


GenoMik-Plus – ein kurzer Rückblick · Metagenomforschung – Unendliche Möglichkeiten · Feintuning für Mikroben · Profil eines Serientäters · Was macht das Mammakarzinom so böse? · Wie die Viren Zellen manipulieren · Mit Markergenen gegen Atemwegserkrankungen · Gesunde Früchtchen · Sequenziert: Neandertaler, Hydra und Trüffel · Die Grenzgängerin: Young-Ae Lee im Wissenschaftlerportrait



Erdbeeren schmecken nicht nur gut, sie sind auch eine reiche Quelle für gesundheitsfördernde sekundäre Pflanzenstoffe. Die Forscher im Projekt FraGENOMICS wollen die Qualitäten der gesunden Früchtchen noch steigern.

Seite 25

Foto: © Tobias Marx – Fotolia.com

# Inhalt

- 2 Inhalt
- 3 Editorial

## Forschung

---

- 4 **GenoMik-Plus – ein kurzer Rückblick auf die erfolgreiche Arbeit der drei Netzwerke für mikrobielle Genomforschung**
- 5 Netzwerk PathoGenoMik-Plus: Vom Verständnis zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten
- 6 Netzwerk – Funktionelle Genomforschung an Bakterien für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechnologie
- 7 Netzwerk BiotechGenoMik – From Genomes to Functions to Products
- 8 **Metagenomforschung: Unendliche Möglichkeiten**
- 10 **Feintuning für Mikroben**
- 13 **Profil eines Serientäters**
- 16 **sequenziert: Der Neandertaler in uns**  
Analyse des Neandertaler-Genoms offenbart Vermischung von Mensch und Neandertaler
- 17 **Was macht das Mammakarzinom so böse?**
- 20 **Wie die Viren Zellen manipulieren**
- 22 **Mit Markergenen gegen Atemwegserkrankungen**
- 24 **sequenziert: Simplizität der ewigen Jugend**  
Genom des Süßwasserpolyphen Hydra sequenziert
- 25 **Gesunde Früchtchen**  
KBBE – Genetische Genomik zur Verbesserung der ernährungsphysiologischen Qualität der Erdbeerfrucht
- 28 **Dem Geschmack der "Schwarzen Diamanten" auf der Spur**  
Genom des schwarzen Périgord-Trüffels entschlüsselt

## Portraits

---

- 29 **Die Grenzgängerin**  
Young-Ae Lee im Wissenschaftlerportrait
- 31 **ATLAS Biolabs GmbH – Komplexe Dienstleistungen für molekulargenetische Analysen in Forschung und Diagnostik**

## Treffen

---

- 34 **Pflanzen im Mittelpunkt**  
Größter europäischer Kongress für Pflanzenwissenschaften 2012 in Freiburg
- 35 **Festakt anlässlich des 75. Geburtstags von Gerhard Gottschalk**  
Universität Göttingen und Akademie der Wissenschaften zu Göttingen würdigten Lebenswerk des großen Mikrobiologen
- 36 **Veranstaltungen**

## Aktuelles

---

- 38 **Krankheiten mit gebündelter Kraft bekämpfen**  
BMBF startet Standort-Wettbewerb für vier Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung
- 38 **Gemeinsam stark – Industrieverbund Biotechnologie mit neuem Namen**
- 39 **TOP 50: Produktideen verwertbar machen**
- 40 **Forschungsmagazin zur Systembiologie erschienen**  
systembiologie.de informiert über aktuelle Themen an der Schnittstelle zwischen Experiment und Theorie
- 41 **GenoMik-Transfer – Die Förderung der funktionellen Genomforschung an Mikroorganismen geht in eine neue Runde**
- 42 **Mit GABI innovativ in eine neue Förderrunde**  
BMBF fördert die deutsche Pflanzenbiotechnologie mit 45 Mio. €
- 45 **Preis für „Recombineering“ verliehen**  
Francis Stewart für bedeutende gentechnische Entwicklungen ausgezeichnet
- 46 **Ein Botschafter des Riechens**  
Communicator Preis 2010 an Hanns Hatt verliehen
- 46 **Internationales Krebsgenomprojekt vorgestellt**
- 47 **Menschen, Mikroben und das Erbe Robert Kochs**  
Wanderausstellung von DFG und RKI zur Infektionsmedizin
- 48 **Großer Preis für kleine RNA**  
Jörg Vogel mit Forscherpreis der VAAM ausgezeichnet
- 48 **Dresdner Reformer und Dr. House in Marburg**  
Ars legendi Preis für exzellente medizinische Lehre verliehen.
- 49 **Wirkstoffe gegen Krebs aus Algen**
- 50 **Wissenschaft kompakt**
- 56 **Stellenmarkt**
- 59 **Impressum**

# Editorial

## Liebe Leserinnen und Leser,

erst vor wenigen Jahren wurde mit der Genom-basierten Systembiologie ein neues Forschungsfeld geschaffen. Konzentrierte sich die Forschung früher auf einzelne Komponenten und ihre Wirkung innerhalb biologischer Systeme, so rückt in der Systembiologie das komplette System und die Wechselwirkung aller seiner Komponenten einschließlich deren mathematischen Modellierung in den Mittelpunkt der Betrachtung. Die Systembiologie verspricht insbesondere bei bakteriellen Organismen einen schnellen Erkenntnisgewinn sowie Fortschritte bei anwendungsorientierten Fragestellungen.

Kaum hat sich dieses neue Forschungsfeld etabliert, steht auch schon ein weiterer Paradigmenwechsel ins Haus. Gerade eben wurde von einer Forschergruppe um Craig Venter zum ersten Mal das Genom eines Mikroorganismus (*Mycoplasma mycoides*) mit Hilfe chemischer Synthese *in vitro* erstellt und mittels *in vivo* Methoden zusammengesetzt. Das „natürliche“ Genom des Wirtsorganismus *Mycoplasma capricolum* wurde anschließend durch das "synthetische Genom" ersetzt und das Bakterium zur Vermehrung gebracht. Dieser Erfolg markiert einen Meilenstein auf dem Weg zur synthetischen Biologie und wird unsere Möglichkeiten der Nutzung des Biosynthesepotentials von Mikroorganismen zweifellos revolutionieren. Unabdingbare Grundlage für diesen Durchbruch war die Kenntnis der kompletten Genomsequenz von *Mycoplasma mycoides*.

Während der vergangenen 15 Jahre erlebte die Genomforschung weltweit einen enormen Aufschwung, der in jüngster Vergangenheit insbesondere durch die Entwicklung neuer ultraschneller Hochdurchsatztechnologien noch beschleunigt wurde. In Deutschland wurde das Potenzial der Genomforschung gerade noch rechtzeitig erkannt und entsprechende Förderinitiativen auf den Weg gebracht. Auf dem Gebiet der mikrobiellen Genomforschung fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) seit nahezu 10 Jahren Netzwerke, welche die Forschungsexpertise bundesweit bündeln. Einen bedeutenden Beitrag zum Anstoß der BMBF-Initiativen gaben unter anderem die Doyens der mikrobiellen Genomforschung in Deutschland, Werner Goebel (Universität Würzburg), Gerhard Gottschalk (Universität Göttingen) und Alfred Pühler (Universität Bielefeld) sowie Frank Laplace auf Seiten des BMBF. Diesen sowie weiteren Personen aus Academia, Verwaltung und Industrie gebührt der Dank dafür, dass Deutschland den Anschluss auf diesem international hochkompetitiven Forschungsgebiet halten konnte.

Mit dem Abschluss der GenoMik-Plus Förderphase (2006 - 2010) wollen wir nun Bilanz ziehen und ab Seite 4 in einem Sonderteil dieser Ausgabe auf die Erfolge der drei bundesweiten Genomforschungsnetzwerke hinweisen. Anhand ausgewählter Beispiele wird dabei die Bedeutung der bakteriellen Genomforschung auf den Gebieten Medizin und Biotechnologie verdeutlicht und u.a. auch der historische Kontext des jeweiligen Forschungsthemas beleuchtet.

Das Nationale Genomforschungsnetzwerk (NGFN) stellt sich in einem Beitrag dieser Ausgabe die Frage "Was macht das

Mammakarzinom so böse?" (S. 17-19). Das Mammakarzinom (Brustkrebs) ist die häufigste Krebserkrankung von Frauen. Doch der pauschalen Bezeichnung Brustkrebs liegen verschiedenartige Ausprägungsformen mit unterschiedlichen Heilungschancen zugrunde. Um zu validen prognostischen Schlussfolgerungen zu kommen, wurden mit geeigneten Patientengruppen Genexpressionsstudien durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie leisten einen wichtigen Beitrag zur Erstellung von Prognosen über den weiteren Krankheitsverlauf und ermöglichen die Entwicklung von Strategien, die zukünftig eine an den jeweiligen Krankheitstyp angepasste, individuelle Therapie ermöglichen sollen.



Die Forschungsarbeit aus dem Bereich FUGATO-plus "Mit Markergenen gegen Atemwegserkrankungen" (S. 22-23) beschreibt einen molekularen Ansatz zur Züchtung von Schweinen mit erhöhter Resistenz gegen bakterielle Atemwegserkrankungen. Respiratorische Infektionen zählen zu den häufigsten Erkrankungen bei diesen Nutztieren und verursachen große wirtschaftliche Schäden. Bakterielle Infektionen des Atemwegs von Schweinen werden heute mit Antibiotika behandelt. Deren Einsatz bringt allerdings unter dem Aspekt der Entwicklung von resistenten Keimen schwerwiegende Probleme auch für die Therapie menschlicher Infektionskrankheiten mit sich. Die vorgestellte Arbeit zielt darauf ab, geeignete genetische Marker zu identifizieren, die eine züchterische Selektion von Schweinen mit verminderter Anfälligkeit gegenüber Atemwegsinfektionserregern erlaubt.

Der aktuelle Beitrag aus der transnationalen Initiative PLANT-KBBE mit dem Titel "Gesunde Früchtchen" widmet sich dem Themenbereich der Optimierung von Nahrungsmitteln (S. 25-27). Hierbei geht es zunächst um die Grundlagenforschung an der Erdbeerfrucht (*Fragaria x ananassa* Duch.), die eine reiche Quelle für sekundäre Pflanzenstoffe darstellt. Untersuchungen haben ergeben, dass die in den Früchten enthaltenen Phytochemikalien sowohl *in vitro* als auch *in vivo* anti-oxidative, anti-kanzerogene, anti-atherosklerotische sowie anti-neurodegenerative Wirkung entfalten. Diese Eigenschaften könnten genutzt werden, für den Menschen das Risiko zu mindern, an bestimmten chronischen Leiden zu erkranken. Ziel der Forschung ist die Entwicklung optimierter Verfahren, um neue Sorten mit einem hohen Gehalt an gesundheitsfördernden Inhaltsstoffen zu züchten.

Wie Sie sehen, haben wir uns wieder darum bemüht, Ihnen Themen aus den vier Genomforschungsinitiativen nahezubringen, mittel- und langfristig wird dies auch Ihnen als Bürger, der diese Forschung mit seinen Steuerzahlungen finanziert, zugute kommen. Eine spannende Lektüre wünschen Ihnen im Namen des gesamten Redaktionsteams

Petra Ehrenreich, Gaby Gerlach,  
Werner Selbitschka und Dietrich Trzeciok  
(Geschäftsstellen der GenoMik-Plus Netzwerke)



# GenoMik-Plus – ein kurzer Rückblick auf die erfolgreiche Arbeit der drei Netzwerke für mikrobielle Genomforschung



P. Ehrenreich, G. Gerlach, W. Selbitschka

Mit der Veröffentlichung der ersten vollständigen Genomsequenz eines Lebewesens, des Bakteriums *Haemophilus influenzae*, stand im Jahre 1995 die bakterielle Genomforschung Pate für die moderne Genomforschung. Ihrer zentralen Bedeutung für die moderne biomedizinische und biotechnologische Forschung hat das BMBF durch die in den Jahren 2001 und 2006 initiierten Förderinitiativen „GenoMik – Genomforschung an Mikroorganismen“ und das Nachfolgeprogramm „GenoMik-Plus“ Rechnung getragen und dadurch ermöglicht, dass Deutschland eine führende Rolle auf dem Gebiet der bakteriellen Genomforschung erlangen konnte. Im Rahmen dieser Förderrichtlinien wurden drei bundesweite Netzwerke etabliert, deren thematische Schwerpunkte bei der „Genomforschung an humanpathogenen Bakterien“, der „Genomforschung an Bakterien für die Analyse der Biodiversität und ihre Nutzung zur Entwicklung neuer Produktionsverfahren“ sowie der „Genomforschung an Bakterien für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechnologie“ lagen. Koordiniert wurden die Netzwerke von Zentren, die an den Universitäten Würzburg, Göttingen und Bielefeld angesiedelt waren.

Zu Beginn des GenoMik-Programms im Jahre 2001 ging es noch hauptsächlich um die Entschlüsselung der Genomsequenzen ausgewählter Mikroorganismen, die für einzelne Anwendungsfelder in Medizin, Landwirtschaft oder Industrie von Interesse waren. Die Entwicklung der Forschungsprojekte während der nahezu 10 Jahre GenoMik-Förderung zeigt, dass die Genomforschung heute weit mehr ist als die reine Ermittlung der Genomsequenz. Diese ist vielmehr eine unerlässliche Grundlage für zahlreiche auf ihr aufbauende experimentelle Ansätze der funktionalen Genomanalyse und der Systembiologie wie z. B. die Erfassung von Transkriptomen, Proteomen und Metabolomen. Insbesondere die rasanten Fortschritte auf dem Gebiet der sogenannten „Next Generation“-Sequenzierverfahren haben in jüngster Zeit dazu beigetragen, dass Forschungsarbeiten zum Teil auch ganz neu ausgerichtet werden konnten. So erlauben es diese Sequen-

zierverfahren bei immer geringer werdenden Kosten einen immer höheren Datendurchsatz zu erzielen und damit beispielsweise Metagenome in verschiedenen ökologischen Kontexten oder Transkriptome in verschiedenen Organismen unter einer großen Anzahl verschiedener experimenteller Bedingungen zu erfassen. Das BMBF reagierte rechtzeitig auf das enorme Potential, das die "Next-Generation"-Sequenziertechnologien bieten und ermöglichte durch eine finanzielle Aufstockung während der Laufzeit der GenoMik-Plus-Förderinitiative eine signifikante Erweiterung der Forschungsaktivitäten aller drei Netzwerke.

Bereits während der GenoMik-Förderphase wurde die "Technologieplattform für mikrobielle Genomforschung – TPMG" eingerichtet. Diese sah vor, für die Projektpartner aller drei Netzwerke zentrale Ressourcen auf den Gebieten Bioinformatik (Universität Bielefeld), DNA-Sequenzanalyse und Annotation (Universität Göttingen) sowie Proteomanalyse (Universität Greifswald) zur Verfügung zu stellen. Mit Hilfe der entsprechenden personellen sowie apparativen Ausstattung entwickelten sich die drei Sparten der TPMG zum technologischen Rückgrat der GenoMik-Initiativen und trugen damit entscheidend zu deren Gelingen bei.

Die Präsentation der drei Netzwerke auf Messen und Kooperationsforen hat ebenso wie deren Beteiligung an der Herausgabe des GenomXPress über die vergangenen Jahre hinweg zu einer verbesserten öffentlichen Wahrnehmung der mikrobiellen Genomforschung in Deutschland beigetragen. Insbesondere aber hat die Organisation der seit 2003 im zweijährigen Turnus stattfindenden internationalen ProkaGENOMICS-Konferenz die Sichtbarkeit der deutschen mikrobiellen Genomforschung auch über die eigenen Grenzen hinweg sowie deren Vernetzung mit internationalen Gruppen vorangetrieben.

Die folgenden Seiten geben Ihnen einen kurzen Einblick in Forschungsprojekte des in diesem Jahr beendeten GenoMik-Plus-Programms.

## Netzwerk PathoGenoMik-Plus: Vom Verständnis zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten

Infektionskrankheiten zählen weltweit leider immer noch zu den häufigsten Todesursachen. Durch die Wiederkehr von längst besiegt geglaubten Krankheitserregern sowie durch den Vormarsch von Resistenzen ist die Suche nach alternativen Therapie-Strategien und neuen Impfstoffen weiterhin von immenser Bedeutung. Mit dem Ziel, gemeinsam einen Beitrag zu einer besseren Überwachung, Diagnose und Bekämpfung von Infektionskrankheiten zu leisten, hatten sich bundesweit insgesamt 19 Forschungsgruppen innerhalb des **PathoGenoMik-Netzwerks** zusammengeschlossen. An dem von Prof. Dr. Matthias Frosch (Universität Würzburg) koordinierten und nun abgeschlossenen Forschungsverbund waren Forschungsgruppen aus neun



Matthias Frosch, Würzburg

deutschen Universitäten, dem Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, dem Robert-Koch-Institut, dem EMBL und dem Forschungszentrum Borstel beteiligt. Durch diese enge Kooperation von universitären, klinischen und außeruniversitären Forschungseinrichtungen sowie Referenzzentren konnte über die vergangenen Jahre hinweg die interdisziplinäre Ausrichtung der Arbeiten vertieft und dadurch der so oft ver-

misste Transfer von Ergebnissen der Grundlagenforschung in die klinische Anwendung vorangetrieben werden. Im Mittelpunkt der Forschungsarbeiten stand zum einen die funktionelle Genomanalyse ausgesuchter bakterieller Krankheitserreger mit dem Ziel, die Biologie der jeweiligen Erreger aus einer genom-basierten Perspektive zu analysieren. Darüber hinaus wurde jedoch bei den Untersuchungen auch der Schritt von einem rein erregerszentrierten hin zu einem auch den Wirt einbeziehenden Forschungsansatz unternommen, da nicht nur das Pathogen allein, sondern insbesondere auch die Interaktion mit dem menschlichen Immunsystem häufig von zentraler Bedeutung für das Infektionsgeschehen ist.

Die Untersuchungen konzentrierten sich auf die Analyse von humanpathogenen Bakterien, die in Deutschland aufgrund ihres hohen pathogenen Potentials oder ihrer hohen Resistenzrate besondere Gesundheitsprobleme darstellen, sowie auf solche Keime, die durch ihre weite Verbreitung eine herausragende gesundheits-ökonomische Bedeutung besitzen. Die beteiligten Forschungsgruppen waren in vier Verbänden organisiert, deren Forschungsschwerpunkte auf der Untersuchung von folgenden Krankheitsbildern lagen:

### I) Nosokomiale Infektionen

Im Krankenhaus erworbene Infektionen („nosokomiale Infektionen“; griech.: Nosokomeion: Krankenhaus) stellen in Industrienationen ein bedeutendes medizinisches Problem dar. So sterben allein in Deutschland jedes Jahr bis zu 15.000 Menschen an noso-

komialen Infektionen. Um diesen Entwicklungen entgegen zu wirken, widmeten sich die Arbeitsgruppen innerhalb des Clusters „Nosokomiale Infektionen“ der Analyse von Krankheitsbildern, die durch pathogene Staphylokokken und Pseudomonaden verursacht werden. Die Arbeitsgruppen untersuchten dabei in enger Kooperation mit klinischen und industriellen Partnern die Physiologie dieser Bakterien unter infektionsrelevanten Bedingungen sowie die molekulare Epidemiologie und Evolution. So konnte beispielsweise zum ersten Mal gezeigt werden, dass MRSA (**M**ethicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) Stämme eines bestimmten Sequenztyps mehrfach unabhängig voneinander und an verschiedenen Orten entstanden sind und ihre jeweilige geographische Verbreitung begrenzt ist. Diese Ergebnisse haben eine weitreichende Bedeutung für die Überwachung dieses gefürchteten Krankenhauskeimes.

### II) Bakterielle Meningitis

Durch Bakterien verursachte Meningitis (deutsch: Hirnhautentzündung) ist eine auch in unseren Breiten trotz aller intensivmedizinischen Maßnahmen nicht selten zum Tode führende Erkrankung. Im Mittelpunkt der Arbeiten des Clusters „Bakterielle Meningitis“ standen daher auch die beiden bedeutendsten Meningitiserreger *Streptococcus pneumoniae* und *Neisseria meningitidis*. Das besondere dieser Krankheitserreger besteht aus medizinischer Sicht unter anderem darin, dass bis zu 20% der Bevölkerung mit diesen Bakterien in ihrem Rachen besiedelt sind, ohne jedoch an ihnen zu erkranken. Daher wurden in diesem Verbund insbesondere die Virulenz-relevanten Unterschiede zwischen Meningitis- und Nichtmeningitisisolaten aufgeklärt, um die Grundlagen des pathogenen Potentials der invasiven Stämme eingehender zu untersuchen. Da neben den krankmachenden Merkmalen des Bakteriums aber auch Eigenschaften des individuellen Immunsystems über den Verlauf der Auseinandersetzung zwischen Erreger und menschlichem Wirt entscheiden, wurden im Rahmen der Arbeiten erstmalig genomweit Merkmale des Erregers und des menschlichen Immunsystems sowie der jeweilige klinische Verlauf im Zusammenhang analysiert.

### III) Tuberkulose

Auch in den Industriestaaten gewinnt die Tuberkulose heutzutage, insbesondere durch HIV und Immigration, wieder an Bedeutung und die Bekämpfung der Tuberkulose wird durch die Verbreitung von multiresistenten Stämmen weiter erschwert. Um einer der ältesten Menschheitsplagen Herr zu werden, widmeten sich die Arbeitsgruppen innerhalb des Tuberkulose-Clusters dem Erreger der Tuberkulose, *Mycobacterium tuberculosis*. So konnten im Rahmen dieser Arbeiten neuartige Erkenntnisse zur genetischen und pathobiologischen Diversität klinischer *M. tuberculosis* Isolate erzielt werden, die einen wichtigen Beitrag für die Entwicklung von neuen Diagnosemethoden leisten können. Ab Seite 13 wird aufgezeigt, wie innerhalb des Verbundes mit Hilfe moderner Genomforschung ein wichtiger Beitrag für die Entwicklung eines Impfstoffes gegen die Lungentuberkulose und neuartiger Therapeutika geleistet wurde.

### IV) Parodontitis

Die Parodontitis ist neben Karies die zweithäufigste Munderkrankung. Im Erwachsenenalter ist diese multibakterielle Erkrankung

die Hauptursache für Zahnverlust. Die Arbeitsgruppen innerhalb des Parodontitis-Verbundes konzentrierten sich auf die Aufklärung der Interaktion zwischen parodontalen Bakterien und dem Wirt sowie der Analyse der mikrobiellen Population der menschlichen Mundhöhle. Im Rahmen dieser Arbeiten konnten Verbindungen identifiziert werden, welche die Anhaftung der Bakterien an unterschiedliche Testsysteme verhindern. Derartige Substanzen könnten zukünftig als prophylaktische Maßnahme ihre Anwendung finden.

Um die innerhalb des PathoGenoMik-Initiative erfolgreich begonnenen Forschungsarbeiten weiter voranzutreiben, wurde Anfang 2010 die Förderinitiative „Medizinische Infektionsgenomik“ ins Leben gerufen. Da Infektionskrankheiten auch ein grenzüberschreitendes Problem darstellen, ist darüber hinaus auch die Vernetzung mit europäischen Forschungsgruppen von zentraler Bedeutung, weshalb einige der Forschungsarbeiten zukünftig auch im Rahmen des ERA-NET PathoGenoMics weitergeführt werden.

## Netzwerk – Funktionelle Genomforschung an Bakterien für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechnologie

Im Rahmen der GenoMik-Plus Förderinitiative konzentrierte sich das von der Universität Bielefeld koordinierte bundesweite Forschungsnetzwerk auf die Genomforschung an ausgewählten Bakterien mit Relevanz auf den Gebieten Umwelt, Landwirtschaft und Biotechnologie. Das Netzwerk bündelte dabei deutschlandweit



A. Pühler, Bielefeld

die Expertise von 26 Partnern, die Universitäten, Forschungseinrichtungen sowie Industrieunternehmen entstammten. Strukturell unterteilte es sich in die drei Verbände "Pflanzenassoziierte Bakterien", "Primärmetabolit-Produzenten" sowie "Sekundärmetabolit-Produzenten". Einige der in den Verbänden erzielte Ergebnisse werden im Folgenden kurz skizziert. Die Koordination des Netzwerks erfolgte von einem an der Universität Bielefeld angesiedelten Netzwerkzentrum. Dieses beherbergte auch eine Netzwerk-übergreifende Ressource, die Technologieplattform-Bioinformatik, die Programme für die mikrobielle Genomforschung entwickelte und ihre Rechner- und Speicher-Infrastruktur Kooperationspartnern zur Verfügung stellte.

Im Rahmen des Verbundes "**Pflanzenassoziierte Bakterien**" wurde Genomforschung an symbiontischen und phytopathogenen Bakterien betrieben. Koordiniert wurde der aus fünf Kooperationspartnern bestehende Verbund von Prof. Dr. Michael Göttfert, TU Dresden. Die Arbeiten am Stickstoff-fixierenden Sym-

bionten der Sojabohne, *Bradyrhizobium japonicum*, charakterisierten dessen Sekretom. Die Analysen ergaben eine Reihe neuer Proteine, die insbesondere in Anwesenheit des Pflanzensignals Genstein sekretiert wurden. Auf dem Gebiet des phytopathogenen Bakteriums *Xanthomonas campestris* pv. *campestris*, eines Schädling von Kohlpflanzen, konnte gezeigt werden, dass niedermolekulare Verbindungen in Pflanzenextrakten Virulenzgene des Bakteriums aktivieren und so zu einer Erhöhung der Sekretion degradativer Enzyme führen können. Die erzielten Ergebnisse vertiefen somit das Verständnis der molekularen Grundlagen der Bakterien-Pflanzen Interaktion.

Der Verbund "**Primärmetabolit-Produzenten**" befasste sich mit der funktionellen Genomforschung an dem Aminosäureproduzenten *Corynebacterium glutamicum*. Koordinator des Verbundes, der aus insgesamt acht Forschungsgruppen bestand, war Prof. Dr. Michael Bott vom Forschungszentrum Jülich. Im Fokus der Forschungsanstrengungen standen u.a. molekulare Analysen des *C. glutamicum* Metabolismus wie beispielsweise des Stickstoff- und Kohlenstoff-Stoffwechsels mittels der "-omics" Technologien. Die Studien ergaben neue Einblicke in Regulationsmechanismen und metabolische Stoffflüsse und leisten damit einen Beitrag zur künftigen rationalen Konstruktion von Produktionsstämmen.

Die Projekte des Verbundes "**Sekundärmetabolit-Produzenten**" beschäftigten sich mit drei verschiedenen Bakteriengruppen, deren Vertreter bioaktive Naturstoffe produzieren. Hierzu gehören Actinomyceten wie beispielsweise Streptomyceten, Myxobakterien sowie Bacillen. Insgesamt arbeiteten 13 Partner in diesem Verbund zusammen. Koordiniert wurde der Verbund von Prof. Dr. Wolfgang Wohlleben, Universität Tübingen. Zwei Projekte, die sich beispielsweise mit Studien zur Transkriptionsregulation beschäftigten identifizierten Regulatoren für die Sekundärmetabolite Friulimicin (*Actinoplanes friuliensis*) und Chivosazol (*Sorangium cellulosum*). Auf dem Gebiet des Nachweises bioaktiver Verbindungen in bakteriellen Rohextrakten wurde ein Testsystem etabliert, mit dessen Hilfe das cytotoxische Potential myxobakterieller Isolate analysiert werden kann.

Die am Netzwerkzentrum angesiedelte **Technologieplattform-Bioinformatik** entwickelte während des Förderzeitraums zahlreiche bioinformatische Tools für die bakterielle Genomforschung. Als Beispiel kann das "Sequence Analysis and Management System – SAMS 2.0" genannt werden, das einer ersten bioinformatische Auswertung von Sequenzdaten aus "Whole Genome Shotgun"-Experimenten dient.

Während der GenoMik-Plus Förderphase war das **Bielefelder Netzwerkzentrum** an der Organisation und Durchführung von insgesamt fünf internationalen Tagungen beteiligt. Zwei der Veranstaltungen wurden in den Jahren 2007 und 2010 am Zentrum für interdisziplinäre Forschung (ZIF) der Universität Bielefeld durchgeführt. Das 2. CeBiTec Symposium, das im Juli 2007 stattfand, widmete sich dem Thema "The Future of Genome Research in the Light of Ultrafast Sequencing Technologies". Im Mai dieses Jahres wurde schließlich das 5. CeBiTec Symposium durchgeführt, das den Titel trug "New Frontiers in Microbial Genome Research". Die beiden Symposien thematisierten die neuesten technologischen Entwicklungen auf dem Gebiet der ultraschnellen Hochdurchsatzsequenzierungen und stellten deren Implikationen auf den verschiedenen Feldern der Genomforschung an Mensch, Tier, Pflanze und Mikroorganismen in den Mittelpunkt der Betrachtung.

Im weiteren hielt das Bielefelder Netzwerkzentrum im September 2009 die Sommerschule "International Summer School on Advanced Techniques in Microbial Genome Research" ab, an der 24 Teilnehmer aus insgesamt sechs Ländern teilnahmen. Im Mittelpunkt der Veranstaltung stand die Vermittlung der neuesten Genom- und Postgenom-Techniken auf dem Gebiet der mikrobiellen Genomforschung. Neben Doktoranden und Post-Doktoranden aus den drei bundesweiten GenoMik-Plus Netzwerken nahmen auch Kandidaten aus Österreich, Brasilien, Mexiko und Uruguay erfolgreich teil. Die Veranstaltung stieß auf eine überaus positive Resonanz der Teilnehmer und soll in Zukunft weitergeführt werden.

Aus der Forschung des Bielefelder Netzwerks resultierte eine große Anzahl von Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften. Ein Teil der erzielten Ergebnisse wurde in zwei Sonderheften des Journal of Biotechnology zusammengefasst. Hierbei handelt es sich um die Ausgaben "Genome Research in the Light of Ultrafast Sequencing Technologies (A. Pühler and W. Selbitschka, eds., 2008) Journal of Biotechnology 136, 2-3" sowie "Functional Genome Research on Bacteria Relevant for Agriculture, Environment and Biotechnology (A. Pühler and W. Selbitschka, eds., 2009) Journal of Biotechnology 140, 1-2".

Diese kurze Präsentation zu Umfang und den Erfolgen des von der Universität Bielefeld koordinierten Forschungsnetzwerks "Genomforschung an Bakterien für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechnologie" zeigt, dass das Instrument "Forschungsnetzwerk" in idealer Weise thematisch verwandte Einzelprojekte bündeln kann, die durch die Schaffung von Technologieplattformen Zugang zu fortschrittlichen Analysemethoden erhalten. Es steht zweifelsfrei fest, dass das Bielefelder Genomforschungsnetzwerk wesentlich dazu beigetragen hat, die mikrobielle Genomforschung an den Standorten der Kooperationspartner anzusiedeln.

## Netzwerk BiotechGenoMik – From Genomes to Functions to Products

*From Genomes to Functions to Products* – unter diesem Motto standen die 22 Forschungsprojekte aus Universitäten, Forschungszentren und Industrieunternehmen in ganz Deutschland, die sich im Netzwerk **BiotechGenoMik** mit Zentrum an der



W. Liebl, München

Georg-August-Universität Göttingen zusammengeschlossen hatten. Ziel dieses von Prof. Dr. Wolfgang Liebl (Technische Universität München) koordinierten Forschernetzwerks war es, Mikroorganismen zu untersuchen, die für biotechnologische Produktionsprozesse interessant sind bzw. interessant zu werden versprechen. Die Untersuchungen umfassten einerseits isolierte Mikroorganismen,

andererseits aber auch komplette Mikroorganismengemeinschaften, sog. Metagenomstudien. Drei Schwerpunktthemen wurden bearbeitet:

### I. BacillOMik – Comparative -omics for Novel and Improved Enzyme Production Systems

Verteiler der Gattung *Bacillus* werden als Produzenten von Exoenzymen bereits in vielfältigen Produktionsprozessen eingesetzt. Durch die Zusammenarbeit mit einem Industriepartner waren hier vor allem die zellulären Vorgänge bei der Produktion von Waschmittelenzymen von Interesse. Durch intensive Vergleichsstudien am Genom, Transkriptom und Proteom der bereits im industriellen Prozess eingesetzten *Bacillus*-Stämme wurden tiefe Einblicke in Expressions- und Regulationsvorgänge innerhalb der Mikroorganismen während der Produktion gewonnen. Diese Erkenntnisse tragen jetzt dazu bei, dass eine spezifische Überwachung der Vorgänge bei der industriellen Fermentation und auch die gezieltere Steuerung des Wachstums und damit letztendlich der gewünschten Enzymproduktion möglich ist. So wurde beispielsweise ein elektrischer DNA-Chip entwickelt, der ein *at-line* Monitoring der Mikroorganismen direkt während der Produktion ermöglicht, um so eventuelle Mangelzustände erkennen und schnell reagieren zu können.

### II. GenoMik Engineering – Tailoring of Industrially Important Bacterial Strains for the Production of Biomolecules

Die gezielte Modifikation von einzelnen Bakterienstämmen mit dem Ziel neuer Produktionsstämme mit neuen bzw. verbesserten Eigenschaften war die gemeinsame Intention aller Forschungsprojekte in diesem Forschungsverbund. Ein intensiv bearbeitetes Bakterium war *Ralstonia eutropha*, welches in der Lage ist, allein mit Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) und Wasserstoff (H<sub>2</sub>) zu wachsen. Diese Lithoautotrophie macht den Stamm zu einem idealen Produktionsorganismus beispielsweise für die Markierung von Biomolekülen mit stabilen Isotopen (<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>2</sup>H), die vermehrt in der Massenspektrometrie und in der NMR Verwendung finden. *R. eutropha* H16 ist aber auch als Produzent von Polyhydroxyalkanoaten etabliert und seine stoffwechselfysiologische Vielfalt eröffnet darüber hinaus ein bedeutendes biotechnologisches Potential. Die innerhalb von GenoMik und GenoMik-Plus durchgeführten Genom- und Postgenomuntersuchungen bilden nun die Grundlage für zielgerichtete Eingriffe in das Genom zur Beeinflussung der Metabolitenflüsse zugunsten erwünschter Produkte. Gleiches gilt auch für die Studien an dem Essigsäurebakterium *Gluconobacter oxydans*, welches durch seine Eigenschaft der unvollständigen und regioselektiven Oxidation von vielen Kohlenhydraten und Alkoholen bereits für die Produktion verschiedener Stoffe mit großer industrieller Bedeutung eingesetzt wird. Dazu zählen beispielsweise Vorstufen für die Vitamin C-Synthese und die Produktion des Antidiabetikums Miglitol, Ketogluconat und Dihydroxyaceton (Bräunungsmittel) sowie verschiedene Geschmacksstoffe.

Eine mikrobielle Produktionsplattform auf der Basis von Synthesegas für die Herstellung des Biokraftstoffs Butanol war Ziel der Arbeiten an *Clostridium ljungdahlii*. Hier wurde durch die gezielte genetische Veränderung dieses Organismus durch heterologe (= fremde) Gene die Produktion von Butanol erreicht, ein Produkt, das normalerweise nicht durch dieses Bakterium synthetisiert wird.



tisiert wird. Jetzt wird noch an der Steigerung der Produktausbeute gearbeitet.

### III. MetaGenoMik – Mining Microbial Genomic Diversity for Novel Enzymes and Bioactive Compounds

Die Nutzung der genetischen Vielfalt von Mikroorganismen für die Suche nach neuen Enzymen und anderen Substanzen war das Ziel der Projekte im MetaGenoMik-Verbund. Da der Großteil der Mikroorganismen im Labor bislang nicht kultiviert werden kann und daher noch weitgehend unerforscht ist, wurden verschiedenste Methoden zur sog. Metagenomforschung entwickelt, d.h. zur direkten Analyse von Genmaterial aus den unterschiedlichsten Standortproben. Mit diesem Methodenspektrum war es jetzt möglich, eine große Zahl sog. Metagenombanken anzulegen, die jeweils zig-tausende von DNA-Fragmenten aus den untersuchten Standortproben enthielten. Diese Metagenombanken konnten dann je nach Fragestellung nach unterschiedlichen biologischen Aktivitäten durchmustert werden. Ein Schwerpunkt war beispielsweise das Screening nach Genen für neue Enzyme mit spezifischen Eigenschaften. So konnte aus den Metagenombanken thermophiler (=hitze liebend) Kulturen ein Gen für eine thermostabile Xylanase gewonnen werden, die bereits von einem Industriepartner für Anwendungen in der Lebensmittelindustrie getestet wird. Auch neuartige Cellulasen und andere technisch interessante Enzyme wie verschiedene Lipasen und Isomerasen wurden isoliert und charakterisiert, um mögliche Besonderheiten und Anwendungsmöglichkeiten zu eruieren. Besonderes Augenmerk lag auch auf der Suche nach Substanzen, die die Bildung von mikrobiellen Biofilmen verhindern können. Hier wurden einige vielversprechende Biofilm-inhibitorische Enzyme mit Lactonase-Aktivität gefunden.

Unter Federführung der BiotechGenoMik-Netzwerkzentrale organisierten die drei GenoMik-Netzwerke in den Jahren 2003, 2005, 2007 und 2009 die internationalen **PROKAGEN** bzw. (seit 2007) **ProkaGENOMICS**-Konferenzen mit zahlreichen Teilnehmern aus dem europäischen und nicht-europäischen Ausland. Diese Tagungen haben – neben den Publikations- und Vortragsaktivitäten der Wissenschaftler – die internationale Sichtbarkeit der mikrobiellen Genomforschung in Deutschland wesentlich verbessert.

Diese punktuell herausgegriffenen Erfolge der Netzwerkforschung der vergangenen drei Jahre können nur einen groben Eindruck des Erreichten vermitteln. Viele hochkarätige Publikationen, einige Patentanmeldungen und – was vielleicht noch wichtiger ist – ein mittlerweile gut etabliertes bundesweites Netzwerk von Wissenschaftlern und Industriepartnern hat sich in der GenoMik und der GenoMik-Plus Förderung herausgebildet. Dieses Miteinander ist es, was die Forschung in vielen Projekten unerwartet schnell zu messbaren Erfolgen kommen lässt. Dieses Erreichte zu erhalten und weiterzuentwickeln ist das erklärte Ziel der neuen Förderinitiative „Anwendungsorientierte Forschung an nicht-pathogenen Mikroorganismen für Gesundheit, Ernährung und ressourceneffiziente Industrieproduktion“, kurz: GenoMik-Transfer, die in 2009 gestartet ist (siehe Bericht auf S. 41) und in der einige der erwähnten GenoMik-Plus Projekte ihre Fortführung finden.

**Auf den nachfolgenden Seiten erhalten Sie einen tieferen Einblick in drei ausgewählte Projekte aus der GenoMik-Plus Forschung. Die Journalistin Frau Eberhard-Metzger hat drei Wissenschaftler an ihren jeweiligen Wirkungsstätten besucht und mit ihnen über ihre Arbeit geplaudert ...**

## Metagenomforschung: Unendliche Möglichkeiten

**Weniger als ein Prozent aller Kleinstlebewesen unseres Planeten sind bekannt. Münchner Genomforscher öffnen die Tür in die unbekannte Welt der Mikroben und hoffen zahlreiche neue Gene zu finden, deren Produkte für Anwendungen in der Industrie und Medizin genutzt werden können.**

von Claudia Eberhard-Metzger

Schiffsreisen haben seit Charles Darwin unter Biologen einen guten Ruf. Als eine Art moderner Entdeckungsreise in die unbekannte Welt der ungeheuren Vielfalt der Mikroorganismen kann man die Forschung von Mikrobiologen verstehen, die Umweltproben aus verschiedenen Habitaten sammeln und die darin enthaltenen Mikrobengemeinschaften unter die Lupe nehmen. Ein populäres Beispiel ist Craig Venter, ein Pionier der Genomforschung, der derzeit über die Meere segelt und Wasserproben nimmt, ob aus einem Garten von Weichkorallen, von Schwefelschlotten am Meeresboden oder der Spitze eines unterseeischen Vulkans. Unabhängig davon, ob die Ausgangsproben aus derart exotisch anmutenden Habitaten oder aus banal erscheinenden Quellen wie etwa Ackerboden oder Tümpelwasser stammen, in den allermeisten Fällen wird man auf eine ungeahnte mikrobielle Biodiversität stoßen. Der Grund: Weniger als ein Prozent der auf der Welt lebenden Mikroorganismen sind den Wissenschaftlern derzeit bekannt – erst die neuen Methoden der Molekularbiologie eröffnen die Chance, mehr über jene 99 Prozent der bislang unerschlossenen Organismen unseres Planeten zu erfahren.

Mikroorganismen sind die ältesten zellulären Lebewesen auf Erden. Über zwei Milliarden Jahre lang waren sie die alleinigen Herrscher, passten sich an verschiedene Lebensräume an und besiedeln bis heute in beispielloser Vielfalt die unterschiedlichsten Biotope. Vermutlich machen sie etwa die Hälfte der gesamten Biomasse unseres Planeten aus. Die Welt der Mikroben blieb den Wissenschaftlern bislang jedoch weitgehend verschlossen: Mit Standardmethoden lassen sich nur die wenigsten Kleinstlebewesen im Labor züchten, der überwiegende Rest entzieht sich jeder wissenschaftlichen Betrachtung. Mit den neuen molekularbiologischen Verfahren ist es jetzt möglich, die Mannigfaltigkeit mikrobiellen Lebens auf Erden zu erkunden und im Universum der Kleinsten nach unbekanntem Genen zu fahnden, deren Proteinprodukte sich eignen könnten, um sie etwa als neuartige Enzyme für Anwendungen in der Industrie oder für die Herstellung von Wirkstoffen für innovative Medikamente zu nutzen.

Die Suche nach unbekanntem Mikroorganismen erfolgt nicht nur im Meer und nicht allein durch Craig Venter. Auch im beschaulichen Weihenstephan nahe München haben sich Forscher der Analyse des „Metagenoms“ verschrieben: So lautet der Fachbegriff für das Erfassen der genetischen Information aller Mikroorganismen in einem ihrer Lebensräume, sei es im Eis der Gletscher, in heißen Quellen, in den Sodaseen Afrikas, in den Mägen der Kuh



oder in den Eingeweiden von Insekten. „Metagenome sind eine unschätzbare große Quelle für industriell verwertbare genetische Informationen“, erklärt Wolfgang Liebl, Professor für Mikrobiologie der Technischen Universität München. In den Labors im Neubau für Mikrobiologie auf dem ‚Life Sciences‘ Campus rund um den Weihenstephaner Berg erforschen Liebl und seine Mitarbeiter das Potenzial bislang unkultivierbarer mikrobieller Vielfalt. Es ist groß genug, um darin auch Lösungsansätze für so globale Probleme zu vermuten wie die Verknappung von Rohstoffen und Energie, die Umweltverschmutzung, den steigenden Nahrungsmittelbedarf oder die vermehrte Bedrohung der Menschen durch Infektionserreger.

Um die Tore in unbekannte mikrobielle Welten zu öffnen, heißt es für die Wissenschaftler zunächst, sich von den altbewährten Methoden der Mikrobiologie zu verabschieden. Bislang, erklärt Wolfgang Liebl, habe man sich eines einzelnen Mikroorganismus angenommen, ihn im Labor in großer Menge herangezüchtet und anschließend seine Enzyme und Stoffwechselwege untersucht, die für eine Anwendung interessant erschienen. „Die metagenomische Analyse“, erklärt Liebl, „ist unabhängig davon, ob sich ein Kleinstlebewesen im Labor kultivieren lässt oder nicht.“

Die Arbeit des Metagenomikers beginnt mit dem Isolieren des gesamten Erbguts einer komplexen Gemeinschaft von Mikroben, die irgendwoher aus der Umwelt stammt, beispielsweise aus dem Ackerboden (s. Abb. 1). In Proben verschiedener Böden, schätzen die Wissenschaftler aufgrund von molekularbasierten statistischen Methoden, tummeln sich zwischen 10<sup>3</sup> und 10<sup>5</sup> verschiedene Mikroorganismen, die meisten von ihnen sind unbekannt. Dem Isolieren des mikrobiellen Erbgut-Cocktails folgt der „Verdau“: Spezielle Enzyme, sogenannte Restriktionsendonukleasen, zerschneiden das Erbmolekül-Gemisch in handliche Stücke. Dieses Zerstückeln bereitet den nächsten Schritt vor, die „Klonierung“, das Vervielfältigen der Erbgut-Fragmente. Das ist notwendig, damit die winzigen Erbgut-Schnipsel später in ausreichender Zahl für weitere Untersuchungen oder Anwendungen verfügbar

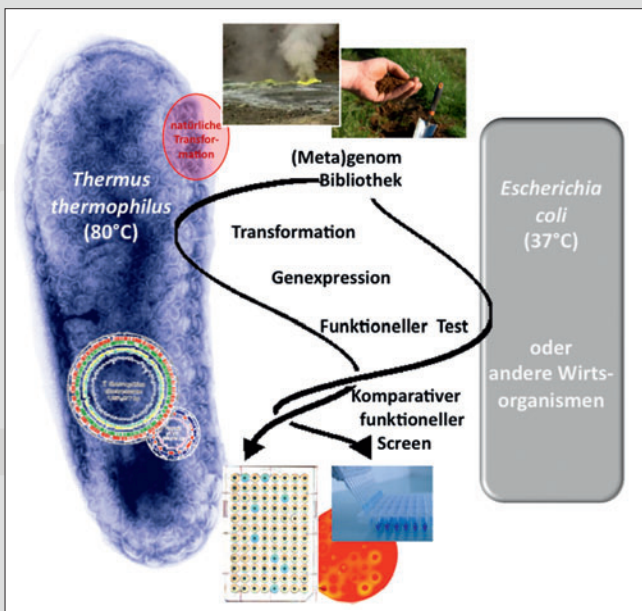


Abb. 1: Funktionelle Metagenomanalyse unter Einsatz verschiedener Wirtsorganismen

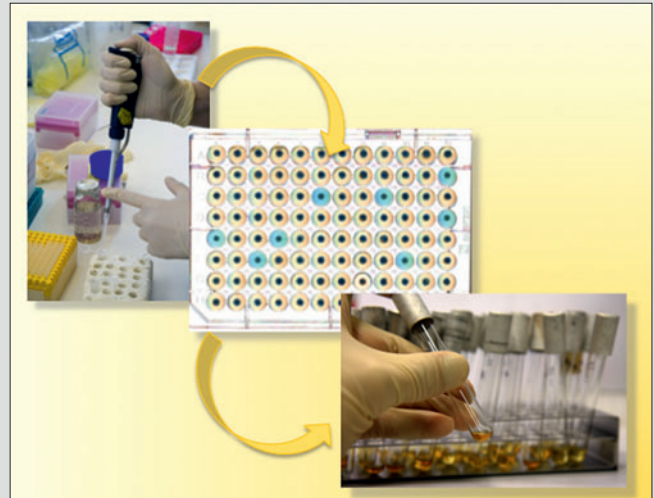


Abb. 2: Die Wahl des geeigneten Screeningverfahrens ist entscheidend für die Selektion des gesuchten Enzyms aus Millionen verschiedener Klone einer Metagenom-Bibliothek.

sind. Für eine erfolgreiche Klonierung braucht es Zweierlei: Einen Mikroorganismus, der als Wirt dient und sich bereitwillig im Labor züchten lässt, und ein molekulares Taxi, das die fremden Erbgut-Fragmente in den Wirtsorganismus transportieren kann.

Der klassische Wirtsorganismus für das Vervielfältigen genetischer Information ist *Escherichia coli*, ein menschliches Darmbakterium. Als Taxis für Gene funktionieren Plasmide, ringförmig geschlossene Bakterienerbgut-Moleküle, die sich mithilfe von Enzymen aufschneiden lassen und in die anschließend ein fremdes Erbgut-Stückchen hineingeklebt werden kann. Als „Vektoren“ übertragen die Plasmide genetische Informationen in die Wirtszelle. Deren Produktionsstätten sorgen dann dafür, dass sich die übertragene Erbinformation bei jeder Teilung der Wirtszelle mitvermehrt. Den erfolgreichen Erbgut-Transfer in den Wirtsorganismus nennen die Wissenschaftler „Transformation“ und die Abkömmlinge des nunmehr genetisch veränderten Wirtes „Klone“.

Der nächste Schritt ist „Bibliotheken“ von verschiedenen Klonen anzulegen, die jeweils bestimmte Erbgut-Abschnitte des ursprünglichen Metagenoms beherbergen. Solche „Metagenom-Bibliotheken“ lassen sich nach verschiedenen Kriterien durchmüsten oder „screenen“. Dazu nutzen die Wissenschaftler prinzipiell zwei Verfahren; das funktionsbasierte und das sequenzbasierte Screening. Während der sequenzbasierten Durchmusterung suchen die Wissenschaftler in der Metagenom-Bibliothek nach Erbgutabschnitten (Sequenzen), die bereits von der Analyse anderer Organismen bekannt sind. Auf diese Weise können sie auf die mögliche Funktion der neuen genetischen Information rückschließen oder Hinweise auf die Verwandtschaftsbeziehungen der Organismen gewinnen, aus denen die Erbgut-Abschnitte ursprünglich stammten.

Bei der funktionsbasierten Durchmusterung wird die Bibliothek nicht nach bereits bekannten Sequenzen, sondern nach biologischen Aktivitäten und anderen Eigenschaften durchsucht. „Über das funktionsbasierte Screening und sich anschließende Nachweisverfahren lassen sich völlig neue Gene entdecken“, erklärt Wolfgang Liebl. Beispielsweise Gene für neuartige Cellulasen, Enzyme, die in der Lage sind, Zellulose in Zucker zu verwandeln, und die in der Nahrungsmittel- oder Textilindustrie begehrt

sind. Auch neue Antibiotika, die versprechen, die zunehmende Zahl bakterieller Krankheitserreger zu bekämpfen, die gegen herkömmliche Antibiotika resistent geworden sind, könnten mit einem funktionsbasierten Screening entdeckt werden.

Ein Klon, von dem sich herausstellt, dass er eine Erbinformation für den Zusammenbau eines interessanten Enzyms oder eines medizinisch interessanten Wirkstoffs trägt, kann in sogenannten Fermentern unter optimalen Bedingungen vermehrt werden, sodass er große Mengen der gewünschten Substanz produziert. Zumeist handelt es sich bei diesen „Produktionsstämmen“ oder „Expressionswirten“ um Vertreter von *Escherichia coli*, das von allen Bakterien molekularbiologisch am besten charakterisiert und gentechnisch am leichtesten zu handhaben ist. Dennoch hat *E. coli* als Produzent Nachteile. Es kann beispielweise bei der Klonierung größerer zusammenhängender Erbgut-Abschnitte aus der Vielzahl der unbekanntenen, uncharakterisierten Mikroorganismen nicht alle darauf befindlichen Gene in funktionelle Proteinprodukte umsetzen. Auch die simultane Expression (Ausprägung der Erbinformation) mehrerer zusammenhängender Gene, sogenannte Gencluster, die z.B. für ganze Stoffwechselwege der Wirkstoffbiosynthese kodieren, lässt sich oft nicht ohne Weiteres in *E. coli* verwirklichen. Das Ziel der Forscher ist deshalb, *E. coli* gleichsam Kollegen zur Seite zu stellen, die aus anderen Mikrobenklassen stammen. So könnte das Spektrum der zellulären Produzenten grundsätzlich erweitert und Nachteile von *E. coli* ausgeglichen werden. Auch für die Forschung ist es wichtig, nicht nur über den Klassiker *E. coli*, sondern über weitere Mikroorganismen zu verfügen, in denen sich fremdes Erbgut vermehren und analysieren lässt.

Die Weihenstephaner Alternative zu *Escherichia coli* heißt *Thermus thermophilus*, ein Bakterium, das die Hitze liebt und das von den Forschern gerade zu einem neuen Expressionswirt entwickelt wird. Die thermophile Mikrobe wurde in heißen Quellen entdeckt und gedeiht, wie es ihr Name sagt, am besten bei hohen Temperaturen von 85 Grad Celsius. „Mit *Thermus thermophilus* haben wir einen Wirtsorganismus, der völlig anders ist als *E. coli*“, betont Liebl. Auch das Erbgut eines anderen hitzeliebenden Bakteriums – *Spirochaeta thermophila*, ein extrem thermophiler Zelluloseabbauer – wird von den Weihenstephanern in Zusammenarbeit mit Göttinger Genomforschern gerade entschlüsselt. „In einem neuen Forschungsprogramm“, erklärt Liebl, „versuchen wir derzeit, eine Reihe weiterer, zum Teil recht exotischer Organismen zu Expressionswirten weiterzuentwickeln.“

Zu den Resultaten der Metagenomforschung der letzten Jahre zählt die Isolierung zahlreicher Gene für neuartige Enzyme, darunter Amylasen, Chitinasen, Cellulasen, Esterasen und Lipasen, Proteasen, Oxidoreduktasen und Xylanasen. Alle diese Enzyme sind für vielfältige Anwendungen interessant, ob in der Holz verarbeitenden, in der Lebensmittel-, Agrar- und chemisch-pharmazeutischen oder in der Kosmetik-Industrie. „Mein Eindruck ist, dass wir erst am Anfang einer explorierenden Phase stehen“, sagt Wolfgang Liebl. Vieles spricht dafür, dass die Metagenom-Forscher im Reich der Mikroben tatsächlich völlig Neuartiges entdecken und sich die mikrobielle Welt als gewaltige, bislang ungenutzt gebliebene Ressource für mannigfaltige Anwendungen erweisen wird. „Als Wissenschaftler“, kommentiert Wolfgang Liebl die Vorschusslorbeeren mit einem Lächeln, wisse man allerdings nie, „wo man am Ende des Tages stehen wird.“

## Feintuning für Mikroben

**Corynebakterien sind von Natur aus fleißige Aminosäureproduzenten. Bielefelder Genomforscher haben das Erbgut der Kleinstlebewesen entschlüsselt und sie für weitere biotechnologische Anwendungen fit gemacht.**

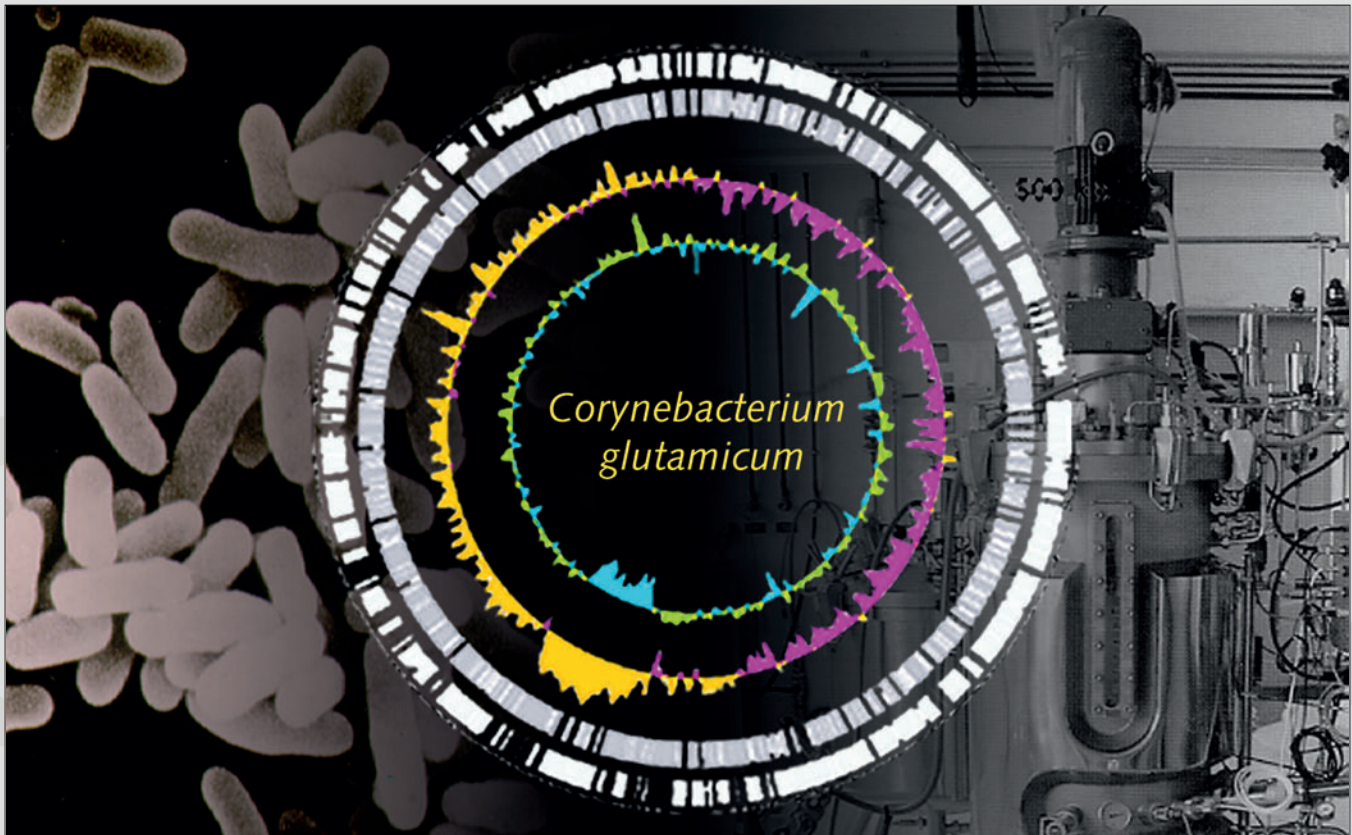
von Claudia Eberhard-Metzger

Der Fotograf einer großen deutschen Zeitung hat Alfred Pühler vor ein mannshohes Modell der DNS gestellt und auf den Auslöser gedrückt, als der Professor für Genetik mit beiden Händen in das Erbmolekül hineinzugreifen scheint. Lächelnd reicht Alfred Pühler das Bild über den Schreibtisch in seinem Arbeitszimmer im „Centrum für Biotechnologie der Universität Bielefeld“ (CeBiTec) und gesteht, dass er die Aufnahme trotz anfänglicher Skepsis mittlerweile für gut gelungen halte. In der Tat könnte man das Foto als eine Art Sinnbild seiner Arbeit verstehen: Alfred Pühler ist einer der Pioniere der Molekularbiologie in Deutschland und hat die Ergebnisse molekularbiologischer Forschung für vielerlei biotechnologische Anwendungen verfügbar gemacht. Ein Höhepunkt seiner über dreißigjährigen wissenschaftlichen Karriere war die Entschlüsselung des Erbguts von *Corynebacterium glutamicum* – ein Bakterium von bereits gegenwärtig großer biotechnologischer Bedeutung, dem möglicherweise eine glanzvolle Zukunft bevorsteht.

Die Geschichte beginnt Mitte der 1950er Jahre in Fernost. In Japan wurden damals wissenschaftliche Programme aufgelegt, die zum Ziel hatten, die Ernährungssituation der einheimischen Bevölkerung zu verbessern. Während ihrer Suche nach Mikroorganismen, die für die Ernährung des Menschen nützliche Aminosäuren herstellen könnten, entdeckten japanische Wissenschaftler in einer Bodenprobe ein bis dahin unbekanntes Bakterium. Sie kultivierten es im Labor und stellten bald darauf fest, dass das Kleinstlebewesen von Natur aus große Mengen an Glutaminsäure, auch Glutamat genannt, herstellt und bereitwillig in das umgebende Kulturmedium ausscheidet. Heute wird Glutamat vor allem im asiatischen Raum mithilfe dieser Bakterien produziert und als Geschmacksverstärker in Lebensmitteln verwendet. Die Produktionsmenge beträgt mehr als zwei Millionen Tonnen pro Jahr.

Alfred Pühler und seine Mitarbeiter erfuhren von der fleißigen Mikrobe in den frühen 1980er Jahren – in Form einer Anfrage der Industrie. Eines Tages, erinnert sich Pühler, hätten Vertreter der Firma Degussa in seinem Labor in Bielefeld gestanden und gefragt, ob er es sich vorstellen könne, gemeinsam mit Degussawissenschaftlern ein Verfahren zu entwickeln, das Corynebakterien für die industrielle Produktion von Aminosäuren einsatzfähig





macht. Und zwar so, dass die Mikroorganismen neben Glutaminsäure ebenso großzügig weitere wichtige Aminosäuren liefern. Der Bedarf an Aminosäuren ist in aller Welt groß: Sie werden verwendet, um die Qualität von Nahrungs- und Futtermitteln zu verbessern, sie sind überlebenswichtige Inhaltsstoffe von Infusionslösungen, sie dienen als Therapeutika, zur Synthese von Süßstoff, zum Herstellen von Brot und sind Bestandteile vieler Kosmetika. „Wir konnten uns das sehr gut vorstellen“, sagt Pühler, der gerade dabei war, den Bielefelder Lehrstuhl für Genetik aufzubauen. „Schließlich hatten wir bereits reichlich Erfahrungen mit einem anderen, ebenfalls Gram-positiven Bakterium, einem sogenannten Streptomyceten, gesammelt.“ Diese Annahme, gesteht er, habe sich im Nachhinein jedoch als voreilig erwiesen: „Nichts von dem, was wir von Streptomyceten kannten, konnten wir auf Corynebakterien übertragen. Wir mussten komplett neu anfangen.“

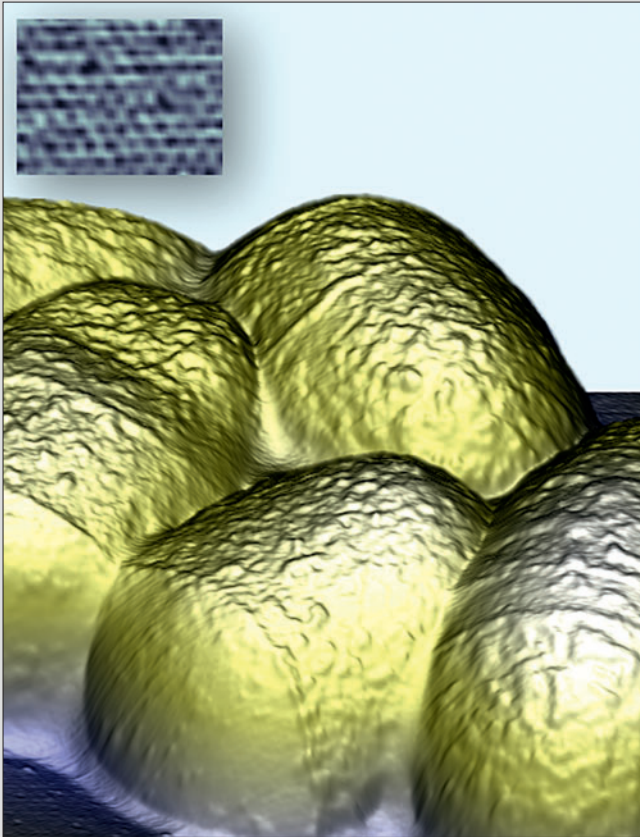
Zunächst galt es, Methoden zu erarbeiten, mit denen sich Corynebakterien genetisch verändern lassen. Dazu werden üblicherweise Plasmide verwendet, ringförmige DNS-Moleküle, die in Bakterien vorkommen und sich grundsätzlich zur Übertragung von Genen eignen. Doch jedes Kleinstlebewesen, das biotechnologisch genutzt werden soll, braucht sein eigenes „Gen-Taxi“, auch die Corynebakterien. Es dauerte einige Zeit, bis die Plasmide konstruiert waren, die sich für einen erfolgreichen Gentransfer bei Corynebakterien eigneten. „Letztendlich haben wir die komplette Gentechnologie für Corynebacterium entwickelt. Uns kam zugute, dass wir seit 1974 bzw. 1975 zu den Gentechnik-Pionieren in Deutschland gehörten“, berichtet Pühler. Das sei eine spannende Zeit gewesen, die – wie es bei Pionieren üblich ist – mit dem Überwinden einiger unerwarteter Hindernisse einherging. Für die gentechnischen Experimente wurden beispielsweise sogenannte

Restriktionsenzyme gebraucht, kleine „Scheren“, mit denen die Gentechniker die Plasmide zunächst aufschneiden, um später ein bestimmtes Gen „einkleben“ zu können. „Die Restriktionsenzyme mussten wir uns aus den USA schicken lassen“, erinnert sich Pühler. „Leider war jede zweite Charge, die bei uns ankam, während des Überfluges aufgetaut und damit unbrauchbar geworden.“

Trotz solcher Hemmnisse im Forscheralltag gelang es, Corynebakterien so zu modifizieren, dass sie zur biotechnologischen Produktion weiterer Aminosäuren, z.B. von Lysin, verwendet werden konnten. Lysin ist eine sowohl für Menschen, als auch für Tiere essentielle Aminosäure, die mit der Nahrung aufgenommen werden muss. Die Hauptmengen an industriell erzeugtem Lysin werden heute dazu genutzt, den Nährwert von Futtermitteln zu steigern, die natürlicherweise nicht genügend Lysin enthalten. Heute gibt es Produktionsstämme von *Corynebacterium glutamicum*, die 150 Gramm Lysin pro Liter Fermentationsbrühe produzieren.

Die besonderen Begabungen des harmlosen Bakteriums aus den Böden Japans führten dazu, dass sich die Wissenschaftler noch intensiver für seine genetischen, biochemischen und physiologischen Eigenschaften zu interessieren begannen. Ein Ziel dabei war, die Biosynthesewege von Aminosäuren im Detail zu verstehen, um deren Herstellung durch das Bakterium besser lenken und Produktionsprozesse optimieren zu können. Zur Feincharakterisierung der Corynebakterien nutzten die Bielefelder Wissenschaftler neue technische Methoden, allen voran ein Verfahren, das ab Ende der 1970er Jahre verfügbar geworden war und das es ermöglichte, die Abfolge der Basen – der „Buchstaben“ des genetischen Codes – im Erbmolekül DNS zu ermitteln. Die Forscher nennen das Feststellen der Basenabfolge „DNS-Sequen-





Rasterkraftelektronenmikroskopische Aufnahme von ganzen Zellen des Aminosäureproduzenten *Corynebacterium glutamicum*.

zierung“ – diese Technik hat die biologischen Wissenschaften revolutioniert und die Genomforschung, heute auch oft „Genomik“ genannt, eingeleitet.

Das erste vollständige Erbgut, das mit dem neuen Verfahren sequenziert wurde, war noch sehr klein und entstammte dem Bakteriophagen  $\Phi$ X174, ein Virus, das Bakterien infiziert. Als Alfred Pühler von der Arbeit des amerikanischen Wissenschaftlers Frederick Sanger im Jahr 1977 in der Fachzeitschrift „Nature“ las, sei er „geradezu elektrisiert“ gewesen. Schon damals habe er davon geträumt, Genome ganzer Organismen zu entziffern. „Mir war klar, dass man in diese Richtung gehen muss, um z.B. den Lifestyle von Bakterien wirklich zu verstehen und aus dieser Kenntnis biotechnologischen Nutzen ziehen zu können.“

Der Traum des Forschers ließ sich aber nicht postwendend realisieren. Als im Jahr 1995 die erste vollständige Genomsequenz eines Bakteriums, *Haemophilus influenzae*, veröffentlicht wurde, „haben wir begonnen, unseren Kooperationspartner Degussa für das Genomprojekt zu interessieren“, erinnert sich Pühler. Seinerzeit habe es sich dabei um ein außerordentlich kostenintensives Vorhaben gehandelt, das ohne industrielle Unterstützung nicht denkbar gewesen sei.

Die Bielefelder erhielten die Zustimmung ihres industriellen Partners und starteten mit den Sequenzierarbeiten im Jahr 1999. Zwei Jahre später hatten sie die Reihenfolge von drei Millionen Basenpaaren, aus denen das Erbgut der Bakterien besteht, bestimmt. „Mit den modernen technischen Möglichkeiten wäre das heutzutage eine Aktion von weniger als einer Woche“, erklärt Pühler. Die erfolgreiche Entzifferung des Erbguts der Corynebakterien wurde vom industriellen Partner zunächst auf der Patente-

bene benutzt. Erst im Jahr 2003 konnten die Bielefelder Forscher ihren Erfolg dann im „Journal of Biotechnology“ publizieren: Es war durchgesickert, dass japanische Forscher die Erbsubstanz des Bakteriums ebenfalls entziffert hatten und die Sequenz im Internet frei zugänglich machen wollten. Zwischenzeitlich hatten Pühler und seine Mitarbeiter in der Abfolge der Basen des Erbmo- leküls auch die informationstragenden Abschnitte – die Gene – bestimmt und den meisten der insgesamt 3002 Genen eine Funk- tion zugewiesen. In der Fachsprache der Genomforscher wird die Bestimmung dessen, was die Gene eigentlich tun, „Annotation“ genannt. „Erst wenn man die Annotation kennt“, betont Pühler, „kennt man auch die Eigenschaften eines Bakteriums. Man weiß, wie es lebt, wie es sich ernährt – und mit welchen Stoffwechsel- wegen es Aminosäuren bildet.“ Mit der Kenntnis des gesamten Erbguts (des Genoms) sowie dem Wissen um die Funktion und das Zusammenspiel der Gene wird es möglich, biotechnologische Produktionsprozesse so zu optimieren, dass die bestmögliche Ausbeute erzielt werden kann. „Man muss sein Arbeitstier schon sehr gut kennen, um genau zu wissen, wie man es lenken und zu was man es gebrauchen kann“, erklärt Pühler.

Pühlers langjähriger Mitarbeiter Jörn Kalinowski wagt der- weil einen Blick in die Zukunft, die *Corynebacterium glutamicum* beschert sein könnte. Möglicherweise, sagt er, könne man die Bakterien zu universellen Produktionsplattformen weiterent- wickeln, zellulären Miniaturfabriken, in die bausteinartig, je nach Bedarf, die Gene für bestimmte Stoffwechselwege eingebracht werden, die dann zum gewünschten Produkt führen. Denkbar ist es auch, Corynebakterien genetisch so zu verändern, dass sie anspruchslos auf Abfallstoffen wie Melasse oder gar Holzspänen gedeihen und dennoch wertvolle Aminosäuren liefern. Und viel- leicht, meint Jörn Kalinowski, könnten die Corynebakterien eines Tages sogar dem bisherigen Lieblingstierchen der Biotechnolo- gen, dem Darmbakterium *Escherichia coli*, Konkurrenz machen. Mit Corynebakterien könnten beispielsweise Produkte herge- stellt, für die *Escherichia coli* ungeeignet ist.

In der Gegenwart freuen sich die Bielefelder Forscher über unverhofftes Lob, das ihnen die Zeitschrift „Laborjournal“ zuteil werden ließ. In ihrer Publikationsanalyse im Bereich Mikrobiolo- gie der Jahre 2003 bis 2006 verzeichnet sie unter den ersten 40 der „meistzitierten Köpfe“ sechs Wissenschaftler aus dem Bielefelder Zentrum für Biotechnologie, darunter Jörn Kalinowski auf Platz 15. Alfred Pühler belegt Platz 1 der Rangliste. „Ich war baff, gesteht der mittlerweile 69-jährige Biologe und Genomforscher, der sich im Jahr 2008 aus dem aktiven universitären Dienst verabschiedet hat, als Senior Research Professor jedoch nach wie vor das Cen- trum für Biotechnologie der Universität Bielefeld (CeBiTec) leitet: „Da oben“, sagt Pühler, „hätte ich mich nie gesehen.“

# Profil eines Serientäters

Mit den modernen Methoden der Genomforschung konnten Berliner Wissenschaftler das Tuberkulosebakterium charakterisieren und anhand seines Profils aufzeigen, wo der gefährliche Erreger am verletzlichsten ist.

von Claudia Eberhard-Metzger

Stefan Kaufmann und seine Mitarbeiter forschen auf traditionsreichem Terrain: Unweit ihrer Labors im Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, einem eleganten Neubau auf dem Gelände der altherwürdigen Charité in Berlin, erkannte Robert Koch, dass ein Bakterium die wohl hartnäckigste Geißel der Menschheit, die Tuberkulose, verursacht. Eine Gedenktafel an der Front des Gebäudes mit der Nummer 57 in der Berliner Luisenstraße erinnert an die wissenschaftliche Sensation im „Jahrhundert der Schwindsucht“. Koch war es gelungen, die unsichtbaren Keime so mit Farbstoffen zu imprägnieren, dass sie unter den Mikroskop „ganz außerordentlich deutlich erscheinen“, wie er Carl Zeiss im Jahr 1876 mitteilte. Mit seiner Färbemethode, gab Koch während seines berühmten Vortrages am 24. März 1882 in Berlin einer staunenden wissenschaftlichen Öffentlichkeit bekannt, habe er „den vollen Beweis für die parasitische Natur einer menschlichen Infektionskrankheit – und zwar der wichtigsten von allen –“ erbringen können.

Mehr als 125 Jahre später hat sich an Kochs Urteil zum Rang der Tuberkulose unter den Plagen dieser Welt nur eines geändert: Es ist noch schlimmer gekommen. Die „Königin der Seuchen“ fordert heute mehr Opfer als jemals zuvor in ihrer Jahrtausende alten Geschichte. Aus Afrika und Asien, neuerdings auch aus den Ländern der ehemaligen Sowjetunion stammen die meisten der jährlich rund zwei Millionen Tuberkuloseopfer. Rund zwei Milliarden Menschen sind mit dem heim-

tückischen Keim infiziert – das ist jeder dritte Mensch auf der Erde. Armut, schlechte Lebensbedingungen, ungenügende Ernährung oder weitere Erkrankungen lassen die Tuberkulose ausbrechen und begünstigen, dass sie sich weiter ausbreiten kann. Die Weltgesundheitsorganisation spricht von einem „globalen Notstand“,

mit ebenso deutlichen Worten beschreibt Stefan Kaufmann, Direktor des Berliner Max-Planck-Instituts für Infektionsbiologie, die Gründe für das Tuberkulose-Debakel: „Mangelnde Forschung aufgrund von Ignoranz“.

In den reichen Nationen, in denen die Menschen aufgrund des hohen Lebensstandards von der Tuberkulose zunehmend verschont geblieben sind, habe man schlichtweg vergessen, dass es andere Länder gibt, in denen die Seuche nach wie vor wütet. „Die Erforschung der Tuberkulose“, sagt Kaufmann, „kam aufgrund eines falschen Sicherheitsgefühls in den 1980er und 1990er Jahren praktisch vollständig zum Erliegen.“ Das erklärt, warum in den Entwicklungsländern nach wie vor die von Robert Koch vor über 125 Jahren entwickelte Färbemethode zur Diagnose verwendet wird, warum es seit 1921 keinen besser wirksamen Impfstoff gibt und warum in den letzten 30 Jahren keine neuen Medikamente gegen die Tuberkulose entwickelt wurden. Die „eklatanten Versäumnisse“ in der Vergangenheit, ergänzt Kaufmann, hätten dem Erreger darüber hinaus genügend Zeit verschafft, um Strategien zu entwickeln, wie er den herkömmlichen Medikamen-



Robert Koch bei der Arbeit im Hygienischen Institut. Zeichnung von Curt Stoeving in „Gartenlaube“ 1891. Abbildung freundlicherweise von Stefan H.E. Kaufmann zur Verfügung gestellt.



Erste Seite der Publikation von Robert Koch über seine Impfstoffversuche zum Schutz vor Tuberkulose. Dieser erwies sich zwar später als wirkungslos und konnte nicht gegen eine Lungentuberkulose schützen, wird aber heute noch in Form des „Tuberkulintests“ als Diagnostikum verwendet. Abbildung freundlicherweise von Stefan H.E. Kaufmann zur Verfügung gestellt.



ten entkommen kann: 50 Millionen Menschen, schätzt die Weltgesundheitsorganisation, sind derzeit mit „multiresistenten“ Tuberkelbazillen infiziert, die gängigen Antibiotika widerstehen. Aus über 50 Ländern wurden der WHO zwischenzeitlich „extensiv-resistente“ Tuberkuloseerreger gemeldet: Für diese extrem unempfindlichen Keime gibt es praktisch überhaupt keine Behandlungsmöglichkeiten mehr.

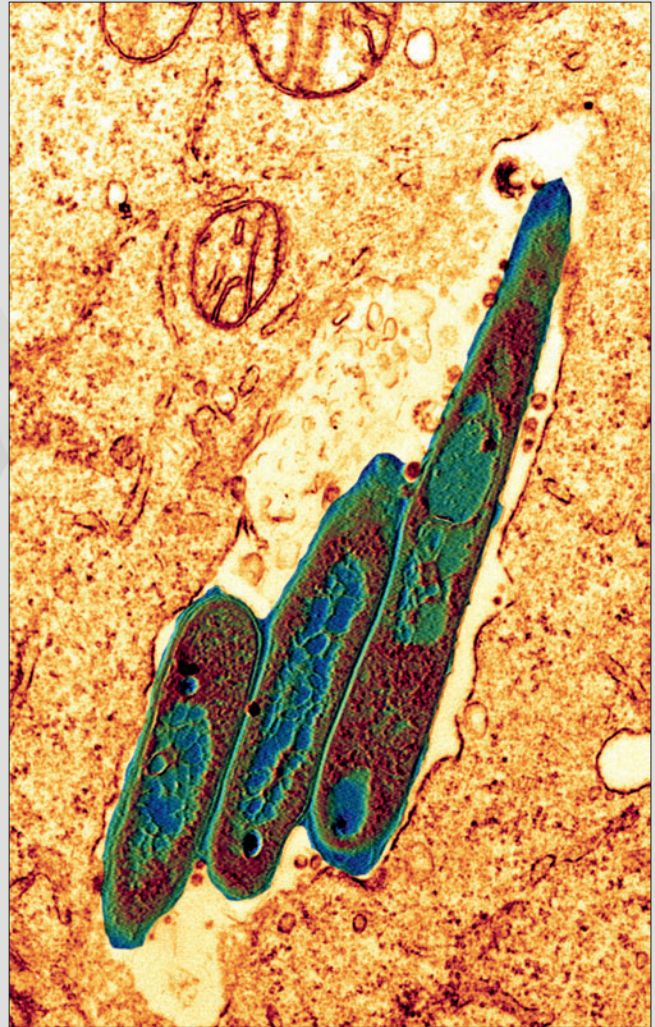
„Was wir brauchen, sind neue Diagnosemethoden, neue Medikamente und einen effizienteren Impfstoff“, fordert Kaufmann und betont, dass man es sich schon längst nicht mehr leisten könne, weiterhin zu zögern: Die unheilvolle Allianz, die das Tuberkulose-Bakterium zwischenzeitlich mit HIV, dem Erreger der Immunschwächekrankheit Aids, eingegangen ist, habe die Situation unerträglich verschärft.

Die moderne molekularbiologische Forschung hat die Chance eröffnet, stumpf gewordene Waffen zu schärfen und neue Strategien gegen die Tuberkulose zu entwickeln. Stefan Kaufmann und seine Mitarbeiter haben es sich zum Ziel gesetzt, einen besseren Impfstoff zu entwickeln. Er soll langfristig und sicher vor Tuberkulose schützen. Das ist ein ehrgeiziges Ziel. Doch es liegt keineswegs in utopisch weiter Ferne: Ein Impfstoffkandidat der Berliner Forscher hat bereits die erste Phase der klinischen Prüfung durchlaufen, in der er seine Sicherheit und Immunogenität bewiesen hat. Ob die Vakzine tatsächlich hält, was sie verspricht, wird sich in rund zehn Jahren zeigen. Dann hat der Kandidat voraussichtlich alle drei klinischen Prüfungen hinter sich gebracht und eine Zulassung als Impfstoff zur Anwendung am Menschen kann bei den Behörden beantragt werden.

Der Ausgangspunkt der Forschungsarbeiten der Berliner Wissenschaftler am neuen Impfstoff war eine Frage, die über 80 Jahre lang nicht gestellt worden ist: Warum eigentlich wirkt der bereits seit dem Jahr 1921 verfügbare BCG-Impfstoff gegen die Tuberkulose nicht so, wie er wirken soll?

Das Kürzel „BCG“ steht für den Impfstamm der beiden französischen Forscher Albert Calmette und Camille Guérin. Mit ihm lassen sich zwar die schlimmsten Formen der Tuberkulose bei Kleinkindern verhindern, nicht aber die weitaus häufigste Krankheitsform, die Lungentuberkulose der Erwachsenen. „Der BCG-Impfstoff vermittelt sehr wohl einen Schutz“, hält Kaufmann fest: „Der Effekt reicht aber nicht aus, um ein Leben lang vor Tuberkulose zu bewahren.“

Während der immunologischen Untersuchungen zeigte sich, dass die Impfbakterien zwar von den Fresszellen des Immunsystems aufgenommen werden – eine erste, erfolgreich abgeschlossene Etappe auf dem Weg zu Immunität. Die Erreger überleben jedoch – wohlverwahrt in Bläschen im Innern der Fresszellen und geschützt vor den Angriffen verdauender Enzyme und schädigender Moleküle. So kommt es, dass die Fresszellen ihre bakterielle Beute nicht wie üblich zerlegen und Bruchstücke des Keims auf ihrer Oberfläche präsentieren können. Diese Zurschaustellung aber ist notwendig, um auch die zweite Verteidigungslinie der körpereigenen Abwehr auf die Eindringlinge aufmerksam zu machen. Die Konsequenz: Die Reaktion des Immunsystems bleibt unvollständig, weil die Impfbakterien für den größten Teil der körpereigenen Abwehrstrategien schlichtweg unsichtbar bleiben. Deshalb wird keine langfristige Immunität erreicht. „Wir haben in den Impfbakterien ein Gen integriert, das ihnen hilft, sich aus den Bläschen im Innern der Fresszellen zu befreien“, er-



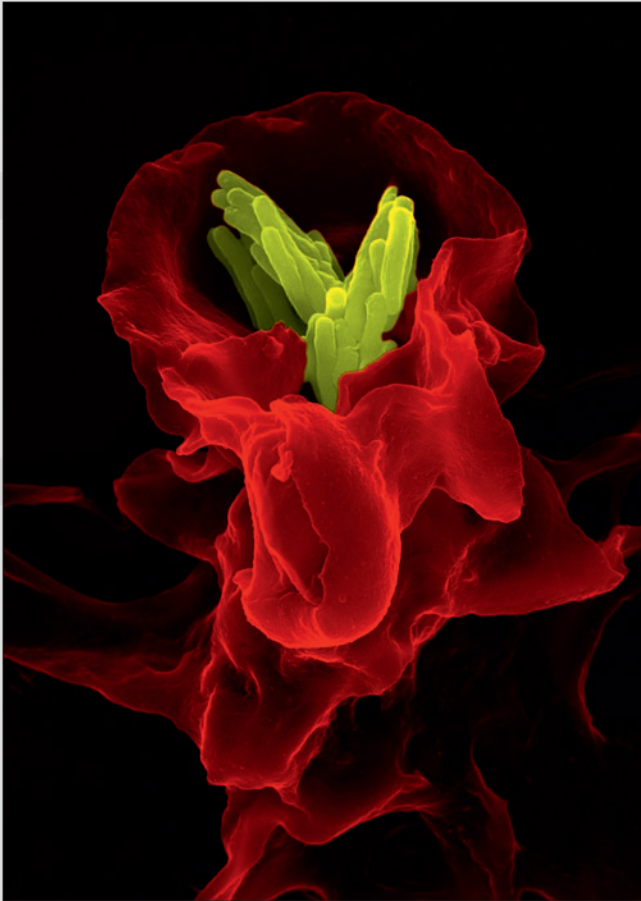
Kolorierte transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme von dem Impfstamm *M. tuberculosis* BCG (blaugrün) im Phagosom (braun) einer Wirtszelle.

© Dr. Volker Brinkmann, MPIIB.

läutert Kaufmann. Auf diese Weise sollen die Akteure der körpereigenen Abwehr vollzählig auf den Plan gerufen werden.

„Um den Ausbruch der Krankheit über lange Zeit hinweg zu verhindern“, wagt Kaufmann einen Blick in die Zukunft, „müssen möglicherweise verschiedene Impftypen miteinander kombiniert werden.“ Noch entschiedener könnte ein Impfstoff wirken, der es den Tuberkelbazillen verwehrt, überhaupt in den Körper einzutreten oder der vermittelt, dass sie unmittelbar darauf abgetötet werden. Zur Konstruktion eines derartigen Impfstoffs reichern die Berliner Forscher die Impfbakterien mit Genen an, nach deren Anleitungen bestimmte Botenstoffe produziert werden. Diese sollen Immunzellen anlocken und in Alarmbereitschaft versetzen. Infizieren die „echten“ Bakterien den Körper, können die Abwehrzellen sofort zuschlagen. Eine zweite Möglichkeit ist, Gene, von denen bekannt ist, dass sie die Immunantwort abschwächen, aus dem Erbgut der Impfbakterien zu entfernen. Und noch eine dritte Impfstoff-Innovation steht auf dem Programm der Forscher: Impfbakterien, die gerade so lange im Körper verbleiben, bis der Organismus eine umfassende Immunantwort aufgebaut hat – und danach absterben. Das Ergebnis wäre ein besonders sicherer Impfstoff mit begrenzter Überlebensdauer aber lang anhaltendem Effekt.





*Das menschliche Immunsystem in Aktion* Kolorierte rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Tuberkulosebakterien (gelb), welche von einem weißen Blutkörperchen (rot) umschlossen, ins Innere gezogen und dort unschädlich gemacht werden. © Dr. Volker Brinkmann, MPIIB.

Ein „therapeutischer Impfstoff“ schließlich könnte Menschen, die das Tuberkelbakterium in sich tragen, aber noch nicht erkrankt sind, von ihrer latenten Krankheitsgefahr befreien. Auch dieses Ziel könnte mit genetisch veränderten Impfbakterien erreicht werden. Man kann sie beispielsweise mit zusätzlichen Genen bestücken, die den Bauplan für verräterische Proteine tragen: Sie sind für Tuberkulosebakterien typisch, die im Körper der Infizierten „schlafen“. Von den entsprechend präparierten Impfbakterien alarmiert, könnten die Zellen des Immunsystems in die Lage versetzt werden, die Tuberkelbazillen an diesen Proteinen zu erkennen und sie „im Schlaf“ zu zerstören.

Weitere interessante Ansätze für bessere Impfstoffe und neue Medikamente hat die Entschlüsselung des Erbguts des Tuberkuloseerregers erbracht. Es zeigte sich beispielsweise, dass das circa 4000 Gene umfassende Erbgut des Bakteriums längst nicht so stabil und unveränderlich ist, wie von den Wissenschaftlern bislang angenommen worden war. „Derzeit sind sieben verschiedene Genotypen des Bakteriums bekannt“, sagt Kaufmann. Die in Europa kursierenden Erregerstämme, haben die Genomforscher ermittelt, sind sehr viel älter und „harmloser“ als die erst in jüngerer Zeit im ostasiatischen Raum entstandenen Varianten, die derzeit dabei sind, sich weltweit auszubreiten. „Offenbar haben die ostasiatischen Genotypen bestimmte Erbanlagen verändert“, erklärt Kaufmann: „Und genau das scheint sie so gefährlich zu machen.“

Auch die Analyse, welche Gene des Erbguts in welchem Aktivitätszustand des Erregers an- oder abgeschaltet sind, weist die Forscher auf molekulare Ansatzpunkte für neue Medikamente hin. Die Berliner Forscher haben kürzlich ein Gen entdeckt (lipB), ohne das die Bakterien im menschlichen Körper nicht überleben können. Das Produkt dieses Gens – das lipB-Protein – wurde zwischenzeitlich von Wissenschaftlern des EMBL (European Molecular Biology Laboratory) in Hamburg kristallisiert. Damit ist die Voraussetzung gegeben, um systematisch nach Wirkstoffen zu suchen, die an diesem Protein ansetzen und es daran hindern, weiterhin Überlebenshilfe für die Bakterien zu leisten.

Die Interaktion des Erregers mit seinem Wirt, dem Menschen, und die „Anpassungen“ des menschlichen Körpers an seinen hartnäckigen Begleiter stehen ebenfalls im Focus der Wissenschaftler. Im menschlichen Erbgut haben die Genomforscher veränderte (mutierte) Gene entdeckt, die anfällig machen für Infektionen mit bestimmten Typen der Tuberkulosebakterien. Sie erhöhen zudem die Wahrscheinlichkeit, dass die Krankheit ausbricht. Besonders verdächtig ist eine Mutation des Gens für den sogenannten TLR2-Rezeptor. Dabei handelt es sich um ein Protein, das wie eine Antenne auf der Oberfläche bestimmter Zellen des Immunsystems sitzt. Wenn dieser Rezeptor nicht richtig funktioniert, werden körperfremde Eindringlinge weniger gut erkannt, und Signale, welche die Immunzelle zur Aktivierung braucht, nicht in ihr Inneres weitergeleitet.

Eine bessere Kenntnis der intensiven und langen Beziehung, die das Bakterium mit seinem Wirt führt, lässt sich auch für diagnostische Zwecke nutzen. Mit „Biosignaturen“ – Ensembles charakteristischer Proteine, die auf den Aktivitätszustand des Infizierten hinweisen – ließe sich beispielsweise eine aktive Tuberkulose frühzeitig diagnostizieren. „Um solche Signaturen zu finden, bestimmen wir derzeit die Genexpression menschlicher Immunzellen“, erklärt Kaufmann. Diese Untersuchungen werden zeigen, welche Gene der Immunzellen während des Schlaf- oder des Wachzustandes der Erreger aktiv sind. „In Vorversuchen konnten wir zeigen, dass der Nachweis einer Handvoll unterschiedlich aktiver Gene im menschlichen Erbgut ausreicht, um zwischen latent Infizierten und Patienten mit aktiver Tuberkulose zu unterscheiden“, sagt Kaufmann. Die Studien zur Genexpression werden von sogenannten Metabolom-Studien ergänzt. „Wir analysieren dazu Hunderte von kleinen Molekülen im Blutserum“, erläutert Kaufmann. Das lässt besser verstehen, was auf biochemischer Ebene im Körper geschieht, wenn der Erreger unter Kontrolle ist und was sich verändert, wenn er in die aktive Krankheitsphase übergeht.

Das Ergebnis dieser Arbeiten könnte beispielsweise ein Bluttest sein, der verlässlich anzeigt, ob und wann eine latente Infektion in eine aktive Tuberkulose umzuschlagen droht. Noch einfacher wäre es, die entsprechenden Moleküle in der Atemluft zu bestimmen. Eine frühe Diagnose mit Biosignaturen würde eine rasche Behandlung ermöglichen und maßgeblich dazu beitragen, der weiteren Verbreitung des hartnäckigen Keimes Einhalt zu gebieten. Es sei noch ein weiter Weg, mahnt Kaufmann, bis die Forscher der Tuberkulose ebenbürtig gegenüber treten könnten. „Aber die Zukunft“, zitiert Stefan Kaufmann Gandhi, „hängt immer davon ab, was wir in der Gegenwart tun.“

## sequenziert

# Der Neandertaler in uns

### Analyse des Neandertaler-Genoms offenbart Vermischung von Mensch und Neandertaler

Es ist eine bisher einmalige wissenschaftliche Leistung: Fast zehn Jahre nach Entschlüsselung des Genoms des Homo sapiens präsentieren Forscher nun erstmals die Gensequenz eines ausgestorbenen Hominiden, der zudem der engste ausgestorbene Verwandte des Menschen ist. Das Forscherteam um Svante Pääbo vom Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie benötigte insgesamt vier Jahre, um das Genom des Neandertalers zu entschlüsseln. „Der Vergleich dieser beiden Gensequenzen gibt uns die Möglichkeit zu erfahren, wo wir uns in unserem Genom von unseren nächsten Verwandten unterscheiden“, sagt Svante Pääbo.

Die Version der Neandertaler-Sequenz basiert auf der Analyse von mehr als einer Milliarde DNA-Fragmente aus mehreren Neandertaler-Knochen aus Kroatien, Spanien, Russland und dem Neandertal in Deutschland. Unter den DNA-Fragmenten haben die Leipziger Forscher diejenigen identifiziert, die aus dem Neandertaler-Genom stammen und zusammen mehr als sechzig Prozent des Gesamtgenoms abdecken.

Ein erster Vergleich der beiden Sequenzen förderte bereits erste aufregende Entdeckungen zutage. Anders als von vielen Forschern vermutet, haben sich Neandertaler und der frühe moderne Mensch offensichtlich vermischt. Im Genom einiger heute lebender Menschen stammen nach Berechnungen der Forscher ein bis vier Prozent der DNA vom Neandertaler. „Diejenigen von uns, die außerhalb Afrikas leben, tragen ein kleines bis-

schen Neandertaler in sich“, sagt Svante Pääbo. Bei vorangegangenen Untersuchungen der DNA von Mitochondrien der Neandertaler hatte man für eine Vermischung keine Hinweise gefunden.

Für die Analyse sequenzierten die Forscher zusätzlich fünf menschliche Genome europäischer, asiatischer und afrikanischer Abstammung und verglichen diese mit dem Neandertaler-Genom. Die Überraschung: Der Neandertaler hat ein wenig mehr genetische Gemeinsamkeiten mit den Menschen außerhalb Afrikas als mit den Afrikanern. Zugleich ähnelt das Neandertaler-Genom der Sequenz von Europäern im gleichen Ausmaß wie der von Ostasiaten. Das verwundert, denn bis heute wurden keine Überreste von Neandertalern in Ostasien gefunden. Sie lebten in Europa und Westasien.

Die Forscher haben aber eine einleuchtende Erklärung für ihre Ergebnisse. Svante Pääbo: „Neandertaler haben sich wahrscheinlich mit frühen modernen Menschen vermischt bevor Homo sapiens sich in Europa und Asien in verschiedene Gruppen aufspaltete.“ Dies war in einem Zeitraum zwischen 100.000 bis 50.000 Jahren im Mittleren Osten möglich, noch bevor die menschliche Population sich über Eurasien ausbreitete. Aus archäologischen Funden weiß man, dass damals Neandertaler und Menschen dieselbe Region bewohnten.

Abgesehen von der Frage, ob Neandertaler und Homo sapiens sich vermischt haben, gilt das Hauptinteresse der Forscher Genbereichen, die den Menschen von seinem nächsten Verwandten unterscheiden und ihm vielleicht Vorteile im Laufe der Evolution einbrachten.

Die Wissenschaftler um Pääbo haben bereits einige Regionen entdeckt, in denen sie Gene ausfindig machten, die möglicherweise eine wichtige Rolle in der menschlichen Evolution spielten. So fanden sie Gene, die mit kognitiven Funktionen, mit dem Stoffwechsel und mit der Entwicklung von Schädel, Schlüsselbein und Brustkorb zusammenhängen. Doch erst genauere Analysen werden Rückschlüsse über den tatsächlichen Einfluss dieser Gene zulassen. Den Großteil der DNA für ihre Untersuchung gewann das Forschungsteam aus insgesamt 400 Milligramm Knochenpulver aus Knochen dreier weiblicher Neander-



Svante Pääbo mit einem rekonstruierten Neandertalerschädel  
(Foto: © Frank Vinken).



Bohren am Knochenfragment: Das Forscherteam benötigte insgesamt nur 400 Milligramm Knochenpulver für die Analyse (Foto: © Frank Vinken).



Marco de la Rasilla und Svante Pääbo in der El Sidron Höhle in Asturias, Spanien (Foto: © El Sidron Research Team).

taler, die in einer Höhle in Kroatien ausgegraben wurden und dort vor mehr als 38.000 Jahren lebten.

Das Genom einer vor Zehntausenden von Jahren ausgestorbenen Art zu sequenzieren ist eine ganz besondere Herausforderung, denn die DNA ist im Laufe der Zeit zu winzigen Fragmenten zerfallen und zum Teil chemisch verändert. Hinzu kommt das Problem der Verunreinigung. „Mehr als 95 Prozent der DNA in einer Probe stammen von Bakterien und Mikroorganismen, die den Neandertaler nach seinem Tod besiedelten“, sagt Svante Pääbo. Auch menschliche DNA, die bei der Ausgrabung oder im Labor in die Probe gelangt, verfälscht die Ergebnisse. Pääbo und sein Team in Leipzig setzen verschiedene, zum Teil völlig neu entwickelte Techniken ein, um die zu sequenzierende DNA von Kontaminationen zu befreien. Sie bearbeiten die Proben in Reinräumen und markieren jedes Sequenzstück eines Neandertalers mit einem kurzen Stück DNA als Etikett, um es von menschlicher DNA unterscheiden zu können.

Die technischen Herausforderungen haben die Forscher inzwischen im Griff. Jetzt schauen sie optimistisch in die Zukunft: „Wir werden auch die verbleibende Sequenz des Neandertalers entschlüsseln und noch viel mehr über uns und unseren nächsten Verwandten erfahren“, sagt Svante Pääbo.

**Originalpublikation:** Green, RE et al. (2010) A draft sequence and preliminary analysis of the Neandertal genome. *Science*, 7 May 2010; Vol. 328, no. 5979, pp. 710 – 722. DOI: 10.1126/science.1188021

## Was macht das Mammakarzinom so böse?



**Brustkrebs ist keine einheitliche Erkrankung, sondern jede Patientin hat einen individuellen Krankheitsverlauf. Diesen Verlauf möglichst genau vorherzusagen und dadurch eine individuell auf die Patientin zugeschnittene Behandlung zu ermöglichen, ist das Ziel der Innovationsallianz Brustkrebssignaturen.**

Marcus Schmidt, Mathias Gehrman, Wiebke Schormann, Jan G. Hengstler

Das Mammakarzinom (Brustkrebs) ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Jede achte Frau erkrankt daran. Auch heute sterben noch etwa 30% der Patientinnen. Mit der Diagnose stellt sich die Frage nach der bestmöglichen Behandlung. Unstrittig ist, dass zunächst der Tumor chirurgisch entfernt werden muss. Doch was danach? Meist wird eine Chemotherapie durchgeführt. Dies ist keine einfache Entscheidung, denn von den Patientinnen, welche bei der Operation noch keine Lymphknotenmetastasen hatten, bekommen nur etwa ein Drittel in Zukunft Metastasen oder Lokalrezidive (Brustkrebsrückfälle), wenn auf eine postoperative medikamentöse Therapie verzichtet wurde. Nur diese Patientinnen können von einer Chemotherapie profitieren. Alle anderen sind im Prinzip bereits durch die Operation geheilt. In diesem Fall stellt die Chemotherapie nur eine Belastung dar. Dies verdeutlicht, wie wichtig es wäre, zum Zeitpunkt der Diagnose oder Operation vorhersagen zu können, ob die Patientin geheilt oder ob eine Chemotherapie nötig ist. Dies ist trotz vieler Bemühungen heute noch nicht mit ausreichender Sicherheit möglich. Eine zweite wichtige Frage ist, welche Krebsmedikamente bei einer individuellen Patientin am besten wirken, wenn eine Chemotherapie nötig ist. Denn bekanntlich gibt es große Unterschiede wie einzelne Tumore auf dasselbe Medikament ansprechen.

### Neue Möglichkeiten durch genomweite Expressionsanalysen

Gene Array Analysen haben die Möglichkeit gebracht, die Expression aller Gene im Tumorgewebe in einer einzigen Messung erfassen zu können. Dies hat auch die Brustkrebsforschung erheblich vorangebracht. Zum Beispiel haben Gene Array Studien mehrerer Arbeitsgruppen gezeigt, dass Brustkrebs keine einheitliche Erkrankung darstellt, sondern anhand der Genexpression in unterschiedliche Typen eingeteilt werden kann, die man z. B. als „basal-like“, „normal-like“, „ERBB2-like“, „luminal A“ und „luminal B“ bezeichnet. Genexpressionsanalysen werden bereits in bestimm-



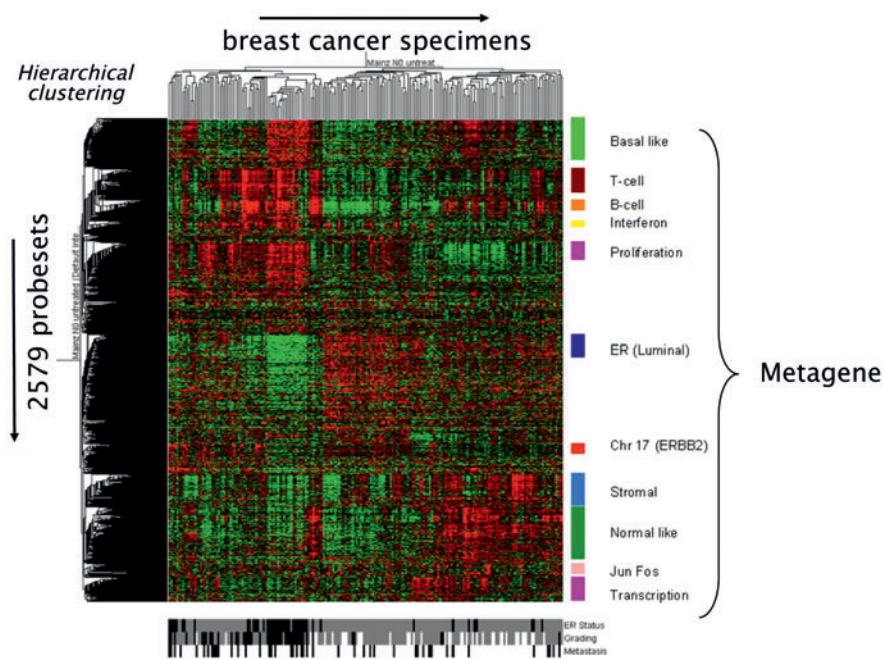


Abb. 1: Identifikation von biologischen Motiven („Metagene“) durch hierarchisches Clustern. Die Clusteranalyse wurde an genomweiten Expressionsdaten aus 200 Mammakarzinomen durchgeführt. In der Vertikalen sind die einzelnen Tumore dargestellt. In der Horizontalen wurden Gene mit ähnlichen Expressionsmustern zusammengefasst. Auf diese Weise werden „Gencluster“ identifiziert, welche biologische Motive wie „Proliferation“ oder „B-Zellen“ repräsentieren (aus: Schmidt et al., 2008;2009).

ten Situationen in der Klinik durchgeführt. Eine Schwierigkeit bei vielen bisher durchgeführten Gene Array Studien bestand darin, dass die Untersuchungen meist an Patientinnen durchgeführt wurden, die eine Chemotherapie erhalten haben. Daher ist es schwer, auseinander zu halten, ob die identifizierten Gene eine Aussage über den Spontanverlauf des Tumors oder das Ansprechen auf die Chemotherapie ermöglichen. Da unser Ziel darin besteht, Chemosensitivität und Spontanprognose separat zu bestimmen, haben wir zunächst Patientinnen untersucht, die nur operiert wurden, aber keine Chemotherapie erhalten haben.

### Drei „Genexpressions-Achsen“ helfen bei der Orientierung

Die größte Schwierigkeit bei der Durchführung von prognostischen Studien besteht zunächst im Zusammenstellen geeigneter Patientengruppen. Aus unserer Sammlung tiefgefrorener Mammakarzinome in Mainz konnten wir 200 Patientinnen identifizieren, die alle keinen Lymphknotenbefall aufwiesen und weder Chemotherapie noch Antihormontherapie erhalten hatten. Nach der Durchführung genomweiter Expressionsanalysen erfolgt zunächst eine Standardauswertung, die „Clusteranalyse“ (Abb. 1). Dieses Verfahren ordnet Gene

so an, dass zwischen unterschiedlichen Patientinnen ähnlich exprimierte Gene zusammengelegt werden. Der praktische Nutzen dieses Verfahrens besteht darin, dass die zusammengelegten Gene oder „Cluster“ meist zu biologisch nachvollziehbaren Motiven gehören. Solche Motive können charakteristisch für bestimmte Zelltypen sein, z. B. B- oder T-Zellen, also Immunzellen, die in den Tumor einwandern können. Oder es handelt sich um Gene, welche einen bestimmten biologischen Prozess anzeigen, z. B. ob Tumorzellen proliferieren. Solche Gene, die zu einem bestimmten biologischen Motiv gehören, kann man zu einem normalisierten Mittelwert („Metagen“) zusammenfassen und somit seine Bedeutung für die Zukunft der Patientinnen untersuchen. Hierfür ist das Verfahren der Hauptkomponentenanalyse hilfreich. Bei diesem Verfahren bekommt jede Patientin, in Abb. 2 dargestellt durch einen Punkt, aufgrund ihrer Genexpressionsmuster eine Position in einem virtuellen Raum zugeteilt. Durch Farbkodierungen können nun zusätzliche Informationen eingeblendet werden, z. B. die Zeit bis zu einer Metastase (Abb. 2A). So wird deutlich, dass Patientinnen mit besonders schlechter Prognose

unten rechts zu finden sind (blaue Punkte in Abb. 2A). In einem nächsten Schritt kann nun dargestellt werden, in welchem Verhältnis diese Patientinnen mit schlechter Prognose zu den in Abb. 1 identifizierten „Metagenen“ stehen. Bei dieser Darstellungsform bleiben die Punkte (entsprechend den Patientinnen) dieselben,

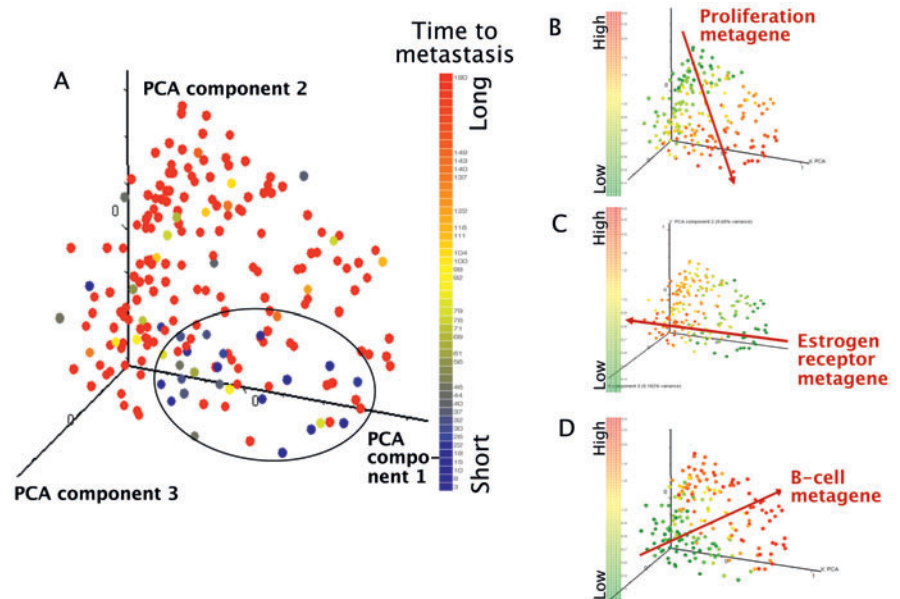


Abb. 2: Drei grundlegende Metagene in Relation zur Prognose. Bei der dargestellten Hauptkomponentenanalyse wird jede Patientin durch einen Punkt repräsentiert. (A) Zeit bis zur Metastase (blau: besonders kurze Zeit), Expression des Proliferations- (B), Östrogenrezeptor- (C) und B-Zell-Metagens (D) (aus: Schmidt et al., 2008).

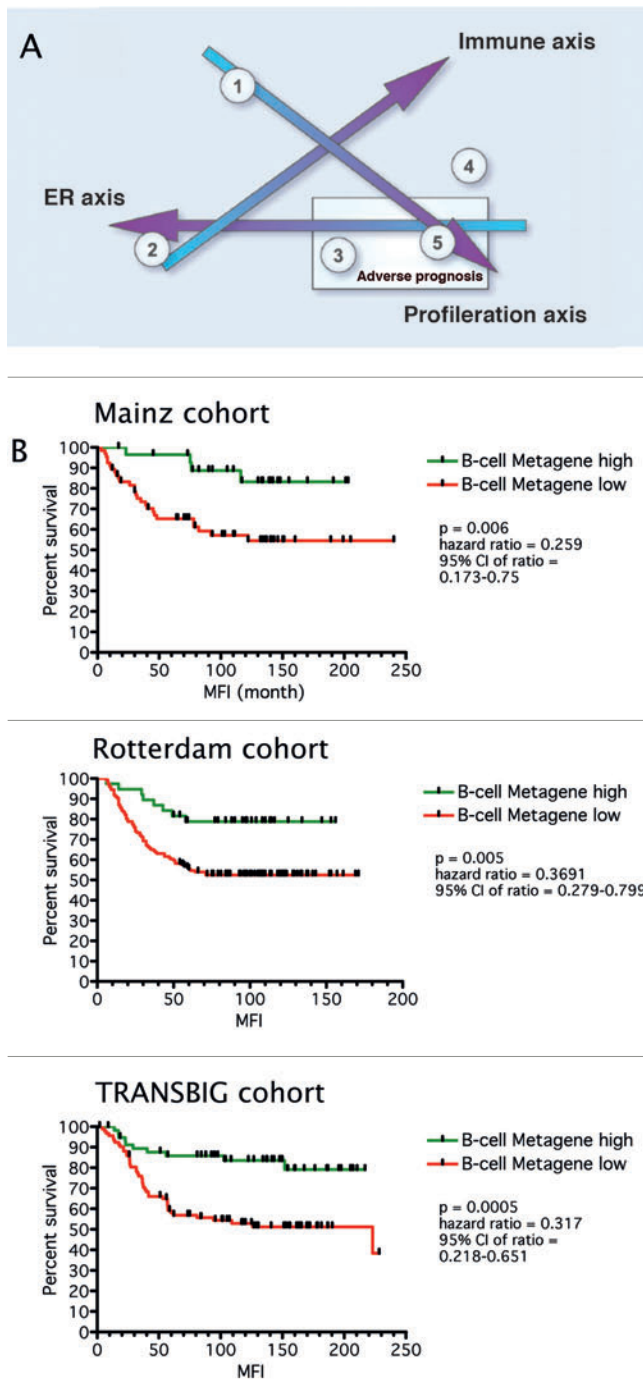


Abb. 3: (A) Prognose des Mammakarzinoms in Relation zu den drei wichtigsten biologischen Motiven (Metagenen). (B) Beispiel der Überprüfung der Allgemeingültigkeit von Hypothesen. In der Mainzer Kohorte geht eine starke Expression des Immunzell- (B-Zell-) Metagens mit besserer Prognose einher. Dieser Zusammenhang konnte in zwei weiteren „Validierungskohorten“ aus anderen Kliniken bestätigt werden (aus: Schmidt et al., 2008;2009).

nur die Farbkodierungen ändern sich (Abb. 2B-D). Plausiblerweise ist das „Proliferations-Metagen“ genau in Richtung der Patientinnen mit schlechter Prognose orientiert, d. h. wenn Tumore eine starke Expression von Proliferationsgenen zeigen, kommt es früher zu Metastasen (Abb. 2B). Auf diese Weise haben wir alle in der Clusteranalyse identifizierten „Metagene“ untersucht und gefunden, dass für die Prognose der Patientinnen drei Metagene

ganz entscheidend sind: das Proliferations-, Immunzell- und das Östrogenrezeptor-Metagen (Abb. 3A). Selbstverständlich müssen solche neuen Theorien mit herkömmlichen statistischen Verfahren überprüft werden. Abb. 3B zeigt als Beispiel, dass das neue Immunzell- (bzw. B-Zell-) Metagen nicht nur in der Mainzer Kohorte, in der es gefunden wurde, von Bedeutung ist. Vielmehr konnte der Zusammenhang in zwei weiteren Patientengruppen, sogenannten „Validierungskohorten“ bestätigt werden. Somit können wir die eingangs gestellte Frage „was macht das Mammakarzinom so böse?“ recht präzise beantworten: das (medikamentös unbehandelte) Mammakarzinom hat dann eine besonders schlechte Prognose, wenn das Proliferationsmetagen hoch und gleichzeitig das Immunzell- und Östrogenrezeptormetagen niedrig exprimiert sind. Dieses neue Klassifikationssystem ist dann sehr hilfreich, wenn man einen Überblick über die biologische und prognostische Relevanz neuer therapeutischer Zielgene erhalten möchte (Petry et al., 2010; Brase et al., 2010).

### Zukunftsperspektive: Maßgeschneiderte Chemotherapie für individuelle Patientinnen?

Eines unserer nächsten Ziele besteht darin, die oben beschriebenen Strategien so einzusetzen, dass vorhergesagt werden kann, auf welches individuelle Krebsmedikament ein bestimmter Tumor am besten anspricht. Doch auch für das Erreichen dieses Ziels sind geeignete Patientengruppen erforderlich. Zurzeit rekrutieren wir daher Mammakarzinome, die gegenüber individuellen Zytostatika exponiert waren und deren Ansprechen auf die Chemotherapie gut dokumentiert wurde.

### Referenzen

- Brase JC, Schmidt M, Fischbach T, Sültmann H, Bojar H, Koelbl H, Hellwig B, Rahnenführer J, Hengstler JG, Gehrmann MC; ERBB2 and TOP2A in breast cancer: a comprehensive analysis of gene amplification, RNA levels, and protein expression and their influence on prognosis and prediction. *Clin Cancer Res.* 2010 Apr 15;16(8):2391-401; doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2471 • Petry IB, Fieber E, Schmidt M, Gehrmann M, Gebhard S, Hermes M, Schormann W, Selinski S, Freis E, Schwender H, Brulport M, Ickstadt K, Rahnenführer J, Maccooux L, West J, Kölbl H, Schuler M, Hengstler JG; ERBB2 induces an antiapoptotic expression pattern of Bcl-2 family members in node-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2010 Jan 15;16(2): 451-60; doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1617 • Schmidt M, Böhm D, von Törne C, Steiner E, Puhl A, Pilch H, Lehr H-A, Hengstler JG, Kölbl H, Gehrmann M; The Humoral Immune System Has a Key Prognostic Impact in Node-Negative Breast Cancer. *Cancer Res.* 2008;68 (13): 5405-13; doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-5206 • Schmidt M, Hengstler JG, von Törne C, Koelbl H, Gehrmann MC; Coordinates in the universe of node-negative breast cancer revisited. *Cancer Res.* 2009 Apr 1;69(7):2695-8; doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4013

### Kontakt

Univ.-Prof. Dr. Jan G. Hengstler  
Leibniz-Institut für Arbeitsforschung  
an der TU Dortmund (IfaDo)  
E-Mail: hengstler@ifado.de  
www.ifado.de/

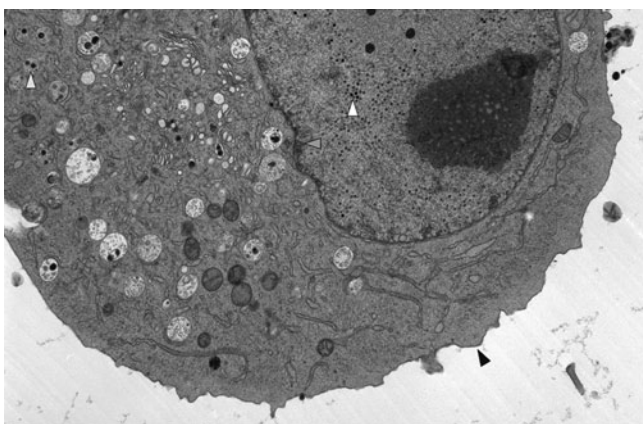
# Wie die Viren Zellen manipulieren



Zeit unseres Lebens sind wir Angriffen verschiedenster Erreger ausgesetzt. Manchen Viren gelingt es, das Immunsystem derart geschickt zu täuschen, dass sie zu unseren lebenslangen Begleitern werden. Hierzu verwenden die Viren eine Vielzahl unterschiedlicher Mechanismen, wobei sie sich häufig Regulationsabläufe der Wirtszellen zunutze machen. Bei einem grundlegenden Mechanismus wurde nun der Spieß umgedreht: Indem man ihn ausnutzt, um mehr über die manipulativen Vorgänge der Viren zu erfahren, lassen sich neue therapeutische Angriffspunkte im Kampf gegen diese Viren enthüllen.

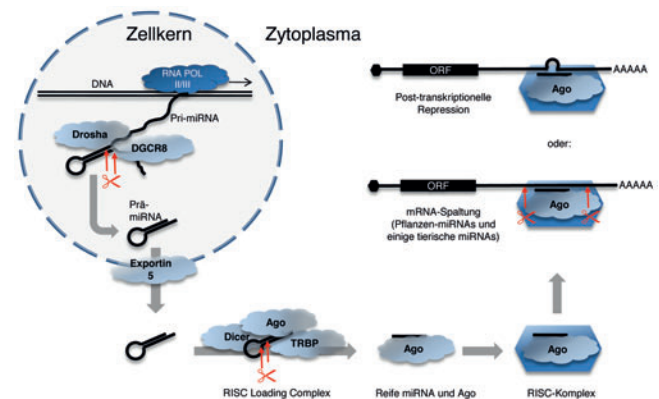
Jürgen Haas

Im Laufe der Evolution hat das menschliche Immunsystem eine Vielzahl ausgeklügelter Mechanismen entwickelt, um uns vor Übergriffen durch Viren zu schützen. Schon lange ist bekannt, dass viele virale Proteine wiederum die Erkennung virusspezifischer Strukturen durch das Immunsystem außer Kraft setzen. Dies trifft insbesondere für Viren aus der Familie der Herpesviren zu. Im Gegensatz zu den meisten anderen Viren, wie z. B. Grippeviren, bleiben diese nach Erstinfektion ein Leben lang in unserem Körper erhalten, können aber unter bestimmten Umständen reaktivieren und erneut Krankheitssymptome auslösen (siehe Abb. 1). Beim Herpes simplex Virus (HSV-1) äußern sich diese Virus-Reaktivierungen beispielsweise durch das Auftreten des gewöhnlichen Lippenherpes, z. B. nach verstärkter Sonnenexposition. Neben HSV-1 können sieben weitere Herpesviren uns Menschen infizieren. Die allermeisten von uns sind dabei mit mindestens vier dieser Viren infiziert. Neben HSV-1, mit dem ca. 90 % aller Menschen infiziert sind, handelt es sich um das humane Herpesvirus 6, dem Erreger des 3-Tage Fiebers, das Varizella zoster Virus, dem Erreger von Windpocken und Gürtelrose, sowie das Epstein-Barr-Virus,



**Abb. 1: Massive Produktion von Herpesviren in einer infizierten Zelle**  
Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Herpesvirus-infizierten Zelle mit einer Vielzahl von Viruspartikeln im Zellkern (weißer Pfeil) sowie an der Kernmembran (dunkelgrauer Pfeil). Gut zu erkennen sind einzelne umhüllte Viruspartikel in Vesikeln im Zytoplasma (hellgrauer Pfeil), zahlreiche Zellorganellen sowie die äußere Zellmembran (schwarzer Pfeil). Aufnahme freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch Jens Bosse (Max von Pettenkofer-Institut, München) und Prof. Dr. Paul Walther (Universität Ulm).

dem Erreger des Pfeifferschen Drüsenfiebers. Letzteres wird meist im jungen Erwachsenenalter durch Küssen übertragen und verursacht neben allgemeinen Krankheitssymptomen wie Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen, die mehrere Wochen lang andauern können, meist eine starke Vergrößerung der Halslymphknoten. Da diese Viren lebenslang dem menschlichen Immunsystem ausgesetzt sind, haben sie äußerst erfolgreich gelernt, dessen Abwehrmechanismen zu entgehen. Die meiste Zeit über produzieren sie daher nur eine Handvoll viraler Proteine, um dem körpereigenen Immunsystem keine Angriffsfläche zu bieten. Die beiden humanen Herpesviren, Epstein-Barr-Virus (EBV) und Kaposi-Sarkom-Assoziiertes Herpesvirus (KSHV) können zudem die infizierten Zellen in einen Status unkontrollierter Teilung treiben. Die Viren profitieren von der verstärkten Zellvermehrung, da sie sich



**Abb. 2: Biosynthese und Funktion von miRNAs**

MicroRNAs sind kleine einzelsträngige RNA Moleküle. Zuerst wird im Zellkern die sogenannte Pri-miRNA durch eine RNA Polymerase synthetisiert. Hierbei bildet sich aufgrund spezieller Basenabfolgen eine Haarnadelstruktur aus. Diese wird durch den Mikroprozessorkomplex, bestehend aus den Eiweißen DROSHA und DGCR8, erkannt und herausgeschnitten. Diese nun als Prä-miRNA bezeichnete RNA wird dann aus dem Zellkern ins Zytoplasma exportiert. Nach einer weiteren Spaltung durch den „RISC Loading Complex“, bestehend aus Dicer, einem Argonaute Protein (Ago) und TRBP, wird die reife, einzelsträngige miRNA auf das Ago-Protein geladen. Zusammen bilden diese beiden den zentralen Bestandteil des sogenannten RISC-Komplex (RNA-induced silencing complex), welcher die Bildung von Proteinen sequenzspezifisch hemmt bzw. die Stabilität der von ihnen regulierten Transkripte negativ beeinflusst.



mit den Zellen vermehren. Dieses kann letztlich Krebs erzeugen.

Seit einigen Jahren ist ein Mechanismus bekannt, mit dem Viren ihre Wirtszellen umprogrammieren, ohne dass sie dafür virale Proteine produzieren müssen, die das Immunsystem als fremd erkennen könnte. Hierbei erfolgt die Regulation durch die Interaktion kleiner RNA Moleküle (miRNAs) mit den Boten-RNAs (mRNAs) der Zelle, was zu einer Hemmung der Produktion der von diesen kodierten Proteinen führt (siehe Abb. 2). Man kann sich das so vorstellen: Das Virus produziert ein kleines Stückchen Information, etwa so lang wie ein kurzer Satz auf einer Buchseite, wobei die Buchseite die Informationen eines Gens symbolisiert. Alle Buchseiten (Gene), die das Gegenstück zu dem Satz (miRNA) enthalten, werden deutlich seltener übersetzt (in mRNA umgewandelt). Das zugrunde liegende System wird „RNA-Interferenz“ genannt und dient eigentlich der natürlichen Feinregulation einer Vielzahl von verschiedenen Zellfunktionen. Dieses System machen sich aber auch einige Viren zunutze. Sie regulieren damit sowohl die Genexpression ihrer eigenen Gene als auch die ihres Wirts. Das hat für die Viren den entscheidenden Vorteil, dass keine Virus-eigenen Proteine entstehen, die das menschliche Immunsystem als fremd erkennen und angreifen könnte. Herpesviren tragen in ihrem Erbgut die Information für die Herstellung solcher miRNAs. Bislang konnten jedoch nur wenige, von viralen miRNAs regulierte Gene identifiziert werden. Im Rahmen von NGFN-Plus wurde am Max von Pettenkofer Institut im Verbund Herpesinfektionen nun systematisch nach Genen gesucht, die von den miRNAs zweier Herpesviren (EBV und KSHV) reguliert werden. Dabei gelang es, aus Zellen jene molekulare Maschine zu isolieren, mit der miRNAs die mRNAs regulieren. Entscheidend dabei war, dass dieser Proteinkomplex neben den zellulären und viralen miRNAs auch die von diesen regulierten mRNAs enthielt. Diese konnten isoliert und insgesamt 158 Gene, die durch miRNAs der beiden Viren reguliert werden, identifiziert werden. Viele kodieren für Proteine, deren Abschaltung in der Zelle eindeutig einen Vorteil für das Virus vermuten lässt. So regulieren die miRNAs von KSHV insbesondere Gene, die für zentrale regulatorische Funktionen in der Zelle benötigt werden. Somit kann das Virus über die Regulation einiger weniger Schlüsselgene die Genexpression der latent infizierten Zelle umfassend verändern. Für EBV miRNAs konnte demonstriert werden, dass sie zwei zelluläre Gene regulieren, die wichtige Aufgaben in zellulären Transportmechanismen, z. B. der Signalübermittlung vom Zytoplasma zum Zellkern sowie vom Zytoplasma zu den Mitochondrien, ausüben. Wahrscheinlich kann das Virus so die Weiterleitung von antiviralen Signalen auf diffizile Art und Weise unterdrücken. Neben der Identifizierung einer großen Anzahl an von viralen miRNAs regulierten Genen konnte auch gezeigt werden, dass sich mit dieser Methode auch direkt das Ausmaß bzw. die Stärke der Regulation durch miRNAs messen lässt. Da eine stärkere Regulation für eine größere biologische Relevanz der zugrunde liegenden Regulation spricht, ist dies eine äußerst hilfreiche Information für weitere Studien zu diesen Genen.

MicroRNAs stellen interessante Ziele für neue antivirale Medikamente dar, denn sie lassen sich gezielt durch kleine modifizierte RNA Moleküle, sogenannte AntagomiRs, ausschalten. Mit der Identifizierung einer Vielzahl von Genen, die durch sie reguliert werden, stellt die Arbeit eine wesentliche Voraussetzung für die Entwicklung dieser Medikamente dar. Sie ermöglicht somit

weitere Studien zu initiieren, die klären unter welchen Bedingungen und zu welchen Zeiten im Lebenszyklus dieser Viren die Regulation durch virale miRNAs für das Virus einen Vorteil mit sich bringt, d. h. wann und wie sich mittels AntagomiRs antivirale Effekte erzielen lassen.

### Kontakt

Prof. Dr. Dr. Jürgen Haas

Max von Pettenkofer Institut, Universität München

E-Mail: JHaas@mvp.uni-muenchen.de

www.mvp.uni-muenchen.de

**Originalpublikation:** Dölken, L. & Malterer, G et al. (2010) Systematic Analysis of Viral and Cellular MicroRNA Targets in Cells Latently Infected with Human  $\gamma$ -Herpesviruses by RISC Immunoprecipitation Assay. *Cell Host and Microbe*. 22. April 2010. doi: 10.1016/j.chom.2010.03.008

### Wir laden herzlich ein:

### 3. Jahrestagung von NGFN-Plus und NGFN-Transfer im Programm der Medizinischen Genomforschung

vom 25. bis 27. November 2010 in Berlin



Das Programm bringt die wissenschaftliche Exzellenz in der medizinischen Genomforschung zusammen: Die Themen *Genomics of Common Disease, Animal, Cellular & Tissue Models, Systems Biology, New Technologies* und *Transfer from Genomics to Application* werden in Symposia, Keynote Vorträgen internationaler Experten und in Poster Ausstellungen behandelt.

Weitere wissenschaftliche Höhepunkte bilden der große Abendvortrag über ethische Aspekte in der medizinischen Genomforschung und Satellite Symposia zu den aktuellen Themen *Next-Generation Sequencing* und *small RNA*. Die neuesten technologischen Entwicklungen werden auf einer Industrieausstellung und in Company Satellite Sessions präsentiert. Die Konferenz ist ein ideales Forum für wissenschaftliche Diskussionen und das Teilen von Ergebnissen und Informationen.

Alle Mitglieder sind eingeladen, durch Vorträge und Poster aktiv teilzunehmen. Die Konferenz ist externen Teilnehmern offen. Es wird keine Teilnahmegebühr erhoben; Anmeldung ist erforderlich. Alle Informationen zur Konferenz finden Sie unter:

[www.ngfn-meeting.de/2010](http://www.ngfn-meeting.de/2010)

# Mit Markergenen gegen Atemwegserkrankungen



**Forschung zur Resistenz gegenüber porcinen respiratorischen Infektionen im Rahmen des FUGATO-Verbundprojektes**

**RePoRI. Resistenzzucht – eine Alternative zum Antibiotikaeinsatz. Atemwegserkrankungen zählen zu den häufigsten Erkrankungen beim Schwein. Da sie große wirtschaftliche Verluste verursachen, sind sie nicht nur unter Tierschutzaspekten sondern auch unter ökonomischen Gesichtspunkten für die Schweineproduktion von großer Bedeutung. Die finanziellen Verluste entstehen vor allem durch die direkten Tierverluste, Masteinbußen, die Kosten für den therapeutischen Antibiotikaeinsatz und für prophylaktische Impfprogramme. Da Atemwegserkrankungen für einen großen Teil aller Antibiotikaeinsätze beim Schwein verantwortlich sind, spielen sie auch im Rahmen des Verbraucherschutzes und der zunehmenden Problematik bakterieller Antibiotikaresistenzen eine Rolle. Eine mögliche Alternative ist die züchterische Selektion von Schweinen auf eine erhöhte Resistenz gegenüber Atemwegsinfektionen. Dieses würde nicht nur die Beeinträchtigung des Tierwohles sondern auch den nötigen Antibiotikaeinsatz sowie die entstehenden Produktionskosten verringern. Bisher wird eine züchterische Selektion auf eine verminderte Anfälligkeit gegenüber Atemwegsinfektionserregern nicht durchgeführt. Dieses ist im Fehlen von geeigneten genetischen Markern begründet. Um dieses zu ändern und solche Marker zur Verfügung zu stellen, setzt das FUGATO RePoRI-Projekt (Resistenz gegenüber porcinen respiratorischen Infektionen) die Arbeiten des Vorläuferprojektes FUGATO-IRAS (Rehm und Gerlach 2007) fort.**

Doris Hoeltig, Natalie Bertsch, Burkhard Tuemmler, Ralf Herwig, Gerald Reiner, Karl-Heinz Waldmann und die Mitglieder des FUGATO-Konsortiums RePoRI

## Disziplinübergreifende Zusammenarbeit – der Schlüssel zum Erfolg.

Das RePoRI-Konsortium hat sich – wie auch das IRAS-Konsortium – zum Ziel gesetzt, Markergene zu identifizieren, die eine Selektion von Schweinen auf eine erhöhte Resistenz gegenüber Atemwegsinfektionserregern ermöglichen. Dabei bauen die Arbeiten des RePoRI-Konsortiums auf den Ergebnissen des IRAS-Projektes auf. Die Kombination von tierärztlicher Klinik, mikrobieller Physiologie und Infektionsimmunologie, Pathologie, quantitativer Genetik, funktioneller Genomik, haplotypengestützter Identifizierung der kausalen Gensequenzvarianten und Systembiologie ist im Bereich der Forschung am Schwein dabei einmalig. Das RePoRI-Konsortium nutzt das gleiche experimentelle Infektions-

modell mit *Actinobacillus (A.) pleuropneumoniae* als Erreger, das auch in den IRAS-Versuchen verwendet wurde. Dieses Bakterium ist neben anderen – wie *Haemophilus parasuis*, *Mycoplasma hyopneumoniae* und verschiedenen Viren – einer der am weitesten verbreiteten Atemwegsinfektionserreger beim Schwein. In fünf Subprojekten, die alle eng miteinander vernetzt sind, werden die Infektion und anschließenden Arbeiten durchgeführt.

## 1. Erzeugung einer F2-Generation aus anfälligen und resistenten Schweinen sowie Durchführung der Infektionsversuche:

Hauptziel des RePoRI-Forschungsansatzes ist das Durchführen einer QTL-(Quantitative Trait Loci)-Analyse. Hierbei sollen die Genorte aufgedeckt werden, die für den hauptsächlichen Anteil der Merkmalsausprägung einer Resistenz gegenüber *A. pleuropneumoniae* verantwortlich sind. Grundvoraussetzung für das Durchführen der QTL-Analyse ist das Erzeugen einer zweiten Filialgeneration (F2) aus einer anfälligen und einer resistenten Ausgangspopulation. Nach den Mendelschen Vererbungsgesetzen kommt es in einer solchen F2-Generation zur Aufteilung der Nachfahren in resistente, hoch empfängliche und intermediär empfängliche Tiere. Nachdem für die Ausgangspopulationen Marker (Mikrosatellitenmarker) etabliert wurden, kann analysiert werden, welche Genorte aus welcher Ursprungspopulation stammen. Im ersten Teilprojekt von RePoRI wird die Zucht einer solchen F2-Generation durchgeführt. Als Ausgangspopulationen dienten die Rassen Deutsche Landrasse und Hampshire. Die Rasse Deutsche Landrasse hatte sich in den IRAS-Infektionsversuchen als hochgradig empfänglich herausgestellt, wohingegen die Rasse Hampshire in diesen Versuchen resistent gegenüber der Infektion mit *A. pleuropneumoniae* war. Eine genaue Phänotypisierung der Tiere, bestehend aus einer röntgenologischen und einer sonographischen Lungenuntersuchung sowie der täglichen klinischen Untersuchung der Tiere, wird sowohl eine Woche vor der Infektion (Basisstatus) als auch sieben Tage nach der Infektion durchgeführt. Anschließend werden die Tiere euthanasiert und im Rahmen einer Sektion wird eine genaue Bestimmung des Umfangs der Lungenveränderungen vorgenommen. Die dabei entnommenen Proben werden dann in den anderen Subprojekten weiterverwertet.



## 2. Genotypisierung der F2-Tiere:

Für die Arbeiten in diesem Teilprojekt werden die Tiere nach Schwere der Infektion gruppiert und im Hinblick auf Komponenten der angeborenen Immunantwort genotypisiert. Die zur Typisierung herangezogenen informativen Marker

**Abb. 1: F2-Ferkel des RePoRI-Forschungsansatzes** Diese aus einer Inzucht-kreuzung aus Deutsche Landrasse- und Hampshire-Schweinen hervorgegangenen Ferkel bilden die Grundlage der QTL-Analyse des Projektes.



**Abb. 2: In-vitro-Anzucht von *A. pleuropneumoniae*.** Solche in-vitro-Anzuchten von *A. pleuropneumoniae* waren der Grundbaustein zur Entwicklung und Etablierung des Microarray APP76PIG.

waren im Rahmen des IRAS-Projektes entwickelt worden. Bei den bisher durchgeführten Genotypisierungen von Versuchstieren (Tiere aus IRAS-Versuchen, F0-, F1- und F2-Tiere) wurden im Rahmen von Assoziationsstudien bereits drei Gene als genetische Modulatoren für den Verlauf der Infektion identifiziert, darunter das Transferrin-Gen und das Transferrinrezeptor-Gen.

**3. Durchführung der Microarray-Analyse:** In diesem Teilprojekt erfolgt die Auswertung des Affymetrix Microarrays. Hierbei stehen die Identifizierung und die computergestützte Charakterisierung von Markern für die unterschiedliche Infektantwort in den resistenten und anfälligen Tieren im Vordergrund. Eine umfassende Analyse der Elternzuchtlinien ergab bereits Änderungen in Genen der TLR4 (Toll like Rezeptor 4)-gesteuerten Infektantwort. Dabei wurden die porcinen Marker vor dem Hintergrund molekularer Netzwerke analysiert. Da solche Netzwerke im Schwein noch nicht sehr gut bekannt sind, wurden Homologieabbildungen zum Menschen benutzt, um die Markergene biologischen Prozessen zuordnen zu können. Hierzu wurde einerseits eine umfassende Aktualisierung der Affymetrix Probensequenzen durchgeführt, andererseits wurde eine umfangreiche Datensammlung humaner molekularer Interaktionen angelegt und in einer Meta-Datenbank, der ConsensusPathDB (Kumbarov *et al.* 2008), gesammelt. Die ConsensusPathDB integriert zurzeit den Inhalt von 14 verschiedenen Interaktionsdatenbanken und hält somit eine umfangreiche Menge an Interaktionsdaten vor. In einem weiteren Schritt soll durch die Kombination von Genexpressionsmustern mit Genotypisierung eine genetische Bewertung der Bedeutung der Genexpressionsunterschiede bei der Infektantwort (eQTL Analyse) durchgeführt werden.

**4. Etablierung von Mikrosatellitenmarkern und Durchführung der QTL-Analyse:** Ziel dieses Teilprojektes ist die Etablierung gleichmäßig über das Genom verteilter, informativer Mikrosatellitenmarker für die nachfolgende QTL-Analyse. Zusätzlich sollen informative Mikrosatellitenmarker in unmittelbarer Nähe (2cM) der im Rahmen von IRAS abgeleiteten Kandidatengene etabliert und die informativen Mikrosatelliten physikalisch kartiert werden. Mikrosatellitenmarker sind kurze, nicht kodierende DNA-Sequenzen, die im Genom eines Organismus oft wiederholt werden. In diesem Arbeitsbereich des RePoRI-Projektes sollen das tatsächliche Potential der potentiell funktionellen Marker (ca. 900, im abgeschlossenen IRAS Projekt erarbeitet) geprüft und diejenigen mit dem höchsten genetisch-züchterischen Potential heraus-

gearbeitet werden. Insgesamt wurden 434 Mikrosatelliten auf Informativität überprüft, von denen sich lediglich 188 als informativ für die relevanten Anpaarungen erwiesen. Es konnte ein mittlerer Abstand zwischen den Markern von 14,5 cM erreicht werden. Somit wurde die Voraussetzung für die geplanten positionellen Studien der F2-Generation geschaffen. Die Studien an der F2-Familie haben inzwischen begonnen.

**5. Modellierung der Erreger-Wirts-Interaktionen:** Um im Rahmen späterer systembiologischer Analysen die Interaktionen zwischen Pathogen und Wirt genauer erforschen zu können, soll in diesem Subprojekt ein *A. pleuropneumoniae*-basiertes Modell zur Modellierung der Erreger-Wirts-Interaktionen etabliert werden. Grundbaustein dieses Modells ist die Möglichkeit des Vergleichs der Expressionsanalysen von Wirt und Pathogen. Als erster Schritt wurde dazu der Microarray APP76PIG anhand von in-vitro-Anzuchten etabliert, der die Expressionsanalyse von drei verschiedenen *A. pleuropneumoniae*-Serotypen ermöglicht. Auch die ersten Anwendungen dieses Microarrays bei der Analyse von RNA aus ex vivo Lungengewebeproben aus den Infektionsversuchen waren erfolgreich. Die Kombination dieser bakteriellen Expressionsdaten und der Daten aus den Expressionsanalysen der F2-Tiere aus Teilprojekt 2 wird erste Aufschlüsse über die biologischen Wechselwirkungen zwischen Schwein und *A. pleuropneumoniae* liefern.

**Etablierung eines Testsystems für die genomische Selektion – der nächste Schritt.** Zwar sind die Untersuchungen noch nicht abgeschlossen, jedoch konnten bereits jetzt auf dem Weg zur Etablierung von Markergenen erste Erfolge erzielt werden. Hierzu zählen die Aufdeckung der in den Teilprojekten beschriebenen Unterschiede in den TLR4-Signaltransduktionswegen sowie den Transferrin- und Transferrinrezeptorgenen. Der nächste Schritt nach Abschluss der QTL- und eQTL-Analyse sollte sein, die aufgedeckten Marker, die mit einer erhöhten Resistenz gegenüber Atemwegsinfektionserregern assoziiert sind, in ein Testsystem umzuwandeln, das eine genomische Zuchtwertschätzung von Schweinen ermöglicht. Neben den positiven Effekten für die Schweineproduktion bieten solche validen genetischen Marker über eine Anpassung des Testsystems an andere Haus- und Nutztierassen die Möglichkeit einer Verbesserung der allgemeinen Resistenzsituation von Infektionserregern sowie letztendlich auch Grundlagen für die Anwendung transgener Schweine als Modelltiere in der humanmedizinischen Forschung.

#### Kontakt

Prof. Dr. Karl-Heinz Waldmann  
 Klinik für kleine Klautiere, forensische Medizin  
 und Ambulatorische Medizin,  
 Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover  
 E-Mail: karl-heinz.waldmann@tiho-hannover.de

#### Referenzen

Rehm T., Gerlach G.F. (2007) FUGATO-Verbundprojekt "IRAS". *GenomXPRESS* 2.07, 18-20. • Kamburov A. *et al.* (2009) ConsensusPathDB—a database for integrating human functional interaction networks. *Nucleic Acids Res.* 2009 Jan; 37 (Database issue): D623-8. Epub 2008 Oct 21.



## sequenziert

# Simplizität der ewigen Jugend

### Genom des Süßwasserpolypen Hydra sequenziert

**Sie sind so gut wie unsterblich und leben vielleicht in Nachbars Gartenteich: Süßwasserpolypen der Gattung Hydra sind kleine Hohltiere und wichtige Modellorganismen für die biologische Forschung. Ihre Bedeutung liegt in ihrer Einfachheit: Hydra zählen zu den simpelsten mehrzelligen Lebewesen überhaupt. Gleichzeitig besitzen sie die faszinierende Fähigkeit, sich ständig selbst zu erneuern. Nun wurde das Hydra-Genom in einer internationalen Kooperation entschlüsselt.**

Der Süßwasserpolyp Hydra gehört zu den mehr als 600 Millionen Jahre alten Nesseltieren (Cnidaria), die als einfache Mehrzeller an der Basis der tierischen Evolution standen. Bei aller Einfachheit hat Hydra eine Eigenschaft, die das Tier interessant für die Forschung macht: Hydra altert nicht. Der unscheinbare Süßwasserpolyp erzeugt laufend frische Stammzellen. Daraus können sich die Zellen für die verschiedenen Organe immer wieder nachbilden. Sterben beschädigte oder alte Zellen ab, werden sie einfach durch neue ersetzt. Dieser regenerative Vorgang umfasst sogar Nervenzellen – dazu ist kein anderes Tier auf der Welt imstande. Bei Hydra funktioniert die ständige Rundumenerneuerung offenbar perfekt: Erkrankungen wie Krebs kennen die wenige Millimeter großen Hohltiere nicht. So ist die Erforschung der molekularen und genetischen Details der immer jungen Süßwasserpolypen auch in Hinblick auf den Menschen interessant.

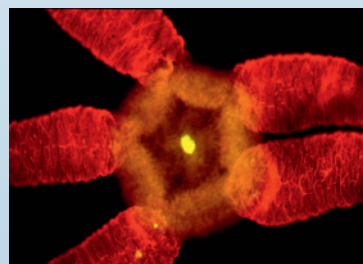
Die Basis für die Untersuchung der Hintergründe dieser ewigen Jugend ist nun gelegt. Ein internationales Konsortium hat das Hydra-Genom entschlüsselt und analysiert. Dazu haben die sie 1,2 Milliarden Basenpaare der DNA sequenziert. Auf europäischer Seite waren Wissenschaftler aus Deutschland und Österreich an dem 20 Millionen Euro teuren Projekt beteiligt. Die Entschlüsselung des Genoms erlaubt es den Forschern nun, weitere spannende Fragen zu stellen. Zuvor konnte man lediglich einzelne Gene aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit Genen in anderen Organismen isolieren und studieren. Daher waren viele bioanalytische Methoden an Hydra gar nicht anwendbar. Das Genom



Hydra ist zur Regeneration und zur asexuellen Vermehrung fähig. Die Fotografie zeigt einen knospenden Polypen von *Hydra magnipapillata* (Foto: Melanie Mikosch und Thomas Holstein; Universität Heidelberg).

bietet nun die Möglichkeit systematisch zu studieren, welche Gene der Polyp in der Regeneration oder in der Stammzelldifferenzierung benötigt. Besonders spannend wird die Beantwortung der Frage, warum der Süßwasserpolyp gegen Krebs gefeit ist.

Hydra dient auch als Modell für die Untersuchung von Entwicklungsmechanismen bei Tier und Mensch. Auch hier wird die Genomsequenz die weitere Forschung deutlich beschleunigen. Langfristig soll dies ermöglichen, auch komplexe Lebewesen wie den Menschen besser zu verstehen. So kann anhand der simplen Hydra untersucht werden, wie zelluläre Mechanismen für die Bildung und Erneuerung von tierischen und menschlichen Geweben und Organen im Detail funktionieren. Die Analyse des Hydra-Genoms zeigte bereits, dass sie fast alle wichtigen molekularen Komponenten der Muskulatur besitzt. Dies verwundert umso mehr, da den Polypen das dritte Keimblatt fehlt, aus dem die Muskulatur bei anderen Tieren entsteht. Aufschlussreich war auch der Vergleich des Hydra-Erbguts mit jenem anderer Tiere, insbesondere einer nah verwandten Seeanemone. Dabei identifizierten die Forscher einen überraschend großen Anteil dynamischer Sequenzen, sogenannter transposabler Elemente. Man kann an der Genzusammensetzung in gewisser Weise die Auseinandersetzung mit der Umwelt ablesen. Hydra hat in Anpassung an das Süßwasser etliche Gene verloren, andere hingegen durch Duplikationen gewonnen. Bemerkenswert ist, dass trotz 600 Millionen Jahren evolutionärer Trennung die molekulare Zusammensetzung wichtiger Gewebetypen, wie z.B. des



Kopf einer Hydra, der mit zwei Antikörpern gegen Tentakel (rot) und Mund (grün) gefärbt ist (Foto: Universität Wien).

(Darm)-Epithels, bei Hydra und dem Menschen nahezu unverändert ist. Es muss daher bei gemeinsamen Vorfahren bereits so etabliert gewesen sein.

Bei der Untersuchung der 20.000 Gene des Nesseltiers machten die Wissenschaftler noch eine weitere interessante Entdeckung. Hydra hat zahlreiche Gene aus dem Erbgut von Bakterien übernommen und beibehalten. Am Genomprojekt beteiligte Bioinformatiker analysierten die bakteriellen Gene im Hydra-Genom sowie das Genom der mit dem Süßwasserpolypen assoziierten Bakterien. Bereits vor Projektbeginn wusste man, dass Hydra Bakterienzellen in ihre Außenhaut stabil einlagern kann. Ob dies einen Nutzen für Hydra und die Bakterien hat, ist jedoch noch nicht bekannt. Aber auch die Beantwortung dieser Frage wird nun einfacher, weil es den Forschern zusätzlich gelungen ist, das Erbgut einer dieser Bakterien zu entschlüsseln.

**Originalpublikation:** Chapman, JA et al. (2010) *The Dynamic Genome of Hydra*, *Nature online* (14 March 2010), doi: 10.1038/nature08830

# Gesunde Früchtchen



**KBBE – Genetische Genomik zur Verbesserung der ernährungsphysiologischen Qualität der Erdbeerfrucht (Fragenomics). Der Verzehr von Lebensmitteln, welche reich an sekundären Pflanzenstoffen sind, kann das Risiko an bestimmten chronischen Leiden zu erkranken reduzieren. Erdbeerfrüchte (*Fragaria x ananassa***

**Duch.) stellen eine reiche Quelle an Phytochemikalien dar, die starke anti-oxidative, anti-karzinogene, anti-atherosklerotische und anti-neurodegenerative Eigenschaften sowohl *in vitro* als auch *in vivo* aufweisen.**

**Ein besseres Verständnis der genetischen Kontrolle von Merkmalen, die die Bildung der wertvollen pflanzlichen Nahrungsmittelbestandteilen beeinflussen, soll zur Entwicklung von molekularen Markern genutzt werden. Diese ermöglichen die Entwicklung von neuen Sorten mit hohen Gehalten an gesundheitsfördernden Inhaltsstoffen in optimierten Züchtungsprogrammen.**

Wilfried Schwab, Anja Preuß und Ludwig Ring

## Die Erdbeere und ihre Sekundärstoffe

Die attraktive und wohlschmeckende Erdbeere (*Fragaria x ananassa* Duch) zählt zu den wichtigsten Früchten der gemäßigten Klimazonen der Erde. Sie weist einen hohen Nährwert auf und wird entweder direkt an die Verbraucher oder als Ausgangsmaterial für die verarbeitende Lebensmittelindustrie verkauft. Die Zeitspanne zwischen Blüte und Ernte ist bei der Erdbeere sehr kurz. Umso stärker wirken sich Witterung und Kulturmaßnahmen auf die Streubreite der Inhaltsstoffe bei derselben Sorte von Frucht zu Frucht, von Pflanze zu Pflanze und von Standort zu Standort aus. Auch im Verlauf der Saison schwanken die Gehalte der wertgebenden Inhaltsstoffe wie Kohlenhydrate, Mineralstoffe und Vitamine stark. Daneben enthalten die roten Früchtchen Phytochemikalien, die der Pflanze als Schutz- und Abwehrstoffe gegen Schädlinge, als Farb-, Duft- oder Lockstoffe und als pflanzeigene Hormone dienen. Früher wurde angenommen, dass diese sekundären Pflanzenstoffe, im Gegensatz zu den Primärstoffen wie Kohlenhydrate, Fette und Proteinen für die menschliche Ernährung unbedeutend sind. Sie kommen in Pflanzen nur in geringen Mengen vor, weshalb man ihnen lange Zeit keine große Beachtung schenkte. Erst in letzter Zeit wurde der Wert dieser Verbindungen erkannt. Sekundäre Pflanzenstoffe üben im menschlichen Körper eine Vielzahl von Schutzfunktionen aus. So können sekundäre Pflanzenstoffe u.a. das Immunsystem stärken (immunmodulierend), den Körper vor freien Radikalen schützen (anti-oxidativ), Krankheitserreger abtöten (anti-mikrobiell) und das Krebsrisiko senken (anti-karzinogen). Viele Wirkungen sind allerdings noch unbekannt. Auch der exakte Bedarf der einzelnen Stoffe ist bisher nicht geklärt. Sie werden aber inzwischen, was ihre Bedeutung für die Gesundheit angeht, auf eine Stufe mit Vitaminen,

Mineralstoffen und Ballaststoffen gestellt und als wichtiger Schutzfaktor gegen das Auftreten vieler Erkrankungen angesehen.

In der Erdbeere sind vor allem die Polyphenole (Phenolsäuren, Flavonoide, Anthocyane, Ellagitannine und Gallotannine) reich vertreten. Als Hauptfarbstoffe wurden Pelargonidin- und Cyanidin-3-O- $\beta$ -D-glucopyranosid identifiziert. Weiterhin konnten u.a. verschiedene Quercetin- und Kaempferol-glucoside sowie Cinnamoyl-, Feruloyl- und Caffeoyl-glucose-Ester nachgewiesen werden. Polyphenole sollen die Pflanze vor Schädlingen und UV-Licht schützen oder durch ihre Farbe Insekten zur Bestäubung und Tiere zur Verbreitung der Samen anlocken. Weiterhin sind sie Grundbausteine wichtiger Zellwand-Biopolymere wie Lignin und Suberin und damit für die Festigkeit pflanzlicher Gewebe verantwortlich. Die verschiedenen Mitglieder dieser Naturstoffgruppe entstammen den Shikimisäure- und nachfolgenden Phenylpropanoid-Stoffwechsel, deren grundlegenden Gene und Enzyme in den letzten Jahren isoliert und identifiziert wurden. Die Initiation und Regulation der komplexen Biosynthesewege ist Gegenstand laufender Forschungsaktivitäten. So konnte kürzlich das dem Birkenpollenallergen homologe Erdbeerprotein Fra a erstmals als ein den Anthocyan-Biosyntheseweg regulierendes Protein charakterisiert werden (Munoz *et al.*, 2010). Die transiente Herabregulation des Fra a kodierenden Gens mittels RNA-Interferenz (RNAi) erwies sich hierbei als nützliche Methode zum Nachweis der Genfunktion und die Erdbeerfrucht als geeignetes Modell zur Untersuchung des Polyphenol-Stoff-



Abb. 1: Funktionsnachweis des Chalkon-Synthase-(CHS)-Gens in Erdbeeren (*F. x ananassa* cv. Elsanta). Nach transienter Stilllegung der CHS mittels RNAi bilden die Früchte (rechts) signifikant weniger Farbstoffe.



Abb. 2: Genfunktionsanalyse in stabil transformierten Erdbeerpflanzen (*F. x ananassa* cv. Calypso). Die stabile Herabregulation des CHS-Gens mittels Antisense-Technologie beweist die Beteiligung der Chalkon-Synthase an der Bildung der Erdbeerfarbstoffe (unten). Kontrollfrüchte (oben)

wechsels (Abb. 1; Hoffmann *et al.*, 2006). Diese Untersuchungen zeigten, dass neben den aus *Arabidopsis thaliana* bekannten Transkriptionsfaktoren in Kulturpflanzen weitere Mechanismen existieren, die in die Regulation des Polyphenol-Stoffwechsels eingreifen.

### Das Modell Erdbeere

Die Erdbeere, insbesondere die diploide *F. vesca*, wird aufgrund ihres kleinen Genoms (164 Mb), ihrer kurzen Generationszeiten und einfach durchzuführenden genetischen Transformationssysteme als Modellorganismus der Wahl für funktionelle Genomik-Studien an Rosaceae-Arten betrachtet. Hierbei werden vor allem reverse Genetikstrategien für Genfunktionsanalysen eingesetzt (Abb. 2). FraGenomics fokussiert sich jedoch auf die oktaploide Kulturerdbeere *F. x ananassa* Da für die detaillierte Kopplungskarten verfügbar sind. Die Gartenerdbeere entstand im 18. Jahrhundert in Europa, vermutlich den Niederlanden, aus der Kreuzung der beiden amerikanischen Erdbeerarten *F. chiloensis* (Chile-Erdbeere) und *F. virginiana* (Scharlacherdbeere). Sie ist genau wie ihre Stammarten oktaploid ( $8n=56$ ). Der Chromosomensatz hat vermutlich die Zusammensetzung AAA'A'BBB'B', wobei die A-Chromosomensätze den Chromosomensätzen der Walderdbeere verwandt sind und die B-Chromosomensätze mit denen der diploiden *F. iinumae*. Wann und wo die Oktaploidie der Ausgangsarten entstand, ist unbekannt. Mit Hilfe einer nahezu gesättigten Karte konnte kürzlich das diploide Verhalten der oktaploiden Arten gezeigt werden. Der Vergleich dieser Karte mit der der diploiden *F. vesca* ermöglichte den Nachweis von sieben erwarteten homoeologen Gruppen (jede durch vier Kopplungsgruppen gebildet) in den oktaploiden Arten, wodurch ein hoher Grad an Synteny und Kolinearität mit den diploiden *Fragaria* Chromosomen gezeigt wurde.

Die Expressionsmuster einiger Gene, deren korrespondierende Enzyme am Erdbeerfrucht-Reifungsprozess beteiligt sind und möglicherweise in Beziehung zu agronomischen Merkmalen stehen, wurden bereits untersucht. Dazu zählen Gene, die Enzyme ( $\beta$ -Galaktosidase, Pektin-Methylesterase, Endo- und Exo-Galakturonidase und Pektatlyase) kodieren, welche im Pektinstoffwechsel der Zellwände eine wichtige Rolle spielen und vermutlich die



Abb. 3: Erdbeerpflanzen im Gewächshaus zur Durchführung transientscher Expressionsstudien

Fruchtfestigkeit beeinflussen. So wiesen transgene Pflanzen mit reduzierter Pektatlyase-Expression ( $< 30\%$  der Kontrollpflanzen) eine höhere Fruchtfestigkeit auf. Früchte von transgenen Pflanzen, die eine reduzierte Endo-1,4- $\beta$ -glucanase Expression zeigten, unterschieden sich jedoch in ihrer Festigkeit nicht von Kontrollfrüchten. Weiterhin wurde kürzlich das an der Ascorbinsäure-Biosynthese beteiligte D-Galakturonat-Reduktase-Gen in reifenden Erdbeerfrüchten identifiziert. Zwei weitere Gene, SAAT (Alkohol Acyl-CoA Transferase) und FaQR (Chinon-Oxidoreduktase), sind verantwortlich für die Bildung verschiedener Erdbeer-Aromastoffe. Außerdem wurden kürzlich mehrere Glucosyltransferase-Gene beschrieben, deren korrespondierende Proteine verschiedene Intermediate des Flavonoid- und Anthocyanidin-Stoffwechsel in der Erdbeere glukosylieren. Studien, die sich detailliert mit den Expressionsprofilen von Genen beschäftigen, die an der Bildung von ernährungsphysiologisch wichtigen Inhaltsstoffen beteiligt sind, fehlen.

### Die genetische Genomik

Die stetig steigende Zahl vollständig sequenzierter Genome von Modell- und Nutzpflanzen sowie die zahlreichen expressed sequence tags (EST) führten in den letzten Jahren zur Entwicklung und Anwendung neuer methodischer Ansätze. Das Ziel der "Funktionellen Genomik" ist die Charakterisierung und Aufklärung der Funktion von Genen in globalen Transkript- und Proteinstudien, in denen u.a. mutagenisierte oder transgene Pflanzen studiert werden. Die Expression von Genen und die Proteinmengen können aber auch als quantitatives Merkmal allelischer Diversität genutzt werden. Ziel der "Genetischen Genomik" ist die Lokalisierung eines bestimmten Gens im Genom, indem Expressionsuntersuchungen einzelner Individuen einer segregierenden Population mit der Analyse der Genomstruktur mittels molekularer Marker verknüpft werden.

Die starke Variation der nutritiven Parameter in verschiedenen Erdbeer-Genotypen weist auf eine genetische Kontrolle hin. Dieses Kenntnis könnte bei der Sortenentwicklung in Züchtungsprogrammen genutzt werden, die auf eine ernährungsphysiologische Verbesserung hinzielen. Die Analyse der genetischen Vielfalt von quantitativen Eigenschaften in einer segregierenden Population erfolgt durch die Bestimmung von QTLs (*quantitative*





Abb. 4: Erdbeerblüte

*trait locus*), die Regionen im Genom aufzeigt, wo die genetische Variation mit der phänotypischen Vielfalt verknüpft ist. Das ultimative Ziel der QTL Analyse ist die Ermittlung derjenigen Gene, die für die Variation eines Merkmals verantwortlich sind. Obwohl die Detektion von QTLs verhältnismäßig einfach ist, sind die Angaben der Positionen auf den Chromosomenkarten äußerst ungenau und die Identifizierung der molekularen Grundlagen der QTLs sehr zeit- und ressourcenaufwändig. Genomik und Genetik können jedoch zur „Genetischen Genomik“ vereint werden, die einen wichtigen Schritt für die Klonierung von QTLs darstellt. Um das Genom-umfassende Expressionsmuster von Individuen einer segregierenden Population zu erhalten, wird die Microarray Technologie angewendet. Diese ermöglicht die Kartierung von QTLs, die die Transkriptgehalt-Variation der Gene (*expression QTL* oder *eQTL*) bestimmen und damit die Untersuchung der Beziehung von Genom und Transkriptom. Diese eQTLs können anschließend dazu benutzt werden um mittels Suche zwischen Genexpressions-Polymorphismen und phänotypischen QTLs Kandidatengene zu identifizieren, die die phänotypische Variation eines Merkmals, zum Beispiel den Gehalt an wertvollen Metaboliten in der Frucht bestimmen. Bei der eQTL-Analyse können die Genexpressionslevel als quantitative Merkmale aufgefasst werden. Die eQTL Kartierung wird inzwischen als leistungsfähige Alternative beschrieben, um Gene zu analysieren und identifizieren, die die quantitativen Phänotypen bestimmen. Dies wurde bereits für verschiedene Pflanzenarten wie Mais, Arabidopsis, Gerste, Eukalyptus und Weizen gezeigt. Die Kombination von Metabolomics und eQTL Daten aus den gleichen Linien bietet die Möglichkeit Metabolite eines Biosynthese-Netzwerks mit den Netzwerk der eQTLs zu verknüpfen und trägt damit zur Ausweitung des Verständnisses der regulatorischen Interaktionen zwischen Transkriptom und Metabolom bei.

### Das Projekt Fragenomics

Bei dem KBBE-Fragenomics Vorhaben handelt es sich um ein trilaterales spanisch-französisch-deutsches Kooperationsprojekt in dem vier akademische Partner UCO-UMA (Universität Cordoba und Malaga; Prof. Juan Munoz-Blanco), INRA (Bordeaux, Dr Béatrice Denoyes-Rothan), IRTA (Dr. Amparo Monfort) sowie TUM (Prof. Wilfried Schwab) und zwei Industriepartner PLANASA (Dr Alexan-



Abb. 5: Reife Kontrollfrüchte (Foto: Tobias Marx – Fotolia.com)

der Pierron-Darbonne), CIREF (Dr. Philippe Chartier) beteiligt sind. Ziele des Projektes sind die Identifizierung von eQTLs von Fruchtqualitätsgenen und QTLs für den Sekundärstoffgehalt, die mittels Transkriptom und Metabolit-Analysen an zwei segregierenden Populationen bestimmt werden sollen. Aus den Resultaten können molekulare Marker abgeleitet werden, die in Züchtungsprogrammen zur Selektion von Nachkommen mit erhöhten Gehalten an gesundheitsfördernden Inhaltsstoffen herangezogen werden können.

Erste Untersuchungen der Polyphenol-Muster einer segregierenden Population zeigten, dass die biologische Variabilität des Gesamtgehaltes der Polyphenolgruppen bedeutend geringer ist als die Variabilität der Konzentrationen der Einzelsubstanzen. Dies deutet darauf hin, dass die Verschiebung der prozentualen Verteilung der Metabolite hin zu einer gewünschten Verbindung vermutlich einfacher zu verwirklichen ist als den absoluten Gehalt der Polyphenole zu erhöhen. So führte die Herabregulation der Genexpression einer Anthocyanidin-Glucosyltransferase in Erdbeerfrüchten zur gesteigerten Bildung von Epiafzelechin einer bioaktiven Substanz, die in Wildtyp-Formen nur in geringen Konzentrationen zu finden ist (Griesser *et al.*, 2008)

### Literatur

- Griesser M., Hoffmann T., Bellido M.L., Rosati C., Fink B., Kurtzer R., Aharoni A., Munoz-Blanco J., Schwab W. Redirection of flavonoid biosynthesis through the downregulation of an anthocyanidin glucosyltransferase in ripening strawberry (*Fragaria x ananassa*) fruit. *Plant Physiol.* (2008), 146: 1528-1539, doi:10.1104/pp.107.114280.
- Hoffmann T., Kalinowski G., Schwab W. RNAi-induced silencing of gene expression in strawberry fruit (*Fragaria x ananassa*) by agroinfiltration: a rapid assay for gene function analysis. *Plant J.* (2006), 48: 818-826, DOI: 10.1111/j.1365-313X.2006.02913.x.
- Munoz C., Hoffmann T., Medina Escobar N., Ludemann F., Botella M.A., Valpuesta V., Schwab W. The strawberry fruit *Fra* a allergen functions in flavonoid biosynthesis. *Molecular Plant* (2010), 3: 113-124, doi:10.1093/mp/ssp087.

### Kontakt

Wilfried Schwab, Anja Preuß, Ludwig Ring  
Biotechnologie der Naturstoffe, Technische Universität München  
E-Mail: schwab@wzw.tum.de

## sequenziert

# Dem Geschmack der "Schwarzen Diamanten" auf der Spur

### Genom des schwarzen Périgord-Trüffels entschlüsselt

Seit Jahrtausenden schätzen Gourmets das unvergleichliche Aroma des schwarzen Périgord-Trüffels (*Tuber melanosporum*). So wird er auch als "Schwarzer Diamant" bezeichnet. Der kostbare und sehr seltene Speisepilz wächst vor allem in Frankreich, Italien sowie Spanien. Für die Suche zumeist im Wald werden „Trüffelschweine“ eingesetzt, welche die wertvollen Pilze suchen. Der Duft des Pilzes ähnelt sehr stark dem Androstenon, dem Sexualduftstoff des Ebers, weshalb weibliche, geschlechtsreife Schweine instinktiv danach suchen. Er ist auch ein wichtiger Wirtschaftsfaktor, und so exportierte Frankreich gegen Ende des 19. Jahrhunderts bereits 1,5 Mio. kg der kostbaren Knollen im Jahr. Durch übermäßige Nutzung der Bestände ging der Ertrag jedoch immer weiter zurück, im Jahr 1990 kamen nur noch 50.000 kg auf den Markt.

Nach 5-jähriger Arbeit ist es jetzt einem europäischen Konsortium von 50 Wissenschaftlern gelungen, das Genom dieses wohl berühmtesten essbaren Pilzes zu entschlüsseln. Dies veröffentlichten die Forscher nun im Magazin Nature. Mit rund 125 Millionen Basenpaaren ist das Trüffelgenom das größte bisher sequenzierte Pilzgenom. Es besteht aus lediglich 7.500 Genen mit nur sehr wenigen ähnlichen Genen (Multigenfamilien) und unterscheidet sich deutlich vom Genom anderer Schlauchpilze. Die Forscher identifizierten 6000 Gene, die den Genen anderer Pilze ähnlich sind. Mehrere hundert Gene sind hingegen einzigartig. Diese Gene spielen vor allem bei der Entwicklung des Pilzes und bei der Symbiose mit der Wirtspflanze eine entscheidende Rolle. Außerdem identifizierten die Wissenschaftler Gene, die vermutlich an der Entstehung des Trüffelgeschmacks beteiligt sind.



Der Schwarze Périgord-Trüffel ist ein wertvoller Speisepilz. Mit der Entschlüsselung des Genoms sind Wissenschaftler nun auf der Spur seines einzigartigen Geschmacks (Foto: Universität Göttingen).

Aber nicht nur die kulinarischen Qualitäten machen den Wert der Pilze aus. Trüffeln sind mykorrhizierend, das heißt, sie gehen eine Verbindung mit den Wurzeln ihrer Wirtspflanzen ein. In der Regel erfolgt diese Verbindung zum gegenseitigen Nutzen, der Symbiose. Die Wirtspflanze erhält durch diese Symbiose einen verbesserten Zugang zu Mineralsalzen und Wasser. Die Trüffel hingegen wird mit organischen Nährstoffen aus der Photosynthese des pflanzlichen Partners versorgt. Durch Genom-Vergleich und Untersuchung der Gen-Aktivitäten gewann das Forscherteam neue Erkenntnisse über die Art dieses Zusammenlebens. Sie fanden unter anderem eine starke Aktivität von Genen, mit denen Enzyme hergestellt werden, die dem Abbau

von Pflanzen-Zellwänden dienen. Daraus schließen die Wissenschaftler, dass Trüffel auch pflanzliches Gewebe abbauen. Von dieser Symbiose scheint vorwiegend der Pilz zu profitieren. Ein Vergleich des Genoms mit dem von anderen auf Wurzeln lebenden Pilzen legt außerdem nahe, dass die Symbiosen evolutionsgeschichtlich auf unterschiedliche Weise entstanden sind.

Doch was verleiht den „Schwarzen Diamanten“ das einzigartige Aroma? Um das herauszufinden suchten die Wissenschaftler nach Genen, die bei der Entwicklung des Trüffelgeschmacks eine Rolle spielen.

Dafür verglichen sie das Trüffelgenom mit Genen, die in anderen Organismen wie der Backhefe für die Produktion von Geschmack- und Aromastoffen zuständig sind. Eine erste Analyse des Genoms deutet darauf hin, dass Trüffel die meisten Aromakomponenten selbst produzieren. Dabei handelt es sich um schwefelhaltige Verbindungen und andere kleine Kohlenwasserstoffmoleküle, die vermutlich beim Abbau von Aminosäuren entstehen. Das Ergebnis überrascht. Denn bisher wurde angenommen, dass im Trüffel eingeschlossene fremde Organismen für das Aroma verantwortlich sind. Um diese Frage endgültig zu klären, müssen die Wissenschaftler aber erst noch viele weitere der potenziell beteiligten Gene experimentell untersuchen. Die Gourmets auf der ganzen Welt wird das nicht stören. Sie wissen das einzigartige Aroma dieser kostbaren Speisepilze auch so zu schätzen.

Die komplette Sequenz des Trüffel-Genoms ist auf [www.genoscope.cns.fr/tuber](http://www.genoscope.cns.fr/tuber) und auf <http://mycor.nancy.inra.fr/IMGC/TuberGenome> abrufbar.

**Originalpublikation:** Martin, F. et al. (2010) Périgord black truffle genome uncovers evolutionary origins and mechanisms of symbiosis. *Nature*, 28.03.2010. DOI: 10.1038/nature08867



## Die Grenzgängerin Young-Ae Lee im Wissenschaftlerportrait

Die Professorin Young-Ae Lee arbeitet als Wissenschaftlerin im Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin-Buch und erforscht im Labor die genetischen Grundlagen der Neurodermitis. Als Ärztin behandelt sie in der Charité Säuglinge und Kleinkinder, die an der bislang nicht heilbaren chronischen Hauterkrankung leiden. In ihrer Person vereint die gebürtige Berlinerin den Anspruch der modernen „translationalen Medizin“, die die Grenzen der Grundlagenforschung zur Klinik überwinden will, damit wissenschaftliche Ergebnisse schnellstmöglichst den Patienten zugute kommen.

von Claudia Eberhard-Metzger



Foto: D. Ausserhofer

Vermeintlich Unvereinbares lässt sich nicht allein dadurch vereinbaren, indem man es einfach neben einander stellt. Und dennoch macht das Bild, das sich dem Besucher bietet, wenn er das „Timoféeff-Ressovsky-Haus“ auf dem Campus des Max-Delbrück-Centrums (MDC) in Berlin-Buch betritt, einen harmonischen Eindruck: Im Foyer führt eine schwarze Wendeltreppe, die an die Struktur des Erbmoleküls DNS erinnert, schwungvoll nach oben, und an den Fuß des Symbols molekularbiologischer Forschung schlechthin schmiegt sich formschön ein schwarzer Flügel und verknüpft elegant die Wissenschaft mit der Musik.

Wenige Meter von diesem sinnfälligen Ensemble entfernt, öffnet Young-Ae Lee freundlich lächelnd die Tür zu ihrem lichtdurchfluteten Büro, dessen raumhohe Fenster einen unverstellten Blick nach draußen ermöglichen. Sie setzt sich an den Schreibtisch und zählt auf, was sie heute im MDC zu tun gedenkt: Sie will mit ihren Mitarbeitern den Fortgang der Arbeiten im Labor planen, eine Publikation vorbereiten und an einem Forschungsantrag weiterschreiben. Morgen wird die Leiterin der MDC-Forscherguppe „Molekulare Genetik allergischer Erkrankungen“ wieder in der Klinik für Pädiatrie der Charité arbeiten, wo sie als



Timoféeff-Ressovsky-Haus auf dem Campus des Max-Delbrück-Centrums (MDC) in Berlin-Buch. Foto: Uwe Eising/Copyright: MDC

Kinderärztin tätig ist. In ihrer Person verbindet Young-Ae Lee zwei Welten, die gemeinhin als ebenfalls nur schwer vereinbar gelten: Die Arbeit als Arzt in der Klinik und die Arbeit als Forscher im Labor. „Es ist zu schaffen“, sagt die Professorin wissenschaftlich nüchtern. „Das ist eine strukturelle Frage – man hat die Freiräume, oder man hat sie nicht.“

Die junge Wissenschaftlerin und Ärztin spricht nicht gern über sich oder ihre persönlichen Motive. „Mir geht es primär um die Sache“, betont sie. Und das, was sie nach dem Medizinstudium in Heidelberg, Boston, San Francisco und Berlin und einer mit „summa cum laude“ bewerteten Promotion zu ihrer Sache gemacht hat, ist von höchst komplexer Natur. Das Ziel der gebürtigen Berlinerin koreanischer Herkunft ist es, die erblichen Ursachen von allergischen Erkrankungen aufzuklären, und sie verfolgt es engagiert am Beispiel der Neurodermitis, auch atopische Dermatitis oder endogenes Ekzem genannt – einer der häufigsten und weiterhin stetig zunehmenden chronischen Erkrankungen im Kindesalter.

„In den industrialisierten Ländern leiden zehn bis 15 Prozent aller Kinder an Neurodermitis“, erklärt die forschende Ärztin. Die entzündliche Hauerkrankung zeigt sich zumeist im Säuglings- und Kleinkindalter und verschwindet oft im Laufe des Erwachsenwerdens wieder. Für viele der Betroffenen bedeutet die Neurodermitis jedoch nicht nur, über mehrere Jahre mit einer in Schüben auftretenden, quälend juckenden Hauterkrankung zurechtkommen zu müssen; sie bedeutet auch den Anfang eines Lebens als Allergiker: „Kinder, die eine Neurodermitis hatten“, erklärt Young-Ae Lee, „tragen ein deutlich höheres Risiko, später im Leben an Heuschnupfen oder Asthma zu erkranken.“

Was die Neurodermitis ausbrechen lässt, und was auf zellulärer und molekularer Ebene im Körper geschieht, bis sich die roten, schuppigen, manchmal auch nässenden Ekzeme auf der Haut zeigen, ist bislang nicht vollständig geklärt. Schon lange steht fest, dass die erbliche Veranlagung eine große Rolle spielt, erkranken doch Kinder, wo bereits Mutter und Vater an Neurodermitis leiden, sehr viel häufiger als die Nachkommen „unbelasteter“ Eltern. Die dafür verantwortlichen Gene konkret zu benennen und ihr Zusammenspiel mit immunologischen Faktoren und



äußeren Umwelteinflüssen detailliert zu verstehen, ist das Programm der Forscherin und ihrer Kollegen.

Um die an der Neurodermitis beteiligten Genen aufzuspüren, hat die Forscherin gemeinsam mit ihren Kooperationspartnern in der Charité, der Technischen Universität in München und der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel im Rahmen des „Nationalen Genomforschungsnetzes“ das Erbgut Tausender von Menschen durchmustert: Gesunde und Kranke, Kinder und Erwachsene, komplette Familien. Die Genforscher nutzen dazu modernste Methoden, die es erlauben, die Reihenfolge der Gen-Bausteine des gesamten Erbguts (Genom) zu bestimmen und Gen-Veränderungen mit Krankheiten in Beziehung zu setzen. Die Fachleute sprechen von „genomweiten Assoziationsstudien“.

Die ersten Hinweise auf ein Gen, das mit Neurodermitis assoziiert sein könnte, fanden die Wissenschaftler um Young-Ae Lee Ende der 1990er Jahre. An der vom Bundesforschungsministerium und vom Deutschen Humangenomprojekt geförderten Studie nahmen damals 199 Familien aus Deutschland, Italien, Schweden und den Niederlanden mit mindestens zwei Kindern teil, die bereits im Alter bis zu zwei Jahren an Neurodermitis erkrankt waren. Als die Forscher das Erbgut von insgesamt 839 Teilnehmer systematisch durchmustert hatten, konnten sie auf Chromosom 3 eine Region eingrenzen, die überdurchschnittlich häufig mit der Erkrankung vererbt wird.

Die Hoffnung der Forscher, dass sich in dieser Region tatsächlich ein Gen identifizieren lässt, das ursächlich am Entstehen der



*Oft sind Kinder schon in den ersten Lebensjahren von einer Neurodermitis betroffen.  
Foto: Gina Sanders - Fotolia.com*

Krankheit beteiligt ist, erfüllte sich wenige Jahre später: Bei der systematischen Aufarbeitung der verdächtigen Region entdeckten sie im Laufe einer weiteren Studie mit fast 500 Familien und über 900 an Neurodermitis erkrankten Kinder ein Gen (COL29A1) mit der Bauanleitung für ein Kollagen. Kollagene sind sogenannte Strukturproteine, die sich vor allem im Bindegewebe finden, am häufigsten in Haut und Knochen, aber auch in Sehnen, in der Hornhaut des Auges und im Knorpel. Den Wissenschaftlern waren bislang 28 verschiedene Kollagentypen bekannt. Was Young-Ae Lee und ihre Kollegen aber fanden, war ein neues, bislang unbekanntes Kollagen: „Kollagen 29“.

Im Gegensatz zu fast allen anderen Kollagenen kommt Kollagen 29 nur in der äußersten Schicht der Haut, der Epidermis, vor. Welche Aufgabe das Strukturprotein dort hat, ist noch unklar. Vielleicht vermittelt es den Kontakt der Zellen in der Epidermis und sorgt für deren Zusammenhalt; es könnte auch die Wanderung von Immunzellen in die Epidermis beeinflussen und auf diese Weise die Haut – das größte Organ des Körpers – bei der Abwehr von schädlichen Umwelteinflüssen unterstützen. Wie sich während der Forschungsarbeiten herausstellte, fehlt das einflussreiche Kollagen in der äußeren Epidermis von Menschen, die an Neurodermitis erkrankt sind. Dies lässt vermuten, dass ihre Haut genau deshalb sensibler auf Umwelteinflüsse reagiert.

Eine weitere Genvariante, die das Risiko, an Neurodermitis zu erkranken, erhöht, identifizierten die Forscherteams aus Berlin, München und Kiel im Jahr 2009 auf Chromosom 11. Um diese Risikovariante aufzuspüren, durchkämmten die Forscher das Erbgut von nahezu 10 000 gesunden und an Neurodermitis erkrankten Menschen. In der auf Chromosom 11 lokalisierten Region entdeckten sie eine Variante nahe dem Gen C11orf30, das die Anleitung für die Konstruktion eines Proteins namens EMSY trägt. Welche Rolle das Gen und sein Genprodukt bei der Entstehung der Neurodermitis spielen, wird derzeit intensiv erforscht.

Überraschend ist, dass sich das veränderte Gen auch häufig bei Patienten mit einem auf den ersten Blick ganz anderen Leiden findet: „Morbus Crohn“, einer Darmerkrankung. Morbus Crohn und Neurodermitis haben allerdings eine Gemeinsamkeit: Bei beiden handelt es sich um entzündliche Erkrankungen, die man darauf zurückführt, dass die Immunzellen aufgrund äußerer Einflüsse zu einer überschießenden Entzündungsreaktion veranlasst werden. „Unsere genetischen Befunde sind ein Fingerzeig auf einen möglicherweise neuen gemeinsamen Krankheitsmechanismus, der zur chronischen Entzündung verschiedener Organe führen kann“, interpretiert Young-Ae Lee das Ergebnis.

Rund ein Dutzend Genvarianten sind den Forschern mittlerweile bekannt, von denen gewiss ist, dass sie bei der Entwicklung von Neurodermitis eine Rolle spielen. Einige dieser Gene tragen die Bauanleitungen für Proteine, die für den Aufbau der Epidermis und ihre Barrierefunktion wichtig sind; andere Gene sind zuständig für die Produktion von Eiweißen, die als Boten die Zellen des Immunsystems koordinieren. Das einzelne veränderte Gen, erläutert Young-Ae Lee, hat offenbar einen nur geringen Einfluss am Zustandekommen der Neurodermitis. Alle zusammen aber können in Wechselwirkung mit der Umwelt die Krankheit zu Tage treten lassen.

Derzeit sind die Forscher dabei, die verdächtige Region auf Chromosom 11 weiter aufzuarbeiten. Wichtiger noch ist es ihnen, besser zu verstehen, welche Funktionen die entdeckten Gene im

Körper erfüllen und wie ihre Veränderung zum neurodermatischen Krankheitsgeschehen beiträgt. „Die Charakterisierung der Gen-Funktionen ist derzeit unsere größte Herausforderung“, urteilt Young-Ae Lee. Denn nur über die genaue Kenntnis der Gen-Funktionen lassen sich neue Ansätze für eine bessere Diagnose und Therapie, womöglich gar Prävention der Neurodermitis finden.

Zum umfassenden Verständnis des Krankheitsprozesses zählt auch die Frage, in welcher Weise Umweltfaktoren auf die Gene einwirken. Die ebenso komplexe wie spannende Gen-Umwelt-Beziehung steht deshalb ganz oben auf der Agenda der Forscherin. „Schließlich kommen ja alle Neurodermitis-Kinder zunächst gesund zur Welt“, sagt Young-Ae Lee. „Irgendetwas muss

in ihren ersten Lebensjahren einwirken und die Krankheit ausbrechen lassen.“

Das Studium der Medizin mit dem Ziel, einmal Kinderärztin zu werden, lässt sich Young-Ae Lee entlocken, sei bereits ein Wunsch ihrer Jugendtage gewesen. Ihre Freude an der Forschung habe sie später entdeckt. Beide Bereiche zusammen sind für sie der ideale Ausgangspunkt, um den Kindern, die sie als Ärztin im Krankenhaus behandelt, eines Tages eine ursächliche Therapie anbieten oder den Eltern konkrete Möglichkeiten nennen zu können, mit denen der Ausbruch der Neurodermitis zu verhindern ist. Und für diese Aussicht lohnt sich der alltägliche, manchmal vermutlich doch nicht ganz so einfache Brückenschlag zwischen Laborbank und Klinikbett.

## Firmenportrait

# ATLAS Biolabs GmbH – Komplexe Dienstleistungen für molekulargenetische Analysen in Forschung und Diagnostik

Florian Wagner, Karsten R. Heidtke, Peter Nürnberg

Die ATLAS Biolabs GmbH wurde 2006 von renommierten Human-genomforschern gegründet, darunter Prof. Dr. Peter Nürnberg, Gründungsdirektor des *Cologne Center for Genomics* (CCG) der Universität zu Köln, und Prof. Dr. Hans Lehrach, Direktor der Abteilung für Vertebratengenomik am MPI für Molekulare Genetik in Berlin-Dahlem. Sie ist eine Ausgründung aus dem RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung und dem CCG und hat im Sommer 2007 den operativen Betrieb in zentraler Lage in Berlin-Mitte aufgenommen. Derzeit beschäftigt die ATLAS Biolabs GmbH 13 Mitarbeiter.

Die ATLAS Biolabs GmbH ist ein europaweit führendes Dienstleistungsunternehmen im Bereich DNA-Chiptechnologie und DNA-Sequenzanreicherung. Sie verfügt über alle häufig eingesetzten DNA-Chip-Plattformen (Affymetrix, Agilent, Illumina, und NimbleGen) und ist zertifizierter Affymetrix-, Agilent- und NimbleGen-Serviceprovider. Besonders hervorzuheben sind die Hochdurchsatzkapazitäten für Genotypisierungsstudien und Expressionsanalysen auf der Affymetrix-Plattform, die die Prozessierung von bis zu 500 Proben pro Woche ermöglichen. Unsere Bioinformatik-Experten analysieren in enger Zusammenarbeit mit unseren Kunden die generierten Daten, außerdem übernehmen wir auch das kundenspezifische Design neuer Arrays, wofür vor allem die Agilent-Plattform aufgrund ihrer hohen Flexibilität hervorragend geeignet ist.

Zu den Kunden von ATLAS Biolabs zählen zahlreiche universitäre und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen in Deutschland und im europäischen Ausland, Unternehmen aus der Pharma- und Biotechnologie-Branche sowie niedergelassene

Ärzte. Mit ihrer medizinischen Direktorin, Frau Prof. Dr. med. Gundula Thiel, verfügt die ATLAS Biolabs GmbH über eine ärztliche Aufsicht für den Humanbereich. ATLAS Biolabs ist nach der internationalen Norm ISO9001:2008 zertifiziert und hat ein sehr erfahrenes Team, das über langjährige Erfahrung mit der Durchführung und Analyse von DNA-Chip-Experimenten verfügt.

### Im Fokus der modernen Genomforschung: Die gezielte Anreicherung spezifischer genomischer Bereiche für die massiv parallelisierte Sequenzierung

Durch die gezielte Anreicherung bestimmter genomischer Sequenzen lässt sich die erzielbare Abdeckung dieser Bereiche bei der anschließenden Sequenzierung mit modernen *next generation*-Sequenzierern massiv erhöhen, außerdem sind bei vielen wissenschaftlichen Projekten von vornherein nur bestimmte DNA-Abschnitte von Interesse.

ATLAS Biolabs bietet derzeit zwei Verfahren zur Sequenzanreicherung an. Das erste Verfahren beruht auf der Anreicherung über DNA-Chips mit komplementären Sonden, die von der Firma Roche NimbleGen produziert werden. ATLAS Biolabs ist hier einer von nur zwei zertifizierten Service-Providern in Europa. Zwei verschiedene Array-Formate stehen zur Verfügung: das 385K-Format, mit dem bis zu 5 Megabasen (Mb) genomischer Sequenz abgedeckt werden können, und das 2,1M-Format für 30 Mb. Beide Formate können kundenspezifisch produziert werden. Für das 2,1M-Format steht außerdem ein *Exome Array* zur Verfügung, der sämtliche bekannten humanen Exons abdeckt (Referenz 1). Die Herstellung eines *Custom Arrays* ist bereits für eine einzelne Pro-

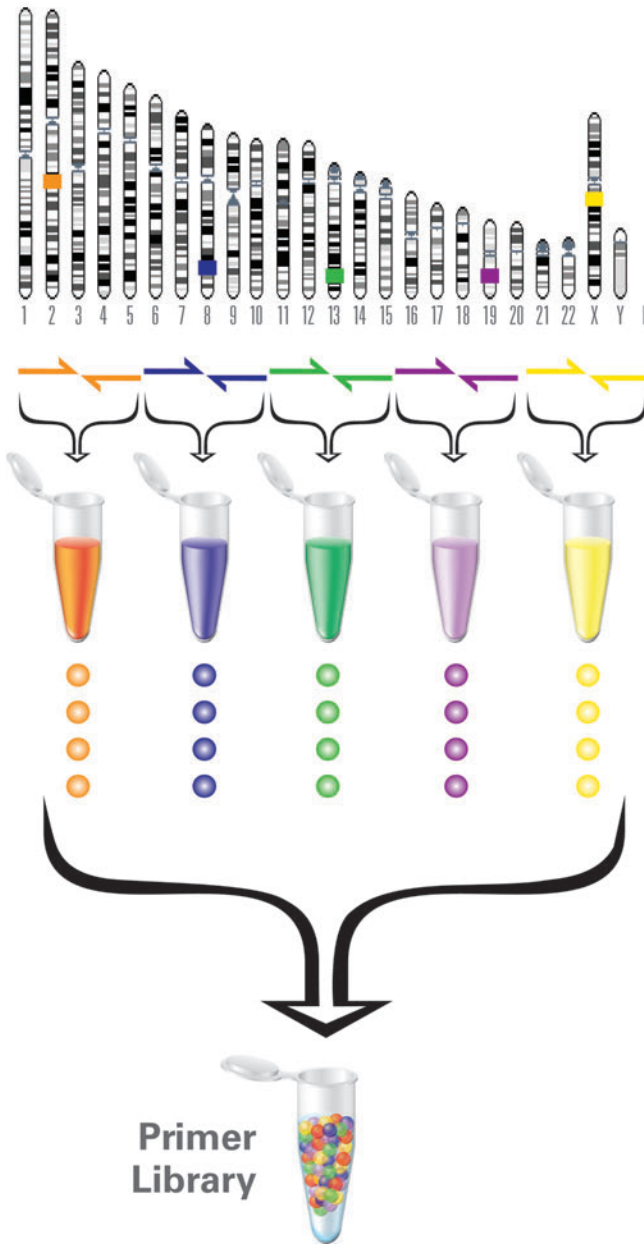


Abb. 1: Schematische Darstellung der Produktion einer in Mikrotröpfchen vorliegenden Primer-Bibliothek. Definierte Genombereiche (in Farbe) können mit dieser Bibliothek spezifisch vervielfältigt werden.

be möglich. Mittels quantitativer PCR für verschiedene Kontroll-Loci auf den Arrays kann zuverlässig abgeschätzt werden, in welchem Maße eine Anreicherung erfolgt ist und ob sich eine anschließende, immer noch relativ teure Sequenzierung der angereicherten DNA lohnt.

Die zweite Methode zur Sequenzanreicherung basiert auf der von der Firma RainDance Technologies entwickelten Technologie zur Herstellung von Mikrotröpfchen. Eine in einer Öl-Wasser-Emulsion in Form von Mikrotröpfchen vorliegende Primer-Bibliothek (Abbildung 1) wird dabei mit ebenfalls in Mikrotröpfchen vorliegender genomischer DNA fusioniert, wobei ein Mikrotröpfchen genau ein Primer-Paar enthält und quasi als individuelles Reaktionsgefäß fungiert. Bis zu 4.000 – und in naher Zukunft bis zu 20.000 – Amplikons können so in einem Standard-Reaktionsgefäß mit einem herkömmlichen Thermocycler amplifiziert wer-

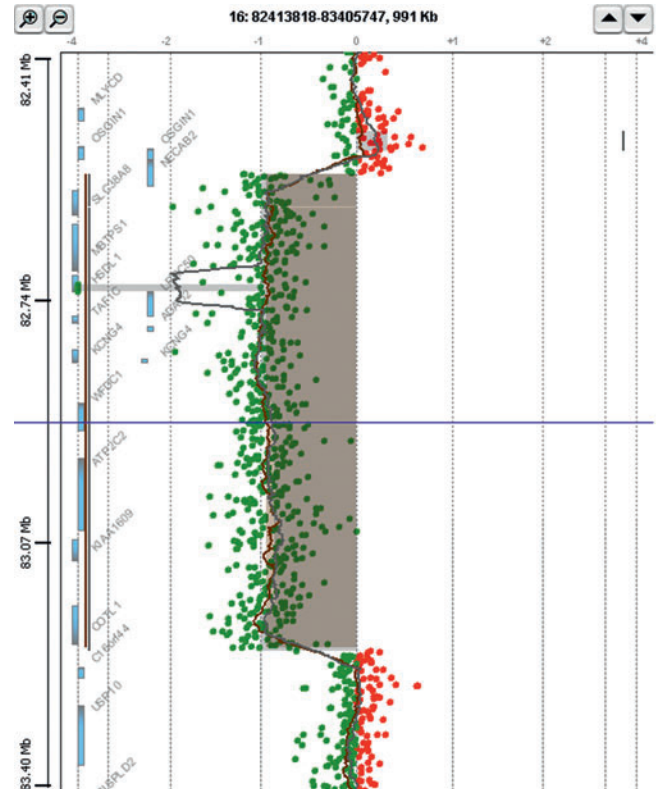


Abb. 2: Identifizierung einer wenige Kilobasen umfassenden homozygoten Deletion innerhalb einer größeren heterozygoten Deletion mit dem Agilent 1M CGH-Array.

den. Anschließend erfolgt nur noch das Aufbrechen der Emulsion und die Reinigung der PCR-Produkte. ATLAS Biolabs verfügt über das erste in Europa installierte RainDance RDT1000-Gerät und ist auch der einzige europäische Serviceprovider. Der große Vorteil der RainDance-Technologie liegt in der hohen Abdeckung der interessierenden genomischen Bereiche (>95%), die durch eine bessere Abdeckung vor allem in „schwierigen“ Genombereichen (repetitive Elemente, hohe Homologie) erzielt wird, und in der homogenen Coverage der Zielsequenzen nach der Sequenzierung, was sich direkt in einer höheren Detektionsrate von DNA-Sequenzvarianten niederschlägt (Referenz 2). Im Vergleich zu hybridisierungs-basierten Anreicherungsverfahren wird so der erforderliche Sequenzieraufwand drastisch reduziert. Derzeit können ca. 1,5 Mb genomischer Sequenz mit der Raindance-Technologie amplifiziert werden, wofür nur 2,5 µg Probenmaterial benötigt werden. Die Mindest-Probenanzahl liegt bei 24 pro Primer-Bibliothek.

Im Anschluss an die Anreicherung bietet ATLAS Biolabs über verschiedene Partner auch die Sequenzierung der angereicherten DNA mit allen gängigen *next generation*-Sequenzierungsverfahren an (Roche 454, Illumina GA, ABI SOLiD). Auf einem extrem leistungsfähigen IBM Blade Center können Sequenzdaten bei ATLAS Biolabs kundenspezifisch ausgewertet und aufbereitet werden, dabei werden erprobte Verfahren z. B. für die Assemblierung von Sequenzen, das Mapping zu Referenzsequenzen und die Analyse von SNPs eingesetzt.

### Molekulare Diagnostik

Molekularbiologische Methoden gewinnen in der human- und



auch der veterinärmedizinischen Diagnostik seit Jahren an Bedeutung. Die molekulare Karyotypisierung beispielsweise, mit ihren methodischen Optionen Array-CGH (*comparative genomic hybridization*) und SNP-Array-Analyse, bietet ein sehr viel höheres Auflösungsvermögen als klassische zytogenetische Techniken wie z. B. die Anfärbung von Metaphase-Chromosomen. Sie kann so auch kleine Chromosomenaberrationen mit einer Größe von 100 Kilobasen und weniger zuverlässig detektieren. Die ATLAS Biolabs GmbH analysiert unter ärztlicher Aufsicht für ihre Auftraggeber Patientenmaterial hauptsächlich auf dem SNP6.0-Array der Firma Affymetrix, daneben stehen bei Bedarf auch andere Array-Formate zur Verfügung (Abbildung 2).

Seit neuestem bietet ATLAS Biolabs die Möglichkeit, bei ATLAS analysierte Daten in die Cartagenia Bench einzuspielen ([www.cartagenia.com](http://www.cartagenia.com)). Diese Software ermöglicht es, genetische Variationen sehr gezielt krankheits- und/oder familienspezifisch zu analysieren und mit öffentlich verfügbaren Daten abzugleichen. Sie bietet die Möglichkeit, über das Internet projektbezogen zu arbeiten, und kann somit als Plattform für Kollaborationen zwischen Kunden von ATLAS Biolabs dienen.

Seit kurzem verfügt ATLAS Biolabs auch über ein Massenspektrometer der Firma Sequenom, welches vor allem für SNP (*single nucleotide polymorphism*)-Genotypisierungs- und für Methylierungsstudien eingesetzt wird. Auf Kundenwunsch können sehr flexibel und kostengünstig SNP-Panels (bis zu 40plex) zusammengestellt und dann bis zu 384 Proben parallel analysiert werden. Mit dem OncoCarta™ Panel steht außerdem ein fertiges SNP-Set zur Analyse von 238 Mutationen in 19 häufigen Onkogenen für die Anwendung in der translationalen medizinischen Forschung zur Verfügung. Auch die im vorhergehenden Abschnitt dargestellten Anreicherungstechnologien bieten in Kombination mit einer anschließenden Sequenzierung prinzipiell die Möglichkeit, definierte Gen-Sets einer systematischen Mutationsanalyse zu unterziehen. Dadurch können relativ häufige, aber stark heterogene genetisch bedingte Erkrankungen wie Kardiomyopathien und Hörstörungen besser diagnostiziert werden.

Die Illumina BeadXpress™-Station, die ebenfalls zu ATLAS Biolabs' Technologiepark zählt, bietet eine weitere Möglichkeit, größere Probenzahlen kostengünstig mit definierten SNP-Panels zu screenen, der Plexitätsgrad liegt hier bei max. 384plex. Bei dieser Technologie sind digitale holographische Elemente in Mikrozylinder eingebettet, sie werden durch Laserlicht zusammen mit dem gebundenen Analyten in einem Flüssigphasenassay ausgelesen.

Die bei ATLAS Biolabs vorhandenen Technologie-Plattformen können für spezifische Projekterfordernisse optimal zusammenwirken. So kann nach einem genomweiten SNP-Screen beim Menschen oder bei wirtschaftlich relevanten Nutztieren (z. B. Rind, Schwein) unmittelbar ein *low-* bis *mid-plex*-SNP-Panel zusammengestellt und dann in *follow up*-Studien oder in der Routinediagnostik bei einer größeren Anzahl von Proben angewendet werden.

### Zusammenfassung

Die ATLAS Biolabs GmbH versteht sich als Dienstleister für komplexe molekulargenetische Analysen, die einen großen apparativen Aufwand, erfahrenes, geschultes Personal und hohe qualitative Standards voraussetzen. Wir beschränken uns dabei nicht auf

die reine Durchführung der Laborarbeiten, sondern leisten kompetente Beratung bereits im Vorfeld möglicher Projekte, um sowohl in wissenschaftlich-inhaltlicher als auch in ökonomischer Hinsicht die optimale Lösung für unsere Kunden zu finden.

Unsere Schwerpunkte liegen dabei in den Bereichen DNA-Chiptechnologie, Sequenzanreicherung und -analyse sowie der molekularen Diagnostik. An der Seite eines erfahrenen und engagierten Laborteams arbeiten Bioinformatik- und IT-Experten, die sowohl in der Projektplanungsphase als auch bei der Datenanalyse den Nutzen für den Kunden maximieren.

### Referenzen

1. Hodges E. et al., *Genome-wide in situ exon capture for selective resequencing*. *Nature Genetics* 39(12), 2007, S. 1522-1527, doi:10.1038/ng.2007.42
2. Tewhey R. et al., *Microdroplet-based PCR enrichment for large-scale targeted sequencing*. *Nature Biotechnology* 27(11), 2009, S. 1025-1031, doi:10.1038/nbt.1583

### Korrespondenzadresse

Dr. Florian Wagner  
 ATLAS Biolabs GmbH  
 Friedrichstraße 147, 10117 Berlin  
 E-Mail: [wagner@atlas-biolabs.de](mailto:wagner@atlas-biolabs.de)  
[www.atlas-biolabs.de/](http://www.atlas-biolabs.de/)

The poster features a white background with orange and blue accents. At the top left is the NGFN logo (National Genome Research Network). To its right is the text 'PROGRAM OF MEDICAL GENOME RESEARCH' with a small logo of the Federal Ministry of Education and Research. The main title is '3rd Annual Meeting of NGFN-Plus and NGFN-Transfer in the Program of Medical Genome Research November 25 - 27, 2010 Berlin, Henry Ford Building'. Below this, a list of 'Main Topics' includes: Genomics of Common Disease, Animal, Cellular & Tissue Models, Systems Biology, New Technologies, and Transfer from Genomics to Application. A 'Poster Session' section lists: Satellite Symposia, Next-Generation Sequencing, and Small RNA. On the right side, it mentions 'Company Satellite Sessions Exhibition'. At the bottom, the website 'www.ngfn-meeting.de/2010' is provided, along with logos for the Federal Ministry of Education and Research, Max Planck Institute for Molecular Genetics, and Freie Universität Berlin.

# Treffen

## Pflanzen im Mittelpunkt

### Größter europäischer Kongress für Pflanzenwissenschaften 2012 in Freiburg

Auf Initiative von Freiburger Wissenschaftlern einigten sich die beiden großen europäischen Verbände für Pflanzenwissenschaften, Federation of European Societies of Plant Biologists (FESPB) und European Plant Science Organisation (EPSO), in einem "Memorandum of Understanding" darauf, ihren ersten gemeinsamen Kongress zu veranstalten. Im Sommer 2012 werden mehr als 1.000 Teilnehmer aus aller Welt in Freiburg erwartet.

Europas Pflanzenwissenschaftler werden durch zwei unabhängige Verbände vertreten. Die FESPB ist der Dachverband der nationalen botanischen Gesellschaften. Die EPSO vereint einzelne Forschungsinstitutionen und Firmen. Bisher haben beide Organisationen ihre internationalen Fachtagungen strikt getrennt abgehalten. So findet der EPSO Kongress dieses Jahr im eisigen Finnland jenseits des Polarkreises statt, während die FESPB im sommerlich heißen Valencia tagen wird.

Auf Initiative der Freiburger Wissenschaftler Prof. Dr. Heinz Rennenberg (Fakultät für Forst- und Umweltwissenschaften) und Prof. Dr. Ralf Reski (Fakultät für Biologie) einigten sich beide Ver-



*Pflanzen stehen in der "Green City" Freiburg im Mittelpunkt (Copyright: Dr. Judy Simon, Universität Freiburg).*

bände nun erstmals in ihrer Geschichte darauf, einen gemeinsamen Kongress zu veranstalten. Ein entsprechendes "Memorandum of Understanding" wurde soeben von den Vorständen von FESPB und von EPSO unterzeichnet. Dieser Plant Biology Congress wird im Sommer 2012 an der Albert-Ludwigs-Universität

Freiburg stattfinden und alle Aspekte der Biologie der Pflanzen beleuchten. Insbesondere die Bedeutung der Pflanzen für das Klima und für die Ernährung der wachsenden Weltbevölkerung werden wissenschaftlich fundiert diskutiert werden. Die Veranstalter erwarten mehr als 1.000 Teilnehmerinnen und Teilnehmer aus aller Welt in der "Green City" Freiburg.

Heinz Rennenberg, ab Juli 2010 Präsident der FESPB, sagt hierzu: "Wir sehen diesen Kongress als ersten Schritt, FESPB und EPSO zusammenwachsen zu lassen, damit die europäischen Pflanzenwissenschaften in Zukunft in Wissenschaft und Politik mit einer Stimme vertreten werden." Ralf Reski, Vorstandsmitglied der "International Union of Biological Sciences" (IUBS), ergänzt: "Die Tatsache, dass beide Verbände uns den Zuschlag für einen Kongress dieser Größenordnung gegeben haben, belegt das sehr hohe internationale Ansehen, das die Freiburger Pflanzenwissenschaften als Ganzes genießen." **Quelle: IDW, 18.03.2010**

## Systems Genomics 2010

Functional Genomics & Systems Biology towards targeted Therapies

**September 29 - October 1, 2010**

**The German Cancer Research Center – DKFZ, Heidelberg, Germany**

**Systems Genomics 2010** aims at advancing the integration of high-throughput genomics, quantitative proteomics, computational biology towards clinical applications in marker identification and improvement of therapies. Internationally outstanding speakers will present their latest results in molecular and translational disease research.

### Speakers:

**Jürgen Brosius** (ZMBE Universität Münster), **Frank Buchholz** (MPI Dresden), **Sven Diederichs** (DKFZ Heidelberg), **Eytan Domany** (Weizmann Institute Rehovot), **Xavier Estivill** (Centre for Genomic Regulation Barcelona), **Anne-Claude Gavin** (EMBL Heidelberg), **Jan Geissler** (European Cancer Patient Coalition Riemerling), **Ivo Gut** (CNG Evry), **Max Hasmann** (Roche AG Penzberg), **Wolfgang Huber** (EMBL Heidelberg), **Ulrike Korf** (DKFZ Heidelberg), **Ulf Landegren** (Uppsala University), **Peter Lichter** (DKFZ Heidelberg), **Mathias Mann** (MPI Martinsried), **Rainer Pepperkok** (EMBL Heidelberg), **Emanuel Petricoin** (George Mason University, Manassas), **Christoph Plass** (DKFZ Heidelberg), **Julio Saez-Rodriguez** (Harvard Medical School Boston), **Özgür Sahin** (DKFZ Heidelberg), **Andreas Schneeweiss** (University Heidelberg), **Michal-Ruth Schweiger** (MPI Berlin), **Jonathan Sleeman** (Medizinische Fakultät Mannheim), **Roman Thomas** (MPI Köln), **Andreas Trumpp** (DKFZ Heidelberg), **Ulrich Tschulena** (DKFZ Heidelberg), **Mathias Uhlen** (AlbaNova University Center Stockholm), **Olaf Wolkenhauer** (Universität Rostock), **Yosef Yarden** (Weizmann Institute Rehovot)

**Registration and further information: [www.SG2010.org](http://www.SG2010.org)**

Systems Genomics 2010 is supported by the National Genome Research Network (NGFN), the Federal Ministry of Education and Research (BMBF), and the German Cancer Research Center (DKFZ)

# Festakt anlässlich des 75. Geburtstags von Gerhard Gottschalk

**Universität Göttingen und Akademie der Wissenschaften zu Göttingen würdigten Lebenswerk des großen Mikrobiologen**

Weit mehr als 200 geladene Gäste – ehemalige und jetzige Wegbegleiter, Freunde und Kollegen – waren am 7. Mai nach Göttingen gekommen, um Prof. Dr. Gerhard Gottschalks wissenschaftliche Leistungen und seine großen Verdienste für die Universität und die Akademie der Wissenschaften zu Göttingen mit einem Festakt und einem anschließenden Fachsymposium zu würdigen.

Großes Engagement und sehr viel fachliche Leidenschaft – diese Eigenschaften kennzeichnen das Wirken Gerhard Gottschalks. Von Haus aus Chemiker erwarb er 1959 sein Chemiediplom an der Humboldt-Universität zu Berlin. Dann führte ihn sein Weg ans Institut für Mikrobiologie in Göttingen, wo er 1963 im Fach Mikrobiologie promoviert wurde und seit 1970 lehrte und forschte. Er blieb Göttingen bis heute treu und dies trotz mehrerer Rufe anderer Hochschulen.

Neben seiner Forschertätigkeit war Prof. Gottschalk viele Jahre auch im wissenschaftspolitischen Bereich überaus aktiv. So war er Rektor der Universität von 1975-1976, also in einer politisch sehr unruhigen Zeit, er war Präsident der Akademie der Wissenschaften zu Göttingen (1998-2000) und Präsident von All European Academies (ALLEA, 1998-2000), dem Zusammenschluss aller großen europäischen Wissenschaftsakademien, sowie Präsident der Union der deutschen Akademien der Wissenschaften (2003-2007).

## Festakt in der Universitätsaula

Diese Stationen des Lebens und Wirkens Prof. Gottschalks ließen Universitätspräsident Prof. Dr. Kurt von Figura und der Präsident der Akademie der Wissenschaften zu Göttingen, Prof. Dr. Christian Starck zu Beginn des Festakts im festlichen Rahmen der Universitätsaula Revue passieren. Anschließend folgten zwei hoch-



Abb. 1: Gerhard Gottschalk während des Festakts anlässlich seines 75. Geburtstags (Foto: © Richter/Cluster BIODIVERSITY 2021)

karätige Festvorträge: Prof. Dr. Jörg Hacker, Präsident der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina/Nationale Akademie der Wissenschaften und langjähriger Freund Gottschalks referierte über „Infektionen und Gesellschaft“. Der ehemalige Schüler Gottschalks, Prof. Dr. Garabed Antranikian, jetzt Vizepräsident der Technischen Universität Hamburg-Harburg, sprach zum Thema „Das wahre Gold der Erde ist weder gelb noch schwarz, sondern lebendig“. Als besondere Überraschung gab Antranikian bekannt, dass Prof. Gottschalk für seine bahnbrechenden Forschungsarbeiten auf dem Gebiet des bakteriellen Stoffwechsels mit dem in diesem Jahr erstmals verliehenen "IBN Award" vom Trägerverein Industrielle Biotechnologie Nord ausgezeichnet wird.

Dieser Preis reiht sich jetzt in eine Reihe weiterer Auszeichnungen Gerhard Gottschalks ein, wie beispielsweise dem Philip-Morris-Award (1992) und dem Emil-von-Behring-Preis (2006). Gottschalk erhielt 2005 das Bundesverdienstkreuz 1. Klasse des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland.

## Fachsymposium „From Microbial Metabolism to Genomes and Back“

„From Microbial Metabolism to Genomes and Back“ – unter diesem Motto stand das Fachsymposium am Nachmittag, das ausschließlich von ehemaligen Schülern (DoktorandInnen und HabilitandInnen) Gottschalks bestritten wurde. Sämtliche Vorträge befassten sich mit dem mikrobiellen Stoffwechsel und der Bioenergetik von Mikroorganismen sowie der funktionellen Genomforschung, also die Themengebiete, die den Mikrobiologen zeit seines Forscherlebens beschäftigten. Mehr als die Hälfte seiner ehemaligen DoktorandInnen (insgesamt über 80) waren auf dem Symposium zugegen (siehe Abb. 2) ebenso wie die meisten seiner insgesamt 12 HabilitandInnen. Gerhard Gottschalk war sichtlich gerührt über die vielen an ihn gerichteten Lobreden und schönen Erinnerungen, die bei den Vorträgen heraufbeschworen wurden. Der gesellige Abend als Abschluss dieser gelungenen Veranstaltung bot dann genügend Raum für intensive Gespräche des Jubilars mit seinen Gästen. Aber auch viele der Gäste genossen untereinander das Wiedersehen mit ehemaligen Freunden, Weggefährten oder Kollegen, die sich teilweise seit Jahren nicht gesehen hatten und so gemeinsam in Erinnerungen schwelgen konnten.



Abb. 2: Gerhard Gottschalk mit 46 seiner ehemaligen Doktoranden (Foto: © Richter/Cluster BIODIVERSITY 2021)



# Veranstaltungen

<b>2010</b>	29.08.-02.09.2010  <b>5th International Congress on Biocatalysis 2010</b> Hamburg, Deutschland <a href="http://biocat2010.de">http://biocat2010.de</a>	30.09. – 02.10.2010  <b>The Metabolomics Workshop</b> Melbourne, Australien <a href="http://www.australasianmetabolomics.org/">www.australasianmetabolomics.org/</a>
01.08.-06.08.2010  <b>9th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production</b> Leipzig, Deutschland <a href="http://www.wcgalp2010.org/">www.wcgalp2010.org/</a>	06.09.-10.09.2010  <b>International EAAP Symposium on Energy and Protein Metabolism and Nutrition</b> Parma, Italien <a href="http://www.newteam.it/isep2010/">http://www.newteam.it/isep2010/</a>	03.10. – 05.10.2010  <b>The 2nd Australasian Symposium on Metabolomics</b> Melbourne, Australien <a href="http://www.australasianmetabolomics.org/">www.australasianmetabolomics.org/</a>
21.08.-22.08.2010  <b>Gordon-Kenan Research Seminar: Biology of Aging</b> Les Diablerets, Schweiz <a href="http://www.grc.org">www.grc.org</a>	14.09.-18.09.2010  <b>14th International Biotechnology Symposium and Exhibition</b> Rimini, Italien <a href="http://www.ibs2010.org">www.ibs2010.org</a>	03.10.-05.10.2010  <b>Heinrich F. C. Behr Symposium on Stem Cells and Cancer</b> Heidelberg, Deutschland <a href="http://www.leopoldina-halle.de">www.leopoldina-halle.de</a>
22.08.-27.08.2010  <b>Gordon Research Conference: Biology of Aging – Determinants of Health-Span: From Cells to Humans</b> Les Diablerets, Schweiz <a href="http://www.grc.org">www.grc.org</a>	15.09.-16.09.2010  <b>DGfZ-/GfT-Gemeinschaftstagung</b> Kiel, Deutschland <a href="http://www.dgfz-bonn.de">www.dgfz-bonn.de</a>	05.10.-07.10.2010  <b>Biotechnica 2010: International Trade Fair</b> Hannover, Deutschland <a href="http://www.biotechnica.de">www.biotechnica.de</a>
23.08.-27.08.2010  <b>61st Annual Meeting of the European Association for Animal Production</b> Heraklion, Kreta, Griechenland <a href="http://www.eaap2010.org/">www.eaap2010.org/</a>	15.09.-18.09.2010  <b>Tri-National Arabidopsis Meeting (TNAM)</b> Salzburg, Österreich <a href="http://www.tnam.org">www.tnam.org</a>	11.10-14.10.2010  <b>International Conference on Systems Biology (ICSB)</b> Edinburgh, Schottland <a href="http://www.icsb2010.org.uk/">www.icsb2010.org.uk/</a>
28.08.-01.09.2010  <b>9th EMBL Transcription Meeting</b> Heidelberg, Deutschland <a href="http://www.embl.de">www.embl.de</a>	26.09.-01.10.2010  <b>The Molecules of Life – From Discovery to Biotechnology</b> Melbourne, Australien <a href="http://www.asbmb.org.au/ozbio2010">www.asbmb.org.au/ozbio2010</a>	13.11.-16.11.2010  <b>5th EMBO Conference: From Functional Genomics to Systems Biology</b> Heidelberg, Deutschland <a href="http://www.embl.de">www.embl.de</a>
29.08.-01.09.2010  <b>5th EPSO Conference „Plants for Life“</b> Olos Polar Center (Lapland), Finnland <a href="http://www.epsoweb.org/event/conference/finland-2010">www.epsoweb.org/event/conference/finland-2010</a>	29.09.-01.10.2010  <b>Systems Genomics 2010 – Functional Genomics &amp; Systems Biology towards targeted therapies</b> Heidelberg, Germany <a href="http://www.sg2010.org">www.sg2010.org</a>	25.11.-27.11.2009  <b>3rd Annual Meeting of NGFN-Plus and NGFN-Transfer in the Program of Medical Genome Research</b> Berlin, Deutschland <a href="http://www.ngfn-meeting.de/2010">www.ngfn-meeting.de/2010</a>

<b>2011</b>	03.04.-06.04.2011  <b>VAAM Jahrestagung 2011</b> Karlsruhe, Deutschland <a href="http://www.vaam2011.de">www.vaam2011.de</a>	28.8.-01.09.2011  <b>The 12th International Conference on Systems Biology</b> Heidelberg – Mannheim, Deutschland <a href="http://www.icsb-2011.net/">www.icsb-2011.net/</a>
15.01.-19.01.2011  <b>Plant and Animal Genome XIX Conference (PAG)</b> San Diego, CA, USA <a href="http://www.intl-pag.org/">www.intl-pag.org/</a>	04.05.-07.05.2011  <b>Plant Genomics European Meeting (PLANT GEM 9)</b> Istanbul, Türkei <a href="http://www.plant-gem.org">www.plant-gem.org</a>	18.9.-21.09.2011  <b>ProkaGENOMICS 2011 – 5th European Conference on Prokaryotic Genomics</b> Göttingen, Deutschland <a href="http://www.prokagenomics.org/">www.prokagenomics.org/</a>
15.03.-17.03.2011  <b>11. GABI Statusseminar</b> Potsdam, Deutschland <a href="http://www.gabi.de">www.gabi.de</a>	26.06.-30.06.2011 <b>4. FEMS Kongress für Europäische Mikrobiologen</b> Genf, Schweiz <a href="http://www2.kenes.com/fems2011/pages/home.aspx">www2.kenes.com/fems2011/pages/home.aspx</a>	

# systembiologie.de

DAS MAGAZIN FÜR SYSTEMBIOLOGISCHE FORSCHUNG IN DEUTSCHLAND

top informiert  
mit systembiologie.de!

Bestellen Sie noch heute Ihr  
kostenloses Exemplar

systembiologie.de ist ein halbjährlich erscheinendes Magazin, das über Menschen und Forschungsprojekte, Lehre und Ausbildung, Veranstaltungen und Termine innerhalb des Forschungsfeldes der Systembiologie in Deutschland informiert. Es wird gemeinsam von FORSYS - Forschungseinheiten der Systembiologie, der Helmholtz-Allianz Systembiologie, dem Netzwerk Virtuelle Leber und dem Projektträger Jülich herausgegeben und aus Mitteln der Helmholtz-Gemeinschaft und des BMBF gefördert. Das Magazin kann kostenfrei bezogen werden. Ein entsprechendes Formular finden Sie unter:

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



## Aktuelles

# Krankheiten mit gebündelter Kraft bekämpfen

**BMBF startet Standort-Wettbewerb für vier Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung**



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Die Heilungschancen von Patienten können nur weiter erhöht werden, wenn Forschungsergebnisse rasch aus dem Labor in den klinischen Alltag überführt werden.

Dieser Transfer wird nun durch vier neue Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung optimale Rahmenbedingungen erhalten. "Wir verändern die Forschungslandschaft in Deutschland nachhaltig: Indem wir für wichtige Volkskrankheiten "Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung" gründen, überwinden wir das traditionelle Nebeneinander universitärer und außeruniversitärer Gesundheitsforschung", sagte Bundesforschungsministerin Annette Schavan am Dienstag.

Nach den bereits vorbildlich arbeitenden Deutschen Zentren für Neurodegenerative Erkrankungen und für Diabetesforschung sollen nun Zentren für Infektionsforschung, für Herz-Kreislauf-Forschung, für Lungenforschung und ein Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung geschaffen werden. "Ziel ist es, bei den großen Volkskrankheiten jeweils die Kompetenz der besten deutschen Forschungsstandorte zusammenzuführen", betonte Schavan. Universitäten mit Universitätsklinik sowie außeruniversitäre Forschungseinrichtungen werden nun aufgerufen, sich als Partner der vier neuen Zentren zu bewerben.

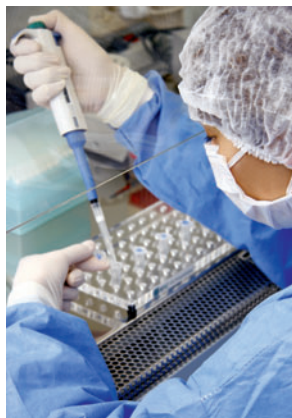
Ende des Jahres wird eine international besetzte Expertenjury entscheiden, welche Forschungsstandorte sich für das jeweilige Zentrum qualifizieren. Die Gründung der vier neuen Deutschen Zentren ist für die erste Jahreshälfte 2011 geplant. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) wird die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung zu 90 Prozent finanziell fördern, zehn Prozent der Kosten werden die Sitzländer tragen.

Bereits 2009 gründete das BMBF das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) mit einem Kernzen-

trum in Bonn und Partnerstandorten in Göttingen, Magdeburg, München, Rostock/Greifswald, Tübingen und Witten. Ebenfalls 2009 ins Leben gerufen wurde das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) unter Beteiligung des Helmholtz Zentrums München, des Deutschen Diabeteszentrums, des Deutschen Institutes für Ernährungsforschung sowie der Universitäten Tübingen und des Uniklinikums Dresden. Das DZNE wird vom BMBF schon 2010, also in seiner Aufbauphase, mit knapp 50 Millionen Euro unterstützt, das später gestartete DZD mit acht Millionen Euro. Für beide Zentren wird die BMBF-Unterstützung in den kommenden Jahren ansteigen.

In beiden Zentren arbeiten die besten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Universitäten mit ihren Universitätsklinik einerseits und außeruniversitären Forschungseinrichtungen andererseits eng vernetzt zusammen. Durch die Deutschen Zentren wird eine enge Kooperation zwischen den Wissenschaftlern ermöglicht, so dass bestehende starre Strukturen der deutschen Forschungslandschaft aufgebrochen werden. "Hier werden Forschungsergebnisse rasch in den medizinischen Alltag transferiert – zum Wohle der Patientinnen und Patienten", sagte Schavan.

Weitere Informationen finden Sie unter [www.gesundheitsforschung-bmbf.de](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de) **Quelle:** BMBF, 25.05.2010



Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung sollen optimale Rahmenbedingungen bieten, um Forschungsergebnisse raschen von aus dem Labor in den klinischen Alltag zu überführen (Foto: Orkhan Aslanov – Fotolia.com).

## Gemeinsam stark – Industrieverbund Biotechnologie mit neuem Namen

Unter dem Motto „Gemeinsamkeit macht stark“ firmiert seit Januar 2010 der bereits 21 deutsche Mitgliedsunternehmen umfassende Industrieverbund Mikrobielle Genomforschung (IMG) als Industrieverbund Weiße Biotechnologie (IWBio). Der Zusammenschluss dieser in der Biotechnologie tätigen Firmen wird weiterhin von dem dreiköpfigen Vorstand aus Dr. Ralf Kelle (Evonik Degussa), Dr. Holger Zinke (BRAIN) sowie dem Vorsitzenden des Vorstands, Prof. Dr. Karl-Heinz Maurer (Henkel) geführt. Die Mitgliedsunternehmen leben die gemeinsame Idee, die industrielle Anwendung von Biotechnologie über Unternehmensgrenzen hinweg in Kooperationen voranzutreiben. Zweck des Industrieverbunds ist primär die Förderung von Wissenschaft und Forschung, insbesondere der weißen oder industriellen Biotechnologie, mit besonderem Schwerpunkt auf der anwendungsbezogenen Forschung an Mikroorganismen. Der IWBio ist ein nationaler Industrieverbund, der Erfahrungen aus Wissenschaft und Wirtschaft bündelt mit dem Ziel, die weiße Biotechnologie als Schlüsselindustrie zu stärken.





Teilnehmer des 3. Workshops des Industrieverbundes im Juni 2009 in Potsdam

Die auf die EuropaBIO zurück gehende Definition des Begriffes "Weiße Biotechnologie" spricht von der Verwendung des "Werkzeugkastens der Natur für industrielle Anwendungen". Mit anderen Worten: die weiße Biotechnologie ist den Lösungen der Natur auf der Spur und führt diese einer industriellen Verwertung zu. Die weiße oder auch industrielle Biotechnologie wird viele Industrien in den nächsten 10 bis 30 Jahren stark beeinflussen und dabei helfen, einen nachhaltigen Transformationsprozess erfolgreich umzusetzen.

Der Vorteil des Zusammenschlusses unter dem Dach des IWBio ist die gewinnbringende Nutzung von Synergien in gemeinsamen, im vorwettbewerblichen Umfeld angesiedelten Forschungsvorhaben. Dieser Weg wird vor dem Hintergrund des steigenden globalen Wettbewerbs, der hoch volatilen und insgesamt steigenden Rohstoffpreise sowie dem dramatisch ansteigenden wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn in der Biotechnologie beschritten. Der IWBio entwickelt gemeinschaftlich und in enger Abstimmung mit akademischen Forschungsgruppen neue Forschungsschwerpunkte im Bereich der weißen Biotechnologie mit dem Ziel der Entwicklung einer nachhaltigen Bioökonomie. Insgesamt beläuft sich mittlerweile das Gesamtvolumen aller unter dem Dach des IWBio befindlichen und seitens des BMBF geförderten Forschungsvorhaben auf ca. 80 Mio. Euro. Weitere Verbundprojekte von Mitgliedsfirmen des IWBio sind in Vorbereitung.

Das Ziel des IWBio ist die Entwicklung einer nachhaltigen Bioökonomie im Bereich der industriellen Biotechnologie. Eine Ausweitung des Industrieverbunds wird aktiv angestrebt und alle in der weißen Biotechnologie engagierten und interessierten Unternehmen sind willkommen. Mehr Informationen zum IWBio sowie eine Übersicht der Mitgliedsfirmen finden Sie unter: [www.iwbio.com](http://www.iwbio.com).

#### Kontakt

Prof. Dr. Karl-Heinz Maurer

Industrieverbund Weiße Biotechnologie IWBio e.V.

E-Mail: [info@iwbio.com](mailto:info@iwbio.com)

## TOP 50: Produktideen verwertbar machen

**Das Potential vieler innovativer und marktorientierter Erfindungen kann meist nicht genutzt werden, solange kein belastbarer Machbarkeitsnachweis vorliegt. Als flexible Unterstützung im Bereich Technologietransfer wurde daher das Projekt "TOP 50" ins Leben gerufen, mit dem Ziel, besonders verwertungsfähige Ideen früh zu erkennen und sie bis zur erforderlichen Entwicklungsstufe zu begleiten.**

Zwischen erfolgreicher Forschung und erfolgreicher Verwertung innovativer Ideen klaffen meist Täler, wenn nicht sogar Schluchten. Technologietransferstellen, Patentverwertungsagenturen und Gründern sind insbesondere dann die Hände gebunden, wenn es für gute Ideen noch keine belastbaren Belege gibt, die ein sicheres Funktionieren in der Praxis demonstrieren. Bemühungen, innovative und marktnahe Produktideen auszulizenzieren oder zu verkaufen, scheitern daher fast immer zu einem sehr frühen Zeitpunkt. Erst ein solcher 'Proof of Concept' macht in der Regel Ideen für externe Partner oder Investoren attraktiv.

Um diese Lücke zu schließen, wurde Mitte 2008, das Projekt "TOP 50" ins Leben gerufen. TOP 50 wird durch das Bundesministerium des Innern im Programm "Wirtschaft trifft Wissenschaft" gefördert. Beteiligt sind FU Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Uni Potsdam, BioTOP sowie die PVAs ipal und Brainshell. Ziel ist es, herausragende Ideen bereits in frühen Entwicklungsstadien zu identifizieren und sie dann intensiv bis zur Konzeptüberprüfung individuell zu begleiten. Im Fokus von TOP 50 stehen Projektideen aus dem Bereich Bio- und Lebenswissenschaften in Berlin und Brandenburg.

Mittlerweile wurden 65 innovative Ideen durch TOP 50 identifiziert und bewertet. Davon sind aktuell 38 Projekte in der Qualifizierung und Begleitung durch das Projektteam. Insgesamt 16 Projekte befinden sich durch bewilligte Förderungen in der Proof of Concept-Phase, zwei Projekte befinden sich in der Vorberei-



Jürgen Braun, Ingolf Sack und Thomas Elgeti (v. l.) demonstrieren ihr innovatives Verfahren zur Herzuntersuchung durch niederfrequente Schallwellen.

tung zu einer Ausgründung, und der größte Teil der restlichen Projekte befindet sich kurz vor einer Förderentscheidung bzw. kurz vor der Abgabe eines Förderantrages. Als Nebeneffekt der TOP 50-Aktivitäten wurden zudem insgesamt 10 neue Erfindermeldungen eingereicht.

Von den aktuell betreuten Projekten kommen 18 aus dem Bereich der Wirkstoffentwicklung, 13 aus der Diagnostik und 7 beschäftigen sich mit Technologieentwicklung. Drei Beispiele aus dem Portfolio seien hier genannt:

### Hilfe bei schweren Entzündungen

Die Untersuchungen des Mediziners Stefan Hippenstiel widmen sich in den vergangenen Jahren Endothel- und Epithelzellen, die aufgrund ihrer anatomischen Stellung eine zentrale Position bei der Steuerung infektiöser und entzündlicher Prozesse haben. Im Laufe der Arbeiten fokussierte sich das Augenmerk hierbei insbesondere auf die Rolle des endogenen Peptids Adrenomedullin, das für die Regulation der Barrierefunktion eine wesentliche Rolle spielt und als Wirkstoff bei akuten Lungenschäden eine erhebliche Verbesserung des Gesamtzustands bei Patienten bewirken kann. Aufgrund des speziellen Einsatzgebietes und der überaus heilsamen Wirkung wurde Adrenomedullin 2010 durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) der Status als so genanntes Orphan Drug zuerkannt. Dies sichert dem Entwickler unter anderem ermäßigte Zulassungsgebühren und ein bis zu zehnjähriges Exklusiv-Vermarktungsrecht zu. Ein nicht zu verachtender Vorteil für die Verwertung bei medizinischen Wirkstoffen.

### Nichtinvasive Herzdruckmessung

Die von den Physikern Ingolf Sack und Jürgen Braun sowie dem Arzt Thomas Elgeti zum Patent angemeldeten Erfindungen erlauben es Medizinern erstmals, den Herzdruck direkt, völlig schmerzfrei und ohne chirurgischen Eingriff mit Hilfe der Elastografie zu bestimmen. Dabei kommen niederfrequente Schallwellen zum Einsatz, deren zeitlich variierende, durch die Herzfunktion steifigkeitsabhängige Amplituden mit Ultraschalltechniken aufgezeichnet werden. Ein wichtiger Meilenstein auf dem Weg zum Unternehmen konnte inzwischen erreicht werden: Durch die Bewilligung eines EXIST-Forschungstransfers können sich die drei Wissenschaftler der Charité – Universitätsmedizin Berlin intensiv und gezielt auf Arbeiten zur Zulassung eines seriennahen Modells und auf die Schaffung der Betriebsstruktur konzentrieren. Momentan arbeiten sie daran, ihre patentierten Erkenntnisse und den entwickelten Prototypen in ein kostengünstiges medizintechnisches Produkt umzusetzen. Jüngst wurde die bisherigen Erfolge durch den Coolidge Award (GE Healthcare) ausgezeichnet.

### Kontrolle der Blut-Hirn-Schranke

Für nahezu alle bekannten neurologischen Erkrankungen wurden in den letzten Jahren interessante Wirkstoffe entwickelt, die bisher jedoch ihre potentielle Wirksamkeit vielfach nicht entfalten konnten, da sie die Blut-Hirn-Schranke (BHS) nicht passieren können. Die Arbeiten von Ingolf Blasig versprechen erstmals einen Weg, die BHS nicht nur für Verabreichung von Neuropharmaka zu öffnen, sondern auch umgekehrt eine BHS wieder abzudichten. Davon wären auch Krankheiten wie z.B. M. Alzheimer betroffen, da hier eine der pathogenen Hauptschädigungen darin besteht, dass die BHS nicht mehr ausreichend dicht geschlossen ist.

Das Verbund-Projekt TOP 50 in Berlin-Brandenburg steht auch weiterhin bis Ende des Jahre grundsätzlich allen Wissenschaftlern im Bereich Life Science aus Berlin-Brandenburg kostenfrei und unverbindlich zur Verfügung.

### Kontakt

[www.biotop.de/top50/](http://www.biotop.de/top50/)

## Forschungsmagazin zur Systembiologie erschienen

**systembiologie.de informiert über aktuelle Themen an der Schnittstelle zwischen Experiment und Theorie**

Die noch junge Disziplin Systembiologie verknüpft die experimentellen Lebenswissenschaften mit der theoretischen Disziplin der mathematischen Modellierung. Ziel ist es, Computermodelle für biologische Abläufe und Vorgänge in Systemen wie Zellen, Geweben, Organen und ganzen Organismen zu entwickeln, um darüber Vorhersagen zum Verhalten dieser Systeme treffen zu können. Hierdurch lassen sich zum Beispiel neue molekulare Angriffspunkte für Medikamente identifizieren.

Deutschland ist eine der führenden Nationen in diesem Forschungsbereich, die nicht zuletzt auf den Erfolgen in der Genomforschung aufbaut. Das neue durch BMBF und Helmholtz-Gemeinschaft geförderte Magazin „systembiologie.de“ informiert über Forschungsprojekte und Wissenschaftler, Lehre und Ausbildung, Veranstaltungen und Termine innerhalb des Forschungsfeldes der Systembiologie. Das halbjährlich erscheinende Magazin wird gemeinsam von den Forschungsinitiativen FORSYS – Forschungseinheiten der Systembiologie, der Helmholtz-Allianz Systembiologie, dem Kompetenznetzwerk Virtuelle Leber und dem Projektträger Jülich herausgegeben.

In der ersten Anfang Juni erscheinenden Ausgabe wird u. a. dargestellt, wie in einem kombinierten Ansatz aus zellbiologischer Forschung, Bioinformatik und mathematischer Modellierung neue Einblicke in die Entwicklung embryonaler Stammzellen gewonnen werden. Ein weiterer Artikel erläutert, wie es mithilfe der Systembiologie gelingt, das Immunsystem besser verstehen zu lernen.

Das Magazin kann kostenfrei bezogen werden, ein entsprechendes Formular ist unter [www.systembiologie.de](http://www.systembiologie.de) abrufbar.



# GenoMik-Transfer – Die Förderung der funktionellen Genomforschung an Mikroorganismen geht in eine neue Runde



**GenoMik-Transfer**

Anwendungsorientierte Genomforschung an Mikroorganismen

Mikroorganismen genießen nicht überall einen guten Ruf. Viele Menschen reduzieren den Begriff Mikroorganismen auf Bakterien und verbinden damit unhygienische Zustände und schlimme Krankheiten. Doch Mikroorganismen sind so vielfältig, wie die Standorte, an denen sie überleben können. Und sehr viele von ihnen bergen ein noch unerschöpftes Potential, welches sich zum Wohl des Menschen nutzen lässt: Die einen produzieren nützliche Enzyme, andere veredeln unsere Lebensmittel, wiederum andere bergen medizinisch wirksame Eigenschaften. Auch in den Forschungs- und Entwicklungsabteilungen vieler Industrieunternehmen setzt sich die Erkenntnis des enormen Potentials von Mikroorganismen immer mehr durch. Im industriellen Einsatz erlauben gentechnisch veränderte Mikroorganismen die Steigerung der Effizienz in technischen Prozessen sowie die Herstellung neuer Produkte mit verbesserten Eigenschaften. Im Vergleich zu chemischen Prozessen werden Ressourcen geschont und Produkte geschaffen ohne die Umwelt zu belasten.

## Genomforschung an Mikroorganismen in Deutschland

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert die molekularbiologische Forschung an Mikroorganismen seit 2001 in seinem GenoMik-Programm (siehe Sonderteil auf S. 4-15). Die Ergebnisse aus diesen nahezu 10 Jahren der GenoMik-Förderung können sich sehen lassen. Die in dieser Zeit entstandene bundesweite Vernetzung vieler Akteure aus Wissenschaft und Wirtschaft und die geschaffene Forschungs-Infrastruktur bilden eine wertvolle Grundlage für die zukünftige Positionierung Deutschlands in diesem aufstrebenden Wirtschaftssektor. Hieran wird jetzt angeknüpft mit der neuen BMBF-Förderinitiative „Anwendungsorientierte Forschung an nicht-pathogenen Mikroorganismen für Gesundheit, Ernährung und ressourceneffiziente Industrieproduktion“, kurz: GenoMik-Transfer. Erklärtes Ziel ist es, das Potenzial von Mikroorganismen für die Industrie noch stärker als bisher auszuschöpfen, insbesondere vor dem Hintergrund einer auf Nachhaltigkeit ausgerichteten Wirtschaft. Derzeit werden viele industrielle Produkte noch immer auf der Basis von Erdöl mit chemischen Prozessen hergestellt. Biotechnologische Verfahren, die auf das natürliche Potential von Mikroorganismen setzen, bergen demgegenüber viele Vorteile. Zum einen brauchen biobasierte Prozesse im Vergleich zu chemischen Verfahren oftmals deutlich weniger Ressourcen. Zum anderen eröffnen sie auch die Möglichkeit zur Entwicklung von Produkten mit ganz neuen Eigenschaften. Experten gehen deshalb davon aus, dass

sich der Anteil biotechnologischer Verfahren in der chemischen Industrie von derzeit etwa fünf Prozent in den kommenden Jahren mindestens verdoppeln oder verdreifachen wird.

## GenoMik-Transfer Initiative Ende 2009 gestartet

In der neuen Initiative GenoMik-Transfer werden seit Ende 2009 Konsortien aus Wissenschaft und Wirtschaft mit anwendungsorientierten Forschungsprojekten in der industriellen Biotechnologie gefördert. Dabei sind vor allem integrative Kooperationen gefragt, die sowohl Mikrobiologie und Molekularbiologie als auch Biochemie, Chemie, Verfahrenstechnik, Biophysik sowie Informatik miteinander verknüpfen. Anders als in den bisherigen GenoMik-Programmen werden nun auch Forschungsprojekte gefördert, die sich mit Pilzen oder Hefen beschäftigen – unter Einsatz von neuen Technologien und Methoden aus der Genom-, Metagenom-, Proteom- und Metabolomforschung.

In den bisher bewilligten Forschungsverbänden, die in den nächsten drei Jahren rund 27 Millionen Euro erhalten, stehen Projekte mit hohem kommerziellem Potenzial im Vordergrund. Aufbauend auf den entschlüsselten Genomdaten vieler Mikroorganismen sowie der immer besseren Kenntnis ihrer Stoffwechselwege geht es insbesondere um die Entwicklung flexibel einsetzbarer biologischer Mini-Fabriken, die für die Produktion verschiedenster Substanzen eingesetzt werden können. Darüber hinaus arbeiten die Forscher auch daran, neue Mikroorganismen für den industriellen Einsatz zu erschließen und bestehende Verfahren zu optimieren.

Die Förderung erfolgt in drei Modulen: Modul A – Transfer, Modul B – Nachwuchsgruppen, Modul C – Industrie. Die folgenden Forschungsverbände werden innerhalb von Modul A in den nächsten drei Jahren gefördert:

- **Technologieplattform Göttingen/Greifswald**  
Koordinator: Rolf Daniel, Göttingen
- **Technologieplattform Bioinformatik**  
Koordinator: Alexander Goesmann, Bielefeld
- **Genombasierte Produktion von bioaktiven Verbindungen aus Aktinomyceten für Gesundheit, Ernährung und Industrie**  
Koordinator: Wolfgang Wohlleben, Tübingen
- **MiPro: Mikroorganismen als Produktionsstämme: Ein Genom-basierter Ansatz zur Konstruktion neuer industrieller Produktionsstämme**  
Koordinator: Karl-Erich Jaeger, Düsseldorf



- **ExpresSYS: Neue Expressionsysteme für industriell relevante Gene**  
Koordinator: Wolfgang Liebl, München
- **FlexFit: Corynebacterium / Verbesserung von Flexibilität und Fitness für die industrielle Produktion**  
Koordinator: Michael Bott, Jülich
- **Autotrophe Produktion in Ralstonia**  
Koordinator: Bärbel Friedrich, Berlin
- **Essigsäurebakterien als Biotransformationsfabriken**  
Koordinator: Uwe Deppenmeier, Bonn
- **DINaMid: Genom-basierte Findung neuer antimikrobieller Naturstoffe in mikrofluidischen Chips**  
Koordinator: Markus Nett, Jena
- **PROTumor: modifizierte probiotische Bakterien für die Behandlung solider Tumoren**  
Koordinator: Florian Gunzer, Dresden
- **Innovative Strategien zur Verhinderung von Biofilmen und zur Proteinstabilisation**  
Koordinator: Wolfgang Streit, Hamburg
- **PathControl: Unterdrückung des pflanzenpathogenen Pilzes *Rhizotonia solani* durch das pflanzenwachstumsfördernde Bakterium *Bacillus amyloliquefaciens* in der pflanzlichen Wurzelzone**  
Koordinator: Rainer Borriss, Berlin
- **SweePro: Nachhaltige und Ressourcen-schonende Produktion von süßen Proteinen für Gesundheit und Ernährung**  
Koordinator: Matthias Bureik, PomBioTech GmbH, Saarbrücken
- **BioFung: Integrative Untersuchung des biotrophen Wachstums des Pilzes *Verticillium longisporum* auf seiner Wirtspflanze Raps (*Brassica napus*)**  
Koordinator: Gerhard Braus, Göttingen

Mit dem Projekt „**MetaZyme – Ein neuer Ansatz für die kinetische Analyse von Stoffwechselwegen**“ wird eine Nachwuchsgruppe unter der Leitung von Ansgar Poetsch, Bochum in Modul B gefördert. Auch die Förderung von mehreren industriegeführten Konsortien (Modul C) wird in Kürze starten.

Zusätzlich zu den genannten Forschungsverbänden gibt es wiederum einige zentrale Einrichtungen, deren hochwertige technische Ausstattung zusammen mit entsprechendem Know-How allen an der Förderinitiative beteiligten Forschergruppen über Kooperationen zugänglich ist. Dies sind die bereits in der Vergangenheit als Technologieplattform Mikrobielle Genomforschung (TPMG) zusammengefassten High-Tech Labore in Göttingen (DNA Sequenzierung, Annotation, Bioinformatik, Transkriptomics / Rolf Daniel), Greifswald (Gel-basierte bzw. Gel-freie Proteomics / Michael Hecker) und Bielefeld (Bioinformatik / Alexander Goesmann).

Das Zentrale Management dieser Förderinitiative ist an der Georg-August-Universität in Göttingen angesiedelt. Unter der Leitung von Rolf Daniel werden dort zentrale Aufgaben wahrgenommen wie die Organisation von Treffen und Tagungen, die Öffentlichkeitsarbeit und die Förderung des Informationsaustauschs zwischen allen Protagonisten der Förderinitiative. Das erste gemeinsame Treffen aller Verbände der Förderinitiative fand am 7.-8. Juni 2010 im InterCityHotel in Göttingen statt; dazu mehr in der nächsten Ausgabe des GENOMXPRESS.

## Mit GABI innovativ in eine neue Förderrunde

**BMBF fördert die deutsche Pflanzenbiotechnologie mit 45 Mio. €**

**Pflanzen sind die Basis allen Lebens und Schlüssel zur Lösung globaler Herausforderungen. Daher stehen Sie seit mehreren Jahren im Fokus der Forschung. Mit den GABI Programmen hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die angewandte Pflanzenforschung in Deutschland auf eine Solide Basis gestellt. Zur Förderung der Pflanzenbiotechnologie der Zukunft ist nun die Deutsche Agrar-Biotechnologie Initiative "GABI innovativ" ausgeschrieben.**

**gabi**  
German  
Agri-Biotechnology  
Initiative

Pflanzen sind die Basis allen Lebens und der Schlüssel zur Lösung vieler globaler Herausforderungen. Der Bedarf an pflanzlichen Rohstoffen wird in den kommenden Jahren kontinuierlich weiter steigen, da die Bevölkerungszahl stetig zunimmt und zugleich die Nachfrage nach höherwertigen Lebensmitteln insbesondere in Schwellenländern wie China und Indien jährlich wächst. Die landwirtschaftlich nutzbare Fläche wird aber eher zurückgehen. Daher muss auf begrenzter Fläche mehr und dabei nachhaltig produziert werden. Der sich abzeichnende globale Klimawandel



Toleranzen gegenüber abiotischen Stressfaktoren wie der Trockenheit können einen wichtigen Beitrag zur Stabilisierung des Ertrags liefern (Foto: Stihl024 – Fotolia.com).

wird möglicherweise massive nachteilige Folgen für viele wichtige Anbauregionen der Erde mit sich bringen. Zusätzlich ist mit dem weltweit steigenden Bedarf an Energie und Rohstoffen die Notwendigkeit verbunden, Biomasse aufgrund der Endlichkeit fossiler Ressourcen und aufgrund des Klimaschutzes stärker für die energetische und stoffliche Verwertung zu nutzen. Pflanzen stehen am Beginn der Wertschöpfungskette. Sie sind der Kern biobasierten Wirtschaftens. Aus diesen Gründen werden die Erwartungen an Kulturpflanzen zukünftig noch deutlich steigen. Daher sind Sicherung und weitere Steigerungen des Ertragsniveaus dringend erforderlich. Diese Ertragssteigerungen sind zudem unter dem verstärkten Druck von biotischen sowie abiotischen Stressoren dauerhaft zu erzielen.

Zukünftig nimmt ferner die Nachfrage nach speziellen, auf die vielfältigen Bedürfnisse von verarbeitender Industrie und von Verbrauchern zugeschnittenen Lebens- und Futtermitteln stetig zu. Hierbei müssen auch die veränderten Ansprüche der Verbraucher an die Qualität von Nahrungsmitteln berücksichtigt werden. Gleichzeitig kommt es in den Industrieländern zu einer ständigen Zunahme von ernährungsbedingten Volkskrankheiten. Pflanzen besitzen aufgrund ihrer Diversität und Syntheseleistungen ein enormes bis dato nicht ausreichend genutztes Spektrum gesundheitsfördernder Inhaltsstoffe, das gezielter erschlossen werden sollte.

Die etablierten Nutzpflanzen müssen zukünftig nicht nur ertragreich mit hoher Qualität, sondern auch nachhaltig, also insbesondere auch umweltverträglich, produziert werden. Agrarische Produktion bedingt, dass der Mensch von jeher in Umwelt und Ökosysteme eingreift. Dies kann zu einer Belastung der Umwelt, zur Minderung der biologischen Vielfalt und zu einer übermäßigen Nutzung von begrenzten Ressourcen führen. Daher muss es oberstes Ziel sein, diese Eingriffe durch effiziente Produktion zu mindern oder auszugleichen. Die erforderlichen Maßnahmen müssen deshalb an der Pflanze ansetzen.

In agrarisch geprägten Regionen – insbesondere wenn Böden nur über eine geringe Wasserspeicherkapazität verfügen – steht Wasser nur sehr limitiert zur Verfügung. Wasser ist dann bei zunehmenden Trockenphasen ein begrenzender Wachstums- und Ertragsfaktor. Entsprechend gilt dies auch für



Die Verbesserung des Gehalts an wertgebenden Inhaltsstoffen, wie etwa der Ölzusammensetzung, ist ein Beispiel für den Themenkomplex „Qualität“ (Foto: Ernst Fretz – Fotolia.com)

alle anderen essentiellen Pflanzennährstoffe, die der Pflanze während der Vegetationszeit bedarfsgerecht zur Verfügung stehen müssen. Rohstoffe bzw. Energie für eine intensive Düngung von Nutzpflanzen, wie Stickstoff, Phosphat und Mineralien, sind ebenfalls begrenzt. Die Steigerung und Sicherung des pflanzlichen Ertrages, der Qualität pflanzlicher Rohstoffe und der Nachhaltigkeit in der Pflanzenproduktion erfordern neue Ansätze in Forschung und Züchtung, welche deutlich über das erreichte Maß der letzten Dekaden hinausgehen.

Die Grundlagen für diese innovativen Ansätze wurden in Deutschland vor allem durch die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Deutsche Agrar-Biotechnologie Initiative GABI ("German Agri-Biotechnology Initiative") gelegt. Im Rahmen von "GABI" wurde in der letzten Dekade im Zuge der wissenschaftlichen Bearbeitung anwendungsrelevanter Fragestellungen substanzielles Wissen über die Struktur und Funktion von Pflanzengenomen erarbeitet.

Zukünftig wird es darum gehen, diese Erkenntnisse der Pflanzengenomforschung in die züchterische Praxis zu überführen. Hierfür kann die moderne Pflanzenbiotechnologie mit ihren vielfältigen Methoden einen wichtigen Beitrag leisten. Pflanzenbiotechnologie muss genutzt werden, um die Effizienz von Züchtungsverfahren zu steigern, gezielt leistungsfähige Pflanzen mit kombinierten Eigenschaften zu entwickeln, mit widerstandsfähigen Pflanzen neue Ansätze im Pflanzenschutz zu realisieren sowie die Pflanzenproduktion insgesamt nachhaltiger auszugestalten. Biotechnologie besitzt dabei das Potenzial, alle Formen der Biomasseproduktion zu unterstützen: konventionelle Landwirtschaft, Landwirtschaft mit gentechnisch verbesserten



Die Verbesserung der Nährstoffnutzungseffizienz führt zu einem geringeren Düngemittelbedarf und damit zu einer nachhaltigeren Landwirtschaft (Foto: Thaut Images – Fotolia.com)

## Ertrag

- Ausbau des Ertragspotenzials (Leistungsvermögen unter gegebenen Bedingungen)
- Stabilisierung des Ertrages durch verbesserte Resistenzen gegenüber Pathogenen bzw. Toleranzen gegenüber abiotischen Stressfaktoren

## Qualität

- Verbesserung des Gehalts an wertgebenden Inhaltsstoffen, z.B. mit gesundheitsförderlicher Wirkung bzw. zur Prävention von ernährungsbedingten Krankheiten,
- Reduzierung des Gehalts an unerwünschten Inhaltsstoffen, z.B. mit allergener Wirkung
- Anpassung der Verarbeitungseigenschaften für die Nahrungsmittel-, Energie- und Rohstoffproduktion
- Optimierung der Pflanzenarchitektur

## Nachhaltigkeit

- Verbesserung der Wassernutzungseffizienz
- Verbesserung der Nährstoffnutzungseffizienz
- Nachhaltige Anwendung von Pflanzenschutzmitteln, z.B. Minimierung der Aufwandsmenge, mit Hilfe von pflanzenbiotechnologischen Methoden
- Erhalt der biologischen Vielfalt des agrarisch genutzten Ökosystems/Agrobiodiversität

Tabelle 1: Das Themenspektrum in „GABI innovativ“ richtet sich an den Kenngrößen Ertrag, Qualität und Nachhaltigkeit aus.

Sorten und ökologischen Landbau.

Für die nachhaltige Nutzung von Pflanzen als "Bio-Fabriken" der Zukunft für Ernährung, Energie- und Rohstoffbereitstellung bedarf es interdisziplinärer und integrativer Forschungsanstrengungen, die die gesamten Prozessketten in den Blick nehmen und in denen exzellente Forscherinnen und Forscher mit innovativen Unternehmen gemeinsam an Problemlösungen arbeiten. Für derartige Forschungsansätze, die die Grundlagen für den Aufbau einer wissenschaftsbasierten und international wettbewerbsfähigen Bioökonomie darstellen, besteht in Deutschland ein deutlicher Nachholbedarf. Genau hier setzt „GABI innovativ“ an.

### Herausforderungen und Ziele

Das Ziel des Förderschwerpunktes "GABI-innovativ" ist es, neue und wettbewerbsfähige biotechnologische Verfahren und Produkte voranzubringen. Die globalen Themen dabei sind Ertrag, Qualität und Nachhaltigkeit. Mit innovativen Ansätzen soll eine Ertragssteigerung und Ertragsstabilität in Nutzpflanzen ermöglicht werden, die über den konventionellen Züchtungsfortschritt deutlich hinausgeht. Durch die Erzeugung und Selektion von Qualitätsmerkmalen wird dazu beitragen, die Verwertung von Nutzpflanzen als Nahrungsmittel, bei der Energiegewinnung und bei der Synthese hochwertiger Inhaltsstoffe erheblich zu verbessern. Nutzpflanzen unter reduzierter oder limitierter Verfügbarkeit von Ressourcen wie Wasser oder Nährstoffen anbauen zu können, ermöglicht dabei eine nachhaltige Landwirtschaft und trägt zum Erhalt der biologischen Vielfalt bei.



Die enge Zusammenarbeit von Wissenschaft und Wirtschaft ist in GABI innovativ wichtiger denn je: Züchtungsarbeiten an Zuckerrüben (Foto: KWS).

Mit der inhaltlichen Schwerpunktsetzung auf ökonomisch und ökologisch relevante komplexe Merkmale in Nutzpflanzen wird angestrebt, Allianzen aus öffentlichen Forschungseinrichtungen und der Wirtschaft zur Entwicklung von innovativen Ansätzen zu stimulieren. Diese Allianzen sollen zum Aufbau einer wissenschaftsbasierten Bioökonomie (Knowledge-Based Bio-Economy, KBBE) beitragen, die biologische Ressourcen wettbewerbsfähig und nachhaltig nutzt. Mit der Förderinitiative "GABI innovativ" werden dafür alle relevanten Akteure aus Wissenschaft und Wirtschaft entlang pflanzenbasierter Innovations- und Prozessketten, von der molekularen Pflanzenforschung über die Pflanzenzüchtung und den Pflanzenschutz bis hin zur verarbeitenden Industrie, Ernährungswirtschaft, chemischen Industrie und Energiewirtschaft angesprochen. Zu den vorrangigen Adressaten gehören insbesondere auch jene Forschungseinrichtungen und Unternehmen der gewerblichen Wirtschaft, die noch nicht Bestandteil des existierenden Forschungsnetzwerks GABI sind.

### Forschungsthemen und Fördergegenstand

In "GABI innovativ" sollen vornehmlich Nutzpflanzenarten bearbeitet werden, die eine herausragende nationale oder internationale Bedeutung – insbesondere für Anbau und Markt – besitzen. Dabei sollen die Forschungsthemen an den Prozess- und Wertschöpfungsketten ausgerichtet sein. Die Themenbereiche richten sich an den Zielgrößen Ertrag, Qualität und Nachhaltigkeit aus. Sie stellen mögliche Ansatzpunkte dar, welche dann im Sinne der geforderten Abbildung von übergreifenden Prozessketten weiter zu entwickeln sind. Themenbeispiele für die drei Zielgrößen finden sich in der Tabelle 1.

Die Bearbeitung dieser Themen erfordert zunehmend eine Kombination verschiedener wissenschaftlicher und technologischer Ansätze, bei der das gesamte Spektrum der zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Methoden geprüft werden sollte. Dies umfasst sowohl moderne Methoden aus der Genom-, Proteom- und Metabolom-Forschung als auch Lösungswege der Bioinformatik und deren Integration in Form von systembiologischen Ansätzen. Dabei stellt sich die Nutzung optimierter Markertechnologien wie der Kombination molekulargenetischer und



biochemischer Marker und die Übertragung der Ergebnisse in markergestützte Präzisionszüchtung als besonders vielversprechend dar. Die Forschungsvorhaben können aber auch die Entwicklung und Nutzung neuer gentechnischer Methoden umfassen. Hierbei ist insbesondere die molekulare Kombination mehrerer Transgene zur Verbesserung komplexer Merkmale zu nennen. Weiterhin ist die gezielte Integration von Transgenen zur Qualitätssteigerung mit einem direkten Nutzen für den Endverbraucher von Interesse. Außerdem können präzise Hochdurchsatz-Phänotypisierungssysteme im Rahmen der Forschungsvorhaben eingesetzt werden.

### Förderstruktur und Programmaufbau

Die Forschungsarbeiten im Rahmen von „GABI innovativ“ sollen sich auf Themen mit hoher Relevanz für den Transfer in die Anwendung konzentrieren. Die Untersuchungen können auf allen relevanten Ebenen – von der molekularen Ebene bis hin zu Feldbeständen – durchgeführt werden. Dabei steht die Ausrichtung auf konkrete biologische Fragestellungen im Vordergrund. Die Erkenntnisse der modernen Pflanzenbiotechnologie sollen im Rahmen der Projekte als Innovationen in Form von Saatgut, Anbaumethode, Pflanzenschutz oder als pflanzenbasierte Wirk- und Wertstoffe umgesetzt werden. Das Programm gliedert sich dabei in zwei Fördermodule. Dabei liegt der Schwerpunkt der Förderung auf dem Modul „PRODUKTE“. Hier steht die Forschung und Entwicklung mit anwendungsnaher Ausrichtung im vorwettbewerblichen Bereich im Mittelpunkt. Die Projektverbände sollten hier wirtschaftsgetrieben sein und durch einen substantiellen Beitrag von mindestens 30% der Kosten des Gesamtprojektes der industriellen Partner gekennzeichnet sein. Die Koordination der Forschungsvorhaben sollte beim Wirtschaftspartner liegen, der die wissenschaftlichen Partner bevorzugt im Unterauftrag einbindet.

Im zweiten Modul „TRANSFER“ stehen anwendungsnahe, an hiesige Kulturpflanzen orientierte Verbundvorhaben im Mittelpunkt. Hierbei können Modellpflanzen und Erkenntnisse aus dem Bereich der Grundlagenforschung an Referenzsystemen im Ausnahmefall zur Anwendung kommen, wenn zu Projektbeginn erzielte Ergebnisse während des geplanten Projekts in agronomisch bedeutende Kulturpflanzen übertragen und vertiefend weiter entwickelt werden. In diesen Fällen sind Machbarkeitsnachweise ("proof of concept") zur Übertragung auf eine entsprechende Nutzpflanze nach spätestens einem Jahr Laufzeit zu erbringen. Die Einbindung von Grundlagenforschung und der Einsatz bestehender bzw. die Entwicklung neuartiger Ressourcen ist nur im Rahmen von integrierten Teilprojekten möglich und darf nicht im Fokus eines Verbundvorhabens stehen.

### Antragstellung und Auswahlverfahren

Das Auswahlverfahren ist zweistufig angelegt. Projektskizzen können bis zum 31.08.2010 beim Projektträger Jülich eingereicht werden. Details zum Antragsverfahren werden zusammen mit den Fristen zur Einreichung der Projektskizzen unter [www.fz-juelich.de/ptj/gabi-innovativ](http://www.fz-juelich.de/ptj/gabi-innovativ) veröffentlicht. Es ist beabsichtigt, soweit notwendig, auf Basis dieser Förderrichtlinien nach etwa 18 Monaten eine weitere Auswahlrunde durchzuführen. Der vollständige Ausschreibungstext ist unter <http://www.bmbf.de/foerderungen/14639.php> abrufbar. **Quelle:** BMBF, 19.04.2010

## Preis für „Recombineering“ verliehen

### Francis Stewart für bedeutende gentechnische Entwicklungen ausgezeichnet

Die harte Arbeit der letzten Jahre hat sich ausgezahlt: Prof. Francis Stewart wurde von der Internationalen Gesellschaft für Transgene Technologien mit dem "Preis für herausragende Beiträge im Feld der transgenen Technologien" ausgezeichnet. Die Jury würdigte damit Stewarts erfinderische Pionierarbeit in der Entwicklung von Methoden der Gentechnik. Die Gesellschaft ehrt seit 2001 hervorragende Wissenschaftler mit dem Preis, der mit 3000€ Preisgeld verbunden ist und vom ungarischen Künstler Bela Rozsnyay gestaltet wurde.

Der Australier Francis Stewart entdeckte die Technik des Recombineering. Die Methode erlaubt die Modifikation großer DNA Moleküle, die mit den herkömmlichen Methoden nicht sinnvoll zu bearbeiten waren. Die von Stewart entwickelte Methode beruht auf der Technik des homologen Recombineering (eine molekularbiologische Methode zur Manipulation von DNA), welches durch Proteine vermittelt wird und eine neue Logik für jede Aufgabe im DNA Engineering darstellt. Diese Technik ist weniger arbeitsaufwendig als bisherige und bietet daher große Zeit – und Kostenersparnisse. Die Jury lobte Stewards außerordentliche molekularbiologische Fähigkeiten kombiniert mit einer außergewöhnlichen Vision.

Francis Stewart erhielt seinen Dokortitel an der Universität New South Wales (Sydney, Australia). Nach seiner Promotion forschte er am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg bevor er als Gruppenleiter am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) arbeitete. Im Jahr 2000 gründete er seine Firma Gene Bridges GmbH als spin-off aus dem EMBL. Ein Jahr später kam Stewart als Professor für Genomik nach Dresden und brachte auch seine Firma mit. **Quelle:** IDW, 29.03.2010



Francis Stewart (rechts) erhält den Preis der Internationalen Gesellschaft für Transgene Technologien für seine ausgezeichneten Errungenschaften auf dem Gebiet der Gentechnik (Foto: ISTT).

## Ein Botschafter des Riechens

Communicator Preis 2010 an Hanns Hatt verliehen

Die Macht der Düfte ist das Steckenpferd von Prof. Dr. Dr. Dr. Hanns Hatt. Der 62 Jährige Inhaber des Lehrstuhls für Zellphysiologie an der Ruhr-Universität forscht auf dem Gebiet der molekularen und zellulären Sinnesphysiologie und der Geruchs- und Geschmacksforschung. Aber er ist nicht nur ein exzellenter Wissenschaftler, ebenso wichtig ist es ihm, seine Forschung auch allgemeinverständlich zu erklären. Dabei sieht er sich selbst als



Für seine herausragenden Kommunikationsleistungen wurde Hanns Hatt mit dem „Communicator-Preis“ ausgezeichnet (Foto: Stifterverband).

"Botschafter des Riechens". Über mehrere Jahrzehnte hat er auf vielfältige Weise die Bedeutung und Wirkung von Duftstoffen einem breiten Publikum nahegebracht, so mit der mehrteiligen ZDF-Sendung "Vom Reiz der Sinne", einer Reihe von Buchpublikationen und Hörbüchern sowie in Hunderten von Vorträgen und Auftritten in Hörfunk und Fernsehen. 2003 gelang dem Bochumer Forscher sein größter wissenschaftlicher und öffentlichkeitsrelevanter Erfolg, als er entdeckte, dass auch menschliche Spermien einen Riechrezeptor für Maiglöckchenduft besitzen.

Das daran anknüpfende Buch "Das Maiglöckchen-Phänomen" wurde zum internationalen Bestseller. Der neue Communicator-Preisträger wurde auch mehrfach von seinen Studenten mit der Auszeichnung für die beste Lehre bedacht.

Für seine herausragenden kommunikativen Leistungen wurde Hatt nun mit dem "Communicator-Preis – Wissenschaftspreis des Stifterverbandes" ausgezeichnet. Dieser ist mit 50 000 Euro dotiert und gilt als die wichtigste Auszeichnung für die Vermittlung von wissenschaftlichen Ergebnissen in Medien und Öffentlichkeit in Deutschland. Mit dem Preis zeichnen die DFG und der Stifterverband seit dem Jahr 2000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus, die ihre Forschungsarbeiten einem breiten Publikum vielfältig, originell und kreativ 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. Die Jury hatte auch 2010 erneut die Wahl zwischen einer Vielzahl qualitativ hochstehender und professioneller Bewerbungen. Insgesamt 47 Forscherinnen und Forscher aus allen Wissenschaftsgebieten hatten sich um den Preis beworben oder waren für ihn vorgeschlagen worden. Vierzehn Kandidatinnen und Kandidaten kamen in die engste Wahl, in der sich am Ende Hanns Hatt durchsetzte. **Quelle: IDW, 26.03.2010**

## Internationales Krebsgenomprojekt vorgestellt

Das internationale Krebsgenomprojekt "International Cancer Genome Consortium" (ICGC) wurde jüngst in der Zeitschrift *Nature* vorgestellt. Ein internationales Autorenteam aus rund 200 Wissenschaftlern war an der Publikation beteiligt, darunter auch Wissenschaftler von Deutschen Krebsforschungszentrum DKFZ. Im Mittelpunkt der Veröffentlichung stehen die ethischen Rahmenbedingungen, die Regelungen zur Veröffentlichung der Daten, das Studiendesign sowie die Auflistung der einzelnen Projekte. Die ersten Sequenzdaten von Brust-, Leber- und Bauchspeicheldrüsentumoren stehen bereits auf der Homepage des ICGC ([www.icgc.org](http://www.icgc.org)) zur Verfügung. Sie wurden von den Projektpartnern in Großbritannien, Japan, Australien und Kanada geliefert. Die Deutschen Projektpartner untersuchen kindliche Hirntumoren, erste Ergebnisse wollen sie auf der nächsten Konferenz des ICGC im Dezember in Brisbane vorstellen. "Wir haben erst zu Beginn dieses Jahres unsere Arbeit am internationalen Krebsgenomprojekt aufnehmen können", erklärt Professor Peter Lichter vom Deutschen Krebsforschungszentrum. "Doch wir arbeiten bereits mit Hochdruck, um recht bald vergleichbare Daten vorstellen zu können", zeigt sich der Sprecher des deutschen Projekts des ICGC optimistisch.

Schon bald könnten sich die Informationen aus den verschiedenen Projekten für die Krebspatienten weltweit als segensreich zeigen: Denn die Daten werden frei zugänglich und nicht patentierbar sein. Damit will das internationale Projekt sicher stellen, dass die molekularen Daten der verschiedenen Tumorarten so schnell wie möglich für neue Diagnoseverfahren oder Therapien genutzt werden können. "Wir möchten am Nationalen Zentrum für Tumorerkrankungen in Heidelberg schon in fünf Jahren jedem Krebspatienten eine genetische Analyse seines Tumors anbieten", sagt Professor Otmar D. Wiestler, Vorstandsvorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums. "Die Daten aus dem Internationalen Krebsgenomprojekt werden uns dabei helfen, krebisrelevante Gene bei jedem Patienten zu identifizieren und für die bestmögliche Therapie zu nutzen."

Eine besondere Herausforderung stellt die Analyse und Speicherung der unvorstellbaren Datenmengen dar, die im Laufe des internationalen Krebsgenomprojektes erzeugt werden. Das Erbgut einer Zelle ist aus rund drei Milliarden Bausteinen zusammengesetzt, die bei den verschiedenartigen Analysen bis zu 30-fach erfasst werden, um die Qualität der Ergebnisse abzusichern. Alle Daten der deutschen ICGC-Projekte laufen bei Professor Roland Eils, dem stellvertretenden Sprecher des Verbunds, zusammen. Eils, der am Deutschen Krebsforschungszentrum die Abteilung Theoretische Bioinformatik leitet, baut dazu am BioQuant-Zentrum der Universität Heidelberg eine der weltweit größten Datenspeichereinheiten für die Lebenswissenschaften auf. "Aktuell haben wir bereits 600 Terabyte an Datenspeicher in Betrieb genommen, die für die Speicherung der Genomsequenzen von ca. 100 Patienten ausreicht", rechnet Eils vor. "Unsere Speicherka-

pazität wird im Laufe des Jahres auf 2 Petabyte erweitert werden, um dann im nächsten Jahr mit der zunächst letzten Ausbaustufe auf 6 Petabyte anzusteigen." Zum Vergleich: Ein Laptop hat ungefähr 80 Gigabyte Speicherkapazität, ein Petabyte sind 1 Million Gigabyte! Finanziert wird der deutsche Beitrag zum Internationalen Krebsgenomprojekt gemeinsam vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) sowie der Deutschen Krebshilfe e.V. mit rund 15 Millionen Euro.

**Originalpublikation:** *The International Cancer Genome Consortium (2010) International network of cancer genome projects. Nature 464, pp. 993-998 (15. April 2010). doi:10.1038/nature08987*

## Menschen, Mikroben und das Erbe Robert Kochs

### Wanderausstellung von DFG und RKI zur Infektionsmedizin

Unter dem Titel "MenschMikrobe – Das Erbe Robert Kochs und die moderne Infektionsforschung" starten die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und das Robert Koch-Institut (RKI) im Juni 2010 eine gemeinsame und in ihrer Form bisher einzigartige Wanderausstellung zur Infektionsmedizin. Die interaktive Schau bietet einen fundierten und allgemeinverständlichen Einblick in die Erforschung der Mikroben und verdeutlicht zugleich die historische und soziale Dimension von Infektionskrankheiten. "MenschMikrobe" wird am 02. Juni 2010 in Berlin eröffnet und ist dort bis 06. Juli 2010 und in der Folge in Bonn und Würzburg für die breite Öffentlichkeit zugänglich. Anlass der Ausstellung ist der hundertste Todestag des Nobelpreisträgers und Mitbegründers der Bakteriologie, Robert Koch, am 27. Mai 2010.

"Robert Koch hat mit seinen Entdeckungen nicht nur die Medizin, sondern auch unsere Vorstellungen von Gesundheit und Krankheit bis heute entscheidend geprägt", unterstreicht Prof. Dr. Jörg Hacker, Mitinitiator der Ausstellung und bis zu seinem Wechsel an die Spitze der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina Präsident des RKI. Was sind Mikroben? Wie entstehen Infektionen? Wie lassen sich Seuchen kontrollieren? Viele Antworten aus der Zeit Robert Kochs – der vor allem durch die Identifizierung des Tuberkulosebazillus zu Weltruhm gelangte – sind heute immer noch gültig. Vieles andere, was man inzwischen über Infektionserreger und ihre faszinierenden molekularen Strategien weiß, ist überraschend und neu. "MenschMikrobe" greift diese Perspektive auf und spannt einen Bogen von der Entdeckung der Mikroben durch Koch und seine Zeitgenossen zu den heutigen Herausforderungen der Infektionsmedizin. "Die Erforschung und Bekämpfung von Infektionen spielt weiterhin eine vordringliche Rolle", sagt Hacker. Beispiele dafür sind nicht nur neuartige Seuchen wie AIDS, SARS oder die Neue Grippe ("Schweinegrippe"), sondern ebenso die hohe Zahl von Krankenhausinfektionen hierzulande oder die enorme sozioökonomische Belastung vieler Entwicklungsländer durch infektiöse Erkrankungen.



"MenschMikrobe" – Hauptmotiv der gemeinsamen Wanderausstellung von RKI und DFG (Foto: MenschMikrobe).

"Die Infektionsforschung ist verstärkt in den Fokus unserer Förderpolitik gerückt", bekräftigt der Präsident der DFG, Prof. Dr. Matthias Kleiner. Zahlreiche hochkarätige mikrobiologische Forschergruppen in Deutschland werden durch die DFG unterstützt, zudem fördert sie mit einer eigens konzipierten Afrika-Initiative die Kooperation zwischen deutschen und afrikanischen Infektiologen. "Wir möchten mit ‚MenschMikrobe‘ eine breite Öffentlichkeit einladen, sich von der modernen Infektionsforschung faszinieren zu lassen und sich zugleich mit ihrer gesellschaftlichen Tragweite vertraut zu machen", beschreibt Kleiner den Kerngedanken der Ausstellung.

In zehn Themenstationen beantwortet "MenschMikrobe" grundlegende Fragen – etwa nach der Natur der Mikroorganismen und der Funktion der Körperflora, nach den ökologischen und sozialen Entstehungsbedingungen von Seuchen, dem Nutzen und Nachteil der Antibiotika und den Möglichkeiten der Krankheitsverhütung. Die modern gestalteten Ausstellungswände aus Glas werden durch interaktive Exponate ergänzt, beispielsweise einem Pandemie-Simulationscomputer und einem Playmobil-Krankenhaus zum Erkennen potenzieller Infektionsquellen. Hörstationen erzählen zudem von den sozialen und kulturellen Auswirkungen historischer Seuchenergebnisse wie der Pest in Florenz im Jahr 1348 oder der Cholera-Epidemie 1892 in Hamburg. Durch spezielle Kindertexte und eine eigene Kinderstation können grundlegende Zusammenhänge bereits an Kinder ab dem Grundschulalter vermittelt werden.

"MenschMikrobe" wird durch die DFG mit Unterstützung des Stifterverbandes für die Deutsche Wissenschaft sowie in Teilen aus Mitteln des RKI finanziert. Die Eröffnung von "MenschMikrobe" am 2. Juni in Berlin bildet zugleich den Höhepunkt einer Festwoche, die das RKI ab dem 27. Mai, dem Todestag von Robert Koch mit verschiedenen wissenschaftlichen und Publikumsveranstaltungen begeht.

**Quelle:** IDW, 18.03.2010



# Großer Preis für kleine RNA

Jörg Vogel mit Forscherpreis der VAAM ausgezeichnet

Winzige Ribonukleinsäuren steuern wichtige Zellprozesse – auch in Krankheitserregern. Für seine Forschung zu diesem Thema hat Professor Jörg Vogel von der Universität Würzburg am 28. März den Forschungspreis der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM) verliehen bekommen.

Der mit 10.000 Euro dotierte Preis ist für herausragende aktuelle Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Mikrobiologie bestimmt. Professor Axel Brakhage, Präsident der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM), überreichte ihn dem Würzburger Professor bei der Eröffnung der VAAM-Jahrestagung in Hannover. Die VAAM zeichnet damit zum dritten Mal einen erfolgreichen Nachwuchswissenschaftler aus, der an der Schwelle zum etablierten Lehrstuhlinhaber steht: Seit wenigen Wochen ist der bislang am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin tätige Vogel Leiter des Instituts für Molekulare Infektionsbiologie der Universität Würzburg.

"Jörg Vogel vertritt sehr prominent das Gebiet der RNA-Forschung in Deutschland", begründete das internationale Auswahlkomitee seine Entscheidung. "Seine völlig neuen Erkenntnisse zur Regulation von bakteriellen Genen durch kleine RNAs während der Infektion sind international anerkannt – und lassen auch in den nächsten Jahren spannende und hochwertige Beiträge des Wissenschaftlers erwarten."

Als Botenmoleküle bei der Vererbung, als Teil der Proteinbiosynthese in den Ribosomen der Zellen sowie als Erbinformation vieler Viren ist die Ribonukleinsäure (RNA) seit Jahrzehnten bekannt. Manche RNAs haben auch regulatorische Funktionen: Ähnlich wie Enzyme können sie die Genexpression beeinflussen, etwa indem sie sich an bestimmte Stellen der Erbinformation heften und so deren Übersetzung in ein Protein verhindern. Eine systematische Suche in Bakterien und anderen Organismen hat in den vergangenen Jahren unzählige dieser nicht-kodierenden RNAs zutage gefördert. Mittlerweile sind allein im klassischen Modell-Mikroorganismus *Escherichia coli* über 100 small RNAs (sRNAs) bekannt. Sie bestehen aus rund 100 Nukleotid-Bausteinen und sind damit vergleichsweise klein. Vermutlich haben sie eine wichtige Funktion bei der Anpassung an Stress-Situationen – etwa wenn Hitze oder Säure auf die Organismen einwirken.

Die Arbeitsgruppe von Jörg Vogel konzentriert sich auf die Suche nach sRNAs in krankheitserregenden Mikroorganismen und versucht, den molekularen Regulationsmechanismen auf den Grund zu gehen. Kürzlich gelang es der Arbeitsgruppe mit Wissenschaftlern aus Leipzig und Frankreich, in *Helicobacter pylori*, einem Erreger von Magengeschwüren und Magenkrebs, eine unerwartet hohe Zahl von sRNAs nachzuweisen. Grundlage für diesen Erfolg war ein modernes und weiterentwickeltes Schnell-Sequenzierverfahren, das das gleichzeitige Entziffern von Millionen von RNA-Sequenzen ermöglicht. Die gewonnenen Erkenntnisse könnten künftig zur besseren Bekämpfung des Magenbakteriums beitragen.



Prof. Dr. Jörg Vogel (Foto: Universität Würzburg).

Mit diesem neuen Ansatz analysiert Vogels Team derzeit die RNA der Durchfallerreger *Campylobacter jejuni* und *Salmonella enterica* sowie weiterer Bakterien. Wie kleine RNA-Moleküle in Salmonellen wirken, hat Vogel vor einigen Jahren gezeigt. Sie sorgen dafür, dass sich die Zellhülle dieser Durchfallerreger den wechselnden äußeren Bedingungen anpasst – etwa dem sauren Magen oder dem sauerstoffarmen und salzreichen Darm. So schalten sie die Synthese von Membranproteinen ab, sobald sich geschädigte Hüllproteine anhäufen. "Da solche sRNAs in wenigen Sekunden hergestellt werden, kann diese Schutzreaktion mit enorm hoher Geschwindigkeit ablaufen", beschreibt Vogel den Vorteil gegenüber den in Auf- und Abbau langsameren Regulationsenzymen.

"Der VAAM-Preis hebt die Bedeutung der sRNA-Regulation hervor – das hat Signalwirkung im In- und Ausland", freut sich Vogel über die Auszeichnung. Sein nächstes Ziel ist es, jeden Lebensschritt einzelner sRNAs zu verfolgen, um deren Regulationswirkung hoch aufgelöst in Zeit und Raum aufzuklären.

Quelle: IDW, 30.03.2010

## Dresdner Reformer und Dr. House in Marburg

**Ars legendi Preis für exzellente medizinische Lehre verliehen. Die ersten Träger des Ars legendi-Fakultätenpreises für exzellente Lehre in der Medizin sind Peter Dieter von der Technischen Universität Dresden und Jürgen Schäfer von der Philipps-Universität Marburg. Der Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft und der Medizinische Fakultätentag (MFT) vergeben im Juni 2010 den mit 30.000 Euro dotierten Preis damit an einen Biologen und einen Internisten.**

„Theorie und Praxis müssen im Medizinstudium in einem ausgewogenen Verhältnis stehen. Hierfür stehen die Preisträger aus Vorklinik und Klinik. Beide Preisträger sind in der Forschung verankert und setzen sich mit herausragendem Engagement für die Lehre auch über ihre Standorte hinaus ein“, erklärt MFT-Präsident

Dieter Bitter-Suermann: „Insgesamt war die Qualität der 34 eingegangenen Bewerbungen und Nominierungen außergewöhnlich hoch“, lobt Arend Oetker, Präsident des Stifterverbandes: „Ich freue mich, dass der medizinspezifische Lehrpreis hilft, einen so fruchtbaren Boden zu erschließen. Die Preisträger tragen mit ihren Arbeiten zur nachhaltigen Verbesserung der Lehre in Deutschland bei.“

Bei den Preisträgern handelt es sich um Persönlichkeiten mit sehr hoher sozialer Kompetenz, die sich durch besondere Kreativität und Menschlichkeit gleichermaßen auszeichnen: Peter Dieter hat die Jury durch seine vielfältigen Projekte beeindruckt, die sie als anererkennungswürdiges „Lebenswerk“ bewertet. So ist er maßgeblich an der Entwicklung des studentenfreundlichen Dresdner Reformcurriculums beteiligt gewesen. Darüber hinaus baute Peter Dieter zahlreiche globale Partnerschaften für die hochschulmedizinische Lehre auf. Durch eigene Veröffentlichungen hat der Preisträger die internationale Entwicklung der Lehre bereichert. Innerhalb Deutschlands setzt er sich seit Jahren für vergleichende Erhebungen zur Lehre im Rahmen der Landkarte Hochschulmedizin ein. Aktuell kämpft der Naturwissenschaftler für bessere Rahmenbedingungen bei Staatsexamensprüfungen in der Medizin.

Jürgen Schäfer steht mit Begeisterung für den Einsatz neuer Medien in der klinischen ärztlichen Ausbildung als Instrument für fächerübergreifende Lehre. Er selbst setzt sich als Kardiologe, Endokrinologe und Intensivmediziner für eine stärkere Vernetzung der Inneren Medizin ein. Sein in den Medien viel beachtetes Seminar mit dem Titel „Dr. House – oder: Hätten wir den Patienten in Marburg auch geheilt?“ benutzt eine bekannte Fernsehserie als „Türöffner“, um Studenten der höheren klinischen Fachsemester zu erreichen. Dabei dienen die in der Dr. House-Serie recht theatralisch dargestellten Krankheitsbilder in idealer Weise als Steilvorlage zur wissenschaftlich korrekten Auseinandersetzung mit zum Teil seltenen Erkrankungen. Jürgen Schäfer legt bei den Fällen, die er anhand der Fernsehserie herausarbeitet, Wert auf fachübergreifende Team-Arbeit und eine integriere Arztpersönlichkeit. Seine Arbeit hat Projekte in Gang gesetzt, die über den Standort Marburg hinaus wirken. Die öffentliche Resonanz ist so gewaltig, dass sie Grundlage für darauf aufbauende weitere Kooperationen im Sinne von Public-Private-Partnerships in der hochschulmedizinischen Lehre sein werden. Aktuell tritt er für eine „Nationale Mediensammlung Medizin“ ein.

**Quelle:** IDW, 07.05.2010

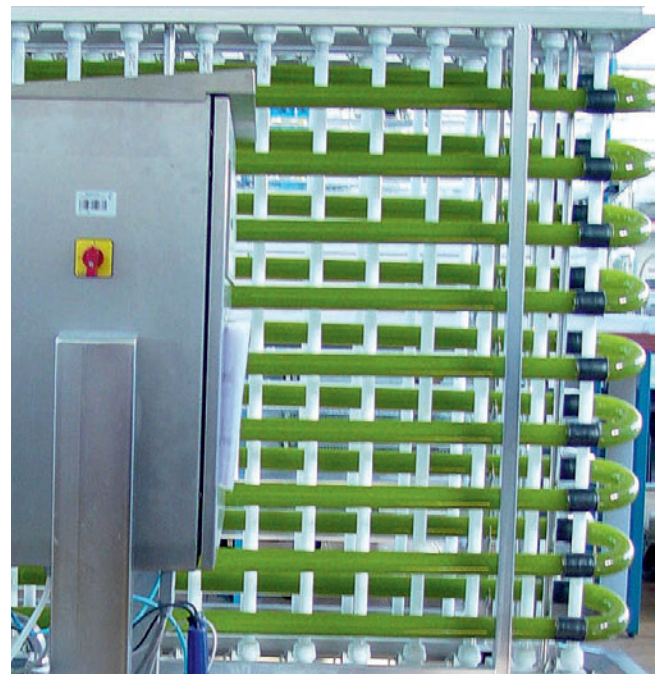
## Wirkstoffe gegen Krebs aus Algen

Algen sind in vielfacher Hinsicht lohnenswerte Objekte für die Suche nach neuen Ressourcen zur Gewinnung von Biomasse, Energie und bioaktiven Naturstoffen. Sie produzieren eine enorme Vielfalt an biologisch wirksamen Sekundärstoffen, die andere Lebewesen nur in geringer Menge oder gar nicht herstellen. Bisher fand man Substanzen in Algen, die entweder das Zellwachstum hemmen (Antikrebswirkung), die Bakterien, Viren oder Pilze

abtöten oder Entzündungen heilen. Der Sekundärstoffwechsel der Algen ist jedoch weitgehend unerforscht. Von den geschätzten 280.000 Algenarten unseres Planeten sind bisher nur 40.000 bekannt und davon nur wenige hundert phytochemisch charakterisiert. Dennoch kennt man schon jetzt rund 70 Substanzen aus Algen, die Krebszellen abtöten können. Einige von ihnen sind bereits in der klinischen Testphase. Die Suche nach neuen Wirkstoffen in dieser aquatischen Organismengruppe kann sich demnach als aussichtsreich erweisen.

Die Naturstoffchemiker des Leibniz-Institutes für Pflanzenbiochemie (IPB) werden künftig in Kooperation mit Wissenschaftlern der Hochschule Anhalt auch in Algen nach neuen antibiotischen oder Antikrebs-Wirkstoffen suchen. Während die Hochschule Anhalt sich um die Optimierung der Algenanzucht in den Flüssigkulturen der Bioreaktoren bemühen will, wird man in Halle die Wirkstofffindung und Entwicklung vorantreiben. Aus der Mikroalge *Eustigmatos* sollen Substanzen isoliert werden, die zur Gruppe der Lipopeptide gehören. Das sind sehr kleine, fettlösliche und oft ringförmige Eiweißmoleküle, unter denen man Wirkstoffkandidaten gegen Krebs oder bakterielle Infektionskrankheiten erwartet. Hat man einen Kandidaten gefunden, so will man diesen ursprünglichen, in der Natur vorkommenden Wirkstoff modifizieren. Auf diese Weise erhält man einen ganzen Pool an chemischen Varianten, die ihrem natürlichen Vorbild ähneln, aber nicht identisch mit ihm sind. Es entsteht eine ganze Bibliothek an potentiell wirksamen Substanzen, die nun erneut nach den aussichtsreichsten Kandidaten durchforstet wird.

Die Wahrscheinlichkeit ist hoch, dass sich unter diesen synthetisch hergestellten, naturähnlichen Stoffen aktivere Varianten mit einem besseren pharmakologischen Profil finden, als es bei den ursprünglichen, aus den Algen stammenden Wirkstoffen der Fall ist. Mit diesem Versuchsansatz ist es demnach möglich, evolutionäre Prozesse im Zeitraffer und im Reagenzglas nachzuahmen. Erste experimentelle Befunde sprechen für den Erfolg der kombinatorischen Chemie. **Quelle:** IDW, 01.06.2010

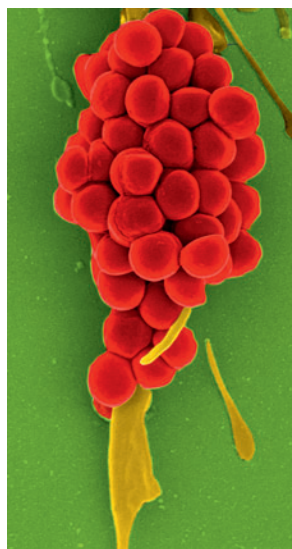


Anzucht der Algen in einem Röhrenphotobioreaktor (Foto: Hochschule Anhalt).

# Wissenschaft kompakt

## Ungeahnte Vielfalt in der Nase

Der menschliche Körper ist besiedelt von Bakterien. Sie leben auf unserer Haut, in den Körperöffnungen und in unserem Darm. Dort hindern sie gefährliche Keime daran, sich einzunisten und schützen uns so vor Infektionen, oder sie helfen bei der Verdauung. Wenn das Immunsystem jedoch geschwächt ist, können auch solche eigentlich harmlosen Keime ein Problem werden und uns krank machen. Einer dieser Keime ist *Staphylococcus aureus*. Bei fast einem Drittel aller Menschen lebt dieses Bakterium in der Nase, meist ohne Probleme. Breitet es sich jedoch aus, entstehen Hautinfektionen, Muskelerkrankungen oder gar lebensbedrohliche Erkrankungen wie Lungenentzündung oder eine Blutvergiftung. Wissenschaftler haben jetzt untersucht, wie andere Bakterien in so einem Fall bei der Bekämpfung von *S. aureus* helfen könnten. Dazu erforschten sie, welche Bakterien in der Nase vorkommen, und ob es Unterschiede zwischen Trägern von *S. aureus* gibt und Menschen, die den Keim nicht haben. Dabei fanden sie ein breites Spektrum verschiedener Bakterienarten, darunter auch solche, die vermehrt in Nicht-Trägern vorkommen. Die bakteriellen Gemeinschaften auf menschlicher Haut und Schleimhaut sind komplex. Sie



Elektronenmikroskopische Aufnahme von *Staphylococcus aureus* (Foto: M. Rohde, HZI)

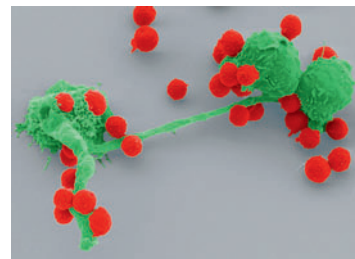
könne zwar vor Infektionen schützen, aber auch selbst zum Problem werden. Um Infektionen wie beispielsweise mit *S. aureus* zu bekämpfen, ist es wichtig zu verstehen, wie die Bakterien miteinander interagieren und sich gegenseitig beeinflussen. Um den bakteriellen Gemeinschaften auf den Grund zu gehen, analysierten die Forscher Abstriche aus Nasen von 40 zufällig ausgewählten Personen. Die Forscher interessierte vor allem, welche Bakterien in deren Nase leben. Um dies herauszufinden, nutzten sie besondere, sogenannte kultivierungsunabhängige Methoden: Sie erlauben nicht nur die genaue Untersuchung einer großen Probenmenge, sondern auch von Bakterien, die sich im Labor nur schlecht oder überhaupt nicht züchten lassen. Dazu analysierten sie ein Gen, das in allen Organismen vorkommt, dort nahezu identisch aufgebaut ist und die gleiche Funktion besitzt. Bestimmte Abschnitte in diesem Gen unterscheiden sich jedoch von Art zu Art. Mithilfe dieser sogenannten variablen Bereiche konnten die Forscher bestimmen, um welche Bakterien es sich handelte. Das Ergebnis überraschte die Forscher: von den vielen verschiedenen Bakterienarten, die in der Nase leben, kannten sie mehrere noch nicht als Partner des Menschen. Zudem fanden die Wissenschaftler viele Arten, die ganz ohne Sauerstoff leben. Eine statistische

Analyse, wie sich die Bakterien gegenseitig beeinflussten, offenbarte welche Bakterienarten häufig zusammen auftreten und welche Keime sich ausschließen. So fanden die Forscher keine *S. aureus*, wenn Bakterien der Gattung *Fingoldia* in der Nase nachweisbar waren. Zwar bedeutet das Ergebnis nicht, dass zum Entfernen von *S. aureus* *Fingoldia*-Bakterien inhaliert werden sollen. Denn diese können ebenfalls Infektionen hervorrufen. Die Ergebnisse sind vielmehr für das Verständnis wichtig, wie Bakterien den menschlichen Körper als Lebensraum besiedeln und sich gegenseitig beeinflussen. In Zukunft könnten daraus Strategien zur Bekämpfung von *S. aureus*-Infektionen entwickelt werden.

**Originalpublikation:** *Wos-Oxley ML et al. (2010) A poke into the diversity and associations within human anterior nare microbial communities. The ISME Journal advance online publication, doi:10.1038/ismej.2010.15*

## Gefangen im molekularen Netz

*Aspergillus fumigatus* ist ein in der Umwelt sehr häufig vorkommender Schimmelpilz, der u.a. eine maßgebliche Rolle bei der Zersetzung von Pflanzenabfällen im heimischen Kompost spielt. Für einen gesunden Menschen stellt dieser Schimmelpilz normalerweise keine Gefahr dar. Anders ist das bei Menschen mit einem stark geschwächten Immunsystem – und insbesondere dann, wenn bei diesen Menschen zu wenige oder defekte Neutrophile vorhanden sind. Das ist etwa bei Leukämie-Patienten unmittelbar nach einer Hochdosis-Chemotherapie oder bei AIDS-Patienten der Fall. Für diese Menschen besteht ein hohes Risiko, an einer von



Neutrophile Granulozyten bekämpfen Sporen von *Aspergillus fumigatus* mit Fangnetzen aus DNA (Foto: Universität Magdeburg).

*A. fumigatus* ausgelösten Infektion der Lunge, die sich über den gesamten Körper ausbreiten kann, zu sterben. Die zugrunde liegenden zellulären und molekularen Mechanismen sind bislang erst teilweise aufgeklärt. Eine Strategie des Immunsystems besteht offenbar darin, dass Neutrophile die in das Lungengewebe

eingedrungenen Schimmelpilzsporen am Wachstum hindern, indem sie ein Netz von DNA-Bausteinen aus dem Zellkern und Proteinen aus dem Zellplasma auswerfen. Hinweise dazu gibt es seit etwa sechs Jahren, bislang konnte dieser Mechanismus der Immunabwehr aber nur in-vitro, also nur an außerhalb des Körpers kultivierten Zellen des Lungengewebes, nachgewiesen werden. Dass dies sich um ein außergewöhnliches Verhalten der ihrer natürlichen Umgebung beraubten Zellen handelte, konnte ein Wissenschaftlerteam nun ausschließen. Weltweit gelang es ihnen erstmals, den Vorgang der Eindämmung von invasivem Pilzwachstum im Lungengewebe mit modernsten Verfahren der in-vivo Video-Mikroskopie und mit Zellfärbetechniken darzustellen. Sie konnten zeigen, dass innerhalb weniger Stunden nach Inhala-

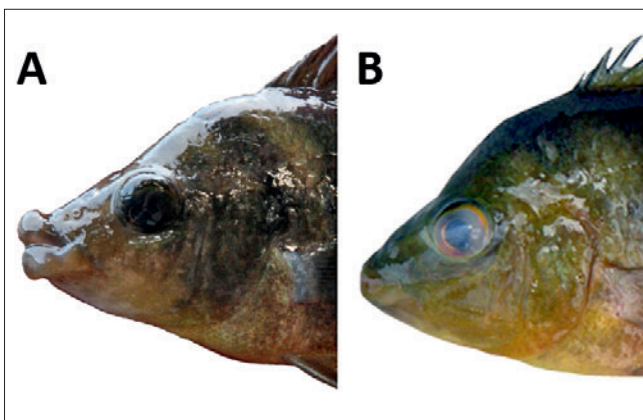


tion der Schimmelpilzsporen der Angriff der neutrophilen Granulozyten auf die Eindringlinge beginnt. Sie lagern sich an die Pilzfragmente an und hindern *A. fumigatus* an der weiteren Ausbreitung, indem sie ihre Zellmembran auflösen und die im Zellkern vorhandene DNA explosionsartig freisetzen. Ein regelrechtes Fangnetz aus klebrigen DNA-Fäden stoppt zunächst die Ausbreitung von *Aspergillus* und zerlegt die eingefangenen Sporen dann in unschädliche molekulare Bausteine. Untersuchungen anderer Forschergruppen weisen darauf hin, dass die neutrophilen Granulozyten ihre molekularen Fangnetze auch auf andere Krankheitserreger und in anderen Organen, beispielsweise dem Blinddarm und in den Nieren, werfen. Manche Erreger haben jedoch gelernt, Lücken in das DNA-Verteidigungsnetz zu schneiden. Ein Beispiel dafür sind die Pneumokokken, die oftmals lebensbedrohliche Lungenentzündungen bei älteren Menschen und Patienten mit schwachem Immunsystem hervorrufen können. Seit längerem ist bekannt, dass sie ein Enzym bilden, das die extrazelluläre DNA abbauen kann. Durch die neuen Forschungsergebnisse wird nun auch verständlich, welchen Zweck dieses Enzym hat: die Zerschneidung der freigesetzten DNA-Fangnetze. Auch wenn die DNA-Fangnetze nicht die alleinige körpereigene Front im Kampf gegen Pilzsporen darstellen, so könnte die weitere Aufklärung dieser besonderen Art der körpereigenen Verteidigung neue Therapieansätze aufzeigen.

**Originalpublikation:** Bruns, S. et al. (2010) Production of Extracellular Traps against *Aspergillus fumigatus* In Vitro and in Infected Lung Tissue Is Dependent on Invading Neutrophils and Influenced by Hydrophobin RodA. *PLoS Pathog* 6(4): e1000873. doi:10.1371/journal.ppat.1000873

## Evolution auf der Überholspur

In nur hundert Generationen in derselben Zahl an Jahren entwickelten Midas-Buntbarsche *Amphilophus cf. citrinellus* in Nicaragua eine völlig neue physische Eigenschaft: sehr ausgeprägte, dicke Lippen bei einer gleichzeitig schlankeren Kopfform. Diese Evolutionsprozesse, die Evolutionsbiologen jetzt in einem nicaraguanischen Vulkankratersee beobachteten, sind damit um ein vielfaches schneller als gemeinhin angenommen. Das internationale Forscherteam belegt mit seinen Untersuchungen, dass evolutionärer Wandel in nur wenigen Jahrzehnten möglich ist. Die dicklippigen Fische besetzen eine andere ökologische Nische im



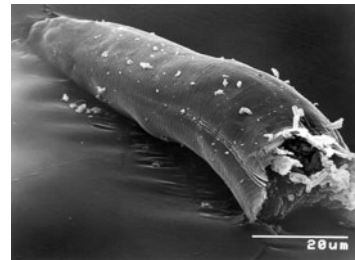
Dicklippige (A) und dünnlippige Variante des Midas-Buntbarsches (*Amphilophus cf. citrinellus*) aus einem See in Nicaragua (Fotos: Universität Konstanz).

selben See als ihre dünnlippigen Verwandten. Beobachtungen zeigen, dass dick- und dünnlippige Exemplare unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten aufweisen und es vermeiden, sich untereinander zu paaren – obwohl Laborexperimente beweisen, dass die beiden Fischarten sich noch immer kreuzen könnten. Wenn sie untereinander hingegen die Paarung vermeiden, dann sind sie auf dem besten Weg, sich zu unterschiedlichen Arten zu entwickeln. Die schlankere Kopfform der neuen Fischart ist ideal, um Insekten und Larven aus den Spalten des Vulkanfelsens zu fangen. Die aufgedunsenen Lippen polstern dabei Verletzungen durch scharfkantige Felsspitzen ab. Die dünnlippigere Art weist hingegen ein kräftigeres Gebiss mit zusätzlichen Zähnen auf, um die Gehäuseschalen der Schnecken aufzuknacken, von denen sie sich häufig ernähren. Es ist von großer Bedeutung, wenn Wissenschaftler neuentstehende Arten im Prozess ihrer Entstehung aufspüren. Denn es ist schwierig diesen Prozess in Aktion zu beobachten. Die Forschungsarbeit belegt Theorien aus den 1990er-Jahren, Arten könnten sich schnell ausdifferenzieren, auch wenn sie sich denselben Lebensraum teilen.

**Originalpublikation:** Elmer, KR et al. (2010) Rapid sympatric ecological differentiation of crater lake cichlid fishes within historic times. *BMC Biology* 2010, 8:60. doi:10.1186/1741-7007-8-60

## Evolution im Labor

Kieler Wissenschaftler haben unter kontrollierten Bedingungen am Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* Evolution im Labor entstehen lassen. Sie konnten dabei zweifelsfrei beweisen, dass Evolution außerordentlich schnell stattfinden kann, bereits innerhalb von weniger als 6 Monaten. Dieser Beweis ist nach wie vor ein wichtiger Beleg für Darwins Evolutionstheorie. Für diesen Beweis



Elektronenmikroskopische Aufnahme von einem Fadenwurm (*Caenorhabditis elegans*), der mit dem pathogenen Bakterium *Bacillus thuringiensis* infiziert ist (Foto: PNAS).

hat das Team ein neues Modellsystem etabliert, das sich grundsätzlich hervorragend für Evolutionsexperimente eignet und hierfür auch in der Zukunft intensiv eingesetzt werden wird. Dieses Modellsystem besteht aus dem Fadenwurm *C. elegans* und seinen bakteriellen Krankheitserregern. Der Fadenwurm weist dabei eine Generationszeit von nur 3 Tagen

auf und kann sehr einfach im Labor manipuliert werden. Das Experiment zeigt, dass das Auftreten von Infektionskrankheiten sowohl zu einer Beschleunigung der Evolution sowie zu einer erhöhten Biodiversität führen kann. Das heißt, dass Infektionskrankheiten ein wichtiger Motor der Evolution und auch entscheidend für den Erhalt der Biodiversität sein können. Dies wurde grundsätzlich bereits von Darwin vorhergesagt, konnte in diesem Umfang bisher allerdings nicht experimentell belegt werden. Schließlich geben die Ergebnisse einen wichtigen Hinweis darauf, warum Organismen, wie auch der Mensch, immer noch anfällig für Infektionskrankheiten sind. Zum einen können auch die

Krankheitserreger sehr schnell evolvieren und stellen den Wirt damit vor immer neue Herausforderungen. Zum anderen wird bewiesen, dass die Evolution von Immunität auch Konsequenzen hat. Individuen, die besonders vor den Krankheitserregern geschützt sind, schneiden in anderen Merkmalen deutlich schlechter ab, wie zum Beispiel bei der Erzeugung von Nachkommen.

**Originalpublikation:** Schulte, RD et al. (2010) *Multiple reciprocal adaptations and rapid genetic change upon experimental coevolution of an animal host and its microbial parasite. PNAS, Published online before print April 5, 2010. doi: 10.1073/pnas.1003113107*

## Züchtung ändert Gene stärker als Gentechnik

Risiken und Chancen der Grünen Gentechnik – die Anwendung gentechnischer Verfahren bei der Züchtung von Pflanzen – werden in der Öffentlichkeit kontrovers diskutiert. Hierbei spielt die Furcht, dass unbeabsichtigte Veränderungen auftreten und die menschliche Gesundheit negativ beeinflussen könnten eine große Rolle. Wissenschaftler konnten nun nachweisen, dass Pflanzen durch konventionelle Züchtung stärker verändert werden als



Die klassische Züchtung verändert Gerstenpflanzen stärker als Gentechnik (Foto: Angel Simon – Fotolia.com).

durch Gentechnik. Die Forscher wollten herausfinden, ob nützliche Bodenorganismen durch die genetisch veränderte Gerste beeinträchtigt werden und ob die genetische Veränderung auf die Pflanze selbst einen starken Einfluss hat. In der mehrjährigen Versuchsreihe säten sie genetisch veränderte Gerste aus,

die zusätzlich entweder ein Chitinase-Gen oder ein  $\beta$ -Glucanase-Gen enthielt. Mit diesen zusätzlichen Genen ist die Gerste in der Lage, ein die Pilzzellwand auflösendes Enzym zu produzieren. Damit kann ein Schadpilzbefall stark reduziert oder ganz verhindert und der Einsatz von chemischen Pflanzenschutzmitteln verringert werden. Gleichzeitig besitzt die biotechnologisch hergestellte Gerste eine verbesserte Futtereigenschaft. Schon im vergangenen Jahr hatten die Forscher durch die Freilandversuche herausgefunden, dass Mykorrhizapilze durch die transgene Gerste nicht beeinträchtigt wurden. Insgesamt bedingen die genetischen Veränderungen der Gerste nur minimale Veränderungen der Genaktivität und der Zusammensetzung der Pflanzen. Bei der gleichzeitigen Untersuchung der konventionellen Elternpflanzen der Sorten Golden Promise und Baronesse stellte sich heraus, dass der Unterschied zwischen diesen Sorten erheblich größer ist als der zwischen den Eltern und ihren jeweiligen transgenen Abkömmlingen. So waren bei den beiden konventionellen Sorten allein 1.660 Gene unterschiedlich aktiv. Die Forscher stellten auch fest, dass eine Besiedlung mit Mykorrhizapilzen selbst die Stoffzusammensetzung der Gerstenpflanzen erheblich verändert – unabhängig davon, ob es sich um transgene oder nicht-transgene Gerste handelt. Die Wissenschaftler wendeten das neue Verfahren

eines direkten systematischen Vergleichs von Genaktivitäten und Stoffzusammensetzung an. Damit sind kleinste Genveränderungen nachweisbar, die in der Vergangenheit durch langjährige klassische Züchtung entstanden waren. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass klassische Züchtung und Umwelteinflüsse wie Pilzbefall Pflanzen in erheblich stärkerem Umfang verändern als das gezielte gentechnische Hinzufügen eines einzelnen Gens. Die Methode lässt weiterhin Schlüsse zu, welche Züchtungspartner zur Entstehung der Pflanzen einst beigetragen haben.

**Originalpublikation:** Kogel K-H et al. (2010) *Transcriptome and metabolome profiling of field-grown transgenic barley lack induced differences but show cultivar-specific variances. PNAS 107(14), pp. 6198-6203. doi: 10.1073/pnas.1001945107*

## Ein Pilz mit vielen Strategien

Für Landwirte ist er ein großes Ärgernis, für viele Mexikaner dagegen eine Delikatesse: *Ustilago maydis*, Erreger des Maisbeulenbrandes. Der Pilz kann ganz unterschiedliche Pflanzenteile der Maispflanze infizieren. Er infiziert Stängel, Blätter und Blüten und verursacht dabei die Bildung von Tumoren – die in der mexikanischen Küche geschätzte Delikatesse Cuitlacoche. *Ustilago* benötigt dazu lediglich teilungsfähige Gewebe, in denen er sich ausbreiten kann. Der Pilz dringt dabei durch die Zellwand in die Pflanzenzellen ein, jedoch ohne diese zu zerstören. Vielmehr nutzt er die Wirtszellen zur eigenen Nährstoffversorgung und regt sie zur Teilung an. Allerdings reagieren Blatt-, Stängel- und Blütengewebe unterschiedlich auf solche Signale zur Zellteilung. Der Pilz muss also sein Protein-Arsenal an das jeweilige Organ anpassen, damit er dort das Wachstum von Tumoren auslösen kann. Ein Team von Wissenschaftlern hat nun entdeckt, dass dies tatsächlich



Durch *Ustilago maydis* verursachte Tumorbildung in einem Maiskolben (Foto: Rolf Rössler).

der Fall ist. *Ustilago maydis* erkennt gewissermaßen, in welchem Organ er sich befindet, und ob es sich um einen Keimling oder eine ausgewachsene Pflanze handelt. Der Erreger bildet je nach Gewebetyp unterschiedliche Proteine. Manche werden verstärkt, andere weniger produziert. So werden

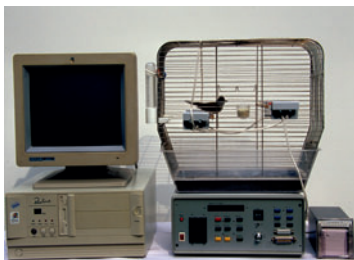
mehr als ein Drittel der *Ustilago*-Proteine nur dann gebildet, wenn der Pilz die Blätter infiziert hat. Als Folge werden auch von der Wirtspflanze in den infizierten Blättern andere Proteine produziert als bei einer Infektion der Blüten. Die Analyse zeigte beispielsweise, dass *Ustilago* die Proteinproduktion in den Blättern stärker verändert als in den Blüten oder im Stängel. In den Blüten sind also weniger Änderungen erforderlich, um Tumore hervorzurufen. Bislang ging man davon aus, dass Infektionen einer Wirtspflanze durch ein und denselben Krankheitserreger nach einem festgelegten Muster ablaufen. Die Ergebnisse zeigen aber, dass die Erreger durchaus flexibel sein können. Diese Erkenntnisse könnten auch eine Erklärung für die oftmals schwierige Entwicklung von resistenten Pflanzensorten liefern. Denn viele ver-

meintliche Resistenzfaktoren verhindern möglicherweise nur die Infektion eines bestimmten Gewebetyps. Der Erreger könnte eine solche oder organspezifische Resistenz also umgehen und beispielsweise statt der Blüten die Blätter befallen. Eine vollständige Resistenz lässt sich demnach nur erreichen, wenn ein Weg versperrt wird, den der Krankheitserreger in allen Geweben benutzt. Auch solche Proteine produziert *Ustilago maydis*. Er unterdrückt nämlich die Fähigkeit der Maispflanze, fremde Proteine zu erkennen. Mit dieser Tarnkappe werden die Pilzhyphen für das Immunsystem der Pflanze unsichtbar und können sich so unbehelligt von Zelle zu Zelle ausbreiten. Offenbar sind die basalen Abwehrmechanismen der Pflanze jedoch auch in den verschiedenen Organen sehr ähnlich. Ein Pilz, dem entscheidende Bestandteile seiner Tarnkappe fehlen, wird von der Pflanze in allen ihren Geweben aufgespürt und bekämpft. Ein möglicher Weg, resistenten Mais zu züchten, auch wenn dieser Mais in Mexiko wohl wenig Anklang fände.

**Originalpublikation:** Skibbe, DS et al. (2010) *Maize Tumors Caused by Ustilago maydis Require Organ-Specific Genes in Host and Pathogen*. *Science* 2 April 2010; Vol. 328, no. 5974, pp. 89 – 92. DOI: 10.1126/science.1185775

## Fernreisen sind out

Der Mensch ist seit Generationen an das Bild von Zugvogelschwärmen auf ihrer Reise ins Überwinterungsgebiet im Herbst und an die mit lautem Gesang verkündete glückliche Rückkehr im Frühjahr gewohnt. Der richtige Zeitpunkt des Zuges ist abgestimmt auf Ressourcen wie Futter und Habitate in den Durchzugs- und Brutgebieten. Auch für Zugvögel gilt es, zur richtigen Zeit am richtigen Ort zu sein. Seit einigen Jahren kann man in der Natur und anhand von gesammelten Daten feststellen, dass manche Zugvogelarten auf die erhöhten Temperaturen und damit verbundenen Änderungen der Umwelt reagieren.



Die Zugaktivität (Zugruhe) von Zugvögeln kann mit Hilfe eines Registrierkäfigs quantitativ erfasst werden. Der Vogel sitzt darin auf beweglichen Stangen, die auf Mikroschaltern gelagert sind (Foto: MPI für Ornithologie).

Wissenschaftler wollten nun herausfinden, welche Mechanismen der Anpassung an die Klimaerwärmung vorliegen. Außerdem interessierte es sie, ob es innerhalb eines Zeitraums mit besonderer Temperaturerhöhung messbare Änderungen im Zugverhalten gab. Die Mönchsgrasmücke eignet sich gut für derartige Untersuchungen. Sie ist eine der Arten, bei der sich die Veränderungen im Zugverhalten am besten beobachtet ließ: Sie kehrt früher an die Brutplätze zurück, legt früher Eier und verlässt uns später im

Herbst. Eine Population erschloss sich sogar ein neues Überwinterungsgebiet auf den Britischen Inseln, anstatt bis nach Spanien zu fliegen. Die große genetische Bandbreite dieser Art lässt auf eine rasche Anpassung an veränderte Umweltbedingungen schließen und steht damit modellhaft für Untersuchungen der Evolution des Vogelzugs. Die Forscher untersuchten auch, ob sich die genetische Zusammensetzung der Populationen veränderte. Dazu wurden in mehreren Jahren jedes Jahr Nestlinge von Mönchsgrasmücken aus Nestern entnommen und per Hand aufgezogen. Der jahreszeitlich bedingte Licht-Dunkel-Wechsel wurde simuliert und die im Herbst einsetzende Zugruhe der unerfahrenen Jungvögel gemessen. Die Vögel zeigten im Untersuchungszeitraum eine fortlaufende Abnahme der Zugaktivität, in freier Natur entspräche dies einer kürzeren Flugstrecke. Dieser Abnahme, so konnten die Forscher nachweisen, lag eine Änderung in der genetischen Zusammensetzung der Population zugrunde – also Evolution. In einem zweiten Versuch simulierten die Wissenschaftler den beobachteten Selektionsprozess im Labor wie im Zeitraffer: Die Vögel mit der geringsten Zugaktivität und deren Nachkommen wurden in vier Generationen miteinander verpaart. Bereits nach zwei Generationen waren die ersten Standvögel in dieser Population zu finden. Gerichtete Selektion auf eine geringere Zugruhemenge führt demnach zur Evolution von Teilzieherpopulationen und letztlich zu Populationen, die gar nicht mehr in die Überwinterungsgebiete fliegen. Der Vorteil für den Vogel liegt auf der Hand: Die kürzere Entfernung, die er zurücklegen muss, spart ihm Energie und Zeit. Kehrt er früher ins Brutgebiet zurück, weil die kürzeren Tage in den nördlicheren Überwinterungsgebieten zu einer zeitigeren Stimulierung der Zug- und Brutaktivität führen, besetzt er die besten Brutplätze und könnte mehrfach im Jahr brüten.

**Originalpublikation:** Pulido, B und Berthold, P (2010) *Current selection for lower migratory activity will drive the evolution of residency in a migratory bird population*. *PNAS* vol. 107, no. 16, pp. 7341-7346. doi:10.1073/pnas.0910361107

## Fliegengene und der Takt des Herzens

In Deutschland versterben etwa 100.000 bis 200.000 Menschen pro Jahr am plötzlichen Herztod. Ohne spürbare vorangegangene Warnzeichen hört ihr Herz auf zu schlagen, nicht selten trifft es scheinbar gesunde, junge Menschen. Ursache ist immer eine Vor Erkrankung des Herzens, die aber nicht immer bemerkt wird. Dazu kommt als Auslöser eine Stresssituation – zum Beispiel sportliche Betätigung – die zu einer Rhythmusstörung führt. Mediziner suchen seit langem nach erkennbaren Risikofaktoren, die Menschen für solche tödlichen Rhythmusstörungen anfällig machen. In jüngster Zeit konnten Molekularbiologen wertvolle Hinweise liefern: immer wieder fanden sie Gene, die wesentlich an der Herzfunktion beteiligt sind und bei Erkrankungen eine Rolle spielen. Ein internationales Forscherteam ging die Suche jetzt systematisch an. Sie erarbeiteten eine "Landkarte" aller an der Herzfunktion beteiligten Gene und ihrer Wechselwirkungen. Die Karte, die an das Streckennetz einer Flugesellschaft erinnert, ist ein Datenschatz für Herzspezialisten. Um an die Gene heranzu-



kommen, bedienten sich die Forscher der Fruchtfliegen-Sammlung des VDRC (Vienna Drosophila Research Center). So konnten sie 500 Gene identifizieren, die für das einwandfreie Funktionieren des Fliegenherzens notwendig sind. Wird eines dieser Gene blockiert, so droht dem Tier bei Stress ein schneller Herztod. Von den gefundenen Herz-Genen war bisher nur etwa ein Drittel bekannt. Eines der neu identifizierten Gene, NOT-3, wurde von den Forschern genauer unter die Lupe genommen. Blockiert man es, so entwickeln die Fliegen schwere Herzrhythmusstörungen und erweiterte Herzkammern. Beim Menschen ist dieses Krankheitsbild als "dilatative Kardiomyopathie" bekannt und kann in seltenen Fällen vererbt werden. Die Wissenschaftler konnten die an Fliegen gewonnenen Erkenntnisse auch für Wirbeltiere bestätigen. Blockiert man NOT-3 bei Mäusen, so kommt es ebenfalls zu krankhaften Veränderungen des Herzens und zu Herzstillstand bei Stress. Nun stellte sich die Frage, ob ein ähnlicher Mechanismus auch beim Menschen wirksam ist. Im weiteren Studienverlauf gelang den Forschern der Beweis: Veränderungen in der NOT3-Region korrelieren auch beim Menschen mit einer erhöhten Anfälligkeit für Herzprobleme. Patienten mit dieser Veranlagung weisen im EKG ein verlängertes QT-Intervall auf. Sie spüren davon nichts, doch bei körperlicher Belastung kann es zu tödlichen Arrhythmien kommen. Obwohl der Kreislauf bei Fliegen anders funktioniert als beim Menschen sind die Gene, die die Herzfunktion steuern, im Lauf der Evolution also kaum verändert worden. Hunderte Kandidaten-Gene warten nun darauf, auf ihre Beteiligung an Herzerkrankungen überprüft zu werden. In diese Arbeit wird noch viel Forscher-Herzblut fließen.



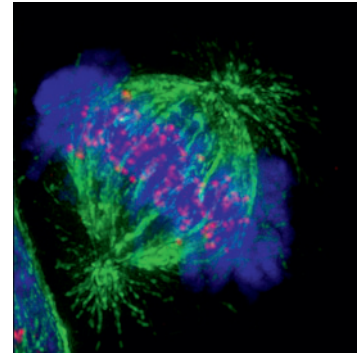
Die Fruchtfliege führte die Wissenschaftler zu 500 Genen, die an der Steuerung des Herzrhythmus beteiligt sind (Abbildung: IMP-IMBA Graphics Department).

**Originalpublikation:** Neely, GG et al. (2010) A global in vivo *Drosophila* RNAi screen identifies NOT3 as a conserved regulator of heart function. *Cell* 141(1): pp. 142-53. doi:10.1016/j.cell.2010.02.023

## Krebsgen mit neuer Funktion

Wenn sich Körperzellen teilen, werden die zuvor verdoppelten Chromosomen auf die Tochterzellen verteilt. Eines der Hauptkennzeichen menschlicher Krebserkrankungen sind Chromosomen-Fehlverteilungen, die während der Kernteilung entstehen, der so genannten Mitose. Wissenschaftler haben jetzt ein Gen gefunden, das Fehlverteilungen von Chromosomen verhindert, die zu Krebserkrankungen führen können. Schon frühere wissenschaftliche Ergebnisse brachten das Gen CHK2 mit verschiedenen Krebserkrankungen in Verbindung. Die Forschergruppe unter-

suchte nun Lungen-Tumorgewebe von über 100 Patienten, bei denen Chromosomen-Fehlverteilungen sehr häufig vorkommen. Dabei zeigte sich, dass das Gen bei über der Hälfte der Proben fehlte. Sie vermuten daher, CHK2 könne ein wichtiger Tumorsuppressor bei Lungenkrebs sein. Bislang ging man davon aus, dass das Genprodukt von CHK2 lediglich daran beteiligt ist, wenn Zellen auf eine Beschädigung der Erbsubstanz DNA reagieren. Die aktuelle Veröffentlichung belegt nun eine neue Funktion des Enzyms, nämlich für den ordnungsgemäßen Verlauf der Mitose. Wenn CHK2 fehlt, bilden menschliche Kulturzellen den so genannten Spindelapparat nicht korrekt, der die Chromosomen



Der Spindelapparat (grün) zieht die beiden Kopien des Chromosomensatzes (rot) auf die gegenüberliegenden Seiten einer sich teilenden Zelle (Foto: Uni Marburg/AG Bastians).

auf gegenüberliegende Seiten der sich teilenden Zelle zieht. Dadurch kommt es zu einer fehlerhaften Verteilung der Chromosomen, wie sie für Tumore typisch ist. CHK2 wirkt dabei nicht alleine, sondern modifiziert den Tumorsuppressor BRCA1. Dieser ist sehr häufig in Brusttumoren inaktiviert. Die Autoren der Studie konnten zeigen, dass die Modifizierung von BRCA1 durch CHK2 essentiell ist, um

eine korrekte Chromosomenverteilung sicherzustellen. Die Forscher planen nun näher zu untersuchen, welche Funktionen die beiden Gene beim mitotischen Spindelaufbau erfüllen. Außerdem möchten sie herausfinden, ob sich ihr Fehlen auch therapeutisch nutzen lässt.

**Originalpublikation:** Stolz, A et al. (2010) The CHK2-BRCA1 tumour suppressor pathway ensures chromosomal stability in human somatic cells. *Nature Cell Biol.* 12 (Mai 2010), DOI: 10.1038/ncbBastians

## Was gegessen wird entscheidet das Gehirn

Ausgewogene Ernährung nützt nicht nur dem Menschen, sie ist für alle Lebewesen von Bedeutung. Wenn Tiere zwischen Nahrungsmitteln wählen können, so entscheiden sie sich ziemlich genau für das, was ihr Körper gerade benötigt. Eine neue Studie liefert nun erste Hinweise auf die an der Entscheidungsfindung beteiligten Gene und die entsprechenden neuronalen Schaltkreise im Gehirn. Die Wissenschaftler verfolgten das Fressverhalten von Fruchtfliegen (*Drosophila melanogaster*) über viele Wochen. Sie entdeckten, dass sich die Ernährungs-Vorlieben der Tiere je nach Nährstoff-Bedürfnis des Körpers ändern, aber auch vom Geschlecht und dem jeweiligen Paarungszustand abhängen. Wenn die Tiere ausreichend mit Zucker und Eiweiß versorgt sind, verschmähen sie eiweißreiches Futter. Nach einigen Tagen unter eiweißarmer Diät bevorzugen sie jedoch das mit Hefe versetzte, proteinreiche Futter. Weibchen ändern ihre Präferenz rascher als

Männchen, befruchtete Weibchen rascher als jungfräuliche. Um dieses Fressverhalten zu dokumentieren, ließen sich die Forscher einen simplen aber raffinierten Trick einfallen. Das mit Hefe angereicherte Futter wurde blau eingefärbt, die zuckerreiche Nahrung rot. Um herauszufinden, was die Fliegen gefressen hatten, mussten die Forscher nur den transparenten Leib der Fliegen unter dem Mikroskop betrachten. Dieser Versuchsansatz und die ausgereiften Methoden der Fliegen-genetik erlaubten es, noch einen Schritt weiter zu gehen. Die Wissenschaftler können nun die Moleküle und Neuronen beschreiben, die befruchtete Weibchen rascher reagieren lassen. Sie wissen auch, welche Moleküle im Fliegengehirn dafür verantwortlich sind, Proteinmangel zu erkennen und auf andere Nahrungsquellen umzuschalten. Und damit haben sie quasi den molekularen Sensor entdeckt. Dieser Fühler scheint auch bei anderen Spezies das Fressverhalten der Weibchen zu regulieren. Weibliche Moskitos etwa sind auf Blut als Eiweißquelle angewiesen, damit sich ihre Eier entwickeln können. Der Impuls, zu stechen und Blut zu saugen, könnte durch den gleichen molekularen Sensor gesteuert sein wie bei *Drosophila*.



Fliegen nach der Aufnahme von blau gefärbtem, eiweißreichem Futter (Foto: Carlos Ribeiro)

Selbst auf Wirbeltiere und damit den Menschen lassen sich die Erkenntnisse übertragen. Die Regulation der Aufnahme von Eiweiß und Kohlenhydraten ist möglicherweise auch bei der Entstehung von Essstörungen von Bedeutung – eines der großen Gesundheitsprobleme in westlichen Gesellschaften. Kann man erst einmal verstehen, wie der Sensor bei Fruchtfliegen das Verlangen nach eiweißreicher Nahrung steuert, wäre es auch denkbar, in dieses Steuerungssystem einzugreifen. Bei Moskitoweibchen könnte so zum Beispiel der Bluthunger unterdrückt und damit den Übertragungsweg der Malaria-Parasiten blockiert werden.

**Originalpublikation:** Ribeiro, C. und Barry J. Dickson, BJ (2010) Sex Peptide Receptor and Neuronal TOR/S6K Signalling Modulate Nutrient Balancing in *Drosophila*. *Current Biology* 20, 1–6, 8. Juni 2010. DOI:10.1016/j.cub.2010.03.061

## Junk DNA als gefährlicher Krebstreiber

Fast die Hälfte des menschlichen Genoms besteht nach bisherigen Annahmen der Wissenschaft aus DNA, deren Funktion unbekannt ist. Sie umfasst Regionen außerhalb der eigentlichen Gene, die keine Information für ein Protein tragen, darunter befindet sich auch sogenannte Junk-DNA (Englisch „junk“ steht für überflüssigen Krempel). Dazu zählen unter anderem DNA-Schnipsel, die wiederholt im gesamten Genom vorkommen und als LTRs (long terminal repeats) bezeichnet werden. Vor Jahrmillionen

sind sie von Retroviren zu Tausenden in das Genom des Menschen gelangt. Solche Viren haben die Fähigkeit, ihr eigenes genetisches Material in das Wirtsgenom einzubauen. Sie werden über verschiedene Vorgänge (zum Beispiel DNA-Methylierung) jedoch in der Regel stillgelegt und richten somit keinen Schaden an. Geht diese Kontrolle verloren, können die zuvor stummen DNA-Stücke angeschaltet werden und Gene in ihrer Nachbarschaft aktivieren, darunter prinzipiell auch solche, die Krebs auslösen. Das konnten Forscher bereits in Mäusen zeigen, nicht jedoch bei Krebserkrankungen des Menschen. Ein Forscherteam hat jetzt erstmals für das Hodgkin-Lymphom, einem Lymphdrüsenkrebs beim Menschen, nachgewiesen, dass aktivierte LTRs zur Krebsentstehung beitragen können. Die Krebszellen des Hodgkin-Lymphoms, die sogenannten Hodgkin-/Reed-Sternberg-Zellen, waren ursprünglich Zellen des Immunsystems, haben aber fast alle Eigenschaften ihrer Ursprungszellen, der B-Zellen, verloren. Abhanden gekommen ist diesen Krebszellen auch der normalerweise für das Überleben von B-Zellen nötige B-Zell-Rezeptor – er fehlt auf den Hodgkin-/Reed-Sternberg-Zellen. Was aber hält die Hodgkin-/Reed-Sternberg-Zellen am Leben und bringt sie zum Wachsen, wenn der ursprüngliche B-Zell-Rezeptor verloren gegangen ist? Es gelang den Forschern zu zeigen, dass das Wachstum der Hodgkin-/Reed-Sternberg-Zellen wesentlich von einem Faktor abhängt, der normalerweise nicht auf den B-Zellen vorkommt. Dieser Faktor, kurz CSF1R, (die englische Abkürzung steht für colony stimulating factor 1 receptor) kontrolliert eigentlich die Bildung anderer Immunzellen, der Monozyten und Makrophagen. Weiter wiesen die Forscher nach, dass aus dem Ruder gelaufene LTRs das Gen für diesen Faktor in Hodgkin-/Reed-Sternberg-Zellen aktivieren und damit das Überleben der Krebszellen sichern. Hodgkin-/Reed-Sternberg-Zellen sind aber nicht die einzigen Krebszellen, die mit diesem Mechanismus die normale Wachstumskontrolle unterlaufen. Hinweise auf eine Aktivierung dieser LTRs und des Faktors CSF1R fanden die Forscher auch im anaplastisch großzelligen Lymphom, einer anderen Form von Lymphdrüsenkrebs. Die Krebsforscher vermuten deshalb, dass die Aktivierung des Faktors CSF1R durch LTRs bei der Entstehung weiterer Lymphome eine Rolle spielt. Außerdem konnten sie zeigen, dass in Hodgkin Lymphomen nicht nur ein einzelnes LTR aktiviert wird, sondern hunderte, wenn nicht gar tausende von ihnen überall im Genom. Die Konsequenz dieser Genom-weiten Aktivierung von LTRs ist im Augenblick noch unklar. Die Forscher spekulieren jedoch, dass solche Aktivierungsprozesse große Auswirkungen auf die Stabilität des Genoms von Lymphomzellen haben könnten und dazu beitragen, dass Krebszellen über einen längeren Zeitraum irreversible genetische Schäden anhäufen. Solche Vorgänge könnten deshalb nach ihrer Ansicht in Zukunft für Diagnose, Verlauf und Therapie dieser unterschiedlichen Krebserkrankungen von Bedeutung sein.

**Originalpublikation:** Lamprecht, B. et al. (2010) De-repression of an endogenous long terminal repeat activates the CSF1R proto-oncogene in human lymphoma. *Nature Medicine*, doi 10.1038/nm.2129

# Stellenmarkt



Wir sind das größte Universitätsklinikum des Nordens und eine der größten Universitätskliniken Europas. Mit mehr als 10.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sind wir der größte Arbeitgeber in Schleswig-Holstein. An mehr als 70 Kliniken und Instituten mit den medizinischen Fakultäten in Kiel und Lübeck leisten wir die maximale Krankenversorgung sowie universitäre medizinische Forschung und Lehre im Lande.

Im Bereich IT-Infrastruktur des Institutes für Klinische Molekularbiologie ([www.ikmb.uni-kiel.de](http://www.ikmb.uni-kiel.de)) sowie des DFG Exzellenzclusters „Entzündung an Grenzflächen“ ([www.inflammation-at-interfaces.de](http://www.inflammation-at-interfaces.de)) am Campus Kiel sind zum nächstmöglichen Zeitpunkt folgende Stellen für zunächst 3 Jahre befristet zu besetzen:

## 2 Mitarbeiter/-innen im Bereich IT-Infrastruktur

Unser Team ist verantwortlich für die gesamte informationstechnische Infrastruktur eines dynamischen Forschungsinstitutes und Forschungscusters, die sich kliniknah mit den genetischen Grundlagen multifaktorieller Erkrankungen sowie dem Schwerpunktthema Entzündungsforschung beschäftigen. Die Aufgabenbereiche umfassen u. A.:

- eine heterogene Serverlandschaft (WINDOWS, LINUX, SOLARIS / stand-alone, rackbasiert, Bladeformat, virtualisiert / DAS, NAS, SAN)
- ein eigenes Netzwerk (Kupfer/Glas, Switches, Management)
- einen Pool von Arbeitsplatzsystemen (Office, Scientist, Developer / PCs, Notebooks, Workstations)
- zentrale Datenbanken
- die Entwicklung und den Ausbau einer modernen Datenbank für das Management großer Genomdatensätze
- die Dokumentation, Information und Schulung
- die Unterstützung unserer Bioinformatiker bei der Implementierung
- den Betrieb und den Aus-/Aufbau von Intranetlösungen
- die Nutzerbetreuung (Hardware/Software: Office, Email-Frontends, Analysetools/Beschaffung)
- Multimedia- und Kommunikationssysteme (Projektoren, Videokonferenztechnik)

Deshalb werden Sie als multifunktionale(r) Fachfrau/Fachmann für die Nutzung und den Betrieb von Informationstechnologie gesucht.

Sie besitzen:

- ein abgeschlossenes Studium oder eine Berufsausbildung in der Datenverwaltung oder haben sich entsprechende Fachkenntnisse erarbeitet
- Kenntnisse im Bereich Hardware, Netzwerk, Betriebssysteme und Standardanwendungen
- gute Englischkenntnisse (Wort und Schrift)
- vorteilhafterweise Erfahrung in der Systemadministration von klinischen bzw. forschungsbezogenen Netzwerken und Datenbanken sowie in der Nutzerbetreuung
- idealerweise Grundkenntnisse in Web-Technologien und im einfachen Scripting
- eine ausgeprägte Lust an kontinuierlichem Lernen und Entdecken
- eine initiativreiche, selbstständige und zielorientierte Ausdauer

Eine ausgeprägte Serviceorientierung sowie gute Team- und organisatorische Fähigkeiten werden vorausgesetzt.

Die wöchentliche Arbeitszeit beträgt die einer/s Vollbeschäftigten, zz. 38,5 Wochenstunden, Teilzeitbeschäftigung ist möglich. Die Eingruppierung erfolgt je nach Qualifikation bis zur Vergütungsgruppe E13 TV-UKN.

Bewerbungen Schwerbehinderter werden bei entsprechender Eignung bevorzugt. Frauen werden bei gleichwertiger Eignung, Befähigung und fachlicher Leistung im Rahmen der rechtlichen Bestimmungen vorrangig berücksichtigt.

Nähere Auskünfte erhalten Sie von Herrn Dr. Rüter, Tel. 0431 597-3724. Weitere Informationen über das UK S-H erhalten Sie auch unter [www.uk-sh.de](http://www.uk-sh.de).

Ihre Bewerbung mit aussagefähigen Unterlagen richten Sie bitte unter Angabe der Kennziffer **K120.11** innerhalb von zwei Wochen nach Erscheinen der Anzeige an das

### Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Dezernat Personal (Haus 31)

Arnold-Heller-Str. 3  
24105 Kiel





Im Bereich Mikrobiologie, Arbeitsgruppe Prof. Dr. Kirsten Jung, der **Ludwig-Maximilians-Universität München** ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt die Stelle einer/eines

### **Wissenschaftlichen Mitarbeiterin/Mitarbeiters** (VergGr. EG13/2)

für die Dauer von drei Jahren zu besetzen. Die Promotion ist in einem wissenschaftlich ausgezeichneten Umfeld (Exzellenzcluster CIPSM) möglich.

Das Projekt fokussiert auf die zelluläre Kommunikation sowie die phänotypische Heterogenität klonaler Bakteriengemeinschaften. Die Bearbeitung der Thematik erfolgt durch eine Kombination molekularbiologischer, genetischer, proteinchemischer und mikroskopischer Methoden.

Einstellungsvoraussetzung ist ein abgeschlossenes naturwissenschaftliches Hochschulstudium (vorzugsweise Biologie oder Biochemie).

Interessentinnen und Interessenten richten bitte ihre Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen spätestens bis zum 30. Juli 2010 an

Prof. Dr. Kirsten Jung

**LMU München, Biozentrum, Bereich Mikrobiologie**

Großhaderner Strasse 2-4, 82152 Martinsried



Kennziffer: 084/2010HP

Agrosphäre (ICG-4)

Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften

Offene Stelle als

### **NATURWISSENSCHAFTLER (m/w)**

als Postdoc, Fachrichtung Geowissenschaften/Hydrogeophysik zur Mitarbeit in der CROPSENSE Exzellenzinitiative des Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

#### **In der Position erwartet Sie:**

Weiterentwicklung der Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der Hydrogeophysik. Ziel des Projekts ist die Anwendung und Optimierung existenter hydrogeophysikalischer Methoden wie Elektrische Widerstandstomographie und Georadar zur Analyse von Bodenheterogenitäten und Wurzel-Wasseraufnahmeprozessen auf der Feldskala. Diese nicht-invasiven Methoden werden durch klassische bodenphysikalische Methoden wie TDR und Texturanalyse ergänzt.

#### **Wir erwarten von Ihnen:**

abgeschlossenes Hochschulstudium mit Promotion im Bereich Agrar- oder Umweltwissenschaften, Bodenphysik, Hydrologie, Geophysik oder einer verwandten Disziplin; Kenntnisse über hydrogeophysikalische Methoden (ERT / GPR); Fähigkeit zur kooperativen Zusammenarbeit in interdisziplinären und international besetzten Arbeitsgruppen; hohe Publikationsleistung und persönliche Voraussetzungen, Forschungsergebnisse auf Tagungen und Projekttreffen darzustellen; gute Englischkenntnisse; Kenntnisse von hydrologischen Prozessen sind von Vorteil.

Die Position ist zunächst für 16 Monate befristet zu besetzen.

Die Verwirklichung der Chancengleichheit ist wichtiger Bestandteil der Personalpolitik im Forschungszentrum. Dafür sind wir mit dem Prädikat "TOTAL E-QUALITY" ausgezeichnet worden. Bewerbungen von Frauen werden daher ausdrücklich begrüßt. Bewerbungen schwerbehinderter Menschen sind uns willkommen. Vergütung und Sozialleistungen erfolgen nach den Bestimmungen des Tarifvertrages des öffentlichen Dienstes (TVöD).

Ausführliche Bewerbungen werden erbeten an:

#### **Forschungszentrum Jülich GmbH**

Geschäftsbereich Personal

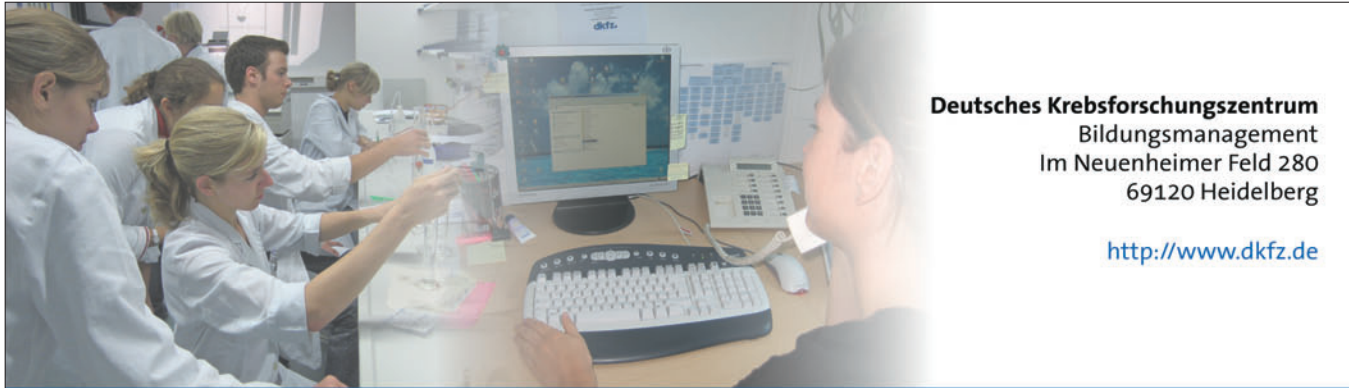
- Personalentwicklung -

52425 Jülich

Ansprechpartnerin: Frau da Silva

Tel.: 02461 / 61 5604

Abonnieren Sie den  
GENOMXPRESS.  
So kommt das Magazin  
kostenlos direkt zu Ihnen  
ins Haus. Wie es geht  
finden Sie auf  
**www.genomxpress.de**



**Deutsches Krebsforschungszentrum**  
 Bildungsmanagement  
 Im Neuenheimer Feld 280  
 69120 Heidelberg

<http://www.dkfz.de>

## Ausbildung wird Forschung

**dkfz.**  
 DEUTSCHES  
 KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
 IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

Ausbildungsbeginn: immer September

### Bewirb dich jetzt!

Einfach ONLINE bewerben oder  
 Unterlagen **ohne** Mappen schicken.

- **Biologielaborant/in**
- **Tierpfleger/in**  
 Forschung und Klinik
- **Bürokauffrau/mann**
- **Fachinformatiker/in**  
 Systemintegration **oder** Anwendungsentwicklung
- **Bachelor of Arts (DHBW)**  
 Industrie **oder** Öffentliche Wirtschaft
- **Bachelor of Science (DHBW)**  
 Strahlenschutz **oder** Arbeitssicherheit
- **Bachelor of Engineering (DHBW)**  
 Informationstechnik, Med. Informationsmanagement



Technische  
 Universität  
 München



Wissenschaftszentrum  
 Weihenstephan für Ernährung,  
 Landnutzung und Umwelt

### 2 PhD Student Positions – Plant Cell Biology and Biochemistry

Two funded PhD student positions are available in the Department of Plant Systems Biology of the Technische Universität München in Freising-Weihenstephan. Both projects will be concerned with specific aspects of plant hormonal signalling and signal transduction.

More information on the research of the department can be found at: [www.wzw.tum.de/sysbiol/](http://www.wzw.tum.de/sysbiol/)

Besides standard equipment for plant molecular biology research, the newly equipped laboratory has state of the art fluorescence and laser scanning fluorescence microscopes and direct access to transcriptomics and proteomics facilities.

The positions should be filled by September 01, 2010.

Letters of motivation together with a CV, the names of two referees and copies of relevant diplomas etc. should be sent by email to: [claus.schwechheimer@wzw.tum.de](mailto:claus.schwechheimer@wzw.tum.de)

Suitable candidates will be invited for an interview.

**Technische Universität München**  
**Wissenschaftszentrum Weihenstephan**  
**Lehrstuhl für Systembiologie der Pflanzen**  
 Emil-Ramann-Str. 4, 85354 Freising

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



## Max Planck Institute for Chemical Ecology

### Postdoctoral Positions

in the Insect Symbiosis Research Group

The Insect Symbiosis Research Group at the Max Planck Institute for Chemical Ecology in Jena ([http://www.ice.mpg.de/kal/home/home\\_en.htm](http://www.ice.mpg.de/kal/home/home_en.htm)) studies the evolution and chemical ecology of insect-bacteria symbioses. Two postdoctoral positions are available immediately.

#### Postdoctoral fellowship – Molecular ecology of a defensive insect-bacteria symbiosis

Solitary digger wasps of the genus *Philanthus* cultivate *Streptomyces* bacteria in specialized antennal glands that protect the wasp offspring in the cocoon against pathogen infestation by producing a cocktail of antibiotics. One postdoctoral position is available to study the benefits of the symbiosis for the bacterial partner as well as to elucidate the diversity and synergistic activity of antibiotic substances produced by the symbionts to protect the insect host. We are seeking a highly motivated candidate with strong communication and excellent organizational skills who can operate in an interdisciplinary research environment. The successful candidate should have a strong background in chemical-analytical techniques (e.g. GC-MS, HPLC-MS, proteomics, lipidomics, MALDI-imaging) as well as a profound interest to work in evolutionary ecology. Applicants should have a PhD in biochemistry, chemical ecology, evolutionary biology or a closely related field.

#### Postdoctoral fellowship – Comparative Genomics of symbiotic *Streptomyces* strains in beewolves

All digger wasp species of the genera *Philanthus* and *Trachypus* that have thus far been investigated cultivate bacteria of a specific group of *Streptomyces* in their antennal glands. The symbionts produce a diverse set of antibiotics to protect the wasp larvae against fungal and bacterial pathogens. One postdoctoral position is available to study the evolutionary history of the symbiotic interaction between digger wasps and *Streptomyces* and the genetic basis of antibiotic production by using a comparative genomics approach. We are seeking a highly motivated candidate with strong communication and excellent organizational skills who can operate in an interdisciplinary research environment. The successful candidate should have experience in whole-genome sequencing using next-generation sequencing technologies, a strong bioinformatics background to handle and analyze genome-scale datasets (including programming skills, e.g. Perl) as well as a profound interest in evolutionary ecology. Applicants should have a PhD in molecular ecology, evolutionary biology or a closely related field.

The Max Planck Institute is an equal-opportunity employer and especially encourages women to apply. Applications from handicapped persons will be favored when all other qualifications are equal.

Please send your applications (including cover letter with statement of purpose and previous research experience, CV, and contact information for 2 referees) until July 31, 2010 to:

Dr. Martin Kaltenpoth

**Max Planck Institute for Chemical Ecology  
Research Group Insect Symbiosis**

Hans-Knöll-Str. 8, 07745 Jena Germany

Email: [mkaltenpoth\[at\]ice.mpg.de](mailto:mkaltenpoth[at]ice.mpg.de)

Fax: ++49-3641-571810

# Impressum

## GENOMXPRESS 2.10

Band 10, Ausgabe 2 – Juni 2010

*Der GENOMXPRESS ist ein vierteljährlich erscheinendes Magazin mit Informationen aus der deutschen Genomforschung und Systembiologie. Der GENOMXPRESS erscheint im März, Juni, September und Dezember. Redaktionsschluss für die Ausgabe 3.10 ist der 20. August 2010.*

### Herausgeber

*Die Koordinierungsstellen der Forschungsnetzwerke GABI, NGFN, GenoMik und FUGATO.*

### Redaktion

*Dr. Matthias Arlt, Dr. Dirk Büssis (GABI)*

*GABI Geschäftsstelle*

*c/o MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie*

*Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam*

*Dr. Silke Argo (NGFN)*

*NGFN Geschäftsstelle, c/o DKFZ, V025*

*Im Neuenheimer Feld 580, 69120 Heidelberg*

*Dr. Werner Selbitschka, Dr. Dietrich Trzeciok,*

*Dr. Petra Ehrenreich, Dr. Gabriele Gerlach (GenoMik)*

*c/o Universität Bielefeld*

*Postfach 100131, 33501 Bielefeld*

*Dr. Janet Staack (FUGATO)*

*FUGATO Sekretariat*

*Adenaueralle 174, 53113 Bonn*

*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**

*Aboservice Das Magazin wird durch Mittel des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert und kostenlos abgegeben. Wenn Sie das Magazin beziehen möchten, wenden Sie sich bitte an:*

*Dr. Matthias Arlt · GABI Geschäftsstelle*

*c/o MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie*

*Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam*

*marlt@mpimp-golm.mpg.de*



# 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)



**GENOMXPRESSPORTAL** Impressum Suche >

**GENOMXPRESS**

**Was ist der GENOMXPRESS?**

Der GENOMXPRESS ist ein vierteljährlich erscheinendes Magazin, das gemeinsam von den Genomforschungsnetzwerken GABI (Genomanalyse im biologischen System Pflanze), GenoMik-Plus (Genomforschung an Mikroorganismen), FUGATO-Plus (funktionelle Genomanalyse im Tierischen Organismus) und NGFN (Nationales Genomforschungsnetz), sowie der Helmholtz Alliance Systembiologie und dem RNA-Netzwerk herausgegeben wird.

Die Artikel sind in der Regel in deutscher Sprache verfasst und wenden sich an interessierte Leser, vor allem in Deutschland aber auch im europäischen Ausland.

Der GENOMXPRESS erscheint bereits im achten Jahrgang und erreicht mittlerweile eine gedruckte Auflage von 3500 Exemplaren.

Zur breit gefächerten Leserschaft gehören neben Publikum auch Wissenschaftler verschiedener Fachgebiete, sowohl aus öffentlichen wie auch aus privaten Institutionen, aber auch Journalisten, Lehrer und die interessierte Öffentlichkeit.

**Aktuelle Ausgabe**

**GENOMXPRESS 1.10**

Genetische Risikofaktoren der Parkinson-Erkrankung  
• Der virtuelle Patient – Systembiologie in der individuellen Medizin  
• Schlägliche Biodiversität: Charakterisierung und Nutzung der bakteriellen Diversität  
• Den Greger mit seinen eigenen Waffen schlagen  
• Tierzuchtprogramme mit Köpfchen  
• Die Milchkuh im Genomcheck  
• Aus der Zellaend an die Zapfsäule  
• Sequenziert: Modellgras Brachypodium und das Sojagenom

**Service**

**GENOMXPRESS abonnieren**

Um den GENOMXPRESS zu abonnieren, füllen Sie bitte das folgende Formular aus.

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



Genomanalyse  
im biologischen  
System Pflanze



Nationales  
Genomforschungsnetz

