und erscheinen als distinkte Spots auf dem Gel. Für jedes Isolat erhält man so ein spezifisches Proteinmuster. Zur Identifikation wurden die Proteine einzeln ausgeschnitten, mit der Protease Trypsin verdaut und dabei in spezifische Peptidfragmente zerlegt. Die Größen der entstandenen Peptide wurden massenspektrometrisch gemessen. Die dabei erhaltenen Peptidfragmentmuster wurden über Datenbankvergleiche den entsprechenden Proteinen zugeordnet.



tion bekannt. Insgesamt sind 77 dieser hypothetischen Proteine in den Sekretomanalysen identifiziert, und damit deren Existenz erstmalig nachgewiesen worden. Diese Proteine zeigen völlig neue Eigenschaften und kein Protein zeigt Ähnlichkeiten zu bekannten Virulenzfaktoren. Es ist deshalb eine der großen Herausforderungen der nächsten Jahre, die Funktion dieser Proteine aufzuklären. Die bisher bekannten Virulenzfaktoren von *S. aureus* lassen sich in mindestens vier funktionelle Kategorien einteilen: (i) Proteine, die an der Adhäsion an Wirtsstrukturen oder an Invasionsvorgängen beteiligt sind und an der Bakterienoberfläche assoziiert vorkommen, (ii) Proteine, die die Ausbreitung der Bakterien innerhalb der Wirtsgewebe unterstützen und in der Regel membranzerstörende Wirkungen besitzen, (iii) Proteine, welche die Immunantwort des Wirtes modulieren können und (iv) Proteine, die die Adaptation des Bakteriums an die jeweiligen Bedingungen im Wirt ermöglichen. Bedingt durch ihre Lokalisation wird sich die Funktionssuche der extrazellulären Erregerproteine auf ihre immunmodulatorischen Funktionen konzentrieren und darauf, wie diese eine unkontrollierte Ausbreitung und Vermehrung des Erregers im Wirt ermöglichen.

In dem vom BMBF im Rahmen der Infektionsgenomik geförderten Verbundprojekt haben sich zu diesem Zweck Wissenschaftler mit Expertisen auf den Gebieten der Infektionsbiologie und Physiologie von *S. aureus*, der Epidemiologie, der Immunologie, der Tierexperimente, der funktionellen Genomforschung insbesondere der Proteomik und Transkriptomik und der Proteinan-

alyse zusammengeschlossen. Die Kombination dieser Expertisen in einem breit angelegten, systematischen und aufeinander abgestimmten Ansatz macht es sehr wahrscheinlich, dass etliche der bislang funktionsmäßig nicht beschriebenen Proteine in ihrer Expression und Wirkung auf Vorgänge im Wirt im Detail charakterisiert werden und so *S. aureus* Infektionen zukünftig immer besser verstanden werden.

Die aus der Genomsequenz vorhergesagte sekretierte Proteine mit bisher unbekannter Funktion und deren Varianten werden dazu rekombinant hergestellt, gereinigt, und ihre Aktivität auf Zellen und lösliche Komponenten des angeborenen Immunsystems wie dem Komplementsystem analysiert. Der Einfluss dieser Proteine auf die Virulenz von *S. aureus*, wird in verschiedenen Maus-Infektionsmodellen geprüft.

### Impfstoffe gegen und frühe diagnostische Marker für *S. aureus* Infektionen

Wie bereits erwähnt, sind 30% der Bevölkerung mit *S. aureus* dauerhaft besiedelt. Diese Besiedlung erfolgt völlig symptomfrei und hat in den meisten Fällen keine gesundheitlichen Konsequenzen. Mit *S. aureus* kolonisierte Personen besitzen jedoch ein erhöhtes Risiko einer Infektion durch den Erreger, da jeder kolonisierende Stamm das Potenzial besitzt, lebensbedrohliche pathogenen Eigenschaften zu entwickeln. In vielen Fällen ist genau der Stamm, der als Kommensale die Nasenschleimhaut besiedelt, der Auslöser von z. T. lebensbedrohlichen Erkrankungen. Andererseits ist die



Mortalitätsrate bei *S. aureus* Trägern im Falle einer *S. aureus* induzierten Septikämie geringer als bei Nicht-Trägern. Diese Beobachtungen zeigen deutlich, dass die Besiedlung mit *S. aureus* zwar ein höheres Risiko an einer schweren *S. aureus* Infektion zu erkranken darstellt, im Falle einer schweren Infektion ist die Prognose dieser Patienten aber deutlich besser.

Detaillierte Untersuchungen zum Antikörperspektrum gegen sekretierte Proteine von *S. aureus* haben gezeigt, dass *S. aureus* Träger eine Immunreaktion entwickeln, die sehr spezifisch gegen die Antigene des kolonisierenden *S. aureus* Stammes gerichtet ist. Im Falle einer *S. aureus* induzierten Bakteriämie kam es lediglich zu einer Verstärkung dieser Antwort und das Antikörperspektrum blieb in der Regel unverändert. Anders verhielt es sich bei Patienten, die mit dem Infektionsstamm vorher nicht besiedelt waren. Hier trat im Verlauf der Infektion eine Vielzahl von neuen Antikörpern mit veränderten Antigenspezifitäten auf. Diese Ergebnisse legen nahe, dass das adaptive Immunsystem der *S. aureus* Träger auf eine Infektion durch den kolonisierenden Stamm vorbereitet ist und bieten so eine Erklärung für die bessere Prognose dieser Patienten. Die hier beschriebenen Phänomene verdeutlichen allerdings auch, dass die bereits existierende spezifische Immunantwort gegen den kolonisierenden Stamm eine Infektion nicht verhindern kann.

Treten möglicherweise unter Infektionsbedingungen kritische Antigene auf, die in den bisherigen Analysen keine Berücksichtigung fanden und die möglicherweise nicht ausreichend durch Antikörper inaktiviert werden können? Um dieser Frage nachzugehen, soll ein Proteinarray entwickelt werden, der möglichst viele *S. aureus* Proteine enthält und mit dessen Hilfe Antikörperprofile unterschiedlichster Spezifitäten in gesunden Probanden und Patienten in großem Maßstab analysiert werden sollen. Dabei wollen wir Lücken in den Antikörperspezifitäten gesunder Probanden aufzeigen, die erst unter Infektionsbedingungen durch die massive Bildung der entsprechenden Antikörper geschlossen werden. Außerdem werden wir Antigene identifizieren, die nicht oder nur schwach immunogen sind. Damit werden uns Kandidaten für Impfstoffe, die einen besseren Schutz vor *S. aureus* Infektionen vermitteln könnten, in die Hand gegeben, die in allen bisherigen Ansätzen keine Berücksichtigung fanden. Gleichzeitig hoffen wir, mit diesen Analysen spezifische Antigene für eine sich manifestierende *S. aureus*-Infektion zu identifizieren, die als Marker für eine frühe Diagnose dieser Infektionen geeignet sind. Durch eine enge Kooperation zwischen den akademischen Einrichtungen und der Firma Alere Technologies GmbH in Jena, die Experten auf dem Gebiet von DNA- und Proteinarrays sind, sollte es uns gelingen, einen Proteinarray als diagnostisches Tool zur frühen Erkennung von *S. aureus* Infektionen zu entwickeln, der später in der klinischen Praxis genutzt werden kann.

## Referenzen

1. Ziebandt et al. (2010) *Proteomics uncovers extreme heterogeneity in the Staphylococcus aureus exoproteome due to genomic plasticity and variant gene regulation*. *Proteomics* 10:1634-1644. 2. Kolata et al. (2011) *Distinctive patterns in the human antibody response to Staphylococcus aureus bacteremia in carriers and non-carriers*. *Proteomics* 11:3914-3927. 3. Ehrich et al. (2009) *Application of Protein ArrayTubes to Bacteria, Toxin, and Biological Warfare Agent Detection*. *Microchip Methods in Diagnostics (Humana Press)* 509:85-105.

## Kontakt

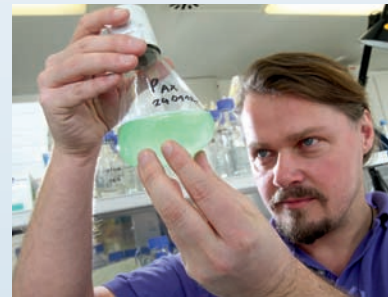
Dr. Susanne Engelmann  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald  
Institut für Mikrobiologie  
E-Mail: Susanne.Engelmann@uni-greifswald.de

## sequenziert

# Genom eines lebenden Fossils

## Sequenzierung der einzelligen Alge *Cyanophora paradoxa* bringt neue Erkenntnisse über Photosynthese

Vor 1,2 Milliarden Jahren fraß ein tierischer Einzeller ein Cyanobakterium, auch Blaualge genannt. Nur verdaut hat er es nicht. Die Folge: Zum ersten und bisher einzigen Mal entstand so ein Einzeller, der Photosynthese betreiben konnte. Das war die Initialzündung für die Entstehung aller Pflanzen – und eines lebenden Fossils namens *Cyanophora paradoxa*. Sein Genom hat ein internationales Forscherteam jetzt entschlüsselt und die Grundlage gelegt für ein besseres Verständnis von pflanzlichen Mechanismen wie Lichtsammlung und Proteintransport.



Dr. Jürgen Steiner prüft eine Kultur der einzelligen Alge *Cyanophora paradoxa* (Foto: Uni Halle, Maike Glöckner).

Erstaunlicherweise ist es in der Erdgeschichte wirklich nur einmal passiert, dass ein tierischer Einzeller ein Cyanobakterium aufgenommen und als Plastiden, also als photosynthetische Zellorganelle, etabliert hat. Umso interessanter war es für die Wissenschaftler, die genetische Ausstattung des dabei entstandenen Organismus zu betrachten. Die Plastiden dieses lebenden Fossils verfügen über eine rudimentäre bakterielle Zellwand, ein klares Relikt des damals aufgenommenen Cyanobakteriums. Die Wissenschaftler fanden im Kerngenom rund 28.000 Proteingene und konnten darauf aufbauend Proteinstammbäume darstellen. Wichtig sei dies vor allem für das Verständnis des Transports von Proteinen, deren Gensequenzen im Laufe der Evolution in den Zellkern verlagert wurden und nun nach ihrer Synthese im Cytosol zurück in den Plastiden gelangen müssen. Das klingt simpel, ist aber ein hochkomplexer Prozess. In dem „lebenden Fossil“ können die Biologen ihn in seiner ursprünglichen Form betrachten. Sie haben sozusagen den ersten Otto-Motor vor sich.

Der Einblick in die frühe Entwicklungsgeschichte kann zum Verständnis aller möglichen Pflanzenmechanismen beitragen. Gerade in Bezug auf die Lichtsammelkomplexe der Pflanzen erhoffen sich die Forscher neue Erkenntnisse. Dabei handelt es sich um eine Ansammlung von Proteinkomplexen, welche die Energie für die Photosynthese bündeln - für den Molekularbiologen ein besonders spannendes Forschungsfeld.

**Originalpublikation** Price et al. (2012) *Cyanophora paradoxa* genome elucidates origin of photosynthesis in algae and plants. *Science* 17.02.2012. doi: 10.1126/science.1213561

# Die Charakterisierung von Proteinnetzwerken in klinischen Gewebeproben gewinnt an Bedeutung für die personalisierte Krebsbehandlung

Bei neuen Ansätzen zur Behandlung von Tumorpatienten nimmt die umfassende Charakterisierung deregulierter Signalproteine im erkrankten Gewebe eine Schlüsselrolle ein. Damit lassen sich zum einen Zielstrukturen für effektivere Therapien entwickeln, zum anderen stellen abnormal aktivierte Signalmoleküle Biomarker dar, um Patienten für diese neuen Therapieoptionen auswählen zu können. Eine große Herausforderung dabei ist, dass die klinischen Gewebeproben aufgrund der Art ihrer Fixierung nicht so ohne weiteres für Proteomstudien eingesetzt werden können. Uns ist es gelungen, mit einem speziellen Verfahren zur Extraktion von Proteinen aus Formalin-fixierten Gewebeproben und dem Einsatz von „Reverse Phase Protein Arrays“ funktionelle Proteinnetzwerke in Tumorzellen zu analysieren und damit einen wichtigen Beitrag zur personalisierten Medizin zu liefern.

Claudia Wolff, Katharina Malinowsky und Karl-Friedrich Becker



## Bedeutung von Proteinnetzwerken in Tumoren

Derzeit wird durch Nukleinsäure-basierte Analysen intensiv nach neuen, spezifischen Zielstrukturen zur Krebsbehandlung gesucht. Die Untersuchungen von DNA und RNA allein geben jedoch nur ein unvollständiges Bild des Zustandes von Tumorzellen wider. Proteine sind die funktionellen Bausteine der Zelle. Sie übersetzen alle in den Nukleinsäuren gespeicherten Informationen in konkrete Aktionen wie zum Beispiel Wachstum oder Zellbewegung. Den gegenwärtigen erfolgreichen DNA- und RNA-Analysen in Tumorgewebeproben werden also rasch ebenso umfangreiche funktionelle Proteinuntersuchungen folgen müssen.

Eine neue Art von Konzepten zur Behandlung von Tumoren wird unter dem Begriff „zielgerichtete Therapien“ zusammengefasst und richtet sich häufig gegen Regulatoren für Wachstumssignale. Besondere Bedeutung für die Vermittlung solcher Signale haben Kinasen, entweder als Rezeptoren (z.B. HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*) oder nachgeschaltete Signalmoleküle. Diese Faktoren sind in der Regel in komplexen Netzwerken organisiert, die sich gegenseitig beeinflussen und regulieren. Über die Interaktion von Signalfaktoren und Rezeptoren werden intrazelluläre Signaltransduktionswege in Gang gesetzt und Zellproliferation, Apoptose, Differenzierung und Adhäsion gesteuert. Veränderungen in diesen Rezeptoren und den von ihnen beeinflussten Signalkaskaden spielen eine wichtige Rolle in der Onkogenese und bei der Tumprogression.

Die Herausforderung für die neuen Therapiekonzepte ist es, diejenigen Patienten herauszufiltern, die höchstwahrscheinlich auf die gezielte Behandlung ansprechen werden. Dafür werden sogenannte Biomarker benötigt. Die dynamischen Prozesse in Tumorzellen und die komplexen Vernetzungen ihrer intrazellulären Signalwege werden nicht nur durch das Genom einer Zelle, sondern auch durch deren Wechselwirkungen mit ihrer Umgebung bestimmt. Daher ist es wichtig, nicht nur etablierte Zelllinien

und Tiermodelle zu untersuchen, sondern erkranktes menschliches Gewebe besser zu charakterisieren. Dies war jedoch lange Zeit durch die besondere Behandlung klinischer Gewebeproben erschwert bis unmöglich.

## Proteinextraktion aus klinischen Gewebeproben - eine besondere Herausforderung

Seit Jahrzehnten werden weltweit Formalin-fixierte und in Paraffineingebettete (FFPE) Gewebeproben routinemäßig zur histopathologischen Krankheitsdiagnose verwendet. Bei FFPE-Proben ist die Gewebemorphologie zwar sehr gut erhalten, die molekulare Untersuchung solcher Proben stellt aber nach wie vor eine große Herausforderung dar. Kryokonservierung ist derzeit der Goldstandard, um Makromoleküle wie RNA, DNA und Proteine mit hoher Qualität aus Gewebeproben zu gewinnen. Jedoch hat das Einfrieren und Lagern der Gewebeproben in flüssigem Stickstoff auch einige Nachteile, wie schlechten Morphologieerhalt, schwierige Logistik und hohe Lagerungskosten.

Unsere Innovationsallianz „Brustkrebsmarker“ im Rahmen von NGFN-Transfer hat sich den Herausforderungen zur molekularen Analyse von FFPE-Geweben gestellt. Der Grundgedanke unseres Gesamtkonzeptes - die funktionelle Signalwegskartierung klinischer Gewebeproben zur verbesserten Krebstherapie - ist die rasche Überführung von neuen Methoden und Ergebnissen in den Routinebetrieb von Kliniken. Daher haben wir unser Vorhaben für eine verbesserte Gewebeuntersuchung von Anfang an so gewählt, dass die Techniken und Resultate, die wir hier erarbeiten, ohne wesentliche Änderung des Klinikablaufs rasch umgesetzt werden können.

Nach wie vor wird die Diagnose „Krebs“ durch Pathologen an einer Gewebeprobe gestellt. Aus der klinischen Notwendigkeit heraus, Proteine in FFPE-Geweben für eine individualisierte Krebstherapie zu quantifizieren, haben wir als eine der ersten Gruppen weltweit eine Technik entwickelt, mit der sich vollstän-



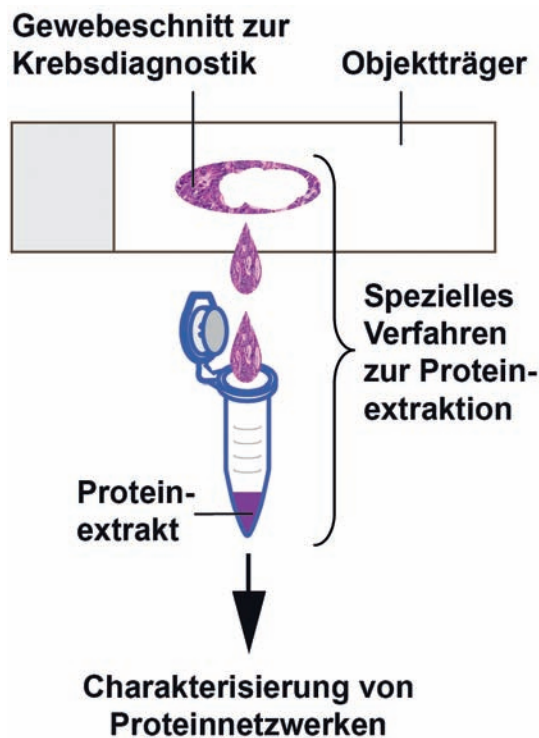


Abb. 1: Unter Berücksichtigung der Morphologie des Gewebes können mit einem speziellen Verfahren zur Proteinextraktion aus klinischen Gewebeproben tumorrelevante Proteinextrakte gewonnen werden. Mit diesen Extrakten ist es möglich, Proteinnetzwerke für die personalisierte Tumorthherapie genau zu charakterisieren.

dige, nicht-degradierte und immunreaktive Proteine aus FFPE-Geweben in Lösung bringen lassen. Dies gelingt selbst aus überfixierten und sehr lange gelagerten Proben, wie wir kürzlich zeigen konnten (Wolff *et al.* 2011a). Wichtige Bestandteile unserer Methode sind ein spezielles Puffergemisch und die Wärmebehandlung des Gewebes. Die erfolgreiche Vermarktung der Ergebnisse unserer Innovationsallianz übernahm unser NGFN-Verbundpartner Qiagen GmbH.

Die Histologie und somit die Auswahl des „richtigen“ Gewebearials ist entscheidend bei allen Extrakt-basierten Gewebeanalysen. Wir haben unser Konzept „Liquid Morphology“ genannt (etwa: Morphologie in Lösung) um auszudrücken, dass wir die Morphologie des erkrankten Gewebes quasi in Lösung bringen (Becker und Taylor 2011). Die deregulierten Proteine, die für die Erkrankung und das damit einhergehende morphologische Erscheinungsbild ursächlich sind, können wir so einer molekularen Analyse zugänglich machen (Abbildung 1).

### Reverse Phase Protein Array

Um die Vielzahl der in der Zelle ablaufenden Vorgänge steuern und an äußere Einflüsse anpassen zu können, wirken Proteine in hochkomplexen Netzwerken zusammen, deren Regulation entweder über direkte Bindung einzelner Proteine aneinander oder über chemische Veränderungen der Proteine, die so genannten post-translationalen Modifikationen (z.B. Phosphorylierung) stattfindet. Da durch unser Proteinextraktionsverfahren Phosphorylierungen erhalten bleiben, haben wir uns gefragt, ob sich unsere Methode mit modernen Hochdurchsatztechnologien, z.B. Reverse Phase Protein Arrays (RPPA), zur funktionellen Signalwegsanalyse kombinieren lässt. Der RPPA ist eine antikörperbasierte Methode, die genutzt werden kann, um dynamische Prozesse in Tumorzellen und die komplexen Vernetzungen intrazellulärer Signalketten darzustellen. Die Proteinlysate werden in Verdünnungsreihen und Replikaten auf einen Nitrozellulose-beschichteten Objektträger aufgebracht. Damit wird sichergestellt, dass die Antikörper-Anti-

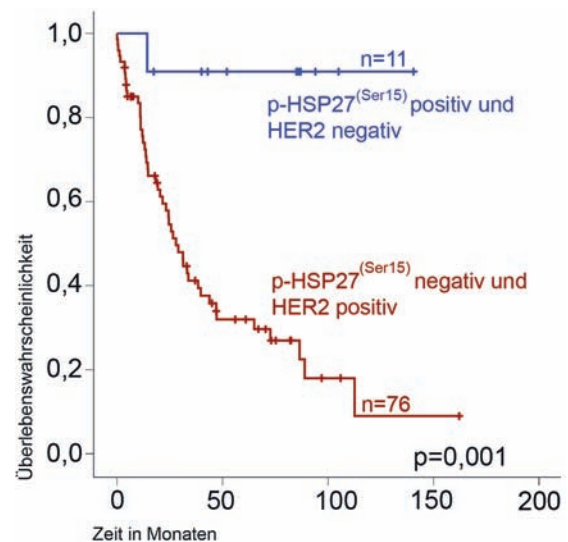


Abb. 2: Ein Ergebnis unserer Proteinnetzwerkanalysen in klinischen Gewebeproben: Wir haben mit dem humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) und dem phosphorylierten Hitzeschockprotein 27 (p-HSP27) zwei neue Marker identifiziert, die mit einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus einhergehen. Für die Patientengruppe mit der schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit (p-HSP27 negativ und HER2 positiv) könnte jedoch möglicherweise eine gegen HER2 gerichtete Therapie eingesetzt werden.

gen-Reaktion immer im linearen Bereich gemessen wird. Auf einem Array können Proben vieler Tumorpatienten oder zu unterschiedlichen Zeitpunkten isolierte Proben eines Patienten untersucht und mit Referenzlysaten verglichen werden. Somit kann beispielsweise das Signalkaskadenprofil des Tumors eines Patienten vor, während und nach Anwendung zielgerichteter Therapien untersucht werden, sodass die Wirkung der Therapien oder sich entwickelnde Resistenzen auf der Ebene der Signalproteine dargestellt werden können. Die Sensitivität der Methode erlaubt den Nachweis selbst ausgesprochen schwacher Signale wie im Falle von phosphorylierten Transkriptionsfaktoren. Gerade in Biopsien, bei denen probenbedingt wenig Material zur Verfügung steht, kann auf diese Weise eine Vielzahl klinisch relevanter Proteine quantitativ bestimmt werden. Auf diese Weise ist es möglich, ein individuelles Signalprofil jedes Patienten im klinischen Routineprozess zu erstellen, was in Zukunft eine optimale Patienten- und Therapieselektion gewährleisten kann. Nachfolgend sind kürzlich erhaltene Ergebnisse die mit unserem Ansatz erzielt wurden zusammengefasst.

### Funktionelle Signalwegsanalysen in Tumoren

In unseren anwendungsbezogenen Studien haben wir uns zunächst auf die Untersuchung von Regulatoren von Wachstumssignalen und Invasionsmarkern bei Brustkrebs konzentriert. So konnten wir die zur Therapieentscheidung wichtigen Proteine HER2, Östrogenrezeptor und Progesteronrezeptor in winzigen Biopsien von Brustkrebsgeweben verlässlich bestimmen.

Die beiden Proteine uPA (Urokinase-Typ Plasminogenaktivator) und PAI-1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor) sind etablierte Marker, um Vorhersagen treffen zu können, ob eine Patientin von einer Chemotherapie profitieren wird oder nicht. Die Regulation beider Proteine in Brusttumoren ist jedoch nur wenig untersucht. Wir haben über 30 Proteine verschiedener Signalwege in 201 Brustkrebsgeweben im Zusammenhang mit der Expressionshöhe von uPA und PAI-1 analysiert (Wolff *et al.* 2011b). Während wir für uPA kein eindeutiges Proteinnetzwerk identifizieren konnten, ergab sich für PAI-1 eine Assoziation sowohl zur Expression als auch zur Aktivierung mehrerer Proteine des Phosphoinositid 3-Kinase (PI3K)/Proteinkinase B (PKB oder Akt)-Signalwegs sowie zu



den Mitgliedern der humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptorfamilie (HER-Familie). Außerdem konnten wir ein Zusammenspiel der Rezeptoren EGFR (HER1), HER2 und HER3 mit uPAR, dem Rezeptor für uPA, in Brusttumoren nachweisen (Berg *et al.* 2012). Die gleichzeitige Hemmung dieser Signalmoleküle könnte in Zukunft größere Therapieerfolge erzielen, als die alleinige Inhibierung einzelner Moleküle.

Nach diesen erfolgreichen Anwendungen unserer Methode haben wir unsere Untersuchungen auch auf andere Tumoren ausgedehnt und mit der Identifizierung molekularer Marker in Adenokarzinomen des Ösophagus begonnen. Für diese bislang kaum therapierbare Tumorart konnten durch unsere RPPA-Analyse zwei neue Marker identifiziert werden (Berg *et al.* 2011b). Eine hohe Expression von HER2 und eine gleichzeitig geringe Aktivierung des Hitzeschockproteins 27 (durch Phosphorylierung am Serin15) korrelierten mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten (Abbildung 2). Durch die Überexpression von HER2 könnten diese Patienten jedoch von einer in anderen Tumorarten (Brust- bzw. Magenkarzinome) bereits etablierten Antikörpertherapie profitieren.

## Referenzen

• Becker KF, Taylor CR. "Liquid morphology": Immunochemical analysis of proteins extracted from formalin-fixed paraffin-embedded tissues: Combining proteomics with immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2011 Jan;19(1):1-9. • Berg D *et al.* (2012) Profiling signalling pathways in formalin-fixed and paraffin-embedded breast cancer tissues reveals cross-talk between EGFR, HER2, HER3 and uPAR. *J Cell Physiol.* 227:204-12. doi: 10.1002/jcp.22718. • Berg D *et al.* (2011b) Discovery of new molecular subtypes in oesophageal adenocarcinoma. *PLoS One.* 6(9):e23985. doi:10.1371/journal.pone.0023985 • Wolff C *et al.* (2011a) Successful protein extraction from over-fixed and long-term stored formalin-fixed tissues. *PLoS One.* 6(1):e16353. doi:10.1371/journal.pone.0016353 • Wolff C *et al.* (2011b) Signalling networks associated with urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI-1 in breast cancer tissues: new insights from protein microarray analysis. *J Pathol.* 223(1):54-63. doi: 10.1002/path.2791.

## Kontakt

Prof. Dr. Karl-Friedrich Becker  
Technische Universität München, Institut für Pathologie  
E-Mail: kf.becker@lrz.tum.de

## sequenziert

# Rekordbakterium mit Schlüsselstellung

## Weltweit größtes Bakteriengenom sequenziert

Nur etwa ein Prozent des mikrobiellen Lebens um uns herum ist bisher im Labor kultiviert und beschrieben worden. Damit sind viele Potentiale der Mikroben noch unbekannt und nicht genutzt. Bestens untersucht waren lange Zeit nur Krankheitserreger wie multiresistente Staphylokokken oder biotechnologisch interessante *E. coli*-Stämme, die aber genetisch keineswegs repräsentativ sind. Forscher des Leibniz-Instituts DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH aus Braunschweig und des Joint Genome Institute (JGI) in Kalifornien erarbeiten deshalb seit drei Jahren systematisch die sogenannte „Genomic Encyclopedia of Bacteria and Archaea“ (GEBA), die wesentlich breiter aufgestellt ist. Im Zuge dieser Forschungsarbeiten wurde nun das Genom des Bodenbakteriums *Ktedonobacter racemifer* entziffert, welches weltweit das bisher größte beschriebene Bakteriengenom ist. Die Ergebnisse der Forscher sind in der letzten Ausgabe der Standards in Genomic Sciences veröffentlicht.

„Im GEBA-Projekt untersuchen wir vor allem Mikroorganismen, die an „dunklen Flecken“ im Stammbaum der Bakterien stehen. Über die Auswertung von Genomdaten sind Rückschlüsse auf Verwandtschaftsverhältnisse zwischen Bakterien möglich“, erklärt PD Dr. Markus

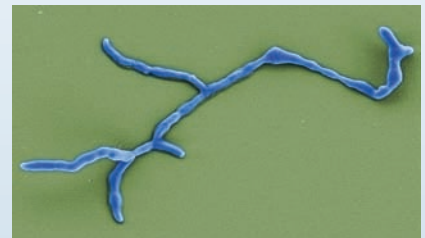
Göker, Bioinformatiker an der DSMZ. „Das Bakterium *Ktedonobacter racemifer* gehört zu den zehn, in Bezug auf ihre Stellung, wichtigsten Organismen im Bakterienstammbaum“.

„Das Genom des Gram-positiven Bodenbakteriums *Ktedonobacter* ist mit 11.453 Protein-codierenden Genen und 87 RNA-Genen das bisher größte dokumentierte Bakteriengenom“, erklärt Dr. Birte Abt, Wissenschaftlerin in der DSMZ-Abteilung Mikrobiologie. „Große Genome sind bei Bakterien mit einem komplizierten Lebenszyklus mit Myzel- und Sporenbildung nicht ungewöhnlich. Dieses enthält aber auch sehr viele Transposons oder auch Wiederholungssequenzen, sogenannte „springende Gene“. Diese kleinen DNA-Stücke können ihre Position im Genom verändern. Ihre Funktion ist aber noch nicht vollständig geklärt.“

„Der Bakterienstamm wurde 2006 von einem Forscherteam in Italien isoliert und in der DSMZ in der öffentlichen Sammlung hinterlegt. Daher konnte der Organismus hier vermehrt und qualitativ hochwertige genomische DNA für die Sequenzierung aufbereitet werden“, berichtet Dr. Birte Abt weiter. „Für uns war es wichtig, diese sehr isoliert im Stammbaum stehende Bakteriengruppe zu sequenzieren, die bisher noch sehr wenige Organismen umfasst. Damit besteht immer eine

Möglichkeit, neue interessante Proteinfamilien mit unbekannter Funktion zu entdecken“, so Markus Göker. „Vollständige Genomdaten sind auch aussagekräftiger für die Klassifikation von Mikroorganismen als die bislang meist praktizierte evolutionäre Einordnung der Bakterien über kleine molekulare Markerstücke, wie vor allem die ribosomale 16S rRNA.“

Neben wertvollen Einsichten in die Evolution bakterieller Genomgrößen einerseits und komplexer Lebenszyklen andererseits, hilft die Sequenzierung die-



EM-Aufnahme des myzelbildenden Bodenbakteriums *Ktedonobacter racemifer* (Foto: Manfred Rohde, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH)

ses Rekordgenoms auch dabei, die stammesverwandtschaftlichen Beziehungen von Mikroorganismen zu klären und damit ihre taxonomische Einteilung zu verbessern. Sowohl *Ktedonobacter*-Kulturen als auch annotierte Genomdaten stehen nun für weitergehende Forschungen frei zur Verfügung.

**Originalpublikation** Chang Y-J *et al.* (2011) Non-contiguous finished genome sequence and contextual data of the filamentous soil bacterium *Ktedonobacter racemifer* type strain (SOSP1-21T). *Standards in Genomic Sciences* (2011) 5:97-111. DOI:10.4056/sigs.2114901

# Internationales Konsortium entdeckt neue Risikogene für Schizophrenie



Nationales  
Genomforschungsnetz

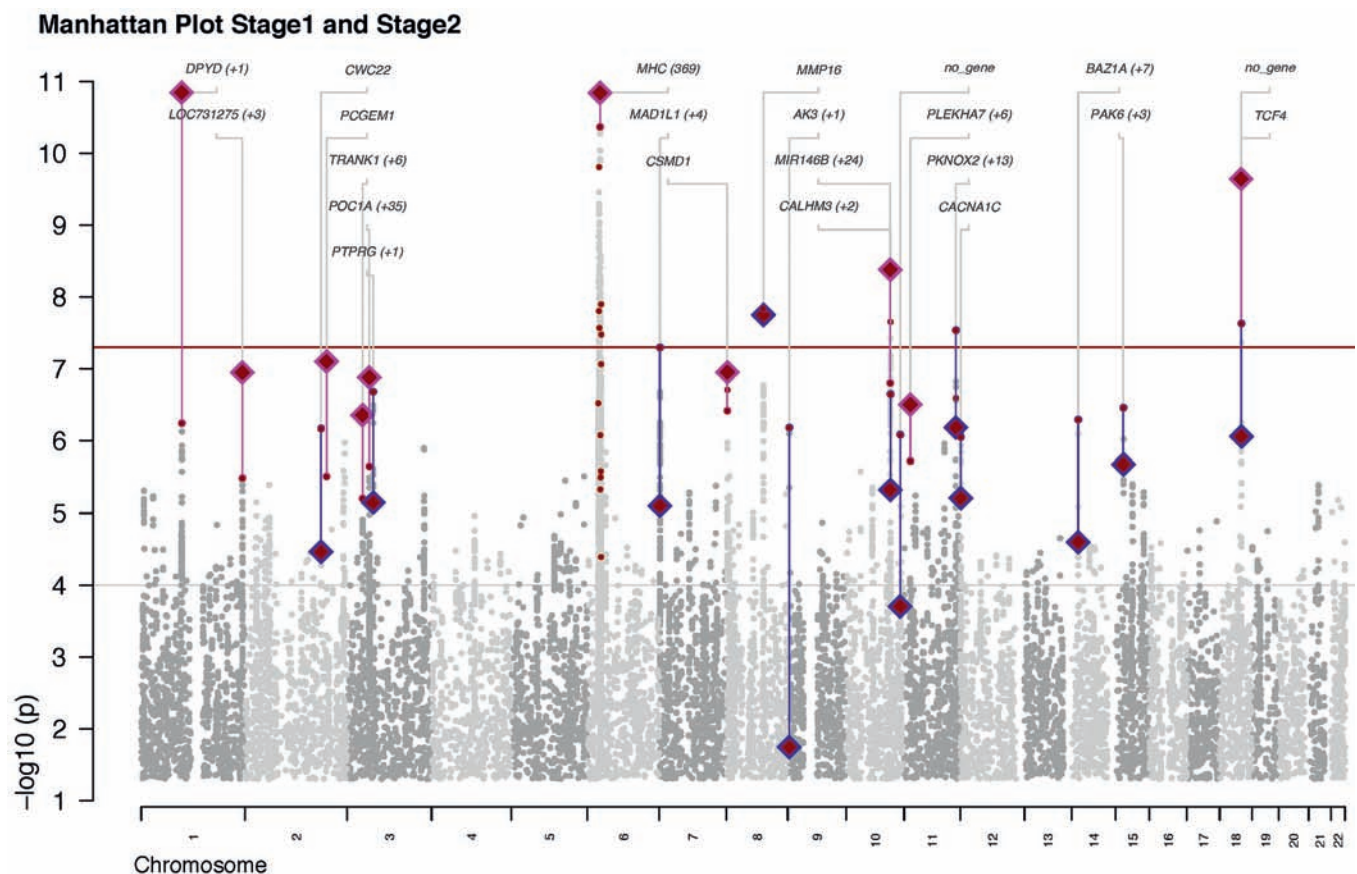
Schizophrenie ist ein schweres psychisches Leiden, bei dem erbliche Faktoren nachweislich einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben. In dem größten biologischen Experiment, das jemals in der psychiatrischen Forschung durchgeführt wurde, hat ein weltweites Konsortium unter Beteiligung deutscher Forscher jetzt neue genetische Risikofaktoren für diese psychiatrische Störung entdeckt. Die Ergebnisse eröffnen wichtige Einsichten in die biologischen Grundlagen der Schizophrenie.

Sven Cichon, Markus M. Nöthen, Marcella Rietschel

Etwa einer von hundert Menschen leidet an Schizophrenie, einer schweren Störung des Gehirns. Zu den Hauptsymptomen zählen anhaltender Wahn, Halluzinationen und Störungen der Kognition. Obwohl es Behandlungsmöglichkeiten gibt, spricht ein Teil der Patienten auf diese Therapien nicht ausreichend an, so dass sich chronische Verläufe entwickeln, die zu einer länger dauernden Beeinträchtigung und persönlichem Leid führen. Schon lange ist bekannt, dass erbliche Faktoren die Entstehung der Krankheit substantiell, zu schätzungsweise 60-80%, beeinflussen. Neben einer Vielzahl von Genen tragen aber auch Umweltfaktoren zum Erkrankungsrisiko bei, weshalb die Schizophrenie zu den multifaktoriellen Krankheiten gezählt wird.

Die Suche nach den beteiligten Genen ist schon seit mehr als 20 Jahren ein wichtiges Ziel der psychiatrisch-genetischen Forschung. Es ist aber erst seit etwa 5-6 Jahren möglich, das gesamte Genom systematisch nach solchen Genen zu durchmustern. Ermöglicht wurde dies durch zunehmende Kenntnis der genetischen Variabilität des Menschen und durch Fortschritte in der Entwicklung von DNA-Chips und Hochdurchsatz-Methoden zur Genotypisierung. Mit sogenannten „Genomweiten Assoziations-

studien (GWAS) wird das gesamte Genom systematisch nach solchen Genen durchmustert. Ermöglicht wurde dies durch zunehmende Kenntnis der genetischen Variabilität des Menschen und durch Fortschritte in der Entwicklung von DNA-Chips und Hochdurchsatz-Methoden zur Genotypisierung. Mit sogenannten „Genomweiten Assoziations-



Hier ist ein sogenannter „Manhattan-Plot“ dargestellt, der eine Übersicht über die Ergebnisse der beschriebenen Genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) bei der Schizophrenie gibt. Auf der X-Achse ist das komplette Genom mit allen Chromosomen (Autosomen) dargestellt. Auf der Y-Achse ist der p-Wert angegeben, der die statistische Signifikanz der Abweichung einer jeden variablen Stelle zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen angibt. Jeder der dargestellten Punkte stellt somit den Wert für eine untersuchte variable Stelle im Genom dar. Die rote Linie gibt die Signifikanzschwelle an, ab der die Abweichung als statistisch absolut zuverlässig angesehen wird. Die roten Rauten zeigen diejenigen variablen Stellen an, deren statistische Signifikanz sich von dem Ergebnis in der ersten Stichprobe nach Einbeziehung des Ergebnisses der zweiten Stichprobe verbessert hat. Die blauen Rauten stellen diejenigen Ergebnisse dar, die in der zweiten Stichprobe keine so starke Unterstützung mehr erfahren haben. Jede Raute ist mit einem Gennamen/ Namen einer genomischen Region bezeichnet, in der sich die untersuchte variable Stelle befindet. (Abbildung entnommen aus Nature Genetics 43)

studien“ (GWAS) werden seither viele hunderttausend variable Stellen im Genom zwischen Patienten und gesunden Personen verglichen und diejenigen identifiziert, die am Krankheitsgeschehen beteiligt sind. Der Vorteil dieser Strategie ist, dass sie die Forscher ohne vorherige Hypothesen über die molekularen Krankheitsprozesse zu den relevanten Genen führt.

Seit 2006 sind etwa 20 GWAS zur Schizophrenie publiziert worden. Die ersten Studien erschienen mit mehreren hundert untersuchten Patienten und gesunden Kontrollen zu dieser Zeit recht groß. Wir wissen aber heute, dass mit solchen Stichprobengrößen nur ein kleiner Teil der beteiligten genetischen Faktoren nachweisbar ist. Denn es zeichnet sich immer deutlicher ab, dass eine große Zahl häufiger, genetischer Risikovarianten in der Bevölkerung vorliegt - vermutlich Hunderte bis Tausende -, wobei der Beitrag jeder einzelnen Risikovariante zur Krankheitsentstehung sehr gering ist. Erst die Kumulation vieler solcher Risikovarianten bei einer Person lässt die Erkrankungs Wahrscheinlichkeit deutlich steigen. Typische häufige Risikovarianten haben eine Allelfrequenz von 10-30% in der Allgemeinbevölkerung und sind in der Gruppe der Patienten wenige Prozentpunkte häufiger zu finden. Um diese feinen Unterschiede statistisch zuverlässig in den Daten erkennen zu können, sind sehr große Stichproben nötig, die von einzelnen Arbeitsgruppen auch mit großen Anstrengungen kaum gesammelt werden können. Hier führt der Weg nur über Kollaboration, und so wurde im Jahre 2007 das internationale Psychiatric GWAS Consortium (PGC) gegründet, welches das größte Forschungskonsortium in der Geschichte der psychiatrischen Forschung darstellt. Die aus Deutschland beteiligten Gruppen sind vor allem durch das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen von NGFNplus geförderte Integrierte Genomforschungsnetz MooDS (Systematische Untersuchungen der molekularen Ursachen bei affektiven und schizophrenen Störungen) repräsentiert. Insgesamt haben über 250 Wissenschaftler aus mehr als 20 Ländern Daten von über 9.000 Patienten mit Schizophrenie und 12.000 gesunden Kontrollpersonen analysiert. Die am stärksten mit Schizophrenie assoziierten Risikovarianten wurden anschließend gezielt in einer zweiten Stichprobe von 8.000 Patienten und 21.000 gesunden Kontrollen überprüft. In der gemeinsamen Betrachtung über alle Patienten und Kontrollen hinweg konnten schließlich genetische Varianten an sieben Stellen des Genoms mit genomweiter Signifikanz identifiziert werden (siehe Abbildung). Zwei dieser Bereiche, in der chromosomalen Region 18q21.2 (die Gene TCF4 und CCDC68) und in der Region auf Chromosom 6, welche die HLA/MHC-Gene enthält, waren bereits in früheren GWAS identifiziert worden und konnten hier noch einmal bestätigt werden. Fünf der gefundenen genomischen Bereiche sind neu und liegen in den chromosomalen Regionen 1p21, 2q32, 8p23, 8q21 und 10q24. In diesen Regionen sind es die Gene *MIR137*, *PCGEM1*, *CSMD1*, *MMP16* und *CNNM2/NT5C2*, die wahrscheinlich am Krankheitsgeschehen beteiligt sind. Bei genauerer Betrachtung dieser Gene und ihrer Funktionen lassen sich wertvolle Rückschlüsse auf die an der Schizophrenie beteiligten molekularen Prozesse ziehen. Neue Einsichten erlaubt z.B. das Gen *MIR137*, welches zur Klasse der microRNAs gehört. MicroRNAs sind wichtige Regulatoren der Genexpression auf der Ebene posttranskriptionaler Prozesse. *MIR137* reguliert das Neuronenwachstum und die -reifung, die Befunde weisen also auf gestörte neuronale Entwicklungsprozesse bei der Schizophrenie hin. Besondere Unterstützung erfährt diese Interpretation der Daten aus der Tatsache, dass weitere assoziierte Gene aus der Studie zu den Zielgenen gehören, die von *MIR137* reguliert werden. Hier sind insbesondere *CSMD1* und *TCF4* zu nennen. *CSMD1* ist Bestandteil des Komplementsystems und spielt vermutlich auch eine Rolle bei der Aufrechterhaltung der Synapsenfunktion. *TCF4* ist ein Transkripti-

onsfaktor, der neuronale Differenzierungsprozesse mit initiiert.

Wenn auch detaillierte funktionelle Analysen der neu identifizierten sowie auch bereits zuvor gefundener Gene noch ausstehen, so wird schon jetzt deutlich, dass eine Störung neuronaler Entwicklungsprozesse, synaptischer Plastizität und Immunprozesse an der Pathophysiologie der Schizophrenie beteiligt sind. Die hier gezeigte große, kollaborative Studie des PGC hat entscheidend zu diesen Erkenntnissen beigetragen.

Die Ergebnisse der PGC-Studie sind beeindruckend, stellen aber nur einen kleinen Teil der an der Schizophrenie beteiligten genetischen Faktoren dar. Dies führt teilweise zu der Meinung, in der Bevölkerung häufige genetische Risikofaktoren spielten offenbar keine substantielle Rolle an der Krankheitsentstehung. Erfahrungen mit anderen multifaktoriellen Phänotypen zeigen aber deutlich, dass mit entsprechend großen Stichproben mehr häufige genetische Risikofaktoren identifiziert werden und kumulativ einen substantiellen Teil der Heritabilität erklären können. Als gute Beispiele können hier die Arbeiten bei Morbus Crohn, Diabetes mellitus Typ 1 und dem anthropometrischen Phänotyp „Körpergröße“ dienen. Mit vergleichbaren Stichprobengrößen wie bisher bei der Schizophrenie untersucht, war bei diesen Phänotypen ein vergleichbar kleiner Anteil der Heritabilität erklärt. Nachfolgend wurden die Stichprobengrößen auf deutlich mehr als 100.000 Personen erweitert und damit viele weitere beteiligte genetische Faktoren entdeckt. Man kann also erwarten, dass die deutliche Erhöhung der Stichprobenzahlen für GWAS der Schizophrenie weitere wichtige Erkenntnisse zu den beteiligten häufigen genetischen Risikofaktoren liefern wird. Neben GWAS werden in Zukunft auch zunehmend neue Sequenziermethoden angewendet werden, um den Beitrag seltener genetischer Varianten mit höherer Penetranz zu ermitteln. Auch dazu werden sehr große Stichprobengrößen nötig sein.

## Referenz

*The Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium: Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. Nature Genetics 43:969-976.*

## Kontakt

Prof. Dr. Sven Cichon  
 Institut für Humangenetik, Universität Bonn,  
 Dept. of Genomics, Forschungszentrum Life & Brain,  
 Universität Bonn,  
 INM-1, Forschungszentrum Jülich  
 E-Mail: scichon@uni-bonn.de

Prof. Dr. Markus Nöthen  
 Institut für Humangenetik, Universität Bonn,  
 Dept. of Genomics, Forschungszentrum Life & Brain,  
 Universität Bonn

Prof. Dr. Marcella Rietschel  
 Abteilung Genetische Epidemiologie in der Psychiatrie,  
 Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim,  
 Universität Heidelberg



# Kontrolle der Angst: Die Zwei Gesichter des Corticotropin-releasing Hormon Rezeptors Typ 1 (CRHR1)



Das Corticotropin-releasing Hormon (CRH) und insbesondere der CRH-Rezeptor Typ 1 (CRHR1) koordinieren die Stressreaktion des Körpers. Eine Fehlregulation dieses Systems spielt eine Rolle bei der Entstehung psychischer Erkrankungen wie z.B. Depressionen, Angststörungen und Suchterkrankungen. Damit stellt der CRHR1 eine vielversprechende Zielstruktur zur pharmakologischen Intervention bei diesen Erkrankungen dar.

Jan M. Deussing, Damian Refojo, Florian Holsboer, Wolfgang Wurst

## Das CRH-System - Corticotropin-releasing Hormon-verwandte Neuropeptide und ihre Rezeptoren

Die Familie der Corticotropin-releasing Hormon (CRH)-verwandten Neuropeptide umfasst neben dem namensgebenden und zuerst isolierten CRH das Urocortin 1 (UCN1) sowie die erst kürzlich entdeckten Urocortine 2 (UCN2) und 3 (UCN3). Die biologische Aktivität dieser Neuropeptide wird über zwei G-Protein-gekoppelte 7-Transmembranrezeptoren vermittelt. Der CRH-Rezeptor Typ 1 (CRHR1) kommt primär im Gehirn vor, während der CRH-Rezeptor Typ 2 (CRHR2) überwiegend in peripheren Geweben zu finden ist. CRH und UCN1 können sowohl den CRHR1 als auch den CRHR2 aktivieren. UCN2 und UCN3 sind hingegen exklusive Liganden des CRHR2.

## Die duale Funktion des CRH als Releasing-Hormon und als Neuroregulator

CRH steht als hypothalamisches Releasing-Hormon an der Spitze der so genannten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN)-Achse, einer neuroendokrinen Stressachse, die letztendlich in der Synthese des Stresshormons Cortisol und seiner Freisetzung in den Blutkreislauf mündet. Darüber hinaus fungiert das CRH außerhalb des Hypothalamus und der Stressachse als Neuroregulator, der die Aktivität klassischer Neurotransmitter moduliert. Auf diese Weise kontrolliert CRH primär über den CRHR1 Verhaltensweisen, die geeignet sind, eine Stresssituation zu bewältigen, beispielsweise Angst- und Fluchtverhalten.

## Veränderungen des CRH-Systems bei Stress-abhängigen Erkrankungen

Fehlfunktionen des CRH-Systems sowie der HHN-Achse sind eine häufige Begleiterscheinung von Stress-abhängigen Erkrankungen wie zum Beispiel Depressionen, Angststörungen und Suchterkrankungen. Beispielsweise zeigen viele depressive Patienten eine erhöhte Anzahl von CRH produzierenden Neuronen im Hypothalamus und einen erhöhten CRH-Spiegel in der Zerebrospinalflüssigkeit, welcher sich nach erfolgreicher Therapie wieder normalisiert. Darüber hinaus findet man als Anpassungsreaktion auf die erhöhten CRH-Spiegel weniger CRH-Bindungsstellen im präfrontalen Kortex [1].

Diese klinischen Befunde konnten im Tiermodell weiter untermauert werden, d.h. Mäuse oder Ratten, denen CRH ins Gehirn appliziert wurde, zeigen eine erhöhte Ängstlichkeit und transgene Mäuse, die vermehrt CRH im Gehirn produzieren, zeigen im Verhalten und in der hormonellen Antwort eine Überreaktion auf Stress [2]. Zudem zeigen diese Tiere Veränderungen in ihrer Schlafarchitektur sowie eine verminderte Schlafqualität, wie sie auch bei depressiven Patienten zu finden sind [3].

## Der CRHR1 befindet sich auf verschiedenen Neuronentypen des Gehirns

Der CRHR1 ist im Gehirn des Menschen und der Maus weit verbreitet. Die genetische Inaktivierung des Rezeptors in der gesamten Maus, inklusive des zentralen Nervensystems und der Stressachse, führt neben einer gestörten HHN-Achsenfunktion zu einer reduzierten Ängstlichkeit [4]. Mäuse, denen der CRHR1 nur in Teilen des limbischen Systems, aber nicht in der Stressachse fehlt, zeigen ebenfalls eine reduzierte Ängstlichkeit, was auf eine zentrale Rolle des CRHR1 im Hinblick auf die Modulation von Angstverhalten hindeutet [5].

Bislang war jedoch weitestgehend unklar auf welchem Typ von Neuronen hinsichtlich der Neurotransmitterausstattung der CRHR1 vorkommt und welche dieser CRHR1-positiven Neuronen Angstverhalten kontrollieren. Erst mit Hilfe eines sensitiven *in situ*-Hybridisierungsverfahrens, das den parallelen Nachweis zweier verschiedener mRNA-Spezies erlaubt, sowie mit Hilfe einer Reportermaulinie, die anstelle des CRHR1 ein grün fluoreszierendes Protein (GFP) produziert, konnten wir zeigen, dass der CRHR1 auf Neuronen vorkommt, die Glutamat,  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA), Dopamin oder Serotonin als Neurotransmitter verwenden [6] (Abb. Teil A).

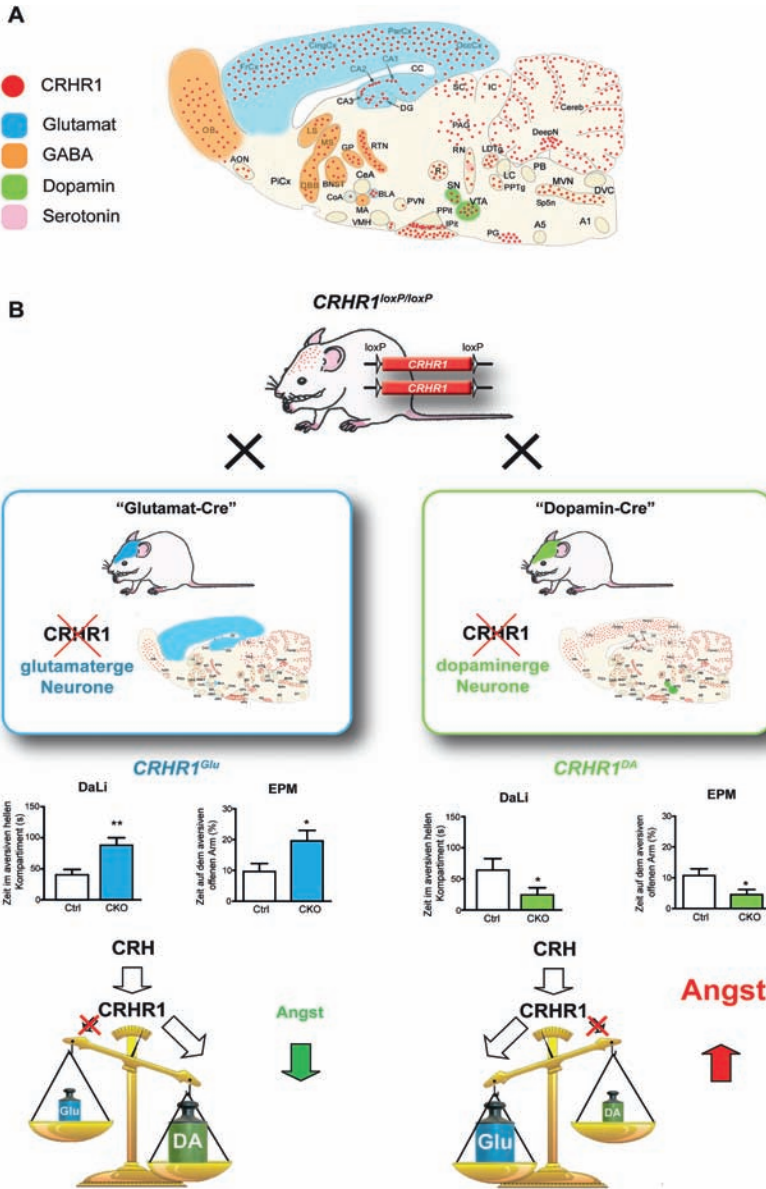
## Die gezielte Inaktivierung des CRHR1 auf spezifischen Neuronenpopulationen

Um die Bedeutung des CRHR1 auf diesen unterschiedlichen Neuronenpopulationen für die Ausprägung des Angstverhaltens zu untersuchen, wählten wir einen genetischen Ansatz, da nur dieser eine entsprechende räumliche Selektivität erlaubt. Zu diesem Zweck haben wir eine Mauslinie verwendet, bei der das CRHR1-Gen mit sogenannten loxP-Erkennungssequenzen flankiert wurde. Diese Erkennungssequenzen werden von einer molekularen Schere - dem Enzym Cre-Rekombinase - erkannt, das die von diesen Sequenzen flankierte DNA herausschneidet und somit das CRHR1-Gen inaktiviert. Die Kreuzung mit transgenen Cre-Rekombinase-Mauslinien, welche diese molekulare Schere selektiv nur in bestimmten Neuronen produzieren, erlaubte eine Neurotransmittertyp-spezifische Inaktivierung des CRHR1 (Abb. Teil B). Wir verwendeten gezielt Cre-Mauslinien, die dieses Enzym nur in Neuronen produzieren, welche die Neurotransmitter Glutamat, GABA, Serotonin bzw. Dopamin synthetisieren.

## Der CRHR1 moduliert Angstverhalten gegensätzlich in Abhängigkeit von seiner neuronalen Lokalisation

Diese Neurotransmittertyp-spezifischen CRHR1-Knockout-Mauslinien wurden im Hinblick auf ihr Angstverhalten untersucht. Tiere, denen der CRHR1 in GABA oder Serotonin synthetisierenden Neuronen fehlt, zeigten keinerlei Veränderungen des Angstverhaltens.

Mäuse, denen der CRHR1 in Glutamat produzierenden (gluta-



A Der CRHR1 befindet sich auf verschiedenen Neuronentypen. Schematischer Schnitt durch das Mausgehirn, der die Verteilung CRHR1 positiver Neuronen zeigt (rote Punkte). Die Neurotransmitteridentität CRHR1 exprimierender Neurone in ausgewählten Gehirnregionen ist durch die entsprechende Hintergrundfarbe angedeutet.

B Der CRHR1 moduliert Angstverhalten durch die Kontrolle glutamaterger (Glu) und dopaminergener (DA) neuronaler Netzwerke. Die selektive Inaktivierung des CRHR1 auf spezifischen Neuronenpopulationen erfolgt mit Hilfe Neurotransmittertyp-spezifischer Cre-Rekombinase-Mauslinien. Mäuse, denen der CRHR1 in glutamatergen Neuronen fehlt (CRHR1<sup>Glu</sup>; CKO blaue Balken), sind im Vergleich zu Kontrollgeschwistertieren (Ctrl) weniger ängstlich in Verhaltenstests, die Angstverhalten messen wie z.B. die „Dark-Light Box“ (DaLi) oder das „Elevated Plus Maze“ (EPM). Mäuse, denen der CRHR1 in dopaminergen Neuronen fehlt (CRHR1<sup>DA</sup>; CKO grüne Balken), zeigen hingegen eine erhöhte Ängstlichkeit.

kontrollierten glutamatergen und dopaminergen neuronalen Netzwerken für die Entstehung psychischer Erkrankungen von Bedeutung sein könnten (Abb. Teil B). Ferner unterstreichen diese Ergebnisse, dass eine therapeutische Anwendung von CRHR1-Antagonisten nur bei solchen Patienten angeraten ist, bei denen das CRH/CRHR1-System aus dem Gleichgewicht geraten ist. Diese Patienten gilt es in der Zukunft mit Hilfe geeigneter so genannter Biomarker zu identifizieren. Außerdem wird der zukünftige therapeutische Nutzen von CRHR1-Antagonisten möglicherweise auch davon abhängen, ob es gelingt, den CRHR1 nur auf bestimmten Neuronen zu blockieren.

**Danksagung**

Wir danken dem BMBF für seine Förderung im Rahmen von NGFN-Plus (01GS08155, 01GS08151).

maternen) Neuronen des Vorderhirns fehlt (CRHR1<sup>Glu</sup>), zeigten jedoch in einer Reihe von Angsttests eine reduzierte Ängstlichkeit im Vergleich zu Kontrollgeschwistertieren (Abb. Teil B). Diese reduzierte Ängstlichkeit geht einher mit einer reduzierten CRH-abhängigen Neurotransmission in der Amygdala und im Hippokampus, Hirnregionen des limbischen Systems, die von zentraler Bedeutung für die Ausprägung von Angstverhalten sind [6].

Im Gegensatz dazu zeigten Mäuse, denen der CRHR1 in Dopamin produzierenden (dopaminergen) Neuronen des Mittelhirns (CRHR1<sup>DA</sup>) fehlt, in allen Tests eine erhöhte Ängstlichkeit (Abb. Teil B). Gleichzeitig deutet eine reduzierte Freisetzung von Dopamin in CRHR1<sup>DA</sup> Mäusen darauf hin, dass der CRHR1 die Dopaminfreisetzung im Rahmen der Stressreaktion kontrolliert [6]. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Wechselwirkung des CRH/CRHR1-Systems mit dem dopaminergen System nicht nur im Rahmen von Suchtverhalten eine Rolle spielt, sondern auch für die Ausprägung von emotionalem Verhalten von Bedeutung ist.

**Konsequenzen für die therapeutische Anwendung von CRHR1-Antagonisten**

Die gegensätzliche Kontrolle des Angstverhaltens durch den CRHR1 in Abhängigkeit von seiner Lokalisation deutet darauf hin, dass möglicherweise Störungen des Gleichgewichts von CRHR1-

**Literatur**

[1] Holsboer F (1999) The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *J Psychiatr Res.* 33:181-214. DOI: 10.1016/S0022-3956(98)90056-5. [2] Lu A et al. (2008) Conditional mouse mutants highlight mechanisms of corticotropin-releasing hormone effects on stress-coping behavior. *Mol Psychiatry* 13:1028-42. DOI:10.1038/mp.2008.51. [3] Kimura M et al. (2009) Conditional corticotropin-releasing hormone overexpression in the mouse forebrain enhances rapid eye movement sleep. *Mol Psychiatry* 15:154-65. DOI:10.1038/mp.2009.46. [4] Timpl P. et al. (1998) Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotropin-releasing hormone receptor 1. *Nat. Genet.* 19:162-6. DOI:10.1038/520. [5] Müller MB et al. (2003) Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaptation to stress. *Nat Neurosci.* 6:1100-107. DOI: 10.1038/nn1123. [6] Refojo D et al. (2011) Glutamatergic and dopaminergic neurons mediate anxiogenic and anxiolytic effects of CRHR1. *Science* 333:1903-7. DOI: 10.1126/science.1202107.

**Kontakt**

Dr. Jan M. Deussing  
 Molekulare Neurogenetik,  
 Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München  
 E-Mail: deussing@mpipsykl.mpg.de



# Gestörtes Teamwork im Darm

## Eine Zwillingsstudie weist auf eine fehlende Interaktion zwischen Bakterien und Darmschleimhaut bei Patienten mit *Colitis Ulcerosa* hin

**Der menschliche Darm beherbergt eine Vielzahl von Bakterien, die die Verdauung unterstützen und die Besiedlung durch schädliche Bakterien verhindern. Bei der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung *Colitis Ulcerosa* ändert sich die Zusammensetzung der Darmflora und das Zusammenspiel von Bakterien und der Darmschleimhaut ist gestört. Grund hierfür sind sowohl erbliche als auch umweltbedingte Faktoren.**

Robert Häsler, Stefan Schreiber



### Das Biotop Mensch

In den letzten 100 Jahren hat sich das Leben in der industriellen Gesellschaft maßgeblich verändert. Durch verbesserte Hygiene und umfangreiche medizinische Versorgung sind viele Infektionskrankheiten zurückgedrängt worden. Gleichzeitig aber sehen wir uns mit neuen Erkrankungen konfrontiert, von denen wir einige bis vor 100 Jahren nicht kannten. Zu diesen Zivilisationskrankheiten gehören beispielsweise Diabetes, Asthma oder chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Zwar sind die Ursachen der Erkrankungen im Einzelnen noch nicht vollständig aufgeklärt, man geht aber davon aus, dass eine Kombination von Umständen zusammen treffen muss, um eine solche Erkrankung auszulösen. Hierzu gehören Lebensstil, Umwelteinflüsse und erbliche Ursachen. Im Einzelfall kann es beispielsweise durch die Kombination aus Ernährung, Rauchen, Schadstoffen aus der Luft und erblichen Komponenten zum Ausbruch einer Erkrankung kommen.

Die Wissenschaft geht heute davon aus, dass verbesserte Hygiene und gesteigerte medizinische Versorgung zur Entstehung von Zivilisationskrankheiten beitragen können. Der Grund ist denkbar einfach: Der menschliche Organismus ist, wie alle höheren Organismen, darauf ausgelegt, mit einer Vielzahl an Keimen auszukommen. Hierzu gehören nicht nur Krankheitserreger wie Bakterien, sondern auch Parasiten, zum Beispiel Würmer. Das menschliche Immunsystem hat sich im Laufe der Evolution bestens auf diese Bedrohungen eingestellt. In der industrialisierten Gesellschaft aber fehlen viele dieser Bedrohungen. Vergleichbar ist das Immunsystem dann mit einer hochmodernen und kampfbereiten Armee, die aber nie zum Einsatz kommt, sich daher buchstäblich langweilt: Zwischenfälle sind dann nicht selten.

Die Situation wird dadurch noch komplizierter, dass es nicht nur krankheitserregende, sondern auch nicht-pathogene Bakterien gibt.

### Gestörtes Ökosystem Darm

Der menschliche Darm beherbergt die größte Ansammlung von Bakterien in unserem Körper. Hier finden sich mehr Bakterien als der Mensch eigene Zellen besitzt. Diese Darmbakterien, welche die normale Darmflora bilden, helfen uns zum Beispiel bei der Verdauung von Stoffen, die wir nicht selbst verwerten können, und sie verhindern die Ansiedlung anderer, schädlicher Bakterien. Es handelt sich um ein Ökosystem, dessen Gleichgewicht für die Gesundheit besonders wichtig ist. Eine Störung dieses Ökosystems kann

weitreichende Folgen haben. Mögliche Konsequenzen sind zum Beispiel Stoffwechselstörungen und Nahrungsmittelunverträglichkeiten.

Patienten mit schweren Darmerkrankungen, so haben frühere Studien unserer Arbeitsgruppe gezeigt, weisen ein besonders starkes Ungleichgewicht im Ökosystem Darm auf: Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (wie *Colitis ulcerosa* oder Morbus Crohn) führen zu einem drastischen Artensterben in diesem Ökosystem. Besonders betroffen hiervon sind Bakterien, die im menschlichen Darm Schutzfunktionen ausüben.

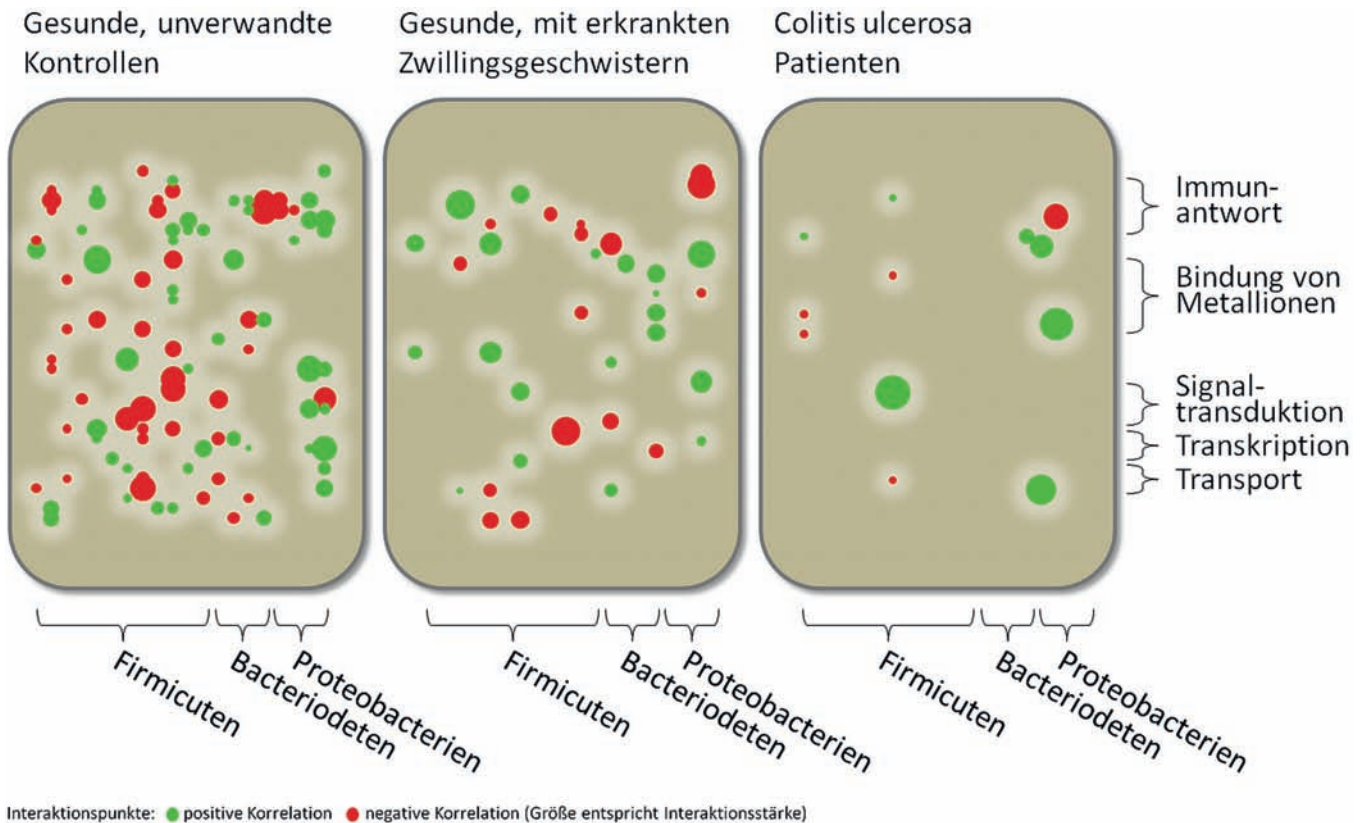
### Erfolgsversprechende Zwillingsforschung

Bisher wurden der Mensch und seine Darmbakterien als voneinander unabhängige Akteure betrachtet. Unsere neuesten Forschungsergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass es sich hier um zwei Partner handelt, die stark miteinander interagieren. Dieses Zusammenspiel ist im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen des Darmes, wie *Colitis Ulcerosa*, von besonderem Interesse. Um es unabhängig von genetischen Einflüssen untersuchen zu können, wurden eineiige Zwillingspaare ausgewählt, von denen jeweils ein Zwilling an *Colitis ulcerosa* erkrankt, während der andere Zwilling gesund war. Mittels genomweiter Transkriptomanalysen durch Genchips wurde ein Aktivitätsprofil der menschlichen Gene der Zwillingspaare in der Darmschleimhaut erstellt. Gleichzeitig wurde mittels Sequenzierertechnologie die gesamte bakterielle Flora des Darmes kartiert. Die bioinformatische Gegenüberstellung dieser beiden Datensätze sollte dann Aufschluss über mögliche Interaktionen zwischen der Darmschleimhaut und der bakteriellen Flora geben.

### Teamwork oder jeder für sich?

Die Ergebnisse der Studie waren überraschend: Patienten mit *Colitis ulcerosa* weisen einen Verlust protektiver Bakterien auf. Im Speziellen sieht man hier drastisch reduzierte Anzahlen von Bakterien aus den Phyla der Bacterioidetes und Firmicutes. Aktinobakterien hingegen nehmen anteilig stark zu: Zur Gruppe der Aktinobakterien gehören pathogene Keime, die unter anderem Tuberkulose, Lepra und Diphtherie auslösen können. Darüber hinaus konnte eine weitere interessante Beobachtung gemacht werden: *Colitis ulcerosa* Patienten zeigen einen dramatischen Verlust der Interaktion zwischen Bakterien und Darmschleimhaut. Bezieht man zusätzliche gesunde, nicht-verwandte Individuen (sogenannte gesunde Kontrollindividuen) in die Studie mit ein, ergibt sich fol-





Interaktionspunkte: ● positive Korrelation ● negative Korrelation (Größe entspricht Interaktionsstärke)

Die Interaktion zwischen den untersuchten Bakterienstämmen der Darmflora und der Darmschleimhaut ist bei gesunden Kontrollindividuen am stärksten, bei Patienten mit Colitis Ulcerosa am schwächsten. Bei deren gesunden Zwillingen liegt die Interaktionsstärke im mittleren Bereich (weitere Erläuterungen im Text).

gendes Bild: Erkrankte weisen die geringste Interaktion zwischen Darm und Bakterien auf, gesunde Kontrollindividuen die stärkste Interaktion. Bemerkenswerterweise liegen die gesunden Individuen eines Zwillingspaars, die genetisch mit den erkrankten identisch sind, genau zwischen diesen beiden Gruppen. Betroffen von dem Verlust der Interaktion sind besonders Prozesse die mit Immunantwort, Bindung von Metallionen sowie Signaltransduktion, Transkription und Transport assoziiert sind. Seitens der Bakterien sind vor allem die zuvor erwähnten protektiven Bakterien wie Firmicuten und Bacteriodeten, aber auch Proteobacterien für die verminderte Interaktion verantwortlich (siehe Abbildung).

Aus unseren Studien konnten wir also mehrere Schlussfolgerungen ziehen:

1. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen gehen einher mit dem Verlust protektiver Bakterien.
2. Patienten mit *Colitis ulcerosa* zeigen ein stark reduziertes Zusammenspiel zwischen Darmbakterien und Darmschleimhaut. Kurz: Teamwork bei gesunden, „jeder für sich“ bei erkrankten Individuen.
3. Der Verlust der Interaktion ist durch eine Kombination aus erblichen und umweltbedingten Faktoren erklärbar, da eine rein erbliche Ursache dazu führen müsste, dass sich die Interaktion bei eineiigen Zwillingen nicht unterscheiden dürfte.

Bisher kann noch keine Aussage darüber getroffen werden, ob die gestörte Interaktion Teil der Folgen der Erkrankung oder Teil ihrer Ursachen ist. Sicher ist jedoch, dass die beobachteten Effekte krankheitsassoziiert sind.

Die Darmschleimhaut, so zeigte sich, ist also keine starre Barriere, sondern eine dynamische Oberfläche. Bedenkt man, dass die Darmoberfläche mit etwa 300m<sup>2</sup> die größte Interaktionsfläche des menschlichen Körpers ist – im Vergleich dazu: Die menschliche Haut kommt gerade auf 2m<sup>2</sup> – wird klar, welche Bedeutung das Zusammenspiel mit der Darmflora sowohl für den gesunden als auch für den erkrankten Menschen hat.

### Neue Behandlungskonzepte für Darmerkrankungen

Bei komplexen Erkrankungen wie *Colitis ulcerosa* ist für die Entwicklung neuer Therapien ein möglichst genaues medizinisches und biologisches Verständnis von Krankheitsrisiko, Krankheitsentstehung und Krankheitsverlauf erforderlich. Studien der vergangenen Jahre, an denen unser Institut maßgeblich beteiligt war, haben bedeutend dazu beigetragen, die genetischen Ursachen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen weiter aufzuklären. Hierzu gehört vor allem die Identifikation neuer Risikogene. Darüber hinaus konnten viele grundlegende Erkenntnisse über die biologischen Mechanismen der Erkrankung gewonnen werden. Neben der Genetik und der funktionellen Biologie stellt die jetzt neu im Fokus stehende bakterielle Besiedelung des Darmes eine weitere wichtige Komponente dar, die helfen kann, Krankheitsmechanismen aufzuklären. Fernziel ist es, therapeutisch eine Wiederherstellung der Interaktion zwischen Darmbakterien und Darmschleimhaut zu erreichen. Wissenschaftler haben die Hoffnung, dass ein genaueres Verständnis der Interaktion zwischen Mensch und Bakterium dazu beitragen kann, Therapiekonzepte für eine Vielzahl von Erkrankungen zu entwickeln.

Die Arbeiten wurden im Rahmen des NGFN-Plus-Verbundes Umweltbedingte Erkrankungen (Koordinator: Prof. Dr. Stefan Schreiber) durchgeführt.

### Quelle

Häsler R. et al. Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011 Jul;141(1): 227-36.

### Kontakt

Dr. Robert Häsler  
Institut für klinische Molekularbiologie,  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
E-Mail: r.haesler@mucosa.de

# Funktionen jenseits der Plaquebildung: die sekretierte Ektodomäne des Alzheimer-Schlüsselproteins APP ist essentiell für synaptische Plastizität, Lernen und Gedächtnis



**Das  $\beta$ -Amyloid-Vorläufer-Protein (APP) spielt eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der Alzheimer-Krankheit. Es stellt das Ausgangsmolekül für die krankhaften Ablagerungen im Gehirn von Alzheimer-Patienten dar. Bisher weiß man jedoch wenig über seine Bedeutung für die Kommunikation von Nervenzellen im Gehirn gesunder Menschen. Neue Erkenntnisse zu diesen Funktionen eröffnen innovative Möglichkeiten zur Therapie der Alzheimer-Krankheit.**

Jakob-A. Tschäpe und Ulrike C. Müller

## Die Alzheimer-Krankheit und die beteiligten Proteine

Die Alzheimer-Demenz wird ausgelöst durch Ablagerungen unlöslicher Eiweißbestandteile im Gehirn, die in der Umgebung von Nervenzellen so genannte Plaques bilden. Hauptbestandteil dieser Plaques ist das  $\beta$ -Amyloidpeptid, das die Kommunikation zwischen den Nervenzellen stört und die Nervenzellen schädigt, so dass sie schließlich absterben. Dieses kleine Eiweißmolekül entsteht durch enzymatische Spaltung aus seinem wesentlich größeren Vorläufer, dem Amyloid-Precursor-Protein (APP). APP kann auf zwei verschiedenen Wegen durch mehrere als Sekretasen bezeichnete Proteasen gespalten werden (siehe Abbildung).

Die eine Spaltungskaskade lässt  $\beta$ -Amyloid entstehen und stellt den zentralen Auslöser der Alzheimer'schen Erkrankung dar. Dieser Vorgang wird als  $\beta$ -Prozessierung oder auch als amyloido-gene Prozessierung bezeichnet, das beteiligte Enzym als  $\beta$ -Sekretase. Eine weitere Spaltung von APP innerhalb der Transmembranregion durch die Proteine des  $\gamma$ -Sekretasekomplexes setzt sodann das  $\beta$ -Amyloidpeptid frei. Neben dem  $\beta$ -Amyloidpeptid entstehen weitere Spaltprodukte, u. a. das große extrazelluläre Fragment sAPP $\beta$  das an der Zelloberfläche freigesetzt wird (das „s“ leitet sich dabei von soluble – löslich ab, da dieses Fragment im Gegensatz zum Vorläufer APP nicht mehr in der Zellmembran verankert ist).

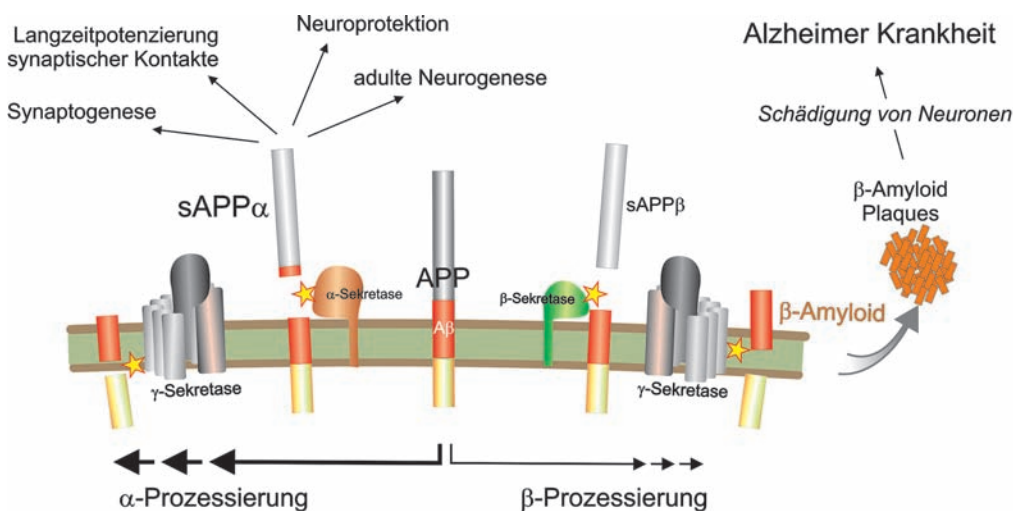
Der alternative Spaltungsverlauf wird als  $\alpha$ -Prozessierung oder auch als nicht-amyloido-gene Prozessierung bezeichnet. Hierbei schneidet die  $\alpha$ -Sekretase nahe der Transmembrandomäne innerhalb der A $\beta$ -Region. Auch hier wird ein großes Fragment an der Zelloberfläche freigesetzt, das sAPP $\alpha$ . Eine weitere Spaltung durch die  $\gamma$ -

Sekretase bildet auch hier den Abschluss der Kaskade. Entscheidend bei der  $\alpha$ -Prozessierung ist nun, dass nicht nur sAPP $\alpha$  produziert, sondern gleichzeitig die Entstehung des die Nervenzellen schädigenden  $\beta$ -Amyloidpeptids verhindert wird. Für sAPP $\alpha$  konnten darüber hinaus neurotrophe und neuroprotektive Eigenschaften gezeigt werden (Copanaki *et al.* 2010).

Trotz der intensiv studierten Schlüsselrolle von APP in der Alzheimerpathogenese sind die normalen zellbiologischen und physiologischen Funktionen des APP und seiner Spaltprodukte bisher weitgehend unbekannt (siehe Übersichtsartikel Aydin *et al.*, 2011). Dabei wird APP in fast allen Zellen des Gehirns produziert, vor allem in Regionen, die für die Gedächtnisbildung wichtig sind. Nach wie vor gibt es für die Alzheimer-Krankheit keine ursächliche Therapie, die den Verlust von Nervenzellen und der Gedächtnisleistung aufhalten könnte. Ein besseres Verständnis der physiologischen Funktionen von APP ist daher unerlässlich, um neuartige Therapieansätze zu entwickeln.

## Die physiologische Funktion von APP: Erkenntnisse durch Analyse von Mausmodellen

APP ist Mitglied einer Genfamilie, die in Säugetieren neben APP selbst die als APP-like proteins bezeichneten Proteine APLP1 und APLP2 umfasst (Aydin *et al.* 2011). Wir konnten in der Vergangenheit mit Hilfe von transgenen und *knockout*-Mäusen zeigen, dass eine singuläre Gendefizienz für ein einzelnes APP-Familienmitglied keine schwerwiegenden Konsequenzen für die Lebensfähigkeit der Mäuse hat. Dass es sich bei der APP-Proteinfamilie um überaus wich-



Prozessierung des  $\beta$ -Amyloid-Vorläufer-Proteins (APP). APP kann auf zwei Wegen gespalten werden:  $\alpha$ -Prozessierung und  $\beta$ -Prozessierung. Von den verschiedenen APP-Spaltprodukten vermittelt sekretiertes sAPP $\alpha$  neurotrophe sowie neuroprotektive Effekte, reguliert die Langzeitpotenzierung von Synapsen und die adulte Neurogenese, während das  $\beta$ -Amyloidpeptid neurotoxisch wirkt (weitere Erläuterungen im Text).

tige Proteine handelt, die für das Überleben des Organismus essentiell sind, zeigte sich jedoch eindrücklich durch die Erzeugung kombinierter Mausmutanten. Mäuse, denen zwei oder alle drei APP-Familienmitglieder fehlen, sterben kurz nach der Geburt durch Defekte der neuromuskulären Nervenreizleitung. Dreifachmutanten zeigen Fehlbildungen in der Schichtenstruktur der Großhirnrinde (Herms *et al.* 2004). Diese Veränderungen sind auf verminderte Zell-Zell-Kontakte und verminderte Interaktion mit der extrazellulären Matrix zurückzuführen, welche durch membranständiges APP und APLPs vermittelt werden können. Diese Arbeiten ergaben erste wichtige Hinweise für die essentielle Funktion der APP-Genfamilie für eine normale Entwicklung des Nervensystems und der Gehirnstruktur (Herms *et al.* 2004).

Im Rahmen einer neueren Studie erzeugten wir Mausmutanten die es erlauben, die Funktion von sAPPa im lebenden Tier und somit auch während seiner Entwicklung zu untersuchen. Durch gezieltes Einbringen eines Stopp-Kodons in den endogenen APP-Lokus wurde eine Mutante erhalten, die statt des gesamten APP und seiner Spaltprodukte nur noch sAPPa exprimieren kann. Wir konnten zeigen, dass das sAPPa allein in der Lage ist, die Defekte der APP *knockout*-Mutanten zu kompensieren. Dies betraf insbesondere das bei *knockout*-Tieren reduzierte Gehirn- und Körpergewicht, die reduzierte Muskelzugkraft, Defizite des Verhaltens und besonders eindrücklich auch die bei APP *knockout*-Tieren ausgeprägten Defizite im räumlichen Lernen, sowie die damit einhergehenden elektrophysiologisch messbaren Veränderungen der Synapsenstärke (Ring *et al.* 2007). Zusammenfassend belegen diese Daten die essentielle physiologische Funktion des sAPPa-Fragments, das ausreichend erscheint, wichtige Funktionen im Gehirn erwachsener Mäuse zu erfüllen.

In unserer aktuellen Arbeit haben wir die sAPPa-Mutante mit einem *knockout* für ein weiteres Mitglied der Genfamilie APLP2 kombiniert. Somit konnten wir auch Erkenntnisse über die Funktionen des verwandten APLP2 im Gehirn gewinnen (Weyer *et al.* 2011). Wichtige Parameter der Funktion von Nervenzellen sind einerseits ihre elektrische Aktivität und andererseits die hochdynamische Ausbildung von synaptischen Kontakten, welche der Transmitterausschüttung und Reizweiterleitung dienen. Die synaptische Plastizität, also die Stärkung oder Schwächung synaptischer Kontakte, ist der zentrale Mechanismus der Lernprozessen zugrunde liegt, und eine Reduktion führt zum Verlust von Gedächtnisleistung im Falle von Demenzerkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit. Durch Lernvorgänge und elektrophysiologische Stimulationsexperimente verändern sich die experimentell messbaren Aktivitätsmuster der Neuronen, was zu einer Verstärkung (Langzeitpotenzierung) aktiver Synapsen führt. Wir konnten zeigen, dass sowohl APP als auch APLP2 bei diesem Mechanismus eine essentielle Rolle spielen. Das Zusammenwirken von sAPPa und sAPLP2a ließ sich auch in Verhaltensexperimenten zum räumlichen und Objekt-orientierten Lernen belegen (Weyer *et al.* 2011).

Daneben haben wir die Entwicklung der Synapsen zwischen Motorneuronen und Muskelzellen mit modernen mikroskopischen Techniken untersucht und konnten auch hier zeigen, dass sAPPa und APLP2 synergistisch wichtige Funktionen für die Synaptogenese, die Transmitterfreisetzung und das Reifen synaptischer Strukturen haben. Der APP-Genfamilie und im Besonderen dem Molekül sAPPa konnten somit essentielle Funktionen in der Entwicklung und Aufrechterhaltung synaptischer Verbindungen zugeordnet werden (Weyer *et al.* 2011).

### Stimulation von sAPPa – eine neue Strategie bei der Alzheimertherapie

Eines der zentralen Ziele der Therapien gegen Demenzerkrankungen ist die Aufrechterhaltung beziehungsweise Stärkung der Funktion synaptischer Kontakte. Bisherige Alzheimertherapien bekämpfen jedoch lediglich die Symptome der Erkrankung und

konzentrieren sich im Wesentlichen auf zwei Angriffspunkte. Zum einen wird versucht durch Medikamente, welche den Abbau des Neurotransmitters Acetylcholin im synaptischen Spalt hemmen, die eingeschränkte Funktion der Nervenzellen zu verbessern und die Gedächtnisleistung zumindest langsamer absinken zu lassen. Hierfür sind diverse Medikamente bereits zugelassen. Zum anderen wird versucht, die Produktion und Aggregation des  $\beta$ -Amyloidpeptids zu senken und somit die Plaquebildung zu verringern. Dies könnte pharmakologisch durch so genannte Sekretasehemmer erreicht werden. Problematisch ist allerdings, dass die Sekretasen neben APP auch eine Vielzahl anderer Substrate erkennen und durch Hemmstoffe, insbesondere  $\gamma$ -Sekretasehemmer ernsthafte Nebenwirkungen auftreten. Ein weiterer Ansatz besteht darin, das Immunsystem der Patienten gegen das  $\beta$ -Amyloidpeptid zu mobilisieren. Hierbei wird versucht, Patienten gegen das  $\beta$ -Amyloid aktiv zu immunisieren oder  $\beta$ -Amyloid spezifische Antikörper durch passive Immunisierung zu verabreichen. Für diese therapeutischen Ansätze laufen gegenwärtig klinische Studien.

Studien an Alzheimer-Patienten haben gezeigt, dass die Demenz mit verringerten Mengen an sAPPa einhergeht. Darüber hinaus ist eine verminderte Aktivität der das sAPPa produzierenden  $\alpha$ -Sekretase mit dem Voranschreiten der Krankheit assoziiert (Endres and Fahrenholz 2011). Es ist daher naheliegend, dass ein Verlust der sAPPa Funktion zur Symptomatik der Erkrankung beiträgt, vor allem in frühen Stadien, die synaptische Defizite zeigen aber noch keinen generalisierten Verlust von Nervenzellen aufweisen. Somit erscheint es sinnvoll – insbesondere aufgrund unserer neuen Erkenntnisse zur physiologischen Funktion von sAPPa im Gehirn – sich bei der Suche nach neuen Therapieansätzen auch auf sAPPa zu konzentrieren. Eine Verschiebung der Spaltung von APP hin zur nicht-amyloiden Prozessierung wäre das therapeutische Ziel. Wie könnte das erreicht werden? Denkbar wären eine pharmakologische Stimulation der Expression oder Aktivität der  $\alpha$ -Sekretase, oder eine Substitution der sAPPa Mengen durch einen gentherapeutischen Ansatz. Die Klärung der Funktionen von sAPPa und des homologen sAPLP2 eröffnet somit einen neuen therapeutischen Zugang zur Alzheimer Demenz.

### Danksagung

Die zugrundeliegenden Arbeiten wurden gefördert durch das BMBF (NGFNplus Alzheimernetz 01GS08128), die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Mu1457/8-1, Mu1457/10-1) und die Hans und Ilse Breuer Stiftung.

### Literaturverzeichnis

- Aydin, D., *et al.* (2011). "Functions of the APP gene family in the nervous system: insights from mouse models." *Exp Brain Res*.
- Copanaki, E., *et al.* (2010). "sAPPalpha antagonizes dendritic degeneration and neuron death triggered by proteasomal stress." *Mol Cell Neurosci* 44(4): 386-93.
- Endres, K. and F. Fahrenholz (2011). "Regulation of alpha-secretase ADAM10 expression and activity." *Exp Brain Res*.
- Herms, J., *et al.* (2004). "Cortical dysplasia resembling human type 2 lissencephaly in mice lacking all three APP family members." *Embo J* 23(20): 4106-15.
- Ring, S., *et al.* (2007). "The secreted beta-amyloid precursor protein ectodomain APPs alpha is sufficient to rescue the anatomical, behavioral, and electrophysiological abnormalities of APP-deficient mice." *J Neurosci* 27(29): 7817-26.
- Weyer, S. W., *et al.* (2011). "APP and APLP2 are essential at PNS and CNS synapses for transmission, spatial learning and LTP." *Embo J* 30(11): 2266-80.

### Kontakt

Prof. Dr. Ulrike C. Müller  
 Universität Heidelberg,  
 Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie,  
 Abt. Bioinformatik und Funktionelle Genomik  
 E-Mail: u.mueller@urz.uni-hd.de



sequenziert

# Genom aus einem Finger

Forscher entschlüsseln das komplette Genom einer ausgestorbenen Menschenform

Im Jahre 2010 veröffentlichten Svante Pääbo und seine Mitarbeiter die vorläufige Fassung des Genoms, das sie einem winzigen Teil eines fossilen Fingerknochens aus der Denisova-Höhle in Südsibirien entnommen hatten. Den DNA-Sequenzen zufolge gehört dieser Knochen der Vertreterin einer zuvor unbekanntes ausgestorbenen Menschenform, jetzt als Denisova-Mensch bekannt. Zusammen mit den Neandertalern sind die Denisova-Menschen die nächsten ausgestorbenen Verwandten heute lebender Menschen.

Das Leipziger Forscherteam hat nun neue hochempfindliche Techniken entwickelt, die ihnen ermöglichten, jede Base innerhalb des Denisova-Genoms etwa 30 Mal zu lesen. Die dafür benötigte DNA wurde aus weniger als zehn Milligramm des Fingerknochens gewonnen. Im Gegensatz dazu war in der 2010 veröffentlichten Version jede Position im Durchschnitt nur etwa zweimal sequenziert worden. Dieser Auflösungsgrad reichte zwar aus, um die Verwandtschaftsverhältnisse zwischen Denisova, Neandertalern und modernen Menschen zu ermitteln, nicht jedoch um die Evolution spezifischer Teile des Genoms genauer zu erforschen. Die nun vollständige Version des Genoms ermöglicht es, selbst die winzigen Unterschiede zwischen den Genkopien, welche dieses In-

dividuum von seinem Vater beziehungsweise von seiner Mutter erbte, zu unterscheiden. Am Mittwoch, den 8. Februar 2012, wird das Leipziger Forscherteam die gesamte Genomsequenz des Denisova-Menschen der Wissenschaftsgemeinschaft über das Internet zugänglich machen.

„Das Genom ist von sehr hoher Qualität“, sagt Matthias Meyer, der die Technologie entwickelte, die diese technische Errungenschaft erst ermöglichte. „Wir decken alle nicht-repetitiven Bereiche des Denisova-Genoms so viele Male ab, dass dieses Genom weniger Fehler enthält als die meisten bislang sequenzierten Genome heute lebender Menschen“.

Das Denisova-Genom ist das erste in so hoher Qualität vorliegende komplette Genom einer ausgestorbenen Menschenform und stellt einen immensen Fortschritt in der genetischen Erforschung der menschlichen Evolution dar. „Wir hoffen, dass Biologen dieses Genom nutzen werden um genetische Veränderungen aufzuspüren, die für die Entwicklung moderner menschlicher Kultur und Technologie wichtig waren und die es dem modernen Menschen ermöglichten, vor etwa 100'000 Jahren in kurzer Zeit von Afrika ausgehend die gesamte Welt zu besiedeln“, sagt Pääbo. Die Forscher gehen davon aus, dass das Genom auch neue Aspekte der Geschichte von

Denisova-Menschen und Neandertalern offenlegen wird.

Die Leipziger Forschergruppe wird eine nähere Beschreibung des Denisova-Genoms noch in diesem Jahr veröffentlichen. „Wir möchten das Denisova-Genom aber bereits jetzt für alle frei zugänglich machen“, sagt Pääbo. „Wir glauben, dass es vielen Wissenschaftlern für ihre Forschung Nutzen bringen wird“.

Das Projekt wurde von der Max-Planck-Gesellschaft finanziert und ist Teil der fast 30 Jahre umfassenden Forschungsarbeiten der Gruppe von Svante Pääbo auf dem Gebiet der alten DNA. Der Fingerknochen wurde 2008 von den Professoren der Russischen Akademie der Wissenschaften, Anatoly Derevianko und Michail Shunkov, während Ausgrabungsarbeiten in der Denisova-Höhle entdeckt. Die Denisova-Höhle ist eine einzigartige archäologische Fundstätte, die wahrscheinlich bereits vor etwa 280'000 Jahren von Menschen bewohnt wurde. Der Fingerknochen wurde in einer Schicht gefunden, die auf ein Alter von 50'000 bis 30'000 Jahre datiert wurde.

Das Denisova-Genom kann unter [www.eva.mpg.de/denisova/](http://www.eva.mpg.de/denisova/) und als öffentlicher Datensatz in Amazon Web Services (AWS) <http://aws.amazon.com/datasets/2357> eingesehen werden.



In der Denisova-Höhle (Südsibirien) wurde das Fragment des Fingerknochens gefunden, aus dem nun das komplette Genom eines Denisova-Menschen sequenziert wurde (Foto: MPI für evolutionäre Anthropologie)

# Wissenschaftlerportrait

## Den Teufel im Magen

Die Mikrobiologin und Bioinformatikerin Cynthia Sharma leitet am Zentrum für Infektionsforschung der Universität Würzburg eine Nachwuchsgruppe, die es sich zum Ziel gesetzt hat, die Mechanismen der Genregulation von *Helicobacter pylori*, dem „Magenteufel“, besser zu verstehen. Auf dem Programm der Forscher stehen noch weitere Mikroorganismen, die dem Menschen gefährlich werden können, etwa der derzeit häufigste bakterielle Durchfallerreger *Campylobacter jejuni*. Die Erkenntnisse der Grundlagenforscher zeigen neue Ansatzpunkte auf, um neue Medikamente oder Impfstoffe zu entwickeln.

Text: Claudia Eberhard-Metzger  
Fotos: icue-medien; Melanie Schmidt

Die Entdeckerfreude mancher Forscher reicht hin bis zum Selbstversuch. Einen besonders entschlossenen Erkenntniswillen zeigte der australische Mikrobiologe Barry Marshall im Jahr 1984, als er ein Reagenzglas voller Bakterien trank. Kaum eine Woche später quälte ihn eine schwere Magenschleimhautentzündung. Das schmerzhafte Resultat des Experiments war genau das, was sich Marshall erhofft hatte: Einer Infektion mit Bakterien namens *Helicobacter pylori* folgt eine Entzündung der Magenschleimhaut, im Medizinerjargon Gastritis genannt. Weitere Untersuchungen bestätigten, dass nicht Stress, scharfe Speisen oder eine Übersäuerung des Magens die wichtigsten Gründe für Gastritis, Magengeschwüre und Magenkrebs sind, sondern der Spiralkeim *Helicobacter*. Dass ein Mikroorganismus sich als Ursache solch weit verbreiteter gesundheitlicher Übel erwies, war eine Sensation. Für die Entdeckung des Bakteriums und die Aufklärung seiner Rolle bei der Bildung von Magengeschwüren und Magenkrebs erhielt Barry Marshall zusammen mit dem australischen Pathologen John Robin Warren im Jahr 2005 den Nobelpreis für Medizin.

Ein großes Bild des so lange unsichtbar gebliebenen kleinen Magenteufels hängt an der Tür des mannshohen Inkubators im Labor der Mikrobiologin und Bioinformatikerin Cynthia Sharma im funkelneuen Zentrum für Infektionsforschung in Würzburg. Das Display zeigt die Wohlfühltemperatur der geißelbewehrten Mikrobe an, 37 Grad Celsius, bei einer Sauerstoffkonzentration von

fünf Prozent. „*Helicobacter* benötigt microaerophile Bedingungen, also eine Sauerstoffkonzentration, die deutlich geringer ist als die der normalen Luft“, sagt Sharma und lobt das High-Tech-Gerät, das es ihr ermöglichte, die Lebensbedingungen des Magenbewohners nachzustellen, um seine Eigenschaften im Detail zu erforschen.

Denn trotz allen Wissens, das die Forscher mittlerweile über *Helicobacter* angesammelt haben, ist längst nicht umfassend geklärt, wie der Keim in seiner Magennische überlebt und Menschen krank macht. Das Erbgut von *Helicobacter* wurde bereits im Jahr 1997 entziffert – wie seine Gene aber reguliert werden um die Mikroben in einem Organ gedeihen zu lassen, in dem Salzsäure und Verdauungsenzyme mit Zersetzung drohen, ist noch weitgehend unbekannt. Mit ihren bisherigen Forschungsarbeiten hat Cynthia Sharma bereits entscheidend dazu beigetragen, die Genregulation von *Helicobacter* besser zu verstehen. Seit Juni 2010 leitet die 33-jährige Wissenschaftlerin eine Nachwuchsgruppe am Zentrum für Infektionsforschung der Universität Würzburg. Das Ziel der Forscherin und ihrer Mitarbeiter ist es, weitere Details der Gensteuerung herauszufinden, nicht nur bei *Helicobacter*, sondern auch bei ande-



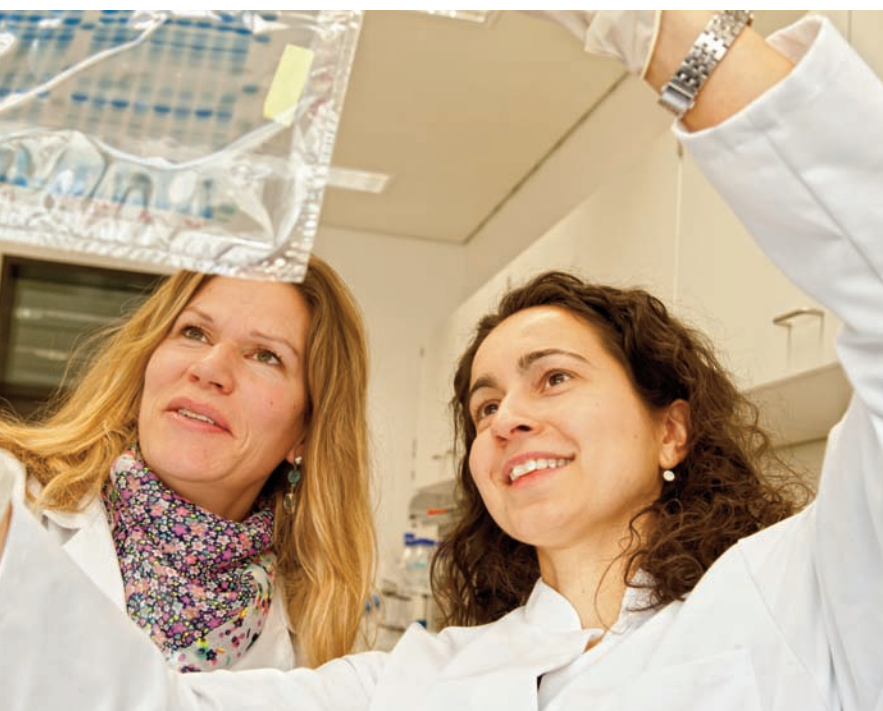


ren Mikroben, die Menschen gefährlich werden können. Die Arbeit der Würzburger Grundlagenforscher verspricht nicht allein Erkenntnisgewinn, sondern auch neue Ansatzpunkte, um bessere Medikamente oder Impfstoffe gegen gefährliche Krankmacher zu entwickeln. Cynthia Sharma studierte Biologie mit den Schwerpunkten Biophysik, Bioinformatik und Informatik an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf. Dort geriet sie schon als Diplomandin in Kontakt mit einer noch recht unbekanntem Welt, die sie seither nicht mehr los ließ – der Welt der Ribonukleinsäuren und deren Einfluss auf die Regulation von Genen.

Ribonukleinsäuren (RNA) standen lange Zeit im Schatten ihres berühmten Schwesternmoleküls, der Desoxyribonukleinsäure (DNA). Bei beiden handelt es sich um Moleküle, die vergleichsweise simpel aus Phosphor, Zucker und vier Basen zusammengesetzt sind, was einst Max Delbrück, ein Vordenker der modernen Molekularbiologie, zu der Aussage verleitete, dass Nukleinsäuren ziemlich dumme Substanzen seien. Und doch erwies sich die DNA bei all ihrer schlichten Eleganz als Trägerin des Erbguts. Die Ribonukleinsäuren unterscheiden sich chemisch nur wenig von der DNA: Der Zuckerbaustein in der RNA ist nicht Desoxyribose, sondern Ribose, und statt der Base Thymin enthält RNA die Base Uracil. Außerdem ist die DNA eine Doppel-, die RNA hingegen in der Regel eine einfache Kette. Der wichtigste Unterschied zwischen beiden ist ihre Funktion: Während die Desoxyribonukleinsäure das permanente Speichermedium für genetische Informationen ist, wurden Ribonukleinsäuren lange hauptsächlich als Boten zwischen der genetischen Information der DNA und den Proteinen gesehen (messenger-RNA) oder als Bestandteile der Synthesemaschinerie für Proteine (transfer-RNA und ribosomale RNA). In den letzten Jahren wurden viele sogenannte nicht-kodierende RNAs entdeckt, die als zentrale Regulatoren in der Zelle wirken können. Letzteres bewerkstelligen RNA-Moleküle, die bei Eukaryonten nur aus rund zwei Dutzend Nukleotidbausteinen – sogenannte MikroRNAs – und bei Bakterien aus rund 50 bis 200

Nukleotiden bestehen. Sie werden deshalb nach dem englischen Wort „small“ für klein mit sRNA abgekürzt. Solche kleinen regulatorischen RNA-Moleküle, weiß man heute, können an Boten-Ribonukleinsäuren oder Proteine binden und deren biologische Aktivität modulieren. Auf diese Weise können sRNAs komplette Signalketten oder Stoffwechselwege steuern – beispielsweise bakterielle Signalpfade, denen im Infektions- und Krankheitsgeschehen eine Schlüsselrolle zukommt. Vielen gelten die einflussreichen Ribonukleinsäure-Schnipsel als die „Meisterregulatoren“ der Genregulation schlechthin.

Während ihrer Diplomarbeit an der Universität Düsseldorf konnte Cynthia Sharma zeigen, dass die Stabilität von RNA-Sekundärstrukturen als Kriterium für die bioinformatische Vorhersage bestimmter RNAs genutzt werden kann. Als Doktorandin, am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin in der RNA-Biologie Gruppe von Professor Jörg Vogel, der seit 2009 das Institut für Molekulare Infektionsbiologie in Würzburg leitet, untersuchte Cynthia Sharma kleine regulatorische RNA-Moleküle in Salmonellen. Außerdem wandte sie sich intensiv dem Aufspüren kleiner regulatorischer RNA in *Helicobacter pylori* zu, einem Bakterium, von dem zuvor angenommen wurde, dass es keine Riboregulation



besitzt. Zusammen mit Forschern aus Bordeaux und Leipzig entwickelten Vogel und Sharma dazu ein neues Verfahren, die sogenannte differenzielle RNA-Sequenzierung. Diese Technik basiert auf der sogenannten Hochdurchsatzsequenzierung, welche es erlaubt gleichsam auf einen Streich, Millionen von RNA-Sequenzen, die in einer Zelle produziert werden, zu entziffern.

Während der Arbeiten stellte sich Überraschendes heraus: Das Bakterium *Helicobacter pylori* verfügt, anders als zuvor vermutet, sehr wohl über kleine regulatorische Ribonukleinsäuremoleküle – und das in großer Anzahl und Vielfalt. „Mit der neuen, von uns entwickelten Sequenzierungsmethode“, erklärt Cynthia Sharma, „haben wir mehrere Hundert Kandidaten für sRNAs in *Helicobacter pylori* entdeckt. Mehr als 60 davon konnten wir bereits validieren.“ Besonders auffällig sei eine massive Antisense-Transkription. „Solche Antisense-Transkripte“, erklärt die Wissenschaftlerin, „können zum Abbau oder zur Prozessierung von mRNAs führen und damit die Genexpression von *Helicobacter pylori* steuern.“ Auffällig ist, dass *Helicobacter* ein zentrales RNA-Bindeprotein namens Hfq fehlt. Das hat der „Magenteufel“ mit rund 50 Prozent aller Bakterien gemeinsam. Die sRNA-Moleküle anderer häufiger Bakterien hingegen,

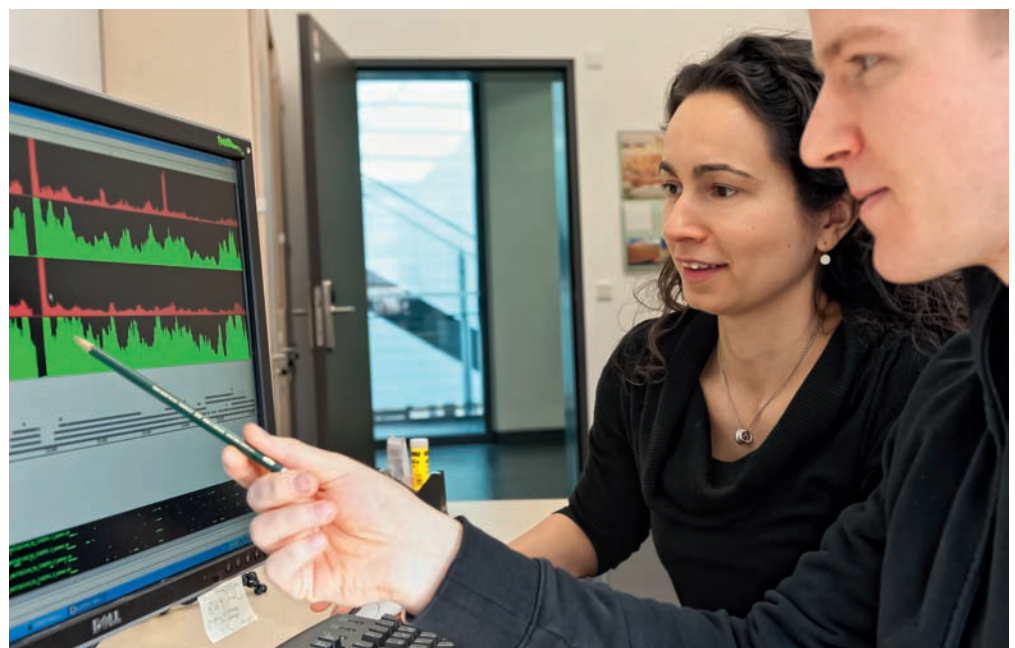




etwa die Darmbakterien *Escherichia coli* oder *Salmonella*, brauchen das Protein Hfq notwendig für ihre Funktion oder Stabilität. Möglicherweise nutzt *Helicobacter* andere, bislang unbekannte RNA-Bindeproteine oder neue Mechanismen der Riboregulation. Dies lässt den Magenkeim in den Rang eines hoffnungsvollen Modellorganismus für die gesamte RNA-Forschung aufrücken.

Die überraschenden Ergebnisse ihrer Arbeiten an *Helicobacter* präsentierte das Berliner Forscherteam mit Cynthia Sharma als Erstautorin im Jahr 2010 in der renommierten Zeitschrift „Nature“. In der Fachwelt hat die Arbeit einiges Aufsehen erregt, war es doch mit der neuen Sequenzierungsmethode darüber hinaus gelungen, sämtliche Startpunkte für die Gene auf der DNA des Bakteriums zu bestimmen. Zuvor war weitgehend unklar, wo genau auf dem Erbgut die einzelnen Gene beginnen, die für die rund 1600 Proteine des Mikroorganismus kodieren. Insgesamt erlauben es die neuen Erkenntnisse, das Erbgut des humanpathogenen Keims genauer zu interpretieren, regulatorische Abläufe besser zu verstehen und molekulare Angriffspunkte zu definieren, die geeignet sein könnten, den gefährlichen Erreger entschiedener zu bekämpfen. Eine sRNA von *Helicobacter* ist offensichtlich für die korrekte Produktion eines Chemotaxisrezeptors zuständig. Derartige Rezeptoren werden von Bakterien genutzt, um sich zielgerichtet entlang eines Stoffgradienten zu bewegen. Der Chemotaxisrezeptor könnte *Helicobacter* dabei helfen, sich seinen Weg durch die Schleimhautbarriere des Magens zu bahnen. Finden die Mikroben ihren Weg in die schützende Nische nicht, werden sie von der Magensäure zerstört.

Mittlerweile haben Cynthia Sharma und ihre Mitarbeiter ihr neues Verfahren zum Aufspüren kleiner regulatorischer RNA-Moleküle auch bei anderen krankmachenden Bakterien angewendet, beispielsweise bei *Campylobacter jejuni*, einem Keim, der beim Menschen schwere Durchfallerkrankungen verursachen kann und sich zunehmend verbreitet. Die Arbeiten der Forscherin, die jüngst mit dem Postdoktorandenpreis für Mikrobiologie der Robert-Koch-Stiftung ausgezeichnet und in das Förderkolleg der Bayerischen Akademie der Wissenschaften aufgenommen wurde, lässt grundlegende Erkenntnisse zur Genregulation bei Prokaryonten erwarten, jener Klasse von Lebewesen, zu denen die Bakterien zählen. Dies verspricht neue Einblicke in die bislang weitgehend verborgen gebliebene Welt der kleinen RNA-Moleküle und ihrer subtilen Art, die mächtigen Gene zu steuern.





# Treffen

## Neuer Ort – neues Konzept

### PLANT 2030 Status Seminar 2012 in Potsdam

Zum zwölften Mal tagten die Wissenschaftler aus der BMBF-geförderten Pflanzenforschung unter dem Dach PLANT 2030 vom 6.-8. März 2012 in Potsdam. Gut 260 Teilnehmer trafen sich im Kongresshotel am Templiner See, um Forschungsergebnisse auszutauschen und neue Kontakte zu knüpfen. Neben Forschern aus Projekten der „Pflanzenbiotechnologie für die Zukunft“ und den transnationalen PLANT-KBBE Projekten waren auch Vertreter der pflanzenbasierten AgroClustEr CropSense.net, WeGa und Synbreed sowie aus den BioEnergie2021-Projekten vertreten.

Der Ablauf des Meetings unterschied sich deutlich von den vorangegangenen Status Seminaren. Vier Keynote-Lectures und eine kompetitive Auswahl der Projektvorträge machten das Treffen eher zu einer wissenschaftlichen Konferenz als zu einer reinen Projektvorstellung. Das Konzept ging auf und kam sowohl bei den Teilnehmern als auch bei den Gästen gut an.

Stephen P. Long von der University of Illinois fasste in seinem Eröffnungsvortrag die großen Herausforderungen für die Bioökonomie in den nächsten 10-20 Jahren zusammen und erörterte die Frage: „*Food, Feed and Fuel from Crops under Global Atmospheric Change. Could we have it all in 2030?*“. Seine Antwort war verhalten positiv. Wollen wir in Zukunft nicht nur sichere Nahrungsmittel, sondern auch Rohstoffe und Energie aus Nutzpflanzen gewinnen, sind starke Forschungsanstrengungen nötig. Dani Zamir von der Hebrew University of Jerusalem veranschaulichte am Beispiel der Tomate das große Potential, das in der markergestützten Züchtung steckt. Er beantwortete damit die Frage „*Where have all the QTL gone?*“.

*Rund 260 Teilnehmer besuchten das diesjährige PLANT 2030 Status Seminar in Potsdam (Foto: J. Bergstein).*







Claudia Herok vom BMBF begrüßt die Teilnehmer des PLANT 2030 Status Seminars am 06. März 2012 in Potsdam (Foto: M. Arlt).



Erstmals war ein Kommunikations-Modul Bestandteil des Status Seminars. In vier „Speakers Corners“ konnte jeder der Teilnehmer selbst die „Bühne“ – eine Kiste – betreten und seine Meinung vor den Kollegen vortragen (Foto: S. Otto).

Dass sich die Erfolge der vergangenen Förderprogramme zur Pflanzengenomforschung positiv auf die züchterische Praxis ausgewirkt haben, stellte Milena Ouzunova von der KWS SAAT AG am Mittwoch dar. Anhand des Maiszüchtungsprogramms des Saatgutunternehmens illustrierte sie in ihrem Vortrag „*Impact of 12 years Plant Genome Research on a Maize Breeding Program*“ die großen Potentiale, die in den modernen molekularen Methoden liegen. Forschung grundsätzlicherer Art präsentierte Dirk Inzé von der Universität Gent. Am Beispiel *Arabidopsis* berichtete er über „*Plant Yield in a changing environment*“. Er schloss – ebenfalls am Beispiel Mais – schließlich den Kreis zur angewandten Forschung und verdeutlichte einmal mehr, wie wichtig der Transfer von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung an Modellpflanzen auf die angewandte Forschung ist.

Von zentraler Bedeutung war die Präsentation der Projekte in Form von Postern. Mehr als 100 dieser Forschungsberichte wurden im Laufe des Treffens vorgestellt. Auch in diesem Jahr wurde für die besonders gelungene Präsentation wieder ein Poster-Preis ausgelobt. Das Preisgeld wurde durch den Wirtschaftsverbund PflanzenInnovation (WPI e.V.) ausgelobt und die Gewinner wurden durch das Scientific Advisory Board (SAB) bestimmt. In diesem Jahr hatten die Damen die Nase eindeutig vorn, gleich dreimal konnten sich Wissenschaftlerinnen über 500,- € für herausragende Darstellungen ihrer Arbeit freuen. Die Preisträgerinnen waren in diesem Jahr Barbara Reinhold-Hurek von der Universität Bremen („*NITROSUS: Genomic approaches to improve nitrogen sustainability of cere-*



Der Posterpreis ging diesmal an die drei Wissenschaftlerinnen Sarah Hatzig, Maia Gurushidze und Barbara Reinhold-Hurek (v.l.n.r.), hier zusammen mit Günter Strittmatter (SAB) und Frank P. Wolter (GVS), die den Preis verliehen (Foto: M. Arlt).

*als*“), Maia Gurushidze vom IPK Gatersleben („*HAPLOIDS: Development of novel haploid technology based on uniparental genome elimination*“) und Sarah Hatzig von der Universität Giessen („*Getting to the root of drought tolerance in oilseed rape*“). Herzlichen Glückwunsch an die drei Gewinnerinnen!

Am Mittwoch Nachmittag gab es erstmals in der Geschichte des Status Seminars eine Kommunikations-Session. Ziel war der Blick in die Zukunft der Bioökonomie: Was sind die kommenden Probleme und Herausforderungen und wie kann die Pflanzenforschung einen substantiellen Beitrag zur Lösung beitragen? In vier thematisch fokussierten „Speakers Corners“ begannen so genannte „Instigators“ mit einer kurzen Einführung in die entsprechenden Themengebiete der Bioökonomie. Unter den Schlagworten „*Energy and Raw Material Efficiency*“, „*Sustainability and Yield*“, „*Food and Lifestyle*“ und „*Environment and Biodiversity*“ konnten die Teilnehmer dann ihre Kurzstatements abgeben, die an einer Pinwand dokumentiert wurden. In einer abschließenden Plenarsitzung stellten die vier Instigators dann die Ergebnisse des jeweiligen Corners im Plenum vor.



Status Seminar PLANT 2030  
Speakers Corner Report –  
A Market of Ideas

Zum Abschluss des Seminars zogen die Veranstalter, aber auch die Teilnehmer, ein durchweg positives Fazit. Sowohl der neue Ort, als auch das neue Konzept fanden Anklang und so wird auch das Status Seminar 2013 wieder unter ähnlichen Bedingungen in Potsdam stattfinden. [MA]

**Die Ergebnisse der Speakers Corners wurden in einem Bericht zusammengefasst. Dieser Bericht ist über die PLANT 2030 Geschäftsstelle ([plant2030@mpimp-golm.mpg.de](mailto:plant2030@mpimp-golm.mpg.de)) zu beziehen.**



# Synthetische Biologie: Genom-Designer stellen neue Programme vor

**Forscher im Fach "Synthetische Biologie" wollen mit gentechnischen Tricks der neuesten Generation Zellen umprogrammieren und sie so mit ganz neuen und nützlichen Eigenschaften ausstatten. Bei einer Tagung der Fachgesellschaft Dechema in Frankfurt am Main berichteten Bioingenieure, an welchen Projekten sie derzeit arbeiten. Während einige den genetischen Buchstaben-Code erweitern wollen, tüfteln andere bereits an greifbaren medizinischen Anwendungen: US-Forscher um Craig Venter wollen etwa mit Hilfe von synthetischem Erbgut die Entwicklung der saisonalen Grippe-Impfstoffe enorm beschleunigen. Auch die Suche und Produktion neuartiger Antibiotika soll von der Synthetischen Biologie profitieren.**

Von Spezialisten für DNA-Synthese über Bioingenieure bis hin zu Genomtechnikern. Zur Tagung am 24. Januar hatte die Fachgesellschaft Dechema unter dem Titel „Synthetic DNA: Writing with the letters of life“ führende Akteure aus der Synthetischen Biologie eingeladen. Sie alle eint das Ziel, Zellen ein verbessertes molekulares Design zu verpassen und so lebende Fabriken für neue Produkte zu schaffen.

## Genome als Baueinheit

Am J. Craig Venter Institute (JCVI) im US-amerikanischen Rockville verstehen sich die Forscher als Vorreiter der Synthetischen Biologie. Immer wieder sorgen die Ergebnisse aus den Laboren für Schlagzeilen. Über seinen größten bisherigen Meilenstein, die Schaffung einer Bakterienzelle mit einem künstlich zusammengebauten Genom, berichtete in Frankfurt JCVI-Forscher John Glass. „Für uns sind komplette Genome die entscheidenden Bauelemente der Synthetischen Biologie“, so Glass. Die US-Forscher wollen herausfinden, welche minimale genetische Ausstattung eine Bakterienzelle besitzen muss, um im Labor existieren zu können – das sogenannte Minimalgenom. Die bisherige Arbeit an der Mikrobe *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0 hat den Forschern wichtige Werkzeuge geliefert, mit denen sie ihrem Ziel näher kommen wollen. „Derzeit arbeiten wir fieberhaft daran, das Gen-Repertoire von 485 auf unter 400 Erbanlagen zu verkleinern“, sagte Glass. Der Molekularbiologe gab auch einen Ausblick auf weitere Projekte in der Forschungs-Pipeline des JCVI. Durch den Einsatz künstlicher Chromosomen versuchen die Wissenschaftler, Cyanobakterien zu Wasserstoff-Fabriken umzuprogrammieren. „In einem weiteren Projekt wollen wir mit Hilfe von Synthetischer Biologie die Herstellung saisonaler Grippeimpfstoffe beschleunigen“, so Glass. Bisher müssen die Partikel grassierender Viren aufwendig in Eizellen gezüchtet und danach aufgereinigt werden – das gesamte Prozedere dauert im Schnitt 35 Tage. „Wir können diese Phase mittels Sequenzierung und gezielter DNA-Synthese auf fünf bis sieben Tage abkürzen“, sagte Glass.

## Schlummernde Antibiotika-Gene wecken

Wie die Bioingenieurskunst zu dringend benötigten, neuartigen Antibiotika führen kann, berichtete Eriko Takano von der Universität Groningen in den Niederlanden. Ihr Team fahndet im Erbgut von Mikroorganismen nach genetischen Modulen, die in der Lage sind, bisher unbekannte Antibiotika zu produzieren. „Manche dieser Module sind im Laufe der Evolution in einen Schlummerzustand geraten. Wir können sie wieder aufwecken, indem wir sie künstlich nachbauen und neu designen“, so Takano.

Bei dem Bakterium *Streptomyces clavuligerus* ist den Forschern aus den Niederlanden dieser Kniff schon geglückt – nun stellt die Mikrobe einen bisher unbekanntem Stoff her, der andere Bakterien abtötet.

## Komplexe genetische Programme und Schaltkreise

Das Design biologischer Systeme mithilfe standardisierter Bausteine und ingenieurswissenschaftlicher Prinzipien – wenn man so Synthetische Biologie definiert, dann ist Christopher Voigt vom MIT in Boston wohl einer der Forscher, der diese Herangehensweise am konsequentesten umsetzt. Sein Team entwickelt molekulare Sensoren, Schalter und Operatoren und fügt diese zu genetischen Schaltkreisen zusammen. Solche Konstruktionen kommen auch bei dem internationalen Studentenwettbewerb iGEM zum Einsatz. Zu den komplexesten „genetischen Programmen“ aus dem Voigt-Labor zählt ein Bakterium mit einem eingefügten Schaltkreis aus elf verschiedenen Regulator-Bausteinen.

Noch tiefer an die Erbsubstanz – an die Buchstaben des genetischen Alphabets – gehen die Experimente, mit denen sich der belgische Mikrobiologe Philippe Marlière beschäftigt. In dem unter anderem von der EU finanzierten „Xenome“-Projekt verfolgt Marlière zwei visionäre Ziele, um die Chemie lebender Organismen umzuprogrammieren. In einem Projekt geht es darum, die vier Nukleotide der DNA durch neuartige Bausteine zu ersetzen, ohne damit die Erbinformation als solche zu verändern. Einen ersten Fortschritt in dieser Richtung gibt es bereits: im vergangenen Jahr war es Marlière zusammen mit Berliner Forschern gelungen, Darmbakterien darauf zu trimmen, ein künstliches Nukleotid anstelle von Thymin in seine DNA einzubauen. Für Marlière lassen sich auf diese Weise sicherere Produktionsorganismen im Labor herstellen, die in der Natur nicht existieren können.

## Xeno-Nukleinsäure als dritte Geninformation

Noch weitgehend Zukunftsmusik indes ist das Projekt XNA (Xeno-Nukleinsäure), in dem die Forscher eine dritte und rein künstliche Variante einer Nukleinsäure schaffen wollen. Damit würde neben der DNA und der RNA ein dritter genetischer Informationsträger entstehen. „Das ist ein extrem schwieriges Unterfangen“, so Marlière. In Frankreich, wo der Forscher am Genoscope in Evry bei Paris arbeitet, sei seine Forschung auf ein recht negatives Echo gestoßen. „In Deutschland wird wesentlich häufiger und sachlicher über das Thema Synthetische Biologie berichtet“, sagte er im Gespräch mit [biotechnology.de](http://biotechnology.de). Er betonte, ein wesentliches Ziel seiner Forschung sei schließlich, Bakterien für den Einsatz in geschlossenen Systemen noch sicherer zu machen.

Auseinander gingen bei der Tagung in Frankfurt indes die Meinungen, ab wann man bei den Designer-Mikroben von künstlichen Leben sprechen sollte. Für Marlière stellt das von den US-Forschern geschaffene *M. mycoides* durchaus „künstliches Leben“ dar, da der Stoffwechsel der Zellen schließlich komplett umprogrammiert werde. John Glass sagte indes, am J. Craig Venter Institut habe man mittlerweile den Begriff „künstliches Leben“ ganz aus dem Sprachgebrauch gestrichen, um Missverständnissen vorzubeugen. „Wir sprechen von Zellen mit synthetischem Genom“, so Glass. [Quelle: biotechnology.de](http://biotechnology.de).

# Veranstaltungen auf einen Blick

## 2012

**19.05. - 22.05.2012**  
**EMBO/EMBL Symposium: New Perspectives on Immunity to Infection**  
 Heidelberg, Deutschland  
[www.embl.de/training/events/2012/EES12-01/registration](http://www.embl.de/training/events/2012/EES12-01/registration)

**19.05.2012**  
**Design von Antibiotika - Innovationspotentiale der synthetischen Mikrobiologie**  
 Marburg, Deutschland  
[www.synmikro.com/de/aktuelles/design-von-antibiotika](http://www.synmikro.com/de/aktuelles/design-von-antibiotika)

**13.06 - 15.06.2012**  
**Hauptstadtkongress 2012 Medizin und Gesundheit**  
 Berlin, Deutschland  
[www.hauptstadtkongress.de/index.php?id=1576](http://www.hauptstadtkongress.de/index.php?id=1576)

**13.06.-16.06.2012**  
**ICID 2012: 15th International Congress on Infectious Diseases**  
 Bangkok, Thailand  
[www.isid.org/icid](http://www.isid.org/icid)

**16.06 - 19.06.2012**  
**ASM 2012- General Meeting of the American Society for Microbiology**  
 San Francisco, USA  
<http://gm.asm.org/>

**17.06.-22.06.2012**  
**4th International Conference of Quantitative Genetics**  
 Edinburgh, UK  
[www.icqg2012.org.uk](http://www.icqg2012.org.uk)

**18.06 - 21.06.2012**  
**Bio International Convention 2012**  
 Boston, USA  
[convention.bio.org](http://convention.bio.org)

**19.06 - 20.06.2012**  
**PerMediCon**  
 Köln, Deutschland  
[www.permedicon.de](http://www.permedicon.de)

**23.06.-26.06.2012**  
**The European Human Genetics Conference 2012**  
 Nuremberg/Nürnberg, Germany, Deutschland  
[www.eshg.org](http://www.eshg.org)

**24.06.-29.06.2012**  
**Marine Microbes - Bridging the Gaps from Genomes to Biomes**  
 Lucca (Barga), Italien  
[www.grc.org/programs.aspx?year=2012&program=marinemicro](http://www.grc.org/programs.aspx?year=2012&program=marinemicro)

**07.07. - 08.07.2012**  
**Coinfections**  
 Halle an der Saale, Deutschland  
<http://coinfections2012.com/>

**03.07.-07.07.2012**  
**23rd Arabidopsis Conference**  
 Wien, Österreich  
[www.arabidopsis.org](http://www.arabidopsis.org)

**09.07. - 11.07.2012**  
**SBMC - Conference on Systems Biology of Mammalian Cells**  
 Leipzig, Deutschland  
<http://www.conventus.de/sbmc2012/>

**14.07. - 18.07.2012**  
**8th Forum of Neuroscience**  
 Barcelona, Spain  
<http://fens2012.neurosciences.asso.fr/fens2012.neurosciences.asso.fr>

**15.07. - 20.07.2012**  
**ISAG 2012: 33rd International Society for Animal Genetics Conference**  
 Cairns, Australia  
[www.isag.us/2012/](http://www.isag.us/2012/)

**18.07. - 20.07.2012**  
**International Conference on Stem Cells and Tissue Formation**  
 Dresden, Deutschland  
<http://conventus.de/index.php?id=10110>

**29.07.-03.08.2012**  
**Plant Biology Congress 2012**  
 Freiburg, Deutschland  
[www.plant-biology-congress2012.de](http://www.plant-biology-congress2012.de)

**27.08.- 31.08.2012**  
**EVT-Tagung 2012: 63rd Annual meeting of the European Federation of Animal Science**  
 Bratislava, Slowakei  
[www.eaap2012.org](http://www.eaap2012.org)  
[www.WageningenAcademic.com/eaap](http://www.WageningenAcademic.com/eaap) (unter EAAP 2012)

**02.09.-06.09.2012**  
**biocat2012 - 6th International Congress on Biocatalysis**  
 Hamburg, Deutschland  
[biocatconference.de/2012/](http://biocatconference.de/2012/)

**04.09.-05.09.2012**  
**Genomics Research Europe Conference**  
 Frankfurt a.M., Deutschland  
[www.selectbiosciences.com](http://www.selectbiosciences.com)

**04.09.-06.09.2012**  
**5th EurBee congress**  
 Halle an der Saale, Deutschland  
[www.eurbee2012.uni-halle.de](http://www.eurbee2012.uni-halle.de)

**04.09.-09.09.2012**  
**22nd IUBMB & 37th FEBS Congress: From Single Molecules to Systems Biology**  
 Sevilla, Spanien  
[www.iubmb-febs-2012.org](http://www.iubmb-febs-2012.org)

**05.09. - 08.09.2012**  
**European Society for Molecular Imaging: World Molecular Imaging Congress**  
 Dublin, Irland  
[www.e-smi.eu](http://www.e-smi.eu)

**06.09. -08.09.2012**  
**13th International Meeting on human genome variation and complex genome analysis**  
 Shanghai, China  
<http://hgvmeeting.org>

**09.09.-12.09.2012**  
**ECCB 12 - European Conference on Computational Biology 2012**  
 Basel, Schweiz  
[www.eccb12.org](http://www.eccb12.org)

**09.09. - 13.09.2012**  
**HUPO 11th World Congress**  
 Boston, USA  
[www.hupo2012.com](http://www.hupo2012.com)

**09.09.-14.09.2012**  
**International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC) 2012**  
 Würzburg, Deutschland  
[www.conventus.de/ipnc-kongress](http://www.conventus.de/ipnc-kongress)

**11.09.-14.09.2012**  
**Polish-German Biochemical Societies Joint Meeting**  
 Poznan, Polen  
[biochemistry-poznan2012.pl](http://biochemistry-poznan2012.pl)

**11.09. - 15.09.2012**  
**Tuberculosis 2012**  
 Paris, France  
[www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/tuberculosis2012](http://www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/tuberculosis2012)

**22.09. - 25.09.2012**  
**The EMBO Meeting 2012 - Advancing the life sciences**  
 Nice, France  
[www.the-embo-meeting.org](http://www.the-embo-meeting.org)

**30.09.-03.10.2012**  
**64. DGHM Jahrestagung**  
 Hamburg, Deutschland  
[www.dghm.org](http://www.dghm.org)

**13.10. - 17.10.2012**  
**Neuroscience 2012**  
 New Orleans, Louisiana, USA  
[www.sfn.org/am2012](http://www.sfn.org/am2012)

**06.11.-10.11.2012**  
**Annual Meeting of the American Society of Human Genetics**  
 San Francisco, CA, United States  
[www.ashg.org/2012meeting](http://www.ashg.org/2012meeting)

**13.11.-16.11.2012**  
**EuroTier 2012**  
 Hannover, Deutschland  
[www.eurotier.com](http://www.eurotier.com)

**17.11.-20.11.2012**  
**EMBL Conference: From Functional Genomics to Systems Biology**  
 Heidelberg, Deutschland  
[www.embl.de/training/events/2012](http://www.embl.de/training/events/2012)

**11.12. - 13.12.2012**  
**5th Annual Meeting of NGFN-Plus and NGFN-Transfer in the Program of Medical Genome Research**  
 Heidelberg, Germany  
[www.ngfn.de](http://www.ngfn.de)

## 2013

**12.01.-16.01.2013**  
**Plant & Animal Genome Conference XXI**  
 San Diego, USA  
[www.intlpag.org](http://www.intlpag.org)

**08.06.-11.06.2013**  
**The European Human Genetics Conference 2013**  
 Paris, France  
[www.eshg.org](http://www.eshg.org)

**01.09.-07.09.2013**  
**7th EPSO Conference**  
 Porto Heli, Griechenland  
[www.epsoweb.org/7th-epso-conference-1-4-september-2013-greece](http://www.epsoweb.org/7th-epso-conference-1-4-september-2013-greece)

**08.10. - 10.10.2013**  
**Biotechnica 2013**  
 Hannover, Deutschland  
[www.biotechnica.de](http://www.biotechnica.de)

## ab 2014

**11.01.-15.01.2014**  
**Plant & Animal Genome Conference XXII**  
 San Diego, USA  
[www.intlpag.org](http://www.intlpag.org)

**July 2014**  
**ISAG 2014: 34th International Society for Animal Genetics Conference**  
 Xi'an, China  
[www.isag.us/conferences.asp](http://www.isag.us/conferences.asp)

**17.08.-22.08.2014**  
**WCGALPL 2014: 10th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production**  
 Vancouver, BC, Canada  
<http://wcalpl.com>

**10.01.-14.01.2015**  
**Plant & Animal Genome Conference XXIII**  
 San Diego, USA  
[www.intlpag.org](http://www.intlpag.org)

**01.05.-31.10.2015**  
**Expo 2015: "Feeding the Planet, Energy for Life"**  
 Mailand, Italien  
[en.expo2015.org](http://en.expo2015.org)

# Aktuelles

## "Sterbe ich mit 50 Jahren?"

### Studierende entwickeln Internetportal "openSNP"

Ein neues Internetportal bietet Nutzern Hilfestellung beim Umgang mit den Testergebnissen von DNA-Untersuchungen und stellt Wissenschaftlern Daten zur Verfügung. Studierende wollen damit die Diskussion über den Umgang mit solchen Daten anregen.

Könnten Menschen in die Zukunft blicken, würden sie erfahren, an welchen Krankheiten sie einmal leiden werden – und wann sie sterben. Zwar kann niemand hellsehen, aber Experten können heute bereits für eine Reihe von Erkrankungen vorhersagen, mit welcher Wahrscheinlichkeit sie bei einem Menschen auftreten, beispielsweise für Alzheimer, Parkinson und verschiedene Krebsarten. Dazu setzen sie moderne genetische Untersuchungsmethoden ein. Diverse Unternehmen bieten diesen Service für jedermann an. Doch was bedeuten die Ergebnisse, und wie soll man mit ihnen umgehen? Und wie sieht es mit Möglichkeiten des Missbrauchs aus – könnten Firmen beispielsweise DNA-Daten nutzen, um ihre Medikamentenwerbung 'maßzuschneidern'? Oder könnten Krankenkassen die Daten gegen ihre Kunden verwenden?

Um eine Hilfestellung bei dem Umgang mit den Testergebnissen zu geben und eine Diskussion anzuregen, haben drei Studierende in ihrer Freizeit das nichtkommerzielle Internetportal "openSNP" entwickelt. Nutzer können die Daten aus DNA-Untersuchungen, die sie bei darauf spezialisierten Firmen in Auftrag gegeben haben, in dem Portal hochladen. Eine Verknüpfung mit Literaturdatenbanken ermöglicht es, den aktuellen Forschungsstand zu den eigenen DNA-Varianten nachzulesen. Das System sucht automatisch die passenden Veröffentlichungen heraus und ist dabei immer auf dem neuesten Stand. "Wir wollen den Menschen eine komfortable Möglichkeit geben, sich selbst umfassend zu informieren", erklärt Fabian Zimmer, der in der Arbeitsgruppe Evolutionäre Bioinformatik an der Universität Münster seine Masterarbeit schreibt. Der 24-Jährige hat das Portal gemeinsam mit Bastian Greshake entwickelt, der inzwischen seinen Master an der Universität Frankfurt macht, sowie mit Philipp Bayer, der derzeit in Australien studiert. Der Berliner Helge Rausch hat das Trio als Programmierer unterstützt.

Die Abkürzung SNP, die "Snip" ausgesprochen wird, steht für den englischen Begriff "Single Nucleotide Polymorphism". Sie bezeichnet bestimmte Variationen im Erbgut. "Es gibt rund zehn Millionen solcher SNPs in der menschlichen DNA. Von vielen weiß man inzwischen, dass sie mit bestimmten Eigenschaften wie Haar- oder Augenfarbe oder mit Erkrankungen gekoppelt sind", erklärt Fabian Zimmer. Trägt ein Mensch eine bestimmte SNP-Variante, bricht die damit zusammenhängende Erkrankung mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit bei ihm aus. Bei einer Reihe von Erbkrankheiten ist sogar eine eindeutige Diagnose möglich.

Diese persönlichen Varianten werden in der Medizin eine zunehmende Rolle spielen. "Die Medikamente werden mehr und mehr der persönlichen genetischen Ausstattung angepasst", sagt Fabian Zimmer voraus. Bereits jetzt lassen immer mehr Menschen ihre DNA untersuchen, weil sie ihr persönliches Erkrankungsrisiko erfahren wollen. "Doch was bedeutet es, wenn man das Testergebnis bekommt und es heißt: 'Sie werden mit 90-prozentiger Wahrscheinlichkeit an Diabetes erkranken'? Ich sehe es sehr kritisch, wenn jemand ohne weitere Informationsmöglichkeiten mit dieser Aussage umgehen muss", betont der Student.

"openSNP", das derzeit im News Blog des renommierten Fachmagazins "Nature" diskutiert wird und bereits einen mit 10.000 US-Dollar dotierten Preis gewonnen hat, bietet neben der Literaturrecherche weitere Möglichkeiten: Die Nutzer können sich untereinander austauschen und beispielsweise ihre Erfahrungen weitergeben. Die DNA-Daten werden nach dem Wiki-Prinzip allen Nutzern zugänglich gemacht. Bei der Anmeldung besteht die Option, einen Fragebogen auszufüllen. Abgefragt werden zum Beispiel Angaben zur Haar- und Hautfarbe, aber auch, ob eine Laktose-Unverträglichkeit besteht oder eine Nikotinabhängigkeit. Diese Angaben werden mit den DNA-Daten verknüpft. Wissenschaftler können diese Daten nutzen. "Die US-amerikanische Firma '23andme' beispielsweise, die die DNA ihrer Kunden auf mehr als 200 Eigenschaften und Erkrankungen hin abklopft, hat nach eigenen Angaben bereits das Erbgut von 100.000 Menschen untersucht. Für Wissenschaftler wäre das ein riesiger Datenschatz, um zum Beispiel die Häufigkeit bestimmter DNA-Varianten zu bestimmen oder nach weiteren Zusammenhängen zwischen genetischen Eigenschaften und Merkmalen von Personen zu suchen", sagt Fabian Zimmer.

Den Studierenden ist es jedoch extrem wichtig, dass jeder Nutzer sich gut überlegt, ob er seine Daten zur Verfügung stellen will. "Auch wenn eine anonyme Anmeldung möglich ist und jede Angabe zur Person freiwillig ist – es besteht immer die Möglichkeit, dass Daten missbraucht werden. Uns ist es wichtig, eine Diskussion darüber anzustoßen", erklärt Fabian Zimmer. Die personalisierte Medizin birgt zwar ein großes Potenzial, weil sie Behandlungen in Zukunft effizienter machen kann. Und auch das Wissen um die eigenen Krankheitsrisiken bietet große Chancen. "Bevor jemand aber seine DNA zur Untersuchung an eine Firma schickt, sollte er sicher sein, dass er die Ergebnisse auch wirklich wissen will", betont Fabian Zimmer. "Denn was, wenn jemand mit 20 erfährt: 'Mit 50 sind Sie tot'?"

**Weitere Informationen sind auf der Internetplattform openSNP (<http://opensnp.org/>) verfügbar.**



Fabian Zimmer von der Universität Münster ist einer der Gründer des neuen Portals (Foto: WWU).



# Forschung für Europas Zukunft

## Deutsch-Französischer Ministerrat beschließt Forschungsinitiativen



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Deutschland und Frankreich investieren gerade in der Krise verstärkt in Forschung und Innovation. Bundesforschungsministerin Annette Schavan und ihr französischer Amtskollege Laurent Wauquiez

haben im Rahmen des 14. Deutsch-Französischen Ministerrats Maßnahmen zur Vertiefung der deutsch-französischen Zusammenarbeit in Forschung und Technologie beschlossen. Beide Seiten haben sich auf gemeinsame Initiativen verständigt, die in diesem Jahr im Rahmen eines deutsch-französischen Forschungsfonds mit insgesamt rund 27 Mio. € unterstützt werden.

"Forschung, Technologie und Innovation sind zentrale Wachstumsfaktoren für eine Volkswirtschaft. Vor dem Hintergrund der Auswirkungen der Wirtschafts- und Finanzkrise sind Deutschland und Frankreich entschlossen, ihre Zusammenarbeit in diesen Bereichen signifikant auszubauen", sagten beide Minister in einer gemeinsamen Erklärung. Mit den getroffenen Vereinbarungen erhält die deutsch-französische Forschungskoooperation eine neue Qualität. Auf Ebene der Ministerien, Forschungsorganisationen, Hochschulen und Unternehmen werden Kräfte gebündelt, um gemeinsam den Herausforderungen der Zukunft zu begegnen.

Thematische Schwerpunkte des Maßnahmenplans sind Gesundheit, Biotechnologie, Umweltforschung, Geistes- und Sozialwissenschaften, sowie die strategisch wichtigen Bereiche nichtenergetische Rohstoffe und Höchstleistungsrechner beziehungsweise Grid Computing.

Im Bereich der Gesundheitsforschung wurden gemeinsame Initiativen auf den Gebieten Pneumologie, Patientenkohorten und Diabetesforschung beschlossen. Der Maßnahmenplan sieht zudem die Einrichtung eines Paris-Berlin-Centre of Public Health vor, das sich auf weltweit anerkannte Forschungseinrichtungen und Kliniken stützen wird.

Auf dem Gebiet der Pflanzenbiotechnologie und der industriellen Biotechnologie wird auf mehreren deutsch-französischen Initiativen aufgebaut, zum Beispiel im Rahmen der europäischen Phänotypisierungsplattform für Nutzpflanzen. Durch die Abstimmung der Instrumente und das Zusammenwirken von Partnern aus Wissenschaft und Industrie wird eine schlagkräftige Kooperation erreicht.

Gefördert werden auch zwei größere sozialwissenschaftliche Vorhaben. Das Gemeinschaftsprojekt "Saisir l'Europe" widmet sich den Schwerpunkten europäischer Sozialstaat, Nachhaltigkeit und urbane Konflikt- und Gewalträume. Außerdem wird das Institut des Sciences politiques de Paris mit dem Max-Planck-Institut für Gesellschaftsforschung in einem "gemischten internationalen Zentrum" in Paris zusammenarbeiten, das sich mit den sozialen Folgen der Unsicherheiten einer marktwirtschaftlichen Gesellschaft befasst.

Frankreich und Deutschland werden sich künftig bei Forschungsarbeiten zu Höchstleistungsrechnern und Grid Computing abstimmen. Das betrifft Hardware, Architekturen und Software, aber auch Projekte zu den Bedarfen der Nutzer. Der zweite strategisch wichtige Bereich sind nichtenergetische Rohstoffe. Deutschland und Frankreich streben im Rahmen der künftigen Europäischen Innovationspartnerschaft "Raw Materials" eine enge Zusammenarbeit an. Unter anderem werden sie eine Kooperation auf dem Gebiet neuer Aufbereitungs- und Gewinnungstechnologien (z.B. Biolaugung, Tiefseetechnik) aufbauen.

Quelle: BMBF, 06.02.2012

# Verstärkte deutsch-brasilianische Zusammenarbeit in der Agrarforschung

## Brasilianische Forschungsanstalt Embrapa wird Forschungslabor unter dem Dach des Helmholtz-Forschungszentrums in Jülich aufbauen



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Im Vorfeld des 4. Internationalen Agrarministertreffens haben Bundeslandwirtschaftsministerin Ilse Aigner und ihr brasilianischer Amtskollege, Mendes Ribeiro Filho, eine verstärkte Zusammen-

arbeit in der Agrarforschung vereinbart. Bei einem Treffen beider Minister am Freitag in Berlin wurde ein entsprechendes Abkommen unterzeichnet. Angesichts der wachsenden Weltbevölkerung und der damit verbundenen steigenden Nachfrage nach Nahrungsmitteln ist das Ziel der Vereinbarung, dass sich die Forschung verstärkt den Fragen einer nachhaltigen Landwirtschaft und regional angepassten Agrarmodellen und Pflanzen stellt. Ferner tauschten sich die Minister über den Internationalen Agrarministertreffens aus. Im Mittelpunkt des Gipfels stehen Strategien zur globalen Ernährungssicherung und der Kampf gegen den Hunger. "Brasilien ist mit seinen Erfahrungen bei der Reduzierung von Hunger und Armut und der starken Agrarforschung ein zentraler Partner Deutschlands. Ich freue mich, dass mein brasilianischer Amtskollege, Mendes Ribeiro Filho, meiner Einladung zur Teilnahme am 4. Berliner Agrarministertreffens gefolgt ist. Als Vertreter des Gastgeberlandes der Rio+20 Nachhaltigkeitskonferenz kann er die Ergebnisse dieses Agrarministertreffens nach Brasilien tragen und dort einbringen", sagte Aigner.

Bundesforschungsministerin Annette Schavan begrüßte das Abkommen: "Die Kooperation zeigt, wie intensiv die Wissenschafts-Partnerschaft zwischen Deutschland und Brasilien ist. Deutschland und Brasilien, führende Wissenschaftsnationen in Europa und Südamerika, bündeln ihre Kräfte, um die Herausforderungen von morgen zu bewältigen und zu einer nachhaltigen Versorgung der Weltbevölkerung mit Lebensmitteln, nachwachsenden Rohstoffen und Bioenergie beizutragen. Das deutsch-brasilianische Wissenschaftsjahr 2010/2011 hat diese Partnerschaft vertieft und zu dieser konkreten Kooperation zur Stärkung der Agrarforschung innerhalb der Bioökonomie geführt".

Die brasilianische Forschungsanstalt Embrapa wird ein Forschungslabor unter dem Dach des Helmholtz-Forschungszentrums in Jülich aufbauen. Beide Forschungseinrichtungen unterzeichneten bei dem Treffen der Minister ein entsprechendes Abkommen. Verstärkt werden soll mit der Kooperation vor allem die Forschung im Bereich der Pflanzenzüchtung.

Brasilien ist im internationalen Vergleich nicht nur ein wichtiges Partnerland bei der landwirtschaftlichen Produktion, sondern verfügt mit der Embrapa und seinen 8300 Mitarbeitern auch über eine ausgezeichnete Expertise in der Agrarforschung. Der Aufbau eines eigenen Labors von Embrapa in Deutschland geht auf eine Vereinbarung zwischen BMBF, BMELV und Embrapa zurück, die anlässlich der Deutsch-Brasilianischen Wirtschaftstage und der Arbeitsgruppe "Agribusiness und Innovation" am 18. September 2011 in Rio de Janeiro unterzeichnet wurde.

Quelle: BMBF, 20.01.2012

# Zehn Projekte für die Zukunft

## Bundeskabinett beschließt Aktionsplan für die Hightech-Strategie



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Wie sieht die CO<sub>2</sub>-neutrale, energieeffiziente und klimaangepasste Stadt von morgen aus? Welche Chancen bieten Internet-basierte Dienste für die Wirtschaft? Wie können wir auch im Alter ein

selbstbestimmtes Leben führen? In zehn Zukunftsprojekten dieser Art formuliert die Bundesregierung Ziele und Visionen, um den gesellschaftlichen und globalen Herausforderungen mit systemischen Lösungen zu begegnen. Damit konkretisiert sie ihre Hightech-Strategie (HTS) 2020. Den entsprechenden HTS-Aktionsplan hat das Kabinett heute beschlossen.

Mit den zehn Zukunftsprojekten bringt die Bundesregierung die Innovationspolitik aller beteiligten Bundesressorts und die Forschungs- und Entwicklungsanstrengungen in Wissenschaft und Wirtschaft in den Bereichen Klima/Energie, Gesundheit/Ernährung, Mobilität, Kommunikation und Sicherheit zusammen. "Der HTS-Aktionsplan ist ein wichtiger Meilenstein zur Umsetzung der Hightech-Strategie", sagte Bundesforschungsministerin Schavan. "Wir haben damit eine strategische Weichenstellung für die nächsten Jahre vorgenommen. Mit den Zukunftsprojekten haben wir zentrale Innovationsvorhaben der Bundesregierung definiert und wichtige Herausforderungen unserer Zukunft in den Mittelpunkt unserer Politik gestellt."

Zum Beispiel die CO<sub>2</sub>-neutrale, energieeffiziente und klimaangepasste Stadt. In Städten und Kommunen entscheidet sich, ob die Energiewende gelingt und dem Klimawandel Einhalt geboten wird. Deshalb ist von entscheidender Bedeutung, dass es Konzepte für die Stadt von morgen gibt, die diesem Anspruch gerecht werden und die von den Bürgerinnen und Bürgern umgesetzt werden. Das System Stadt muss neu gedacht und gelebt werden: Von der Mobilität über das effiziente Haus und die Energieversorgung bis hin zu den Fabriken und Arbeitsplätzen.

### Der heute verabschiedete Aktionsplan bündelt konkrete Maßnahmen zur Umsetzung der zehn Zukunftsprojekte der Hightech-Strategie:

- Die CO<sub>2</sub>-neutrale, energieeffiziente und klimaangepasste Stadt
- Nachwachsende Rohstoffe als Alternative zum Öl
- Intelligenter Umbau der Energieversorgung
- Krankheiten besser therapieren mit individualisierter Medizin
- Mehr Gesundheit durch gezielte Prävention und Ernährung
- Auch im Alter ein selbstbestimmtes Leben führen
- Nachhaltige Mobilität
- Internetbasierte Dienste für die Wirtschaft
- Industrie 4.0
- Sichere Identitäten

Die Maßnahmen sind nicht nur unter den beteiligten Ressorts abgestimmt. Auch die für Entwicklung und Umsetzung relevanten Akteure aus Wissenschaft und Wirtschaft sind einbezogen. Diese Zusammenarbeit ist ein wesentlicher Erfolgsfaktor der Hightech-

Strategie. Im Laufe des Jahres werden erste Umsetzungsforen veranstaltet, um diese Zusammenarbeit zu stärken. Für die Zukunftspunkte sind im Rahmen der jeweils geltenden Finanzplanung für den Zeitraum 2012 bis 2015 insgesamt bis zu 8,4 Milliarden Euro vorgesehen.

Weitere Informationen zu den Zukunftsprojekten unter: [www.bmbf.bund.de/de/6618.php](http://www.bmbf.bund.de/de/6618.php)

Quelle: BMBF, 28.03.2012

# Mehr Spielräume für die Wissenschaft

## Kabinett verabschiedet Entwurf des Wissenschaftsfreiheitsgesetzes



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Das Bundeskabinett hat den Entwurf des Gesetzes zur Flexibilisierung von haushaltsrechtlichen Rahmenbedingungen außeruniversitärer Wissenschaftseinrichtungen (Wissenschaftsfreiheitsgesetz) verabschiedet. Die Einrichtungen erhalten damit deutlich

mehr Eigenständigkeit und Flexibilität in ihrer Wirtschaftsführung. Überflüssige Regularien werden abgebaut, Leistungsanreize verstärkt und ein effizienterer Einsatz von Ressourcen ermöglicht.

"Mit dem Gesetz stellen wir die entscheidenden Weichen, damit die Forschungseinrichtungen auch künftig im globalen Wettbewerb erfolgreich bestehen können", sagte Annette Schavan, Bundesministerin für Bildung und Forschung. "Wer Spitzenforscher für sich gewinnen und zukunftsweisende Forschungsprojekte umsetzen will, muss in der Lage sein, flexibel und schnell zu agieren", so Schavan.

Die Wissenschaftseinrichtungen können nach dem Gesetzentwurf ihre Mittel flexibler und damit wirksamer, effizienter und zielorientierter als bisher einsetzen. Da innovative Forschung nur selten einem festen Schema folgt, sind autonome Handlungsspielräume wesentlich für den Erfolg. Die Einrichtungen sollen daher Globalhaushalte für den Einsatz ihrer Personal-, Sach- und Investitionsmittel führen können. Verbesserte Handlungsmöglichkeiten sieht das Gesetz auch für Personalentscheidungen vor: so dürfen die Einrichtungen verstärkt Drittmittel aus nicht-öffentlichen Quellen einsetzen, um hochqualifizierte Forscherinnen und Forscher zu gewinnen oder zu halten. Bei Unternehmensbeteiligungen profitieren die Wissenschaftseinrichtungen nach dem Gesetzentwurf von einem vereinfachten Genehmigungsverfahren, das durch klar geregelte Fristen beschleunigt wird. Auch Forschungsbauten sollen künftig zügiger verwirklicht werden können. Hierzu erhalten die Wissenschaftseinrichtungen mehr Selbständigkeit und Eigenverantwortung, wenn sie selber über den für Baumaßnahmen erforderlichen Sachverstand und ein adäquates Controlling verfügen.

Der Gesetzentwurf beruht auf den positiven Erfahrungen, die in der Pilotphase zur Wissenschaftsfreiheitsinitiative gesammelt wurden. Die Erweiterung der Handlungsspielräume für die außeruniversitäre Forschung geht dabei Hand in Hand mit einer gesteigerten Eigenverantwortung der Einrichtungen und wird von einem adäquaten Monitoring begleitet. Das Gesetz gilt für außeruniversitäre Wissenschafts- und Forschungseinrichtungen, die mit öffentlichen Mitteln gefördert werden, darunter zum Beispiel die Max-Planck-Gesellschaft, die Fraunhofer-Gesellschaft, die Helmholtz-Zentren, Leibniz-Einrichtungen und die Deutsche Forschungsgemeinschaft. Quelle: BMBF, 02.05.2012

# Na LoS! – Das Schülerlabornetzwerk in Sachsen-Anhalt

In Sachsen-Anhalt gibt es derzeit zehn Schülerlabore mit naturwissenschaftlich-technischer Ausrichtung, die sich zu einem Netzwerk zusammengeschlossen haben. An diesen außerschulischen Lernorten können Kinder, Schülerinnen und Schüler, Lehrerinnen und Lehrer sowie Lehramtskandidaten als auch die breite Öffentlichkeit Erfahrungen in naturwissenschaftlich-technischen Fächern sammeln und bieten Forschung zum Anfassen.

Steffen Amme, Grünes Labor Gatersleben



Gemeinsames Logo des Schülerlabor Netzwerkes – Na LoS!



## Schülerlabor – Brücke zwischen Forschung und Schule

„Chemie ist das was stinkt, Physik ist das was nie gelingt“ – so stellen sich viele Schülerinnen und Schüler das Experimentieren vor. Die Schülerlabore in Sachsen-Anhalt wollen daher einen authentischen Einblick in die Berufsbilder der Life Science Branche geben und gleichzeitig das Interesse an Naturwissenschaft und Technik wecken. Der unmittelbare Kontakt mit der Wissenschaft weckt die Neugier und die Lust aufs Entdecken. So lernen die Schülerinnen und Schüler wissenschaftliche Arbeitsweisen und gleichzeitig authentische Einblicke in moderne Laborberufe kennen. Die Schülerlabore bieten so eine gute Gelegenheit zur Berufs- und Studienorientierung.

Die Angebote der Schülerlabore in Sachsen-Anhalt richten sich nicht nur an Schulklassen, sondern auch an Lehrer und die breite Öffentlichkeit. Dabei steht das Experimentieren immer im Vordergrund. Die Kurse in den jeweiligen Laboren werden von Wissenschaftlern, Lehramtsstudierenden aber auch Pädagogen betreut.

Um den Brückenschlag zwischen Schule und Forschung zu vollziehen, arbeiten die Wissenschaftler eng mit den Lehrkräften an den Schulen zusammen, orientieren sich darüber hinaus auch mit den Inhalten der angebotenen Kurse an den schulischen Rahmenrichtlinien. Die Schülerlabore sehen ihre Tätigkeit daher nicht als Ersatz sondern als Ergänzung zum Schulunterricht. Der

Besuch eines außerschulischen Lernortes wird so zu einem inspirierenden Ausflug in die Welt der angewandten Forschung.

Mit ihren Angeboten tragen die Schülerlabore zur naturwissenschaftlich-technischen Allgemeinbildung bei und informieren über aktuelle Forschungsthemen und werben in der Öffentlichkeit für eine höhere Akzeptanz in Forschung und Entwicklung.

## Gründung des Netzwerkes – Na LoS!

Am 19. November 2010 wurde an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg im Beisein der damaligen Kultusministerin, Frau Professor Dr. Birgitta Wolff, und des Finanzministers des Landes Sachsen-Anhalt, Herr Jens Bullerjahn, eine Kooperation zur Bildung eines Schülerlabornetzwerkes in Sachsen-Anhalt unterzeichnet (Abbildung 1). Bereits im Vorfeld der Netzwerkgründung standen der Name und das Logo fest (Abbildung 2). Na LoS! steht für Netzwerk außerschulische Lernorte – Schülerlabore Sachsen-Anhalt. Es folgte der gemeinsamer Internetauftritt: [www.na-los-netzwerk.de](http://www.na-los-netzwerk.de).

Netzwerksprecherin ist Frau Dr. Almut Voigt des Experimentallabors Chemie zum Anfassen der Hochschule Merseburg. Unterstützt wird das Netzwerk durch die Gesellschaft für Wirtschaftsförderung Aschersleben-Staßfurt mbH im Rahmen ihrer Schwerpunkte Bildung und Nachwuchsgewinnung.

## Wer sich vernetzt, gewinnt!

Die Mitglieder des Netzwerkes sind naturwissenschaftlich-technische Schülerlabore an Forschungs- und Technologiestandorten in Sachsen-Anhalt. Sie sind eigenständige außer-



Übersichtskarte der Netzwerkmitglieder im Land Sachsen-Anhalt.





Im Beisein der damaligen Kultusministerin Birgitta Wolff und des Finanzministers des Landes Sachsen-Anhalt Jens Bullerjahn unterzeichnen die Vertreter der Schülerlabore die Kooperationsvereinbarung.

schulische Lernorte und gehören unterschiedlichen Trägerorganisationen an.

Die Zusammenarbeit im Netzwerk Na LoSi! bekundeten folgende Schülerlabore (Abbildung 3):

- ABI Lab in Bitterfeld Wolfen
- Experimentallabor „Chemie zum Anfassen“ in Merseburg
- Grünes Labor in Gatersleben
- HaSP – Halles Schülerlabor für Physik in Halle
- Lehrpfad Elektrotechnik und Informationstechnik in Magdeburg
- „Lernen durch Lehren im Fachgebiet Chemie“ in Halle
- Naturwissenschaftliches Schülerlabor auf dem Weinberg Campus in Halle
- Naturwissenschaftliches Schülerlabor Ökostation Neugattersleben in Neugattersleben
- Schülerprojektraum GUERICHIANUM in Magdeburg
- Schülerpraktikum Verfahrenstechnik und Technische Kybernetik in Magdeburg

Die Schülerlabore verfolgen die Ziele, Kinder, Schülerinnen und Schüler für Naturwissenschaften und Technik zu begeistern, besonders interessierte und begabte Schülerinnen und Schüler durch entsprechende Angebote zu fördern sowie Lehrer im naturwissenschaftlich-technischen Unterricht zu unterstützen. Daher erstreckt sich die Kooperation auf folgende Bereiche: Biologie, Chemie, Elektronik sowie Elektro- und Informationstechnik, Physik, Pflanzenbiotechnologie und der Umwelttechnik.

Im Fokus der Zusammenarbeit der Schülerlabore stehen die Förderung von Bildung im Bereich der Life Science Branche, Nachwuchsentwicklung, Öffentlichkeitsarbeit sowie die Nachhaltige Sicherung der außerschulischen Lernorte.

Die Schülerlabore im Netzwerk leisten damit einen wichtigen Beitrag im Bereich der Nachwuchsförderung im naturwissenschaftlich-technischen Bereich.

### Kontakt

Verein zur Förderung des Schülerlabors  
„Grünes Labor Gatersleben“ e.V.  
Am Schwabeplan 1 b  
06466 Stadt Seeland, OT Gatersleben

Steffen Amme, Laborleiter  
Telefon: 039482 / 796252  
Telefax: 039482 / 796314  
eMail: info@gruenes-labor.de  
Internet: www.gruenes-labor.de  
www.na-los-netzwerk.de

# Bedeutung der Synthetischen Biologie für Wissenschaft und Gesellschaft

## Deutscher Ethikrat stellte Potenziale und Risiken der Synthetischen Biologie in Mannheim öffentlich

Etwa dreihundert Besucher waren der Einladung des Deutschen Ethikrates in die Aula der Universität Mannheim gefolgt, um im Rahmen einer ganztägigen öffentlichen Veranstaltung mit Experten aus dem In- und Ausland die Bedeutung der Synthetischen Biologie für Wissenschaft und Gesellschaft zu diskutieren. Die Synthetische Biologie ist ein vergleichsweise junges Forschungsfeld, das Elemente der Molekularbiologie, der Biotechnologie, der Ingenieurwissenschaften und der Informationstechnologie zu einem neuen Fachgebiet vereint. Dabei werden biologische Systeme einer eher ingenieurwissenschaftlichen Betrachtung unterzogen und auf ihre minimalen funktionalen Einheiten reduziert. Auf diese Weise werden Konstruktionsmodelle für veränderte oder neu entwickelte biologische Systeme entworfen.

Ausgehend von der Darstellung wesentlicher Bereiche der Synthetischen Biologie und ihrer Potenziale nahmen die Referenten der Tagung die von diesem Forschungsfeld ausgehende Faszination in Wissenschaft, Medien und Kunst in den Blick. Sie gingen zudem der Frage nach, ob in diesem Zusammenhang von der Erschaffung künstlichen Lebens die Rede sein kann und sich der Mensch damit zum Homo creator aufschwingt. Schließlich wurde diskutiert, inwieweit die an die Synthetische Biologie geknüpften Erwartungen – etwa mit Blick auf die Entwicklung von Medikamenten, Biotreibstoffen und den Abbau von Schadstoffen in der Umwelt – realistisch sind.

Im Verlauf der Tagung wurde deutlich, dass das Neue der Synthetischen Biologie das Design, die Konstruktion von Leben ist, dies aber weder eine wissenschaftliche Revolution darstellt, noch die damit einhergehenden Risiken neuartig sind. Ungeachtet dessen verdiene dieses sich entwickelnde Forschungsfeld öffentliche Aufmerksamkeit und ethische Reflexion. Diese dürfe sich allerdings nicht von ökonomischer Erwartungshaltung und medialer Inszenierung dominieren lassen, sondern müsse anhand realer Entwicklungsfortschritte und realistischer Zukunftserwartungen geführt werden.

Angemahnt wurde eine transparente interdisziplinäre Forschung auf dem Gebiet der Synthetischen Biologie, eine wissenschaftliche und ethische Begleitforschung sowie ein Monitoring durch die Gesellschaft. Laufende und geplante Arbeiten werden durch die Zentrale Kommission für Biologische Sicherheit (ZKBS) geprüft, um mögliche Gefahren für Mensch, Tier und Umwelt frühestmöglich aufzudecken und zu erkennen, wo Grenzen in der Anwendung gezogen werden müssten.

In den verschiedenen Diskussionsrunden wurden insbesondere Sicherheitsrisiken thematisiert, und zwar vor allem Gefahren, die mit einer Freisetzung oder einer missbräuchlichen Anwendung synthetischer Organismen verbunden sein könnten.

Interessenten können die einzelnen Beiträge nachhören und in Kürze auch nachlesen unter <http://www.ethikrat.org/veranstaltungen/weitere-veranstaltungen/werkstatt-leben>.

Quelle: Deutscher Ethikrat, 24.11.2011

# Qualitätsmanagement von Hochdurchsatz-Genotypisierungsdaten

TMF veröffentlicht Fachbuch, das die verschiedenen Verfahren der Verarbeitung und Analyse von Genotypisierungsdaten nach Qualitätsgesichtspunkten bewertet



Einband des TMF-Fachbuches "Qualitätsmanagement von Hochdurchsatz-Genotypisierungsdaten" (Bildquelle: TMF e.V.).

Mit dem nun vorliegenden 9. Band der TMF-Schriftenreihe [www.tmf-ev.de/schriftenreihe](http://www.tmf-ev.de/schriftenreihe) liegen breit abgestimmte Empfehlungen zur Qualitätssicherung von Daten vor, die bei der Hochdurchsatz-Genotypisierung gewonnen werden. Mit diesem Verfahren lassen sich in rasender Geschwindigkeit Millionen von Basenpaaren auf DNA-Strängen absuchen und miteinander vergleichen. Dabei werden hoch integrierte und leistungsfähige Microarray-Technologien angewendet, die allerdings auch eine Reihe praktischer Probleme mit sich bringen. Fehler können im gesamten Verarbeitungsprozess auftauchen, wodurch

die erzeugten Genotypisierungsdaten bislang oftmals nicht hundertprozentig verlässlich sind. Die im Buch behandelten Fragen reichen von Problemen der Validität und Plausibilität über das Erkennen und Vermeiden von Fehlern bis hin zu Anforderungen an Datenhaltung und Datentransfer. Die Autoren haben die verschiedensten Verfahren der Verarbeitung und Analyse von Genotypisierungsdaten systematisch nach Qualitätsgesichtspunkten geprüft, verglichen und bewertet.

Seit 2007 widmet sich die TMF-Arbeitsgruppe Molekulare Medizin den vielfältigen methodischen, infrastrukturellen und ethischen Fragestellungen und Herausforderungen, die sich seit Aufkommen der Hochdurchsatzverfahren in der genomischen Forschung und deren Anwendung in der klinischen Patientenversorgung ergeben. Eine der wesentlichen Herausforderungen auf diesem Feld ist die Vergleichbarkeit und Qualitätsbeurteilung von Genotypisierungsdaten aus Hochdurchsatzverfahren, wie sie heute für genetische Assoziationsstudien verwendet werden.

Vor diesem Hintergrund fand sich 2008 die Autorengruppe (T. Bettecken, M. Freudigmann, M. Krawczak, T.T. Lu, B. Müller-Mühsok, A. Pfeufer, A. Schillert, M. Steffens, T. F. Wienker, A. Wolf und A. Ziegler) des vorliegenden Bandes zusammen, um gemeinsam abgestimmte Verfahrensvorschläge zum Qualitätsmanagement zu erarbeiten. Herausgeber des Bandes sind Prof. Dr. Michael Krawczak und Matthias Freudigmann für die TMF.

Der Band kann bei der TMF per E-Mail: [info@tmf-ev.de](mailto:info@tmf-ev.de) oder Fax: +49 (0)30 - 31 01 19 99 oder beim Verlag bestellt werden. Zusätzlich zum Buch stellt die TMF im Produktbereich der TMF-Website <http://www.tmf-ev.de/produkte> ein Software-Tool und verschiedene Arbeitsmaterialien zum kostenlosen Download zur Verfügung.

Krawczak | Freudigmann (Hrsg.): Qualitätsmanagement von

Hochdurchsatz-Genotypisierungsdaten mit Beiträgen von: T. Bettecken, M. Freudigmann, M. Krawczak, T.T. Lu, B. Müller-Mühsok, A. Pfeufer, A. Schillert, M. Steffens, T. F. Wienker, A. Wolf und A. Ziegler 1. Auflage, 154 Seiten, Dezember 2011. € 39,95 [D], ISBN: 978-3-941468-58-0 [Quelle: IDW, 16.02.2012](http://www.tmf-ev.de)

## Herausragende Vermittlung der Bienenforschung

Communicator-Preis 2012 an Jürgen Tautz verliehen

### DFG

Der Bienenforscher Jürgen Tautz erhält den diesjährigen Communicator-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und des Stifterverbandes für die Deutsche Wissenschaft. Mit ihm wird der Verhaltensbiologe und Leiter der Bienenforschungsgruppe am Biozentrum der Universität Würzburg für die langjährige, vielfältige und originelle Vermittlung seiner Forschungsarbeiten und der Bienenforschung in die Medien und die Öffentlichkeit ausgezeichnet.

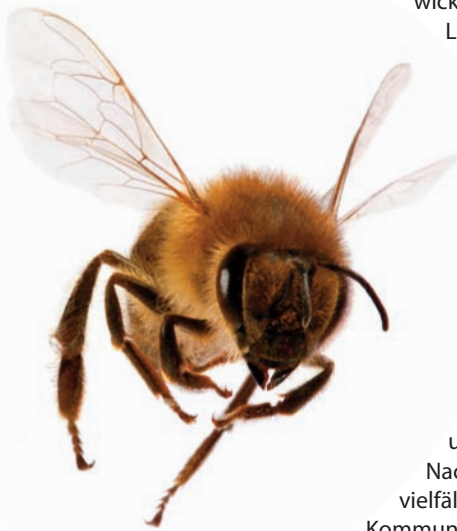
Der „Communicator-Preis – Wissenschaftspreis des Stifterverbandes“ ist mit 50 000 Euro dotiert und gilt als die wichtigste Auszeichnung für die Kommunikation von wissenschaftlichen Ergebnissen in Medien und Öffentlichkeit in Deutschland. Mit dem Preis würdigen die DFG und der Stifterverband seit 2000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die ihre Forschungsarbeiten einem breiten Publikum nahebringen und sich darüber hinaus um den immer notwendigeren Dialog zwischen Wissenschaft und Öffentlichkeit verdient machen.

Gekürt werden die Preisträger von einer Jury aus Wissenschaftsjournalisten, Kommunikations- und PR-Fachleuten, die unter dem Vorsitz eines DFG-Vizepräsidenten steht. Auch 2012 hatte die Jury die Wahl zwischen einer Reihe kommunikativ und wissenschaftlich hervorragender Kandidatinnen und Kandidaten. Insgesamt 20 Forscherinnen und Forscher aus allen Wissenschaftsgebieten hatten sich für den Communicator-Preis beworben oder waren vorgeschlagen worden. Von ihnen kamen fünf Kandidatinnen und Kandidaten in die engste Wahl, in der sich am Ende Jürgen Tautz durchsetzte.

Mit dem 62 Jahre alten Bienenforscher erhält ein Wissenschaftler den Communicator-Preis, der nach Einschätzung der Jury auf vorbildliche Weise seine eigenen Arbeiten und sein Forschungsgebiet nach außen vermittelt. Jürgen Tautz forschte nach seiner Promotion in der Zoologie an der Universität Konstanz zunächst als Postdoktorand an der Universität Canberra in Australien sowie in Stanford, USA. Ab 1983 war er als Wissenschaftlicher Assistent an der Universität Konstanz tätig, wo er sich auch habilitierte und ab 1988 den Lehrstuhl für Verhaltensbiologie vertretungsweise innehatte.

Seit 1990 forscht und lehrt Jürgen Tautz am Biozentrum der Universität Würzburg. Der neue Communicator-Preisträger erreicht seit Jahren über außerordentlich zahlreiche Vorträge, Artikel in Zeitungen und Zeitschriften und Buchpublikationen sowie über ein eigenes Bienen-Hörbuch und Führungen durch die von ihm geleitete Bienenstation unterschiedlichste Zielgruppen. Sein Sachbuch „Phänomen Honigbiene“ wurde in 17 Sprachen übersetzt. Als besonders originell hob die Jury die 2009 von Tautz ent-





wickelte internetbasierte Lehr- und Lernplattform „Honey Bee Online Studies“ (HOBOS) hervor.

Mit Livestreams aus dem Bienenstock oder interaktiven Lehrmaterialien für alle Schulformen vermittelt HOBOS inzwischen weltweit fachübergreifende Forschungserkenntnisse zum Bienenvolk und regt zudem zum Nachforschen an. Mit dieser vielfältigen und originellen Kommunikationsleistung vermag Jürgen Tautz nach Ansicht der Jury

auch, Begeisterung für sein Fach zu wecken – aber auch für die Forschung und die wissenschaftliche Arbeit insgesamt. Schließlich gelinge es Tautz, von einem konkreten Forschungsobjekt ausgehend übergeordnete Fragestellungen zu Themen der Biodiversität und Nachhaltigkeit zu entwickeln.

Jürgen Tautz ist der inzwischen 13. Preisträger des Communicator-Preises. Unter den bisherigen Preisträgerinnen und Preisträgern waren unter anderem der Mathematiker Günter M. Ziegler, die Sozialforscherin Jutta Allmendinger und die Arbeitsgruppe Glaziologie am Bremerhavener Alfred-Wegener-Institut. Verliehen wird der Communicator-Preis durch den Präsidenten der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), Professor Matthias Kleiner, und den Präsidenten des Stifterverbandes für die Deutsche Wissenschaft, Dr. Arend Oetker, am 3. Juli 2012 im Rahmen der DFG-Jahresversammlung in Dortmund. Das Preisgeld stammt vom Stifterverband, in dem sich mehr als 3000 Unternehmen und Privatpersonen für die Förderung der Wissenschaft und deren Austausch mit der Öffentlichkeit engagieren. Darüber hinaus erhält Jürgen Tautz ein Hologramm, das den Communicator-Preis symbolisiert. Das von dem Kölner Künstler Michael Bleyenbergh gestaltete Werk soll die Bedeutung der Transparenz in der Wissenschaft sichtbar machen und zeigen, dass es sich lohnt, die Dinge „ins rechte Licht zu rücken“. Wie das Hologramm entfaltet auch die Wissenschaft nur dann ihre ganze Strahlkraft.

## Kartoffel als Energiepflanze

### Forschungsvorhaben soll das züchterische Potenzial von Stärkekartoffeln verbessern

**Ein dreijähriges, von der Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe e.V. (FNR) gefördertes Forschungsvorhaben soll das züchterische Potenzial von Stärkekartoffeln verbessern, um sie als erneuerbare Energieträger wettbewerbsfähig zu machen. Projektpartner sind neben dem Julius Kühn-Institut (JKI) das Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) sowie ein Kartoffelsaatzuchtunternehmen.**

Kartoffeln zum Essen in gekochtem oder gebratenem Zustand oder in Form von Chips, Pommes frites, Gratin, Püree u.v.m. kennt jeder. Als nachwachsende Rohstoffe sind sie weniger bekannt. Hier

spielen sie als Lieferanten von Kartoffelstärke, die als Rohstoff in der Papier- und Kunststoffindustrie und bei der Herstellung von Leimen eingesetzt werden, eine wichtige Rolle. Kaum beachtet ist bisher, dass Kartoffeln als Substrat in Biogasanlagen zur Energiegewinnung große Vorteile aufweisen. So lockern sie die zurzeit stark maislastigen Fruchtfolgen auf.

Ziel des Verbundprojektes ist es, Kartoffeln zu erhalten, die sehr hohe Stärkegehalte mit einer dauerhaften Widerstandsfähigkeit gegen die am meisten gefürchtete Kartoffelkrankheit, die Kraut- und Knollenfäule (*Phytophthora infestans*), vereinen. „Mit den daraus gezüchteten optimal angepassten Sorten kann die Kartoffel mit Mais und anderen Substraten konkurrieren“, so Dr. Thilo Hammann vom Julius Kühn-Institut. Unter den vorherrschenden Klima- und Bodenbedingungen Nordwesteuropas liefert die Kartoffel die höchsten Erträge an nutzbaren Kohlenhydraten. Gerade auf weniger guten Böden ist sie dem Mais oder der Zuckerrübe ebenbürtig, wenn nicht gar überlegen.

Als Energiepflanze benötigen Kartoffeln andere Eigenschaften als Stärke- oder Speisekartoffeln. Am JKI-Standort Groß Lüsewitz werden daher aktuelle Sortenzuchtstämme mit Kartoffelklonen aus dem JKI-Prebreeding-Programm gekreuzt, die eine hohe quantitative Widerstandsfähigkeit gegen den Erreger der Kraut- und Knollenfäule aufweisen. Das Gleiche geschieht mit stärkereichen Landsorten aus der IPK-Genbank. Mit Hilfe einer genetischen Assoziationsstudie wollen die Wissenschaftler molekulare Marker für die züchterische Selektion auf dauerhafte Widerstandsfähigkeit gegen *P. infestans* und hohe Stärkegehalte entwickeln. Des Weiteren wird das Lagerungsverhalten ausgewählter Stärkesorten erfasst.

Kann die Resistenz dauerhaft verbessert werden, verringern sich die Kosten zur Krankheitsbekämpfung und erhöhen so die Wirtschaftlichkeit des Rohstoffes Kartoffel. Gleichzeitig gelingt so ein positiver Beitrag zur Nachhaltigkeit beim Anbau nachwachsender Rohstoffe.

### Hintergrund:

Kartoffeln werden üblicherweise vegetativ vermehrt. Pflanzknollen einer Sorte stellen daher einen genetisch identischen "Klon" dar. Anders ist es in der Züchtung: Für Sorten mit neuen Merkmalskombinationen muss das Erbgut unterschiedlicher Pflanzen zunächst durch Kreuzung miteinander kombiniert werden, d. h. Nachkommen werden hier auf geschlechtlichem (generativem) Wege erzeugt. [Quelle: JKI, 17.01.2012](#)



Prüfung auf Krautfäule-Befall im Feldversuch: vorne stehen gesunde oder gering anfällige Stämme (Foto: JKI GroßLüsewitz).

# Wissenschaft kompakt

## Ausbreitung im „Schneckentempo“

Buschwindröschen, Waldveilchen oder Schneeglöckchen – viele Frühblüher sind für ihre Ausbreitung auf Ameisen angewiesen. Die Insekten ernähren sich von fett- und eiweißreichen Bestandteilen der Pflanzensamen und transportieren sie „nebenbei“ über den Waldboden. Die sogenannten Myrmekochoren sind aber auch dort heimisch, wo Ameisen (griech. *myrmex*) selten sind, beispielsweise in feuchten und dunklen Buchenwäldern. In mehr als hundert Waldgebieten in Brandenburg, Thüringen und Baden-Württemberg haben Wissenschaftler der Technischen Universität München (TUM) und der Universitäten Jena, Bern, Potsdam und Hannover untersucht, wie sich Myrmekochoren ausbreiten. Angelockt werden die Ameisen durch fett- und eiweißreiche Gewebearhänge (Elaiosomen) an den Pflanzensamen. In feuchten und dunklen Buchenwäldern herrschen für Ameisen zwar schlechte Lebensbedingungen. Dennoch ist in diesen Wald-Ökosystemen die Pflanzengruppe der Myrmekochoren weit verbreitet. Die Forscher fanden nun heraus, dass Schnecken hier den Transport der Pflanzensamen übernehmen. In Laborversuchen zeigte sich, dass Wegschnecken solche Samen zwar im Ganzen verschlingen, aber keimfähig wieder ausscheiden. Die Versuche der Biologen haben außerdem gezeigt, dass Schnecken auch im Wald den größten Teil der ausgelegten Pflanzensamen verschleppen. Die weit verbreitete Große Wegschnecke legt dabei – bis ein



Wichtig für Wald-Ökosysteme: die Große Wegschnecke (Foto: M. Türke, TUM).

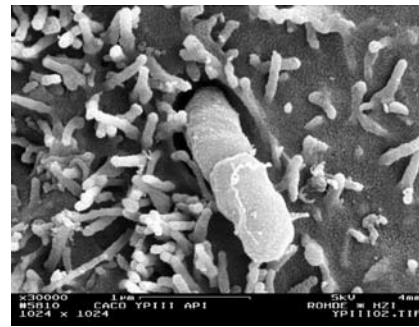
Samen ihren Darm passiert – eine Strecke von durchschnittlich 4,4 Metern zurück. Ameisen tragen die Samen hingegen meist weniger als einen Meter weit. Schnecken wurden von der Wissenschaft bisher kaum als Samenausbreiter beachtet. Sie können aber die Migration von Wildblumen vorantreiben und so die Biodiversität der Pflanzengemeinschaft in Buchenwäldern fördern, so die Autoren der Studie.

**Originalpublikation** Türke, M. et al. (2012) *Are Gastropods, rather than Ants, Important Dispersers of Seeds of Myrmecochorous Forest Herbs? The American Naturalist*, 179 (1). doi:10.1086/663195.

## Bakterium bekommt kalte Füße

In Europa entvölkerte die Pest einst ganze Landstriche, in Afrika, Südamerika und Indien tritt sie noch heute immer wieder auf. Die Erreger der Seuche sind Bakterien der Gattung *Yersinia*. Etwas weniger aggressive Verwandte dieses Erregers lösen auch in

Deutschland jedes Jahr mehrere Tausend Fälle von Durchfallerkrankungen mit teilweise schweren Folgeerscheinungen aus. Wissenschaftler entdeckten jetzt, wie diese Bakterien ihre Waffen im Wirt anschalten. Der Trick: *Yersinien* besitzen ein molekulares Thermometer, das nur bei 37 Grad Celsius das krankmachende Programm der Bakterien startet. Den Forschern gelang es über genetische Veränderungen das Thermometer dauerhaft auf eine zu niedrige Temperatur einzustellen, bei der die Bakterien inaktiv



*Yersinia pseudotuberculosis* auf einer eukaryotischen Zelle (Foto: HZI / Manfred Rohde).

bleiben. Das nächste Ziel ist es, einen Wirkstoff zu entwickeln, der genau diese Funktion erfüllt und als alternatives Medikament zu den gängigen, jedoch immer häufiger wirkungslosen Antibiotika eingesetzt werden kann. Als Modellorganismus diente den HZI-Forschern *Yersinia pseudotuberculosis*, der nächste Verwandte des Pesterreger. In Deutschland werden vor allem Kleinkinder mit diesem Bakterium infiziert – meist durch den Verzehr von rohem oder nicht ausreichend gegartem Schweinefleisch. Nach der Aufnahme merkt der Erreger durch den Temperaturwechsel, dass er jetzt im Menschen ist. Im Dünndarm finden die *Yersinien* dann bestimmte Andockzellen, an die sie mit Rezeptoren binden und so eine Aufnahme ins Gewebe erzwingen. Ist den Bakterien der Eintritt ins Gewebe gelungen, schalten sie ihr Programm um: Nun produzieren sie Faktoren, mit denen sie die Angriffe des menschlichen Immunsystems abwehren und sogar Immunzellen töten können. Als Schalter dient dabei das erwähnte molekulare Thermometer. Außerhalb des Körpers blockiert der Regulator YmoA das Anti-Immunprogramm von *Yersinia*. Bei Körpertemperatur wird YmoA jedoch inaktiviert: Dies sorgt dafür, dass *Yersinia* „auf Angriff schaltet“. Als Teil des erwähnten Anti-Immunprogramms wird das Gen des Hauptregulators LcrF angeschaltet: Dieser wiederum löst die Produktion einer ganzen Reihe von krankmachenden Faktoren von *Yersinia* aus. Auf dem Weg zu jedem Genprodukt, also auch der bakteriellen Vielzweckwaffe LcrF, entsteht immer zuerst eine sogenannte mRNA: Sie ist eine molekulare Matrize, eine mobile Abschrift des Gens, an die sich die Maschinerie der Proteinproduktion anheften kann. Bei LcrF muss jedoch auch hierfür erst die Temperatur stimmen: Ist die Umgebung kälter als 37 Grad, faltet sich die mRNA-Matrize zusammen, bildet eine Art Knäuel und ist für die Proteinproduktion unzugänglich – das Abwehrprogramm der Bakterien bleibt ausgeschaltet. Die Temperaturkontrolle können die Forscher auf zwei Weisen beeinflussen. Zunächst steigerten sie die Menge von YmoA künstlich und inaktivierten so das Gen für den Regulator LcrF. Das allein reicht allerdings nicht aus, um den Erreger unschädlich zu machen, eine Rest-Aktivität von LcrF war noch nachzuweisen. Um auch diese Restaktivität zu unterbinden haben die Wissenschaftler einzelne Bausteine der LcrF-Matrize ausgetauscht, sodass sie sich auch bei 37 Grad nicht mehr entfalten konnte. Die Bakterien waren dadurch nicht mehr in der Lage, ihr Abwehrprogramm zu starten und konnten vom Immunsystem beseitigt werden. Bisher waren molekulare Thermometer nur bei der Anpassung an Hitzestress bekannt. Bei der Kontrolle wichtiger Gene von Krankheitserregern sind sie jedoch eine Neuent-



deckung. Es könnte sich so eine ganz neue Möglichkeit Infektionen zu bekämpfen auftun, hoffen die Infektionsbiologen.

**Originalpublikation** Böhme K. et al. (2012): *Concerted actions of a thermolabile regulator and a unique intergenic RNA thermosensor control Yersinia virulence. PLoS Pathogens, February 2012, Volume 8, Issue 2, e1002518.*

## Die besten Partner oft verschmäht

Schöne Augen, breite Schultern, Waschbrettbauch - das sind körperliche Eigenschaften, die die menschliche Damenwelt zu beeindrucken vermögen. Bei Zebrafischen (*Danio rerio*) ist die Größe des Männchens ein ausschlaggebendes Kriterium, nach dem die Weibchen entscheiden, ob oder wie engagiert sie sich zu einem Laichereignis hinreißen lassen. Ein Team von Wissenschaftlern fand nun heraus, dass das Körpermaß der potentiellen Laichkandidaten die Fortpflanzungsbereitschaft der Weibchen unerwartet stark beeinflusst. Ein umfangreicher Paarungsversuch mit 160 Pärchen unterschiedlicher Größenkombinationen zeigte, dass stattliche Männchen von den Weibchen mehr Eier erhalten, und daraus nicht nur mehr, sondern auch größere, widerstandsfähigere Larven schlüpfen. Während bislang vorwiegend größenabhängige mütterliche Eigenschaften für den Fortpflanzungserfolg von diversen Fischarten untersucht wurden, zeigt die Studie an Zebrafischen erstmals den starken Einfluss der männlichen Körpergröße für den Fortpflanzungserfolg. „Size matters“ – nicht zu knapp und vor allem auch beim Männern, könnte man zunächst salopp konstatieren. Den Erwartungen entsprechend bestätigte der Versuch ferner, dass größere Zebrafischweibchen mehr Eier legen und die Larven mit größeren Dottersäcken ausstatten, als kleinere Artgenossinnen. Der Dottersack dient den Fischbabys im Larvenstudium als wichtige Energiereource. Doch wenn es um die Fortpflanzung geht sitzen die Weibchen aus einem anderen Grund eindeutig am längeren Hebel: Je nachdem wie gut oder schlecht ihnen ein Partner gefällt, bestimmen Sie erstens, ob sie Rogen abgeben, den der so genannte Milchner befruchten darf, zweitens wieviele Eier sie ablegen und drittens wie häufig solch ein Laichereignis stattfindet. In Anbetracht der guten Spermaqualität großer Männchen, scheint es zunächst plausibel, dass die Zebrafischweibchen großen Geschlechtspartnern den Vorzug geben. Verwunderlich war jedoch, dass die Damen sehr große Milchner, welche die besten Voraussetzungen für eine gelingende Brut mitbringen,



Die Doktorandin Silva Uusi-Heikkilä versorgt die zu verkuppelnden Zebrafische unterschiedlicher Größen (Foto: Silvia Werner).

serienmäßig abblitzen ließen. Dies ist evolutionsbiologisch ein seltsamer Befund, sollten doch die attraktivsten, d.h. die größten Freier auch deutlich mehr Eier von den Weibchen erhalten. Es ist also für die Männchen nachteilig, „zu sexy“ zu sein. Anders ausgedrückt: Zwar ist das Body Maß wichtig, um grundsätzlich für Weibchen attraktiv zu sein, aber zu groß sollten die Laichpartner dann bitte schön auch nicht ausfallen. Über den dahinterliegenden Mechanismus geben bisher unpublizierte Daten Auskunft: Die Zebrafischrogner werden von allzu hünenhaften Männchen ständig bedrängt und beworben, wohl weil die Männchen um ihre Attraktivität wissen

und ständig zur Paarung rufen. Durch das ständige Werben steigt der Stresslevel der Weibchen, was ihre Fortpflanzungswilligkeit und die Menge abgelegter Eier substantiell reduziert. Das wiederum ist mit Fitness Nachteilen für die großen Männchen verbunden, da sie ihre eigentlich hohe Spermaqualität aufgrund begrenzter Eimengen nicht voll ausnutzen können. Inwiefern diese Aspekte auch das natürlich Fortpflanzungsverhalten und die sexuell motivierte Selektion in der Natur beeinflussen ist bisher nicht bekannt. Die Versuche fanden in Monogamie im Labor statt, von Gruppenleben wie in der Natur der Fall keine Spur. Möglicherweise hat das die Ergebnisse beeinflusst. Für den Menschen hat die Erkenntnis zur Verbindung von Körpergröße, Fruchtbarkeit und Attraktivitätsgrad zunächst keine Bewandnis. Allerdings ist auch bei Homo sapiens bekannt, dass eine zu vorteilhafte Ausstattung mit sexuell anziehenden Reizen kontraproduktiv sein kann. Wer traut sich schon, die oder den Dorfschönsten ungeniert anzusprechen. Ungeachtet dessen können die Ergebnisse allen unglücklichen Singles als Trost dienen: Auch bei den Zebrafischen werden die besonders attraktiven Partner manchmal ignoriert. Es zählen offenbar auch eine gute Verhaltensknigge, und beim Menschen mit Sicherheit auch die Persönlichkeit.

**Originalpublikation** Uusi-Heikkilä, S. et al. (2012) *Paternal body size affects reproductive success in laboratory-held zebrafish (Danio rerio). Environmental Biology of Fishes. Online First. DOI 10.1007/s10641-011-9937-5*

## Gene auf Wanderschaft

Pflanzen, die im gleichen Verbreitungsgebiet wachsen, zeigen manchmal erstaunlich hohe Gemeinsamkeiten in der DNA ihrer grünen Chloroplasten, obwohl sie ganz unterschiedlichen Arten angehören. Dieses Phänomen erklärten Forscher sich bisher damit, dass vermutlich hin und wieder Kreuzungen zwischen verschiedenen Spezies auftreten und die Nachkommen neue Kombinationen von Chloroplasten- und Kerngenom tragen. „Chloroplastenfang“ oder „chloroplast capture“ taufen sie das Modell. Nun wurde herausgefunden, dass Pflanzen auch an Kontaktflächen Chloroplasten oder deren Genome austauschen können. Bei der gärtnerischen Pfropfung (Veredelung) von Nutzpflanzen werden zwei Pflanzen unterschiedlicher Art kombiniert. Auch wenn



Eine natürliche Pfropfung zwischen Birke (links) und Eiche (rechts). Sexuell inkompatible Spezies können an solchen Stellen Chloroplastengenome austauschen (Foto: Ralph Bock).

Pflanzen sehr nah beieinander stehen, können sie an Kontaktflächen zusammenwachsen. An eben diesen Kontaktflächen kann nun ein horizontaler Gentransfer (HGT), also eine Übertragung von Genen ohne geschlechtliche Fortpflanzung, stattfinden. Früher dachte man, dass HGT nur bei Prokaryoten möglich sei. Inzwischen weiß man jedoch, dass auch an Kontaktflächen verschiedener menschlicher Gewebe, wie beispielsweise nach einer Organtransplantation, oder bei zusammenwachsenden Pflanzen ein Austausch von Genen stattfinden kann. In den neuen Experimenten pflanzten die Wissenschaftler auf natürlichem Wege nicht kreuzbaren Tabakarten *Nicotiana benthamiana*, eine krautige



Pflanzenart, und *Nicotiana glauca*, ein Baum, auf die Kulturart *Nicotiana tabacum*. Den beiden Wildarten hatten sie vorher Gene für eine Resistenz gegen ein Antibiotikum sowie ein gelbfluoreszierendes Protein (YFP) in die DNA des Zellkerns eingebracht. Der Kulturtabak hingegen enthielt in seiner Chloroplasten-DNA eine andere Antibiotika-Resistenz und ein grünfluoreszierendes Protein (GFP). Nach dem erfolgreichen Verwachsen der Pflanzen schnitten sie die Pfropfungsstellen aus und kultivierten das Gewebe auf einem Wachstumsmedium, das beide Antibiotika enthielt. Unter diesen harschen Bedingungen kann nur überleben, wer sich gegen beide Antibiotika zur Wehr setzen kann, also solche Zellen von *N. benthamiana* und *N. glauca*, die Plastiden von *N. tabacum* bzw. deren Erbinformation aufgenommen hatten. Tatsächlich wuchsen aus etwa der Hälfte der Schnittproben neue Pflänzchen heran und unter dem Mikroskop zeigte sich in den Zellen das charakteristische grüne und gelbe Leuchten der Markerproteine. Die DNA-Sequenzierung zeigte erstaunliches. Das Chloroplastengenom von *N. tabacum* wurde unverändert an die beiden anderen Tabaksorten weitergegeben. Bei den anderen Zellorganellen mit eigener DNA, den Mitochondrien, kommt es oft zu einer Vermischung des Erbguts von Donor und Rezipient. Die neuen Chloroplasten jedoch hatten ihr eigenes Erbgut zu einhundert Prozent behalten und die alten vollständig aus den Pflanzenzellen verdrängt. Sie wurden sogar an die nächste Generation vererbt.

Nun treibt die Wissenschaftler die Frage um, auf welchem Wege die Chloroplasten ihre ursprüngliche Heimat verlassen und sich ein neues Zuhause suchen. Bisher ist unbekannt, wie die Chloroplasten von einer Zelle in eine andere gelangen. Entscheidend sei aber, dass sie es tun und sich somit zum einen wichtige evolutionäre Prozesse erklären lassen und zum anderen neue Möglichkeiten für die Züchtung von Pflanzen ergeben, erläutern die Wissenschaftler. Auch die DNA von Chloroplasten trägt schließlich zur Fitness der Pflanze bei und kann ihr entscheidende Überlebensvorteile verschaffen.

**Originalpublikation** Stegemann, S et al. (2012) Horizontal transfer of chloroplast genomes between plant species. *PNAS Online Publikation*, 30. Januar 2012. DOI: 10.1073/pnas.1114076109

## Zellstress aktiviert Hepatitisviren

Menschen, die ein Spenderorgan erhalten haben, sind dauerhaft auf Medikamente angewiesen. Die Wirkstoffe sollen ihre Immunabwehr davon abhalten, das fremde Gewebe zu attackieren. Das gedämpfte Abwehrsystem lässt jedoch viele Infektionserreger zur Gefahr werden. Infektionen, etwa mit Cytomegalieviren oder bestimmten Polyomaviren, nehmen bei Transplantatempfängern häufig einen komplizierten Verlauf. Für diese Menschen wären daher Substanzen, die das Immunsystem dämpfen und gleichzeitig Virusinfekte in Schach halten, besonders vorteilhafte Medikamente – könnte man so doch zwei Fliegen mit einer Klappe schlagen. Ein Wissenschaftlerteam hat nun verschiedene Medikamente mit einem solchen Wirkprofil getestet. Sie prüften die Substanzen unter anderem an Hepatitis B-Virus (HBV)-infizierten Leberzellen in der Kulturschale. Das Ergebnis: Behandelte Leberzellen produzierten sogar deutlich mehr Virusnachkommen als unbehandelte. Die untersuchten Substanzen blockieren die Synthese von Erbgutbausteinen. Darauf beruht ihre immundämpfende Wirkung: Sie verlangsamen die Vermehrung der Immunzellen, die mangels Baumaterial ihr Erbgut nicht mehr verdoppeln können. Der Mangel an Erbgutbausteinen kann in bestimmten Zellen eine Art von Stress auslösen, der sich darin äußert, dass ein Stressprotein namens p38 aktiviert wird, und dies aktiviert in Leberzellen sehr

wirkungsvoll die Vermehrung von Hepatitis B-Viren. Die Ergebnisse der Forscher sind ein deutlicher Hinweis, dass der Einsatz dieser Medikamente bei Transplantatempfängern Risiken birgt.



Elektronenmikroskopische Aufnahme von Hepatitis B-Viren. (Foto: Thomas Bock, Hanswalter Zentgraf).

chronischer HBV-Infektionen. Das schob man bislang immer auf das geschwächte Immunsystem. Die Wissenschaftler wollen nun prüfen, ob nicht auch hier eine Aktivierung des Stressproteins p38 dahinter steckt.

**Originalpublikation** Hoppe-Seyler, K et al. (2012) The Inhibitors of Nucleotide Biosynthesis Leflunomide, FK778, and Mycophenolic Acid Activate Hepatitis B Virus Replication In Vitro. *Hepatology*, 2012, DOI: 10.1002/hep.25602

## Niedriger Testosteronspiegel liegt oft in den Genen

Testosteron bewirkt beim Mann die Ausprägung der Geschlechtsmerkmale, Bartwuchs, Muskelaufbau und beeinflusst den Knochen-, Zucker- und Fettstoffwechsel. Testosteronspiegel gleichaltriger Männer weisen jedoch erhebliche Unterschiede auf. Die Ursache hierfür war bislang unklar. Um die Rolle der Erbsubstanz für die Steuerung des Testosteronspiegels zu untersuchen, hat eine internationale Forschergruppe die Gene von weltweit mehr als 14 000 Männern analysiert. Die Wissenschaftler fanden heraus, dass ein niedriger Testosteronspiegel bei Männern mit genetischen Variationen unter anderem auf dem X-Chromosom einhergeht. Bei Studienteilnehmern mit drei oder mehr Genvarianten, bestand ein vielfach höheres Risiko für einen niedrigen Testosteronspiegel als für Männer, deren Gene nicht abwichen. Die Wissenschaftler zeigten in begleitenden Analysen außerdem, dass niedrige Testosteronspiegel im Blut häufig mit Übergewicht, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen und der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes verknüpft sind. Die identifizierten Genorte könnten nun helfen, den funktionellen Hintergrund des gezeigten Zusammenhangs zwischen niedrigen Testosteronspiegeln und kardiovaskulären Risikofaktoren besser zu verstehen, hoffen die Autoren. Der Einfluss der Gene auf den Testosteronspiegel ist vom Aspekt der Prävention und natürlich auch für die Therapie bedeutsam. Die genetische Komponente für den Zusammenhang von Testosteronmangel und bestimmten Erkrankungen muss dafür jedoch noch weiter erforscht werden. Denn auch Übergewicht und Testosteronmangel beeinflussen sich gegenseitig. Demnach kann übergewichtigen Männern mit Testosteronmangel eine dau-

erhafte Gewichtsabnahme helfen. Dies gelinge in der Praxis aber nur wenigen betroffenen Männern. Andererseits purzeln bei Männern mit einem Typ-2-Diabetes unter Testosterontherapie die Pfunde. Testosteron ist zwar als Medikament verfügbar, so die Forscher, ein niedriger Testosteronspiegel allein rechtfertigt jedoch keine Hormontherapie. Die Entscheidung für eine Behandlung müsse deshalb vom Endokrinologen auf jeden Patienten genau abgestimmt sein.

**Originalpublikation** Ohlsson, C et al. (2011) *Genetic Determinants of Serum Testosterone Concentrations in Men*. *PLOS Genetics*, October 2011. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002313

## Aus drei mach eins

Die südamerikanische Landschildkröte *Chelonoidis chilensis* ist zwar deutlich kleiner, als ihre berühmte Verwandte, die Galapagos-Riesenschildkröte, aber mindestens genauso interessant. Die morphologischen Unterschiede und insbesondere die unterschiedliche Körpergröße der Panzerträger haben dazu geführt, dass diese südamerikanischen Landschildkröten bisher in die drei nominellen Arten *Chelonoidis chilensis*, *Chelonoidis donosobarrosi* und *Chelonoidis petersi* unterteilt wurden. Man spricht in diesem Fall von ‚nominellen Arten‘, denn die drei Schildkröten wurden zwar nomen-klatorisch unterschieden, es wurde bisher jedoch nicht eindeutig Stellung bezogen, ob diese auch wirklich verschieden sind. Bei der Untersuchung des Erbguts dieser Tiere stellten Wissenschaftler jetzt nur vernachlässigbar geringe Unterschiede fest. Sie gehen daher davon aus, dass sich hinter den drei Arten nur eine einzige verbirgt: *C. chilensis*. Die nördlichen Argentinischen Landschildkröten erreichen gerade einmal eine Panzerlänge von 17 Zentimetern, während die südlichen mit mehr als 43 Zentimetern mehr als doppelt so groß werden. Das unterschiedliche Aussehen der Tiere, die von der trockenen Gran Chaco-Region im Inneren Südamerikas bis ins nördliche Patagonien verbreitet sind, erklären die Wissenschaftler mit der „Bergmann'schen Regel“. Diese besagt, dass die Körpergröße bei Schildkröten mit dem geographischen Breitengrad zunimmt, die gleiche Art ist demnach im Süden größer als im Norden des Verbreitungsgebiets. Umgekehrt verhält es sich mit der genetischen Vielfalt der Landschildkröte: diese nimmt von Norden nach Süden ab. Der Äquator ist demnach eine Art Spiegel, denn auch auf der Nordhalbkugel verringert sich die genetische Diversität mit steigenden Breitengraden – das Bild des „genetisch reichen Südens“ und des „genetisch einheitlichen Nordens“ ist dort schon lange bekannt.



Nicht gerade ein Sprinter – die Argentinische Landschildkröte *Chelonoidis chilensis* (Foto: Peter Praschag).

Die phylogeographischen Untersuchungen von Fritz und seinen Kollegen bestätigen das Muster nun auch für die Südhalbkugel. *C. chilensis* ist damit – neben einem patagonischen Frosch – erst der zweite Fall, der das Modell des genetisch „reichen Nordens und einheitlichen Südens“ beschreibt. Eine Erklärung für diese Muster sind die während der letzten Eiszeit entstandenen „Glazialrefugien“. Dort fanden wärme-liebende Tiere und Pflanzen, die durch die Vereisung in weiten Teilen ihres Verbreitungsgebietes ausstarben, kleine Zufluchtsstätten und überlebten. Mit der Erwärmung in der Nacheiszeit breiteten sich die Arten wieder aus. Während in den



Argentinische Landschildkröte vor ihrer Unterkunft (Foto: Peter Praschag).

Refugien eine relativ große genetische Vielfalt erhalten blieb, zeichnen sich die Populationen in den wiederbesiedelten Gebieten durch eine viel geringere Vielfalt aus, da sie auf relativ wenige Gründerindividuen

zurückgehen. Auf beiden Hemisphären nimmt die genetische Diversität in höheren Breitengraden mit zunehmender Entfernung vom Glazialrefugium ab, erläutern die Forscher. Erstaunlich fanden sie aber, dass die Schildkröten in relativ kurzer Zeit den südlichen, vormals lebensfeindlichen Raum zurück erobert haben. Denn Schildkröten bewegen sich erfahrungsgemäß nur sehr langsam – wie schafften sie es dennoch in maximal 10.000 Jahren eine Distanz von 1.000 Kilometern zu überbrücken? Die Autoren der Studie gehen davon aus, dass die südamerikanischen Landschildkröten durch Hochwasserereignisse mitgerissen wurden und auf Treibgut den Desguadero-Fluss entlang in Richtung Süden drifteten.

**Originalpublikation** Fritz, U. et al. (2012): *Northern genetic richness and southern purity, but just one species in the *Chelonoidis chilensis* complex*. *Zoologica Scripta*, DOI 10.1111/j.1463-6409.2012.00533.x

## Schläfer im Knochenmark

Mediziner haben einen neuen Mechanismus entdeckt, wie krebsanfällige Zellen resistent gegen eine Standardtherapie werden. Sie untersuchten Knochenmarkzellen, die das krebbsauslösende Gen BCL-ABL tragen. Dabei stellten sie fest, dass diese Zellen dem Arzneimittel Imatinib erstaunlicherweise eher widerstehen, wenn sie nur geringe Mengen des Genproduktes erzeugen, als wenn dessen Konzentration hoch ist. Das Arzneimittel Imatinib ist das Standardpräparat gegen chronische myeloische Leukämie. Die Krankheit geht mit einer unkontrollierten Vermehrung von weißen Blutkörperchen einher und führt zum Tod, wenn sie nicht behandelt wird. Imatinib hemmt die Aktivität des krebbsauslösenden Gens BCR-ABL, das für die krebstypische, unkontrollierte Zellteilung verantwortlich ist. Mitunter können Krebszellen jedoch resistent gegen den Wirkstoff werden, so dass es zu Rückfällen kommt. Die biologischen und genetischen Kennzeichen überlebender Krebszellen sind bislang weitgehend unbestimmt geblieben. Die Wissenschaftler fanden nunmehr die Ursache für die Resistenz heraus. Sie analysierten hierfür überlebende Krebszellen. Die Ergebnisse: Eine Behandlung mit Imatinib vermindert die Anzahl von Zellen, die BCL-ABL-Genprodukte erzeugen; im Durchschnitt ist deren Menge im Knochenmark verringert. Vor allem aber: Die überlebenden Zellen wiesen weniger BCL-ABL-Genprodukte auf als Zellen zum Zeitpunkt der ersten Leukämie-Diagnose. Die Forscher gingen diesem Befund experimentell weiter auf den Grund, indem sie ein künstliches Genkonstrukt in Knochenmarkzellen einschleusten, das zu einer geringen Produktion von BCR-ABL führt. Sie stellten fest, dass diese Zellen tatsächlich weniger auf Imatinib ansprechen als Zellen mit hohem BCR-ABL-Produktionsniveau. Die Befunde könnten Bedeutung für künftige Behandlungsstrategien bei chronisch myeloischer Leukämie haben, so die Autoren der Studie.

**Originalpublikation** Kumari, A et al. (2012) *Low BCR-ABL expression levels in hematopoietic precursor cells enable persistence of chronic myeloid leukemia under imatinib*. *Blood*. DOI: 10.1182/blood-2010-08-303495



## Wie Pflanzen spitzenmäßig wachsen

Das Wachstum vielzelliger Organismen beruht zum einen auf Zellteilung, zum anderen sind Zellen selbst auch in der Lage zu wachsen. Dieses Zellwachstum erfolgt in der Regel über die ganze Oberfläche verteilt und ist nicht auf bestimmte Regionen beschränkt. Viele Organismen besitzen jedoch auch spezialisierte Zellen, die polar, das heißt an der Spitze, wachsen. Bisher ist die Steuerung von Transportwegen in solchen Zellen weitgehend unerforscht. Neue Forschungsergebnisse deuten nun darauf hin, dass Wachstum an der Spitze nicht durch einen gerichteten direkten Transportweg zur Zelloberfläche gewährleistet wird, sondern von einem Recycling-Vorgang abhängt. Im Allgemeinen wachsen Zellen durch die Fusion kleiner Transporteinheiten, sogenannter Vesikel, mit der Oberfläche der Zellen. Diese Vesikel dienen allerdings nicht nur der Oberflächenvergrößerung, sondern transportieren auch Moleküle innerhalb der Zelle und aus der Zelle hinaus. Diese intrazellulären Transportprozesse sind äußerst wichtig für Organismen und werden daher streng reguliert. Die Arbeitsgruppe von Gerd Jürgens an der Universität Tübingen beschäftigt sich unter anderem mit der Regulation solcher Transportprozesse in der Zelle am Beispiel der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana*. Der Fokus liegt hierbei auf einer kleinen Gruppe von Proteinen, sogenannte ARF-Guanin-Nukleotid-Austauschfaktoren (ARF-GEFs), die die Bildung von Vesikeln entscheidend regulieren. Frühere Publikationen konnten bereits zeigen, dass unterschiedliche intrazelluläre Transportwege von verschiedenen ARF-GEFs reguliert werden. So vermittelt der ARF-GEF GNOM einen polaren Recycling-Transportweg, der Membranen zur Zelloberfläche zurücktransportiert und dadurch für die Entwicklung von *Arabidopsis* essentiell ist. Ein anderer lebensnotwendiger Transportprozess in jeder Zelle wird dagegen von den ARF-GEFs GNOM und GNOM-LIKE1 zusammen reguliert. In der aktuellen Publikation konnte nun GNOM-LIKE2 als ein ARF-GEF-Protein identifiziert werden, welches für das Spitzenwachstum im Pollen essentiell ist. Dabei vermittelt GNOM-LIKE2 nicht nur die polare Pollenkeimung, sondern ist auch für das Pollenschlauchwachstum von Bedeutung. Pollenschläuche transportieren die Spermazelle der Pflanze zur Eizelle. Interessanterweise ist GNOM-LIKE2 in der Lage, die Funktion von GNOM im polaren Recycling übernehmen. Das polare Recycling scheint somit zum Spitzenwachstum beizutragen. Da GNOM-LIKE2 in der Evolution offensichtlich mit den Blütenpflanzen entstanden ist, könnte sich GNOM-LIKE2 entwickelt haben, um das schnelle Wachstum von Pollen zu ermöglichen.

**Originalpublikation** Richter S et al. (2012) Polarized cell growth in *Arabidopsis* requires endosomal recycling mediated by GBF1-related ARF exchange factors. *Nature Cell Biology* 14, pp. 80–86. doi:10.1038/ncb2389

## Des Rindes springende Gene

Sie sind auffällig gefleckt mit weißen Streifen auf Rücken und Bauch und verdanken ihren Namen einem «geblünten» Muster auf der Stirn: Die Blüem- oder Ryf-Kühe, die in manchen Regionen der Schweiz als Glücksbringer für Stall und Hof gelten. Auf vielen Betrieben werden heute noch gezielt einzelne Kühe mit dieser besonderen Zeichnung gehalten, auch wenn sie ein paar Liter weniger Milch geben als ihre einfarbig braunen Stallgefährtinnen. Eine internationalen Forschungsgruppe hat nun herausgefunden, wie die auffällige Fellfarbe zustande kommt: durch Genmutationen und das «Springen» von Genen von einem Chromosom zum

anderen. Damit gelang erstmals der Nachweis, dass Gene bei Säugetieren springen und sich dabei über ringförmige Zwischenstufen neu formieren können. Die Entdeckung war spannend wie ein Krimi: Während die beteiligten Genetiker in der Schweiz die Vererbung der Blüem-/Ryf-Zeichnung beim Schweizer Braunvieh studierten, untersuchte gleichzeitig eine belgische Arbeitsgruppe den Farbschlag «Color-sided» bei der Rinderrasse «Weissblaue Belgier». Obwohl die beiden Farbvarianten sehr ähnlich aussehen, stellten die Forschungsteams in der Schweiz und in Belgien schnell fest, dass bei Schweizer Blüem-/Ryf-Tieren eine Mutation auf dem Chromosom 6 und bei Weissblauen Belgiern eine Mutation auf Chromosom 29 vorliegt. Die fragliche Region auf Chromosom 6 enthält das sogenannte KIT-Gen, das eine wichtige Rolle in der Entwicklung von pigmentbildenden Zellen spielt. Die Region auf



Schweizer Braunvieh mit der typischen Blüem-/Ryf-Zeichnung (Foto: Institut für Genetik, Universität Bern).

Chromosom 29 stand bisher in keinem bekannten Zusammenhang mit der Fellfarbe. Es zeigte sich, dass sowohl bei Schweizer als auch bei belgischen Rindern mit der auffälligen Fellfarbe DNA-Sequenzen im Bereich des KIT-Gens verdoppelt waren. Dies überraschte die Forschenden bei den belgischen Rindern, denn dort liegt die veränderte DNA auf dem Chromosom 29, während das KIT-Gen beim Rind normalerweise auf Chromosom 6 liegt. Die Forscher se-

quenzierten schließlich die vollständigen Genome einer belgischen und einer Schweizer Kuh. Dieses Experiment förderte die Lösung zu Tage: Bei den belgischen Rindern hatte sich ein grosses Stück DNA von Chromosom 6 verdoppelt. Diese DNA-Kopie muss laut der Forschungsgruppe anschliessend in der Zelle einen Ring gebildet haben, der sich dann in das Chromosom 29 integriert hat. Das heisst: Belgische Rinder mit dieser besonderen Fellzeichnung haben eine zusätzliche Kopie des KIT-Gens auf dem Chromosom 29. Bei der Schweizer Blüem-/Ryf-Kuh fand sich die Verdoppelung auf Chromosom 6, wo das KIT-Gen üblicherweise liegt. Die Sequenz der zusätzlichen Kopie zeigt aber charakteristische Gemeinsamkeiten mit dem Einschub auf dem «belgischen» Chromosom 29. Dies bedeutet, dass die Gen-Kopie bei den Schweizer Kühen sozusagen vom Chromosom 6 zum Chromosom 29 und wieder zurückgesprungen ist – und die «belgische Mutation» somit älter ist als die «schweizerische». Diese beiden neu entdeckten DNA-Varianten fanden sich dann auch bei mehreren regionalen europäischen und afrikanischen Rinderrassen und erklären die auffällige Fellfarbe bei allen untersuchten Rindern. Die Aufklärung dieser Mutationen hat erstmals gezeigt, dass Gene auch bei Säugetieren innerhalb des Genoms springen und ringförmige Zwischenstufen bilden können, erläutern die Forscher.

**Originalpublikation** Durkin, K. et al. (2012) Serial translocation by means of circular intermediates underlies colour sidedness in cattle. *Nature* 482, 81–84. doi:10.1038/nature10757



# Stellenmarkt



Technische  
Universität  
München



Center of Life  
and Food Sciences  
Weihenstephan

The Plant Breeding group at the **Technische Universität München** offers a position for a

## Population Geneticist / Bioinformatician

(German gov. salary TV-L 13) for 3 years.

Research in the Plant Breeding group is focused on the development of molecular tools for plant breeding applications as well as on genome analysis in crop plants. The candidate will work in an interdisciplinary team of plant and animal breeders, statisticians, bioinformaticians, and biologists.

### The major tasks of the Research Scientist will be:

- Genome analysis for detecting footprints of selection using next generation sequencing data
- Understanding patterns of genetic variation and linkage disequilibrium in crop species
- Genome-wide genome / transcriptome approaches which contribute to the understanding of complex traits
- Development of project ideas related to the main goals of our group

### The successful applicant is expected to have:

- PhD in biology, genetics, bioinformatics or related fields
- Strong interest in population genetics, genomics, and bioinformatics
- Profound knowledge in the bioinformatic and population genetic analysis of NGS data
- Programming skills, familiarity with the UNIX/LINUX operating environment
- Ability to independently solve problems
- Strong team player skills

The Technische Universität München pursues the strategic goal of substantially increasing the proportion of women in research and education and thus expressly invites qualified female scientists to apply for this position.

### Contact

Applications with the usual supporting information (CV, certificates, credentials, etc. in a single pdf file) should be submitted by Email to Prof. Dr. Chris-Carolin Schön (plantbreeding@wzw.tum.de, subject matter: PostDoc01\_2012) until May 31, 2012.

**Technische Universität München**  
**Center of Life and Food Sciences Weihenstephan**  
Plant Breeding, Emil-Ramann-Str. 4, D-85354 Freising, Germany

For more information about our group please see:  
<http://www.plantbreeding.wzw.tum.de>  
<http://www.synbreed.tum.de>



The **Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology** at the Science Center Golm in Potsdam has an opening for a position as a

## Group Leader

in the Department of Metabolic Networks.

The department investigates fundamental questions in molecular plant physiology with a focus on metabolism and growth. Research groups within the department apply systems approaches to study the regulation and integration of photosynthetic carbon metabolism, nutrient metabolism, carbon storage, cellular growth processes, and whole plant growth. Applications are invited from individuals with a strong interest in establishing an innovative and multidisciplinary research program including proteomics within this research area. The successful applicant will be provided with funds allowing to run a small research group and is expected to acquire competitive grants for the further growth of the group.

Applicants should have several years of post-doc experience, with a proven track record covering areas like molecular biology, protein biochemistry, experience in 'omics technologies including operating experience in the field of MS-based proteomics, and experience in integrative analysis of complex data sets. The salary will be according to the German public service scale (TVöD) including fringe benefits. The Max Planck Institute provides an excellent infrastructure for modern cross-disciplinary training. With three Max Planck Institutes, two Fraunhofer Institutes, and a new center for start-up companies, the Science Center Golm is the largest research center in the state of Brandenburg. It is located in close proximity to the University of Potsdam and also offers fast access to the many research and educational facilities in Berlin. Further information about the institute can be found at [www.mpimp-golm.mpg.de](http://www.mpimp-golm.mpg.de).

Applications including a curriculum vitae, a full list of publications, names of three referees, and a three-page summary of current and future research interests should be submitted as an e-mail attachment to [otto@mpimp-golm.mpg.de](mailto:otto@mpimp-golm.mpg.de) or sent by mail to reach the Institute by 8th June 2012 and should be addressed to:

**Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie**  
Personalverwaltung  
Wissenschaftspark Golm, Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam

Offer for a **PhD position**  
on plant biochemistry and molecular biology

The French National Institute for Agronomic Research (INRA) offers a PhD position for a joined research project between the Biopolymers, Interactions, Assemblies (BIA) laboratory and the Horticulture and Seed Research Institute (IRHS) located on the Angers-Nantes Center. The subject concerns the study of the enzymatic consortia involved in the cell wall reshuffling during fleshy fruit development and ripening. A special focus will be made on the mechanisms of hemicellulose structural evolutions in apple by integrating cell wall biochemistry and enzymology approaches with proteomic and transcriptomic studies. The expected outcomes of this research will be the identification of new genes and gene networks involved in cell wall polysaccharide restructuring involved in apple texture elaboration. More infos can be found on <http://www6.inra.fr/aifruit/>

The candidate will hold a Master degree in plant biology with strong background on plant genomics and biochemistry. Knowledge on enzymology and polysaccharide chemistry will be particularly appreciated. French speaker/writer are preferred.

For the three years contract, the candidate will receive a net monthly stipend of 1400 €.

The candidate will send his/her curriculum vitae, a letter of motivation and 2 letters of recommendation by e-mail to

Marc Lahaye (lahaye@nantes.inra.fr)  
and Jean Pierre Renou (jean-pierre.renou@angers.inra.fr)  
before June 15, 2012.

## TWO JUNIOR LEADER POSITIONS

The VIB Department of Plant Systems Biology (PSB) is a world-leading plant science institute with the mission to integrate genetics, genomics and bio-computing to unravel the biology of plants and to further explore the potential of plants to build a sustainable world.

The Department of Plant Systems Biology is located at the heart of a renowned Plant Biotech campus in Ghent, Belgium. Please visit us at [www.psb.ugent.be](http://www.psb.ugent.be) for more information.

We are seeking to recruit two outstanding Junior Group leaders with novel and exciting research programs that would integrate well with our present framework of research. Please visit [www.psb.ugent.be/groups](http://www.psb.ugent.be/groups) for more information regarding the different research groups active in PSB.

We offer an internationally competitive package including an initial five year appointment for the group leader, which can be prolonged after positive evaluation by a Departmental Evaluation Board. Support will also include funding of 2-3 group members depending on the experience level of the candidate, bench fees and access to state of the art infrastructure and services.

Applicants will have demonstrated excellence by outstanding publications in high impact factor journals, acquisition of external funding and an international profile. Experience in Technology transfer is an asset.

Please submit your application with CV, a three page research proposal and the names and contact details of three reference persons to Christine Tiré (chtir@psb.ugent.be).

Deadline for applications: August 15th, 2012.

The Dept. of Plant Systems Biology belongs to the Flanders Institute for Biotechnology (VIB) and the Ghent University (UGent), both equal opportunity employers.



The **Martin-Luther University Halle-Wittenberg, Faculty of Life Sciences, Institute of Biology**, invites applications for a 5-year appointment (full-time) as:

### Junior Group Leader

in the field of „Plant Cell Biology“

Subject to release of funds, the position will be available immediately. The salary grade (maximum pay-grade: E 14TV-L) will be dependent on previous experience and on how well the candidate fulfills the job specifications.

The position is initially for a period of 5 years with the possibility that the candidate could subsequently apply for a W2 professorship in the Institute of Biology.

The Junior Research Group will form part of a Programme of Excellence funded by the Region of Saxony-Anhalt. The position will receive financial support for personnel and consumables. It is expected that the successful candidate will actively pursue third-party funding. The Junior Research Group will be located in laboratories within the Institute of Biology (plant physiology section) and is expected to conduct high-quality independent scientific research with a focus on the Molecular Cell Biology of Plants. The research topic should integrate effectively with current research themes both within the Institute, as well as within the major research areas of the University (Molecular Plant Science and Protein Biochemistry).

Candidates should have a strong international research profile, which is supported by highquality research publications.

#### Qualifications:

- University degree in Biology or related discipline
- High-quality PhD degree
- Post-doctoral experience (preferably abroad)
- Extensive research experience in the area of molecular cell biology of plants

#### Responsibilities and duties:

- Management of the Junior Research Group
- Perform high-quality research in the area of molecular cell biology of plants

The Martin-Luther University Halle-Wittenberg is committed to providing equal opportunities for all applicants. Applications from handicapped individuals are, therefore, particularly welcome and in the case of equivalent qualifications these candidates will receive preferential consideration. Female candidates are particularly encouraged to submit an application. This advertisement falls within the restrictions set by the budgetary restraints imposed by the University.

Applications should be submitted with the usual documentation (CV, list of scientific publications and copies of key certificates), a brief description of your recent most important scientific findings and a short summary of your planned research activities (maximum of 5 pages). Unfortunately, travel and subsistence expenses cannot be reimbursed by the University.

Deadline for application is: 12th June 2012

Job Ref: D 81/2012

Please send your completed applications via email to Carmen Ribback, [carmen.ribback@biochemtech.uni-halle.de](mailto:carmen.ribback@biochemtech.uni-halle.de).

Informal enquires can be made either to Prof. Dr. Ralf Bernd Klösgen (for information regarding the Institute of Biology, [klosgen@pflanzenphys.uni-halle.de](mailto:klosgen@pflanzenphys.uni-halle.de))

or to Prof. Dr. Elmar Wahle (for information regarding the Excellence Programme of Saxony-Anhalt, [ewahle@biochemtech.uni-halle.de](mailto:ewahle@biochemtech.uni-halle.de)).

**Liebe Leserinnen und Leser,**  
dieses Heft ist die letzte Ausgabe  
des GENOMXPRESS. Wir bedanken  
uns bei allen Autoren, Förderern,  
Kritikern und natürlich bei Ihnen  
als Leserschaft herzlich für elf Jahre  
Treue. In Zukunft berichten wir  
weiterhin mit unserem Schwester-  
magazin **GENOMXPRESS SCHOLAE**  
über aktuelle Forschungsergebnisse  
– direkt aufbereitet für den Einsatz  
in der Schule.

**Ihr Redaktionsteam  
GENOMXPRESS**

#### **More than 60 new post doc fellowships in plant sciences**

#### **Zurich-Basel Plant Science Center launched new international post doc fellowship programme PLANT FELLOWS**

PLANT FELLOWS is a new international post doc fellowship programme in the field of plant sciences co-funded by the Marie Curie Actions – COFUND (FP7) and centrally managed at the Zurich-Basel Plant Science Center <<http://www.plantsciences.ch/>>, a competence center of three Swiss universities, the University of Zurich, the University of Basel and the ETH Zurich.

This post doc fellowship programme is open to applicants from all over the world and all research fields in plant sciences are eligible. 24 international universities and research institutions have been predefined as host organisations on the basis of their excellence in higher education and plant research.

PLANT FELLOWS offers 66 new post doc fellowships spread between three different mobility schemes (incoming, outgoing, reintegration) and a structured training programme, including workshops, dedicated training in complementary skills and industrial placements. Unique in its kind the fellows of the programme have the opportunity to obtain a PLANT FELLOWS Training Certification after successfully completing the whole training programme.

PLANT FELLOWS is operating through a system of three calls for participants: June and October 2012 as well as February 2013. The application submission deadline is 3 months after the publication of the call.

Find the programme calendar, the application portal and more information about PLANT FELLOWS at: [www.plantfellows.ch](http://www.plantfellows.ch)

## Impressum

**GENOMXPRESS 1.12**

**Band 12, Ausgabe 1 – Mai 2012**

*Der GENOMXPRESS ist ein vierteljährlich erscheinendes Magazin mit Informationen aus der deutschen Genomforschung. Der GENOMXPRESS erscheint im März, Juni, September und Dezember. Das Magazin wird durch Mittel des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert und kostenlos abgegeben.*

#### **Herausgeber**

MPI-MP, Geschäftsstelle Plant 2030  
Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam

#### **Redaktion**

Dr. Matthias Arlt (ma)  
Geschäftsstelle PLANT 2030  
c/o MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie  
Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam

Dr. Silke Argo (sa), Dr. Anke Kugelstadt (ak)  
Dr. Johanna Lampert (jl) (NGFN)  
NGFN Geschäftsstelle, c/o DKFZ, V025  
Im Neuenheimer Feld 580, 69120 Heidelberg

Dr. Petra Ehrenreich (pe), Dr. Gabriele Gerlach (gg),  
Dr. Dietrich Trzeciok (dt) (GenoMik)  
c/o Georg-August-Universität Göttingen  
Grisebachstraße 8, 37077 Göttingen

Dr. Georg Ostermann (FUGATO)  
Forschungszentrum Jülich GmbH  
Projektträger Jülich (PtJ)  
Fachbereich Agrarforschung/Ernährung (BIO 6)  
52425 Jülich

*Der Inhalt von namentlich gekennzeichneten Artikeln  
liegt in der Verantwortung der jeweiligen Autoren.*

**Layout und Satz** Dirk Biermann ([www.dirkbiermann.net](http://www.dirkbiermann.net))  
**Druck** GS Druck und Medien GmbH, Potsdam

ISSN 1617-562X



# GENOMXPRESSPORTAL

- Kostenloses Abo der Druckausgabe
- Alle Ausgaben und Sonderhefte als PDF
- Umfangreiche Suchfunktion im Archiv
- Informationen zu den Netzwerken

[www.genomxpress.de](http://www.genomxpress.de)



GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

