

Zuchtfortschritt aus dem Labor • Blick in die gentechnologische Werkzeugkiste • Vom Nutzen der Pflanzenvielfalt • Neues aus der Antibiotikaforschung • Neue Wirtsorganismen für funktionelle (Meta)Genomanalyse • Systembiologie der Harnwegs und Wundinfektion • Neues über das Sprachgen • Leichte Kette mit schweren Folgen: Zebrafische • Offene Lösung für quantitative Genomanalyse • Dem Bilharziose-Erreger auf der Spur

Streptomyceten: wichtige Produzenten von Antiinfektiva
Neues aus der Antibiotikaforschung · Seite 11

Foto: Pelzer, S et al. (2004) Prokaryotic and eucaryotic cells in biotech production. In: Kayser, O., Müller, R.H. (eds.) Pharmaceutical Biotechnology, Drug Discovery and Clinical Applications. Wiley-VCH-Weinheim, 9-33. Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Inhalt

- 2 Inhalt
- 3 Editorial

Forschung

- 4 **GenoTrack – Zuchtfortschritt aus dem Labor**
- 6 **Ein Blick in die gentechnologische Werkzeugkiste:**
Systeme zur Kontrolle von Ausbreitungsfähigkeit und Aktivität pflanzlicher Transgene
- 9 **Vom Nutzen der Vielfalt**
Untersuchung komplexer pflanzlicher Eigenschaften mit Hilfe natürlicher genetischer Diversität
- 11 **Neues aus der Antibiotikaforschung**
Functional Genomics zur Suche und Optimierung neuer Wirkstoffe
- 13 **Biotechnologische Nutzung der Vielfalt –**
Neue Wirtsorganismen für funktionelle (Meta)Genomanalyse
- 17 **Systembiologie der Harnwegs- und Wundinfektion durch *Pseudomonas aeruginosa***
- 20 **Neues über das Sprachgen FOXP2 –**
Systemische Phänotypisierung von humanisierten Mäusen in der German Mouse Clinic
- 23 **Leichte Kette mit schweren Folgen**
Der Zebrafish als Modell genetischer Herzschwäche
- 25 **OpenSource-Lösung für die quantitative Genomanalyse**
ddCt: Ein Softwarepaket zur relativen Quantifizierung des Expressionslevels von Genen anhand von RT-qPCR Daten
- 27 **Dem Bilharziose-Erreger auf der Spur**
Genome zweier Saugwurmartensarten entschlüsselt

Portraits

- 28 **Wissenschaftlerportrait: Schlafen Pflanzen?**
Björn Usadel erforscht welche Gene den Stoffwechsel und den Tag-Nacht-Rhythmus der Pflanzen steuern.
- 30 **Firmenportrait: Die imaGenes GmbH**
Eine Ausgründung aus dem RZPD ist Dienstleister im Genomics- und Proteomics-Bereich.

Treffen

- 33 **8. Nationaler NCL-Kongress**
Internationale Wissenschaftler diskutierten in Hamburg aktuelle Forschungsergebnisse.
- 34 **NCL-Forschungspreis 2009**
- 35 **Veranstaltungen auf einen Blick**

Aktuelles

- 37 **Förderung von transnationalen Kooperationsprojekten in der Tiergesundheit**
BMBF gibt Richtlinien für die Initiative EMIDA bekannt
- 38 **Dummerstorfer Forschungsinstitut zieht Bilanz**
Jahresbericht des bundesweit größten Tierzuchtinstitutes erschienen
- 38 **Synthetische Biologie: Chancen und Risiken**
DFG, acatech und Leopoldina legen gemeinsame Stellungnahme vor
- 39 **Wissenschaftlicher Beirat des Julius Kühn Instituts konstituiert sich**
15 namhafte Persönlichkeiten beraten künftig das JKI in Fragen der Forschungs- und Entwicklungsplanung
- 40 **Bundesverdienstkreuz für Genomforscher Alfred Pühler**
Pionier der Biotechnologie für sein Lebenswerk gewürdigt
- 40 **Woher die Vielfalt der Lebewesen kommt**
Wim Damen ist neuer Professor für Genetik der Friedrich-Schiller-Universität Jena
- 41 **Mehr als 20 Millionen für Synthetische Mikrobiologie**
Landes-Offensive zur Entwicklung Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz
- 42 **ERA-NET PathoGenoMics PhD Award 2009**
Auszeichnung für drei herausragende Nachwuchswissenschaftler
- 42 **2,1 Millionen Euro für Raps**
Gießener Forscher koordinieren internationales Verbundprojekt zur genetischen Systemanalyse beim Raps
- 43 **Renaissance der Hybridzüchtung**
Ernte-Erträge könnten um zweistelligen Prozentsatz steigern
- 44 **Theoretische Grundfragen der Normenbegründung in Medizinethik und Biopolitik**
DFG bewilligte neue Kolleg-Forschergruppe an der Universität Münster
- 44 **Beste Nachwuchsforscher geehrt**
Jungwissenschaftler des Uniklinikums Jena präsentierten eigene Forschungsergebnisse
- 45 **Wissen bündeln im Kampf gegen Infektionskrankheiten**
Informationsnetzwerk zu Schweingrippe und anderen Zoonosen jetzt auch im Internet
- 45 **Fortschritte beim zweiten Runden Tisch zur Pflanzengenetik**
Nächster Termin im Oktober mit Schwerpunkt Internationale Entwicklungszusammenarbeit
- 46 **Neuer Schutz vor Produktpiraterie**
PlasmidFactory erhält den 1. Preis beim zweiten Bio-Gründerwettbewerb
- 47 **Wissenschaft kompakt**
- 54 **Stellenmarkt**
- 59 **Impressum**

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser

Die Genomforschung hat eine reichhaltige Palette an Themen zu bieten – eine Auswahl stellen wir Ihnen in jeder Ausgabe des GENOMXPRESS vor. Hinter jedem der Artikel, die Sie hier lesen, stehen Menschen, die ihr Leben auf die Forschung ausgerichtet haben, als technische Assistenten, Doktoranden oder Professoren, an wissenschaftlichen Instituten, Universitäten und in der Industrie. Was ist das Ziel dieser Forschung? Ein Grundimpuls liegt wohl in der uralten uns eigenen Entdeckungslust, mehr über uns und unsere Umwelt zu verstehen.

So unterschiedlich die individuellen Motive auch sein mögen – ein großes gemeinsames Thema ist der Erkenntnisgewinn zum Erhalt und zur Steigerung der Gesundheit und der Lebensqualität der Menschen. Die Forschung wird damit zur Vorlaufforschung für Anwendungen, die in interdisziplinärer Zusammenarbeit von Menschen in Akademia und Industrie erarbeitet werden. Zunehmend können dabei Ansätze verfolgt werden, die ein neues Niveau von Nachhaltigkeit erreichen und so das Primärziel unter Berücksichtigung essentieller sekundärer Ziele anstreben, wie der Schonung von Ressourcen.

Durch die riesige Zahl von Entdeckungen, die die wissenschaftliche Gemeinschaft über die Jahrhunderte und mit steigendem Tempo in den letzten Jahrzehnten gemacht hat, ist ein erhebliches Wissen entstanden.

Das Ausmaß der Komplexität der „Bausteine des Lebens“ ist gerade in den letzten Jahren durch die Entdeckung der Epigenetik sowie der RNA-Gene noch einmal sehr viel deutlicher geworden. Forschungsarbeiten aus allen Bereichen der deutschen Genomforschung haben erheblich zu dieser Erkenntnis beigetragen.

Wir kennen das Phänomen: je genauer man hinsieht, desto größer die Faszination – und desto mehr Fragen stellen sich. In der Tat sind heute Forscher überall in Deutschland in der Lage, hochspezifische Details ebenso zu erkunden, wie systemübergreifende Metaanalysen durchzuführen und dadurch systematische Zusammenhänge zu erfassen. Die Ergebnisse sind international kompetitiv und tragen oft entscheidend zu dem Erfolg internationaler Studien bei.

Die Genomforschung hat durch die vorausschauende und zielgerichtete Förderung des BMBF große Fortschritte gemacht. Insbesondere die langfristige Förderung hat ein günstiges Klima für nachhaltige Projekte geschaffen und dadurch erst die Erschließung zukunftsweisender Forschungsfelder wie der Systembiologie ermöglicht.

Einige aktuelle Arbeiten aus der Palette der Genomforschung stellen Ihnen Wissenschaftler aus den vier vom BMBF geförderten Genomnetzen in dieser Ausgabe des GENOMXPRESS vor.

Das hohe Tempo, mit dem neue Erkenntnisse errungen werden, ist mit der Entwicklung von Technologien verbunden, die erlauben, schnell und effizient Daten zu erheben und zu analysieren. Das erklärte Ziel der Tierzucht ist die systematische Auswahl von Tieren mit besonderen, erwünschten Eigenschaften. In dem FUGATO-Projekt „GenoTrack“ wird die Zuchtmethodik der Genomischen Selektion unter Einsatz von spezifischen DNA-Chips vorgestellt, die eine frühe Auswahl von zukünftig erfolgreichen Zuchtbullen erlaubt (Seite 4).

Vielen Bürgern liegt ein verantwortungsvoller Umgang mit den Forschungsergebnissen am Herzen. Das Thema transgener Pflanzen wurde kürzlich in der Presse diskutiert. Der GENOMXPRESS bot Ihnen in der letzten Ausgabe fachliche Artikel zur Erläuterung an. Hier stellt GABI Ihnen nun Systeme zur Kontrolle der Ausbreitungsfähigkeit und Aktivität pflanzlicher Transgene in Nutzpflanzen am Beispiel des Weizens vor (Seite 6).

Frost kann in der Landwirtschaft zu katastrophalen Ernteverlusten führen und damit die Ausweitung von Anbauflächen begrenzen. Die Erforschung der molekularen Grundlagen der pflanzlichen Frosttoleranz ist daher ein hoch interessantes Thema, dem sich die Wissenschaftler im „FROSTY“ Projektverbund angenommen haben. Mit Hilfe der natürlich vorkommenden genetischen Vielfalt untersuchen sie diese komplexe pflanzliche Eigenschaft (Seite 9).



Viele Antibiotika und Cyto- statika sind auf der Grundlage von bioaktiven Naturstoffen entwickelt worden. Wichtigste Quelle dieser Naturstoffe sind Bodenbakterien aus der Gruppe

der Aktinomyceten – und das schon seit gut 60 Jahren. Die Hoffnung, schwere Infektionskrankheiten durch den Einsatz von Antibiotika weltweit auszurotten, hat sich inzwischen dramatisch verringert: Das vermehrte Auftreten resistenter Keime, die mit Standardtherapien kaum noch therapierbar sind, stellt in vielen Krankenhäusern ein großes Problem dar. Trotzdem wurden im letzten Jahrzehnt nur sehr wenige neue Substanzklassen, die auch gegen multiresistente Erreger wirksam sind, als Antibiotika entwickelt und in den Markt eingeführt.

Deshalb widmen sich GenoMik-Wissenschaftler der dringend nötigen Suche und Entwicklung neuer Antiinfektiva durch einen besonderen Ansatz. Sie identifizieren ganze Sets von Biosynthesegenen, die für die Synthese komplexer Naturstoffe vonnöten sind, mittels Hochdurchsatz Sequenzierung. Ziel ist, dieses Know-how in der Entwicklung neuer Antiinfektiva einzusetzen (Seite 11).

Die enorme Wirkung geringster Veränderungen in unserer Erbsubstanz demonstrieren zwei Beispiele aus der medizinischen Genomforschung. Wissenschaftler aus dem NGFN zeigen, dass nur zwei Aminosäuren, die das menschliche Protein FOXP2 von dem der Primaten unterscheiden, entscheidend für die Sprachentwicklung sind. Dies ist eine der ersten Studien zur Untersuchung der menschlichen Evolution anhand von Mausmodellen (Seite 20). Eine der häufigsten Herzerkrankungen, die auch schon junge Menschen trifft, ist die Herzmuskelschwäche. Forscher aus dem NGFN-Plus Projekt „IG Genetik des Herzversagens“ haben nun herausgefunden, dass schon die Veränderung einer einzigen Aminosäure in einem bestimmten Protein zu gravierenden Einschränkungen der Herzkraft führt. Der zugrunde liegende Mechanismus war bisher völlig unbekannt; die Erkenntnis kann nun zu neuen Therapieansätzen für Kardiomyopathie-Patienten führen (Seite 23).

Viel Freude beim Entdecken der aktuellen Themenpalette der Genomforschung wünscht Ihnen im Namen des gesamten Redaktionsteams
Silke Argo

GenoTrack – Zuchtfortschritt aus dem Labor



Rinderzüchter sind daran interessiert, das genetische Potential ihrer Zuchttiere möglichst früh, möglichst genau und möglichst kostengünstig ermitteln zu können. Bisher geschieht dies bei potentiellen Besamungsbullen auf der Basis von Nachkommenprüfung und Zuchtwertschätzung. Bis ein solcher Kandidat jedoch an Hand der Leistungen seiner Töchter beurteilt werden kann, vergehen bis zu 60 Monate und es entstehen immensen Kosten. Durch die Entwicklung genomweiter SNP Markersätze könnte es zukünftig möglich sein, das genetische Potential eines Tieres bereits direkt nach der Geburt an Hand einer Blutprobe im Labor zu bestimmen. Das Ziel des Projektes GenoTrack ist die Entwicklung von Verfahren zur Umsetzung dieser als Genomische Selektion bezeichneten Zuchtmethode. Darüber hinaus werden die in dieser Dichte bisher nicht gekannten Genotypdaten innerhalb des Geno Track Konsortiums (Abb. 1) für eine Reihe anderer Fragestellungen herangezogen. Dieser Artikel soll sich jedoch in erster Linie mit dem Teilaspekt der Genomischen Selektion befassen, der vornehmlich von den Arbeitsgruppen der CAU Kiel und dem VIT Verden bearbeitet wird.

J. Tetens¹⁾, F. Reinhardt²⁾ und G. Thaller¹⁾

¹⁾ Institut für Tierzucht und Tierhaltung, Christian-Albrechts-Universität Kiel

²⁾ Vereinigte Informationssysteme Tierhaltung w. V., Verden

Die Entwicklung dichter genomweiter SNP-Chips

für das Rind (SNP = *single nucleotide polymorphism* = Einzelbasenaustausch) ist die unabdingbare Voraussetzung für die Etablierung der genomischen Selektion. Derartige SNP-Chips erlauben die parallele Genotypisierung von Tausenden von Markern zu einem Preis, der Studien mit hohen Tierzahlen realistisch erscheinen lässt. Der derzeit dichteste kommerziell erhältliche SNP Chip ist der BovineSNP50[®] Assay der Firma Illumina (Abb. 2). Dieser von einem internationalen Konsortium renommierter Wissenschaftler entwickelte¹ Chip umfasst 54.001 SNPs, die mit einem mittleren Abstand von etwa 50.000 Basen über das gesamte Genom verteilt sind. Etwas mehr als 42.000 dieser Marker sind in der Rasse Holstein Friesian (HF) als informativ zu bezeichnen. Man kann allgemein davon ausgehen, dass vier bis fünf SNPs in ihrem Informationsgehalt einen der bis dato verwandten Mikrosatellitenmarker ersetzen. Der Informationsgehalt des Chips wäre also analog zu mehr als 10.000 Mikrosatelliten. Zum Vergleich: In bisherigen genomweiten Studien wurden etwa 250 dieser Marker verwendet, wodurch Kosten von etwa 500,- € pro Tier entstehen – die Chip Typisierung verursacht Kosten von derzeit gerade einmal etwa 200,- € pro Tier! Doch das ist noch nicht das Ende der Fahnenstange – Illumina lanciert bereits die Einführung noch dichter Chips mit bis zu 600.000 Markern für das kommende Jahr.

Annähernd 3.000 Rinder

wurden bisher im Rahmen des *Geno Track* Projektes mit dem SNP-Chip genotypisiert. Mit knapp 1.300 Bullen und etwa 500 potentiellen Bullenmüttern gehören die meisten dieser Tiere der Rasse HF an. Zusätzlich können zur Entwicklung von Verfahren für die genomische Selektion Genotypen genutzt werden, die durch den Deutschen Holsteinverband generiert wurden. Darüber hinaus wurden bis dato etwa 500 Bullen der Rasse Fleckvieh sowie ebenfalls fast 500 Tiere aus gut 30 weltweit zusammengetragenen Rinderrassen genotypisiert. Dies verdeutlicht den breiten wissenschaftlichen Anspruch des Projektes, der deutlich über die Genomische Selektion hinausgeht. Forschungsgegenstände des GenoTrack Konsortiums sind u.a. die genetische Struktur von Rinderpopulationen und die Beziehungen zwischen verschiedenen Rassen sowie die Aufdeckung kausaler Genvarianten für Leistungs- und funktionale Merkmale.

Das Prinzip der Genomischen Selektion

ist grundlegend einfach und wurde erstmals im Jahre 2001 vorgeschlagen². Es basiert ungeachtet der dabei zum Einsatz kommenden statistischen Ansätze auf einem zweistufigen Verfahren. (Abb. 2). Zunächst werden in einer sog. Lern- oder Kalibrierungsstichprobe die Effekte auf die Zielmerkmale bestimmt, welche durch die jeweiligen Marker erfasst werden können. Praktisch bedeutet dies, dass man eine bestimmte Anzahl an Vererbern mit sicheren konventionellen Zuchtwerten genotypisiert und feststellt, welcher Anteil bestimmter Leistungsmerkmale sich durch die Variation der SNP-Genotypen erklären lässt. Summiert man diese Effekte genomweit über alle SNPs auf, erhält man den genomischen Zuchtwert. Die notwendige Größe der Lernstichprobe ist dabei ein wichtiger Parameter für den Erfolg des Vorhabens. Derzeitige Erkenntnisse gehen von einer Mindestgröße jenseits von 3.000 Bullen aus. Die anhand der Lernstichprobe ermittelten Effekte werden an einer sog. Validierungsstichprobe, ebenfalls Bullen mit sicheren Zuchtwerten, auf ihre Gültigkeit geprüft. Im zweiten Schritt der Genomischen Selektion werden dann die SNP-Effekte verwendet, um die genomischen Zuchtwerte zukünftiger Besamungsbullen vorherzusagen. Wie sich dieses Konzept in die

Das *Geno Track* Konsortium

Koordination

Christian-Albrechts-Universität Kiel (Prof. Dr. G. Thaller)

Weitere Forschungsinstitutionen

Georg-August-Universität Göttingen (Prof. Dr. H. Simianer)

Technische Universität München (Prof. Dr. R. Fries)

Humboldt-Universität Berlin (Prof. Dr. G. Brockmann)

Vereinigte Informationssysteme Tierhaltung w.V. Verden (F. Reinhardt)

Wirtschaftspartner

Förderverein Biotechnologieforschung e.V. Bonn (Dr. B. Lind)

Lohmann Tierzucht GmbH Cuxhaven (Prof. Dr. R. Preisinger)

Abb. 1: Mitglieder des *Geno Track* Konsortiums.

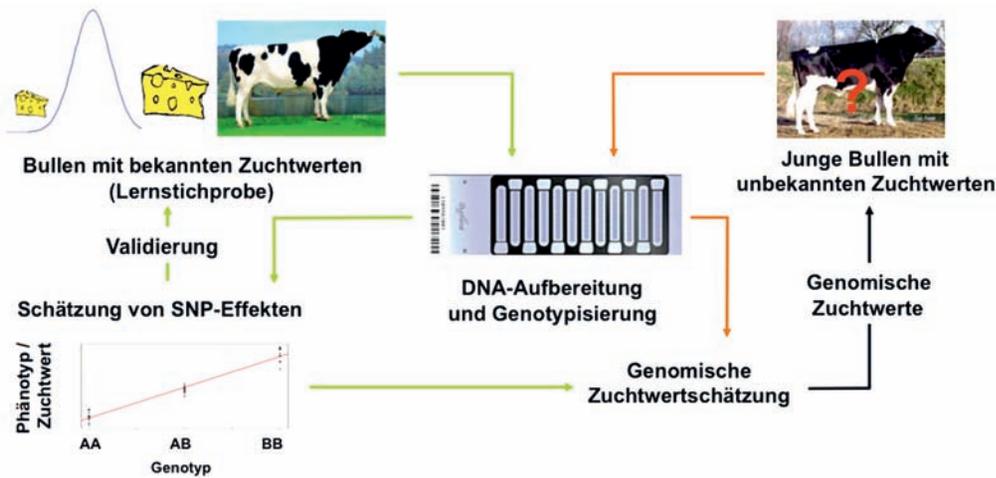


Abb. 2: Grundsätzlicher Ablauf der Genomischen Selektion. Die Abbildung in der Mitte zeigt den Bovine-SNP50 Assay von Illumina für die parallele Genotypisierung von 12 Tieren.

praktische Zucht implementieren lässt und in welchem Umfang sich die kostenaufwändige klassische Leistungsprüfung dadurch reduzieren lässt, ist aktuell Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen des *Geno Track* Konsortiums. Denkbar wäre beispielsweise die Ergänzung des klassischen Zuchtdesigns um die Genomische Selektion. Bei Verzicht auf Nachkommenprüfung würden die Sicherheiten der ermittelten Zuchtwerte abnehmen. Gleichzeitig würde aber durch die Zeitersparnis das Generationsintervall immens sinken, so dass der pro Zeiteinheit erzielte Zuchtfortschritt zunehmen würde. Möglich wäre auch die Erweiterung der Selektionsbasis durch ein umfangreiches Screening von Kandidaten mittels eines sog. *low-density* SNP-Chips, der nur eine begrenzte Auswahl von Markern umfasst. Das würde bereits im Vorfeld der Prüfung eine Auswahl auf der Basis von Informationen erlauben, die deutlich über die reinen Abstammungsinformationen, den sog. Pedigree-Zuchtwert, hinausgehen.

Die Aufklärung kausaler Genvarianten

ist ebenfalls ein wichtiges Ziel von *Geno Track*, dem sich im Wesentlichen die Arbeitsgruppen der CAU Kiel und der TUM München widmen. Während die Marker in der Genomischen Selektion anonym bleiben, werden in genomweiten Assoziationsstudien an HF- und Fleckviehtieren die konkreten Genombereiche ermittelt, die einen signifikanten Einfluss auf die untersuchten Merkmale zeigen: sog. Quantitative Trait Loci (QTL). Anders als in den früher durchgeführten Genomscans unter Verwendung von Mikrosatelliten, ist hierbei kein strukturiertes Tiermaterial (z.B. Daughter-

oder Granddaughter-Designs) notwendig. Durch die hohe Markerdichte ist darüber hinaus das Auflösungsvermögen der Kartierung deutlich besser, so dass bei den vorliegenden Tierzahlen QTL mit hoher Effizienz und Sicherheit kartiert werden können (Abb. 3). Im nächsten Schritt werden dann die ermittelten QTL-Regionen ggf. weiter eingegrenzt und Kandidatengene auf Merkmalsassoziation überprüft.

Derzeit deutet alles darauf hin, dass die Ergebnisse des Verbundprojektes *Geno Track* dazu beitragen werden, die deutsche Milchrinderzucht nachhaltig zu verändern. Die bereits jetzt auf Hochtouren laufenden Bemühungen des VIT Verden und der Zuchtorganisationen, die Genomische Selektion in die praktische Zucht zu implementieren, machen dies mehr als deutlich.

Referenzen

1 Matukumalli LK, Lawley CT, Schnabel RD, Taylor JF, Allan MF, Heaton MP, O’Connell J, Moore SS, Smith TP, Sonstegard TS, Van Tassell CP (2009): 1 Development and characterization of a high density SNP genotyping assay for cattle. *PLoS One* 4(4):e5350 2 Meuwissen TH, Hayes BJ, Goddard ME (2001): Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics* 157(4):1819-29.

Kontakt

Prof. Dr. Georg Thaller
 Institut für Tierzucht und Tierhaltung
 Christian-Albrechts-Universität Kiel
 Olshausenstr. 40, 24098 Kiel

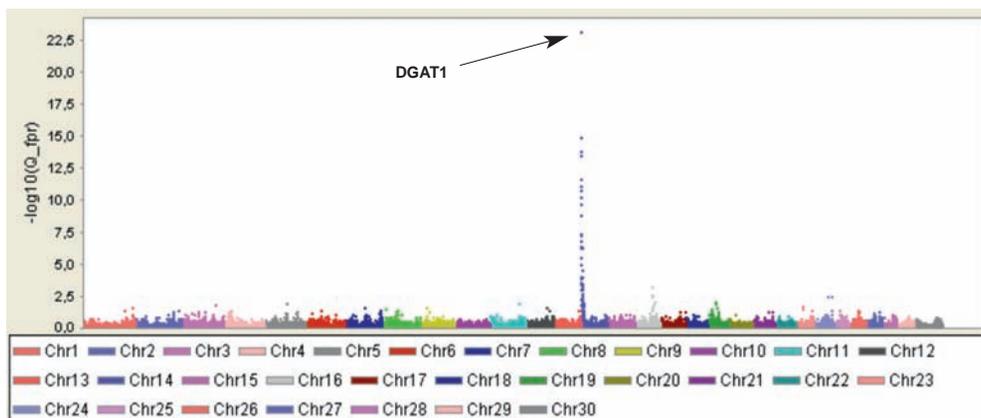


Abb. 3: Ergebnis einer genomweiten Assoziationsstudie für das Merkmal Fettprozent an 500 Kühen. Abgetragen wurde der negative dekadische Logarithmus der mittels False Discovery Rate korrigierten p-Werte (= Q-Werte).

Ein Blick in die gentechnologische Werkzeugkiste:

Systeme zur Kontrolle von Ausbreitungsfähigkeit und Aktivität pflanzlicher Transgene



Der Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen nimmt global kontinuierlich zu. Im Jahr 2008 bauten 13,3 Millionen Landwirte in 25 Ländern auf 125 Millionen Hektar transgene Nutzpflanzen an (www.isaaa.org). Um eine Koexistenz mit konventioneller Landwirtschaft zu ermöglichen, muss die unkontrollierte Ausbreitung transgener Pflanzen sowie eine Übertragung aktiver Transgene auf nicht-transgene Pflanzen vermieden werden. Die Expression komplementärer Fragmente eines Transgens („Split-Gen-System“) eignet sich in besonderer Weise, den Fluss der genetischen Information zu kontrollieren. Gleichzeitig kann die Aktivität der Transgene durch den Anwender gesteuert werden. Die Anwendung des Verfahrens ist im Rahmen des GABI-Projektes HYBWHEAT nun erstmalig in Weizen gelungen.

Mario Gils und Katja Kempe, Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) Gatersleben

Gene Containment, Gene Confinement und GURTs

Methoden des **Gene Containment** umfassen physikalische Maßnahmen, die eine Ausbreitung von Pflanzen verhindern sollen. Dazu gehört beispielsweise der Anbau in geschlossenen Systemen (z. B. Gewächshäusern), Mindestisoliationsabstände beim Feldanbau oder Mantelsaaten (Inwiefern ein behördliches Freisetzungsverbot transgener Pflanzen eine besondere Form des „Containments“ darstellt, sei dem Leser überlassen). Diese Konzepte stellen für die industrielle Anwendung transgener Pflanzen in der Landwirtschaft langfristig keine befriedigende Lösung dar. Weltweit werden daher Strategien entwickelt, die eine Begrenzung der Ausbreitungsfähigkeit gentechnisch veränderter Pflanzen oder eine Kontrolle der Transgen-Aktivität durch biologische Mechanismen zum Ziel haben. Die Technologien werden unter dem Oberbegriff **GURTs** (*genetic usage restriction technologies*) zusammengefasst. Zu ihrer Etablierung eignen sich besonders

Methoden aus dem „Werkzeugkasten“ der Gentechnologie. Zwei Klassen von GURTs können unterschieden werden (siehe Tabelle 1): Befähigt man eine transgene Pflanze durch biotechnologische Manipulation dazu, ihre eigenen Gene durch eine Kontrolle der Vitalität oder der Fortpflanzungsfähigkeit „einzuschließen“ und somit von der Umwelt zu isolieren, wird dieser Prozess als **Gene-Confinement** oder **v-GURT** bezeichnet. Alternativ kann die Expression spezifischer Eigenschaften (*traits*) durch das Ein- bzw. Ausschalten eines bestimmten Gens reguliert werden, während die Pflanze insgesamt fortpflanzungsfähig und vital bleibt (**t-GURTs**).

Unabhängig von der Frage, wie zuverlässig mit den verschiedenen Verfahren eine Ausbreitungsblockade und Aktivitätskontrolle von Transgenen erzeugt werden kann, beruhen alle aufgeführten Systeme auf der Verwendung vollständiger Transgene (d.h. kontinuierlicher „Transkriptionseinheiten“). Als Konsequenz führt jeder Gentransfer (horizontal oder vertikal) zur Übertragung

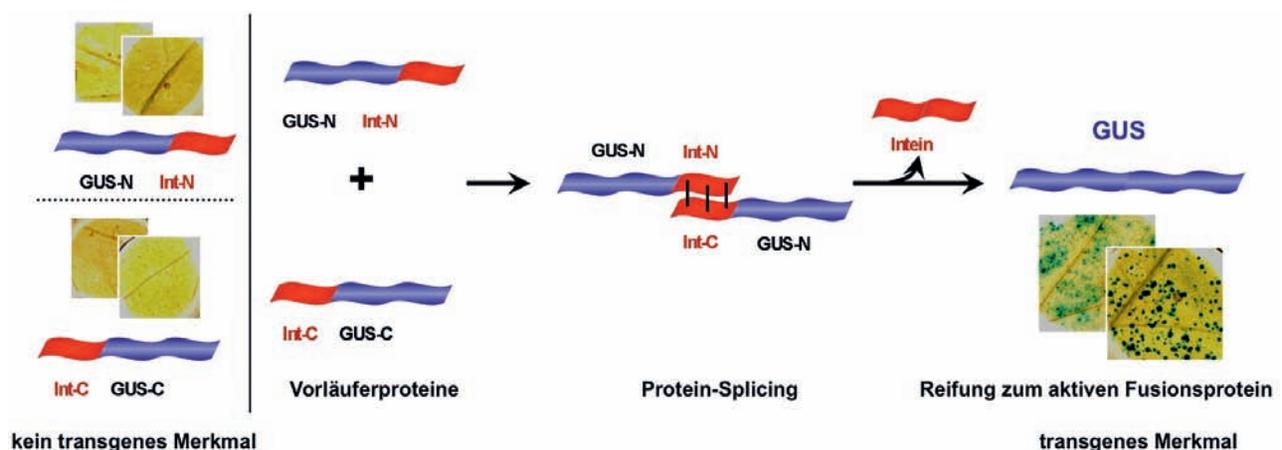


Abb. 1: Intein-vermitteltes Protein-splicing zur Herstellung transgener Fusionsproteine. Die Expression getrennter N- und C-terminaler Genfragmente eines Reportergens, das für das Markerprotein GUS (β -Glucuronidase) kodiert, führt in Kombination zur Produktion eines blauen Farbstoffes. Die Herstellung von Farbmilieu steht stellvertretend für die Erzeugung eines beliebigen transgenen Proteins (z. B. zur Erzeugung einer Herbizid- oder Insektenresistenz oder zur Produktion eines pharmazeutischen Proteins). Die rot markierten Intein-Proteinsequenzen arbeiten wie ein „biochemischer Klebstoff“, der die beiden Fragmente des Proteins erst verbindet und sich dann selbst („autokatalytisch“) aus dem neu entstandenen Protein entfernt. Das Endprodukt ist ein vollständiges und funktionales Fusionsprotein. Die Genfragmente wurden mit Hilfe einer „Genkanone“ in die Blätter von Tabakpflanzen „geschossen“.

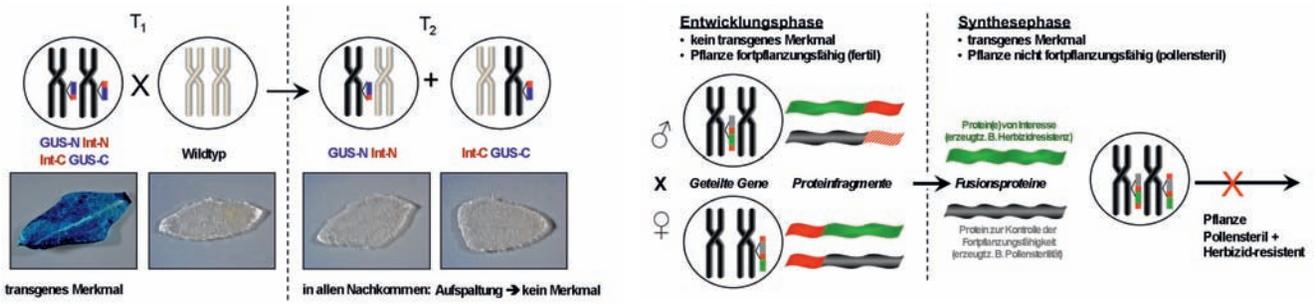


Abb. 2: a) *Linkage in repulsion:* Die Aufspaltung der Genfragmente führt zu merkmallosen Nachkommen. Das Split-Gen-System verhindert per se die Ausbreitung vollständiger, funktionsfähiger Transgene. Die isolokalen Fragmente des GUS-kodierenden Gens werden nach Kreuzung mit einer anderen, nicht transgenen Pflanze durch Segregation (Aufspaltung) in der Nachkommenschaft zwangsläufig getrennt. Jedes Individuum der Nachkommenschaft erhält nur eines der beiden Genfragmente und bildet somit kein transgenes Merkmal (dargestelltes Beispiel: Expression von GUS-Farbmarker in Blättern von *A. thaliana*). b) *Ein duales Split-Gen-System.* Pollensterilität und Herbizidresistenz werden als Resultat einer Hybridisierung (durch Kreuzung) synchron induziert (Gleba et al., 2004). Die Ausbildung des transgenen Merkmals ist an einen „Entwicklungsblock“ gekoppelt („v-Gurt“). Über Samen oder Pollen kann niemals ein vollständiges, aktives Transgen verbreitet werden. Dies gilt für Pflanzen aus der „Entwicklungsphase“ (Samen besitzen nur einen Teil der Genfragmente) sowie für Pflanzen aus der „Synthesephase“ (Fremdbestäubung durch Pollen führt zu Nachkommen in denen sich die Genfragmente gemäß Schema 2a zu 100% aufspalten). Um eine spezifische Verknüpfung der Proteinfragmente zu erzielen, müssen zwei unterschiedliche Inteinsequenzen verwendet werden (Darstellung schraffiert/nicht schraffiert). Das System beinhaltet typische Anwendungsmöglichkeiten pflanzlicher Hybridisierungssysteme: Ein Produkt (Protein) akkumuliert nicht in den Elternpflanzen (und kann nicht zu negativen Wachstumseffekten o. ä. führen); Pflanzen, die das Produkt erzeugen, können nicht über Selbstung erhalten werden (bei Pollensterilität) oder bilden Samen aus, die keimungsunfähig ist (wenn der Wachstumsblock ein geteiltes Samensterilitätsgen ist). Die Möglichkeit des Eigenbaus ist verhindert und ein effektiver Produktschutz gewährleistet. (Nach Gleba et al. 2004)

eines vollständigen (und ggf. aktiven) Transgens auf die Nachkommenschaft oder auf einen anderen Rezipienten.

„Teile und herrsche“: Die Verwendung komplementärer Genfragmente zur Kontrolle der Merkmalsausprägung

Im Falle des Split-Gen-Systems erfolgt die Ausbildung von Merkmalen durch physisch voneinander getrennte und einander funktional ergänzende Teile eines Gens („komplementäre Genfragmente“), die jeweils ein inaktives Vorläuferprotein („Proteinfragment“) produzieren. Nur wenn beide Teile eines Gens in einer Zelle vorliegen, kann ein aktives Protein („Fusionsprotein“) produziert werden (Abb. 1). Die Komplementation erfolgt über sogenannte Inteinsequenzen, die die Vorläuferproteine kovalent miteinander verknüpfen. Dieser Vorgang wird als „Intein-vermitteltes Protein-trans-splicing“ bezeichnet.

Werden die Genfragmente stabil an identische Orte (Loci) auf homologen Chromosomen integriert („isolokale Integration“, Abb. 2a) verhalten sie sich wie „mendelnde“ Allele einer heterozygoten Pflanze. Nach Kreuzung spalten sie in der Nachkommenschaft zu 100% auf. Dies hat zur Folge, dass merkmalsbildende Pflanzen ausschließlich Nachkommen hervorbringen, die ihrerseits merkmalsfrei sind, da sie jeweils nur ein Genfragment erhalten. Das Split-Gen-System eignet sich somit zur effizienten Merkmalskontrolle (*trait control*) in transgenen Pflanzen und ist ein Beispiel für einen genetischen Schalter (*gene switch*), der vom Systemanwender durch externe Operationen (Kreuzen der transgenen Pflanzen) betätigt werden kann. Es handelt sich also um ein Beispiel für einen „t-GURT“ (s. Tabelle 1).

Gekoppelte Split-Gen-Systeme ermöglichen den Wechsel von regenerativer und produktiver Phase

Durch eine gekoppelte Verwendung zweier Split-Gen-Paare kann die transgene Merkmalsausbildung an eine Unterdrückung der Fortpflanzungsfähigkeit gekoppelt werden (Abb. 2b). Hierzu wer-

den Gene verwendet, die eine „Fortpflanzungsblockade“ bewirken (z. B. für die Synthese eines Proteins, das die Entwicklung fruchtbaren Pollens verhindert). Die Anwesenheit beider Genfragmente zur Herstellung des gewünschten Merkmals bedingt zwangsläufig auch die Anwesenheit beider Komponenten der

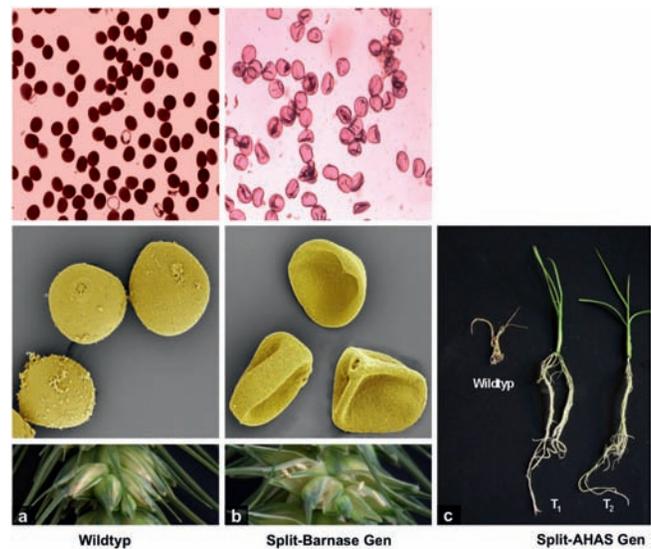


Abb. 3: Split-Gen erzeugte Pollensterilität und Herbizidresistenz in Weizen
 a) Pollen und Blütenmorphologie einer nicht-transgenen Weizenpflanze. b) Die N- und C-terminalen Teile eines cytotoxischen Barnase-Gens wurden spezifisch in einem für die Pollenentwicklung essentiellen Gewebe (Tapetum) exprimiert. Weizenpflanzen, die beide Fragmente des Transgens tragen, sind männlich steril. Sie weisen deformierten und inaktiven Pollen sowie einen für pollensterile Getreidepflanzen typischen „offenblütigen“ Phänotypen auf. c) Die Expression eines geteilten ALS-Gens (kodiert für eine mutierte Version der Acetolactat-Synthase aus Reis) führt zur Resistenz der Pflanzen auf herbizidhaltigem Nährmedium. Die Eigenschaft wird von einer Generation zur nächsten vererbt (T1, T2).

Methoden	Beschreibung
v-GURTs	
Chloroplasten-kodierte Transgene	Chloroplasten werden nur über die mütterliche Keimbahn vererbt, Bildung von transgen-freien Pollen
Gentechnologisch erzeugte männliche Sterilität	Gewebsspezifische Expression eines cytotoxischen Proteins (z. B. Barnase) verhindert die Bildung funktionsfähigen Pollens
Gentechnologisch erzeugte Samensterilität	„Terminator-Technologie“: Transgen ist an ein samenspezifisches Letalitätsgen gekoppelt, Samenbildung wird verhindert (z. B. kernloses Obst) oder entstehende Samen sind nicht keimfähig
t-GURTs	
Induzierbare/gewebsspezifische Promotoren	Temporäre oder ortsspezifische Kontrolle der Genaktivität, z. B. durch chemische oder physikalische Induktion
Gen-Silencing	„Gen-Stillegung“ durch Abschalten von Genen auf Ebene der Transkription oder Translation
Dekodierung „verschlüsselter“ Expressionsvektoren	Änderung der DNA-Sequenz des Transgens (bzw. anderer an der Expression beteiligten Sequenzen) durch ortsspezifische Rekombinasen (spezialisierte Enzyme, die an bestimmten Erkennungssequenzen DNA aus dem Genom ausschneiden oder verändern können), Aktivierung durch Wegfall von „Blockierungssequenzen“ oder Wiederherstellung von Leserastern
Transgen-Entfernung durch Rekombination	„Herausschneiden“ eines nicht mehr benötigten Transgens (z. B. Herbizid-Resistenzgen nach erfolgter Selektion) durch ortsspezifische Rekombinasen

Tab. 1: Beispiele biologischer Methoden zur Kontrolle von transgenen Pflanzen „v“-GURTs, „Varietal“-GURTs; t-GURTs, „Trait“-GURTs

Fortpflanzungsblockade. Tragen Pflanzen beide Paare von Genfragmenten, sind sie zwar in der Lage, das erwünschte Protein (bzw. das Merkmal, wie etwa eine Herbizidresistenz) zu bilden, können sich aber durch Selbstung nicht fortpflanzen (und ausbreiten), da sie keinen funktionsfähigen Pollen bilden. Dieser, als „Synthesephase“ bezeichnete Abschnitt des transgenen Systems ist von der „Entwicklungsphase“ zu unterscheiden. In ihr besitzen Pflanzen lediglich ein Fragment der jeweiligen Split-Gen-Paare. Sie sind reproduktionsfähig, bilden aber kein transgenes Protein bzw. Merkmal.

Durch die gleichzeitige Kontrolle der Ausbreitungsfähigkeit und der Aktivität von Transgenen werden ein „v-GURT“ und ein „t-GURT“ zu einem System vereint („vt-GURT“).

Split-Gen-Systeme in Weizen

Die erfolgreiche Anwendung von Intein-basierenden Split-Gen-Systemen beschränkte sich bei Pflanzen bisher auf zweikeimblättrige Modellarten wie *Arabidopsis thaliana* oder Tabak (Chin et al., 2003; Yang et al., 2003; Gils et al., 2008). Kürzlich gelang mit der Expression von geteilten Genen, die in Weizen Herbizidresistenz und Pollensterilität vermitteln, der erstmalige Proof-of-Concept der Technologie in einer einkeimblättrigen Pflanze (Kempe et al., 2009; Abb. 3). Diese, am IPK-Gatersleben etablierten Ergebnisse, stellen die Grundlage zur Realisierung der oben dargestellten Systeme in Getreidepflanzen dar. Die durch geteilte Gene erzeugten Phänotypen wurden über mehrere Generationen stabil vererbt. Von besonderer Bedeutung ist, dass der pollensterile Phänotyp bei hohen Temperaturen erhalten bleibt. Das unterscheidet diese Technologie von Split-Gen-Systemen, die auf der nicht-kovalenten Assoziation von Protein-Fragmenten beruhen und daher nicht umweltstabil sind. Eine spätere Anwendung unter Freilandbedingungen ist somit realistisch. In Zukunft sollen Freisetzungsversuche Aufschluss über die Umweltstabilität des Systems erbringen.

Fazit und Ausblick:

Das System des Intein-vermittelten Split-Gens ermöglicht es, die Kontrolle der Ausbreitung transgener Pflanzen mit einer effektiven Produktionskontrolle zu vereinen. Das technische „Gesamtpaket“ trägt den vorhandenen Sicherheitsinteressen, als auch den Interessen des Anwenders Rechnung und kann einen Beitrag zur Entwicklung benutzerfreundlicher und „geschlossener“ transgener Systeme darstellen.

Originalpublikation

Katja Kempe, Myroslava Rubtsova and Mario Gils: *Intein-mediated protein assembly in transgenic wheat: Production of active barnase and acetolactate synthase from Split-Genes. Plant Biotechnology Journal (2009) 7(3):283-97*

Referenzen

Chin, H.G., Kim, G.D., Marin, I., Mersha, F., Evans, T.C., Jr., Chen, L., Xu, M.Q. and Pradhan, S. (2003) Protein trans-splicing in transgenic plant chloroplast: reconstruction of herbicide resistance from split genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 4510-4515 • Gils, M., Marillonnet, S., Werner, S., Grutzner, R., Giritich, A., Engler, C., Schachschneider, R., Klimyuk, V. and Gleba, Y. (2008) A novel hybrid seed system for plants. *Plant Biotechnol J*, 6, 226-235 • Gleba, Y., Marillonnet, S. and Klimyuk, V. (2004) Design of safe and biologically contained transgenic plants: tools and technologies for controlled transgene flow and expression. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 21, 325-367 • Yang, J., Fox, G.C., Jr. and Henry-Smith, T.V. (2003) Intein-mediated assembly of a functional beta-glucuronidase in transgenic plants. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 3513-3518.

Gefördert durch das BMBF (GABI-FUTURE HYBWHEAT-0315043A)

Kontakt

Dr. Mario Gils
Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und
Kulturpflanzenforschung (IPK) Gatersleben
E-Mail: gils@ipk-gatersleben.de

Vom Nutzen der Vielfalt

Untersuchung komplexer pflanzlicher Eigenschaften mit Hilfe natürlicher genetischer Diversität

Ellen Zuther, Dirk K. Hincha



Frosttoleranz in *Arabidopsis thaliana* Ökotypen

Viele züchterisch und landwirtschaftlich wichtige Eigenschaften von Nutzpflanzen, wie Ertrag, Samenqualität, oder Toleranz gegenüber biotischen und abiotischen Stressfaktoren, werden vom Zusammenspiel vieler verschiedener Gene bestimmt. Daher folgt die Ausprägung solcher komplexen, quantitativen Merkmale nicht dem einfachen Mendel'schen Vererbungsschema und ist dementsprechend durch klassische Züchtungsverfahren nur mit sehr großem Aufwand zu beeinflussen. Mögliche Alternativen liegen in der Identifikation und Überexpression oder Einkreuzung von Faktoren, die einen erheblichen Beitrag zur Ausprägung der Eigenschaft leisten (z. B. Transkriptionsfaktoren oder andere Regulatormoleküle) und in der Identifikation molekularer Marker für eine markergestützte Selektion.

Im Rahmen des ERA-PG Projektes FROSTY beschäftigen wir uns in Zusammenarbeit mit den Gruppen von Julio Salinas (CSIC, Madrid), Chantal Teulieres (Universität Toulouse), Evelyne Téoulé (SGAP, INRA, Versailles) und Heather McKhann (EPGV, INRA, Evry) in diesem Zusammenhang mit der pflanzlichen Frosttoleranz. Durch ihre sessile Lebensweise waren Pflanzen im Laufe ihrer Evolution gezwungen, sich an widrige Bedingungen, wie Temperaturextreme, aber auch Trockenheit oder Bodensalinität, sowohl auf anatomisch-morphologischer wie auch auf physiologischer Ebene anzupassen. Frosttoleranz ist für Pflanzen gemäßigter und kalter Klimazonen ein entscheidender Faktor für die geographische Verbreitung. In der Landwirtschaft kann Frost darüber hinaus zu katastrophalen Ernteverlusten führen und damit die Ausweitung von Anbauflächen begrenzen.

Pflanzen der gemäßigten Breiten sind in der Lage, ihre Frosttoleranz während einer Akklimatisierungsphase von mehreren Tagen bis Wochen bei niedrigen Temperaturen über dem Gefrierpunkt zu erhöhen. Unter natürlichen Bedingungen findet dieser Prozess im Herbst statt und bereitet die Pflanzen auf das Überleben im Winter vor. Im Frühjahr wird diese Akklimatisierung wieder rückgängig gemacht. Physiologische und biochemische Anpassungen in Pflanzen während der Akklimatisierung sind vielfach untersucht worden. Dabei ist es allerdings nur selten gelungen, Kausalketten zwischen physiologischen Veränderungen während der Akklimatisierung und der Zunahme der Frosttoleranz aufzudecken. Einer der Gründe dafür ist, dass nicht alle Veränderungen, die man an einer Pflanze in der Kälte beobachtet, direkt mit der Frosttoleranz zusammenhängen. Viele Veränderungen stellen generelle Anpassungen des Metabolismus an die niedrigen Wachstumstemperaturen dar. Diese verschiedenen Prozesse sind häufig nicht eindeutig unterscheidbar.

Die Erforschung der molekularen Grundlagen der pflanzlichen Frosttoleranz hat sich in den letzten Jahren zunehmend der Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) bedient, die eine gute Kälteakklimatisierung zeigt. Zusätzlich hat *Arabidopsis* den Vorteil, dass sie im gesamten eurasischen und nordafrikanischen Raum verbreitet ist. Diese weite geographische Verbreitung zwischen Äquator und Polarkreis hat zur Ausbildung von Akzessio-



Abb. 1: Die *Arabidopsis thaliana* Akzessionen C24 und Tenela (Te) C24 ist eine Laborakzession, der keine genaue geographische Herkunft zugewiesen werden kann. Te dagegen stammt aus Südfinnland, nahe der Ortschaft Tenala (schwedisch Tenala). Diese beiden Akzessionen stellen Extreme in der Frosttoleranz von *Arabidopsis* dar (LT₅₀ durch Messung des Elektrolytverlustes nach dem Gefrieren bestimmt). Gleichzeitig vermitteln die Bilder auch einen Eindruck von den Unterschieden im Habitus verschiedener Akzessionen, die der gleichen Art angehören, sich aber an unterschiedliche Umweltbedingungen angepasst haben. NA – nicht akklimatisiert, AK – akklimatisiert für 14 Tage bei 4°C.

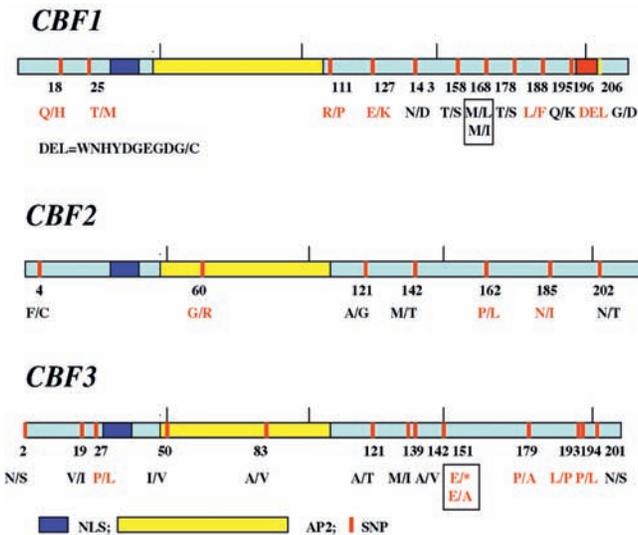


Abb. 2: Austausch von Aminosäuren in den CBF Genen von 50 untersuchten Akzessionen von *Arabidopsis thaliana*. Veränderungen mit einem voraussichtlichen Effekt auf die Proteinstruktur sind rot gekennzeichnet. NLS – nukleäres Lokalisierungssignal, AP2 – AP2 DNA-Bindungsdomäne (aus McKhann et al. 2008, *BMC Plant Biol.* 8, 105).

nen (Ökotypen) geführt, die an die Bedingungen ihres jeweiligen Habitats angepasst sind. Die natürliche Diversität innerhalb einer Art ist eine exzellente Basis für das gezielte Studium von pflanzlichen Anpassungen an unterschiedliche Umweltbedingungen. Im Rahmen von FROSTY verwenden wir dazu die von unseren französischen Partnern Heather McKhann und Evelyne Téoulé entwickelte "Versailles Core Collection", eine Sammlung von 48 Ökotypen, die die maximale geographische und genetische Diversität der Art *Arabidopsis thaliana* abdeckt (McKhann et al., 2004).

Um Unterschiede in der Frosttoleranz und der Akklimatisierung unterschiedlicher Ökotypen untersuchen zu können, müssen die Frostschäden zunächst quantifiziert werden. Da Membranen die frostempfindlichsten zellulären Strukturen sind, messen wir die Intaktheit zellulärer Membransysteme. Dafür werden Blätter unter kontrollierten Bedingungen auf verschiedene Temperaturen gefroren. Nach dem Auftauen werden die Blätter in destilliertem Wasser inkubiert und dann die aus den Blättern ausgetretenen Elektrolyte mit Hilfe einer Leitfähigkeitselektrode quantifiziert. Aus diesen Daten kann die LT50 errechnet werden, d.h. die Temperatur, bei der die Blätter 50% ihrer Elektrolyte verloren haben. Dieser Wert kann dann für quantitative Vergleiche herangezogen werden.

Als Beispiel für die Diversität innerhalb der Spezies *Arabidopsis thaliana* zeigt Abb. 1 Pflanzen der Akzessionen C24 und Tene-la (Te). Bei C24 handelt es sich um eine Laborakzession, deren genaue Herkunft unklar ist. Sie ist jedoch genetisch sehr eng mit dem Ökotypen Co (Coimbra) aus Portugal verwandt. Te dagegen stammt aus Südfinnland (ca. 66° nördliche Breite). Es ist deutlich zu sehen, dass die Pflanzen sich in ihrem Habitus unterscheiden (z.B. Blattform, Blattlänge). Die Frosttoleranz unterscheidet sich ebenfalls deutlich und Te zeigt bereits im nicht akklimatisierten Zustand höhere Frosttoleranz als C24 nach einer zweiwöchigen Akklimatisierung bei 4°C. Die meisten der bisher über 50 von uns untersuchten Ökotypen liegen in ihrer Frosttoleranz zwischen

diesen Extremen, einige zeigen aber eine noch höhere Frosttoleranz als Te. Diese Daten werden zusammen mit umfangreichen Metabolit- und Genexpressionsmessungen die Grundlage für die Identifikation molekularer Marker für die Frosttoleranz darstellen.

CBF Transkriptionsfaktoren als entscheidende Vermittler der Frosttoleranz

Mit Hilfe von Microarray-Techniken haben in den letzten Jahren mehrere Forschungsgruppen die Genexpression von *Arabidopsis* während der Akklimatisierung untersucht. Dabei zeigte sich, dass ca. 10-20% der Gene in *Arabidopsis* signifikant kältereguliert sind. Ein großer Anteil vor allem der am stärksten induzierten Gene wird von CBF (C-repeat binding factor) Transkriptionsfaktoren reguliert. Es handelt sich dabei um drei stark homologe, selbst kälteinduzierte Proteine, die an spezifische Sequenzmotive (C-repeats) in den Promotoren kälteregulierter Gene binden und dadurch deren Expression induzieren. An transgenen Pflanzen, die jeweils eines dieser Gene konstitutiv überexprimieren, konnte gezeigt werden, dass jeder dieser Transkriptionsfaktoren allein in der Lage ist, die Frosttoleranz von *Arabidopsis* zu erhöhen. Es ist bisher aber unklar, ob die drei Proteine in der Pflanze vollständig redundante Funktionen erfüllen, oder ob sie spezifische Aufgaben haben. Weiterhin ist nicht geklärt, ob die unterschiedliche Frosttoleranz der verschiedenen Ökotypen von *Arabidopsis* auf einem unterschiedlichen Expressionsmuster der drei Gene und/oder auf einer unterschiedlichen Wirkung auf die Zielgene beruht.

Die erste Frage hoffen wir in den nächsten Monaten durch entsprechende Expressionsanalysen beantworten zu können. Um die zweite Frage anzugehen, haben unsere französischen Partner alle drei CBF Gene (Promotoren und Strukturgene) in 50 Ökotypen sequenziert (McKhann et al., 2008). Dabei zeigte sich, dass die Gene eine Vielzahl an Polymorphismen aufweisen, von denen viele zu Veränderungen in der Aminosäuresequenz der kodierten Proteine führen (Abb. 2). Entsprechende statistische Verfahren sollten es uns in den nächsten Monaten ermöglichen, in Kombination mit den Frosttoleranzdaten und Expressionsdaten für die CBF Gene und einige ihrer bekannten Zielgene Polymorphismen zu identifizieren, die eine funktionelle Rolle in der Frosttoleranz von *Arabidopsis* spielen. Das würde es ermöglichen, in der Zukunft gezielt "hyperaktive" CBF Transkriptionsfaktoren zu konstruieren und für die Verbesserung der Frosttoleranz von Nutzpflanzen einzusetzen.

Referenzen

McKhann HI, et al. (2004) Natural genetic variation in *Arabidopsis*: a nested core collection of genotypes aimed at maximizing genetic diversity using sequence data. *Plant J* 38:193-202 • McKhann HI, et al. (2008) Natural variation in CBF gene sequence, gene expression and freezing tolerance in the Versailles core collection of *Arabidopsis thaliana*. *BMC Plant Biol* 8:105.

Kontakt

Dirk K. Hincha
 Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie, Potsdam
 E-Mail: hincha@mpimp-golm.mpg.de

Neues aus der Antibiotikaforschung

Functional Genomics zur Suche und Optimierung neuer Wirkstoffe



Seit gut 60 Jahren sind mycelartig wachsende grampositive Bodenbakterien aus der Gruppe der Aktinomyzeten eine der wichtigsten Quellen für bioaktive Naturstoffe. Diese Naturstoffe dienen als Grundlage für viele Antibiotika und Cytostatika. Während in den siebziger Jahren noch Hoffnung bestand, schwere Infektionskrankheiten durch den Einsatz von Antibiotika weltweit auszurotten, hat sich die Lage inzwischen dramatisch verschlechtert: Das vermehrte Auftreten resistenter Keime, die mit Standardtherapien kaum noch bzw. nicht mehr therapierbar sind, stellt inzwischen in vielen Krankenhäusern ein großes Problem dar. So sind z.B. in vielen südeuropäischen Ländern mehr als 25 % der klinischen *Staphylococcus aureus* Isolate resistent gegen das Antibiotikum Methicillin (MRSA), welches normalerweise zur Behandlung der Infektion eingesetzt wird (European Centre for Disease Prevention and Control, 2008). Obwohl diese Entwicklung absehbar war, wurden im den letzten Jahrzehnt nur sehr wenige neue Substanzklassen, die auch gegen multiresistente Erreger wirksam sind, als Antibiotika entwickelt und in den Markt eingeführt. Deshalb besteht ein dringender Handlungsbedarf bei der Suche und Entwicklung neuer Antinfektiva.

Tilman Weber und Wolfgang Wohlleben

Die meisten derzeit im klinischen Einsatz befindlichen Antibiotika auf Naturstoffbasis wurden über einen klassischen Screening-Ansatz identifiziert, bei dem potentielle Antibiotikaproduzenten aus Bodenproben isoliert, unter verschiedenen Bedingungen kultiviert und die jeweiligen Biosyntheseprodukte auf ihre Wirkung getestet wurden. Inzwischen wurde dieses Screening auch auf Isolate, die aus ungewöhnlichen Lebensräumen wie der Tiefsee oder Höhlensystemen isoliert wurden, erweitert. Oft werden jedoch nicht die ursprünglichen Naturstoffe als Medikament eingesetzt, sondern Derivate, die durch chemische Modifizierung entstanden sind.

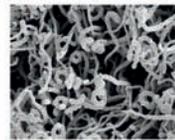
In den letzten Jahren hat nun der Ansatz des „Genetic Screenings“ und der anschließenden Möglichkeit zum „Genetic Engineering“ bei der Auffindung und Optimierung neuer Naturstoffe zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Biosyntheseprozesse von Naturstoffen

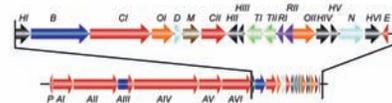
Obwohl die Strukturvielfalt der Naturstoffe immens ist, erfolgt deren Synthese sehr häufig nach ähnlichen biochemischen Prinzipien: Als Grundbausteine der Antibiotika dienen Metabolite wie z.B. Aminosäuren, Acetyl-CoA oder Zucker, die entweder direkt aus dem Primärmetabolismus entnommen oder spezifisch für die Antibiotikabiosynthese von der Bakterienzelle gebildet werden. In einem zweiten Schritt werden diese Grundeinheiten dann durch hochspezialisierte Enzyme verknüpft. Im Falle von nicht-ribosomal synthetisierten Peptiden, wie z.B. Vancomycin, oder komplexen Polyketiden wie z.B. Erythromycin, erfolgt die Verknüpfung durch modular aufgebaute Megaenzyme zu linearen Biosyntheseintermediaten. Mit Molekulargewichten, die in Extremfällen 2 Mio. Da überschreiten, gehören diese Enzyme zu den größten und komplexesten Enzymsystemen der Natur. Im letzten Schritt der Biosynthese können diese Intermediate dann vielfältig durch Halogenierungen, Methylierungen, oxidative Modifizierungen oder intramolekulare Ringschlüsse verändert werden.

Diese Ähnlichkeit der Biosyntheseprozesse vieler Antibiotika auf Enzym-Ebene ermöglicht eine gezielte Suche nach deren

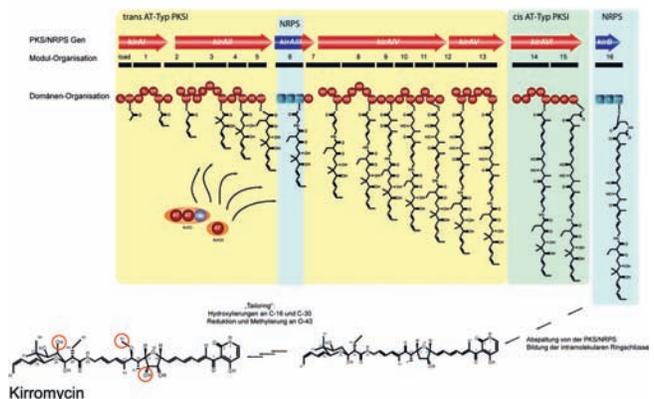
1. Identifizierung und Sequenzierung des Genclusters



2. Annotation/Sequenzanalyse der DNA-Sequenzdaten



3. Gendaten als Grundlage für Biosynthesemodelle



Kirromycin

Abb. 1: Von der DNA-Sequenz zum Antibiotikum: Grundlegende Schritte bei der Identifizierung und Auswertung von Sekundärmetabolit-Biosynthese Gendaten, wie sie beim Genetic Screening oder Gesamtgenom-Sequenzierungsansätzen anfallen. Über einen Genetic-Screening-Ansatz wurde das Kirromycin-Biosynthesegencluster identifiziert (1). Es enthält 36 Gene mit einer Größe von insgesamt 82 kb (2). Über in silico Analysen wurde aus diesen Gendaten ein Biosyntheseweg postuliert (3). (Domänen der PKS/NRPS: AT: Acyltransferase, KS: Ketosynthase, KR: Ketoreductase, DH: Dehydratase, MT: Methyltransferase, ACP: Acyl-Carrier-Protein, C: Kondensation, A: Adenylierung, PCP: Peptidyl-Carrier-Protein)

Biosynthesegenen. Hierzu werden Gensonden aus konservierten Bereichen dieser Enzyme abgeleitet, die dann zum Screening von Genombibliotheken dienen. Durch den Einsatz von Automatisierungstechnik konnte dieses Verfahren während der letzten Jahre im industriellen Einsatz für die Hochdurchsatz-Analyse optimiert werden. Die isolierten Gencluster stellen wiederum die Grundlage für die heterologe Expression der Biosynthesewege sowie deren „Engineering“ dar.

Im Rahmen eines Verbundprojekts innerhalb der vom BMBF geförderten Netzwerk-Initiative GenoMikPlus arbeiten verschiedene Arbeitsgruppen aus Deutschland (Prof. Dr. A. Bechthold, Universität Freiburg, Dr. S. Grond, Universität Göttingen, Prof. Dr. C. Hertweck, Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung, Jena, Prof. Dr. A. Pühler, Universität Bielefeld, Prof. Dr. D. Schwartz / Prof. Dr. R. Biener, Hochschule Esslingen, Dr. U. Wehmeier, Universität Wuppertal, Prof. Dr. W. Wohlleben / Dr. T. Weber, Universität Tübingen) zusammen an der Weiterentwicklung dieser Technologien und deren praktischen Einsatz für Aktinomyzeten.

Das Ziel der Tübinger Mikrobiologen

um Prof. Wohlleben und Dr. Weber war es, im Genom des Aktinomyzeten *Streptomyces collinus* Tü 365 Gene zu identifizieren, die für die Biosynthese des Antibiotikums Kirromycin verantwortlich sind und das daraus gewonnene Wissen zur Optimierung der Produktion einzusetzen. Das Antibiotikum Kirromycin führt durch die Bindung an den bakteriellen Elongationsfaktor EF-Tu zu einem Abbruch der Proteinbiosynthese. Durch einen „Genetic Screening-Ansatz“ konnte das Kirromycin-Biosynthese-Gencluster, eine 82 kb umfassende Region im Genom des Produzenten, identifiziert und isoliert werden. Das Cluster enthält alle Gene, die für die Biosynthese benötigt werden. Mithilfe der Sequenzdaten und Funktionsvorhersagen der Gene konnte ein Biosyntheseweg postuliert werden (Abb. 1), der zur Synthese des komplexen Naturstoffs Kirromycin führt (Weber, T. *et al.*, 2008, Laiple, K. J. *et al.*, 2009). Diese Informationen bilden die Grundlage, durch molekulare Eingriffe in das Genom des Produzenten Veränderungen am Molekül-Grundgerüst vorzunehmen. Auch gezielte Veränderungen in der Regulation der Antibiotikaproduktion können nun

durchgeführt werden: So konnte z.B. durch die Inaktivierung eines Transkriptions-Repressors die Produktionsrate von Kirromycin im Vergleich zum Wildtyp-Stamm verdoppelt werden.

Genomforschung als Mittel zur Identifizierung neuer Antibiotika-Biosynthese-Gencluster

Die Entwicklung von „Next Generation Sequencing“ Technologien und die damit verbundene Kosteneinsparung bei der Sequenzierung bakterieller Gesamtgenome eröffnen auch neue Chancen zur Identifizierung und Isolierung neuer Antibiotika-Biosynthesewege. Während es noch vor kurzem unumgänglich war, in einem arbeits- und zeitaufwändigen Verfahren Genombibliotheken herzustellen, die als Basis für das Genetic Screening benötigt werden, ist es jetzt bei vergleichbarem Finanzeinsatz innerhalb viel kürzerer Zeit möglich, die Biosynthesegencluster direkt in Draft-Genomsequenzen zu identifizieren und zu analysieren.

Die Vorarbeiten des GenoMikPlus-Netzwerks und weiterer internationaler Arbeitsgruppen, die sich über Jahrzehnte mit den Biosynthesemechanismen beschäftigten, ermöglichen es, direkt aus den Sequenzdaten Rückschlüsse auf die putativen Biosyntheseprodukte zu ziehen. Unter Zuhilfenahme phylogenetischer und anderer Merkmale können im Fall von modularen PKS oder NRPS Vorhersagen zu den eingebauten Substraten getroffen werden. So ist es z.B. möglich, aus dem Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein bestimmter funktioneller Einheiten in den PKS-Megaenzymen auf das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit funktionaler Gruppen in den gebildeten Polyketiden zu schließen.

Fast alle diese Methoden basieren ursprünglich auf manueller Sequenzanalyse. Deshalb entwickelten die Tübinger Wissenschaftler in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Bioinformatik Tübingen (Prof. Huson/Prof. Kohlbacher) Softwaretools, die diese Analyseschritte weitgehend automatisieren. Mit Hilfe der Software NRPSpredictor (Rausch, C. *et al.*, 2005), die sowohl als eigenständiges Programm als auch über eine benutzerfreundliche Webseite (www-ab.informatik.uni-tuebingen.de/software/NRPSpredictor) verfügbar ist, können Spezifitätsvorhersagen für NRPS-Enzyme gemacht werden. CLUSEAN (Weber, T. *et al.*, 2009) ist eine Pipeline, mit der Sekundärmetabolit-Biosynthesegencluster automatisiert mit unterschiedlichen Tools (Domänenidentifizierung, Spezifitätsvorhersage) untersucht werden können. Die Software erlaubt es, auch große Mengen an Sequenzdaten innerhalb kurzer Zeit auszuwerten und so Gencluster zu identifizieren, die für potentielle Wirkstoff-Biosynthesen codieren.

Diese Technologie wird, so die Tübinger Forscher, in den nächsten Jahren zunehmend an Bedeutung gewinnen. Zukünftig wird sich das in silico-Screening nach potentiell interessanten Biosynthesegenclustern in Gesamtgenomsequenzen als Alternative und Ergänzung zum biologisch-/chemischen Screening etablieren.

Referenzen

1. European Centre for Disease Prevention and Control: Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2008. 2008. European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm.
2. Laiple, K. J., Härtner, T., Fiedler, H.-P., Wohlleben, W., and Weber, T. 2009. The kirromycin gene cluster of *Streptomyces collinus* Tü 365 codes for an aspartate- α -decarboxylase, KirD, which is involved in the biosynthesis of the precursor β -alanine. *J. Antibiotics*. 62: 465-468.
3. Rausch, C., T. Weber, O. Kohlbacher, W. Wohlleben, and D. H.

Glossar

Biosynthese-Gencluster In bakteriellen Naturstoff-Biosynthesewegen liegen die Gene in den meisten Fällen als sogenannte Gencluster vor. Hierbei sind Biosynthese-Strukturgene, Resistenzgene, Transporter-codierende Gene sowie spezifische Regulatorgene physikalisch auf dem Chromosom benachbart.

Genetic Screening Suchstrategie, bei der das Genom potentieller Naturstoffproduzenten auf die Anwesenheit spezifischer Antibiotika-Biosynthesegene über PCR- oder hybridisierungsbasierte Verfahren untersucht wird.

Polyketide Gruppe von Antibiotika, die ausgehend von aktivierten Acyl-Einheiten (z.B. Malonyl-CoA, Methylmalonyl-CoA) synthetisiert werden.

Huson. 2005. Specificity prediction of adenylation domains in nonribosomal peptide synthetases (NRPS) using transductive support vector machines (TSVMs). *Nucleic Acids Res.* 33:5799-5808. **4.** Weber, T., K. J. Laiple, E. K. Pross, A. Textor, S. Grond, K. Welzel, S. Pelzer, A. Vente, and W. Wohlleben. 2008. Molecular analysis of the kirromycin biosynthetic gene cluster revealed γ -alanine as precursor of the pyridone moiety. *Chem. Biol.* 15:175-188. **5.** Weber, T., C. Rausch, P. Lopez, I. Hoof, V. Gaykova, D. H. Huson, and W. Wohlleben. 2009. CLU-SEAN: A computer-based framework for the automated analysis of bacterial secondary metabolite biosynthetic gene clusters. *J. Biotechnol.* 140:13-17.

Kontakt

Mikrobiologisches Institut
Lehrstuhl für Mikrobiologie/Biotechnologie
Universität Tübingen
E-Mail: tilmann.weber@biotech.uni-tuebingen.de
wolfgang.wohlleben@biotech.uni-tuebingen.de

übrigens ...

Bakterien mit Thermometer

Bakterien der Gattung *Yersinia* können Krankheiten auslösen, am bekanntesten ist die durch *Y. pestis* ausgelöste Pest. Andere Arten infizieren die Darmzellen und es kommt zu Darmentzündungen mit schweren Durchfällen. Damit sie in die Darmzellen eindringen können, besitzen sie auf ihrer Oberfläche das Protein Invasin. Dieses wird jedoch leicht von den Immunzellen erkannt und die entsprechende Immunantwort eingeleitet. Um unerkannt zu bleiben, verlieren die Bakterien das Invasin daher sehr schnell nachdem sie in den Körper eingedrungen sind. Die Keime stellen dann ihren Stoffwechsel um und ernähren sich von den Nährstoffen, die die Wirtszellen bereitstellen. Wie sie diese einzelnen Stationen einer Infektion regulieren, wurde bisher kaum verstanden. Noch nun konnte gezeigt werden, dass die Bakterien ein einzigartiges Protein-Thermometer besitzen: das Protein RovA hilft *Yersinia* bei der Infektion. Dieses Protein misst die Temperatur des Wirts – wie ein Thermometer. Je nachdem, in welcher Umwelt sich die Bakterien befinden, hält es Faktoren für den Start der Infektion bereit. Außerdem bestimmt RovA aber auch die Stoffwechselaktivität der Bakterien, und schaltet weitere für die Infektion wichtige Gene ein.



Transmissions-Elektronenmikroskopaufnahme von *Yersinia* (Foto: HZI).

Wie sie diese einzelnen Stationen einer Infektion regulieren, wurde bisher kaum verstanden. Noch nun konnte gezeigt werden, dass die Bakterien ein einzigartiges Protein-Thermometer besitzen: das Protein RovA hilft *Yersinia* bei der Infektion. Dieses Protein misst die Temperatur des Wirts – wie ein Thermometer. Je nachdem, in welcher Umwelt

sich die Bakterien befinden, hält es Faktoren für den Start der Infektion bereit. Außerdem bestimmt RovA aber auch die Stoffwechselaktivität der Bakterien, und schaltet weitere für die Infektion wichtige Gene ein.

Originalpublikation: Herbst, K. et al. (2009) Intrinsic Thermal Sensing Controls Proteolysis of *Yersinia* Virulence Regulator RovA. *PLoS Pathog* 5(5): e1000435. doi:10.1371/journal.ppat.1000435

Biotechnologische Nutzung der Vielfalt – Neue Wirtsorganismen für funktionelle (Meta)Genomanalyse



In ihren natürlichen Habitaten liegen Mikroorganismen fast immer in mehr oder weniger komplexen mikrobiellen Gemeinschaften vor.

Die meisten der Organismen in vielen Habitaten sind bisher nicht kultiviert geschweige denn genauer untersucht worden. Diese enorme, aber Großteils unerforschte mikrobielle Diversität beinhaltet auch die genetische Basis für neue, biotechnologisch nutzbare Enzyme, Stoffwechselwege und Wirkstoffe. Um den riesigen Fundus natürlicher Reaktionen des mikrobiellen Stoffwechsels besser erkunden und für die Anwendung erschließen zu können, werden neue Wirt/Vektor- und Genexpressions-systeme entwickelt.

Wolfgang Liebl

Mikroorganismen sind auf der Erde ubiquitär verbreitet – von der Atmosphäre über terrestrische und aquatische Habitate an der Erdoberfläche bis hin zu Habitaten tief in der Erdkruste und in der Tiefsee – und liegen fast immer in mehr oder weniger komplexen mikrobiellen Konsortien mit anderen Mikroorganismen vergesellschaftet vor. Sie vollbringen essentielle Stoffumwandlungen in globalen Stoffkreisläufen und vermögen zum Teil unter ganz erstaunlichen Lebensumständen (Extreme von Hitze und Kälte, Acidität und Alkalinität, Salzgehalt, Strahlung, Druck, Nährstofflimitierung usw.) zu überleben und sich zu vermehren.

Schätzungen zufolge enthält die Biosphäre 100- bis 1000-mal mehr mikrobielle Genome (etwa 10^{30} - 10^{31}) als alle Zellen von Pflanzen und Tieren zusammen genommen. Aufgrund dieser astronomisch erscheinenden Zahl, aber auch wegen der von Mikrobiologen und Biochemikern oft an isolierten Stämmen gewonnenen Erkenntnisse über die große chemische und metabolische Vielfalt der Mikroorganismen, kann davon ausgegangen werden, dass sowohl die größte genetische Biodiversität, als auch die größte enzymatische und physiologische Biodiversität bei den prokaryontischen (Bakterien und Archaeen) und eukaryontischen Mikroorganismen (Pilze, Mikroalgen, Protozoen) und deren Viren bzw. Phagen zu finden ist. Hochdurchsatz-Sequenzierungsmethoden erlauben heute eine viel umfassendere Beurteilung der mikrobiellen Diversität als dies bisher möglich war. Eine kürzlich veröffentlichte Studie (Huber et al. 2007), nach der in wenigen Litern Probe aus einer Hydrothermalquelle mehr als etwa 40.000 verschiedene Bakterien und Archaeen gefunden wurden, belegt, dass selbst an extremen Standorten die mikrobielle Diversität ungeahnt groß sein kann. Vermutlich handelt es sich dabei noch

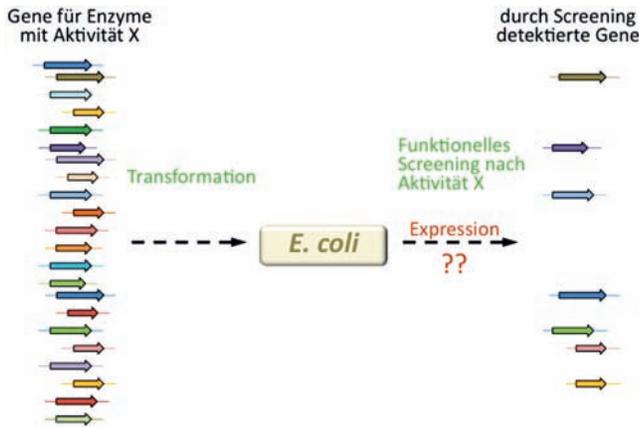


Abb. 1. Schematische Darstellung des "Filtereffekts" des für funktionelles Screening eingesetzten Wirts *E. coli*. Nur ein Teil der in einer (Metagenom-) Genbank enthaltenen heterologen Gene für eine bestimmte Funktion werden in *E. coli* überhaupt bzw. ausreichend gut exprimiert, um mit dem verwendeten Screening-Assay detektiert werden zu können. Dies gilt nicht nur für *E. coli*, sondern muss in mehr oder weniger stark ausgeprägter Form auch für andere Wirtsorganismen angenommen werden.

um eine Unterschätzung, denn selten vorkommende Organismen werden nur schwer erfasst. Für verschiedene Bodenproben gibt es aktuelle statistische Abschätzungen der Diversität in bestimmten Proben im Bereich von 20.000-140.000 Taxa (Quince *et al.* 2008). Diese enorme mikrobielle Diversität beinhaltet naturgemäß auch die genetische Basis für neue, biotechnologisch nutzbare Enzyme, Stoffwechselwege und Wirkstoffe.

Nur ein Bruchteil der Mikroorganismen wächst unter Laborbedingungen

Unser Kenntnisstand über die genetische, enzymatische und metabolische Vielfalt in der Mikrobiosphäre könnte vermutlich jetzt schon viel weiter sein, wenn wir in der Lage wären, die Mehrzahl der in der Natur vorhandenen Mikroorganismen im Labor zu kultivieren. Leider gelingt dies mit den bisher gängigen mikrobiologischen Kultivierungstechniken bei weitem nicht. Durch die molekularbiologische Analyse von 16S- (bzw. 18S-) rRNA-Gensequenzen aus Umweltproben hat sich gezeigt, dass von vielen komplexen mikrobiellen Gemeinschaften mehr als 99% der darin

vorkommenden Mikroorganismen bisher nicht im Labor kultiviert worden sind. Deshalb ist heute klar, dass die in der Natur vorkommenden mikrobiellen Konsortien viel komplexer sind als gedacht und dass mit der klassischen Herangehensweise, d.h. über die Isolierung, Kultivierung und Analyse von Einzelorganismen aus ihren natürlichen Habitaten, nur ein geringer Teil der immensen mikrobiellen Biodiversität in der Natur der näheren Untersuchung zugänglich ist.

Metagenomanalyse – der Ausweg aus dem Dilemma

Die relativ junge Disziplin der Metagenomanalyse bietet einen Ausweg aus dem Dilemma, dass wir aus der gewaltigen Vielfalt der Mikroorganismen nur einen recht bescheidenen Anteil kultivieren und näher untersuchen können. Bei der Untersuchung von Metagenomen (bzw. auch von Metatranskriptomen und Metaproteomen) umgeht man das Problem der Unkultivierbarkeit der Mehrzahl der Mikroorganismen und untersucht direkt die Gesamtheit der Genome (bzw. Transkriptome oder Proteome) in einer Umweltprobe. Metagenomanalysen sind dazu geeignet, einerseits die Zusammensetzung komplexer mikrobieller Konsortien zu analysieren und andererseits nach Genen für neue biotechnologisch relevante Enzyme oder Stoffwechselwege zu suchen.

Für die Suche nach neuen Genen in Metagenomen gibt es grundsätzlich zwei verschiedene Vorgehensweisen, sequenzbasiert oder funktionsbasiert. In beiden Fällen stellen die Isolierung von Metagenom-DNA direkt aus Umweltproben oder aus Anreicherungskulturen und die Verwendung dieser DNA für die Herstellung von Genbanken mit kleinen oder großen Fragmenten in einem geeigneten Wirt/Vektor-System in der Regel die ersten Schritte dar.

Der sequenzbasierte Ansatz – die Suche nach interessanten Biokatalysatoren durch Sequenzierung und Sequenzvergleiche

Bei der sequenzbasierten Methodik kann man über Zufallssequenzierung der Metagenom-DNA-Fragmente in Genbanken große Mengen an Sequenzdaten generieren und dann über vergleichende Sequenzanalyse *in silico* nach Genen für Proteine mit Sequenzähnlichkeit zu bekannten Enzymsequenzen suchen. Die Funktion muss anschließend durch Expression der aufgefunde-

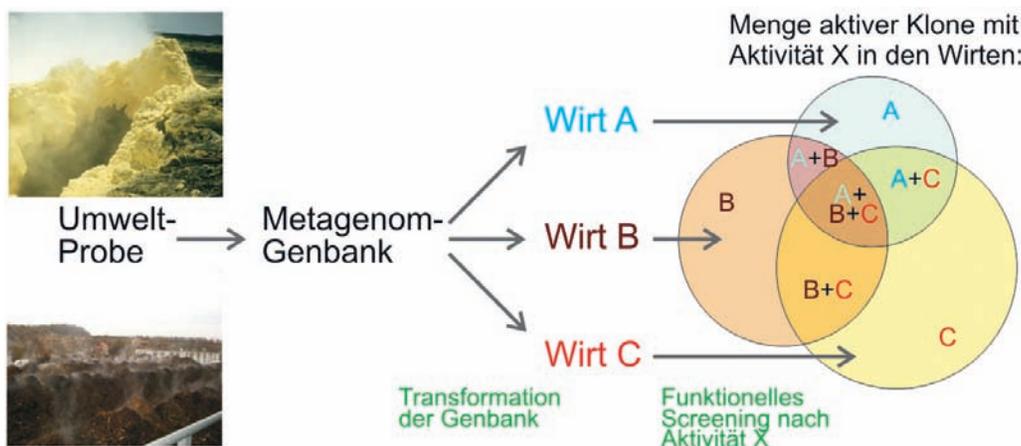
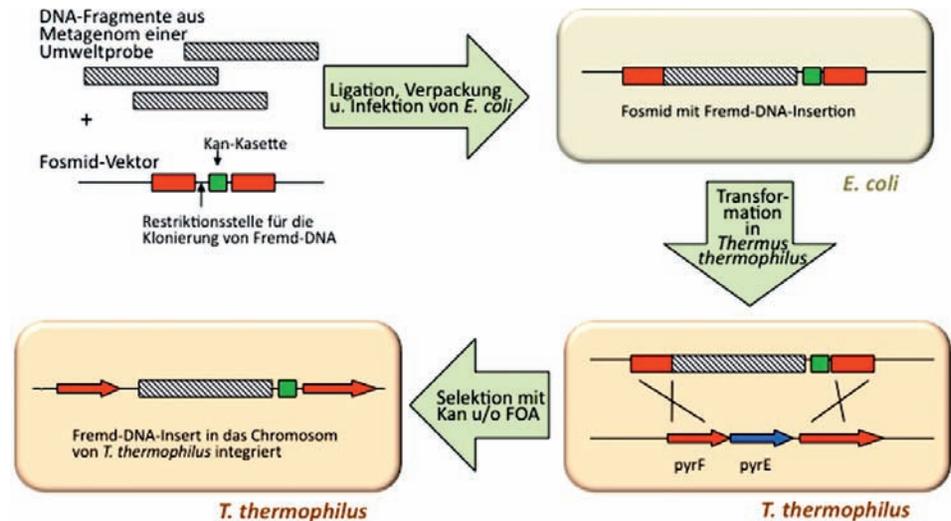


Abb. 2. Schematische Darstellung hypothetischer Schnittmengen heterolog exprimierter Gene in verschiedenen Wirtsorganismen. Es muss davon ausgegangen werden, dass jeder Klonierungswirt nur einen Teil der in einer komplexen (Metagenom-) Genbank enthaltenen heterologen Gene exprimiert. Der Einsatz von zwei oder mehr verschiedenen Wirtsorganismen kann die Detektionsausbeute beim funktionellen Screening deutlich erhöhen.

Abb. 3. Fosmid-Klonierungssystem zur Herstellung von Genbanken in dem extrem thermophilen Wirt *Thermus thermophilus*. Genbanken werden zunächst in *E. coli* hergestellt und anschließend in *T. thermophilus* transferriert und einem vergleichenden funktionellen Screening in beiden Wirten unterzogen.



nen Gene und Kontrolle der erwarteten Enzymaktivität der davon kodierten Enzyme bestätigt werden. Alternative sequenzbasierte Methoden sind die PCR-getriebene Amplifikation von Genen bzw. Genfragmenten unter Einsatz von degenerierten PCR-Primern, die von konservierten Sequenzbereichen einer Enzymfamilie abgeleitet wurden, oder der Einsatz von DNA-Microarrays.

Der atemberaubende Fortschritt moderner Hochdurchsatz-Sequenzierungs-Technologien wie Pyrosequenzierung (454- bzw. Roche GS-FLX-Technologie), bei der neue methodische Verbesserungen wie längere Leseweiten der „reads“ oder „paired-end“-Methoden viel versprechend sind, aber auch völlig neue Sequenzieretechnologien der nächsten Generation wie z.B. die von Pacific Biosciences entwickelte „Single Molecule Real Time“- (SMRT™-) Technologie, werden die durch massive Sequenzierung betriebene Metagenomanalyse und die sequenzbasierte Gendetektion weiter vorantreiben und zudem auch deutlich preiswerter machen. Die sequenzbasierten Methoden haben jedoch – neben dem Problem, dass man riesige Mengen an Sequenzdaten generiert, die bioinformatisch bearbeitet und sinnvoll interpretiert werden müssen – einen gravierenden Nachteil: Man kann damit nur solche metagenomischen Gene identifizieren, die für Enzyme mit Sequenzähnlichkeit zu bereits bekannten Enzymen kodieren.

Der funktionsbasierte Ansatz – das spezifische Screening nach der gesuchten Funktionalität

Im Gegensatz dazu geht die funktionelle Vorgehensweise für die Suche nach Genen für Enzyme mit einer bestimmten katalytischen Funktion nicht von anderen, bereits bekannten Sequenzen aus, sondern man sucht mit einem möglichst spezifischen und sensitiven Aktivitätsassay in einer Metagenom-Bibliothek nach rekombinanten Klonen, die metagenomische Gene für die gesuchte Funktion heterolog funktionell exprimieren. Der funktionsbasierte Ansatz verläuft also sequenzunabhängig und hat damit den großen Vorteil, dass man sich die Chance bewahrt, aus Metagenom-Klonbibliotheken auch völlig neuartige Gene für eine gegebene Enzymfunktion, welche keine Sequenzähnlichkeit zu bereits bekannten Enzymen dieser Funktion aufweisen, auffinden zu können. Außerdem ist bei dieser Vorgehensweise des funktionellen Screenings der Aufwand für die Sequenzierung viel geringer als bei der oben beschriebenen Zufallssequenzierung im

Hochdurchsatz, da man sich zielgerichtet auf die Sequenzierung der DNA-Insertionen der die gewünschte Aktivität aufweisenden Genbankklone beschränkt.

E. coli als Wirtsorganismus – einfache Handhabbarkeit vs. Verlust an genetischer Vielfalt

Die meisten Gruppen weltweit nutzen *Escherichia coli* als Wirtsorganismus für die Herstellung von Genom- und Metagenom-Genbanken und für die Durchforstung dieser Genbanken nach neuen Genen. Es gibt nur wenige Berichte von Versuchen, andere Wirte als *E. coli* für diesen Zweck einzusetzen (siehe Steele *et al.* 2009), was sicherlich an der einfachen Handhabbarkeit und effizienten Transformierbarkeit von *E. coli* sowie der breiten Verfügbarkeit etablierter gentechnologischer Werkzeuge für diesen Wirt liegt. Allerdings können nicht alle metagenomischen Gene in *E. coli* exprimiert werden, was eigentlich auf der Hand liegt, bedenkt man wie groß die phylogenetische Diversität in vielen Habitaten ist und wie wenige der Mikroorganismen dieser Habitate bis heute kultivierbar geschweige denn genauer untersucht sind (siehe oben). Logischer Weise können beim funktionellen Screening im Wirt *E. coli* nur solche Gene detektiert werden, die in *E. coli* auch exprimiert werden. *E. coli* stellt also gewissermaßen beim funktionellen Screening von Metagenom-Klonbibliotheken, die in diesem Wirt erstellt wurden, eine Art Filter dar, der heterologe Gene (bzw. deren Genprodukte), die inkompatibel mit dem *E. coli*-eigenen Genexpressionsapparat sind, heraus filtert (Abb. 1, Abb. 2). Probleme bei der Expression in *E. coli* können auf allen möglichen Ebenen auftreten, etwa durch mangelhafte Erkennung von Expressionssignalen wie Promotoren oder Ribosomenbindungsstellen, zu geringe mRNA-Stabilität, Probleme bei der Proteinfaltung, Proteinsekretion usw.

Die Entwicklung alternativer Wirtsorganismen

Um die Detektionsausbeute beim funktionellen Screening von Metagenom-Klonbibliotheken nach bestimmten Enzymgenen zu erhöhen, kann der Einsatz alternativer Klonierungs- und Expressionswirte neben *E. coli* vorteilhaft sein. In unserer Arbeitsgruppe an der Universität Göttingen bzw. seit 2008 an der Technischen Universität München haben wir ein *E. coli/Thermus thermophilus* Schaukel-Vektorsystem und begleitende Methoden zur Transfor-

mation und Selektion für den neuen Wirt *Thermus thermophilus* entwickelt (Angelov *et al.* 2009).

Thermus thermophilus ist ein Gram-negatives, aerobes, obligat heterotrophes und extrem thermophiles Bakterium, welches zu einer im Stammbaum der *Bacteria* sehr tief abzweigenden, vermutlich ursprünglichen Entwicklungslinie (dem *Deinococcus-Thermus-Phylum*) gehört. *T. thermophilus* HB27, dessen Genomsequenz im Genomanalyselabor am Institut für Mikrobiologie und Genetik der Universität Göttingen ermittelt worden ist, besitzt Potential sowohl als extrem thermophiler Modellorganismus für die Grundlagenforschung, als auch für biotechnologische Anwendungen (Henne *et al.* 2004; Liebl 2004). *T. thermophilus* weist die höchste maximale Wachstumstemperatur (85 °C) unter den Vertretern der Gattung *Thermus* auf, ist aber im Gegensatz zu vielen anderen extrem Thermophilen nicht strikt anaerob, sondern aerob, was den experimentellen Umgang mit diesem Organismus sehr erleichtert. Außerdem ist *T. thermophilus* konstitutiv genetisch kompetent für die DNA-Aufnahme, wobei bei dieser natürlichen Transformation bei Einsatz von chromosomaler DNA Transformationseffizienzen bis zu etwa 10¹ erreicht werden.

Um *T. thermophilus* auch als Klonierungs- und Expressionswirt für große DNA-Fragmente sowie als Wirtsorganismus für funktionelles Screening von Metagenom-Genbanken einsetzen zu können, haben wir ein spezielles *E. coli*-*T. thermophilus* Fosmidvektor-System entwickelt (Abb. 3), mit dem Fosmid-Genbanken mit großen DNA-Insertionen in *E. coli* hergestellt und anschließend durch natürliche Transformation in *T. thermophilus* transferriert werden können.

Neues *T. thermophilus* Schaukel-Vektorsystem für DNA aus Extremophilen

Um die Nützlichkeit dieses neuen Wirt/Vektor-Systems zu demonstrieren, wurde eine Genbank aus genomischer DNA des extrem thermophilen, Polysaccharid-abbauenden Spirochaeten *Spirochaeta thermophila* in dem o.g. Schaukelfosmid zunächst in *E. coli* erstellt und dann im Mikrotiterplatten-Format Fosmid-DNA aus jedem Klon der Genbank in *T. thermophilus* transformiert. Bei dem nachfolgenden funktionellen Screening sowohl der *E. coli* als auch der *T. thermophilus*-Klonbibliotheken nach Xylanaseaktivität stellte sich heraus, dass von den heterologen DNA-Insertionen der 22 insgesamt aufgefundenen Xylanase-positiven Klone 12 in *E. coli* Xylanaseaktivität vermittelten, während 20 in *Thermus* einen Xylanase-positiven Phänotyp hervorriefen. 10 der insgesamt 22 positiv getesteten Fosmid-Insertionen vermittelten in beiden Wirtsorganismen Aktivität, zwei führten nur in *E. coli* aber 10, also fast die Hälfte der Gesamtzahl, führten nur in *T. thermophilus* aber nicht in *E. coli* zu einem positiven Phänotyp. Interessanter Weise konnte in den Nukleotidsequenzen von manchen der nur im Wirt *T. thermophilus* positiv getesteten *S. thermophila* Fosmidinserts kein zu bekannten Xylanasegenen orthologes Gen detektiert werden.

Obwohl auch früher schon in Einzelfällen die Klonierung von Genen in Thermophilen berichtet wurde, haben wir mit *T. thermophilus* und den dafür entwickelten Methoden jetzt erstmals einen extrem thermophilen Organismus an der Hand, der als Wirtsorganismus für die Herstellung ganzer Genbanken und für das funktionelle Screening von Genbanken einsetzbar ist. Naturgemäß bietet sich dieses System insbesondere für das Screening

von Genbanken aus DNA der (Meta)Genome von Thermophilen an. Das geschilderte beispielhafte Experiment belegt außerdem, wie durch die Entwicklung und den Einsatz dieses alternativen Wirt/Vektor-Systems für das funktionelle Screening einer Genbank die Detektionsausbeute deutlich gesteigert werden kann.

Die Forschung geht weiter

Teile der hier geschilderten Arbeiten sind im Rahmen des auslaufenden BMBF-geförderten GenoMik-Plus Netzwerks BiotechGenoMik durchgeführt worden, in dem sich seit 2006 ein Cluster von 10 Projekten unter dem Titel „MetaGenoMik“ mit beachtlichem Erfolg mit der Erschließung des Potentials der natürlichen Biodiversität mittels metagenomischer Methoden beschäftigt, z.B. mit der Suche nach neuen Enzymen für biotechnologische Anwendungen oder mit der Suche nach neuen Wirkstoffen für die Hemmung der Bildung von Biofilmen (für weitere Informationen siehe <http://www.genomik.uni-goettingen.de/index.htm>). In einem künftigen Forschungsverbund „ExpresSys“, der im Rahmen der Ausschreibung des BMBF „Anwendungsorientierte Forschung an nicht-pathogenen Mikroorganismen...“ kürzlich positiv begutachtet worden ist, wollen sich einige deutsche Arbeitsgruppen nun speziell mit der Etablierung und Anwendung neuer mikrobieller Wirtsorganismen beschäftigen und so Alternativen zu klassischen Wirten wie *E. coli* verfügbar machen. Ein weiteres Ziel stellt die Entwicklung neuer empfindlicher Enzymassays für funktionelles Screening dar. Unterstützt wird dieses Verbundvorhaben von einigen namhaften Industrieunternehmen. Bedarf für derartige alternativen Expressionswirte besteht nicht nur für die Erhöhung der Detektionsausbeute beim funktionellen Screening von Metagenom-Genbanken (siehe oben), sondern auch für die starke Überexpression von Genen für biotechnologisch relevante Enzyme und letztlich auch für deren kommerzielle Produktion. Der zuletzt genannte Punkt stellt ein nicht zu unterschätzendes Problem für die biotechnologische Anwendbarkeit von neuen Enzymen dar, denn selbst die besten Metagenom-basierten Enzyme mit hervorragenden Eigenschaften werden es nicht auf den Markt schaffen, wenn sie nur in zu geringer Menge oder nur zu hohen Kosten hergestellt werden können.

Originalpublikation

Angelov, A, Mientus, M, Liebl, S, Liebl, W (2009) A two-host fosmid system for functional screening of (meta)genomic libraries from extreme thermophiles. *Sys. Appl. Microbiol.* 32:177-185.

Referenzen

Henne, A *et al.* (2004) The genome sequence of the extreme thermophile *Thermus thermophilus*. *Nat. Biotechnol.* 22:547-553 • Huber, JA *et al.* (2007) Microbial Population Structures in the Deep Marine Biosphere. *Science* 318:97-100 • Liebl, W (2004) Genomics taken to the extreme. *Nat. Biotechnol.* 22:524-525 • Quince, C *et al.* (2008) The rational exploration of microbial diversity. *ISME J.* 2:997-1006 • Steele HL *et al.* (2009) Advances in recovery of novel biocatalysts from metagenomes. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 16:25-37.

Kontakt

Prof. Dr. Wolfgang Liebl

Lehrstuhl für Mikrobiologie, Technische Universität München

E-mail: wliebl@wzw.tum.de

Systembiologie der Harnwegs- und Wundinfektion durch *Pseudomonas aeruginosa*



***Pseudomonas aeruginosa* ist ein erfolgreicher Umweltkeim, aber auch ein bedeutender Krankheitserreger vor allem bei immungeschwächten Patienten in Krankenhäusern. Um die molekularen Strategien für die Infektion von Harnwegen und chronischen Wunden zu bestimmen, wurden die Genomstruktur und die Physiologie einer Vielzahl klinischer Isolate systematisch untersucht. Überraschenderweise ergab sich ein ungewöhnlich breites Repertoire an biochemischen Eigenschaften, Virulenzfaktoren und eine Genomvielfalt, die sehr unterschiedlich kombiniert eine Infektion ermöglichen. Es wurde klar, dass Harnwegs- und Wundeninfektionen durch *P. aeruginosa* komplexe, multifaktorielle Prozesse sind, die einer individuellen Therapie bedürfen.**

Petra Tielen, Michael Hogardt, Max Schobert, Jürgen Heesemann, Dieter Jahn

***Pseudomonas aeruginosa*, ein erfolgreicher Umwelt- und Krankenhauskeim**

Das Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* kommt weit verbreitet in einer Vielzahl terrestrischer und aquatischer Lebensräume vor. Dies ist besonders auf die enorme Anpassungsfähigkeit von *P. aeruginosa* zurückzuführen. *P. aeruginosa* ist extrem anspruchslos bei seiner Nährstoffversorgung, ausgesprochen stressresistent und verfügt über einen vielseitigen Stoffwechsel. Dies ermöglicht diesem Bakterium auch ungewöhnliche Nischen zu erschließen, zu denen auch nährstoffarme Habitate wie Wasserleitungen gehören. Neben vielfältigen Lebensräumen in der Umwelt sind Mensch, Tiere und Pflanzen weitere Habitate für *P. aeruginosa*.

Während das Immunsystem gesunder Menschen in der Regel eine Infektion von *P. aeruginosa* abwehren kann, ist dieses Bakterium in der Lage, schwere Infektionen bei immungeschwächten Personen wie Krebs- oder AIDS-Patienten auszulösen. Aber auch immunsupprimierte Patienten nach Transplantationen, auf Intensivstationen oder Patienten mit der Stoffwechselerkrankung Mukoviszidose (oder Zystische Fibrose, engl. cystic fibrosis) sind besonders infektionsgefährdet. Dabei kann *P. aeruginosa* Infektionen der Lunge, der Augenbindehaut, des Mittelohrs sowie Wund- und Harnwegsinfektionen verursachen.

Natürliche Antibiotikaresistenzen von *P. aeruginosa*

Infektionen mit *P. aeruginosa* sind häufig schwer zu bekämpfen, da dieses Bakterium eine ausgeprägte natürliche Antibiotikaresistenz besitzt, weshalb ein Großteil der derzeit verfügbaren Antibiotika unwirksam ist. Weiterhin ist *P. aeruginosa* in der Lage, besonders bei Antibiotikabehandlung durch genetische Anpassungsmechanismen neue Resistenzen zu entwickeln. So hat in den letzten Jahren die Zahl multiresistenter *P. aeruginosa* Stämme zugenommen.

Zur sogenannten natürlichen Resistenz gehören Effluxpumpen, die bei Kontakt mit Antibiotika aktiviert werden und unspezifisch ein relativ breites Spektrum an Antibiotika aus der Zelle herauspumpen. Hierdurch wird die Konzentration der Antibiotika in der Zelle herabgesetzt und ein Überleben in Gegenwart hoher Antibiotikakonzentrationen außerhalb der Zelle ermöglicht. Eine weitere bedeutsame Strategie von *P. aeruginosa*, sich vor Antibiotika, diversen Stressbedingungen oder dem Immunsystem

des Menschen zu schützen, ist das Wachstum in Form von Biofilmen. Hierbei haften *P. aeruginosa* Zellen an einer Oberfläche, z.B. der eines Katheters, und bilden, eingebettet in einer Schleimschicht, mit anderen Bakterienarten eine zusammengelagerte Bakteriengemeinschaft, den sogenannten Biofilm. Für *P. aeruginosa* konnte eine bis zu 1000-fach erhöhte Antibiotikatoleranz in Biofilmen nachgewiesen werden. Viele, noch weitgehend unbekannte Mechanismen tragen zu dieser drastischen Zunahme der Antibiotika- und Stresstoleranz im Biofilm bei.

Chronische *P. aeruginosa* Infektionen

Während akute Infektionen durch *P. aeruginosa* infolge zahlreicher Virulenzfaktoren einen ernsten Verlauf nehmen können, zeichnen sich chronische Infektionen durch eine Persistenz des Erregers ohne akute lebensbedrohliche Schädigung des Wirtorganismus aus. Biofilme mit erhöhter Antibiotikatoleranz spielen offenbar besonders bei der Etablierung chronischer Infektionen eine wichtige Rolle. Entsprechend setzen chronische *Pseudomonas* Isolate bei der Infektion weniger auf klassische Virulenzfaktoren, wie beispielsweise akut wirkende Zytotoxine, sondern können diese sogar zum Teil völlig verlieren. Dies wurde zuerst bei Patienten mit Mukoviszidose nachgewiesen, die an chronischen Lungeninfektionen durch *P. aeruginosa* leiden. Die Infektionen können sich über Jahrzehnte hinziehen und sind nicht durch Antibiotika therapierbar.

Harnwegs- und Wundinfektionen durch *Pseudomonas aeruginosa*

Während bei Mukoviszidosepatienten die Anpassung von *P. aeruginosa* an eine persistierende Lebensweise in der Lunge bereits eingehend untersucht wurde, ist vergleichsweise wenig über die Strategien und Anpassungen von *P. aeruginosa* bei anderen, zum Teil ebenfalls chronisch verlaufenden Infektionen bekannt. Aus diesem Grund wurden im Rahmen des GenomikPlus-Kompetenznetzwerks „Nosokomiale Erreger“ Strategien und Anpassungen von *P. aeruginosa* im Rahmen von Harnwegs- und Wundinfektionen untersucht.

P. aeruginosa ist der dritthäufigste Verursacher von Harnwegsinfektionen und wird in 12 % aller Fälle nachgewiesen. Noch häufiger (in 35 % aller Fälle) wird dieser Keim bei Infektionen iden-

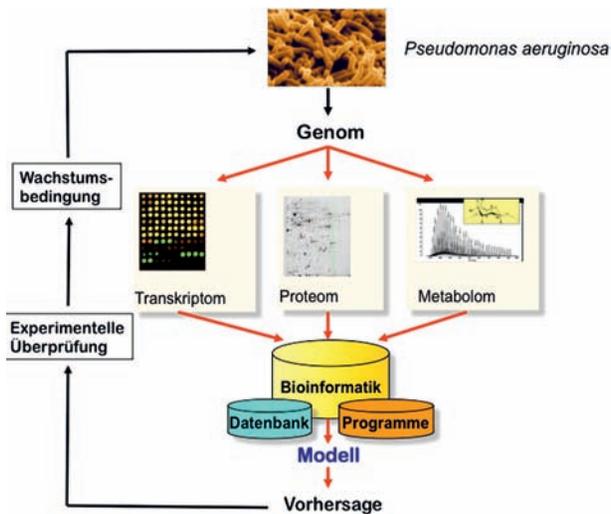


Abb. 1: Systembiologischer Ansatz zur Erforschung der komplexen physiologischen Anpassungsvorgänge von *P. aeruginosa* an verschiedene Infektionshabitats. Die auf verschiedenen Ebenen (Genom, Transkriptom, Proteom, Metabolom) gewonnenen experimentellen Daten werden genutzt, um später bioinformatische Vorhersagen bzw. Modelle der bakteriellen Anpassung auf sich ändernde Umweltbedingungen zu entwickeln. Das Modell erlaubt Vorhersagen, die in weiteren Experimenten überprüft werden und so zur Verfeinerung und Weiterentwicklung des Modells führen.

tifiziert, die mit Harnwegskathetern in Verbindung stehen. Langzeit-Katheterisierung ist bei vielen Krankheitsbildern, wie z. B. der multiplen Sklerose oder der Querschnittlähmung, eine unumgängliche Maßnahme. Hat sich in diesen Fällen erst einmal eine Infektion etabliert, ist die einzige Behandlungsstrategie den Katheter regelmäßig zu wechseln. Als Wegbereiter für Infektionen spielt die Schädigung der natürlichen Haut und Schleimhautbarriere eine Rolle. Dies erklärt, dass Verbrennungspatienten und Patienten mit chronischen Wunden ebenfalls übermäßig häufig mit *P. aeruginosa* infiziert werden. Chronische Wunden werden weiterhin häufig durch Durchblutungsstörungen der Extremitäten verursacht wie sie z.B. bei Diabetes mellitus auftreten. Viele dieser Patienten infizieren sich im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes (nosokomial) mit *P. aeruginosa*, was das Bakterium zu einem gefürchteten Krankenhauskeim mit hoher medizinischer Relevanz macht.

Klassifizierung infektiöser *Pseudomonas aeruginosa* Isolate mittels Genotypisierung

Wir haben 45 *P. aeruginosa* Isolate (von 32 Patienten) aus Harnwegsinfektionen und 217 Wundisolate (von 74 Patienten) untersucht. Dabei konnte sowohl auf klinische Isolate, als auch auf Stämme ambulanter Privatpraxen zurückgegriffen werden. Hier standen zum einen die Verwandtschaftsgrade der Isolate im Focus des Interesses, zum anderen sollte ein Profil ihrer Eigenschaften erstellt werden, wobei die Virulenz, Antibiotika-Resistenzen und generelle Stoffwechselfähigkeiten im Vordergrund standen.

Für die Analyse der verwandtschaftlichen Verhältnisse wurden die Genome ausgewählter Isolate mit einem „Single Nucleotide Polymorphism Chip (SNP-Chip)“ untersucht, der von Prof. Dr. Burkhardt Tümmler und Dr. Lutz Wiehlmann an der Medizinischen Hochschule Hannover entwickelt wurde. Dieser Chip macht es

möglich, ein *P. aeruginosa* Chromosom nach bestimmten Geninseln, Genen und sogar bestimmten Basenaustauschen („Single Nucleotide Polymorphism“) innerhalb von bestimmten Genen zu durchsuchen. Das relativ große Genom von *P. aeruginosa* (> 6 Mb) besteht aus einem sogenannten „Core“ (Kern)-Genom, das bei allen Stämmen vorhanden ist. Individuell für jedes Isolat kommt noch das sogenannte „akzessorische“ Genom hinzu. Dieses besteht aus verschiedenen Genen und Gengruppen auf Geninseln, von denen etliche eine Rolle bei der Virulenz und Resistenz des Bakteriums spielen. Es ist davon auszugehen, dass die Unterschiede in der Genomstruktur einzelner Stämme durch evolutionäre Entwicklung entstanden sind und Rückschlüsse auf verwandtschaftliche Beziehungen zwischen den Isolaten erlauben.

Bei chronischen Lungeninfektionen von CF-Patienten wurden interessanterweise häufig Stämme mit sehr ähnlichem Genommaterial isoliert, was auf eine Dominanz von einigen wenigen Stämmen bei dieser Infektion hindeutet. Bei den Harnwegsisolaten konnten wir ähnliche dominante Gruppen identifizieren. Darüber hinaus konnten aber auch noch weitere Stämme mit völlig anderen Genomstrukturen nachgewiesen werden, was letztlich zu einer sehr heterogenen Gruppe an Isolaten für Harnwegsinfektionen führte. Die Wundenisolate zeigten dagegen eine uneinheitliche Zusammensetzung ohne erkennbare Dominanz einer bestimmten Gruppe an Stämmen.

Physiologische Eigenschaften von *Pseudomonas aeruginosa* Isolaten

Auch die Untersuchungen zu physiologischen Eigenschaften zeigten vergleichbar für Harnwegs- und Wundisolate eine große Varianz zwischen den untersuchten Stämmen. Dabei wurden Antibiotikaresistenzen und die Bildung von Virulenzfaktoren bestimmt. Es konnten sowohl multiresistente Stämme als auch Stämme identifiziert werden, die über keine gesteigerte Antibiotikaresistenz verfügten. Auch die Bildung von Virulenzfaktoren war hinsichtlich der Stärke sehr ungleichmäßig verteilt. Stämme mit einer hohen Virulenz waren ebenso vorhanden wie Stämme, die fast avirulent erschienen. Auch konnte kein Virulenzfaktor ausgemacht werden, der zwingend nötig wäre, um eine Infektion auszulösen. Die Pathogenität von *P. aeruginosa* scheint vielmehr ein multifaktorieller Prozess zu sein. Dabei können etliche Faktoren gegeneinander ausgetauscht werden. Auffällig war allerdings, dass Stämme, die aus chronischen Infektionsstadien isoliert wurden, eher eine verminderte Virulenz aufwiesen. Solche Anpassungseffekte wurden bereits für Isolate von Mukoviszidose-Patienten beschrieben, bei denen die Virulenz der *P. aeruginosa* Stämme über die Zeit deutlich abnahm. Auffällig war weiterhin, dass Isolate von Katheter-assoziierten Harnwegsinfektionen eine gesteigerte Fähigkeit besaßen, Biofilme zu bilden. Da dem Bakterium die Oberfläche von Kathetern als Aufwuchsfläche dient, ist eine gesteigerte Biofilmbildungsfähigkeit ebenfalls als Ausdruck einer Anpassung an die speziellen Infektionsbedingungen zu werten.

Modellsysteme zum Studium von Harnwegsinfektionen

Um die Entstehung einer Infektion und die dafür entscheidenden Faktoren besser verstehen zu lernen, ist es notwendig das Untersuchungssystem den realen Infektionsbedingungen weitgehend

anzunähern. Dabei spielen die Nährstoffzusammensetzung, die Salzkonzentrationen, pH-Werte und die Sauerstoffverfügbarkeit eine ebenso große Rolle wie die Beschaffenheit des Aufwuchsmaterials (z. B. Katheter oder Gewebe) oder der Einfluss des Immunsystems. Tiermodelle sind sehr aufwendig und nicht zu allen Stadien der Untersuchungen sinnvoll. Deshalb müssen Infektionsmodelle fürs Labor entwickelt werden. Diese sollen die Infektionsbedingungen so weit wie möglich widerspiegeln und doch standardisiert betrieben werden können, um reproduzierbare Ergebnisse zu liefern. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen Rückschlüsse auf das reale Geschehen während einer Infektion zulassen und helfen, neue Möglichkeiten der Therapie gegen *P. aeruginosa* zu eröffnen.

Zur Entwicklung eines Harnwegsinfektionsmodells wurde vor allem ein künstliches Urin-Medium etabliert, dessen Zusammensetzung dem durchschnittlichen Urin eines gesunden Erwachsenen angepasst ist. Zudem wurde, in Anlehnung an die Bedingungen von Katheterinfektionen, die Sauerstoffversorgung reduziert und das Wachstum im Biofilm zugrunde gelegt. Vergleichbare Systeme, unter Verwendung von artifiziellem Sputum-Medium, wurden schon vorher für Untersuchungen zu Lungeninfekten etabliert. Diese Systeme sind einfach zu betreiben, erlauben aber trotzdem Einblicke in das generelle Stoffwechselgeschehen. Erste vergleichende Studien zeigten, dass die Befunde denen unter realen Infektionsbedingungen recht nahe kommen.

Auch Vermeidungs- und Therapieansätze, wie Antibiotikabehandlungen können an solchen Systemen nachgestellt werden. Wünschenswert sind darüber hinaus Anzuchtmodelle, die auch den Einfluss des Gewebes und des Immunsystems einbeziehen können. Erste Ansätze, Infektionsmodelle mit humanen Makrophagen und Epithelzelllinien aufzubauen, wurden bereits erfolgreich durchgeführt. Dabei gilt, je mehr Faktoren des Anzuchtmodells den realen Bedingungen während einer Infektion entsprechen, desto eher sind die Erkenntnisse aus dem Labor auf die *in vivo* Situation übertragbar.

Systembiologischer Ansatz

Um die Physiologie (Stoffwechsel, Virulenz, etc.) unter infektionsähnlichen Bedingungen im Detail zu untersuchen, wurde ein systembiologischer Ansatz gewählt. Die Systembiologie hat als Hauptziel, Modelle für biologische Prozesse zu entwickeln, die zuverlässig Vorhersagen über deren Verhalten als Antwort auf veränderte intra- oder extrazelluläre Bedingungen erlauben. Anpassungsreaktionen können auf allen Ebenen des zellulären Informationstransfers geschehen. So ist in der Genomsequenz die Vielfalt der Möglichkeiten die *P. aeruginosa* hat, um sich an eine Umweltbedingung anzupassen, in Form von Genen festgeschrieben. Die Gene werden abhängig vom jeweiligen Umweltreiz abgelesen und in Form einer „messenger“ RNA (mRNA) kopiert. Die mRNA bildet die Matrize, welche die Informationen zur Proteinsynthese überträgt. Die Proteine setzen schließlich als zelluläre Katalysatoren ein Stoffwechselprodukt (Metabolit) zu einem anderen um, um entsprechend auf die veränderte Umwelt zu reagieren. Der gesamte Stoffwechsel ist also abhängig von dem jeweiligen Stimulus der von außen einwirkt. Dementsprechend ist die Anpassungsfähigkeit von *P. aeruginosa* neben den genetischen Möglichkeiten abhängig von der Wahrnehmung der Umweltreize und der darauf ablaufenden Reaktion. Dies ist eine

physiologische Höchstleistung, die einer fein abgestimmten Regulation bedarf. Entsprechend besitzt *P. aeruginosa* eine große Anzahl an Regulatorproteinen. Etwa 9 % der Gene im *P. aeruginosa* Chromosom kodieren für Regulatoren und den zugehörigen Sensorproteinen, die die Umweltreize detektieren.

Heute kann man die Gesamtheit aller Genominformationen, der gebildeten mRNAs, Proteine und Metabolite mit geeigneten Methoden ganzheitlich bestimmen. Dazu wurden DNA-Microarrays zur Transkriptomanalyse, zweidimensionale Gelelektrophorese und anschließende massenspektrometrische Untersuchung zur Proteombestimmung und gaschromatographische Methoden kombiniert mit Massenspektrometrie zur Metaboliten-Identifizierung genutzt (siehe Abbildung 1). Die erhaltenen Daten wurden in speziell dafür entwickelten Datenbanken (www.prodroic.de, www.systemomonas.de) gesammelt und mit geeigneten bioinformatischen Methoden ausgewertet. Ein Hauptfokus liegt dabei bei der Identifizierung von Regulatoren und der Anordnung von regulatorischen Netzwerken. Anhand dieser Erkenntnisse lassen sich mathematische Modelle entwickeln, die es erlauben, regulatorische Prozesse zu modellieren. Übergeordnetes Ziel ist es, das Verhalten eines Bakteriums auf einen bestimmten Umweltreiz zu berechnen und dadurch vorherzusagen.

Ausblick

Die Bestimmung der Genomsequenz verschiedener *P. aeruginosa* Isolate aus Harnwegs- und Wundeninfektionen wird uns das genetische Repertoire dieser Keime zugänglich machen. Aufbauend können in unseren Modellsystemen Transkriptom-, Proteom- und Metabolomanalysen für infektionsrelevante Bedingungen durchgeführt werden. Gewonnene Daten bilden die Grundlage für bioinformatische Modelle, um Prognosen über die biologischen Prozesse zu gewinnen, die eine Infektion ermöglichen. Dabei identifizierte zentrale Schalter oder metabolische Schritte sind dann Ziele neuartiger Therapien. Deutliche Unterschiede für verschiedene Stämme sind hier zu erwarten. Dies verlangt nach individuellen Diagnose- und Therapieansätzen.

Danksagung

Dieses Projekt wird vom BMBF GenoMik-Plus Fkz:0313801H und 0313801G gefördert.

Referenzen

Choi et al. (2007) SYSTOMONAS—an integrated database for systems biology analysis of *Pseudomonas*. *Nucleic Acids Res.* vol. 35 (Database issue) pp. D533-7 • Hoboth et al. (2009) Dynamics of adaptive microevolution of *P. aeruginosa* hypermutators during long-term infection of the cystic fibrosis lung. *J Infect Dis.* 200:118-130.

Kontakt

Dr. Petra Tielen

Technische Universität Braunschweig, Institut für Mikrobiologie

E-Mail: p.tielen@tu-bs.de

Dr. Michael Hogardt

Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie

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

Neues über das Sprachgen FOXP2 – Systemische Phänotypisierung von humanisierten Mäusen in der German Mouse Clinic



Mäuse mit menschlichem FOXP2 geben neue Hinweise zur Sprachentwicklung. Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für evolutionäre Anthropologie Leipzig und der German Mouse Clinic am Helmholtz Zentrum München untersuchten mit Hilfe von humanisierten FOXP2-Mäusen die Unterschiede in der Sprachentwicklung zwischen Mensch und Schimpanse. Dazu wurde in Mäusen das für das menschliche Sprachvermögen essentielle Gen FOXP2 humanisiert. Im Gehirn dieser Mäuse fanden sich Veränderungen, die in engem Zusammenhang mit der Sprachentwicklung stehen können.

Wolfgang Enard, Sabine M. Hölter, Beatrix Naton, Helmut Fuchs, Valérie Gailus-Durner, Svante Pääbo, Martin Hrabé de Angelis

FOXP2 ist ein essentielles Gen für das menschliche Sprachvermögen

Einer der wichtigsten Unterschiede zwischen Mensch und Affe ist wohl das Sprachvermögen mit all seinen Konsequenzen für die soziale und kulturelle Entwicklung. Ein Schlüsselgen in diesem Zusammenhang ist FOXP2, ein Gen, das im Laufe der Evolution nahezu unverändert geblieben ist. Es ist bisher das einzige Gen, das mit der menschlichen Sprachfähigkeit assoziiert ist. Bei Menschen mit einer fehlerhaften Kopie dieses Gens (Bild 1a) ist die zur Lauterzeugung notwendige Feinmotorik gestört, sowie eine Reihe von expressiven und rezeptiven Sprachfähigkeiten. Defizite in anderen kognitiven Eigenschaften sind weit weniger ausgeprägt. Bildgebende Verfahren geben Hinweise dafür, dass die Ursache der Sprachdefizite im Gehirn liegt. Obwohl über 140 Millionen Jahre Evolution zwischen Mäusen und Schimpansen liegen,

unterschieden sie sich nur in einer Aminosäure, während sich in den 6 Mio. Jahren der menschlichen Evolution noch zwei weitere Aminosäuren verändert haben (Bild 1b) (Enard *et al.*, 2002).

Mauslinien als Modelle für menschliche Krankheiten und die Evolution zum modernen Menschen

Das vom FOXP2 Gen kodierte Protein ist ein Transkriptionsfaktor, der viele Aufgaben sowohl während der Entwicklung als auch im adulten Organismus hat. So ist es beispielsweise für die Darm- und Lungenentwicklung essentiell und Mäuse ohne FOXP2 sind nicht lebensfähig. Um die funktionellen Unterschiede zwischen der menschlichen und der Schimpansen-Variante des Proteins zu studieren, wurden unter der Leitung von Wolfgang Enard vom Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie in Leipzig zwei Mausmodelle generiert. Zum einen ein Modell mit einer

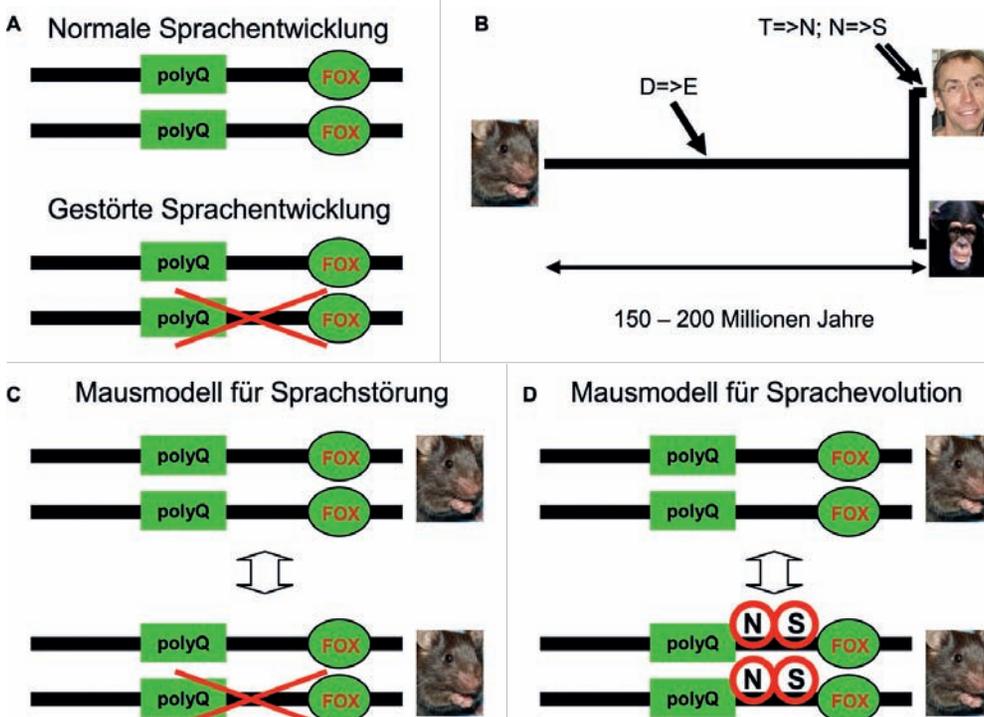


Abb. 1: A: FOXP2 ist für ein normales Sprachvermögen im Menschen notwendig, bei nur einer funktionellen Kopie ist die Sprachentwicklung gestört. B: Das FOXP2-Gen von Nagetieren und Primaten unterscheidet sich nur in einer Aminosäure, während im Laufe der menschlichen Evolution zwei weitere Aminosäuren verändert wurden. C: Mutiert man eine Kopie des FOXP2-Gens im Mausgenom, erzeugt man ein Modell für die neurologischen und Sprach-Störungen, wie man sie von menschlichen Patienten kennt. D: Werden die beiden Aminosäuren ausgetauscht, die den Menschen vom Schimpansen unterscheiden, kann die Rolle von FOXP2 in der menschlichen Evolution studiert werden.

defekten Kopie des Gens, eine knockout Maus (Bild 1c), zum anderen eine humanisierte Maus, in der die beiden Aminosäuren, die Mensch und Affe von einander unterscheiden, dem menschlichen Zustand entsprechen (Bild 1d).

Systemische Analyse von Mausmodellen in der German Mouse Clinic

Wie unterscheiden sich die mutanten Mäuse jeweils von ihren normalen Geschwistern, zeigen die humanisierten Mäuse neurologische Defekte oder verfügen sie über zusätzliche Fähigkeiten? Zeigen die Mäuse mit dem menschlichen Sprachgen möglicherweise ein anderes Kommunikationsverhalten? Um auch subtile Unterschiede in allen morphologischen und physiologischen Aspekten systemisch zu analysieren, wurde in der German Mouse Clinic (GMC) am Helmholtz Zentrum München (Direktor Martin Hrabé de Angelis) eine umfassende Phänotypisierung beider Mauslinien durchgeführt.

Die von NGFN-Plus und Helmholtz Zentrum München geförderte German Mouse Clinic bietet eine systemische (alle Organsysteme umfassende), systematische sowie standardisierte Phänotypisierung von Mausmodellen, die mit unterschiedlichen Methoden erstellt wurden (transgene und knock-out Linien, ENU-Linien, Genetrap-Linien). Die phänotypische Analyse wird von Experten aus verschiedenen Institutionen (Universitäten Bonn und Heidelberg, Ludwig-Maximilian-Universität, Technische Universität München und Helmholtz Zentrum München) an einem Ort durchgeführt, wobei Labor- und Tierhaltungsräume in einem Gebäude integriert wurden. Wissenschaftler aus allen relevanten Gebieten der Physiologie, Genetik und Pathologie untersuchen an einer Mauslinie mehr als 320 Parameter. Dazu werden die mutanten Mäuse mit ihren normalen Wurfgeschwistern verglichen. Beginnend mit einer morphologischen Charakterisierung werden die Tiere nacheinander in den Modulen Verhalten, Neurologie, Auge und Schmerzempfindung auf sensorische und Verhaltensauffälligkeiten getestet. In den Modulen für Klinische Chemie, Hämatologie, Immunologie, Allergologie und Steroidstoffwechsel wird untersucht, ob sich im Blut beispielsweise Hinweise auf Stoffwechselstörungen, Leber- oder Nierenerkrankungen oder Immundefizite finden lassen. Dann werden die Tiere einem Screening des Herz-Kreislaufsystems, der Lungenfunktion und dem Energiestoffwechsel unterzogen. Dazu werden Blutdruck, Puls, Spontanatemmuster, Futterkonsum, Sauerstoff- und Kohlendioxidverbrauch gemessen. Mit Hilfe einer Röntgen- und DEXA-Analyse können Fehlbildungen des Skelettsystems und Abweichungen in der Knochendichte visualisiert werden. Anschließend werden Organe für Genexpressionsstudien genommen und die Tiere in der Pathologie makroskopisch und histologisch auf Organveränderungen untersucht. Der Untersuchungsablauf ist für ein primäres Screening standardisiert, kann aber dank des modularen Aufbaus durch zusätzliche Tests an weiteren Tieren erweitert werden. Im Primärscreen decken diese Tests das gesamte Spektrum einer Diagnoseklinik ab (Gailus-Durner *et al.*, 2005).

Das "humanisierte" FOXP2 Gen verleiht Mäusen neue Eigenschaften

Was ergab das systemische Screening der beiden Mausmodelle? Die "humanisierten" Mäuse unterscheiden sich nur in ihrem Erkundungsverhalten von den "normalen" Mäusen, während alle

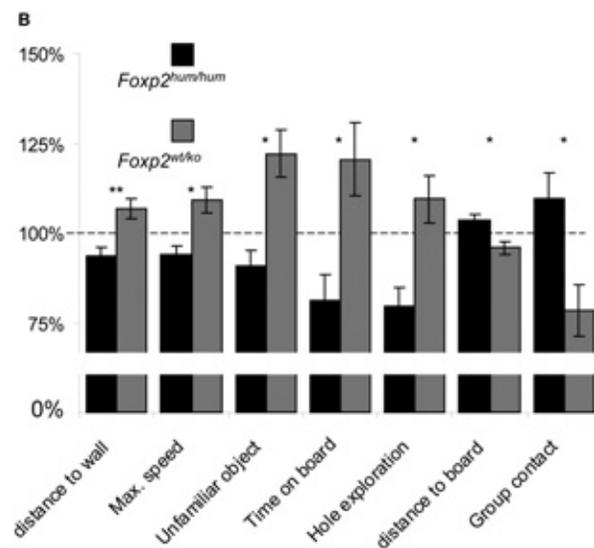
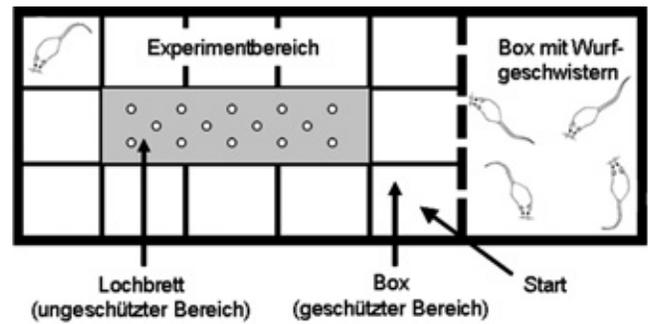


Abb. 2: A: Schemazeichnung des 'modified Hole Board' Versuchsbaus. Mäuse werden einzeln in den linken, für sie unbekanntem Raum gesetzt, während ihre Wurfgeschwister in einem durch eine Lochplatte abgetrennten Kompartiment sitzen. B: Die per Videoaufnahme erhobenen Verhaltensparameter sind dargestellt, die sich signifikant zwischen Mäusen mit humanisiertem FOXP2 und Mäusen mit einer defekten FOXP2 Kopie unterscheiden. Parameter wie der Abstand zur Wand, die Anzahl der untersuchten Löcher, die Zeit in der Mitte der Plattform deuten auf entgegengesetzte Effekte in der Erkundung einer neuen Umgebung hin. Die Werte (+/- Fehler des Mittelwerts) sind relativ zu den Werten der jeweiligen normalen Mausgeschwister gesetzt.

anderen Parameter unverändert waren. Im Gegensatz dazu zeigten die knockout Mäuse in vielen Modulen Abweichungen. Mäuse mit nur einer funktionellen Kopie von FOXP2 hören und lernen schlechter als ihre unveränderten Geschwister, weisen mehr Fett und weniger Muskulatur auf, und konsumieren mehr Energie. Außerdem haben sie veränderte Blutparameter. Schaut man sich die im Erkundungsverhalten veränderten Parameter in den beiden Mauslinien genauer an, so zeigt sich ein interessantes Muster: während die humanisierten Mäuse im Vergleich zu ihren „normalen“ Geschwistern ihre Umgebung eher vorsichtig erkunden, zeigen die knockout-Mäuse das entgegengesetzte Verhalten (Bild 2). Die Ergebnisse dieses systematischen Screenings erlauben mehrere Schlussfolgerungen: Erstens ist das humanisierte FOXP2 in der Maus funktionell, zweitens betrifft es vor allem das Gehirn und drittens hat es Konsequenzen entgegengesetzt zu denen, die beim Menschen zu Defiziten in der Sprachentwicklung führen.

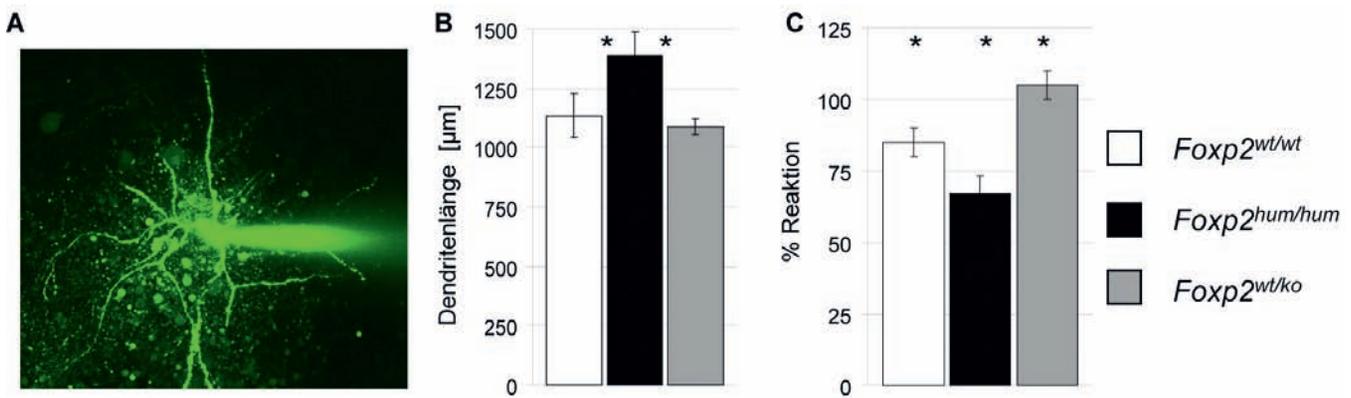


Abb. 3: A: Ein „medium spiny neuron“, welches elektrophysiologisch untersucht wurde. B: Dendriten Messungen von „medium spiny neurons“ mittels Golgi Färbung zeigt längere Dendriten in Mäusen mit humanisiertem FOXP2. C: Nach starker Stimulation eines "medium spiny neurons" zeigt dieses eine reduzierte Reaktion. Diese als „Long term depression“ bezeichnete Form der synaptischen Plastizität ist in Mäusen gestört, die nur ein funktionelles FOXP2 haben (Groszer et al., 2008) und in Mäusen mit humanisiertem FOXP2 verstärkt. Die Abbildung zeigt die gemessenen Werte (+/- Standardfehler) 15 Minuten nach der starken Stimulation.

Die synaptische Plastizität der Neurone im Striatum ist erhöht

Weitere Untersuchungen in Leipzig und an der Charite in Berlin konnten diese Vermutungen bestätigen und spezifizieren (Abb. 3). So war die Konzentration des Neurotransmitters Dopamin in den knockout Mäusen etwas höher und in den humanisierten Mäusen etwas niedriger als in normalen Mäusen. Die Neurone im Gehirn, die besonders viel dopaminerge Synapsen haben und gleichzeitig viel FOXP2 exprimieren – sogenannte „medium spiny neurons“ im Striatum (Abb. 3A) – hatten längere Neuriten (Abb. 3B) und zeigten subtile Änderungen in ihrer Genexpression. Außerdem führte die humanisierte Version von FOXP2 zu einer verstärkten synaptischen Plastizität dieser Neurone – eine neurophysiologische Reaktion von Nervenzellen, die für Lernen und Gedächtnisbildung wichtig ist. Weitere Studien hatten gezeigt, dass diese synaptische Plastizität stark geschwächt ist, wenn Mäuse nur eine funktionelle Kopie von FOXP2 tragen (Abb. 3C). Möglicherweise sind es also Änderungen in diesen neuronalen Schaltkreisen des Striatums, die bei Menschen mit nur einer funktionellen Kopie von FOXP2 zu Sprachdefiziten führen und während der menschlichen Evolution etwas modifiziert wurden, um das Sprechenlernen zu erleichtern. Auch bei Singvögeln haben diese neuronalen Schaltkreise eine zentrale Funktion für das vokale Lernen, wird die FOXP2-Konzentration durch komplementäre RNA (sogenannte RNA-Interferenz) in den "medium spiny neurons" von Vögeln erniedrigt, ist das vokale Lernen beeinträchtigt (Haessler et al., 2007).

FOXP2 beeinflusst die Vokalisierung

Interessanterweise hatten die Ultraschalllaute der Mäuse mit humanisiertem FOXP2 eine leicht niedrigere Tonhöhe. Allerdings geht man davon aus, dass diese Laute keine gelernte Komponente haben, so dass weitere Untersuchungen klären müssen, ob die neurologischen Änderungen mit den Änderungen in der Vokalisierung der Mäuse verbunden sind.

Die Studie ist eine der ersten, die menschliche Evolution mit Hilfe von Mausmodellen untersucht. Auch wenn sicherlich noch viele Fragen offen sind, macht sie doch Hoffnung, dass man auf

diese Weise die Evolution des Menschen im Allgemeinen und die von menschlicher Sprachfähigkeit im Besonderen in Zukunft besser verstehen wird.

Referenzen

- Enard, W et al. (2002) Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language. *Nature* 418, 869–872. doi:10.1038/nature01025 • Enard, W et al. (2009) A humanized version of FOXP2 affects cortico-basal ganglia circuits in mice. *Cell*. 137(5): 961-71. doi:10.1016/j.cell.2009.03.041 • Groszer, M et al. (2008) Impaired synaptic plasticity and motor learning in mice with a point mutation implicated in human speech deficits. *Curr. Biol.* 18, 354–362. doi:10.1016/j.cub.2008.01.060 • Haessler, S et al. (2007) Incomplete and inaccurate vocal imitation after knockdown of FOXP2 in songbird basal ganglia nucleus Area X. *PLoS Biol.* 5(12), e321. doi: 10.1371/journal.pbio.0050321 • Gailus-Durner, V et al. (2005) Introducing the German Mouse Clinic: open access platform for standardized phenotyping. *Nat. Methods.* 2(6):403-4.

Gefördert wurde durch das BMBF (NGFN-Plus, NGFN2), die Europäische Gemeinschaft (EUMODIC) und die Max-Planck Gesellschaft.

Kontakt

Martin Hrabé de Angelis
Deutsche Mauslinik – German Mouse Clinic GMC
Institut für Experimentelle Genetik am Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
E-mail: hrabe@helmholtz-muenchen.de

Wolfgang Enard
Abteilung für Evolutionäre Genetik am Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie Leipzig
E-mail: enard@eva.mpg.de

Leichte Kette mit schweren Folgen

Der Zebrafish als Modell genetischer Herzschwäche



Herzmuskelschwäche ist eine der häufigsten Herzerkrankungen, die oft auch junge Patienten betrifft. Durch die Einschränkung der Herzkraft sind die Patienten wesentlich in ihrer Leistungsfähigkeit und ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt, ihre Prognose ist schlecht und eine Herztransplantation oftmals die letzte Therapieoption. Eine genetische Ursache von Herzmuskelschwäche kann bei einem Großteil der Fälle von dilativer bzw. hypertrophischer Kardiomyopathie nachgewiesen werden. Die molekularen Mechanismen, welche von der Genmutation zu einer Einschränkung der Herzkraft führen, sind bislang jedoch nur unzureichend verstanden. In dieser Arbeit haben wir den Zebrafish als genetisches Modell für vererbare Herzmuskelschwäche untersucht. Mit Hilfe der Zebrafish-Mutante "lazy susan" konnten wir zeigen, dass die kardiale Myosin-Leichte-Kette-1 essentiell für die Funktion von Kardiomyozyten (Herzmuskelzellen) ist und die Veränderung einer einzigen Aminosäure – Serin 195 – in diesem Protein zu gravierenden Einschränkungen der Herzkraft führt. Dieser molekulare Mechanismus war bisher völlig unbekannt und wird möglicherweise zu neuen Therapieansätzen für Kardiomyopathie-Patienten führen.

Benjamin Meder, Hugo A. Katus, Wolfgang Rottbauer

Einleitung

Obwohl Mutationen der kardialen essentiellen Myosin-Leichten-Kette (*Essential Myosin Light Chain, MLC*) seit längerem als eine der Ursachen für die Entstehung einer hypertrophischen Kardiomyopathie (HCM) bekannt sind, sind die molekularen Mechanismen und Funktionen dieses Proteins bislang nur unzureichend verstanden. *In vitro* Studien konnten zeigen, dass sowohl essentielle als auch regulatorische Myosin-Leicht-Ketten über sogenannte „EF-hand“ Domänen verfügen und damit möglicherweise durch Kalzium-Signale beeinflusst werden. Weiterhin konnte an der regulatorischen MLC eine Serin-Phosphorylierungsstelle an Aminosäureposition 19 nachgewiesen werden, welche durch eine spezifische kardiale Proteinkinase (Myosin-Leicht-Ketten-Kinase) phosphoryliert werden kann und dadurch die MLC Proteinkonformation verändert. Hierdurch kommt es zu einer Veränderung der Kontraktilität von Kardiomyozyten. Obwohl die essentielle MLC ebenfalls über zwei potentielle Phosphorylierungsstellen (Threonin 64 and Serin 195) verfügt, ist die funktionelle Bedeutung dieser Stellen nicht untersucht.

Über die *in vivo* Funktion der essentiellen MLC ist bisher nur wenig bekannt. Dies liegt vor allem daran, dass Säugetiere über eine ventrikuläre und eine atriale Isoform verfügen, die sich im Bedarfsfall gegenseitig kompensieren können. Der Phänotyp entsprechender Knock-out Mäuse ist dadurch wahrscheinlich maskiert, wohingegen ein kompletter Knock-out beider Formen frühembryonal letal ist¹. Im Gegensatz hierzu verfügt der Zebrafish nur über eine kardiale essentielle MLC und eignet sich daher besonders für funktionelle Studien dieses Proteins *in vivo*². Das Zebrafishmodell bietet aber noch andere, einzigartige Vorteile: Zebrafische entwickeln sich extrauterin, sind transparent und können sich in den ersten 7 Tagen unabhängig von ihrer Herzfunktion entwickeln, da Sauerstoff *per diffusionem* in sämtliche Zellen gelangt. Ein weiterer Vorteil des Zebrafishmodells ist die einfache genetische Manipulierbarkeit^{3,4}. Für die Identifikation neuer Krankheitsgene für Kardiomyopathien können unterschiedliche genetische Strategien gewählt werden. In sogenannten „forward“ Mutagenese-Screens werden mittels Chemikalien (z.B. Ethylnitrosourea, ENU) Punktmutationen im Zebrafishge-

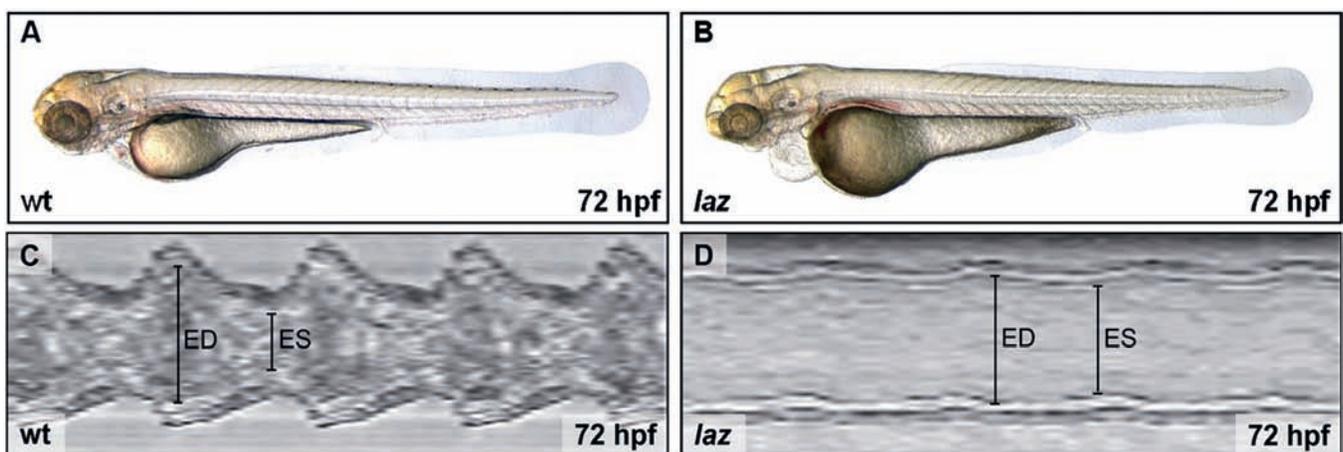


Abb. 1: Lazy Susan Zebrafische entwickeln eine schwere Kardiomyopathie. Homozygot mutante *lazy susan* (*laz*) Zebrafischembryos zeigen eine verminderte kardiale Kontraktilität, fehlende Blutzirkulation und entwickeln ein Perikardödem, wohingegen die Entwicklung anderer Organe regelrecht verläuft. Seitenansicht eines 72 Stunden alten wild-typ (A) und *laz* (B) Zebrafischembryos. (C-D) Aufzeichnung der Ventrikeldiameter über die Zeit. Im Gegensatz zu wild-typ (C) Zebrafischen ist in *laz* (D) das Verhältnis von enddiastolischem (ED) zu endsystolischem (ES) Ventrikeldiameter deutlich vermindert. (aus Meder et al., 2009).

nom erzeugt. Durch anschließende gezielte Verpaarungsexperimente kann man für die entstandene aber unbekannt Mutation homozygote Nachkommen erzeugen. Falls die unbekannt Mutation bei diesen Nachkommen eine Herzerkrankung auslöst, werden die entsprechenden Zebrafische weiter verpaart und der Gendefekt durch Kopplungsanalyse identifiziert.

Lazy Susan – Eine Zebrafischmutante mit schwerer Kardiomyopathie

Im Rahmen eines ENU Mutagenese-Screen konnte die Zebrafischmutante "lazy susan" (Abkürzung: *laz*) isoliert werden. *Laz* mutante Zebrafischembryonen zeigen bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt ihrer Entwicklung eine deutlich eingeschränkte Herzkraft (Kontraktilität) von Vorhof (Atrium) und Hauptkammer (Ventrikel) (Abb. 1). Durch die stark eingeschränkte Herzkraft kommt es im Verlauf der Entwicklung zu einem zunehmenden Herzbeutelerguss und Blutstau vor dem Herzen. Die übrigen Organe sind von der *laz* Mutation nicht betroffen und entwickeln sich normal.

Die Lazy Susan Kardiomyopathie wird durch eine Mutation der kardialen MLC-1 verursacht

In diesem, durch das Herz-Kreislauf-Netzwerk im NGFN-Plus geförderten Projekt, konnte durch positionelle Klonierung als Ursache des *laz* Phänotyps eine Punktmutation TAC \rightarrow TAA an cDNA Position 558 von *cmLC-1* identifiziert werden, welche zu einem vorzeitigen Abbruch der Proteintranslation an Aminosäureposition 186 der kardialen Myosin-Leicht-Kette-1 führt⁵. Hierdurch kommt es zu einem Verlust von 11 Aminosäuren im carboxy-terminalen Bereich von *cMLC-1*. Mittels *in-situ* Hybridisie-

rung und Western-Blot konnte nachgewiesen werden, dass die mutante *laz* mRNA und *laz* mutantes Protein stabil exprimiert werden.

Um die Ursache für die Entwicklung der schweren Herzinsuffizienz in *laz* zu identifizieren, führten wir strukturelle, ultrastrukturelle und funktionelle Untersuchungen durch. Um zu untersuchen, ob der *laz* Phänotyp durch einen kompletten Funktionsverlust von *cMLC-1* entsteht, wurde diese mittels Morpholino-modifizierten Antisense-Oligonucleotiden (MO-*cmLC-1*) ausgeschaltet. Es zeigte sich, dass durch den kompletten Funktionsverlust von *cMLC-1* die Ausreifung von Sarkomeren, den kontraktile Einheiten von Kardiomyozyten, komplett gestört wird (Abb. 2). Im Gegensatz hierzu zeigen *laz* Mutante normal ausgebildete Sarkomere.

Da die verminderte Kontraktilität von *laz* also nicht durch eine Störung der Ultrastruktur der Sarkomere zu erklären ist, untersuchten wir als nächstes die Funktion einzelner Aminosäuren, welche in der mutanten *cMLC-1* fehlen. Wie in Abbildung 2 D (rechts) zu sehen ist, ist der carboxy-terminale Bereich von *cMLC-1* in unterschiedlichen Spezies (Frosch, Huhn, Maus, Mensch und Zebrafisch) hoch konserviert. Interessanterweise kommt es in *laz* mutantem *cMLC-1* (z*cMLC-1*^{*laz*}) auch zu einem Verlust der potentiellen Phosphorylierungsstelle Serin 195. Daher generierten wir unterschiedliche Versionen von *cMLC-1*: Durch Austausch von Serin 195 durch Asparaginsäure (*cMLC-1*^{S195D}) entstand eine Form, welche ein phosphoryliertes Serin imitiert (sogenannte phosphomimetische Form), durch Austausch von Serin 195 durch Alanin (*cMLC-1*^{S195A}) entstand eine Phosphorylierungs-defiziente Form. Um diese Formen auf ihre funktionellen Eigenschaften zu untersuchen, wurden sie in ein spezielles Plasmid kloniert und in homozygot mutante *laz* Zebrafischembryonen im 1-Zellstadium

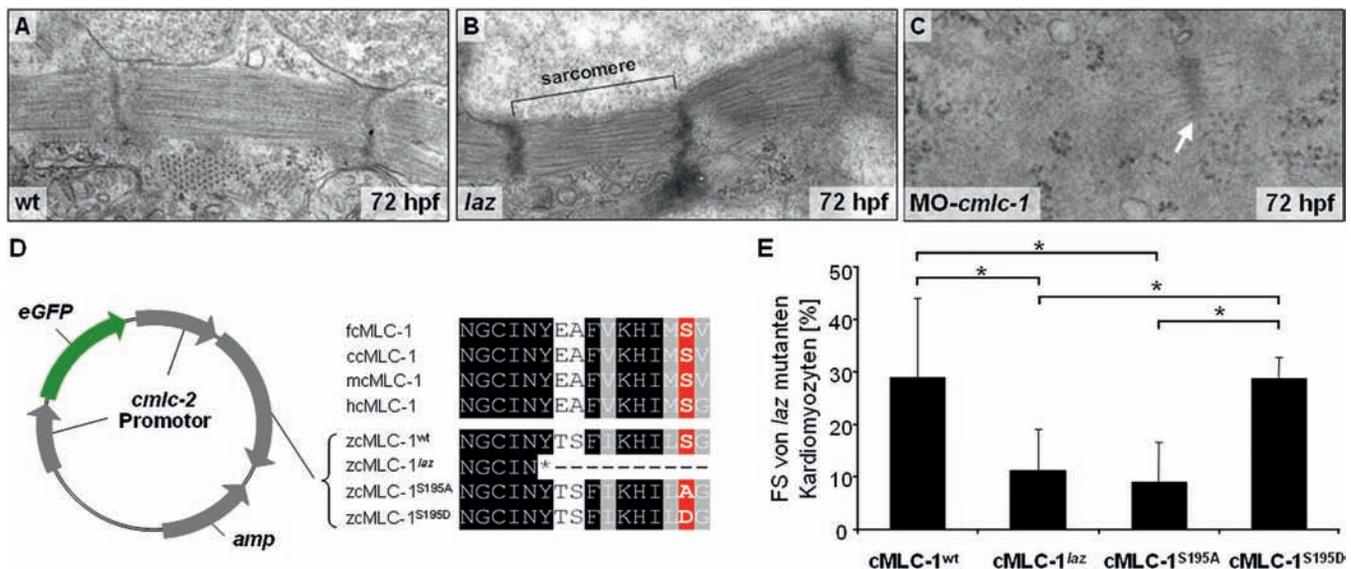


Abb. 2: Serin 195 ist essentiell für die Kontraktilität von Kardiomyozyten *in vivo*. Ultrastrukturelle Untersuchungen zeigen, dass ein kompletter Morpholino knock-down von *cMLC-1* (C) zu einer Störung der Sarkomergenese führt (Pfeil zeigt auf rudimentären Z-body), wohingegen die *laz* Mutation keine Störung der Sarkomergenese bewirkt (B) und *laz* Mutanten damit ultrastrukturell mit Wildtypen vergleichbar sind (A). Ein Vergleich der carboxy-terminalen Aminosäuren von *cMLC-1* in verschiedenen Spezies (Frosch, Huhn, Maus, Mensch und Zebrafisch) zeigt eine hohe Konservierung und das Vorhandensein einer potentiellen Serin-Phosphorylierungsstelle an Position 195 (rot). Eine Injektion von unterschiedlichen *cmLC-1* Varianten (D und E) zeigt, dass die Phosphorylierungsstelle Serin 195 für die Aufrechterhaltung der kardialen Kontraktilität essentiell ist (E), da nur mit phosphomimetischen Konstrukten (Serin durch Asparaginsäure, *cMLC-1*^{S195D}) eine Wiederherstellung der Kontraktilität von *laz* mutanten Kardiomyozyten möglich ist, nicht jedoch mit einer Phosphorylierungs-defizienten Form (Substitution von Serin 195 durch Alanin, *cMLC-1*^{S195A}); (aus Meder et al., 2009).

injiziert. Im sich entwickelnden Zebrafischembryo konnten nun durch das im Plasmid enthaltene Reporterprotein GFP Kardiomyozyten mit Expression der verschiedenen cMLC-1 Formen *in vivo* analysiert werden. Es zeigte sich, dass nur die wild-typ Form (cMLC-1^{wt}) und die phosphomimetische Form (cMLC-1^{S195D}) in der Lage sind, die Kontraktilität von *laz* Kardiomyozyten zu verbessern. Die Phosphorylierungs-defiziente Form (cMLC-1^{S195A}) war nicht in der Lage, die Kontraktilität zu erhöhen. In diesen Ergebnissen zeigte sich somit eine besondere Bedeutung der Phosphorylierungsstelle Serin 195 in cMLC-1.

Ausblick

Die Zebrafisch-Mutante „*lazy susan*“ bietet erstmalig Einblick in einen neuen, cMLC-1-abhängigen Mechanismus, der für die Aufrechterhaltung der Kontraktilität von Kardiomyozyten *in vivo* essentiell ist. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wäre es vorstellbar, durch medikamentöse Beeinflussung der Serin 195 Phosphorylierungsstelle eine Verbesserung der Herzleistung zu erreichen.

Referenzen

1. Hernandez, OM et al. (2007) Myosin essential light chain in health and disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292:H1643-54. doi:10.1152/ajp-heart.00931.2006
2. Rottbauer, W et al. (2006) Cardiac myosin light chain-2: a novel essential component of thick-myofibril assembly and contractility of the heart. *Circ Res.* 2006; 99:323-31. doi: 10.1161/01.RES.0000234807.16034.fe
3. Bendig, G et al. (2006) Integrin-linked kinase, a novel component of the cardiac mechanical stretch sensor, controls contractility in the zebrafish heart. *Genes Dev.* 2006; 20:2361-72. doi: 10.1101/gad.1448306
4. Hassel, D et al. (2008) Deficient zebrafish ether-a-go-go-related gene channel gating causes short-QT syndrome in zebrafish *reggae* mutants. *Circulation.* 2008; 117:866-75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.752220
5. Meder, B et al. (2009). A single serine in the carboxyl terminus of cardiac essential myosin light chain-1 controls cardiomyocyte contractility *in vivo*. *Circ Res.* 2009; 104:650-659.

Kontakt

Dr. med. Benjamin Meder, Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Rottbauer
Abteilung Innere Medizin III, Universitätsklinikum Heidelberg
E-Mail: benjamin.meder@med.uni-heidelberg.de
E-Mail: wolfgang.rottbauer@med.uni-heidelberg.de

OpenSource-Lösung für die quantitative Genomanalyse

ddCt: Ein Softwarepaket zur relativen Quantifizierung des Expressionslevels von Genen anhand von RT-qPCR Daten



Nationales Genomforschungsnetz

Rudolf Biczok, Markus Ruschhaupt, Stefan Wiemann und Jitao David Zhang

Die Real-Time quantitative Polymerase-Kettenreaktionen (kurz: RT-qPCR) ermöglicht im Gegensatz zur einfachen PCR neben der Vervielfältigung von Nukleinsäuren auch die quantitative Bestimmung der Genexpressionen. Häufig wird dieses Verfahren dazu verwendet, um festzustellen, ob und in wie fern Gene z.B. in Krebszellen unterschiedlich reguliert werden. Dies wird ermöglicht, indem Fluoreszenz-Messungen direkt während eines jeden Vervielfältigungszyklus durchgeführt werden. Die daraus resultierenden Ct-Werte (Cycle Threshold) dienen anschließend als Input für verschiedene Algorithmen, welche eine Quantifizierung des Expressionslevels der untersuchten Gene durchführen. Am häufigsten werden diese Berechnungen mit Hilfe einer Standardkurve oder nach der $\Delta\Delta Ct$ -Methode[1] durchgeführt, wobei letztere Methode zwar wesentlich zeitsparender aber schwieriger zu realisieren ist. Bislang wurde die Quantifizierung des Expressionslevels mit Hilfe der $\Delta\Delta Ct$ -Methode häufig mittels Tabellenkalkulationen oder kleineren Skripten durchgeführt, da sich die Anschaffung kommerzieller Anwendungen in den meisten Fällen nicht lohnt. Eine visuelle Darstellung der Ergebnisse ist daher meist nicht gegeben. Um diese Lücke zu schließen, entwickelten wir am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg im Rahmen des NGFN Verbundes IG-Cellular Systems Genomics das Softwarepa-

ket ddCt. ddCt ist das erste freie Softwarepaket, welches zahlreiche Funktionen zur Qualifizierung und Visualisierung von RT-qPCR Daten bereitstellt.

R und Bioconductor als Rückgrat für biologisch-statistische Auswertungen

Die ddCt-Software wurde als R-Paket im Rahmen der Bioconductor-Community[2] entwickelt. Die Programmiersprache R wird von vielen Statistikern und Biologen verwendet, um Informationen aller Art statistisch auszuwerten und die Ergebnisse mittels Grafiken und Schaubildern zu visualisieren. R zeichnet sich dabei vor allem durch seine leichte Erweiterbarkeit mit neuen Algorithmen und durch eine Vielzahl an Visualisierungsmöglichkeiten aus, was die Akzeptanz von R zunehmend steigert. Die Community hinter R ist dabei mittlerweile auf eine Größe angewachsen, dass sich aus ihr eine eigenständige Gemeinschaft namens Bioconductor gebildet hat, die sich speziell mit Themen der Analyse und Visualisierung von Daten aus der Genomforschung beschäftigt. Die Auswertung von Datensätzen aus Microarrays, Zellbasierten-Assays und jüngst auch Next-Generation Sequenzierung sind einige der vielen Themen für die sich die Bioconductor-Community mit Erfolg einsetzt. Dieser Erfolg ist nicht zuletzt mit dem open-source Charakter der R-Pakete verknüpft, die frei zugänglich und von jedermann genutzt und erweitert werden können. Erweiterungspakete, die in die Bioconductor Gemeinschaft aufgenommen werden sollen, müssen jedoch spezielle Richtlinien einhalten, um den Anwendern, meist Biologen und Mediziner, später den Umgang mit dem Paketen zu erleichtern und um einheitliche Standards zu gewährleisten. So muss z.B. jedes Paket über eine so genannte Vignette verfügen, die sowohl eine Dokumentation als auch ein ausführbares Beispieldokument enthält. Dadurch wird den Forschern eine umfassende und kontextbezogene Einführung in das jeweilige Paket geboten. Das Softwarepaket ddCt ist eine solche Erweiterung, die einen Begutachtungsprozess durchlaufen hat und anschließend in Bioconductor aufgenommen wurde.

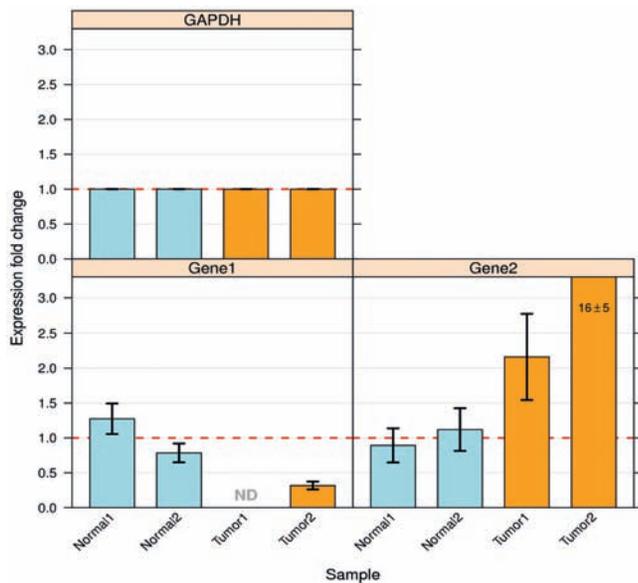


Abb. 1: Grafische Darstellung der Expressionsveränderungen zwischen zwei verschiedenen Testgruppen. Die blau markierten Balken mit der Aufschrift „Normal1“ und „Normal2“ stehen stellvertretend für Proben aus gesundem Gewebe, während die gelben Balken „Tumor1“ und „Tumor2“ Proben aus erkrankten Geweben widerspiegeln. Man erkennt sofort, dass das Gen „Gene2“ in beiden Tumorproben hoch exprimiert wird, während die Expression des Gens „Gene1“ dort vergleichsweise niedrig reguliert ist. Bei Genen, für die keine Expression nachgewiesen wurde, kann dies mit einem ND (Undetermined / Not Detectable) verdeutlicht werden, wie es für das „Gene1“ mit Probe „Tumor1“ gezeigt ist. Das Gen „GAPDH“ ist als Referenz-Gen festgelegt und dient zur Normalisierung. Die Grafik wurde mithilfe der in Listing 1 abgebildeten R-Befehle erstellt.

ddCt für $\Delta\Delta\text{Ct}$ Berechnungen

Das ddCt-Paket ermöglicht die automatische Quantifizierung der Genexpression mit Hilfe des $\Delta\Delta\text{Ct}$ -Algorithmus. Als Input dienen die von TaqMan-Sonden stammenden Daten. Dabei wird bei der Berechnung stets mindestens ein Referenz-Gen (in den meisten Fällen ein konstitutiv exprimiertes Gen wie GAPDH oder COPB2) mitgeführt, welches in allen Proben gleichermaßen exprimiert sein sollte und somit als gemeinsame Basis für die Quantifizierung genutzt werden kann. Zudem müssen eine oder mehrere Referenz-Proben angegeben werden, die mit den Test-Proben verglichen werden können. Das Ergebnis der Berechnung ist ein in R gekapseltes Objekt, welches als Text-, CSV- oder HTML-Datei ausgegeben und mit Hilfe zahlreicher weiterer zur Verfügung stehender Funktionen visualisiert werden kann. So ist es beispielsweise möglich das gewonnene R-Objekt als gitterbasiertes Säulendiagramm (siehe Abbildung 1) anzuzeigen oder es in einer Vielzahl anderer Formate abzuspeichern (z.B. PNG, JPEG oder PDF). Diese Funktionalität hat sich bereits in mehreren Projekten des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) bewährt, die insbesondere im Verbund IG-Cellular Systems Genomics durchgeführt werden. Beispielsweise konnte Dr. Ulrich Tschulena mit Hilfe von ddCt das Expressionslevel von Genen bestimmen, die bei der Apoptose und der Regulation des Zellzyklus eine Rolle spielen[3]. Die Forschergruppe nutzte in diesem Zusammenhang vor allem auch die Visualisierungsmöglichkeiten der Software, um die entsprechenden Schaubilder zu den Expressionslevels zu generieren. Auch wurde in Projekten von Dr. Özgür Sahin auf das ddCt-Paket zurück-

Listing 1

```
> library("ddCt")
> sdmframe <- SDMFrame(c("ex1.csv", "ex2.csv"))
> result <- ddCtExpression(sdmframe,
  calibrationSample=c("Normal1", "Normal2"),
  housekeepingGenes=c("GAPDH"))
> errBarchart(result)
```

Listing 1: Auflistung aller R-Aufrufe[5], die für die Erzeugung des in Abbildung 1 dargestellten Diagramms notwendig waren. Die Rohdaten in „ex1.csv“ und „ex2.csv“ werden mit dem Aufruf von „SDMFrame“ eingelesen. „ddCtExpression“ führt den $\Delta\Delta\text{Ct}$ -Algorithmus mit den in „sdmframe“ gespeicherten Ct-Werten aus und speichert das Ergebnis der RT-qPCR-Berechnung in dem R-Objekt „result“. Daraus wird dann mithilfe des Aufrufes „errBarchart“ das Säulendiagramm erzeugt.

gegriffen, um das Muster von microRNA-Expression in verschiedenen Gastrointestinalen Stromatumor Typen (GIST) zu identifizieren[4]. Darüber hinaus verfügt ddCt aber auch über die Möglichkeit die Berechnung samt Grafikausgabe automatisch ablaufen zu lassen, wodurch auch große Datensätze automatisiert ausgewertet werden können. Dabei hat der Anwender die Wahl zwischen einem Kommandozeilen-basierten R-Skript oder mehreren ausführbaren Vignetten [5]. Schon wenige Befehle (siehe Listing 1) ermöglichen so einen Vergleich der Expressionslevels mehrerer Proben sowie eine visuelle Darstellung der Ergebnisse wie in Abbildung 1. Neben diesen zahlreichen Funktionen steht dem Benutzer eine detaillierte Dokumentation und eine Schritt-für-Schritt Anleitung zur Verfügung, die eine schnelle und einfache Anwendung erleichtert. Das R-Paket steht unter folgendem link als open source zum Download bereit: www.bioconductor.org/packages/devel/bioc/html/ddCt.html

Danksagung

Die Entwicklung des ddCt Paketes wurde vom BMBF im Rahmen des Programms der Medizinischen Genomforschung (NGFN) im Verbund IG-Cellular Systems Genomics (01GS0864) gefördert.

Referenzen

- [1] Kenneth J. Livak and Thomas D. Schmittgen. *Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $[\Delta\Delta\text{Ct}]$ Method*. *Methods*, 25(4):402 – 408, 2001 [2] Bioconductor-Community for the analysis and comprehension of genomic data. Link: www.bioconductor.org [3] Jitao David Zhang et al. *qPCR identification of genes involved in apoptosis and cell cycle regulation*. *BIOCHEMICA* No 2/2009. Link: www.bionity.com/articles/e/101945/ [4] Florian Haller et al. *Localisation- and mutation-dependent microRNA (miRNA) expression signatures in gastrointestinal stromal tumours (GISTs), with a cluster of coexpressed miRNAs located at 14q32.31*. *The Journal of Pathology*, in press. Link: www3.interscience.wiley.com/journal/122543203/abstract [5] ddCt Package Vignette. Abteilung Molekulare Genomanalyse, Deutsches Krebsforschungszentrum, Im Neuenheimer Feld 580, 69120 Heidelberg.

Kontakt

Stefan Wiemann
Abteilung Molekulare Genomanalyse
Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
s.wiemann@dkfz.de

Dem Bilharziose-Erreger auf der Spur

Genome zweier Saugwurmarten entschlüsselt

Die Schistosomiasis (früher: Bilharziose) ist eine tropische Krankheit, die durch im Wasser lebende parasitäre Saugwürmer der Gattung *Schistosoma* ausgelöst wird. An dieser Krankheit leiden Schätzungen zufolge mehr als 200 Millionen Menschen in 76 tropischen Ländern, jährlich sterben etwa 280.000 Betroffene allein in Afrika an den Folgen einer zu spät behandelten Infektion, die je nach infizierender Spezies von Blasenkrebs bis zu Nierenversagen oder Leberfibrose reichen können.

Das Vorkommen der Saugwürmer ist eng an den Lebensraum des Zwischenwirts, die Posthornschncke, gekoppelt, nämlich bevorzugt stehende oder langsam fließende Gewässer in tropischen Gebieten, wie etwa der Nil, wo Theodor Bilharz die Parasiten 1851 erstmals entdeckte. In den Zwischenwirt-Schnecken entwickeln sich die Eier zu den charakteristischen Gabelschwanz-Zerkarien, die ins Wasser gelangen und von dort ihren Endwirt, den Menschen, finden müssen.

Die Zerkarien dringen über die Haut in den menschlichen Körper ein (siehe Abbildung 1) und erreichen zunächst die Pfortader und Gefäßverzweigungen der Leber, in denen sie sich zu erwachsenen Würmern entwickeln. Männchen und Weibchen vereinigen sich zu Paaren, daher auch der Name Pärchenegel (siehe Abbildung 2). Als akute Symptome können Juckreiz an der Eintrittsstelle, Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen bis hin zur Vergrößerung von Leber, Lymphknoten und Milz auftreten.

Anschließend wandern die Pärchenegel in die Venengeflechte von Darm und Harnblase. Wird die Infektion nicht behandelt, können sich die Saugwürmer für viele Jahre im Körper festsetzen. Die Würmer selbst richten im Körper keinen Schaden an, problematisch sind die Eier, die die kleineren Weibchen – im Zustand der Dauerkopulation – täglich zu Tausenden ablegen. Die Eier werden zumeist über den Darm, teilweise auch über die Nieren ausgeschieden. Einige werden jedoch mit dem Blutstrom zu den verschiedensten Orten transportiert und lösen dort die Komplikationen der Schistosomiasis aus. Die Betroffenen leiden unter chronischen Diarrhöen, es kommt zu inneren Blutungen, Anämien und Organschäden.

Zur Behandlung der Schistosomiasis steht ein nebenwirkungsarmes Medikament zur Verfügung, welches jedoch nicht vor Neuinfektionen schützt und die Gefahr der Ausbildung von Resistenzen birgt.

Jetzt wurden die Genomsequenzen der zwei der wichtigsten, humanmedizinisch relevanten Spezies – *S. mansoni* und *S. japonicum* – zeitgleich von zwei internationalen Forscherkonsortien publiziert und erlauben nun einen tieferen Einblick in die genetische Ausstattung dieser Spezies mit ihrem überaus komplexen Lebenszyklus. Die riesigen Genome (etwa zehnmal größer als das der Malaria-Erreger) enthalten nach jetzigen Erkenntnissen nur etwa 4 – 5% sinnvolle genetische Information (Exone). Es wurden 11.809 (*S. mansoni*) bzw. 13.469 (*S. japonicum*) Gene identifiziert, denen mehr als 600 enzymatische Reaktionen zugeordnet werden konnten. Der Lipidstoffwechsel scheint lückenhaft zu sein; so sind die beiden *Schistosoma*-Arten offensichtlich nicht befähigt, beispielsweise eigenständig Fettsäuren zu synthetisieren und hierin wohl auf die Wirtsorganismen angewiesen. Auffallend waren auch viele ungewöhnlich kurze Exons, die jeweils verschiedenen kombiniert und so verschiedene Varianten eines Proteins kodieren können. Die von diesen "Mikro-Exon-Genen" kodierten Proteine haben keine Ähnlichkeit mit Proteinen außerhalb der Gattung *Schistosoma* und ihre Funktion ist noch unbekannt. Auch konnten Gene für einige Neuropeptide gefunden werden, die nicht im Menschen vorkommen. In *S. mansoni* wurden 34 Gene für Proteine gefunden, die in ihrer Sequenz Proteinen ähneln, die Ziele von Wirkstoffen in bereits für den Menschen zugelassenen Medikamenten sind. Die Ergebnisse aus den beiden Genomstudien liefern eine Reihe von möglichen Ansatzpunkten für die zukünftige Medikamenten- und Impfstoffentwicklung gegen diese Geißeln des Menschen.

Originalpublikationen

Berriman, M. et al. (2009) *The genome of the blood fluke Schistosoma mansoni*. *Nature* 460, 352-8 • Liu, F. et al. (2009) *The Schistosoma japonicum genome reveals features of host-parasite interplay*. *Nature* 460, 345-51



Abb. 1 (links): Deutlich sind hier die Eintrittsstellen der Zerkarien durch die Haut zu erkennen (Foto: CDC, US Dept. Of Health and Human Services).

Abb. 2 (rechts): Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Pärchenegels in 256-facher Vergrößerung (Foto: Bruce Wetzel, Harry Schaefer, National Cancer Institute Bethesda/MD, USA).

A close-up portrait of Björn Usadel, a man with dark curly hair and glasses, looking slightly to the right with a subtle smile. He is wearing a dark jacket over a light-colored shirt. The background is a soft, out-of-focus light blue.

Wissenschaftlerportrait: Björn Usadel erforscht im MPI für molekulare Pflanzenforschung mit bioinformatischen Methoden, welche Gene den Stoffwechsel und den Tag-Nacht-Rhythmus der Pflanzen steuern.

Schlafen Pflanzen?

Björn Usadel setzt sich auf den einzig verbliebenen freien Stuhl in seinem Büro, das er mit vier Mitarbeitern teilt, klappt den Deckel des Laptops hoch und zeigt die Ergebnisse seiner jüngsten Arbeiten: Auf dem Bildschirm erscheinen kleine quadratische Kästchen, einige sind blau, andere rot oder weiß. Die Kästchen sind den Organellen, den kleinen Organen, einer Pflanzenzelle zugeordnet, etwa ihren Kraftwerken, den Mitochondrien, oder ihrem Vertriebssystem, dem Endoplasmatischen Retikulum. Auch in der Zellwand ist eine Ansammlung bunter kleiner Quader sichtbar. „Jedes Kästchen repräsentiert ein Gen“, erklärt Björn Usadel das Bild auf dem Computerschirm. „Und die unterschiedlichen Farben zeigen den Aktivitätszustand der Gene und ihre Bedeutung für die jeweilige Zellorganelle an.“ Die Farbe blau bedeutet, dass das Gen im Innern des Zellkerns angeschaltet ist und die Proteinbildungsstätten der Zelle dazu anweist, Proteine herzustellen, die beispielsweise für die Funktion der Zellwand wichtig sind. Die Farbe rot heißt, dass ein Gen nur schwach aktiv und für die Zellwand offenbar nur unbedeutend ist; die Farbe weiß meint: das Gen ist gar nicht aktiv.

von Claudia Eberhard-Metzger · Fotos: Matthias Arlt

Alle Gene im pflanzlichen Erbgut zu kennen,

die für die Zellwand wichtig sind, ist eines der Ziele, die sich Björn Usadel und seine Mitarbeiter in der Forschungsgruppe „Integrative Kohlenstoffforschung“ im Max-Planck-Institut für Pflanzenphysiologie in Potsdam gesetzt haben. Björn Usadel schätzt, dass rund 3000 der insgesamt circa 25000 Gene ihres Versuchsobjektes *Arabidopsis thaliana*, der Ackerschmalwand, in irgendeiner Weise für den Aufbau, den Erhalt und die Funktion der Zellwand verantwortlich sind. In der Fachsprache der Genomforscher wird das Identifizieren der informationstragenden Abschnitte – der Gene – in der langen Kette des Erbmoleküls und das Zuordnen der Funktion, welche die Erbanlagen für die Zelle übernehmen, „Annotation“ genannt. Die Potsdamer Wissenschaftler nutzen für diesen entscheidenden Schritt auf dem Weg zum vollständigen Verständnis des Genoms zahlreiche Rechenmethoden und Algorithmen einer noch recht neuen Disziplin, der Bioinformatik. Björn Usadel sagt lächelnd, dass er es lieber erst gar nicht versuchen wolle, den Begriff Bioinformatik zu definieren: „Das ist viel zu komplex.“ Wichtiger ist es ihm zu vermitteln, was mit dem bioinformatischen Methodenfächer erreicht werden kann: „Man kann interessante biologische Hypothesen überprüfen und auf diese Art und Weise mehr darüber erfahren, wie Leben funktioniert.“

Björn Usadel ist Forscher aus Leidenschaft.

Schon auf 40 Publikationen hat er es in seiner noch vergleichsweise kurzen wissenschaftlichen Laufbahn gebracht. Schon als Jugendlicher, erzählt der heute 34-Jährige, habe er sich vorgenommen, als Wissenschaftler zu arbeiten. „Warum ist etwas so, wie es ist? Wie kommt es zustande? Wie wird aus einem Produkt A ein Produkt B?“ – das seien Fragen, die ihn schon immer interessiert hätten. Einen Chemie- oder Biologie-Experimentierkasten, wie viele seiner Mitschüler, habe er von seinen Eltern dennoch nicht geschenkt bekommen: „Sie haben mir einen Elektrobaukasten geschenkt“, erzählt Usadel, „der erschien ihnen wohl weniger gefährlich.“

Doch nicht nur die Welt des Lebendigen, auch die Welt der Computer faszinierte ihn früh und so kam es, dass er während seiner Gymnasialzeit in Witten-Herdecke in der Oberstufe die Lei-

Wissenschaftler. Ein erstes Laborpraktikum absolvierte Björn Usadel im Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin-Buch, wo er sich mit der molekularen Charakterisierung von Nervenzellen vertraut machte. Nervenzellen standen auch im Mittelpunkt seines zweimonatigen Praktikums in der University of California in Berkeley, das er nach seinem vierten Semester antrat. „Es wurde uns von unseren Professoren nahe gelegt, ins Ausland zu gehen und an renommierten Universitäten bei sehr guten Wissenschaftlern Laborerfahrung zu sammeln“, begründet Usadel. Auch seine Diplomarbeit fertigte Usadel im Ausland, an der Rockefeller University, New York, einer der führenden biomedizinischen Forschungsstätten der Welt. Seine Mentorin war die renommierte Entwicklungsbiologin Ulrike Gaul, die vor kurzem an die Ludwigs-Maximilians-Universität nach München gewechselt ist. Das Ziel ihrer Arbeiten ist es zu verstehen, wie Gene und Proteine in einem Organismus zusammenwirken, vor allem während der Embryonalentwicklung, wo Tausende Gene an der richtigen Stelle zur richtigen Zeit ein- und wieder ausgeschaltet werden müssen. Als Versuchstiere nutzen die Wissenschaftler das Lieblingstier aller Genetiker und Entwicklungsbiologen, die Fliege *Drosophila melanogaster*. Björn Usadel beschäftigte sich während seiner Diplomarbeit mit der Frage, welche Gene die Augenentwicklung von *Drosophila* steuern. Noch einigen Wochen verbrachte er nach seinem Diplom in New York, um mehr über die Rolle des neu entdeckten „Feng“-Gens und seines Proteinproduktes bei der Augenbildung von *Drosophila* zu erfahren. Doch dann zog es ihn nach Deutschland zurück. „Die Aufgabe war außerordentlich interessant“, sagt Usadel, „aber es wurde mir klar, dass ich lieber zu Hause arbeiten will.“

Von New York ging es auf das flache Land nach Potsdam-Golm.

Inmitten grüner Wiesen und Felder liegt hier das Max-Planck-Institut (MPI) für molekulare Pflanzenphysiologie. Wenn auch die Orte wechselten, die Fragestellung des Jungforschers blieb gleich: Wie wirken Gene und Proteine bei der Entwicklung eines Organismus zusammen? Diesmal nur nicht im tierischen, sondern im pflanzlichen Organismus. Ein Schwerpunkt der Forschungsarbeiten im MPI für molekulare Pflanzenphysiologie ist es zu verste-



stungskurse Mathematik und Informatik wählte, zumal er durch seinen Vater, einen Professor für Informatik, und seine Mutter, eine Kauffrau, ein wenig vorbelastet gewesen sei. Nach glänzend bestandenen Abitur liebäugelte er eine kurze Zeit mit der Medizin, entschied sich jedoch nach seinem Zivildienst in einem Krankenhaus dagegen und begann das Studium der Biochemie an der Freien Universität Berlin.

Schon im Grundstudium zog es ihn an die Werkbänke der

hen, wie der Stoffwechsel von Pflanzen funktioniert und welche Gene ihn steuern. Auch hierzu gilt es, die Aktivität mehrerer tausend Gene und Enzyme sowie den Gehalt zahlloser Stoffwechselprodukte während der Entwicklung und des Wachstums von Pflanzen zu untersuchen. Die Daten-Massen, die im Laufe der Forschungsarbeiten anfallen, lassen sich nur mit den Methoden der Bioinformatik bewältigen. Nicht nur die Arbeit mit den Pflanzen im Labor und Gewächshaus, sondern auch das Entwickeln von

Rechenprogrammen für die Computer ist deshalb ein wichtiger Aspekt der Forschung.

Von Juli 2001 bis Mai 2004 arbeitete Björn Usadel als Doktorand im MPI für molekulare Pflanzenphysiologie daran, herauszufinden, welche Gene wichtig für die Zellwand sind – jene hochkomplexe Hülle, die jede Pflanzenzelle umgibt, sie stabilisiert und schützt. Pflanzliche Zellwände bestehen aus Proteinen und langkettigen Zuckern. Björn Usadel ist es während seiner Promotion gelungen, eine Gen-Familie zu charakterisieren, nach deren Anweisung Enzyme gebildet werden, die Zucker in die Zellwand einbauen. Auch nach seiner Doktorarbeit blieb Usadel dem MPI in Potsdam treu und beschäftigte sich intensiv mit den Möglichkeiten, jene Datenmassen, die infolge des High-Throughput-Screenings entstehen – einer automatisierten Methode, mit der Zehntausende bis Millionen genetischer Tests erfolgen können – mit den Methoden der Bioinformatik zu sortieren und zu verstehen.

Seit Januar 2008 leitet Björn Usadel seine eigene Forschungsgruppe, der rund zehn Wissenschaftler angehören. Dafür hat er ein Angebot der Universität Glasgow ausgeschlagen, die in als Dozent für Systembiologie verpflichten wollte. „Wir haben hier sehr gute Arbeitsbedingungen“, begründet Björn Usadel seine Entscheidung. „Die Labors sind bestens ausgestattet, ich habe hervorragende Mitarbeiter, überall im Haus herrscht ein sehr gutes Arbeitsklima – es passt alles ideal zusammen.“

Die neue Forschergruppe hat sich viel vorgenommen.

Auf ihrem Programm steht die Untersuchung des Kohlenstoffstatus der Pflanze und wie er sich auf die Zellwand auswirkt. Die Stoffwechselwege sollen mithilfe von Datenbanken analysiert und in Netzwerken visualisiert werden. Ein dritter Schwerpunkt ist es, Ansätze zur funktionalen Klassifizierung pflanzlicher Proteine zu erarbeiten. Hinter diesen Schwerpunktthemen verbergen sich spannende Einzelfragen, etwa wie die Pflanzen auf Kohlenstoffmangel reagieren, welche Erbanlagen ihren Tag-Nacht-Rhythmus regeln oder was eigentlich auf genetischer Ebene passiert, wenn Pflanzen ihre Lebensquelle, das Licht, fehlt. Mittelfristig möchten die Forscher die Regulation des Zuckerstoffwechsels der Pflanzen sowohl auf Gen- wie auf Protein-Ebene verstehen. Daraus könnten sich zahlreiche Anwendungen ergeben. Beispielweise, um das Wachstum von Pflanzen gezielt zu beeinflussen oder die Produktion interessanter Naturstoffe zu optimieren.

Für die Zukunft wünscht sich Björn Usadel, in der Forschung bleiben und weiterhin selbständig arbeiten zu können: Als Gruppenleiter genießt er es, die Fragestellungen, die ihn interessieren, selbst zu definieren. „Regierungsbezirk Björn: Dein Wort ist hier Gesetz“, steht auf einem Zettel, den ein Mitarbeiter an die Labortür geheftet hat. „Wer richtig gut sein will“, sagt Usadel und klappt schmunzelnd sein Laptop zu, „der muss das, was so als Gesetz gilt, hin und wieder auch einmal in Frage stellen.“

Firmenporträt: Die imaGenes GmbH

Eine Ausgründung aus dem RZPD ist Dienstleister im Genomics- und Proteomics-Bereich.



Die Genomforschung – ganz gleich für welche Organismen sie betrieben wird – hat von Beginn an die Entwicklung neuester Hochdurchsatz-Technologien und gemeinsamer Ressourcen vorangetrieben. imaGenes ist eine Ausgründung aus dem Deutschen Ressourcenzentrum für Genomforschung (RZPD), das ursprünglich innerhalb von DHGP, GABI und NGFN aufgebaut wurde. Ganz in der Tradition des RZPD versteht sich imaGenes (sprich: \i-‘ma-jens\, für die richtige Aussprache an John Lennon denken!) als Dienstleister für grundlagenwissenschaftliche Fragestellungen im Genomics- und Proteomics-Bereich. Die imaGenes GmbH betreibt Europas größtes Klonarchiv und ermöglicht biomedizinischen Forschern, Dienstleistungen in Anspruch zu nehmen, ohne selbst die Kosten für Geräteanschaffung, Methodenetablierung und Betrieb decken zu müssen. So kommt imaGenes der Tendenz zur Auslagerung von Services entgegen, die durch den immer schneller abfolgenden Technologiewechsel und die damit verbundenen steigenden Kosten bedingt ist.

Eine gar nicht so neue Gründung

Das RZPD existierte bereits seit 1996 als Projekt und hatte im Rahmen des DHGP die Aufgabe, Klone als Basis für die einzelnen Forschungsprojekte zur Verfügung zu stellen und die damit generierten Daten zu sammeln. Im Jahr 2000 gründeten das Deutsche Krebsforschungszentrum, das Max-Delbrück-Centrum sowie die Max-Planck-Gesellschaft die RZPD GmbH. Da das BMBF als Projektförderer keine langfristigen Finanzierungsmöglichkeiten sah und die Gesellschafter keine Eigenmittel in das RZPD geben wollten, sollte das RZPD mittelfristig ohne Projektmittel existieren können. Im Rahmen dessen wurden eine ganze Reihe zusätzlicher Dienstleistungen etabliert, für die es in der Wissenschaftsgemein-

schaft Bedarf gab. Wirklich tragfähig konnte dieses Konstrukt aber nur werden, indem man sich auf die Kernkompetenzen konzentrierte und diese gezielt ausbaute. Da dies am besten in einem unabhängigen Unternehmen möglich ist, entschieden sich die damaligen RZPD-Geschäftsführer, ein klassisches Management Buy-out zu wagen. Das Konzept wurde von den RZPD-Gesellschaftern und Capgemini Consulting geprüft und war Basis für einen Kaufvertrag, der Anfang Juli 2007 zwischen RZPD und der neuen Gesellschaft unterzeichnet wurde. Da die Finanzierung ohne die Beteiligung jeglicher Risikokapital-Gesellschaften getätigt wurde, musste die Firma von Anfang an tragfähig sein. Daher war es unerlässlich, den Geschäftsbetrieb des RZPD nach

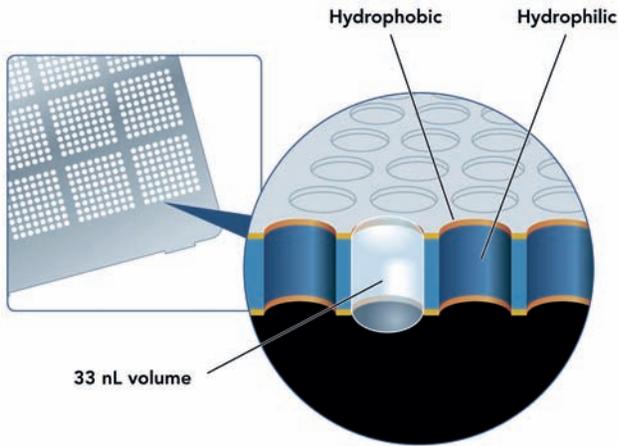


Abb. 1: Wenn Microarrays zu ungenau und Sequenzierung zu teuer sind, kann eine Hochdurchsatz-qPCR diese Nische füllen. Die Biotrove OpenArray-Plattform bietet viele Möglichkeiten, die ca. 3.000 Positionen mit verschiedenen Proben oder Experimenten flexibel zu belegen (z.B. 48 Proben á 56 Assays plus Kontrollen).

dessen Stilllegung nahtlos fortzuführen. Der Klonvertrieb wurde daher bereits eine Woche später aufgenommen (ein logistischer Alptraum!), der volle Betriebsstart erfolgte dann zum 1. August 2007. imaGenes konnte Stellen für 23 Mitarbeiter des ehemaligen RZPD schaffen und ist mit heute 28 Mitarbeitern die größte NGFN-Ausgründung der letzten Jahre.

Das weltweit größte Klonportal

Inwieweit würde es imaGenes gelingen, die Kooperationen mit akademischen Zentren und Konsortien zu bewahren und neue zu initiieren? Der erste wichtige Schritt war die Übernahme des Vertrages mit dem Lawrence Livermore National Laboratory, der imaGenes die Weiterführung der Verteilung der Klone der Mammalian Gene Collection sicherte. imaGenes hat sich seither hervorragend in akademischen Konsortien etabliert (insbesondere als Portal für validierte Forschungsmaterialien) und hat für die wichtigsten der vom RZPD gesammelten Klonressourcen Vereinbarungen mit den jeweiligen Herstellern abgeschlossen (neben akademischen Kollektionen wie die FANTOM-Klone („Functional Annotation of the Mammalian Genome“) auch für Klone von kommerziellen Anbietern wie Invitrogen oder GeneCopoeia), so dass eine der umfangreichsten Klonkollektionen für Säuger- und Vertebratengene weltweit angeboten werden kann, die einfach über das Internet durch die Klon-Suchmaschine GenomeCube® abruf-

bar ist. Einen besonderen Stellenwert hat dabei die Zugehörigkeit zu der vom US-amerikanischen National Human Genome Research Institute (NHGRI) koordinierten ORFeome Collaboration. Deren Ziel ist die Bereitstellung der Gene von Mensch und Maus als „Full Open Reading Frame (ORF) Klone“, mit und ohne STOP-Codon. imaGenes hat als Beitrag für die Allgemeinheit ca. 2.000 dieser Klone vollständig in hoher Qualität sequenziert und diese Daten frei verfügbar gemacht. Auch das US-amerikanische National Cancer Institute (NCI) kooperiert mit imaGenes: die im Rahmen eines großangelegten Validierungsprogramms erzeugten monoklonalen Antikörper für alle relevanten Krebsproteine werden über imaGenes vertrieben.

Wurzeln der akademischen Zusammenarbeit

Die Gründe für die Beteiligung entsprechender Firmen bei der Bereitstellung bestimmter Services und Ressourcen (1) liegen auf der Hand: Firmen sind primär auf den Kundennutzen ausgerichtet, während Forschungseinrichtungen überwiegend an ihrer Publikationsleistung gemessen werden. Falls Ressourcen für einen kommerziellen Vertrieb bereitgestellt werden, geschieht dies in der Regel an mehrere Firmen gleichzeitig, um die einfache Zugänglichkeit und eine gesunde Konkurrenz zu gewährleisten. Das Eigentumsrecht an den Ressourcen verbleibt bei den Herstellern. Der kommerzielle Vertrieb erreicht nicht nur ein viel breiteres Spektrum an potentiellen Nutzern. Das Streben nach Wettbewerbsvorteilen führt oft auch dazu, dass die Ressourcen zur Herstellung weiterer Produkte dienen – zum Nutzen der Forscher.

Die lange Tradition der Kooperationen mit akademischen Zentren zeigt sich auch in der Vielzahl an wissenschaftlichen Projekten, in die imaGenes integriert ist. Insbesondere ein Projekt zu epigenetischen Effekten der Ernährung, „Vision Epifood“, über vier Jahre mit insgesamt 2,9 Mio € durch das BMBF gefördert, hat wegen seines innovativen Charakters und seines hohen Verwertungspotentials große Aufmerksamkeit generiert. imaGenes übernimmt dabei alle Microarray- und eine Vielzahl von Bioinformatik-Analysen.

Maßgeschneiderte Services

Die generelle Philosophie von imaGenes ist es, ein Portfolio aus Servicekomponenten anzubieten, die untereinander Synergien schaffen und die je nach Fragestellung immer neu kombiniert werden können. Die Fokussierung auf funktionelle Analysen schafft so eine komplette Pipeline, z.B. für die Biomarker-Entwicklung.

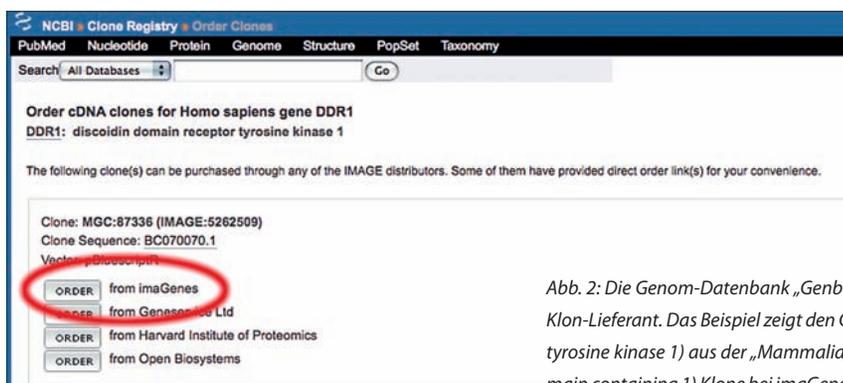


Abb. 2: Die Genom-Datenbank „Genbank“ verweist mit über 10 Millionen Einträgen auf imaGenes als Klon-Lieferant. Das Beispiel zeigt den Genbank-Eintrag für das Gen „DDR1“ (discoidin domain receptor tyrosine kinase 1) aus der „Mammalian Gene Collection“. Übrigens gibt es auch für „BRD1“ (bromodomain containing 1) Klone bei imaGenes.



Abb. 3: Klone? Klone verkauft imaGenes überwiegend über sein Webportal „GenomeCube“. Das Konzept für das Online-Marketing (hier als Beispiel eine Bilderfolge aus dem GenomeWeb-Portal) entstand aus Urlaubserzählungen – und der gemeinsamen Liebe zur Fotografie.

Microarray-Technologien spielten bereits am RZPD eine wesentliche Rolle. Da bei imaGenes der individuelle Ansatz im Mittelpunkt steht, wurde dieses Portfolio erheblich ausgebaut, um für jede Fragestellung die optimale Lösung anbieten zu können. Neben der Affymetrix- und NimbleGen-Technologie wurde gleich zu Beginn auch eine Agilent-Plattform etabliert, die sich für das Expression Profiling durch besondere Flexibilität bei hoher Dichte auszeichnet. Alle drei Plattformen werden je nach Passfähigkeit für Expression Profiling, Genotyping, arrayCGH („Comparative Genomic Hybridization“, die Array-CGH ist eine Weiterentwicklung der vergleichenden Genomhybridisierung und ermöglicht den Nachweis von Verlusten und Gewinnen an der genomischen DNA), ChIP-chip („Chromatin Immunoprecipitation on Chip“, eine Technik, die über Kombination von Chromatin-Immunopräzipitation und Microarray-Technologie Genom-weit das Untersuchen der Interaktion zwischen Proteinen und DNA erlaubt) und Mikro-RNA-Analyse eingesetzt. Darüber hinaus wurden spezielle Applikationen entwickelt, bspw. die „Pre-Selection Strategy“ zur Optimierung kundenspezifischer Microarrays für das Expression Profiling, die DNA-Methylierungsanalyse zur Identifizierung methylierter Regionen innerhalb eines Target Genoms im Hochdurchsatz sowie die Microarray-basierte Anreicherung genomischer Regionen für das Next Generation Sequencing.

Das Next Generation Sequencing wird von imaGenes ebenfalls angeboten. Zusätzlich zu den umfangreichen Standardservices der genomischen Re-Sequenzierung, ChIP-Seq etc. wird eine Vielzahl sehr spezieller Applikationen durchgeführt, bspw. „Sample Barcoding“ in Verbindung mit „Paired End Sequencing“ oder – exklusiv für Deutschland, Österreich und die Schweiz – CAGE (Cap Analysis Gene Expression) zum quantitativen Expression Profiling bei gleichzeitiger Promoter-Identifizierung durch Kartierung der Transkriptionsstartpunkte. Bei einer im Rahmen des ENCODE-Projekts durchgeführten Studie konnte durch CAGE gezeigt werden, dass auch kleine nicht-kodierende RNAs post-transkriptional prozessiert werden (2).

Ein Komplement zu Microarray- und NGS-Applikationen stellt die hochparallele qPCR für quantitative Real Time Analysen dar. Das „BioTrove OpenArray qPCR-System“ erlaubt bei 3072 parallelen Reaktionen in einem extrem geringen Volumen von 33 Nanolitern einen dynamischen Bereich über 6 Zehnerpotenzen! Die große Flexibilität und Skalierbarkeit dieses Systems erlaubt das Expression Profiling ebenso wie die Genotypisierung oder Mutationsdetektion größerer Probenkohorten zu vergleichsweise geringen Kosten (3). Es eignet sich damit besonders dazu, über Arrays oder NGS ermittelte Befunde zu validieren und größere Probenkohorten sowohl zeit- als auch kosteneffektiv zu testen (Abb. 1).

Qualität, Markt und Marketing

imaGenes hat nur sieben Monate nach Gründung die Qualitätszertifizierung nach ISO 9001:2000 erworben, die im März 2009 auf die neue Norm nach ISO 9001:2008 erweitert wurde. Auch als Zulieferer für GMP („GMP – Good Manufacturing Practice“-)konforme Herstellung wurde imaGenes bereits akkreditiert.

Das imaGenes-Portfolio teilt sich in zwei unterschiedliche Vertriebskanäle. Dienstleistungen sind beratungsintensiv. Daher gibt es bei imaGenes ein Sales-Team, das meist direkt vor Ort mit den Kunden die individuelle Problemstellung eingehend diskutiert und die jeweils optimale Strategie erarbeitet. Klone verkauft imaGenes dagegen überwiegend über sein Webportal. Die gezielte Suche durch den Kunden wird durch die umfassende Annotation der Ressourcen sowie durch ihre Verknüpfung mit internationalen Datenbanken ermöglicht. So verweisen unterschiedlichste Datenbanken wie GenBank, BioBase oder die GABI-PD direkt auf die entsprechenden imaGenes-Klone (Abb. 2), insgesamt weit über 10 Millionen Links!

Bei den Überlegungen zu einem passenden Marketing-Konzept kam imaGenes die Doppeldeutigkeit des Namens zupass. Spanisch gelesen bedeutet imaGenes auch „Bilder“. Warum also nicht die Fotos der reisefreudigen Belegschaft verwenden? Schließlich hatte imaGenes bereits den Slogan „Discover Your World“ eingeführt, um auf sein Potential für die Unterstützung der Forscher hinzuweisen. Einige Dia-Abende später waren viele hervorragende Fotografien aus allen Teilen der Welt identifiziert, die sich mit den Produkten in Beziehung setzen ließen (Abb. 3). Diese werden fortan für die Gestaltung der Webseite ebenso genutzt wie für Postkarten, mit denen Kunden auf besondere Aktionen oder Neuerungen aufmerksam gemacht werden. Und allen imaGenes-Mitarbeitern bleibt das gute Gefühl, auch auf Reisen für ihre Firma da zu sein.

Referenzen

1. Schofield et al. (2009) Post-publication sharing of data and tools. *Nature* 461(7261):171-173. DOI:10.1038/461171a.
2. Affymetrix ENCODE Transcriptome Project & Cold Spring Harbor Laboratory ENCODE Transcriptome Project (2009) Post-transcriptional processing generates a diversity of 5'-modified long and short RNAs. *Nature* 457(7232):1028-32. DOI:10.1038/nature07759
3. Roberts et al. (2009) A nanoliter fluidic platform for large-scale single nucleotide polymorphism genotyping. *Biotechniques* 46(3Suppl):ix-xiii. DOI:10.2144/000112887

Kontakt

Dr. Johannes Maurer

imaGenes GmbH

E-Mail: j.maurer@imagenes-bio.de

Treffen

8. Nationaler NCL-Kongress

Internationale Wissenschaftler diskutierten in Hamburg aktuelle Forschungsergebnisse und therapeutische Perspektiven der juvenilen „Neuronalen Ceroid Lipofuszinose“, einer neurodegenerativen Stoffwechselkrankheit bei Kindern.



Janos Groh und Thomas Kühl

Die Neuronalen Ceroid Lipofuszinosen (NCL) bilden eine Gruppe erblicher neurodegenerativer Stoffwechselkrankheiten bei Kindern. Sie gehören zu den lysosomalen Speicherkrankheiten und treten je nach Gendefekt in unterschiedlichen Formen und Altersstufen auf. Die Krankheiten sind selten, doch aufgrund des Absterbens von Nervenzellen (Neuronen) im Gehirn führen sie ausnahmslos zum frühzeitigen Tod. Obwohl mittlerweile einige der relevanten Gene identifiziert wurden, sind die genauen Mechanismen und Krankheitsursachen der einzelnen Formen ungeklärt und bleiben bisweilen unheilbar. Die häufigste Form ist die juvenile NCL (JNCL), welche durch Mutationen im CLN3 Gen verursacht wird.

Die gemeinnützige NCL-Stiftung hat sich zum Ziel gesetzt, den Bekanntheitsgrad der Krankheit zu erhöhen und die Erforschung und Weiterentwicklung von möglichen Therapieansätzen zu fördern. Seit der Gründung im Jahr 2002 durch **Dr. Frank Husemann**, dessen Sohn Tim von der juvenilen NCL betroffen ist, konnte die Stiftung sowohl die wissenschaftliche Fachwelt als auch die Öffentlichkeit zunehmend auf NCL aufmerksam machen. Neben der Organisation von jährlichen Kongressen verleiht die Stiftung auch Forschungsstipendien und Preise für wissenschaftliche Projekte.

Am 3. Juni fand der diesjährige nationale Kongress der NCL-Stiftung in Hamburg statt. Eine Auswahl geladener fachspezifischer Referenten und Nachwuchswissenschaftler hatten die Gelegenheit, ihre aktuelle Forschung zu präsentieren und zu diskutieren (Abb. 1).

Nach Begrüßung und Vorstellung der Kongressteilnehmer durch **Frank Stehr**, dem Forschungsbeauftragten der Stiftung, eröffnete **Jon Cooper** (London) die erste Vortragsreihe über die Beteiligung von Gliazellen (Zellen neuralen und mesodermalen

Ursprungs) in der Pathogenese der NCL. Cooper betonte, dass in den meisten NCL Formen eine Aktivierung von Astrozyten (neurale Zellen) und Mikroglia (residente Immunzellen) deutlich vor dem Verlust von Neuronen in den korrespondierenden Hirnregionen nachgewiesen werden konnte und präsentierte erste Hinweise auf eine abnorme Aktivierbarkeit von Mikroglia in der JNCL. Die genaue Rolle dieser Phänomene in der Pathogenese müsse in zukünftigen Studien weiter bestimmt werden.

Das im letzten Jahr bewilligte Forschungsstipendium der NCL-Stiftung ermöglicht hierzu weiterführende Untersuchungen mittels Förderung eines Kooperationsprojekts zwischen den Forschungsgruppen um Jon Cooper und **Rudolf Martini** (Würzburg).

Thomas Langmann (Regensburg) präsentierte Studien zur Mikroglia-Aktivierung und therapeutischen Intervention bei der erblichen juvenilen Retinoschisis (eine Krankheit mit Degenerationsprozessen der Netzhaut). Netzhautdegeneration und Verlust der Sehkraft sind auch frühe Ereignisse in der NCL. Durch Analyse geeigneter Modelle konnten spezifische regulatorische Stoffe zur Kontrolle der Mikroglia-Aktivierung mit möglicher therapeutischer Relevanz identifiziert werden.

Anschließend beschrieb **Marion Schneider** (Ulm) in ihrer Präsentation die Merkmale eines Makrophagen-Aktivierungssyndroms (MAS). Das MAS zeigt Ähnlichkeiten zu anderen genetisch bedingten Immundefekten, weist aber zusätzlich Charakteristika einer Autoimmunreaktion auf. Krankheiten wie NCL könnten mit einem eigens entwickelten Algorithmus untersucht werden, um möglicherweise schon früh vor einer aktiven Autoimmunreaktion diagnostische Aussagen zu treffen.

Martin Oheim (Paris) erläuterte anschaulich die Rolle von Astrozyten und ihre Interaktion mit Neuronen. Oheim konnte mit-



Links: Jon Cooper (links) mit Laura und Gijsbert den Hertog von der niederländischen „Beat Batten!“ Stiftung.

Rechts: Feierliche Übergabe des NCL Forschungspreises 2008 an Vydehi Kanneganti durch Frank Husemann.

tels speziell entwickelter Bildgebungsverfahren und mathematischer Auswertungen Zellbestandteile und Lipofuszin (Protein-Fett-Aggregate) in Zellorganellen von autofluoreszierenden Astrozyten entdecken. Die intrinsischen Signale lassen sich für hochauflösende Bildgebung nutzen und könnten sich in Zukunft als hilfreich erweisen, Mechanismen der pathologischen Lipofuszinanreicherung in der NCL besser nachzuvollziehen.

Die zweite Vortragsreihe zu neuesten Meldungen in der JNCL Forschung eröffnete **Mika Ruonala** (Frankfurt). Mittels moderner Proteinmarkierungstechniken gelang es Ruonala, Unterschiede in Proteininteraktionen des mutierten CLN3 Proteins zu finden und bezüglich eines gemeinsamen Signalweges zu vergleichen. Auch diese Befunde könnten relevant für gezielte Therapieansätze sein.

Colleen Stein (Iowa City) präsentierte neueste Daten zur möglichen Funktion des CLN3 Proteins, welche bislang ungeklärt ist. Stein untersuchte die Möglichkeit einer Interaktion von CLN3 mit Ionenkanälen, die an der Regulierung neuronaler Signalübertragung im Gehirn beteiligt sind, und konnte in Zellkulturen veränderte Eigenschaften der Kanäle bei CLN3-Defizienz feststellen. Diese Auswirkungen könnten laut Stein relevant für das Verständnis von neuronalen Fehlfunktionen und dem Absterben von Nervenzellen bei der JNCL sein.

Als erster Referent der dritten Vortragsreihe zum Thema Lipofuszin beschrieb **David Pearce** (Rochester) die charakteristischen Anhäufungen von Speichermaterial in der NCL. Pearce erläuterte

anhand seiner Experimente, dass zelluläre Störungen auch unabhängig von lysosomalen Degradationsprozessen zu einer Akkumulation von Speichermaterial führen könnten.

Jürgen Kopitz (Heidelberg) erklärte anschließend, dass die Akkumulation von Lipofuszin im Pigmentepithel der Netzhaut häufig bei Krankheiten mit retinaler Pathologie auftritt, und beschrieb verschiedene Mechanismen, die zu dieser Fehlfunktion und somit zur anschließenden Netzhautdegeneration führen können. Ähnliche Mechanismen wären seiner Ansicht nach auch in NCL-Formen denkbar.

Alexei Terman (Stockholm) legte in seinem Vortrag nahe, dass Abbau und Umwandlung biologischer Strukturen auch im Normalfall unvollständig ablaufen können. Er zeigte auf, dass schädigende Prozesse bei der Zellatmung eine plausible Ursache der Akkumulation von Lipofuszin beim Altern sein können und besprach mögliche Strategien zur Verhinderung dieser Mechanismen.

Abschliessend fand die Preisverleihung für den NCL-Forschungspreis 2008 statt und die Preisträgerin **Vydehi Kanne-ganti** (Rehovot) stellte ihr honoriertes Projekt vor (Abbildung 2). Die Gruppe untersucht im Hefemodell die Rolle hochkonservierter Orthologe der CLN Proteine hinsichtlich Regulation, Transport und Verarbeitung. Ziele dieser Studien sind ein besseres molekulares Verständnis der Krankheitsentstehung und die Entwicklung geeigneter Modelle zur Suche nach therapeutischen Substanzen.

Auch dieses Jahr schreibt die NCL-Stiftung einen Forschungspreis für innovative klinisch-orientierte Projekte und Doktorandenstipendien aus und möchte weltweit Forscher/innen auffordern sich unter der Rubrik „Förderung“ auf www.ncl-stiftung.de anzumelden.

Im Anschluss an die Präsentationen wurden in einer Diskussionsrunde wichtige Schlüsselpunkte wiederholt, neue Projektideen und mögliche Zusammenarbeiten diskutiert und die Notwendigkeit zur Transparenz der wissenschaftlichen Entwicklung nach außen hin betont.

Rückblickend gab der 8. Nationale NCL Kongress den Beteiligten eine hervorragende Gelegenheit, Ideen und Ansichten über die aktuelle Forschung auf dem Gebiet auszutauschen. Besonders die gelungene Vernetzung von Wissenschaftlern aus unterschiedlichen Fachbereichen ermöglichte es, die NCL aus verschiedenen Blickwinkeln zu beleuchten und breitgefächerte Ansätze zum Verständnis der Pathogenese zu diskutieren. Der Überblick über den aktuellen Stand themennaher Forschung wird für angehende und bereits etablierte Wissenschaftler auf dem Gebiet neue Perspektiven eröffnen, um dem Ziel einer Therapieentwicklung näherzukommen.

Janos Groh und Thomas Kühl sind Stipendiaten der NCL-Stiftung. Janos Groh, Experimentelle Entwicklungsneurobiologie, Neurologische Klinik, Universität Würzburg Leiter: Prof. Dr. Rudolf Martini. Thomas Kühl, Pädiatrisches Speicherkrankheiten Labor, Psychiatrisches Institut, King's College London, Leiter: Dr. Jonathan Cooper

Kontakt:

Janos Groh

Universität Würzburg

E-Mail: groh_j@klinik.uni-wuerzburg.de

NCL-Forschungspreis 2009



Neuronale Ceroid Lipofuszinose (Batten Disease) bezeichnet eine progredient neurodegenerative Erbkrankheit des Kindesalters, die bisher tödlich verläuft. Die NCL-Stiftung fördert die Erforschung

und damit die Entwicklung einer Therapie für diese seltene Krankheit. Zu diesem Zweck wird einmal jährlich der NCL-Forschungspreis weltweit ausgelobt. Grundlagenforscher sind aufgerufen, bis zum 31. Oktober 2009 innovative, klinisch orientierte Projektvorschläge unter research@ncl-foundation.com einzureichen. Insbesondere Wissenschaftler aus verwandten Forschungsbereichen wie Alzheimer, Geriatrie, und lysosomale Speicherkrankheiten sind aufgefordert sich zu bewerben und so den derzeitigen Wissenspool der NCL-Forschung mit ihren Erkenntnissen zu ergänzen. Der Preis ist mit 50.000 Euro dotiert, die für die Finanzierung einer Doktorandenstelle genutzt werden sollen. Bewerbungsformulare können unter www.ncl-stiftung.de heruntergeladen werden.

Für weitere Fragen wenden Sie sich an:

Dr. Frank Stehr, Head of Research
Holstenwall 10, 20355 Hamburg
frank.stehr@ncl-stiftung.de

Veranstaltungen

2009

02.10.-06.10.2009

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Heidelberg/Mannheim

<http://haematologie-onkologie-2009.quintx.info>

04.10.-07.10.2009

National Cancer Research Institute Cancer Conference

Birmingham, UK

www.ncri.org.uk/ncriconference

04.10.-05.10.2009

StatSeq workshop "Statistical challenges on 1000euro genome sequences in plants"

Barcelona, Spain

www.statseq.eu/

04.10.-07.10.2009

ProkaGENOMICS 2009 – 4th European Conference on Prokaryotic Genomics

Göttingen, Deutschland

www.prokagenomics.org

06.10.-08.10.2009

Biotechnica 2009

Hannover, Deutschland

www.biotechnica.de

07.10.-09.10.2009

Genomics-based technologies in forest tree breeding and forest genetics

Freiburg, Deutschland

<http://tinyurl.com/forestgenetics>

07.10.-10.10.2009

8. Plant Genomics European Meeting (Plant GEM 8)

Lissabon, Portugal

www.plant-gem.org

07.10.-14.10.2009

Interdrought III

Shanghai, China

www.interdrought.org/

13.10.-16.10.2009

Advances in Breast Cancer Research: Genetics, Biology, and Clinical Applications

San Diego, CA, USA

www.aacr.org/home/scientists/meetings--workshops/special-conferences/advances-in-breast-cancer-research.aspx

14.10.-15.10.2009

2. FUGATO-Statusseminar

Kassel, Deutschland

www.fugato-sekretariat.de

14.10.-16.10.2009

RNAi Asia international conference

Kunshan, China

<http://tinyurl.com/rnai-asia>

17.10.-21.10.2009

Neuroscience Meeting der SfN 2009

Chicago, Illinois, USA

<http://www.sfn.org/am2009/>

20.10.-24.10.2009

Fifth International Conference on Tumor Microenvironment: Progression, Therapy, and Prevention

Versailles, Frankreich

<http://cancermicroenvironment.tau.ac.il>

20.10.-24.10.2009

59th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics

Honolulu, Hawaii, USA

<http://www.ashg.org/2009meeting>

25.10.-30.10.2009

9th International Congress on Plant Molecular Biology (9th IPMB)

St. Louis, Missouri, USA

www.ipmb2009.org/

26.10.-27.10.2009

Statusseminar Helmholtz-Allianz Systembiologie

Heidelberg, Deutschland

www.helmholtz.de/systemsbiology

01.11.-03.11.2009

HUGO Symposium on Genomics and Ethics, Law and Society

Genf, Schweiz

www.hugoevents.org/gels/

02.11.-03.11.2009

Bio-Europe 2009

Wien, Österreich

www.ebdgroup.com/bioeurope

02.11.-04.11.2009

CNIO Cancer Conference 2009

Madrid, Spanien

www.cnio.es/cc

04.11.-08.11.2009

World Congress on Psychiatric Genetics 2009

San Diego, Californien, USA

www.ispg2009.org/

05.11.-06.11.2009

Advances in Metabolic Profiling

Barcelona, Spanien

<http://tinyurl.com/metabolic-profile>

05.11.-06.11.2009

Mass Spec Europe Conference

Barcelona, Spanien

<http://tinyurl.com/mass-spec>

5.11.-6.11.2009

Proteomics Europe

Barcelona, Spain

www.selectbiosciences.com/conferences/PE2009

09.11.-10.11.2009

Synthetic Biotechnology

Frankfurt a.M., Deutschland

<http://events.dechema.de/synbio.html>

20.11.-22.11.2009
VBIO Jahrestagung: Biologentag 2009
 Berlin, Deutschland
www.vbio.de

26.11.-28.11.2009
2nd Annual Meeting of NGFN-Plus and NGFN-Transfer in the Program of Medical Genome Research
 Berlin, Deutschland
www.ngfn-meeting.de/2009

2010

09.01.-13.01.2010
XVIII. Plant & Animal Genome Conference (PAG)
 San Diego, CA, USA
www.intl-pag.org/

15.01.-24.01.2010
Internationale Grüne Woche (IGW)
 Berlin, Deutschland
www1.messe-berlin.de/vip8_1/website/Internet/Internet/www.gruenewoche/deutsch/index.html

09.03.-11.03.2010
10. GABI Status Seminar
 Potsdam, Deutschland
www.gabi.de

23.03.-26.03.2010
Analytica 2010
 München, Deutschland
www.analytica.de

27.03.-31.03.2010
VAAM-Jahrestagung gemeinsam mit der DGHM
 Hannover, Deutschland
www.vaam.de

12.06.-15.06.2010
European Human Genetics Conference (ESHG 2010)
 Göteborg, Schweden
www.eshg.org/eshg2010/

01.08.-06.08.2010
9th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production
 Leipzig, Deutschland
www.wcgalp2010.org/

23.08.-27.08.2010
61st Annual Meeting of the European Association for Animal Production
 Heraklion, Kreta, Griechenland
www.eaap2010.org/

11.10.-14.10.2010
International Conference on Systems Biology (ICSB)
 Edinburg, Schottland
www.icsb2010.org.uk/

Wir laden herzlich ein: 2. Jahrestagung von NGFN-Plus und NGFN-Transfer im Programm der Medizinischen Genomforschung

vom 26. bis 28. November 2009 in Berlin



Das Programm bringt die wissenschaftliche Exzellenz in der medizinischen Genomforschung zusammen: Die Themen *Genomics of Common Disease*, *Genomics of Sporadic Cancer*, *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 und Workshops zu den aktuellen Themen *Next-Generation Sequencing* und *Epigenetic Regulation*. Die neuesten technologischen Entwicklungen werden auf einer Industrieausstellung und in Lunch 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/2009

Ankündigung: 10. GABI Statusseminar



Zum 10. Statusseminar lädt das „Scientific Coordinating Committee“ (SCC) des GABI Programms herzlich alle an GABI-FUTURE-, ERA-Net PG- und PLANT KBBE-Projekten beteiligten Wissenschaftler ein. Das Seminar findet vom **09. bis 11. März 2010** im Dorint Hotel in **Potsdam** statt. Neben dem Vortragsprogramm wird es eine umfangreiche Ausstellung von Posterpräsentationen und die Möglichkeit zu Projekt-treffen geben. Aktuelle Hinweise zum Programm und zu den Anmeldungsmodalitäten werden rechtzeitig über die GABI Webseiten auf www.gabi.de bekannt gegeben.



Aktuelles

Förderung von transnationalen Kooperationsprojekten in der Tiergesundheit

BMBF gibt Richtlinien für die Initiative EMIDA bekannt



Tierseuchen und andere infektiöse Tierkrankheiten können in Europa, aber auch weltweit, erhebliche Auswirkungen auf die Gesellschaft, Wirtschaft und die Umwelt haben. Jüngste

Beispiele hierfür sind das Auftreten von Infektionskrankheiten wie der Vogelgrippe (Aviäre Influenza A/H5N1) oder der "Neuen Grippe" (Schweine-Influenza A/H1N1). Während die Bedrohung durch exotische oder neu entstandene Krankheiten schon lange im Bewusstsein der Gesellschaft verankert ist, werden die ökologischen Folgen von endemischen Erkrankungen noch weitgehend unterschätzt. Die von Infektionserregern ausgehenden Bedrohungen der Nutztierpopulationen, die weithin für alle Tierbestände Europas gleich sind, wachsen beständig weiter an, verursacht durch Globalisierung, Klimawandel oder neu auftretende Pathogene. Tierseuchen und andere infektiöse Tiererkrankungen sind eine Gefahr für die Nutztierhaltung und für die Sicherheit von Lebensmitteln tierischer Herkunft. Mit Forschung und Innovationen können wichtige Beiträge für die Lösung dieses Problems geleistet werden.

An dieser Stelle setzt die Förderinitiative EMIDA (Emerging and Major Infectious Diseases of Animals) an, in der ausgewählte transnationale Kooperationsprojekte unterstützt werden. Ziel dieser transnationalen Förderinitiative, die das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) zusammen mit Forschungsförderern aus verschiedenen Mitgliedsländern der EU durchführt, ist es, die technologischen und wissenschaftlichen Kompetenzen der beteiligten Forschungspartner im europäischen Umfeld zu vernetzen und zu bündeln.

Im Vordergrund von EMIDA stehen die Forschung in den Bereichen Infektionskrankheiten bei Nutztieren und Aquakulturen sowie die Forschung zu Resistenzen der Erreger. EMIDA flankiert damit als ergänzende europäische Maßnahme den nationalen Forschungsschwerpunkt FUGATO (Funktionelle Genom-Analyse im Tierischen Organismus), dessen

Fragestellungen zu Gesundheitsaspekten bei landwirtschaftlichen Nutztieren jedoch schwerpunktmäßig auf züchterische Maßnahmen ausgerichtet sind. Die resultierenden Forschungsergebnisse sollen mittelfristig zur Entwicklung von effektiven sowie kostengünstigen und effizienten Methoden zur Überwachung von bekannten und neu auftretenden Nutztierkrankheiten führen. Dies schließt Schutzmaßnahmen vor der Einschleppung neuer Erkrankungen, Impfstoffe und Alternativen zu Antibiotika ebenso ein wie Erkenntnisse zur Epidemiologie und Mechanismen der Krankheitsübertragung.

Das Ziel der EMIDA-Initiative ist es, durch die strategische Planung und Gestaltung gemeinsamer Forschungsprogramme eine umfangreiche transnationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet der bedeutenden infektiösen Erkrankungen der Nutztiere zu entwickeln. Die deutschen Kooperationspartner erhalten dadurch

Zugang zum Know-how anderer europäischer Partner. Durch diese europaweite Kooperation im Bereich der Nutztierforschung werden die Ziele der Hightech-Strategie der Bundesregierung sowie der Internationalisierungsstrategie des BMBF weiter verfolgt und ein Beitrag zur Erreichung der Lissabon-Ziele geleistet. Die Förderinitiative ist komplementär zur Förderung im 7. EU-Forschungsrahmenprogramm und wird zudem von der Europäischen Kommission unterstützt.

Die vollständige Bekanntmachung des BMBF können Sie unter der URL www.bmbf.de/foerderungen/13864.php einsehen. Ein-sendeschluss ist der 16.11.2009.

Quelle: BMBF, 24.08.2009



Die Forschung in den Bereichen Infektionskrankheiten bei Nutztieren und Aquakulturen sowie die Forschung zu Resistenzen der Erreger stehen im Vordergrund von EMIDA (Foto: Eric Isselée – Fotolia.com).

Dummerstorfer Forschungsinstitut zieht Bilanz

Jahresbericht des bundesweit größten Tierzuchtinstitutes erschienen

Zusammengefasst auf 112 Seiten legt das Forschungsinstitut für die Biologie landwirtschaftlicher Nutztiere (FBN) seinen Jahresbericht für die Jahre 2007 und 2008 vor. Der illustrierte und in Broschürenform veröffentlichte Report gibt einen Überblick über



Der Jahresbericht kann direkt über das FBN oder über das Internet abgerufen werden (Abbildung: FBN Dummerstorf).

die Programm- und Forschungsbereiche am FBN. Darüber hinaus werden im Abschnitt "Tätigkeitsbericht" Daten und Fakten zu den wissenschaftlichen Aktivitäten, den zentralen Einrichtungen und zur Verwaltung sowie die neuesten Entwicklungen am bundesweit größten Institut für Nutztierbiologie dargestellt. Der Jahresbericht erscheint in einer Auflage von 3.000 Exemplaren und kann kostenfrei bestellt werden (siehe unten).

In dem Jahresbericht werden detaillierte Informationen über die Forschungsbereiche und wissenschaftlichen Leistungen im Bereich der Grundlagenforschung und angewandten Forschung auf dem Gebiet der Biologie landwirtschaftlicher Nutztiere gegeben. Ob Forschungen zu den individuellen Stoffwechseleigenschaften von "gläsernen Kühen", zur Lernbereitschaft von Nutztieren oder auch zur Embryonal- und Fetalentwicklung am Schwein, der Jahresbericht zeigt die Vielfalt der wissenschaftlichen Forschungen am FBN auf. Diese dienen der Sicherung einer nachhaltigen landwirtschaftlichen Produktion. Zudem wird fortlaufend analysiert, wie Ressourcen noch effizienter eingesetzt und verbrauchergerechte Lebensmittel erzeugt werden können. Dabei stehen tier- und umweltgerechte Haltungsformen sowie die Gesundheit von Tieren im Vordergrund.

Einen bedeutenden Meilenstein für die Entwicklung am FBN stellt der positive Bescheid über die Weiterförderung des Instituts für die maximale Förderdauer von sieben Jahren durch den Ausschuss der Gemeinsamen Wissenschaftskonferenz im Herbst 2008 dar. In ihm wird das qualitativ hochwertige Arbeits- und Forschungsprogramm sowie die Infrastruktur und Organisation am FBN gewürdigt. So konnte in den vergangenen beiden Jahren nicht nur die Qualität der Publikationen wesentlich erhöht, sondern auch die nationale und internationale Wahrnehmung des Instituts gesteigert werden. Dies zeigt sich unter anderem durch die zunehmende Einbindung in internationale Verbundprojekte, beispielsweise in das EU-Projekt EARNEST ("Frühe-Ernährungsprogrammierungs-Projekt").

die Programm- und Forschungsbereiche am FBN. Darüber hinaus werden im Abschnitt "Tätigkeitsbericht" Daten und Fakten zu den wissenschaftlichen Aktivitäten, den zentralen Einrichtungen und zur Verwaltung sowie die neuesten Entwicklungen am bundesweit größten Institut für Nutztierbiologie dargestellt. Der Jahresbericht erscheint in einer Auflage von 3.000 Exemplaren und kann kostenfrei bestellt werden (siehe unten).

In dem Jahresbericht werden detaillierte Informationen über die Forschungsbereiche und wissenschaftlichen Leistungen im Bereich der Grundlagenforschung und angewandten

Allein 2007/2008 bearbeitete das FBN 126 Forschungsprojekte in Kooperation mit 269 Institutionen aus insgesamt 33 Ländern. Zudem verbesserte sich die Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses, was sich in einer Verdopplung der Doktoranzahl auf 61 widerspiegelte. Insgesamt standen in den vergangenen beiden Jahren rund 4 Mio. Euro Drittmittel für zusätzliche Forschungsprojekte zur Verfügung.

Das vor den Toren Rostocks angesiedelte Institut betreibt als Stiftung öffentlichen Rechts und Einrichtung der Leibniz-Gemeinschaft Grundlagenforschung und angewandte Forschung auf dem Gebiet der Biologie landwirtschaftlicher Nutztiere. Zur Leibniz-Gemeinschaft gehören zurzeit 86 Forschungsinstitute und Serviceeinrichtungen für die Forschung sowie drei assoziierte Mitglieder. Die Ausrichtung der Leibniz-Institute reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Sozial- und Raumwissenschaften bis hin zu den Geisteswissenschaften. Leibniz-Institute arbeiten strategisch und themenorientiert an Fragestellungen von gesamtgesellschaftlicher Bedeutung. Bund und Länder fördern die Institute der Leibniz-Gemeinschaft daher gemeinsam.

Den Jahresbericht können sie per Post unter der folgenden Adresse kostenlos bestellen: [Forschungsinstitut für die Biologie landwirtschaftlicher Nutztiere \(FBN\)](#), Wilhelm-Stahl-Allee 2, 18196 Dummerstorf, E-Mail: fbn@fbn-dummerstorf.de. Alternativ können Sie den Jahresbericht im Internet unter der folgenden URL abrufen: www.fbn-dummerstorf.de/images/jahresberichte/jahresbericht20072008.pdf

Quelle: IDW, 30.06.2009

Synthetische Biologie: Chancen und Risiken

DFG, acatech und Leopoldina legen gemeinsame Stellungnahme vor

Das neue Forschungsfeld "Synthetische Biologie" eröffnet mittelfristig ein großes Potenzial, durch neuartige gentechnische Methoden unter Einbeziehung ingenieurwissenschaftlicher Prinzipien neue Impfstoffe und Medikamente, aber auch Kraftstoffe und Neue Materialien zu entwickeln. Für Erfolg und Akzeptanz der neuen Technologie ist ein frühzeitiger Dialog mit der Öffentlichkeit über naturwissenschaftliche, rechtliche, wirtschaftliche, aber auch ethische Fragen entscheidend. Mit einem gemeinsamen Positionspapier zu den Chancen und Risiken der Synthetischen Biologie möchten die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), acatech, die Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, und die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, Nationale Akademie der Wissenschaften, diesen Dialog nun anstoßen.

Die neue Stellungnahme wurde am 27. Juli 2009 von den Präsidenten der drei Organisationen, den Professoren Matthias Kleiner (DFG), Reinhard Hüttl (acatech) und Volker ter Meulen (Leopoldina), in einer Pressekonferenz in Berlin vorgestellt. Das forschungspolitische Papier bezieht in vier Kapiteln und auf insge-

samt 40 Seiten Position zu ausgewählten Forschungsfeldern, aktuellen Herausforderungen, Sicherheitsfragen und ethischen Fragen, die das zukunftsweisende Forschungsfeld der Synthetischen Biologie aufwirft.

In der Synthetischen Biologie herrschen zwei Forschungsansätze vor: Zum einen werden aus unbelebten Stoffen "Bausteine des Lebens" konstruiert und zu einem lebenden Organismus zusammengefügt. Zum anderen versucht man, Bestandteile aus natürlichen Organismen zu entfernen und durch andere zu ersetzen, um auf diese Weise künstliche Lebensformen zu erschaffen. Grundlagen dafür bilden die weiterentwickelten Methoden der Gentechnologie, vor allem die technischen Möglichkeiten, Erbinformationen immer schneller zu entschlüsseln und neu zu synthetisieren. Mittelfristig reichen die Anwendungsmöglichkeiten



der Synthetischen Biologie von der Medizin über die Umwelttechnik bis zur Biotechnologie.

Auf der Grundlage der Ergebnisse eines international und interdisziplinär besetzten Workshops am 27. Februar in Berlin hat eine Expertengruppe unter der Leitung der Berliner Mikrobiologin Professor Bärbel Friedrich, Mitglied der DFG Senatskommission für Grundsatfragen der Gentechnik und Vizepräsidentin der Leopoldina, die gemeinsame Stellungnahme erarbeitet. Der Workshop

hatte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus den Bereichen Biochemie, Molekularbiologie, Genetik, Mikrobiologie, Virologie, Chemie und Physik, Ingenieurwissenschaften sowie aus den Geistes- und Sozialwissenschaften vereint.

Die Stellungnahme wurde im Anschluss von den Präsidien der drei Organisationen verabschiedet und skizziert an Hand von fünf Handlungsfeldern, wie Deutschland am besten vom Potenzial der Synthetischen Biologie profitieren kann. Die fünf Handlungsfelder sind:

- die Stärkung der Grundlagenforschung
- die Bündelung der relevanten Disziplinen in Forschung und Ausbildung
- die Ausgestaltung patentrechtlicher Schutzverfahren
- die Abwehr von Gefahren sowie Verhinderung von Missbrauch
- die Begleitung des neuen Forschungsfeldes durch Methoden der Technikfolgenabschätzung

Auf absehbare Zeit wird nach Auffassung der drei Organisationen der Schwerpunkt der Synthetischen Biologie in der Grundlagenforschung liegen. Das Papier kommt zu dem Schluss, dass der Erfolg der Synthetischen Biologie wesentlich davon abhängen wird, inwieweit es gelingen wird, die verschiedensten Disziplinen schon in der Ausbildung von Studierenden zusammenzuführen. Auch sicherheitsrelevante Aspekte werden angesprochen. Danach sind die bestehenden Gesetze zur biologischen Sicherheit (Biosafety) und zum Ausschluss eines möglichen Missbrauchs (Biosecurity) nach heutigem Forschungsstand hinreichend. Trotzdem wird eine kontinuierliche Diskussion der sicher-

heitsrelevanten Fragen für erforderlich gehalten. Dies sollte nach Auffassung der Autoren der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) übertragen werden.

Die Stellungnahme "Synthetische Biologie" richtet sich insbesondere an die interessierte Öffentlichkeit und an die Politik. Die Publikation ist als PDF-Datei unter folgender URL abrufbar: www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/2009/synthetische_biologie.html Quelle: IDW, 27. Juli 2009

Wissenschaftlicher Beirat des Julius Kühn Instituts konstituiert sich

15 namhafte Persönlichkeiten aus Universitäten sowie Bundes- und Landesforschungsinstituten beraten künftig das JKI in Fragen der Forschungs- und Entwicklungsplanung



Mit der Gründung des Julius Kühn-Instituts (JKI) im Jahr 2008 stand fest, dass das Bundesforschungsinstitut für Kulturpflanzen in Fragen der Forschungs- und Entwicklungsplanung durch einen wissenschaft-

lichen Beirat beraten werden soll, dem Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus Forschungseinrichtungen gleicher und verwandter Wissensgebiete im In- und Ausland angehören. Die Beiratsmitglieder werden vom Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) für die Dauer von vier Jahren berufen. Die konstituierende Sitzung fand am 15. und 16. Juli 2009 am Hauptsitz des im JKI in Quedlinburg statt. Dem Wissenschaftlichen Beirat gehören insgesamt 15 national und international anerkannte Persönlichkeiten aus Universitäten, Landes- und Bundesforschungseinrichtungen sowie der Praxis an. In der Expertise der Beiratsmitglieder spiegelt sich die breite Forschungs- und Aufgabenpalette des JKI wider, die von Fragen der Pflanzengenetik und Züchtung über den Pflanzenbau und die Pflanzenernährung bis hin zum Pflanzenschutz und der Pflanzengesundheit reichen. Die Mitglieder des Beirates sind Phytopathologen, Pflanzengenetiker, Pflanzenphysiologen, Züchtungsforscher sowie Vertreter der Landwirtschaft, des Garten-, Obst- und Weinbaus sowie der Forstwirtschaft. Sie alle wollen die Verbindung des Julius Kühn-Instituts zu weiteren Forschungseinrichtungen gleicher und verwandter Wissensgebiete im In- und Ausland fördern. Der Wissenschaftliche Beirat wird das JKI bei der Weiterentwicklung seines Forschungsprogramms unterstützen und an Hand von Indikatoren die Forschungs-, Beratungs- und Serviceleistungen der einzelnen wissenschaftlichen Einheiten des Bundesforschungsinstituts überprüfen. Das JKI unterhält 15 Fachinstitute an verschiedenen Standorten in Deutschland.

Quelle: IDW, 17.07.2009

Bundesverdienstkreuz für Genomforscher Alfred Pühler

Pionier der Biotechnologie für sein Lebenswerk gewürdigt



Professor Dr. Alfred Pühler

Professor Dr. Alfred Pühler, einer der profiliertesten Wissenschaftler der Universität Bielefeld, hat am 18. Juni aus den Händen von Ministerpräsident Dr. Jürgen Rüttgers das Verdienstkreuz am Bande des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland entgegengenommen. In Vertretung des Bundespräsidenten zeichnete Rüttgers den Bielefelder Biologen und Genomforscher für sein hervorragendes Wirken als Wissenschaftler und für die Gesellschaft aus.

„Wenn Menschen das Wort Gentechnik hören, sind die meisten erst einmal skeptisch. Viele haben Vorurteile. Professor Alfred Pühler hilft, diese Vorurteile abzubauen: Denn seit dreißig Jahren arbeitet er an der Entwicklung der modernen molekularbiologischen Wissenschaften. Bereits 1993 hat er eine Studie zu den Gefahren genveränderter Bakterien für die Umwelt durchgeführt, die nicht nur ein Meilenstein auf ihrem Gebiet ist, sondern die auch dazu beigetragen hat, Vorurteile und Ängste gegenüber der Gentechnologie abzubauen.“, lobte der Ministerpräsident in der Laudatio und Rüttgers weiter: „Sein Verständnis von Wissenschaft umfasst stets den Dreiklang von Forschung, Ausbildung des Nachwuchses und nachhaltigem Wissenschaftsmanagement“.

Alfred Pühler lehrt und forscht seit 30 Jahren an der Universität Bielefeld und wechselte im Oktober letzten Jahres statt in den Ruhestand als Senior Research Professor an das Centrum für Biotechnologie der Universität Bielefeld (CeBiTec). Das CeBiTec ist die bei weitem größte zentrale wissenschaftliche Einrichtung der Universität und der renommierte Genomforscher spielte bei ihrem Aufbau eine maßgebliche Rolle.

Alfred Pühler (Jahrgang 1940) studierte an der Universität Erlangen-Nürnberg Physik, promovierte in Mikrobiologie und habilitierte sich in Genetik. Ende 1979 übernahm er den Lehrstuhl für Genetik an der Universität Bielefeld. Sein Rang als Forscher spiegelt sich auch in seinen Mitgliedschaften in drei Akademien der Wissenschaften wider: Seit 1993 ist er Ordentliches Mitglied der Nordrhein-Westfälischen Akademie der Wissenschaften. Im Jahr 1999 wurde er in die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina gewählt, und seit 2004 gehört er der Deutschen Akademie der Technikwissenschaften an. 2008 wurde er zum „Foreign Secretary“ der Union der Deutschen Akademien der Wissenschaften

ernannt. Im April diesen Jahres betraute ihn die Deutsche Akademie der Technikwissenschaften mit der Leitung des Themennetzwerkes „Biotechnologie“.

Als Mitglied des Wissenschaftsrates der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina gestaltet Professor Pühler außerdem die politischen Rahmenbedingungen der Genomforschung und Biotechnologie mit. Er ist ferner Vorstandsmitglied der Landesinitiative BioGenTec NRW. Mit diesem Wissen ist er gefragter Genom-Experte für die Bundesregierung und die Europäische Kommission.

Professor Pühler gilt als Pionier seines Fachgebietes. Im Herbst 2008 wurde er von der Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie für sein wegweisendes Wirken sowie seine außerordentlichen Verdienste um die stetige Weiterentwicklung der Biotechnologie-Aktivitäten mit der DECHEMA-Medaille ausgezeichnet.

Woher die Vielfalt der Lebewesen kommt

Wim Damen ist neuer Professor für Genetik der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Wenn es im Keller krecht und fleucht stecken oft Spinnen dahinter. Sie lösen bei vielen Menschen Furcht oder Ekel aus – bei Prof. Dr. Wim Damen von der Universität Jena ist es hingegen großes



Prof. Dr. Wim Damen
(Foto: Anne Günther/FSU).

Interesse, gar Zuneigung. Für den neu ernannten Professor für Genetik sind Spinnen und Tausendfüßler die idealen Lebewesen, um an ihnen die Frage nach der Herkunft und Vielfalt von Lebewesen zu untersuchen.

Dabei hatte sich der gebürtige Niederländer während seines Studiums v.a. biochemischen und mikrobiologischen Fragen im Pflanzen- wie im Tierreich gewidmet. Doch bereits in seiner Dissertation, die er 1996

an der Uni Utrecht abschloss, untersuchte er die Genregulierung bei Meerwasser-Schnecken. Wann werden welche Gene angeschaltet? Und wie bestimmt dies die Entwicklung einzelner Lebewesen, von Arten, der Evolution selber? Auf diese Fragen fand er erste Antworten und kam durch Zufall auf seine vielbeinigen, pelzigen Untersuchungsobjekte. Vor allem die gemeine Hausspinne (*Achaearanea tepidariorum*) und die bis zu 12 cm große Jagdspinne (*Cupiennius salei*) untersucht der 42-jährige Genetiker. Seine Spinnenkulturen sind inzwischen von Köln nach Jena umgezogen und produzieren bereits die benötigten Spinneneier.

An den Spinnen-Embryonen untersucht er etwa, wie das Ei zur Spinne wird. Da er eine eigene Technik entwickelt hat, mit der er bei den Spinnen gezielt bestimmte Gene – direkt oder über die Mutter – ausschalten kann, will er mit ihr nun in Jena untersuchen, wie unterschiedliche Baupläne der Lebewesen entstanden sind.

Die Segmentierung in Spinnen und Tausendfüßlern ist ebenso ein Forschungsgebiet des begeisterten Wissenschaftlers wie die Evolution und Entwicklung der Extremitäten in Spinnen. Über diese Themen hat er sich bereits 2004 an der Uni Köln habilitiert und die "große Varietät ihrer Extremitäten am Beispiel des Beins" untersucht. So sind die "Giftzähne" mancher Spinnenarten nichts anderes "als modifizierte Beine", erläutert Damen. An diesen Fragestellungen will er an der Universität Jena weiterarbeiten, an der ihn besonders die engen Kooperationsmöglichkeiten mit seinen international anerkannten Kollegen aus der Genetik und der Evolutionsbiologie gereizt haben. "Außerdem gefällt mir die Landschaft", ergänzt Damen, der gerade im Umzugsstress steckt.

Bei seinen evolutionsbiologischen und entwicklungs-genetischen Fragestellungen wird er die Spinnen außerdem mit der Fliege vergleichen, dem „Muster-Lebewesen“ der Genetiker. Die Fliegen sind bestens beschrieben und eignen sich somit für einen Vergleich mit Spinnen, bei deren evolutionsbiologischen Untersuchungen Damen zur Weltspitze gehört. "Vor 500 Millionen Jahren hatten sie gemeinsame Vorfahren", sagt Damen und möchte aus dem Vergleich heraus verstehen, wie sich Segmente bilden und wie ihre Verknüpfung zu einem ganzen Bauplan entstehen und gesteuert werden. Die Tausendfüßler passen als Ergänzung hervorragend dazu, "weil sie zwischen Spinnen und Insekten liegen", erläutert Prof. Damen sein Interesse für die vielfüßigen Lebewesen, die nun auch sein Labor am Lehrstuhl für Genetik der Universität Jena bevölkern. [Quelle: IDW, 23.07.2009](#)

Mehr als 20 Millionen für Synthetische Mikrobiologie

**Landes-Offensive zur Entwicklung
Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz**



Die Ergebnisse in der zweiten Wettbewerbsrunde des hessischen Forschungsförderungsprogramms "LOEWE – Landes-Offensive zur Entwicklung Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz" wurden gestern in Wiesbaden bekannt gegeben: Die Philipps-Universität Marburg ist zusammen mit der Max-Planck-Gesellschaft, vertreten durch das Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiolo-

gie (MPI), mit dem LOEWE-Zentrum "Synthetische Mikrobiologie" erfolgreich.

Stimuliert durch technologische Neuentwicklungen hat sich die neue wissenschaftliche Disziplin der "Synthetischen Biologie" entwickelt. In diesem Feld geht die Forschung über den Schritt der Veränderung einzelner Gene, Proteine oder Proteinkomplexe hinaus und strebt das gezielte Neudesign von biologischen Einheiten an. Die Synthetische Biologie entwickelt sich derzeit besonders rasch in der Mikrobiologie, da Mikroorganismen eine vergleichsweise geringe Komplexität aufweisen. Mikroorganismen sind omnipräsent, und ihre Anwesenheit ist Voraussetzung für Leben auf unserem Planeten, aber sie sind auch Verursacher vieler Krankheiten. Dies und ihre breite biotechnologische Nutzbarkeit erklärt das große Forschungsinteresse an dieser Organismengruppe. Die "Synthetische Mikrobiologie" integriert als stark interdisziplinäres Fachgebiet die Bereiche mikrobielle Biochemie, Strukturbiochemie, Molekularbiologie, vergleichende Genomanalyse, Ökologie sowie mathematische Modellierung und Simulation biologischer Systeme und Bioinformatik.

Im Rahmen des hessischen Forschungsförderungsprogramms "LOEWE – Landes-Offensive zur Entwicklung Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz" wird die Synthetische Biologie in Marburg jetzt mit über 20 Millionen Euro gefördert. Der LOEWE-Schwerpunkt "Synthetische Mikrobiologie" hat eine Laufzeit von drei Jahren und wird von Prof. Lotte Søgaard-Andersen, Direktorin am MPI für terrestrische Mikrobiologie sowie Prof. Dr. Bruno Eckhardt vom Fachbereich Physik der Philipps-Universität Marburg, koordiniert. Das LOEWE-Zentrum hat zwei übergeordnete Ziele: Zum einen sollen unter Einbeziehung von synthetischen und analytischen Forschungsansätzen die bisher eher statischen Komponenten und Funktionsanalysen von mikrobiellen Zellen hin zu einem quantitativen, dynamischen, theoretisch modellierbaren Funktionsverständnis weiter entwickelt werden. Zum anderen soll das innovative Ziel verfolgt werden, über rationales Design neue Funktionseinheiten zu synthetisieren, zu kombinieren und in den Funktionsapparat der Zelle zu integrieren, um Mikroorganismen mit neuen Eigenschaften und Anwendungspotenzial herzustellen.

Die Philipps-Universität Marburg und das Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie fördern bereits jetzt einen der größten Schwerpunkte mikrobiologischer Forschung in Deutschland. Die Forschungsaktivitäten der sechs Bereiche Synthetische Zellen, Biochemie & Strukturbiochemie, Molekulare & Zelluläre Mikrobiologie, Vergleichende Genomik, Mikrobielle Ökologie und Bioethik werden mit dem LOEWE-Zentrum "Synthetische Mikrobiologie" zusammengeführt, sodass die Synthetische Mikrobiologie in ihrer gesamten Breite abgedeckt ist. Die bereits vorhandenen Kompetenzen sollen im Rahmen des LOEWE-Zentrums mit drei neuen Professuren, vier Nachwuchsgruppen und einer gemeinsam genutzten Infrastruktur verstärkt und in einem neuen Gebäude untergebracht werden. Ein strukturiertes Promotionsprogramm und Programme zur Förderung von Chancengleichheit runden die interdisziplinären Forschungsaktivitäten ab. Die geplante Gesamtkonstellation wird Marburg weltweit zu dem führenden Zentrum für Synthetische Mikrobiologie werden lassen. [Quelle: IDW, 09.07.2009](#)

ERA-NET PathoGenoMics PhD Award 2009

Auszeichnung für drei herausragende Nach Nachwuchswissenschaftler



ERA-NET
PathoGenoMics

Bereits zum vierten Mal in Folge wurde der mit jeweils 2000 € dotierte ERA-NET PathoGenoMics PhD Award an drei her-

ausragende Nachwuchswissenschaftler auf dem Gebiet der Genomforschung an humanpathogenen Mikroorganismen verliehen. Initiiert wurde die Auszeichnung von den Partnern des ERA-NET PathoGenoMics-Netzwerks und der Europäischen Kommission. Die Preisträger wurden auch in diesem Jahr von einer internationalen Expertengruppe ausgewählt. Zu den diesjährigen Preisträgern gehören Dr. Eric Alix (Frankreich), welcher im Rahmen seiner Doktorarbeit einen neuartigen Regulationsmechanismus beschreiben konnte, der die Expression eines bei intrazellulären Bakterien wie z.B. Salmonellen weit verbreiteten Virulenzfaktors beeinflusst. Dr. Michal Feldman (Israel) wurde für die Charakterisierung einer neuen Genfamilie bei *Legionella pneumophila*, dem Erreger der Legionärskrankheit, ausgezeichnet, welcher eine wichtige Funktion bei der Invasion von Wirtszellen zugesprochen wird. Dr. Matej Butala (Slowenien) konnte im Rahmen seiner Doktorarbeit die Entstehung von Antibiotika-Resistenzen bei *Escherichia coli* am Beispiel von Ciprofloxacin aufklären und dabei einen Zusammenhang zwischen unsachgemäßer weil zu niedriger Antibiotikadosierung, der Induktion einer Stressantwort, und der Ausbildung von Resistenzen zeigen.

Die Preisverleihung fand im Rahmen des "3rd FEMS Congress of European Microbiologists" am 1. Juli 2009 in Göteborg, Schweden, statt. Frau Dr. Marion Karrasch vom Projektträger in Jülich bedankte sich bei den Preisträgern für ihre wichtigen Beiträge zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten.

Noch bis zum 1. März 2010 können Arbeitsgruppenleiter geeignete Kandidaten für den ERA-NET PathoGenoMics PhD Award 2010 vorschlagen. Nähere Informationen erhalten Sie unter www.pathogenomicsera-net/index.php?index=322 bzw. bei

Dr. Marion Karrasch, PTJ-BIO, Forschungszentrum Jülich GmbH
52425 Jülich, E-Mail: m.karrasch@fz-juelich.de, Tel.: +49(0)2461-616245



Verleihung des ERA-NET PathoGenoMics PhD Award. Von links nach rechts: Dr. Matej Butala, Mag. Nicole Firnberg (ERA-NET), Dr. Michal Feldman, Dr. Dagmar Weier (ERA-NET), Dr. Eric Alix, Dr. Marion Karrasch (ERA-NET), Prof. Dr. Eliora Ron (Universität Tel Aviv)

2,1 Millionen Euro für Raps

Gießener Forscher koordinieren internationales Verbundprojekt zur genetischen Systemanalyse beim Raps

Wissenschaftler am Institut Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung I der Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU) konnten sich in einer internationalen Ausschreibung mit einem neuen Konzept zur Systemanalyse von komplexen Merkmalen bei Kulturpflanzen durchsetzen. In der auf deutscher Seite von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) finanzierten ERANET Plant Genomics-Ausschreibung setzte sich ein von Dr. Rod Snowdon geführtes Verbundvorhaben im Wettbewerb gegen etwa 60 transnationalen Projektideen durch. Dr. Snowdon ist Akademischer Rat am Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung I (Leiter: Prof. Dr. Dr. Wolfgang Friedt). Mit einer Bewilligung von insgesamt 2,1 Millionen Euro Forschungsgeldern steht das mit besten Gutachtennoten bedachte Gießener Vorhaben an der Spitze der insgesamt zwölf bewilligten ERANET-PG-Konsortien.

Mit einem neuen Konzept zur "assoziativen Systemanalyse" (ASSYST) wird das Konsortium um Dr. Snowdon während der dreijährigen Projektlaufzeit ab Juli 2009 die globale Genexpression bei der Keimlingsentwicklung, Samenentwicklung und Ertragsbildung beim Raps (*Brassica napus*) untersuchen. Für diese Untersuchungen werden unter anderem neueste Techniken der ultraschnellen DNA-Sequenzierung eingesetzt und umfangreiche Ressourcen für die Analyse des Raps-Genoms – das Genom ist das gesamte Erbgut – und für die Züchtung von Raps zur Verfügung gestellt. Zur Mitwirkung an dem ehrgeizigen Vorhaben konnten renommierte Arbeitsgruppen am John Innes Centre in Norwich, Großbritannien, am Plant Biotechnology Institute des Nationalen Forschungszentrum Kanadas, von Agriculture&AgriFood Canada sowie am Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung in Köln gewonnen werden. Weitere Informationen zum Projekt erhalten Sie unter der URL <http://www.plantbreeding-giessen.de>.

Quelle: IDW, 10.07.2009



Mit "assoziativer Systemanalyse" (ASSYST) werden die Gießener Forscher die globale Genexpression bei der Keimlingsentwicklung, Samenentwicklung und Ertragsbildung beim Raps (*Brassica napus*) untersuchen (Foto: © Manuela Fiebig – Fotolia.com).

Renaissance der Hybridzüchtung

Ernte-Erträge könnten um zweistelligen Prozentsatz steigern



Ertragssteigerungen um 30 bis 70 Prozent hält Prof. Dr. Albrecht E. Melchinger bei vielen Kulturpflanzen für möglich. Das Zauberwort lautet Hybridzüchtung. Neue Erkenntnisse und Methoden wecken berechtigte Hoffnungen, das gigantische Potential von Pflanzenhybriden weltweit besser nutzen zu können. Der Leiter einer führenden Forschergruppe lädt nun zur internationalen Heterosis-Konferenz, um die Ergebnisse von sechs Jahren Forschungsarbeit vorzustellen.

Im zweiten Weltkrieg soll sie mit kriegsentscheidend gewesen sein: die neue Technik, mit der US-Züchter die Erträge ihrer Maisfelder mit einem Schlag verdoppelten. Selbst als verheerende Dürren das Land heimsuchten, blieben die neuen Sorten hoch produktiv. So sehr, dass die US-Farmer Überschüsse produzierten – und die damals verbündete UdSSR mit Nahrungsmitteln unterstützen konnten. Der geniale Trick der Hybrid-Züchter: Sie züchten Linien, die sie über Generationen nur mit sich selbst bestäubten. Das Ergebnis sind Pflanzen, die durch die Inzucht degeneriert sind: sie sind nur schwachwüchsig und die Erträge sind sehr schlecht. Doch kreuzt man zwei solcher Inzucht-Linien, entsteht eine Hybride, deren Saatgut extrem hohe Erträge liefert.



Heterosis: seitlich die verkümmerten Eltern, in der Mitte die erste Generation
(Foto: Oskar Eyb).

Großwüchsige Kinder von kümmerlichen Eltern: Pflanzenzüchter nutzen ein bizarres Phänomen

Als "Heterosis" bezeichnet man das Phänomen, dass degenerierte Eltern in Mischehe besonders kräftige Nachkommen (Bastarde) hervorbringen. Welche Ursachen dem zugrunde liegen, blieb lange rätselhaft. Was Züchter allerdings nicht hinderte, das Phänomen auszunutzen. Heute gibt es Hybriden zum Beispiel bei Mais, Zuckerrüben und Tomaten. Als Pioniere betätigte sich mehrfach Wissenschaftler der Universität Hohenheim: In den 60er Jahren wurden dort die ersten Maishybriden für Deutschland entwickelt und in den 80er Jahren gelang weltweit erstmals die Züchtung von Hybridsaatgut bei Roggen. Die Erträge stiegen allein wegen Nutzung der Heterosis um 20 Prozent. Aktuell forscht neben Deutschland vor allem China an der Hybrid-Technik. 50 Prozent der Reisfelder tragen inzwischen Hybridsorten – mit Mehrerträgen von über 30%. Die Hybridtechnik sei in den vergangenen Jahrzehnten eher stiefmütterlich behandelt worden, so die Einschätzung von Züchter Melchinger. Derzeit sei jedoch eine Trendwende auszumachen. So hätten die USA im vergangenen Jahr ein

neues Forschungsprogramm aufgelegt um den wissenschaftlichen Rückstand in Sachen Heterosis aufzuholen.

Zwei Trends sprechen für Renaissance

"Zwei Trends sprechen dafür, dass sich die Hybridtechnik in den kommenden Jahren auf breiter Front durchsetzen könnte", fasst Prof. Dr. Melchinger die Ergebnisse der Forschergruppe zusammen: "Ein neues Arsenal an molekularbiologischen und bioinformatischen Methoden sowie ein tieferes Verständnis, was den Heterosis-Effekt bewirkt. Eine Zeitlang gab es die Theorie, dass es einzelne Heterosis-Gene gäbe, die vielleicht auch geklont werden könnten. Heute wissen wir, dass diese Suche eine Sackgasse ist. Die Gene in Pflanzen agieren vielmehr als Systeme, bei denen das Gesamtsystem mehr ist, als die Summe der Einzelteile – wodurch



Prof. Dr. Albrecht E. Melchinger
(Foto: Oskar Eyb).

Phänomene wie Heterosis möglich werden", meint Prof. Dr. Melchinger. Durch mathematische Modelle und neue Computersoftware können solche komplexen Systeme heute simuliert werden. "Statt herum zu probieren könnten wir Heterosis-Prozesse dann

voraussagen und gezielt nutzen. Bislang sind viele unserer Ergebnisse Pionierarbeit, die noch verifiziert werden müssen. Da die Systembiologie aber enorme Fortschritte macht, ist dies nur noch eine Frage der Zeit."

Auch in der Anwendung gäbe es neue Techniken, die laut Prof. Dr. Melchinger das Potential hätten, die Hybrid-Züchtung noch einmal zu revolutionieren. Denn durch die Molekularbiologie ließe sich ein Mengenproblem in den Griff bekommen, mit dem die Hybridzüchtung besonders zu kämpfen habe. "Für die Entwicklung neuer Hybride schaffen Saatzüchtfirmen für jede Elternseite jeweils 10.000 Inzucht-Linien. Damit lassen sich 100 Millionen Hybriden im Jahr erzeugen", errechnet der Züchtungsforscher. Eine Zahl, von der nur ein Bruchteil angebaut und getestet werden kann. Doch inzwischen ließen sich die aussichtsreichen Hybridkandidaten schon im frühen Wachstumsstadium identifizieren: "Anhand von Genomanalysen können wir schon am Embryo die Hybride mit dem besten Eigenschaften aussortieren und gezielt vermehren. Und in wenigen Jahren werden wir sogar noch einen Schritt weiter sein: Dann wäre es finanziell machbar, das Erbgut der Inzucht-Eltern zu entschlüsseln und alle 100 Millionen Hybride vorherzusagen."

Das Forschungsprojekt Heterosis

Von 2003 bis 2009 koordiniert das Institut für Pflanzenzüchtung, Saatgutforschung und Populationsgenetik der Universität Hohenheim das bundesweite Schwerpunktprogramm der Deutschen Forschungsgemeinschaft Heterosis bei Pflanzen – Genomforschung zur Kausalanalyse eines biologischen Schlüsselphänomens und Grundlagen für dessen optimale Nutzung in der Pflanzenzüchtung. Ziel des Projektes war es, die genetischen und molekularen Ursachen der Heterosis zu entschlüsseln und neue Strategien für die Pflanzenzüchtung zu entwickeln.

Quelle: IDW, 20.08.2009

Theoretische Grundfragen der Normenbegründung in Medizinethik und Biopolitik

DFG bewilligte neue Kolleg-Forschergruppe an der Universität Münster



Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) hat die Einrichtung einer neuen Kolleg-Forschergruppe an der Universität Münster beschlossen. Diese Entscheidung gab die DFG am Freitag, 10. Juli 2009, bekannt. Die Förderungsdauer des Projekts 1209 "Theoretische Grundfragen der Normenbegründung in Medizinethik und Biopolitik" ist auf acht Jahre angelegt. Das Fördervolumen für die erste vierjährige Förderphase beträgt rund 4,6 Millionen Euro.

Die Kolleg-Forschergruppe wird die Prozesse der Herausbildung und Rechtfertigung medizinethischer, -rechtlicher und biopolitischer Normen untersuchen. In den modernen westlichen Gesellschaften existiere kein autoritatives, allgemeinverbindliches System von Normen und Werten mehr, so die DFG zum Hintergrund des Projekts. Ethische Probleme, die sich in Folge des wissenschaftlich-technischen Fortschritts neu oder anders stellen, würden in der heutigen Mediengesellschaft rasch zum Gegenstand öffentlicher Auseinandersetzung. Sie führten nicht selten zu einem Zustand permanenter normativer Debatte, die durch einen Mangel an Ressourcen für die Begründung und Rechtfertigung konsensfähiger moralischer und rechtlicher Normen gekennzeichnet sei.

Als themenbezogenes "Institute for the Advanced Study in Bioethics" wird die Kolleg-Forschergruppe mehrere herausragend qualifizierte Gastprofessoren und Wissenschaftler, überwiegend aus dem Ausland, in Münster begrüßen können und über einen Stab von etwa sieben bis zehn Mitarbeitern verfügen. Im Jahr 2011 soll das Kolleg zudem durch eine Emmy Noether-Gruppe zur "Politischen Philosophie als Ressource der Normenbegründung in der biomedizinischen Ethik" ergänzt werden und sich auch hierdurch zu einem "Gravitationszentrum" für sein Thema innerhalb und außerhalb der WWU entwickeln.

Das Kolleg wird von sechs Hochschullehrern der WWU getragen. Sprecher ist Prof. Dr. Thomas Gutmann von der Rechtswissenschaftlichen Fakultät. Beteiligt sind zudem Prof. Dr. Bettina Schöne-Seifert vom Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin, Prof. Dr. Ludwig Siep, Prof. Dr. Kurt Bayertz und Prof. Dr. Reinold Schmücker vom Philosophischen Seminar sowie Prof. Dr. Ulrich Willems vom Institut für Politikwissenschaft. Die wissenschaftliche Koordination des Kollegs wird Dr. Johann S. Ach (Centre für Bioethik) übernehmen. Durch die Professoren Siep, Willems und Gutmann ist das Kolleg zugleich synergetisch mit dem

Exzellenzcluster "Religion und Politik" und dessen Forschungssäule "Normativität" vernetzt.

Der Hauptausschuss der DFG hat insgesamt die Einrichtung von zwei weiteren Kolleg-Forschergruppen beschlossen. Neben dem münsterschen Kolleg wurde eine weitere Kolleg-Forschergruppe in Frankfurt am Main zum Thema Gerechtigkeit bewilligt, teilte die DFG mit. Mit dem 2008 eingeführten Förderinstrument Kolleg-Forschergruppe will die DFG exzellente Forschung in den Geistes- und Sozialwissenschaften stärken. Die zentrale Idee dabei ist es, herausragenden Wissenschaftlern mehr Freiräume zur eigenen Forschungstätigkeit zu ermöglichen, und zwar in einem Rahmen, der einen intensiven Austausch und die Kooperation kreativer Wissenschaftler in einem wichtigen und noch nicht ausreichend erschlossenen Forschungsfeld gewährleisten soll, so die DFG. [Quelle: IDW, 10.07.2009](#)

Beste Nachwuchsforscher geehrt

Jungwissenschaftler des Uniklinikums Jena präsentierten eigene Forschungsergebnisse

Britta Landfried, Madlen Seidel, Anna Stahr und Stefanie Wojciech sind die besten Nachwuchswissenschaftler am Forschungszentrum Lobeda des Jenaer Universitätsklinikums. Sie wurden beim gestrigen "Tag der Nachwuchswissenschaftler" für Ihre Vorträge und Poster ausgezeichnet. Insgesamt beteiligten sich 23 Doktoranden, Diplomanden und Bachelor-Studenten der Arbeitsgruppen des Forschungszentrums an der inzwischen 6. Auflage des Wettbewerbes. Die thematischen Schwerpunkte der Präsentationen waren die Sepsis- und die Schlaganfallforschung, Untersuchungen zum Tumorwachstum und zu bildgebenden Verfahren für die Diagnostik. "Die Qualität aller Arbeiten und das Fachwissen der jungen Forscher machten die Auswahl nicht leicht", zeigte sich Prof. Dr. Johannes Norgauer, stellvertretender Direktor der Hautklinik und Vorsitzender der vierköpfigen Wettbewerbs-Jury, von den Teilnehmern beeindruckt.

Den ersten Preis erhielt die Medizinstudentin Britta Landfried



von der Arbeitsgruppe Neuropathologie für ihren Vortrag zur Rolle eines Krebsproteins in Hirntumoren. Das Preisgeld stiftete die AJZ Engineering GmbH. Den Vortrag von Madlen Seidel zeichnete die Jury mit einem zweiten Preis aus, der von der Analytik Jena AG finanziert wurde. Die Medizinstudentin forscht in der Arbeitsgruppe Experimentelle Anästhesie an Mausmodellen mit Sepsis. Die Posterpreise

Preisträger und Sponsoren des Nachwuchswettbewerb (v.l.n.r.): Matthias Ludwig (Analytik Jena AG), Anna Stahr, Dr. Florian Opitz (Carl Zeiss Microimaging GmbH), Madlen Seidel, Dr. Roland Schmitz (SIRS-Lab GmbH), Stefanie Wojciech, Michael Pawlik (Geschäftsführer AJZ Engineering GmbH) und Britta Landfried (Foto: Hans-Georg Schröder/UKJ).

Den ersten Preis erhielt die Medizinstudentin Britta Landfried von der Arbeitsgruppe Neuropathologie für ihren Vortrag zur Rolle eines Krebsproteins in Hirntumoren. Das Preisgeld stiftete die AJZ Engineering GmbH. Den Vortrag von Madlen Seidel zeichnete die Jury mit einem zweiten Preis aus, der von der Analytik Jena AG finanziert wurde. Die Medizinstudentin forscht in der Arbeitsgruppe Experimentelle Anästhesie an Mausmodellen mit Sepsis. Die Posterpreise

gingen an zwei Biologinnen: Anna Stahr von der Arbeitsgruppe Experimentelle Neurologie untersuchte für ihre Doktorarbeit die Neubildung von Nervengewebe. Sie erhielt den von der Carl Zeiss MicroImaging GmbH gesponserten ersten Posterpreis. Für ihr Poster zur Langzeitwirkung von erhöhtem Blutzucker auf bestimmte Nierenzellen errang Stefanie Wojciech von der Arbeitsgruppe Nephrologie den 2. Posterpreis, den die SIRS-Lab GmbH stiftete.

"Unsere jungen und ambitionierten Wissenschaftler nutzen die Gelegenheit gern, ihre Arbeiten einem breiteren Publikum vorzustellen", so Dr. Katrin Hoffmann, die Koordinatorin des Forschungszentrums und Organisatorin des Wettstreits, "der Tag der Nachwuchswissenschaftler ist inzwischen zu einer Tradition im Forschungszentrum geworden." *Quelle: IDW, 30.06.2009*

Wissen bündeln im Kampf gegen Infektionskrankheiten

Informationsnetzwerk zu Schweingrippe und anderen Zoonosen jetzt auch im Internet

Schweinegrippe, SARS oder Salmonellen gehören zu den bekanntesten Zoonoseninfektionen, – also Krankheiten, die zwischen Tieren und Menschen übertragen werden. Der Begriff Zoonosen setzt sich aus den griechischen Worten für Lebewesen (zoon) und



Eine aktuelle Zoonosenerkrankung ist die Neue Influenza, im Volksmund auch "Schweinegrippe" genannt (Foto: Karelmedical – Fotolia.com).

Krankheit (nosos) zusammen. Zu den bekanntesten Erregern einer Zoonoseninfektion gehören unter anderem Salmonellen, Vogelgrippe und SARS. Eine sehr aktuelle Zoonosenerkrankung ist die Neue Influenza, im Volksmund auch "Schweinegrippe" genannt. Für die erfolgreiche Vermeidung oder Bekämpfung dieser Krankheiten müssen Forscher und Mediziner die Krankheitsentstehung und den Verlauf verstehen. Eine der wichtigsten Grundvoraussetzungen ist die enge

Kooperation von Human- und Veterinärmedizinern. Dabei hilft die auf Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) entstandene "Nationale Forschungsplattform für Zoonosen". Die Plattform ist ein Informations- und Servicenetzwerk, um alle Forschungsinstitutionen zu bündeln, die aktiv im Bereich der zoonotischen Infektionskrankheiten in Deutschland arbeiten. Zudem dient die Plattform als Informationsstelle für die Öffentlichkeit.

Die Erforschung von Zoonosen erfordert eine langfristige Zusammenarbeit von Wissenschaftlern unterschiedlichster Disziplinen. Dabei geht es darum, Wissen zu sammeln und es im Kampf gegen Zoonoseninfektionen einzusetzen. Dieses Wissen soll nun

zusammengeführt und der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden. Betrieben wird die Zoonosenplattform von der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze e.V. (TMF) in Berlin, der Universität Münster und dem Friedrich-Löffler-Institut (FLI) auf der Insel Riems. Ziele sind ein regelmäßiger Erfahrungsaustausch, der Aufbau von Kooperationen und einer gemeinsamen Wissens- und Datenbank, um die Zoonosenforschung wirksamer und schneller zu machen.

Da die Erreger keine Staatsgrenzen kennen, soll die kooperative Zusammenarbeit nicht auf den nationalen Sektor beschränkt bleiben. Ein weiteres wichtiges Ziel der Plattform für die Zukunft ist es, den internationalen Wissensaustausch zu fördern und Kontakte in alle Welt aufzubauen. Das BMBF stellt für den gesamten Forschungsbereich "Zoonosen" rund 30 Millionen Euro zu Verfügung.

Interessierte Bürgerinnen und Bürger können ab sofort über die URL <http://www.zoonosen.net> Wissenswertes und Informatives zur Zoonosenforschung abrufen. *Quelle: BMBF, 28.07.2009*

Fortschritte beim zweiten Runden Tisch zur Pflanzengenetik

Nächster Termin im Oktober mit Schwerpunkt Internationale Entwicklungszusammenarbeit



Bundesministerium für Bildung und Forschung

"Heute sind wir ein gutes Stück vorangekommen. Es war ein konzentriertes und intensives Gespräch", bilanzierte Bundesforschungsministerin Annette Schavan am Ende des zweiten Run-

den Tisches zur Pflanzengenetik am Mittwoch. "Dabei wurden auch Verbindungen formuliert, in denen Forschungserkenntnisse für alle landwirtschaftlichen Methoden gleichermaßen eine Rolle spielen." Bei dem Runden Tisch waren zunächst die Anfang der Woche vorgestellten Kritikpunkte der Umweltverbände an der ökologischen Sicherheitsforschung Thema. "Diesen Punkten wird im Detail nachgegangen. In der nächsten Sitzung werden wir die Bilanz aus 30 Jahren Sicherheitsforschung in diesem Bereich vorstellen und sehen, wo weitere Akzente gesetzt werden sollten.", so die Ministerin.

Das Gremium diskutierte auch eine erste Konzeption des Forschungsinstituts für eine weiterentwickelte Strategie zur Pflanzenzüchtung. "Auf dieser Basis werden wir weiter gehende Vorschläge, vor allem im Hinblick auf die Nachhaltigkeitsfrage einbringen", stellte Schavan in Aussicht. Dazu würden auch Landnutzungskonzepte zählen. Als weiteres Ergebnis der Sitzung kündigte Schavan an, dass bei dem Gespräch im Oktober der Schwerpunkt auf "Internationale Entwicklungszusammenarbeit" gelegt werden soll. Dazu zählten unter anderem auch die Fragen der Hungerbekämpfung.

Schavan riet dazu, die Frage der "Zukunftstechnologie Grüne Gentechnik" auch im europäischen Zusammenhang zu sehen: "Deutschland und Europa müssen sich entscheiden, ob man sich

an der Weiterentwicklung der Grünen Gentechnik beteiligen möchte. Wenn man sich an einer Sache nicht beteiligt, kann man auch keine eigenen Werte einbringen. Der einzige Weg, eine Abhängigkeit der Landwirte zur Industrie zu vermeiden, ist die öffentliche Forschung." Die Bundesforschungsministerin will keine starre Einteilung in Schwarz und Weiß zwischen Befürwortern und Gegnern der Grünen Gentechnik akzeptieren. "Die Diskussionen beim Runden Tisch haben mich bestätigt, dass vor dem Hintergrund der globalen Probleme die Grüne Gentechnik sehr differenziert gesehen werden muss. Genau eine solche differenzierte Herangehensweise ist für einen sachlichen Dialog zielführend", sagte Schavan. "Unserer Verantwortung für künftige Generationen tragen wir nicht nur für das, was wir tun, sondern auch für das, was wir unterlassen. Die Forscherinnen und Forscher in Deutschland sind sich dieser ethischen Verantwortung sehr bewusst".

Zum Hintergrund:

Über 50 Universitäten und zehn Fachhochschulen, 25 außeruniversitäre Einrichtungen aus den Forschungsgesellschaften (Max-Planck, Helmholtz, Leibniz, Fraunhofer) sowie zahlreiche Institute der Ressortforschung auf Bundes- und Landesebene arbeiten auf dem Gebiet der Pflanzenforschung. Außerdem liegt die Wiege der modernen Pflanzenbiotechnologie in Deutschland und durch die exzellente Grundlagenforschung gibt es für den internationalen Wettbewerb eine hervorragende Ausgangsposition.

Für die Bundesregierung hat die Sicherheit für die Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt oberste Priorität. Das BMBF beispielsweise unterstützt die biologische Sicherheitsforschung seit 1979 bis heute mit mehr als 100 Millionen Euro. In 300 Projekten haben sich über 60 Hochschulen und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen an der Erforschung der biologischen Sicherheit von gentechnisch-veränderten Organismen beteiligt. Die Erweiterung des Wissens über das Verhalten gentechnisch veränderter Pflanzen unter Freilandbedingungen und die Beobachtung der Auswirkungen ihrer Anwendungen sind wichtige Beiträge zu einer verantwortlichen, am Vorsorgeprinzip orientierten Nutzung der Grünen Gentechnik. Interessierte Bürgerinnen und Bürger können sich umfassend über die konkreten Forschungsthemen und Ergebnisse der geförderten Projekte unter www.biosicherheit.de informieren. [Quelle: BMBF, 22.07.2009](#)

Neuer Schutz vor Produktpiraterie

PlasmidFactory erhält den 1. Preis beim zweiten Bio-Gründerwettbewerb

Produktfälschungen und Raubkopien sind ein globales Phänomen, das ein breites Spektrum der Industrielandschaft betrifft. Gefälschte Bekleidungswaren, Ersatzteile oder Medikamente kosten die Firmen weltweit jedes Jahr mehrere hundert Milliarden Euro. Die Auswirkungen reichen von Umsatzverlusten für die Unternehmen über die Beschädigung des Markenimages bis hin zur Gefährdung der Gesundheit und Sicherheit der Verbraucher.

Zur wirksamen Bekämpfung des unautorisierten Handels mit Waren wurden technische Schutzmaßnahmen entwickelt, die eine Nachahmung erschweren oder dem Käufer/Verkäufer eine Überprüfung der Originalität ermöglichen (Beispiel: Hologramme als Sicherheitsmerkmal).

PlasmidFactory hat ein neues Verfahren entwickelt, das auf einer Markierung des Produkts mit modifizierter DNA „der Sub-



Nahmen in Bönen den ersten Preis beim 2. Bio-Gründerwettbewerb entgegen: (v. links) Dr. Marco Schmeer und Dr. Martin Schleef (Foto: PlasmidFactory GmbH & Co. KG)

stanz, die normalerweise die Erbinformation trägt“ beruht. DNA besteht aus vier unterschiedlichen Bestandteilen, die aneinandergereiht vorliegen, den sogenannten Basen. Damit ergibt sich ein Alphabet mit vier Buchstaben, das in der Funktion 4^n verschlüsselt werden kann. Die DNA wird nun z.B.

mit Farbe oder Lack vermischt. Diese Zubereitung wird auf das zu markierende Produkt oder dessen Verpackung auf-

getragen. Nach Entnahme einer kleinen Probe kann die Verschlüsselung identifiziert und mit dem hinterlegten Code verglichen werden (Originalitätsbeweis).

In einem aktuell vom Bundeswirtschaftsministerium geförderten Forschungsprojekt, das PlasmidFactory in Kooperation mit der Fa. Kolbe-Coloco Spezialdruck GmbH & Co. KG durchführt, wurde ein solches Verfahren zur Produktmarkierung von Druckerzeugnissen auf DNA-Basis entwickelt und wird derzeit zur Marktreife gebracht. Für diesen Zweck plant die Bielefelder Firma nun die Gründung eines Unternehmens. Dieses Vorhaben wurde im Rahmen des diesjährigen zweiten Bio-Gründerwettbewerbs mit dem 1. Preis ausgezeichnet. Alle zwei Jahre veranstaltet das Kompetenzzentrum Bio-Security in Bönen einen Wettbewerb für junge, innovative Existenzgründer und Jungunternehmer aus dem Bereich der Agrar- und Ernährungswirtschaft, Biotechnologie, Biochemie und verwandten Bereichen.

„Wir sind überzeugt, dass wir mit der neuen Idee ein drängendes Problem der Wirtschaft angehen können und eine intelligente Lösung bereit halten. Das neue Unternehmen soll Kunden individuell beraten und betreuen, das nötige Know-How bereit stellen und nicht zuletzt die Datenbanken zur Speicherung der Codes entwickeln und verwalten“, sagt Dr. Marco Schmeer, Projektverantwortlicher bei der PlasmidFactory.

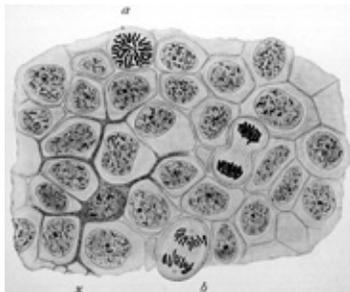
Die Produktmarkierung mit DNA ist ein gelungenes Beispiel dafür, wie Produkte der modernen Biotechnologie auch in ganz neuen Anwendungen außerhalb der Life Sciences eingesetzt werden können. „Gerade in diesen eher ungewöhnlichen Anwendungsgebieten steckt ein enormes Potenzial. Durch den Blick über den Tellerrand sind ganz neuartige und spannende Produkte möglich“, zeigt sich Dr. Martin Schleef, Mitgründer und Geschäftsführer der PlasmidFactory GmbH & Co. KG, überzeugt vom Erfolg der neuen Geschäftsidee.

[Quelle: PlasmidFactory, 02.09.2009](#)

Wissenschaft kompakt

Von der Zellteilung zum Altern

Proteine werden gesteuert, indem kleine Schaltermoleküle an sie andocken und dadurch bestimmte Funktionen an- oder abschalten. Im Fall der Acetylierung wird eine Acetylgruppe an das Protein angehängt, die durch bestimmte Enzyme – sogenannte Deacetylasen – wieder entfernt werden kann. Dieser Prozess spielt für zahlreiche zelluläre Abläufe eine Schlüsselrolle, wie Forscher jetzt berichteten. Dank einer eigens entwickelten innovativen Technologie konnten die Wissenschaftler zum ersten Mal im gesamten Proteinbestand der Zelle nach Schaltstellen suchen, an denen Acetylgruppen andocken können. Insgesamt entdeckten die Forscher mehr als 3600 Schaltstellen in fast 1800 Proteinen, damit ist die Acetylierung viel weiter verbreitet als bisher vermutet wurde. "Wir konnten die Zahl der bekannten Acetylierungsstellen um den Faktor sechs erhöhen und erstmals eine umfassende Einsicht in diese Art der Protein-Modifikation gewinnen", erklärt Prof. Matthias Mann vom MPI für Biochemie leitet. Früher gingen Wissenschaftler davon aus, dass die Acetylierung von Proteinen vor allem für die Genregulation im Zellkern eine Rolle spielt. Die neuen Ergebnisse zeigen, dass praktisch jeder zelluläre Prozess davon betroffen ist, z.B. Zellteilung, DNA-Reparatur oder die Übertragung von Signalen – ohne Acetylierung könnte die Zelle nicht funktionieren.



Zellen in verschiedenen Stadien der Zellteilung (Abbildung aus: Wilson, Edmund B. (1900)).

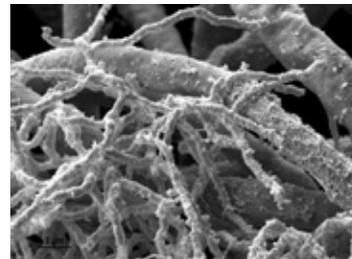
Wie essentiell Acetylierung sein kann, zeigt das Beispiel Cdc28: Dieses Enzym ist notwendig, damit Hefezellen sich teilen können. Funktioniert der Acetyl-Schalter nicht, wird das Enzym komplett abgeschaltet – die Hefezelle stirbt. Defekte in der Protein-Regulation tragen zur Entstehung zahlreicher Krankheiten bei, daher ist die Acetylierung ein viel versprechender Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Medikamente. Besonders in der Krebstherapie gibt es hierzu schon erfolgreiche Ansätze, die darauf beruhen, dass Deacetylasen gehemmt werden. Zwei derartige Wirkstoffe werden bereits für die Therapie bestimmter Formen der Leukämie eingesetzt. Ein anderer Prozess, der wesentlich durch die Acetylierung mitbestimmt wird, ist das Altern. Die Beeinflussung dieses molekularen Schalters ist daher auch für die Behandlung altersbedingter neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson sehr interessant. Trotz ihrer großen

biologischen und klinischen Bedeutung war die Acetylierung in der lebenden Zelle bisher nur schlecht verstanden. Mit Hilfe ihrer neuen Methodik können die Wissenschaftler nun erstmals umfassend untersuchen, wie die Acetyl-Schalter auf Wirkstoffe reagieren – vor allem auch für Medikamentenentwicklung verspricht dies einen erheblichen Fortschritt.

Originalpublikation: Choudhary, C et al. (2009) *Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions*. *Science*, 325(5942): 834-40. doi: 10.1126/science.1175371

Bakterien induzieren Wirkstoffsynthese in Pilzen

Spätestens seit der Entdeckung des Penicillins vor 80 Jahren weiß man um die Bedeutung von Naturstoffen, die von Pilzen gebildet werden und ist in der Lage, dieses Potential für den Menschen zu nutzen. Der klassische Weg, an die begehrten Substanzen zu gelangen, ist die Reinkultur von Pilzen oder Bakterien in riesigen Fermentern von einigen Kubikmetern Fassungsvermögen. Hierzu verwendet man heute meist gentechnisch manipulierte Hochleistungsstämme. Inzwischen sind die Genome, also die gesamte Erbinformation, von vielen Mikroben vollständig entschlüsselt. Durch Vergleiche der DNA-Sequenz können die Wissenschaftler in zunehmendem Maße auch die Funktion ganzer Gruppen zusammengehörender Gene, sogenannter Gencluster, vorhersagen.



Einzelne Zellen von *Streptomyces hygroscopicus* schmiegen sich sehr eng an die Hyphen des Schimmelpilzes *Aspergillus nidulans* (Foto: HKI/FSU).

Bei diesem als „genome mining“ bezeichneten Verfahren fiel auf, dass Pilze häufig Gencluster beherbergen, die eigentlich für die Synthese bestimmter Substanzen verantwortlich sein sollten. Bei der Kultivierung dieser Pilze im Labor fand man jedoch diese Substanzen nie, die betreffenden Gene "schließen" und konnten bislang

auch nicht "geweckt", sprich: aktiviert werden. Ein Blick zurück in die Natur, aus der die Pilze stammen, führte die Forscher auf die richtige Fährte: Mikroorganismen kommen nie isoliert vor, sondern immer vergesellschaftet mit anderen Arten. Dabei spielt der Austausch von chemischen Informationsträgern auch über Artgrenzen hinweg eine wesentliche Rolle. Bis heute war es weitgehend unbekannt, unter welchen natürlichen Bedingungen solche stillen Gencluster aktiviert werden. Die Forscher suchten nun eine Möglichkeit, um bei ihrem Modellobjekt *Aspergillus nidulans*

stille Gencluster zu aktivieren und deren Biosynthese-Potential nutzbar zu machen. Dabei konnten sie zeigen, dass der harmlose Schimmelpilz nur bei intensivem Kontakt mit bestimmten Bakterien eine Reihe von Substanzen bildet, die in Reinkulturen des Pilzes bisher nie gefunden wurden. Das enge räumliche Miteinander der Mikroben aktiviert verschiedene Gene, die bislang als stille oder schlafende Gene bezeichnet wurden. Als die Forscher den Pilz zusammen mit dem Bakterium *Streptomyces hygroscopicus* kultivierten, führte dies dazu, dass die Synthese von so genannten Polyketiden angeschaltet wurde. Die Genprodukte führen zur Bildung von bisher bei diesem Pilz unbekannt Substanzen. Die Forscher identifizierten Orsellinsäure und Lecanorsäure sowie zwei gegen Osteoporose wirksame Verbindungen. Die Arbeit zeigt, dass auch seit langem bekannte und gut charakterisierte Mikroorganismen ein großes Potential an noch nicht entdeckten Substanzen bergen. Viele davon könnten für den Menschen nützlich sein.

Originalpublikation: Schroeckh, V. et al. (2009) *Intimate bacterial-fungal interaction triggers biosynthesis of archetypal polyketides in Aspergillus nidulans*. PNAS published online before print August 6, 2009, doi:10.1073/pnas.0901870106

Das Alter treibt Blüte

Warum erblühen manche Pflanzen auch an kurzen grauen Tagen? Die Wissenschaftler am MPI für Entwicklungsbiologie haben nun eine Antwort auf diese Frage gefunden: Ein innerer Mechanismus ermöglicht, dass Pflanzen auch dann blühen, wenn positive äußere Einflüsse wie längere Sonnentage fehlen. Hierbei spielt ein kleiner RNA-Schnipsel, eine sogenannte mikro-RNA, eine wichtige Rolle: Sinkt seine Konzentration in den Sprosszellen, wird ein Prozess angestoßen, der zur Blütenbildung führt.



Die Blüte der Ackerschmalwand *Arabidopsis thaliana* (Foto: Jürgen Berger / Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie).

Mikro-RNAs bestehen aus nur 20 bis 22 Basenpaaren und übernehmen sowohl in Pflanzen als auch Tieren eine wichtige Aufgabe bei der Regulation von Genen. Indem sie an die komplementäre Basensequenz einer Boten-RNA binden, verhindern sie, dass diese in ein Protein übersetzt wird. Das entsprechende Gen wird auf diese Weise

stummschaltet. Die Tübinger Entwicklungsbiologen fanden heraus, dass die Ackerschmalwand, *Arabidopsis thaliana*, diesen Regulationsmechanismus benutzt, um von der vegetativen Ruhephase in das Fortpflanzungsstadium zu wechseln. Für die Ausbildung der Pflanzenblüte spielen SPL-Gene eine wichtige Rolle. In jungen Pflanzen wird die Bildung von SPL-Genprodukten durch mikro-RNA156 weitgehend unterdrückt. In ihrer Studie zeigten Jia-Wei Wang und seine Kollegen nun, dass die Konzentration der mikro-RNA ohne äußere Einflüsse mit der Zeit absinkt: Die SPL-Gene werden in Proteine umgesetzt und regen dadurch das Blü-

tenwachstum an. Somit scheinen auch altersabhängige Mechanismen die Pflanzenreproduktion zu regulieren. Der neu entdeckte Prozess unterstützt dabei einen bereits bekannten parallelen Signalweg, welcher von äußeren Tageslichtfaktoren abhängig ist. Beide Mechanismen aktivieren in der Pflanzensprosse eine Reihe verschiedener überlappender Gene, die für die Blütenbildung entscheidend sind. "Die Blütezeit ist für Pflanzen ein sehr wichtiger Prozess. Durch die Redundanz wird sichergestellt, dass bei Ausbleiben entsprechender äußerer Reize die Pflanze nicht ewig wartet, bis sie blüht. Denn das Blühen ist für die Fortpflanzung unerlässlich", erklärt Detlef Weigel, Direktor am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie.

Originalpublikation: Wang, J.-W. et al. (2009) *miR156-regulated SPL transcription factors define an endogenous flowering pathway in Arabidopsis thaliana*. Cell, 21. August 2009; doi: 10.1016/j.cell.2009.06.014

Springendes Gen schwächt Wirkung eines neuen Diabetes-Risikogens

Neben Ernährung und Lebensstil beeinflusst das Erbgut (Genom) zu etwa 50 Prozent das Risiko für Typ-2-Diabetes („Alterszucker“). Da sich das Erbgut von Mensch und Maus sehr ähnelt, nutzen Forscher Mausmodelle, um noch unbekannte Krankheitsgene zu identifizieren. Bei der Suche nach neuen Risikogenen für Typ-2-Diabetes entdeckte ein Forscherteam jetzt nicht nur ein neues Diabetesgen, sondern auch einen neuen Mechanismus, der dicke Mäuse für Diabetes weniger anfällig macht. Die Wissenschaftler wollen anhand der Genfunktionen einen tieferen Einblick in die Entstehungsmechanismen der Erkrankung bekommen, um beispielsweise neue Strategien für Medikamententherapien zu entwickeln. Die Forscher verglichen das Genom verschiedener Mausstämme. Einige Stämme wiesen trotz Übergewichts keine stark erhöhten Blutzuckerspiegel auf und waren weniger anfällig für Diabetes. Dagegen entgleisten bei Tieren anderer Stämme mit steigendem Körpergewicht der Fett- und der Zuckerstoffwechsel, so dass die Nager rasch an Alterszucker erkrankten. Als Ursache für den Unterschied identifizierten die Wissenschaftler ein kleines, zusätzliches Stück Erbinformation. Bei dem Erbgutfragment



Beladung eines Gels zur Analyse genomischer DNA (Foto: Dife).

handele es sich um ein sogenanntes "springendes Gen" oder "Transposon" viralen Ursprungs. Es ist in einem nicht-kodierenden Bereich des neu entdeckten Gens *Zfp69* lokalisiert und schwächt dessen Wirkung. Ohne das Erbgutfragment ist das Risikogen voll aktiv und begünstigt in Zusammen-

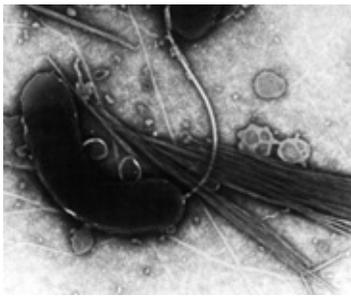
hang mit Übergewicht hohe Blutzuckerspiegel und ein Entgleisen des Fettstoffwechsels. Das Gen ist auch im Fettgewebe übergewichtiger Personen mit Diabetes aktiv – und dies stärker als bei Gesunden. Es könne daher nicht nur bei dicken Mäusen, sondern auch bei übergewichtigen Menschen Alterszucker

begünstigen, so die Forscher. Die Daten weisen darauf hin, dass das vom Risikogen abgeleitete Eiweißmolekül bei Übergewichtigen die Fettspeicherung in den Fettzellen behindert. Als Folge lagert sich in der Leber vermehrt Fett ein, was wiederum einen Diabetes begünstigt. Die Forscher haben damit ein neues, für Maus und Mensch gleichermaßen bedeutsames Diabetesgen gefunden. Darüber hinaus haben sie noch einen regulatorischen Mechanismus entdeckt, der bislang im Zusammenhang mit Diabetes noch nicht beschrieben wurde. Die Forscher fanden außerdem Hinweise dafür, dass das Transposon auch in anderen Genen der Maus wirksam ist. Da das menschliche Genom voll von ähnlichen Erbgutfragmenten ist, könnten diese dort eine größere Rolle spielen als bislang angenommen.

Originalpublikation: Scherneck, S. et al. (2009) *Positional Cloning of Zinc Finger Domain Transcription Factor Zfp69, a Candidate Gene for Obesity-Associated Diabetes Contributed by Mouse Locus Nidd/SJL. PLoS Genet* 5(7): e1000541. doi:10.1371/journal.pgen.1000541

Der kleine Unterschied im Erbgut von Bakterien

Rund fünf Millionen Menschen sterben weltweit jährlich an Durchfallerkrankungen. Auslöser sind meist Mikroorganismen wie Bakterien und Viren, die über verschmutztes Trinkwasser oder Nahrungsmittel in den Magen-Darm-Trakt gelangen. Zu bestimmen, um welchen Krankheitserreger es sich dann handelt, ist sehr



Aufnahme des Cholera-Bakteriums *Vibrio cholerae* mit einem Elektronenmikroskop. Stämme derartiger Bakterien lassen sich jetzt schneller diagnostizieren (Foto: Dartmouth Electron Microscope Facility).

aufwändig. Nun ist es gelungen ein sehr genaues Diagnoseverfahren zu entwickeln. Die Methode basiert darauf, kurze, sich wiederholende DNA-Abschnitte im Erbgut der Bakterien nachzuweisen. Diese Wiederholungen sind sehr charakteristisch für jeden Bakterienstamm. Die Methode eignet sich hervorragend zur Identifikation von Bakterienstämmen, aber auch um Verwandtschaftsver-

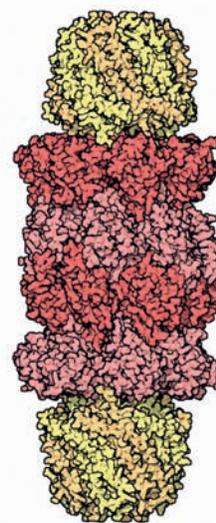
hältnisse zu klären. Im Trink- und Meerwasser kommt eine Reihe von Bakterien vor, die beim Menschen Krankheiten auslösen. Eine dieser Bakterien-Gattungen sind Vibrionen. Ihr bekanntester Vertreter, *Vibrio cholerae*, ist der Auslöser der Cholera, die in Europa bis in das 20. Jahrhunderts grassierte. Jedoch sind nicht alle *V. cholerae*-Stämme für den Menschen gefährlich. Durchfälle lösen nur bestimmte Stämme aus, die ein Bakteriengift produzieren, das die Darmwand angreift. Ein weniger bekanntes, aber dennoch gefährliches Mitglied der Vibrionen-Familie ist der Erreger *V. parahaemolyticus*. Der Keim ist hoch infektiös und bereits ein Dutzend aufgenommene Bakterien reichen aus, um einen schweren Durchfall auszulösen. Dieser Erreger kommt ursprünglich aus dem pazifischen Raum, aufgrund von Ballastwasser und Klimaänderungen könnte dieser Erreger jedoch in Zukunft auch in Europa an Bedeutung gewinnen. Wie beim Cholera-Erreger exi-

stieren von *V. parahaemolyticus* verschiedene Stämme, die unterschiedlich gefährlich sind. Sie voneinander zu unterscheiden, war bisher sehr schwierig und aufwändig. Die neue Methode ist da sehr viel schneller und einfacher anzuwenden Sie basiert auf dem Vorkommen von kurzen, sich wiederholenden DNA-Abschnitten im Erbgut aller Lebewesen, den so genannten "tandem repeats". Sie sind kennzeichnend für jeden Bakterienstamm. Um einen bestimmten Stamm zu identifizieren, nutzen die Forscher kurze, mit verschiedenen Farben markierte DNA-Fragmente. Diese erkennen eine Wiederholung der "tandem repeats" genau und binden sich an sie. Die Forscher erhalten dann zum Beispiel sechs rote Fragmente, die ein Tandem aus sechs Wiederholungen markieren. Anschließend werten die Wissenschaftler diese nun farbigen DNA-Abschnitte aus: Bei jedem einzelnen Bakterienstamm unterscheidet sich das Muster der Größe und Farbe der gemessenen Tandems voneinander. Auf diese Weise lassen sich heute mehr als 120 Stämme von *V. parahaemolyticus* voneinander unterscheiden. Dies ist vor allem für die zielgerichtete Behandlung wichtig. Die neue Technik kann aber auch dazu verwendet werden, andere bakterielle Krankheitskeime zu charakterisieren und zu erforschen, wie die Evolution pathogener Bakterien in der Umwelt voranschreitet.

Originalpublikation: Harth-Chu, E. et al. (2009) *Multiple-Locus Variable-Number Tandem-Repeat Analysis for Clonal Identification of Vibrio parahaemolyticus Isolates by Using Capillary Electrophoresis. Applied Environmental Microbiology* 75: 4079-4088. doi:10.1128/AEM.02729-0

Finetuning eines Krebsmedikaments

Trotz aller Bemühungen der Wissenschaft ist Krebs noch immer eine tödliche Bedrohung. Krebszellen sind so gefährlich, weil sie sich sehr viel schneller vermehren als andere Zellen. Einen wichti-



Durch Blockieren des Proteasoms lässt sich das Zellwachstum bremsen. Damit ließen sich Krebszellen effektiv bekämpfen (Abbildung: David S. Goodsell of The Scripps Research Institute).

gen Beitrag dazu leistet eine bestimmte Gruppe von Eiweißen, die so genannten Kinasen. Und gegen sie richten sich auch die meisten auf dem Markt befindlichen Krebsmedikamente. Als man vor ein paar Jahren entdeckte, dass man das Zellwachstum auch durch Blockieren des Proteasoms (die zelluläre „Müllverwertungsanlage“) bremsen kann, schürte das neue Hoffnungen. Das erste Medikament, das diese Strategie anwendet, wird in diesem Jahr voraussichtlich einen Umsatz von mehr als einer Milliarde US-Dollar erzielen. Doch es verursacht eine Vielzahl schwerwiegender Nebenwirkungen. Forscher wurden nun auf der Suche nach Alternativen bei dem Meeresbakterium *Salinispora tropica* fündig. Dieses pro-

duziert ein kleines Molekül, das Salinosporamid A. Dieses tötet befallene Zellen ab indem es das Proteasom lahm legt. Da im Lebenszyklus einer Zelle werden immer wieder Proteine aufgebaut werden, die nach getaner Arbeit wieder vernichtet werden müssen, führt diese Blockade dazu, dass die Zelle an ihrem eigenen Müll erstickt. Doch auch das vom Bakterium produzierte Molekül zeigt Nebenwirkungen. Das ideale Krebsmedikament sollte jedoch nur Krebszellen abtöten und gesunde Zellen möglichst wenig schädigen. In der Hoffnung, die Reaktion modifizieren zu können, sahen sich die Forscher den Reaktionsweg genauer an. Dem Forscherteam gelang es jetzt, Kristalle des durch Salinosporamid A blockierten Proteasoms herzustellen und in einer Röntgenstrukturanalyse die genaue Lage der Atome zu bestimmen. Es wurde klar, warum das Bakteriengift so effektiv ist: Wie ein Schlüssel passt das Molekül in eine Öffnung des Proteasoms und blockiert es. Und: In einer Folgereaktion reagiert es weiter zu einem nicht mehr löslichen Komplex – der Schlüssel steckt fest und nichts geht mehr. Der Trick des Bakteriums: es benutzt ein Chloridion als Abgangsgruppe, um eine interne Ringschluss-Reaktion auszulösen. Schließt sich der Ring, ist das Schloss blockiert. Die Forscher synthetisierten nun Varianten des Salinosporamid A, und wieder gelang es von den Produkten Kristalle und Röntgenstrukturanalysen herzustellen. Als sie das Chlor durch ein Fluoratom ersetzen, konnten sie sogar den Ablauf der Reaktion beobachten. Nach einer Stunde Reaktionszeit steckte der Schlüssel noch im Schloss, man hätte den Schlüssel wieder herausziehen können. Ein paar Stunden später war das Fluor abgespalten und das Schloss blockiert. Nachdem die Wissenschaftler nun wissen, wie die bestmögliche Reaktion abläuft, können sie diese gezielt variieren, um ein möglichst wirksames Medikament mit nur geringen Nebenwirkungen zu entwickeln.

Originalpublikation: Groll, M et al. (2009) Snapshots of the Fluorosalinoparamide/20S Complex Offer Mechanistic Insights for Fine Tuning Proteasome Inhibition. *Journal of Medicinal Chemistry*, published online August 13, 2009. doi:10.1021/jm90055

Forschung für den kurzen Atem

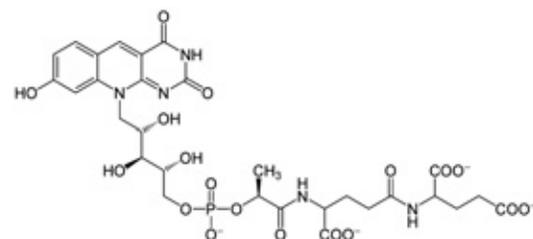
Sauerstoff ist eine wesentliche Energiequelle für alle Tiere – und auch für den Menschen. Ein Sauerstoffmangel, auch Hypoxie genannt, kann daher gefährlich werden. Weil vor allem die Zellen sehr empfindlich auf einen Sauerstoffmangel reagieren, haben sich verschiedene Mechanismen entwickelt, die den Gehalt an Sauerstoff messen und darauf antworten. Auf den Sauerstoffmangel in großen Höhen etwa reagiert der Körper mit einer verstärkten Produktion von roten Blutkörperchen, weil diese den Sauerstoff im Blut transportieren. Oxygenasen dagegen hängen Sauerstoffatome direkt an Proteine. Die Zugabe von Sauerstoffatomen wiederum reguliert die Funktion von Proteinen – abhängig von Schwankungen des Sauerstoffgehalts in der Umgebung. Denn wenn wenig Sauerstoff vorhanden ist, arbeiten die Oxygenasen schlechter. Zudem aber beeinflussen manche Oxygenasen, welche Gene bei Sauerstoffmangel aktiv werden. Wird ein Gen aktiv, erfolgt zunächst eine Abschrift in eine mRNA. Dieses Molekül wird in mehreren Schritten modifiziert, so dass dieses mRNA-Spleißen zu unterschiedlichen Endprodukten führen kann. Dann stammen verschiedene Proteine von einer einzigen

genetischen Information ab. Ein Forscherteam aus München und Oxford hat nun eine neue Oxygenase mit überraschender Funktion identifiziert: Das Molekül Jmjd6 bestimmt nicht, welches Gen aktiviert wird, sondern es reguliert, welches Protein schließlich entsteht. Weil es sich dabei um eine Oxygenase handelt, scheint jetzt sehr wahrscheinlich, dass über den Sauerstoffgehalt alle Schritte der Genaktivität beeinflusst werden können vermuten die Forscher. Sie wollen jetzt herausfinden, wie sich die gesamte genetische Aktivität unter verschiedenen Bedingungen ändert, wenn gleichzeitig Sauerstoffmangel herrscht. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, dass Krebszellen ganz besonders empfindlich auf Sauerstoffmangel reagieren und in Tumoren häufig Hypoxie-induzierte Proteine aktiv sind. Frühere Arbeiten haben gezeigt, dass Oxygenasen bestimmen, welche Gene aktiviert werden. Jetzt stellen die Wissenschaftler fest, dass sie auch dafür sorgen, in welcher Form die Proteine gebildet werden, die in unserem Körper existieren, ob diese nun für eine Herz- oder eine Krebszelle bestimmt sind.

Originalpublikation: Webby, CJ et al. (2009) Jmjd6 catalyses Lysyl-hydroxylation of U2AF65 – a protein associated with RNA splicing. *Science* Vol. 325, no. 5936, pp. 90-93. doi: 10.1126/science.1175865

Methan erzeugendes Molekül kann auch DNA reparieren

Die Archaea sind Einzeller, die neben den Bakterien und den höheren Organismen, den sogenannten Eukaryoten, ein eigenes Reich bilden. Viele Arten leben unter extremen Bedingungen und verfügen – im Vergleich zu den Bakterien und Eukaryoten – über einzigartige biochemische Prozesse. So können die methanogenen Archaea aus Kohlendioxid und Wasserstoff das Gas Methan bilden. Für die zugrundeliegende chemische Reaktion, die Reduktion, ist der sogenannte Kofaktor F0 bzw. Kofaktor F420 mitverantwortlich. Dabei handelt es sich um das kleine Molekül Deazaflavin, das bislang nur bei methanogenen Bakterien gefunden wurde und deshalb als Signaturmolekül für diese Spezies gilt. Dieser Kofaktor wird in spezielle Proteine der methanogenen Bakte-



Damit Archaea aus Kohlendioxid und Wasserstoff das Gas Methan bilden können, ist der Kofaktor F420 notwendig. Dieser Faktor spielt auch eine Rolle in der DNA-Reparatur höherer Eukaryoten, wie jetzt gezeigt werden konnte.

rien eingelagert und ist in der Methanbiosynthese von essentieller Bedeutung. Kofaktor F0 bzw. F420 ist ein kleines Molekül, das bislang nur bei methanogenen Bakterien gefunden wurde. Es wird als Signaturmolekül für diese Spezies bezeichnet. Die Autoren konnten nun zeigen, dass dieses Bild nicht der Wahrheit entspricht. Sie demonstrierten, dass der Kofaktor wesentlich weiter in der Biosphäre verbreitet ist als bisher angenommen. Er kommt

vor allen Dingen auch in höheren Organismen vor, den sogenannten Eukaryoten. Hier übernimmt er allerdings eine ganz andere Funktion. Wie die Forscher zeigen konnten, ist der Kofaktor an DNA-Reparaturprozessen beteiligt, speziell an Reparaturprozessen von UV-Schäden des Erbmoleküls. Pflanzen und viele andere Organismen, die intensivem Sonnenlicht ausgesetzt sind, müssen mit massiven Schäden in ihrem Genom fertigwerden. Die entsprechenden UV-Schäden müssen sie mit Hilfe komplexer Enzyme reparieren. Diese Enzyme, sogenannte Photolyasen, benötigen für die Reparatur den Kofaktor FAD, der auch als Vitamin B2 bekannt ist. Lange wurde vermutet, dass diese wichtigen Enzyme noch einen zweiten Kofaktor benötigen, der für die Energiebereitstellung zur DNA-Reparatur notwendig ist. Die Wissenschaftler konnten nun zeigen, dass es sich bei diesem Kofaktor in vielen Organismen um besagtes F0 / F420 handelt. Eindeutig nachgewiesen wurde der Kofaktor in den DNA-Reparaturenzymen von der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*. Vor kurzem hat eine andere Forschergruppe sogar postuliert, dass F0 / F420 auch für die DNA-Reparatur in Pflanzen verantwortlich ist. Unser Bild von dem Kofaktor F420 als Signaturmolekül für methanogene Spezies hat sich daher grundlegend gewandelt: Der Kofaktor ist weit verbreitet und für die Methanbiosynthese wie auch für die DNA-Reparatur essentiell.

Originalpublikation: Glas, AF et al. (2009) *The archaeal cofactor F0 is a light-harvesting antenna chromophore in eukaryotes*. *PNAS* vol. 106, no. 28, pp. 11540-11545. doi: 10.1073/pnas.0812665106

Neue Pflanzenarten durch Genom-Vervielfältigung

Eine Vervielfältigung des Chromosomensatzes ("Polyploidie") trägt bei Farn- und Blütenpflanzen rund viermal häufiger zur Entstehung neuer Arten bei als bislang angenommen. Das ist das Ergebnis einer Studie, die ein Wissenschaftler der Universität



Nutzpflanzen wie die Kartoffel sind polyploid und dadurch ertragreicher als die Wildformen (Foto: Stocksnapper – Fotolia.com).

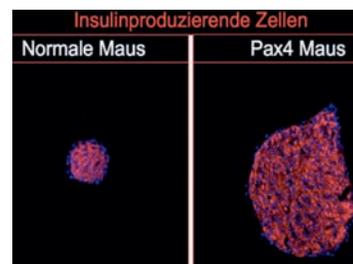
Münster gemeinsam mit Kollegen aus den USA und Kanada durchgeführt hat. Mit "Polyploidie" bezeichnen Biologen eine vererbte Erhöhung der Anzahl von Kopien des Genoms. Jedes Chromosom, also jede Einheit des Genoms, liegt dann in den Zellen statt wie üblich in zwei Kopien mindestens dreimal vor. Während dieses Phänomen im Tierreich nur selten vorkommt, ist es bei Pflanzen häufig. Oft treten durch diese Vervielfältigung neue Merkmale auf, so dass neue Formen der Pflanze und schließlich neue Arten entstehen können. Viele Nutzpflanzen wie Weizen, Mais oder Kartoffeln sind polyploid und dadurch ertragreicher als die Wildformen. Für ihre Untersuchung haben die Wissenschaftler vorhandene genetische Daten von mehr als 28.000 Gefäßpflanzenarten (Farn- und Blütenpflanzen) verglichen und rund 2000

Artbildungsereignisse untersucht. Bei Blütenpflanzen ist die Entstehung neuer Arten in 15 Prozent der Ereignisse mit einer Erhöhung der Anzahl der Genom-Kopien verbunden. Bei Farnen sind es sogar 31 Prozent. Rund 35 Prozent der untersuchten Arten sind polyploid. "Die Entstehung neuer Arten durch das Auftreten von Polyploidie ist bei Gefäßpflanzen viel häufiger als bislang angenommen", sagt Troy Wood vom Institut für Evolution und Biodiversität der Universität Münster, der federführend an der Studie beteiligt ist. "Pünktlich zum Darwin-Jahr ist es uns gelungen, das Geheimnis des Ursprungs eines großen Teils der Artenvielfalt bei Pflanzen zu erklären." Die Studie zeigt auch, dass Pflanzen, die einen vervielfältigten Chromosomensatz haben, nicht mehr neue Arten hervorbringen als ihre engen Verwandten mit einem einfachen oder weniger stark vervielfältigten Chromosomensatz. Wood sagt dazu: "Das ist auch ein wichtiges Ergebnis. Viele Botaniker sehen in dem Auftreten von Polyploidie eine Anpassung, die mit einem evolutionären Vorteil verbunden ist. Unsere Untersuchung legt nahe, dass dies nicht unbedingt der Fall sein muss."

Originalpublikation: Wood, T. et al. (2009) *The frequency of polyploid speciation in vascular plants*. *PNAS online*, August 10, 2009. doi: 10.1073/pnas.0811575106

Spezialist aus den eigenen Reihen

Die Bauspeicheldrüse (Pankreas) gilt als eines der empfindlichsten Organe unseres Körpers. Neben den Verdauungssäften produziert sie das wichtige Hormon Insulin. Dies sorgt dafür, dass überschüssiger Zucker in Depots gespeichert wird, und senkt auf



Die "Anschaltung" eines einzigen Faktors, Pax4, wandelt Vorläuferzellen der Bauspeicheldrüse in funktionstüchtige, Insulin produzierende Zellen um. Dabei wächst die Anzahl dieser Insulin produzierenden Zellen mehrfach (Foto: Collombat, Mansouri / MPI-BPC).

diese Weise den Blutzuckerspiegel. Gehen die Insulin produzierenden Zellen unseres Körpers zugrunde, kann sich daraus Diabetes entwickeln – eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen westlicher Industrienationen. Sie durch körpereigene, Insulin produzierende Zellen zu ersetzen, ist seit langem ein Traum der Diabetesforscher. Wissenschaftler am MPI für biophysikalische Chemie (Göttingen) sind

diesem Ziel jetzt einen wichtigen Schritt näher gekommen. Sie konnten nachweisen, dass ein einzelnes Gen mit dem Namen Pax4 der entscheidende „Schalter“ in dem komplexen „Räderwerk“ ist. Schalteten die Forscher das Gen in zuckerkranken Mäusen an, so hatten sich nach nur wenigen Tagen neue Insulin produzierende Zellen in der Bauspeicheldrüse angesiedelt. Dass diese tatsächlich aus Vorläuferzellen in der Bauspeicheldrüse abstammten konnten die Forscher mithilfe spezieller Untersuchungsmethoden nachweisen. Außerdem demonstrierten die Forscher, dass die neuen Zellen in der Tat ausreichend Insulin pro-

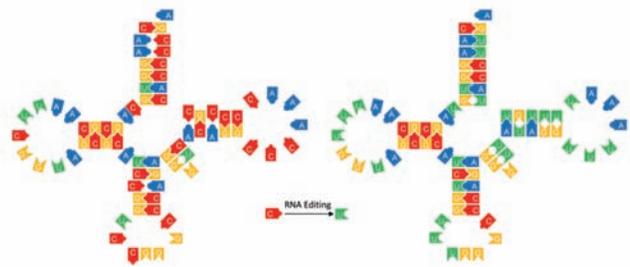
duzierten, um in den kranken Mäusen den Blutzucker auf das Normalmaß zu senken. Auch die Lebensdauer der Mäuse ließ sich deutlich verlängern. Aber aktives Pax4 stößt nicht nur in Vorläuferzellen die Produktion von Insulin an. Es vermag auch Glukagon-produzierende Zellen zu Reprogrammieren und in Insulin produzierende Zellen umwandeln. Das Hormon Glukagon ist der Gegenspieler von Insulin und wird ebenfalls in der Bauchspeicheldrüse produziert. Damit zeigt sich, was die Wissenschaftler bereits seit langem vermuten: Die Bauchspeicheldrüse ist viel flexibler als bisher angenommen. Ihre Entwicklung ist auch im erwachsenen Körper noch nicht abgeschlossen. Ziel der Wissenschaftler ist es nun, Medikamente zu finden, mit denen sie Pax4 oder eines seiner Zielmoleküle kurzzeitig aktivieren und damit die Umwandlung anstoßen, aber auch wieder anhalten können. Auf diese Weise könnte Diabetikern eines Tages geholfen werden. Aus den Vorläuferzellen, die jede Bauchspeicheldrüse bereithält, ließen sich Zellen regenerieren, die ausreichend Insulin erzeugen und die abgestorbenen Zellen ersetzen könnten.

Originalpublikation: Collombat, P. et al. (2009) *The Ectopic Expression of Pax4 in the Mouse Pancreas Converts Progenitor Cells into alpha and subsequently beta Cells*. *Cell*. doi:10.1016/j.cell.2009.05.035

Urtümliche Pflanze birgt genetische Überraschungen

Mitochondrien sind Zellbestandteile, die – ähnlich wie im größeren Stil Organe – spezielle Aufgaben übernehmen. So erzeugen Mitochondrien das energiereiche Molekül ATP. Sie werden daher oft auch als "Zellkraftwerke" bezeichnet. Sie sind vor mehr als einer Milliarde Jahren aus Bakterien entstanden, die von höheren Zellen aufgenommen wurden (Endosymbiontentheorie). Dafür spricht unter anderem, dass die Zellkraftwerke über eine eigene DNA verfügen. Das Erbgut pflanzlicher Mitochondrien ist dabei häufig viel exotischer aufgebaut als das von Tieren. Bei der Untersuchung des Mitochondriengenoms des Brachsenkrauts (*Isoetes engelmannii*) sind Wissenschaftler nun auf einige Besonderlichkeiten gestoßen. Dabei haben sie unter anderem entdeckt, dass die Erbanlagen mehr als 1.500 Fehler enthalten. Das scheint die Pflanze aber nicht weiter zu stören: Die Fehler werden nämlich bei Bedarf korrigiert – und zwar durch einen Satz von vielen hundert spezialisierten Werkzeugen. Im Grunde genommen ist DNA nichts anderes als eine Art Bibliothek, deren Originalschriften viel zu wichtig sind, als dass man sie verleihen würde. Wer Informationen benötigt, kann jedoch eine Kopie bestellen. Diese enthält dann beispielsweise die Bauanleitung für ein spezielles Protein. Im Brachsenkraut ist der Original-Bibliotheksbestand an 1.500 Stellen fehlerhaft. Würde man die Bauanleitungen ungeprüft übernehmen, würden die danach konstruierten Proteine wahrscheinlich gar nicht oder nur schlecht funktionieren. Es gibt aber molekulare "Korrekturleser", die die Fehler berichtigen – allerdings nur in den Kopien. Möglicherweise gibt es dabei für jeden einzelnen Fehler ein spezialisiertes Molekül, das ihn korrigiert, vermuten die Forscher. Letztlich bedeutet das nichts anderes, als dass die korrekte Information in Form dieser Moleküle (deren Bauanleitung ebenfalls Teil der DNA ist) gespeichert ist. Dieses sehr komplexe Prinzip kennt man inzwischen von einigen Pflanzen. Nirgendwo ist es aber so ausufernd anzutreffen wie beim Brach-

senkraut. Eine weitere Entdeckung der Forscher zeigte, dass die kopierten Bauanleitungen eine Menge "Datenmüll", die so genannten Introns, enthalten. Diese müssen herausgeschnitten werden, bevor der Rest als Vorlage zur Protein-Produktion verwendet werden kann. Manche Kopien können ihre Introns sogar selbst entsorgen – sie sind gewissermaßen ihre eigene Schere. Im Brachsenkraut fanden die Botaniker nun einen noch exotischeren Mechanismus: Dort ist die Bauanleitung eines bestimmten Proteins im Laufe der Evolution innerhalb eines Introns zerbrochen. Um dieses Protein herzustellen, muss man also zwei verschiedene Kopien aus der Bibliothek ausleihen. Beide Kopien enden mit einer Intronhälfte, die herausgeschnitten werden muss. Die beiden Reste müssen dann noch passend zusammengeklebt werden, damit die Bauanleitung komplett ist. Das hört sich ziemlich komplex an. Und dennoch scheinen die beiden Kopien dafür nicht einmal fremde Hilfe zu benötigen. Hand in Hand arbeiten sie



Ein kleines Schlüsselmolekül – eine so genannte tRNA für die Aminosäure Prolin – zeigt, wie umfangreich das RNA editing in *Isoetes* sein kann: An 18 Stellen werden C-Bausteine gegen U-Bausteine getauscht. Nur die Us können dann an vielen wichtigen Stellen mit den As gegenüber paaren (Abbildung: (c) AG Knoop, Uni Bonn).

wie Schere und Klebstoff: Sie entfernen den Datenmüll und verknüpfen den Rest zu einer lesbaren Kopie, die die komplette Bauanleitung des Proteins enthält. Das Phänomen nennt sich "transpleißen" und wurde für diese Art von Introns zum ersten Mal nachgewiesen.

Originalpublikation: Grewe, F. et al. (2009) *Ancestors of Trans-Splicing Mitochondrial Introns Support Serial Sister Group Relationships of Hornworts and Mosses with Vascular Plants*. *Nucleic Acids Research*, Published Online on June 23, 2009. doi:10.1093/nar/gkp532

Schutzgene für Nervenzellen

Das Absterben von Nervenzellen zum Beispiel als Folge von Alterungsprozessen oder der Alzheimerschen Erkrankung kann zu erheblichen Einschränkungen der Gedächtnisleistung führen – mit oft dramatischen Auswirkungen auf den Alltag und die Lebensqualität der Betroffenen. Doch Nervenzellen haben dann eine größere Überlebensfähigkeit, wenn durch Hirnaktivität ein spezielles genetisches Programm in Gang gesetzt wird. Dabei werden Schutzgene aktiviert, die das Überleben der Zellen deutlich verstärken. Das hat jetzt ein Team von Neurobiologen der Universität Heidelberg nachgewiesen. Die Forscher haben ein neuroprotektives Genprogramm entdeckt, das die Überlebensfähigkeit von Nervenzellen deutlich verstärkt. Das Programm wird von Nervenzellen selbst gesteuert und immer dann aktiviert, wenn Zellen

von ihren Nachbarn im Nervenzellnetzwerk stimuliert werden. Angeschaltet wird der Schutzmechanismus durch Kalzium, das nach Aktivierung der Nervenzellen in diese einströmt, bis in den Zellkern vordringt und dort das Ablesen der Überlebensgene



Ein menschliches Gehirn; Forscher entdecken neue Perspektiven für die Behandlung degenerativer Erkrankungen des Nervensystems (Foto: NIH, USA).

hochreguliert. Im Alter und auch bei neurodegenerativen Erkrankungen ist, so vermuten die Wissenschaftler, dieser Kalzium-Schalter im Zellkern aufgrund eingeschränkter Gehirnkaktivität nicht mehr voll funktionsfähig, was die Expression der aktivitätsgesteuerten Überlebensgene vermindert und zum Absterben von Nervenzellen führt. Die Forschungsergebnisse eröffnen einerseits neue

Perspektiven für therapeutische

Ansätze zur Behandlung degenerativer Erkrankungen des Nervensystems. Andererseits liefern sie die wissenschaftliche Grundlage für etwas, was man eigentlich schon immer wusste: ein aktives Gehirn lebt länger.

Originalpublikation: Zhang, SJ et al. (2009) Nuclear Calcium Signaling Controls Expression of a Large Gene Pool: Identification of a Gene Program for Acquired Neuroprotection Induced by Synaptic Activity. *PLoS Genetics* 5(8): e1000604. doi:10.1371/journal.pgen.1000604

Grüne Stammzellen im Kleinen Blasenmützenmoos

Obwohl jede Zelle eines lebenden Organismus grundsätzlich die gleichen Gene enthält, setzen sich die meisten Tiere und Pflanzen aus einer enormen Vielfalt an Zelltypen mit je besonderen Funktionen zusammen: Menschen können mit ihren Hautzellen nicht denken und Rosen können mit ihren Wurzeln nicht blühen. Während der Evolution von Bakterien zu Höheren Organismen



Zwei "Gebärmütter" (Archegonien) des Kleinen Blasenmützenmooses. Die blaue Färbung zeigt die Aktivität des Polycomb-Gens FIE (blau) in einer unbefruchteten Eizelle (rechts). Im jungen Embryo (links) wird das Gen abgeschaltet – die blaue Farbe verschwindet. (Quelle: *Development* 136).

wie Menschen oder Rosen entwickelte sich eine große Anzahl von verschiedenen Zelltypen mit spezifischen Funktionen. Eine zentrale Frage in der Biologie lautet: "Wie entwickeln sich verschiedene Zelltypen und Organe aus einer totipotenten befruchteten Eizelle?" Obwohl diese Zellen alle die gleichen Gene teilen, haben die Zelltypen unterschiedliche Aufgaben. Während in dem einen Zelltyp ganze Blöcke von Genen inaktiv sind, werden sie in anderen Zellen eingeschaltet. Diese genomweite Steuerung von Genaktivitäten erfolgt durch Proteinkomplexe in einem als Epigenetik bezeichneten Pro-

zess. Einer von diesen Hauptschaltern ist ein großer Komplex aus verschiedenen Proteinen, der so genannte Polycomb (PcG)-Komplex. Ein israelisch-deutsches Forscherteam hat nun ein Mitglied dieses Komplexes, des FIE-Proteins aus dem Moos *Physcomitrella patens*, dem Kleinen Blasenmützenmoos, identifiziert. Die Wissenschaftler konnten zeigen, dass das FIE-Gen des Mooses nur in dessen Stammzellen, wie zum Beispiel in der Eizelle, aktiv war. Dieses Gen wurde jedoch bald nach der Befruchtung der Eizelle im jungen Embryo abgeschaltet. Außerdem begannen Mooszellen, in denen dieses Gen durch Gentechnik dauerhaft ausgeschaltet (mutiert) wurde, sich in einer Weise unkontrolliert zu vermehren, die an Krebszellen von Menschen und Tieren erinnert. Zur großen Überraschung konnte dieses unkontrollierte Zellwachstum im mutierten Moos durch die Einführung eines FIE-Gens von der Samenpflanze *Arabidopsis* rückgängig gemacht werden. Die Forscher trauten Ihren Augen nicht, denn die beiden Organismen haben sich vor etwa 450 Millionen Jahre im Laufe der Evolution getrennt. Die Ergebnisse zeigen, dass sich das Moos als ein Modellsystem für die Erforschung von vielen fundamentalen Fragen der Biologie eignen kann, sogar in der Stammzellforschung.

Originalpublikation: Mosquana, A. et al. (2009) Regulation of stem cell maintenance by the Polycomb protein FIE has been conserved during land plant evolution. *Development* 136, 2433-2444. doi:10.1242/dev.035048



PROGRAM OF
MEDICAL GENOME RESEARCH



**2nd Annual Meeting of
NGFN-Plus and NGFN-Transfer
in the
Program of Medical Genome Research**

November 26 - 28, 2009
Berlin, Henry-Ford Building

Main Topics
Genomics of Common Disease
Genomics of Sporadic Cancer
Animal, Cellular & Tissue Models
Systems Biology
New Technologies
Transfer from Genomics to Application

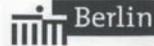
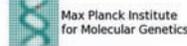
Poster Session

Satellite Workshops
Next-Generation Sequencing
Epigenetic Regulation

Company
Lunch Sessions
Exhibition

All members are invited to participate and to actively contribute via oral and poster presentations. The conference is open to external participants. No fee will be charged but registration is required. Please register via the meeting website at www.ngfn-meeting.de/2009

NGFN Management Office • c/o German Cancer Research Center – DKFZ • INF 280, V025 • D-69120 Heidelberg
 Phone: +49-6221-424649 • Fax: +49-6221-423454 • E-mail: s.argo@dkfz.de • Internet: www.ngfn.de

Stellenmarkt



Im **Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene der Universität Rostock** (www.uni-rostock.de) ist zum nächstmöglichen Termin für zunächst zwei Jahre eine Vollzeit-Stelle einer/eines

Ärztin/Arztes / Fachärztin/Facharztes
für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie
bzw. Hygiene und Umweltmedizin
zu besetzen.

Die Bewerberin / Der Bewerber soll sich an den diagnostischen Aufgaben des Instituts, an der mikrobiologisch-infektiologischen bzw. hygienischen Beratung des Univ.-Klinikums sowie am Studentenunterricht beteiligen. Insbesondere soll die Bewerberin / der Bewerber andere Kliniken der Region hygienisch betreuen.

Die Durchführung eigenständiger wissenschaftlicher Arbeiten ist erwünscht und wird vom Institut unterstützt.

Für die Stelle kommen approbierte Humanmediziner/innen möglichst mit Weiterbildungszeiten in klinischen Fächern bzw. der Medizinischen Mikrobiologie / Hygiene bzw. mit den o.g. Facharztqualifikationen in Frage. Die Promotion wird vorausgesetzt.

Der Institutsleiter verfügt über Weiterbildungsermächtigungen für 4 Jahre Mikrobiologie sowie für 3 Jahre Hygiene. Gut etablierte Forschungsvorhaben des Instituts in der molekularen Pathogeneseforschung bzw. Epidemiologie eignen sich für eine wissenschaftliche Qualifizierung.

Die Vergütung erfolgt nach TV-Ärzte Tabelle Ost.

Zur Beantwortung von Fragen wenden Sie sich gerne an den Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Herrn Prof. Dr. Dr. A. Podbielski, unter Telefon: 03 81/4 94 59 00-01 oder konsultieren die Homepage des Instituts (www.imikro.uni-rostock.de).

Ihre Bewerbung mit den üblichen Unterlagen richten Sie bitte bis 15. Okt. 2009 an die

Universität Rostock
Verwaltung des Klinikums, Dezernat Personalwesen
Postfach 10 08 88, Schillingallee 35, 18055 Rostock.

Die Universität Rostock strebt eine Erhöhung des Anteils von Frauen am wissenschaftlichen Personal an und fordert daher qualifizierte Frauen nachdrücklich auf, sich zu bewerben. Schwerbehinderte werden bei der Stellenbesetzung im Rahmen der geltenden gesetzlichen Bestimmungen bevorzugt behandelt. Bewerbungskosten werden vom Land Mecklenburg-Vorpommern nicht übernommen.



Cenix BioScience is a mature biotechnology company now in its 10th year of operation, specializing in Nobel prize-winning RNAi gene silencing technology to advance therapeutic drug discovery and development. We carry out complex, customized research projects of all scales for both industry and academia in a wide range of major disease fields.

Having successfully completed numerous studies for such major clients as Bayer-Schering, Merck-Serono and AstraZeneca, we have assembled a highly multi-disciplinary and international team, working within state-of-the-art facilities at the heart of Dresden's growing life science research community.

To support the growth of our In Vivo RNAi Unit, Cenix now seeks to fill the following position:

Technical Research Assistant for In Vivo RNAi Unit

(Pos. code: TRA-IVR)

You will:

- carry out RNAi-based experiments in rodents, including direct handling of animals;
- document raw data and assist in basic processing of results and report to project leaders;
- work within dynamic, inter-disciplinary project-based team structures;
- potentially serve as "point person" for your area of specialized expertise to train others.

But first, you need:

- Technical degree, BSc or equivalent, preferentially with > 2 yrs research experience with rodent-based pharmacological experimentation including basic handling, injections, surgery and tissue processing;
- Strong experience with expression analysis methodologies (qRT-PCR, western blotting, immunostaining, RNA in situ hybridization, etc.) is highly preferred;
- Solid working knowledge of handling and processing of in vivo datasets, including proficiency with relevant software tools like Excel, Powerpoint, etc.;
- High attention to detail, self-motivation, initiative and internal drive as a team player.

Cenix offers competitive salaries and a dynamic, results-oriented yet informal working environment. Our company working language is English, and therefore, all staff must be fluent.

If you are interested, please email or send a complete C.V. in English with 2 references or alternatively, referee contact details, quoting the above position code to:

Cenix BioScience GmbH

Human Resources, Tatzberg 47, 01307 Dresden, Germany
Tel: +49 (351) 4173 157, Email: recruit@cenix-bioscience.com

PhD studentships in molecular microbiology

within the framework of CLOSTNET (Marie Curie Initial Training Network on the molecular biology of pathogenic and non-pathogenic *Clostridium* species, Coordinator: Professor Dr NP Minton, Nottingham, UK).

The genus *Clostridium* are a large and important group of bacteria, from both a medical and industrial perspective. Thus: *C. difficile*, *C. perfringens* and *C. botulinum* are increasingly important pathogens, *C. acetobutylicum* offers hope in potential sustainable biofuel production, and *C. sporogenes* & *C. novyi* offer novel cures for treating cancer. As a consequence, there is an urgent need to better understand the basic biology of these important bacteria to counter the diseases they cause and exploit their potential benefits. Pulling together the expertise from academic and industrial partners from 7 European Member States, "CLOSTNET" aims to meet this need. CLOSTNET is funded by the EU Marie Curie FP7 People Programme and represents a unique opportunity for a total of 22 young researchers of any nationality or country of residence to pursue a PhD based at one of the partner institutions located in Nottingham, Exeter and Cambridge (UK), Rostock and Munich (Germany), Marseilles and Toulouse (France), Rome (Italy), Maribor (Slovenia), Helsinki (Finland) and Boxmeer (The Netherlands). Each PhD will be of 36 months and will involve up to 6 months secondment to a partner laboratory. Each of the 11 Partners will take on 2 students each. Student 1 will be expected to begin their studies as close to the 1st October 2009 as possible, Student 2 will be expected to begin their studies no earlier than 1st January 2010, and no later than 31st August 2010.

Researchers must be Early Stage Researchers - defined as those in the first 4 years (full-time equivalent) of their research career, starting at the date of obtaining the degree which would entitle them to embark on a doctorate. Applicants must be nationals of a Member State, Associated country or third country other than the country of the host organisation where they will carry out their project. Researchers must not have resided or carried out their main activity (work, studies, etc) in the country of their host organisation for more than 12 months in the 3 years immediately prior to the date of selection by the host institution. Short stays such as holidays are not taken into account.

Applications should be made at www.clostridia.net/clostnet-intro.html. For further questions, please contact Prof. Dr. Wolfgang Liebl

Lehrstuhl für Mikrobiologie, Technische Universität München
Email: wliebl@wzw.tum.de

Abonnieren Sie den GENOMXPRESS.
So kommt das Magazin stets
kostenlos direkt zu Ihnen ins Haus.
Wie es geht steht auf Seite 59
oder auf www.genomxpress.de



FRIAS
FREIBURG INSTITUTE FOR ADVANCED STUDIES
ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT FREIBURG

The group for "Systems Biology of Cell Communication and Cellular Decisions" at the FRIAS School of Life Sciences, University of Freiburg, Germany, is inviting applications for

1 Postdoctoral Position

in the field of Multi-Scale Modeling of Epidermal Wound Healing in a BMBF funded Project "Medical Systems Biology of Chronic Wounds"

Epidermal wound healing is a highly dynamic process, involving actions on the molecular, cellular and tissue level. All these processes are regulated by a complex intercellular communication regulating intracellular signal transduction and gene expression leading to an orchestrated re-epithelization of the skin as a whole. In collaboration with theoretical, clinical and experimental programs, this projects aims for the first time at developing and in-depth computational model of wound healing - from wounding to wound closure.

The research focus of the successful candidate will be on the development of data-driven dynamic gene regulatory networks determining cell fate decisions cell proliferation, differentiation or death and to connect the results with multi-cell simulations being developed within the project.

The position is based in the Center for Biological Systems Analysis (ZBSA, <http://www.zbsa.uni-freiburg.de>), where the candidate will work alongside other researchers with expertise in computational and experimental biology. The work will involve close interactions with the collaboration partners at the German Cancer Center and University Hospital in Heidelberg.

The ideal candidate should hold a degree in physics, applied mathematics, engineering or biological sciences, having demonstrated expertise in interdisciplinary research, systems biology, biophysics and/or nonlinear dynamics and should be highly-motivated with an interest in crossing research borders to establish new experimental and mathematical approaches in systems cell biology.

Applications including a CV, previous research experience, a list of publications as well as two references should be sent via e-mail or conventional mail to Hauke Busch,

Freiburg Institute for Advanced Studies
Albertstraße 19, 79104 Freiburg, Germany
E-Mail: hauke.busch@frias.uni-freiburg.de

Applications will be assessed directly and successful candidates can start as soon as possible.

The University of Freiburg is an equal opportunity employer. Women as well as persons with disabilities are encouraged to apply for these positions.



The **Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC Berlin-Buch)** is inviting applications for the following positions:

Postdoctoral and PhD positions

in computational biology

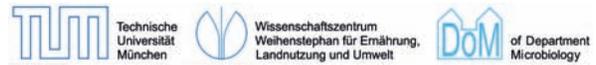
The MDC Berlin-Buch is a member of the Helmholtz Association of National Research Centers. It is dedicated to interdisciplinary research in the areas of Cardiovascular and Metabolic Diseases, Cancer and the Function and Dysfunction of the Nervous System.

Highly motivated candidates with outstanding research potential are invited to apply to join the group of Nikolaus Rajewsky and contribute to starting and ongoing research projects in the following areas:

- Transcriptional networks in stem cell differentiation as part of a collaborative project on 'Fate determination and Maintenance of Muscle Stem Cells' funded by the BMBF
- Transcriptional control in immune cell differentiation, also funded as a collaborative BMBF project
- The role of micro RNA in body weight maintenance embedded in a Clinical research group funded by the DFG
- future projects in micro RNA topics and grants

Successful candidates should have a strong background and interest in high-throughput data analysis and data mining software development. The positions require mathematical and bioinformatic skills to develop and refine algorithms for deep sequencing data analysis and to integrate them with experimental data. Knowledge in transcriptional regulatory networks and model organisms would be beneficial. Candidates will benefit from the highly interdisciplinary and international research environment at the MDC. The positions are funded according to the German TVöD-System (EO13, 50% for PhD positions and EO13 for Postdocs). For more information please visit: www.mdc-berlin.de/en/research/research_teams/systems_biology_of_gene_regulatory_elements

Applications should be sent by October 15th, 2009, including CV, publications, research interest and other relevant material in one pdf-file to Prof. Nikolaus Rajewsky via email to Alexandra Tschernycheff, tschernycheff@mdc-berlin.de.



PhD Studentship

in Microbial Metagenomics and Enzyme Biochemistry

Topic: Novel Enzyme Genes from the Metagenomes of Thermophilic Communities

The analysis of metagenomes (the sum of genomes of microbial communities) enables the exploration of the tremendous diversity of microorganisms and their enzymes and metabolic pathways while circumventing the problem that the vast majority of the organisms in many habitats cannot be cultivated with today's microbiological methods.

Unfortunately, our repertoire of experimental techniques to study and ultimately exploit this treasure chest of nature for biotechnological applications is still rather limited. In functional metagenomic screening approaches for new enzymes and their genes at present only a fraction of the tremendous genetic diversity of microorganisms in nature can be accessed, which is mainly due to (i) the limited expression capacity for foreign genes of the most commonly used screening hosts, and (ii) the inefficiency of establishing large (meta)genomic gene libraries in prokaryotic organisms other than *E. coli*.

In this PhD project which is funded by the German federal Ministry of Education and Research (BMBF), an alternative, extremely thermophilic host/vector system based on *Thermus thermophilus* recently developed in our group will be used for the functional screening of metagenomic libraries constructed from thermophilic microbial communities for novel enzyme genes. Further experimental work includes the characterization of the genes identified and the biochemical analysis of the corresponding enzymes. Applicants are expected to have a strong background in microbiology, molecular biology and biochemistry. Additional skills in bioinformatics are beneficial. Applications, including a CV and copies of marks/degrees should be sent to:

Prof. Dr. Wolfgang Liebl

Lehrstuhl für Mikrobiologie, Technische Universität München

Am Hochanger 4, D-85354 Freising-Weihenstephan

Tel.: +49-8161-715450

Email: wliebl@wzw.tum.de

ETNA – European Training and Networking Activity

Plant Genomics and Bioinformatics



Special focus 2009: Plant Phenotyping



The fundamental idea of ETNA is to build a network on plant genome research and bioinformatics in Europe. The planned ETNA courses will combine the latest theoretical knowledge with practical lessons. **The target group** for the courses is PhD students and postdocs with a maximum of six years work experience.

www.eu-summer-school.org

1 – 10 November 2009, Jülich Research Centre, Germany

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit



Das **Zentralinstitut für Seelische Gesundheit** (Landesstiftung des öffentlichen Rechts) ist ein international anerkanntes psychiatrisch/neurowissenschaftliches Forschungsinstitut, psychiatrischer Fachbereich der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg sowie ein psychiatrisches Fachkrankenhaus mit 255 stationären Planbetten und 52 tagesklinischen Plätzen.

Für die Abteilung Psychopharmakologie (Leitung Prof. Dr. Rainer Spanagel) suchen wir zum nächst möglichen Zeitpunkt eine/n

Biologisch-Technischen Assistentin/Assistenten

Arbeitsumfang: 100% · Kennziffer 292

Die Stelle ist zunächst auf 3 Jahre befristet.

Das Aufgabenspektrum umfasst verhaltenspharmakologische sowie tierexperimentelle Studien an Nagern im Bereich der Suchtforschung und molekularbiologische Arbeiten.

Vorausgesetzt werden eine Ausbildung als biologisch-technische/r Assistent/in und praktische Erfahrung mit molekularbiologischen Methoden (z.B. Western Blot, PCR).

Des Weiteren sind Erfahrungen im tierexperimentellen Arbeiten mit Nagern (Handling, Injektionen etc. bei Ratten und Mäusen) und Vorerfahrungen bei der Durchführung von Verhaltensversuchen und ein sicherer Umgang mit PC und Software (u.a. Word, Excel) erwünscht.

Wir suchen eine/n engagierten, motivierten Mitarbeiter/in mit einem hohen Maß an Eigeninitiative, Einsatzbereitschaft und Teamfähigkeit.

Bei Rückfragen können Sie sich gerne per E-Mail an Frau Dr. Miriam Schneider (miriam.schneider@zi-mannheim.de) wenden.

Wir bieten Ihnen eine interessante Tätigkeit in einem Krankenhaus und führenden Forschungsinstitut, eine Vergütung nach TV-L und die damit verbundenen Sozialleistungen des Öffentlichen Dienstes.

Bitte senden Sie Ihre Bewerbung bis zum 15.10.2009 unter Angabe der Kennziffer 292 an das

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit

Personalverwaltung, J 5, 68159 Mannheim.

Homepage: www.zi-mannheim.de

JUSTUS-LIEBIG-



UNIVERSITÄT
GIESSEN

A position is available for a

Postdoctoral scientist

(wiss. Mitarbeiter/in, BAT IIa) or a

Postgraduate scientist

(Doktorand/in, BAT IIa/2)

in molecular plant cell physiology / phytochrome biology at the Department of Plant Physiology, JLU Giessen for research in the DFG-funded project "Physcomitrella-based studies of phytochrome cytoplasmic signalling". The successful candidate will have completed his/her doctoral or Diplom/BSc-MSc studies in Biology, Biochemistry or a related field, be interested and ideally have experience in phytochrome physiology and/or studies of intracellular signalling, show enthusiasm for new methods and ideas, be able to express themselves effectively in English and/or German and be expected to contribute enthusiastically to the teamwork of the Department. Please apply via e-mail as soon as possible (jon.hughes@uni-giessen.de).

Project overview

Phytochrome photoreceptors play a central role in regulating plant development. In its ground state (Pr) phytochrome is cytosolic but red light absorption induces the Pfr signalling state which then moves into the nucleus to regulate transcription. Clearly, however, some phytochrome effects occur far too quickly for such a mechanism. Moreover, in lower plants phytochrome provides vectorial information for directional responses such as photo- and polarotropism of individual cells: this certainly cannot be based on transcription regulation. Thus phytochrome has a second, much more rapid signalling system which transmits the directional signal within the cytoplasm. The goal of the project is to elucidate this system. We have studied the directional light responses and cloned the phytochrome genes in the moss *Physcomitrella*. As, uniquely amongst plants, high rates of homologous recombination in mosses allow specific genes to be targeted for mutation, we could identify the specific *Physcomitrella* phytochrome - PP4 - responsible for direction sensing (see Mittmann et al. 2005, PNAS). The proposed project aims to identify potential PP4 partners using both conventional and cytoplasmic yeast two-hybrid methods. The particular genetic advantages of *Physcomitrella* - now enhanced by the complete genome sequence (see Rensing et al. 2008, Science) - will then be exploited to characterise these partners. Parallel studies in *Arabidopsis* and biophysical approaches at the cellular and molecular levels are also envisaged.

Professor Jon Hughes,

Plant Physiology, Justus Liebig University

Giessen, Germany



The **Berlin Institute for Medical Systems Biology PhD Exchange Program at the Max Delbrück Center for Molecular Medicine Berlin-Buch**

Highly motivated candidates

with outstanding research potential are invited to join the BIMSB PhD Exchange Program at the MDC Berlin-Buch.

Our Berlin based PhD exchange program is an exceptional new interdisciplinary and international education initiative and a joint endeavour with the Center for Genomics and Systems Biology at New York University (NYU). Collaborative projects between research groups of the respective institutions in Berlin and New York are integrated into a PhD education. The program has a particular scientific focus on gene regulatory networks, which may be analyzed in genomics, transcriptomics, proteomics or metabolomics approaches, as well as computational and theoretical analysis of high-throughput data sets.

The program is embedded into both the MDC International Graduate School and the Department of Biology at NYU to foster academic integration and optimize student support.

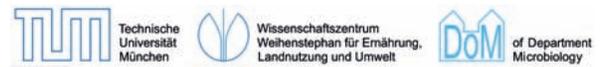
Training is based on our major spectrum of technologies in medical systems biology, in deep sequencing, mass spectrometry, genetic and biochemical experimentation and computational techniques. Research projects will be conducted in RNA biology, post-transcriptional regulation, DNA variability and complex diseases, evolutionary and developmental genetics, signal transduction etc. Correspondingly bioinformatics, computational biology and mathematical modeling play a major role in our educational and scientific projects.

Funding is available for PhD students to spend their time between Berlin and New York in equal parts, taking advantage of this wealth of research expertise and training opportunities such as specialist postgraduate courses and summer schools. Each PhD student receives individual support to combine research and training according to their skills and research project.

Information regarding the BIMSB project and the MDC can be found at: www.mdc-berlin.de/en/bimsb/

Formal applications should be submitted in the form of a covering letter outlining motivation, interest, and suitability for this project along with CV and academic transcripts in one pdf file to Jennifer Stewart at jennifer.stewart@mdc-berlin.de. Contact details for two references should also be provided. Informal email enquiries are welcome.

Application deadline is Tuesday 13 October 2009



Postdoc position and a PhD Studentship

in Physiology and Biochemistry of Acetic Acid Bacteria

Topic: Characterization of membrane-bound dehydrogenases in the metagenome of acetic acid bacteria.

Acetic acid bacteria contain unique PQQ or flavin dependant membrane-bound dehydrogenases which perform single stereo- and regioselective oxidation reactions on a wide variety of substrates such as different alcohols, polyols and sugars. Therefore, from a biotechnological point of view, acetic acid bacteria can be seen as living oxidative catalysts. They have many advantages to isolated enzymes as they produce and stabilize the enzymes and regenerate the electron acceptor needed for the oxidations. Moreover the kind of substrates converted by acetic acid bacteria are classically complicated substrates for organic chemistry due to the large number of similar functional groups and stereoisomers. There is a very large variety of acetic acid bacteria in nature but with the downside that many of them can not be cultivated in pure cultures. In order to harness the diversity of membrane-bound dehydrogenases from acetic acid bacteria for biotechnology we will characterize membrane bound dehydrogenases from the metagenome of the mother of vinegar that mainly consists of acetic acid bacteria.

For this project we have a position available for a PhD candidate which is funded by the German Ministry of Education and Research (BMBF). We will develop methods for DNA preparation from a mother of vinegar, develop vectors for the construction of metagenomic libraries, characterize metagenomic dehydrogenases and develop analytical methods for product and substrate monitoring.

The postdoc position will be fixed-term for 3 years (E13). The project includes bioinformatic and bench work like refinement of deletion strategies for membrane bound dehydrogenases, characterization of metagenomic dehydrogenases, fermentation strategies for biomass generation of acetic acid bacteria, development of GC/MS methods for product and substrate monitoring, development of a software pipeline for the identification of membrane-bound dehydrogenases, genome annotation of *G. oxydans* DSM3504. The applicant is expected to have a strong background in bioinformatics as well a background in analytical methods like HPLC or GC/MS or in molecular biology.

Applicants are expected to have a strong background in microbiology, molecular biology or biotechnology. Additional skills in bioinformatics are beneficial. The project is planned to start in October or November. Applications, including a CV and copies of marks/degrees should be sent to

Dr. Armin Ehrenreich

Lehrstuhl für Mikrobiologie, Technische Universität München

Am Hochanger 4, D-85354 Freising-Weihenstephan

Tel.: +49-8161-715453,

Email: aehrenr@mikro.biologie.tu-muenchen.de

www.genomxpress.de



MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT HALLE-WITTENBERG

An der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Naturwissenschaftliche Fakultät I, Institut für Biologie, Institutsbereich Pflanzenphysiologie, Abteilung Prof. Dr. Ralf Bernd Klösgen, ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt die auf 3 Jahre befristete Stelle einer/eines

Wissenschaftlichen Mitarbeiterin/Mitarbeiters

zu besetzen. Eine Verlängerung ist möglich. Vollzeitbeschäftigung

Die Eingruppierung erfolgt je nach Aufgabenübertragung und Erfüllung der persönlichen Voraussetzungen bis zur Entgeltgruppe 13 TV-L, einschließlich landesspezifischer Tarifverträge. Bis zum Inkrafttreten der neuen Entgeltordnung ist die hier dargestellte Eingruppierung vorläufig und begründet keinen Vertrauensschutz und keinen Besitzstand (auf § 17 Abs. 3 und 4 TVÜ-L wird hingewiesen). Das Hauptforschungsthema der Abteilung ist der Transport von kerncodierten Organellproteinen über pflanzliche Membranen. Schwerpunkte der Analyse sind dabei (i) das intrazelluläre targeting zum richtigen Organell (=> dual targeting), (ii) Struktur und Funktion der plastidären Proteintransportapparate, (iii) die Mechanismen der innerplastidären Proteinsortierung (=> Thylakoidtransport), (iv) die Charakterisierung des [Delta]pH-abhängigen Tat-Transportwegs, (v) die Beteiligung des Cytoskeletts an Organellbewegung und Stromulibildung. Die Analyse erfolgt durch molekulargenetische, biochemische und zellbiologische Methoden und umfasst sowohl in vitro-Transportversuche als auch transgene Ansätze (*Arabidopsis thaliana*, *Synechocystis* PCC 6803). Die Möglichkeit zur Habilitation ist gegeben.

Voraussetzungen:

- Diplom in Biologie oder Biochemie
- Nachweis der weiteren wissenschaftlichen Tätigkeit
- detaillierte Kenntnisse in pflanzlicher Physiologie, Biochemie und Zellbiologie
- praktische Erfahrung in aktuellen molekularen, biochemischen und zellbiologischen Methoden

Arbeitsaufgaben:

- Mitarbeit bei der Konzeption und Durchführung von Forschungsprojekten im Rahmen der Forschungsschwerpunkte der Abteilung
- Vorbereitung und Betreuung von Lehrveranstaltungen des Institutes
- Unterstützung der Arbeitsaufgaben der Professur in Lehre, Forschung und Selbstverwaltung

Bewerbungen von Schwerbehinderten werden bei gleicher Eignung und Befähigung bevorzugt berücksichtigt. Frauen werden nachdrücklich aufgefordert, sich zu bewerben.

Nähere Auskünfte erhalten Sie von
Herrn Prof. Dr. Ralf Bernd Klösgen

Institut für Biologie-Institutsbereich, Pflanzenphysiologie

Weinbergweg 10, 06120 Halle (Saale), Tel.: 0345 55-26200,
E-Mail: klosgen@pflanzenphys.uni-halle.de

Ihre Bewerbung richten Sie bitte unter Angabe der
Reg.-Nr.: N-413/2009 mit den üblichen Unterlagen an die

Martin-Luther-Universität, Naturwissenschaftliche Fakultät I Institut für Biologie – Bereich Pflanzenphysiologie,

Herrn Prof. Dr. Klösgen, 06099 Halle (Saale).

Die Ausschreibung erfolgt unter Vorbehalt eventueller haushaltsrechtlicher Restriktionen. Bewerbungskosten werden von der Martin-Luther-Universität nicht erstattet. Bewerbungsunterlagen werden nur zurückgesandt, wenn ein ausreichend frankierter Rückumschlag beigefügt wurde.

Impressum

GENOMXPRESS 3.09

Band 9, Ausgabe 3 – September 2009

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 4.09 ist der 13. November 2009.

Herausgeber

Die Koordinierungsstellen der Forschungsnetzwerke
GABI, NGFN, GenoMik, FUGATO und der
Helmholtz-Allianz Systembiologie

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, B050
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

Dr. Jan Eufinger (Helmholtz-Allianz
Systembiologie / SBCancer)
c/o Deutsches Krebsforschungszentrum, B080
Im Neuenheimer Feld 580, 69120 Heidelberg

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

Layout und Satz Dirk Biermann (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 bisherigen Ausgaben und Sonderhefte als PDF
- Umfangreiche Suchfunktion im Archiv
- Informationen zu den Netzwerken

www.genomxpress.de



gefördert durch:



Alliance on Systems Biology