

Unser dickes Erbe · Wichtiges Krankheitsgen für Sarkoidose entdeckt · Sequenziersysteme der neuen Generation · Renaissance der zellfreien Proteinbiosynthese · Lila Tomaten gegen Krebs · Chromosomale Bakterien-DNA im Pflanzengenom · Metagenomanalyse im Biogas-Reaktor · Einblicke in die Evolution des Parasitismus · Krankheitsresistenzen bei der Honigbiene · »Ecolicence to Kill« · Die Milch macht's



Fugapis – Funktionelle Genomanalyse auf Krankheitsresistenzen bei der Honigbiene
Seite 24

Foto: Helga R. Heilmann

Inhalt

- 2 Inhalt
- 3 Editorial

Forschung

- 4 **Unser dickes Erbe**
Das NGFN-Plus Netz „Molekulare Mechanismen der Adipositas“ stellt sich vor
- 7 **Genomweite Assoziationsstudie entdeckt wichtiges Krankheitsgen für Sarkoidose**
Ein Meilenstein zum Verständnis der Pathogenese
- 10 **Sequenziersysteme der neuen Generation – eine Perspektive**
Sequenziersysteme der neuen Generation ermöglichen die umfassende Analyse von Genom, Transkriptom und Interaktom mit noch nie erreichtem Durchsatz und niedrigeren Kosten
- 13 **Renaissance der zellfreien Proteinbiosynthese**
- 15 **Lila Tomaten gegen Krebs**
Gesundheitsfördernde Anthocyane in gentechnisch veränderten Tomaten
- 17 **Horizontaler Transfer von chromosomalen bakteriellen Genen aus Agrobakterien zu Pflanzen**
- 20 **Metagenom Analyse einer Biogas produzierenden, mikrobiellen Gemeinschaft**
- 23 **Einblicke in die Evolution des Parasitismus**
Genom des in Käfern lebenden Fadenwurms *Pristionchus pacificus* entschlüsselt
- 24 **Fugapis – Funktionelle Genom Analyse auf Krankheitsresistenzen bei der Honigbiene**
- 27 **Erfolgreich in synthetischer Biologie:**
Heidelberger Studententeam mit »Ecolicence to Kill« beim iGEM-Wettbewerb in Boston erfolgreich

Portrait

- 34 **Wissenschaftlerportrait: Dr. Dirk Repsilber**
Die Milch macht's – Hightech für die Landwirtschaft

Treffen

- 37 **Vom Newcomer zur etablierten Disziplin der Lebenswissenschaften**
Die International Conference on Systems Biology 2008 in Göteborg zieht zum ersten Mal mehr als 1000 Teilnehmer an
- 38 **Pflanzenforscher an der Schwarzmeerküste**
Das 7. Plant GEM in Albena, Bulgarien

- 39 **Eppis, Jobs und Wissenschaft**
Die Biotechnica 2008 in Hannover
- 41 **Veranstaltungen auf einen Blick**

Aktuelles

- 42 **Schwedischer Ehrendoktor für Pflanzenforscher**
Prof. Dr. Mark Stitt von der Universität Umeå ausgezeichnet
- 42 **Wärmeliebende Bakterien, Arsen im Reis und Creme gegen Parasiten**
BIOTECHNICA-Studienpreis 2008 verliehen
- 43 **Genius Award für wissenschaftliche Kreativität**
Tübinger Nachwuchswissenschaftlerin zum MacArthur-Fellow ernannt
- 44 **Erst der Impfstoff, nun die Ehre**
Nobelpreis für Medizin 2008 geht an Prof. Dr. Harald zur Hausen
- 45 **Von einem Rätsel der Natur zum unverzichtbaren Werkzeug der Molekularbiologie**
US-Forschertrio erhält den Chemie-Nobelpreis 2008 für die Entdeckung und Anwendung des GFP-Proteins
- 46 **Europaweite Ausschreibung ERASysBio+**
BMBF fördert die Anwendung systembiologischer Forschungsansätze im Verbund mit europäischen Partnern
- 47 **Anwendungsorientierte Forschung an nicht-pathogenen Mikroorganismen**
Ausschreibung des BMBF im Rahmenprogramm „Biotechnologie – Chancen nutzen und gestalten“
- 48 **Beratung auf einen Klick für Wissenschaftlernachwuchs**
Internetportal KISSWIN bietet Informationen für Karrierewege und Förderung
- 49 **»Brain Gain« durch Alexander von Humboldt-Professuren**
BMBF-Preis holt internationale Spitzenforscher zurück nach Deutschland
- 50 **Neue Wege gegen Tuberkulose**
Erster Kandidat für einen Tuberkulose-Impfstoff geht in die klinische Prüfung
- 50 **Die Schönheit der Pflanzen**
Fotoausstellung in Golm vereint Kunst und Wissenschaft
- 51 **Mit Taufiegen an den Rhein**
Sofia-Kovalevskaja Preisträgerin kommt nach Köln
- 51 **Robert-Koch-Post-doktorandenpreis für Mikrobiologie**
an Forscher des PathoGenoMik-Plus-Netzwerks verliehen
- 52 **PathoGenoMics PhD Award 2009**
2000 € für exzellente Nachwuchswissenschaftler

52 Wissenschaft kompakt

- 56 **Stellenmarkt**
- 59 **Impressum**

Editorial



Liebe Leserinnen und Leser,

Marie Curie prägte im letzten Jahrhundert den Satz „Ich habe gelernt, dass der Weg des Fortschritts weder kurz noch unbeschwerlich ist.“ Obwohl sich seitdem sicherlich

einiges geändert hat, wird dieser Satz auch in der heutigen Zeit wohl so manchen Forscheralltag treffend beschreiben.

Auch der Weg des diesjährigen Medizin-Nobelpreisträgers Harald zur Hausen war über die Jahre hinweg geprägt von zahlreichen Hindernissen. Seine Entdeckung, dass Papillomaviren Gebärmutterhalskrebs auslösen können, stieß in der Fachwelt zunächst auf große Skepsis. Ebenso kostete es ihn eine immense Überzeugungskraft, der Industrie das Potential seiner Entdeckung schmackhaft zu machen. Dieses Beispiel zeigt auf wunderbare Weise, wie lohnenswert es sein kann, seinen Weg weiter zu verfolgen und illustriert darüber hinaus den langfristigen Nutzen der Grundlagenforschung: Harald zur Hausen schuf mit seinen Arbeiten die Grundlagen für die Entwicklung eines Impfstoffes gegen Gebärmutterhalskrebs.

Technologische Neu- und Weiterentwicklungen geben ständig neue Impulse und leisten einen entscheidenden Beitrag, Forschungsarbeiten weiter voran zu bringen und neu zu positionieren. Auch die Entwicklungen innerhalb der Genomforschung eröffnen der Medizin, Landwirtschaft und Industrie immer wieder neue Perspektiven. So konnte mit den Förderinitiativen „GenoMik“ und „GenoMik-Plus“ in den vergangenen 8 Jahren bereits ein wichtiger Beitrag zum besseren Verständnis von Infektionskrankheiten und deren Bekämpfung geleistet werden. Darüber hinaus sind im Rahmen dieser Initiativen bereits wichtige Ergebnisse erzielt worden, um das immense Potential von Mikroorganismen für eine energie- und ressourcenschonende Optimierung von Produkten und Prozessen nutzbar zu machen. Nun aber gilt es auch hier, die gewonnenen Erkenntnisse weiter zu vertiefen. Durch die vom BMBF unlängst veröffentlichte Bekanntmachung zur Förderung „Anwendungsorientierter Forschung an nicht-pathogenen Mikroorganismen für Gesundheit, Ernährung und ressourceneffiziente Industrieproduktion“ wurden nun die dafür notwendigen Rahmenbedingungen geschaffen – ein wichtiger Schritt auch, um die internationale Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands weiter zu stärken und dauerhaft auszubauen (S. 47).

Oftmals vergehen Jahre, bis der Nutzen getätigter Investitionen auch für den Steuerzahler sichtbar wird und der lange Weg der Forschung in die Entwicklung eines neuen Produktes mündet. Häufig ein langer Weg, aber einer – wie uns das Beispiel von Harald zur Hausen gezeigt hat – der sich zum Wohle von uns allen lohnt.

Einen Einblick in eine Auswahl von viel versprechenden Arbeiten möchten wir Ihnen wieder mit der aktuellen Ausgabe des GENOMXPRESS geben. So gibt Ihnen der Artikel auf Seite 10 einen beeindruckenden Einblick über die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten der neuen DNA-Sequenzieretechniken. Aufgrund der umfassenden Analyse von Genom, Transkriptom und Interaktom haben diese Hochdurchsatz-Technologien somit das Potential zukünftig nicht nur die medizinische, sondern die gesamte Forschung zu beschleunigen. Die Entwicklungen im Bereich der Sequenzieretechniken rufen vermehrt einen Bedarf an funktionellen Tests zur Validierung der erlangten Ergebnisse hervor. Auch in diesem Zusammenhang erlebt die Methode der zellfreien Proteinbiosynthese in letzter Zeit eine Renaissance, denn sie bietet eine ganze Reihe von Vorteilen gegenüber dem klassischen Weg der Proteinexpression in Zellen (S. 13).

Dass das Bodenbakterium *Agrobacterium tumefaciens* in der Lage ist, ganz spezifische Abschnitte seiner Plasmid-DNA in das Genom von Pflanzenzellen zu schleusen, ist schon seit längerem bekannt. Lesen Sie auf Seite 17, wie Forscher des GABI Verbundprojekts nun zeigen konnten, dass in seltenen Fällen jedoch auch Bereiche der chromosomalen DNA des Bakteriums in das Pflanzengenom übertragen werden.

Aufgrund der absehbaren Erschöpfung fossiler Energieträger erlangt die Energiegewinnung aus organischen Abfällen und nachwachsenden Rohstoffen zunehmende Bedeutung. Der Beitrag wirft ein Schlaglicht auf das genetische Profil der mikrobiellen Gemeinschaft einer Biogas-Produktionsanlage.

Honigbienen versüßen nicht nur so manchem das Frühstück. Sie entscheiden auch über den Ertrag landwirtschaftlicher Nutzpflanzen und unterstützen die Aufrechterhaltung ganzer Ökosysteme. Damit das auch zukünftig so bleibt, untersucht das FUGATO-plus-Projekt FUGAPIS Gene der Honigbiene, die bei der Krankheitsresistenz eine signifikante Rolle spielen (S. 24).

Ab Seite 27 erfahren Sie mehr über die beeindruckende Leistung eines jungen Teams aus 16 Studenten der Universität Heidelberg und der TU Darmstadt deren Ziel es war, das Erbgut des Darmbakterium *E. coli* so umzuprogrammieren, dass das Bakterium gezielt Krankheitskeime oder Tumorzellen aufspüren und vernichten kann. Das viel versprechende Projekt wurde erst kürzlich im Rahmen des iGEM-Wettbewerbs gleich mehrfach ausgezeichnet.

Etwas Besonderes haben wir uns für Sie diesmal auch noch einfallen lassen. In der Mitte des Heftes finden Sie zwei Poster mit Motiven des Fotografen Josef Bergstein. Diese sind Teil der Ausstellung „Die Schönheit der Pflanzen“, die zurzeit am MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie in Golm zu sehen ist. Wir berichten dazu auch auf Seite 50 dieser Ausgabe.

Ein friedvolles Weihnachtsfest und einen erfolgreichen Start ins neue Jahr wünscht Ihnen auf diesem Weg im Namen des Redaktionsteams,
Gabriele Gerlach

Unser dickes Erbe



Das NGFN-Plus Netz „Molekulare Mechanismen der Adipositas“ stellt sich vor. Gene die dick (oder dünn) machen, konnten bei Mensch und Tier identifiziert werden. Momentan werden neue Mechanismen der Adipositasentstehung funktionell untersucht. Derzeitige Therapien sollen anhand der neuen Erkenntnisse auf den Prüfstand gestellt und verbessert werden.

Susann Friedel, Matthias Blüher, Martin Klingenspor, Thomas Illig, Anke Hinney, Johannes Hebebrand

In den meisten Teilen der Welt ist ein dramatischer Anstieg der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas zu beobachten. Die WHO hat Übergewicht als einen der Top 10 Risikofaktoren in der Welt deklariert und sogar als einen der Top 5 in entwickelten Nationen. Weltweit sind mehr als 1,6 Milliarden Erwachsene übergewichtig (World Health Report, 2005), es gibt derzeit sogar mehr übergewichtige als untergewichtige Menschen. Die WHO extrapoliert, dass 2015 ca. 2,3 Milliarden Erwachsene übergewichtig (gemessen mit dem ‚Body Mass Index‘ [BMI] in kg/m^2 ist Übergewicht definiert als $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$) und mehr als 700 Millionen adipös ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) sein werden. Auch in der deutschen erwachsenen Bevölkerung tritt Übergewicht in alarmierender Häufigkeit auf: 66% der Männer und 51% der Frauen sind übergewichtig oder adipös (Nationale Verzehrsstudie, 2008). Die Schwere des Problems zeigt, dass es relevant ist, den Ursachen des Übergewichts näher auf den Grund zu gehen.

Im Rahmen der neuen Förderperiode des Nationalen Genomforschungsnetzes, NGFN-Plus und NGFN-Transfer im Programm der Medizinischen Genomforschung, sollen die genetischen Ursachen der Adipositas weiter erforscht werden. In dem Netzwerk „Molekulare Mechanismen der Adipositas“, das im Sommer seine Arbeit aufgenommen hat, haben sich dafür 19 Partner an 17 Standorten Deutschlands in 11 Teilprojekten zusammengeschlossen.

Wissenschaftliches Ziel

Das wissenschaftliche Ziel des Netzwerks ist die Identifizierung von Genen und Genvarianten, die zu Adipositas prädisponieren und ihre Evaluation in epidemiologischer, entwicklungsbiologischer, klinischer, funktioneller und therapeutischer Hinsicht. Daher sind die Erweiterung der Forschungspipeline, die während der bisherigen Förderperioden des NGFN aufgebaut wurde, und ihre nachfolgende Aufrechterhaltung von elementarer Bedeutung für das Netzwerk (Abb. 1). Um Synergien zu maximieren, sind die Netzwerkpartner in vier Arbeitsblöcken (AB1-4) und einem übergreifenden Support-Block (AB5) organisiert.

Unter Verwendung von Daten aus genomweiten Assoziationsstudien („*Genome-Wide Association Studies*“, GWA, bei denen bis zu einer Million genetischer Varianten bei adipösen Patienten und Kontrollen untersucht werden) werden neue Polygene identifiziert. Als ‚Polygen‘ kann eine genetische Variante in einem Gen verstanden werden, die einen kleinen Einfluss auf die Ausprägung des untersuchten Phänotyps hat und dabei in der Gesamtbevölkerung relativ häufig vorkommt. Parallel werden Studien an Nagern durchgeführt. Die Validierung der initialen Befunde erfolgt in epidemiologischen und Adipositas-spezifischen Studiengruppen. Funktionelle Studien sollen die Rolle der genetischen Varianten, die hier gefunden werden, für die Entstehung der Adipositas mittels *in vitro* und *in vivo* Modellen beleuchten. Studien an der sogenannten „*Fto* Knock-out Maus“, auf die wir unten noch eingehen, ermöglichen dabei die Ana-

lyse des derzeit aktuellsten Polygens für Adipositas. Ein wichtiger Aspekt ist dabei, die Implikationen der molekularen Befunde auf eine mögliche Behandlung der Adipositas zu beziehen. Dabei werden die Nebenwirkungen von therapeutisch induzierter Gewichtsreduktion mittels *in vivo* Modellen auf molekularer Ebene analysiert. Im Folgenden beschreiben wir, wie die Forscher in diesen Arbeitsblöcken vorgehen, um den genetischen Grundlagen der Adipositas auf die Spur zu kommen.

Kandidatengene wurden und werden identifiziert

Die Wissenschaftler in der Arbeitsgruppe (AG) von Hebebrand und Hinney arbeiten daran Kandidatengene am Menschen zu identifizieren, während die Forscher der AG Schürmann und Joost an Nagern forschen. Untersuchungen des Proteoms führen die AGs Klingenspor und Stühler durch, dabei sollen Proteinexpressionsprofile verschiedener Gewebe erstellt und Zielproteine identifiziert werden.

Für die Analyse humaner Kandidatengene stehen die Daten genomweiter Assoziationsstudien (GWA) von mehr als 4.000 Personen zur Verfügung. Die AG Hebebrand/Hinney konnte mit der ersten GWA für Adipositas im Kindes- und Jugendalter (Hinney *et al.*, 2007; Abb. 2) an 487 extrem adipösen und 442 gesunden untergewichtigen Probanden das kurz zuvor beschriebene *FTO* (*fat mass and obesity associated*) Gen identifizieren und diesen Befund an 644 unabhängigen Adipositas-Familien (extrem adipöser Indexproband mit beiden Elternteilen) bestätigen. Damit wurde die hohe statistische Power von Studien an sorgfältig rekrutierten Extremkollektiven belegt. In der initialen Publikation zu *FTO* benötigten Frayling *et al.* (2007) Daten von fast 5.000 Probanden, um die Assoziation des *FTO*-Gens zu Adipositas zu zeigen. Sie bestätigten den Befund anschließend in 13 Kohorten mit insgesamt 38.759 Individuen und zeigten in einer Metaanalyse, dass das Risiko-Allel der Variante „rs9939609“ mit einem um 31% erhöhten Adipositasrisiko assoziiert ist. Die 16% der Erwachsenen, die homozygot für das Risikoallel waren, es also auf beiden elterlichen Chromosomen trugen, wogen ca. 3kg mehr als homozygote Träger des anderen Allels. Diese Assoziation wurde inzwischen in weiteren Studien bestätigt. Damit ist *FTO* das derzeit relevanteste Polygen für Adipositas.

Die GWA-Daten konnten außerdem in die bislang größte Metaanalyse für erhöhten BMI einfließen, in der 16.876 Individuen analysiert wurden (Loos *et al.*, 2008). Hier zeigte neben *FTO* eine Variante in der Nähe des Gens, das für den Melanokortin-4 Rezeptor (*MC4R*) kodiert, die stärkste Assoziation mit Adipositas. Diese Assoziation konnte an 60.352 Erwachsenen und 5.988 Kindern bestätigt werden. Es ist gut bekannt, dass Mutationen, die zu einem Funktionsverlust des *MC4R* führen, gehäuft bei Adipositas gefunden werden.

Parallel zur Kandidatengensuche beim Menschen wurde ein ‚Adipositas-Gen‘ bei der Maus entdeckt: die Arbeitsgruppe der Wis-

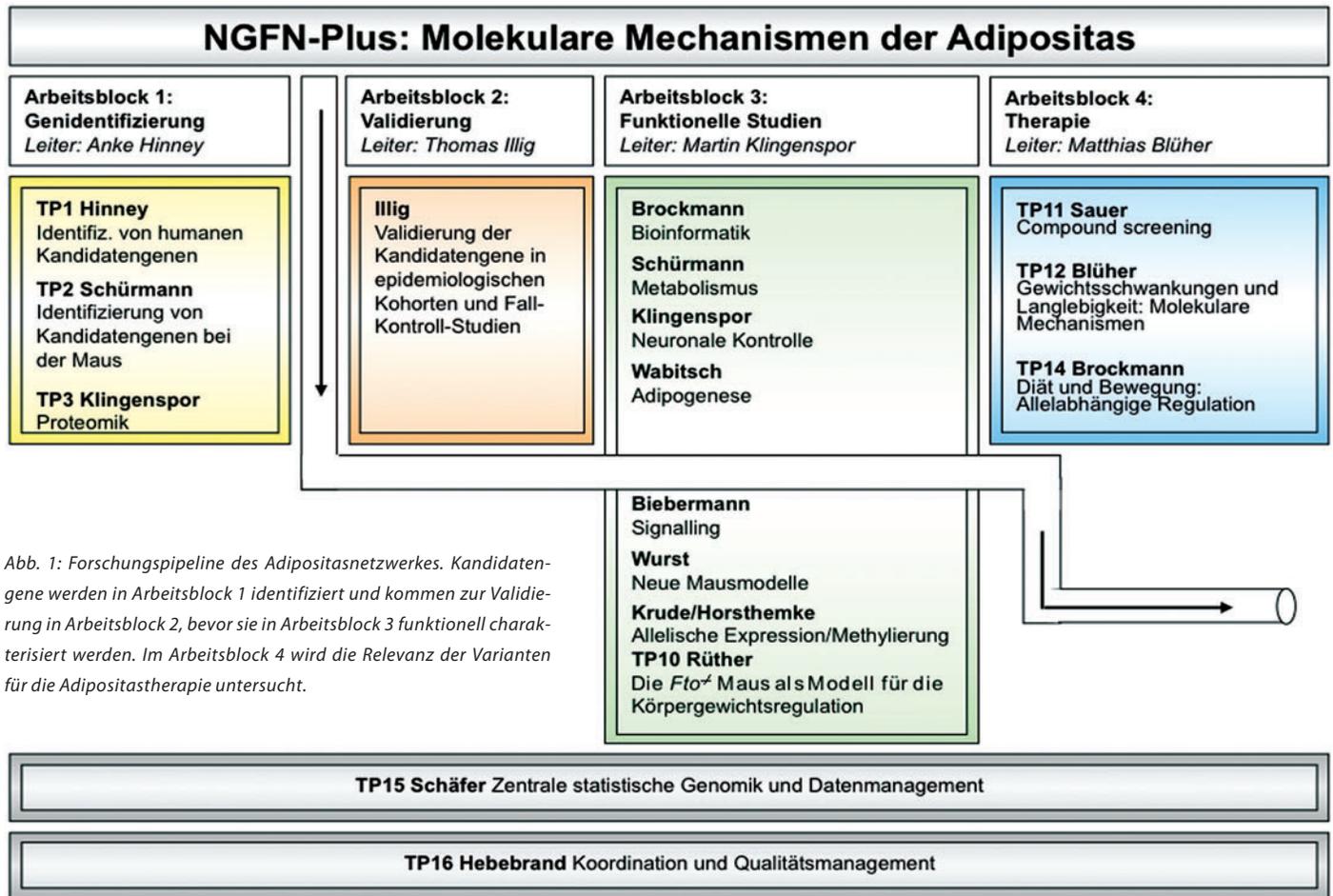


Abb. 1: Forschungspipeline des Adipositasnetzwerkes. Kandidatengene werden in Arbeitsblock 1 identifiziert und kommen zur Validierung in Arbeitsblock 2, bevor sie in Arbeitsblock 3 funktionell charakterisiert werden. Im Arbeitsblock 4 wird die Relevanz der Varianten für die Adipositas therapie untersucht.

senschaftler Al-Hasani, Schürmann und Joost identifizierte eine natürliche Mutation in dem Gen *Tbc1d1*, die Mäuse trotz fettreicher Kost schlank bleiben lässt und zudem vor Altersdiabetes schützt (Abb. 3). Im Rahmen der Untersuchungen wurden Rückkreuzungsexperimente zwischen Mäusen des Stammes „New Zealand Obese“ (NZO), die unter einer fettreichen Diät schnell an Gewicht zunehmen und eine Adipositas entwickeln, und Mäusen des „Swiss Jim Lambert“-Stammes (SJL), die trotz eines sehr hohen Fettanteils im Futter nicht zunehmen, durchgeführt. Im mutierten *Tbc1d1*-Gen des SJL-Stammes konnte eine Deletion identifiziert werden, die sehr wahrscheinlich zum Verlust des Genprodukts *Tbc1d1* führt. Diese Mutation bewirkt eine gesteigerte Aufnahme von Fett in die Skelettmuskulatur und kurbelt gleichzeitig die Fettverbrennung an. Der Glukoseumsatz der Muskeln nimmt dagegen ab, was beweist, dass *Tbc1d1* eine wichtige Funktion im Fett- und Glukosestoffwechsel und damit bei der Regulation des Energiestoffwechsels hat. Die Rolle dieses Gens für die Körpergewichtsregulation des Menschen wird nun im Netzwerk genauer untersucht (Chadt *et al.*, 2008).

Die Kandidatengene werden geprüft

Bevor funktionelle und klinische Studien zu einem im GWA identifizierten Gen oder einer Genvariante initiiert werden, müssen die Kandidaten solide in unabhängigen Studiengruppen bestätigt werden. Dies wird erreicht, indem große deutsche epidemiologische und Adipositas-spezifische Kollektive einbezogen werden, die über 40.000 Kinder, Jugendliche und Erwachsene umfassen. Nur bestä-

tigte Gene oder Varianten werden in den nachfolgenden Projekten analysiert, um kostenintensive Studien ohne adäquate statistische *a priori* Evidenz zu vermeiden. Zusätzlich soll der Effekt der bereits identifizierten Genvarianten auf den Therapieerfolg verschiedener Maßnahmen zur Gewichtsreduktion untersucht werden.

Adipositas-Gene in Funktion

Funktionelle Studien werden benötigt, um die Regulation und funktionelle Relevanz der validierten Adipositas-Gene zu analysieren. Dabei sollen *in silico* Analysen (AG Brockmann) und Analysen zu metabolischen Parametern (AG Schürmann), neuronaler Kontrolle (AG Klingenspor), Adipogenese (AG Wabitsch/Fischer-Posovszky), Signaltransduktion (AG Biebermann), allelischer Expression und Methylierung (AGs Krude und Horsthemke) durchgeführt sowie transgene Tiere generiert werden (AG Wurst). Eine Sonderstellung nimmt die AG Rütter ein. Diese Gruppe hat 1999 das Adipositasgen *Fto* kloniert und bereits frühzeitig eine *Fto* Knock-out Maus generiert. Die AG hat ihre Analysen hinsichtlich Adipositas-verwandter Phänotypen ausgeweitet und somit dem Netzwerk eine Führungsrolle in dem hoch kompetitiven Feld der Adipositasforschung verschafft.

Die Arbeitsabläufe für funktionelle Untersuchungen erfolgen in zwei Stufen. In Stufe 1 werden Gene auf eine mögliche Funktion bei der Adipositas durch umfangreiche Datenbankanalysen, Sequenzvergleiche, Untersuchung gewebespezifischer Genexpression und zellulärer Lokalisation überprüft. In Stufe 2 werden solche Gene weiter untersucht, für die sich Hinweise auf eine Adipositas-relevante

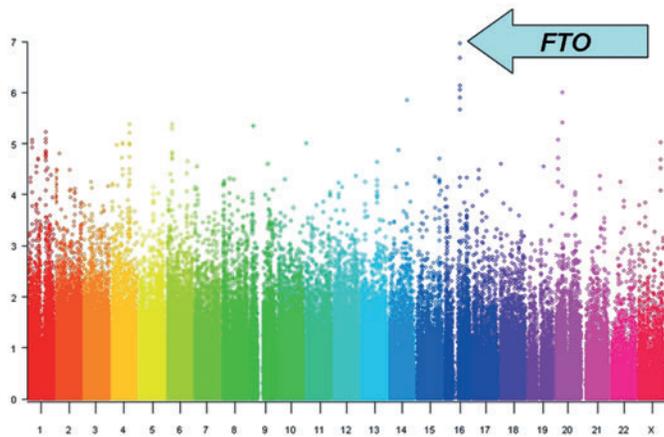


Abb. 2: Ergebnis der genomweiten Assoziationsstudie (500k Scan) an extrem adipösen Kindern und Jugendlichen und gesunden untergewichtigen Probanden (additives Model). Auf der X-Achse sind die Chromosomen, auf der Y-Achse die negativ logarithmierten p-Werte der analysierten Genvarianten aufgetragen. Je größer der hier angegebene (negativ logarithmierte) p-Wert, desto stärker ist der Hinweis auf eine positive Assoziation der Genvariante mit Adipositas. Auf Chromosom 16 sieht man, dass es mehrere Genvarianten gibt, die eine Assoziation des FTO („fat mass and obesity associated“) Gens mit Adipositas zeigen (Hinney et al., 2007).

Funktion ergeben haben. Diese Untersuchungen zielen auf mögliche Funktionen für Metabolismus so wie neuronale Kontrolle der Energiehomöostase. Auch Sequenzvariationen in Bereichen, die nicht für ein Gen kodieren, können eine Funktion haben. Sie werden deshalb auf ihre Rolle in der Transkriptionskontrolle, einschließlich epigenetische Modifikationen, Zerstörung von mikroRNAs und alternatives Spleißen geprüft. Parallel dazu werden Mausmodelle generiert, um die physiologische Funktion der Gene *in vivo* zu untersuchen. Gene, die einen Einfluss auf die Energiehomöostase haben, werden auf mögliche Ansätze für die pharmakologische Intervention mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion untersucht.

Adipositas therapie: Können Jojo-Effekt und Weight Cycling gestoppt werden?

Groß angelegte Studien beim Menschen zeigen, dass ‚Weight Cycling‘ und intentionaler Gewichtsverlust zu einer erhöhten Rate an Morbidität und Mortalität führt. Zudem wurde intentionaler Gewichtsverlust mit einem nachfolgend überschießenden Gewicht assoziiert (Jo-Jo Effekt). Mittel- und langfristige Implikationen von ‚Weight Cycling‘ und Kalorienrestriktion sollen auf systemischer und molekularer Ebene untersucht werden (AG Blüher), zudem werden die Auswirkung von Diät und Bewegung bei der Maus (AG Brockmann) untersucht. Die Analyse von Substanzen im Hinblick auf gewichtsreduzierende Effekte wird von der AG Sauer vorangetrieben.

Es sollen folgende Fragen beantwortet werden: Können die zuvor identifizierten Gene oder Stoffwechsel- und Regulationswege zur Therapie und Prävention der Adipositas genutzt werden? Welche Stoffe könnten diese neu identifizierten molekularen Zielsysteme beeinflussen? Nicht jeder adipöse Patient profitiert von einer Gewichtsreduktion: Was sind mögliche molekulare Mechanismen der Nebenwirkungen einer therapeutischen Gewichtsreduktion? Welche Wechselwirkungen bestehen zwischen Genotyp und individueller Ansprechrate auf Diät und Sport-Interventionen?



Abb. 3: Eine adipöse NZO-Maus und eine schlanke SJL-Maus (Foto: H. Al-Hasani, DIfE). Die SJL Maus besitzt eine Genvariante (Deletion) im *Tbc1d1* Gen, die dazu führt, dass sie trotz fettreicher Kost nicht adipös wird.

Statistische Modellierung mit innovativen Ansätzen

Das Netzwerk verfügt über eine Reihe großer epidemiologischer Kollektive und damit einer hohen statistischen Power für die populationsbasierte Analyse des genetischen Hintergrunds der Adipositas, die letztendlich zur Konzeption risikoadaptierter Präventionsstrategien beitragen kann. Statistische Standardmethoden allein werden für die kombinierte genetisch-statistische Analyse dieser Stichproben nicht ausreichend sein. Daher ist das primäre Ziel der AGs Schäfer und Scherag im Teilprojekt „Statistische Genomik“, innovative genetisch-statistische Ansätze für Modellierung und Auswertung der verschiedenen vorliegenden Stichproben beizutragen. Hierbei soll besonderes Augenmerk auf die weiterführende Auswertung der bereits vorliegenden und neuen genomweiten Assoziationsdaten gelegt werden.

Referenzen

- Hinney, A et al. (2007) Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. *PLoS ONE* 2(12):e1361. DOI: 0.1371/journal.pone.0001361.
- Frayling, TM et al. (2007) A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 316(5826):889-894. DOI: 10.1126/science.1141634
- Chadt, A et al. (2008) *Tbc1d1* mutation in lean mouse strain confers leanness and protects from diet-induced obesity. *Nat Genet.* 40(11):1354-1359. DOI:10.1038/ng.244
- Loos, RJ et al. (2008) Common variants near *MC4R* are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet.* 40(6):768-775. DOI: 10.1038/ng.140

Kontakt

Prof. Johannes Hebebrand
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Klinikum der Universität Duisburg-Essen
E-Mail: Johannes.Hebebrand@uni-due.de

Genomweite Assoziationsstudie entdeckt wichtiges Krankheitsgen für Sarkoidose

Ein Meilenstein zum Verständnis der Pathogenese



Sarkoidose ist eine rätselhafte Entzündungserkrankung, der nahezu alle Organe zum Opfer fallen können. Im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN-2) und des Exzellenzclusters „Inflammation at Interfaces“ konnte nun durch eine genomweite Assoziationsstudie die genetische Architektur der Sarkoidose aufgeklärt werden. Von besonderer Bedeutung ist ein Gen (*ANXA11*), das direkt neue Zugangswege für ein Verständnis der Krankheit bietet und daher für Prävention und Therapie interessant ist.

Sylvia Hofmann, Joachim Müller-Quernheim, Stefan Schreiber

Sarkoidose – eine chronische Zivilisationskrankheit unbekannter Ursache

Sarkoidose rückt, wie zahlreiche andere chronisch entzündliche Systemerkrankungen, verstärkt ins Blickfeld klinischer Forschung; aufgrund wachsender Inzidenzraten (Neuerkrankungen in einem bestimmten Zeitraum), insbesondere in industrialisier-

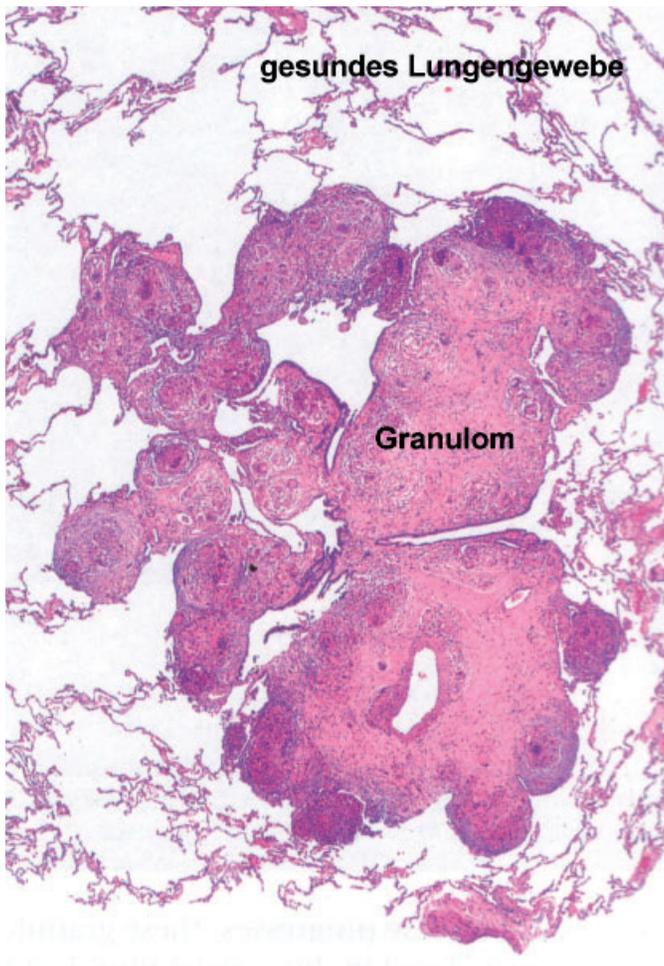


Abb. 1 Sarkoidose: Nicht-verkäsendes Granulom in einer Gewebeprobe aus der Lunge eines Sarkoidose-Patienten. Quelle: Forschungszentrum Borstel.

ten Ländern, und aufgrund ihrer Komplexität. Sie ist gegenwärtig eine der häufigsten granulomatösen Lungenerkrankungen in Europa. Allein in Deutschland erkranken jährlich zwischen 10.000 und 30.000 Menschen an Sarkoidose. Die Dunkelziffer der Betroffenen liegt vermutlich noch weitaus höher, da eine genaue Diagnose aufgrund der eher unspezifischen Symptome und sehr breiten Varianz im Krankheitsbild oftmals nur anhand zahlreicher klinischer Tests von spezialisierten Fachärzten gestellt werden kann. Bei der Sarkoidose bilden sich mikroskopisch kleine Knötchen (Granulome, Abb.1) in dem betroffenen Organgewebe, verbunden mit einer verstärkten Immunantwort. Besonders betroffen sind die Lymphknoten sowie die Lunge (90 %). Aber auch nahezu alle anderen Organe können Opfer dieser Entzündung werden, wie Leber (60-90 %), Augen (25 %), Herz (5 %), Skelett (25 %), Haut (25 %) oder in sehr seltenen Fällen das Nervengewebe. Damit ist Sarkoidose eine systemische Entzündungserkrankung, deren medizinische Bedeutung weit über die Lunge hinausgeht. Sofern es bei der Sarkoidose nicht zu einer Spontanheilung kommt, geht die Krankheit oftmals in eine chronische Verlaufsform über, die bis zum Tod des Patienten führen kann. Eine gezielte Therapie ist derzeit nicht oder nur begrenzt möglich. Die Behandlung erfolgt in aller Regel mit Corticosteroiden und dient in erster Linie der Linderung der Symptome.

Die Ursache der Krankheit ist noch unklar. Zahlreiche Forschungsergebnisse deuten auf ein sehr komplexes Zusammenspiel von genetischer Veranlagung und bisher unbekanntem Umweltfaktoren, die als Auslöser der Erkrankung fungieren. Indizien für diese Annahme liefern sowohl ethnische und geografische Unterschiede in den Prävalenzraten (Häufigkeit der Krankheit in der Bevölkerung), den klinischen Bildern und Verlaufsformen der Sarkoidose als auch das Phänomen, dass die Krankheit gehäuft in Familien auftritt.

Genetische Ursachenforschung mit modernsten Methoden – vom Scan zum Gen

Am Institut für Klinische Molekularbiologie (IKMB) in Kiel widmet man sich bereits seit mehreren Jahren mit einem breiten Wissenschaftsprogramm und mit modernster Technik erfolgreich der Erforschung der Ursachen chronischer Entzündungserkrankungen wie Sarkoidose [1,2,] Morbus Crohn [3,4,] Psoriasis und Colitis

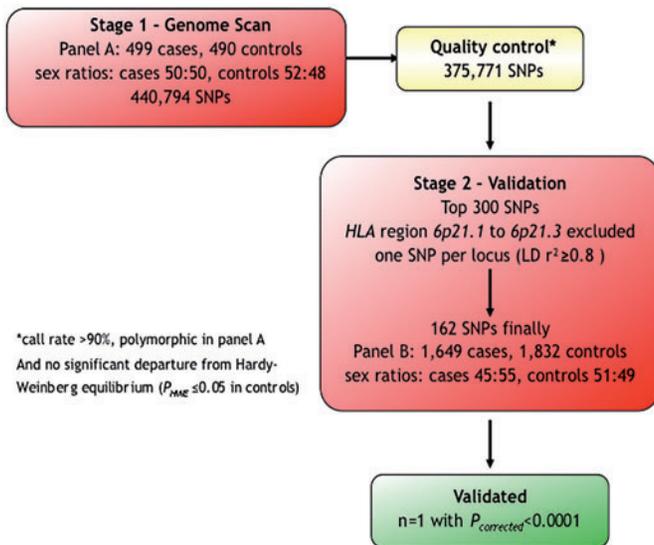


Abb. 2 Überblick über den Studienablauf mit den einzelnen Stufen der Untersuchung.

ulcerosa [5]. Für die Identifizierung von Krankheitsgenen werden am IKMB u.a. genomweite Assoziationsstudien (GWAS) durchgeführt, bei denen 500.000 bis 1.000.000 genetische Marker (Einzelbasenpolymorphismen, SNPs) bei Personen mit und ohne interessierende Erkrankungen typisiert werden. Das Ziel dabei ist, genetische Varianten zu entdecken, die mit der betreffenden Erkrankung assoziiert sind. Die gezielte Nachverfolgung solcher Assoziationssignale führt dann im Idealfall zur Identifizierung eines oder mehrerer Gene, welche für die jeweilige Erkrankung eine Rolle spielen bzw. für deren Entstehung (mit)verantwortlich sind. Durch die Kenntnis der Ursachen ergeben sich dann gänzlich neue Zugangswege, welche die bisherigen Theorien zur Pathophysiologie oftmals komplett obsolet werden lassen. Die Möglichkeiten, solche GWAS durchzuführen, ist in Deutschland durch einen Sonderfond des NGFN-2 geschaffen worden.

Der Erfolg der Studie – Annexin A11

Basierend auf einer solchen GWAS in 499 Sarkoidosepatienten und 490 gesunden Personen unter Nutzung eines Arrays mit mehr als 440.000 SNPs, wurden in einem zweiten Schritt 1.649 Sarkoidose-Fälle und 1.832 Kontrollen für mehr als 150 resultierende Assoziationssignale genotypisiert (Abb. 2). Um einen solch hohen Genotypisierungsumfang gewährleisten zu können, kommen am IKMB Hochdurchsatz-Plattformen (SNPlex- und TaqMan-Technologie) zum Einsatz. Die anschließenden Analysen deckten neben mehreren kleinen Signalen vor allem ein starkes Assoziationssignal auf Chromosom 10q22.3 auf, welches durch gezielte Feinkartierung auf ein einzelnes Gen eingegrenzt werden konnte [5] (Abb. 3). Dieses Gen, (*ANXA11*), welches das Protein Annexin A11 verschlüsselt, weist bei Sarkoidosepatienten eine nicht-synonyme (ns) Mutation in Exon 6 auf. Ns-Mutationen sind Aberrationen (Veränderungen), die den Sinn einer genetischen Sequenz verändern, indem es durch den Austausch einer einzelnen Base zu einer Aminosäuresubstitution kommt. Im Falle von *ANXA11* verursacht dieser nsSNP (rs1049550, C>T), dass die Gensequenz an dieser Position statt für Arginin (CGU/CGC) nunmehr für Cystein (UGU/UGC) codiert. Der Bereich, in dem der SNP loka-

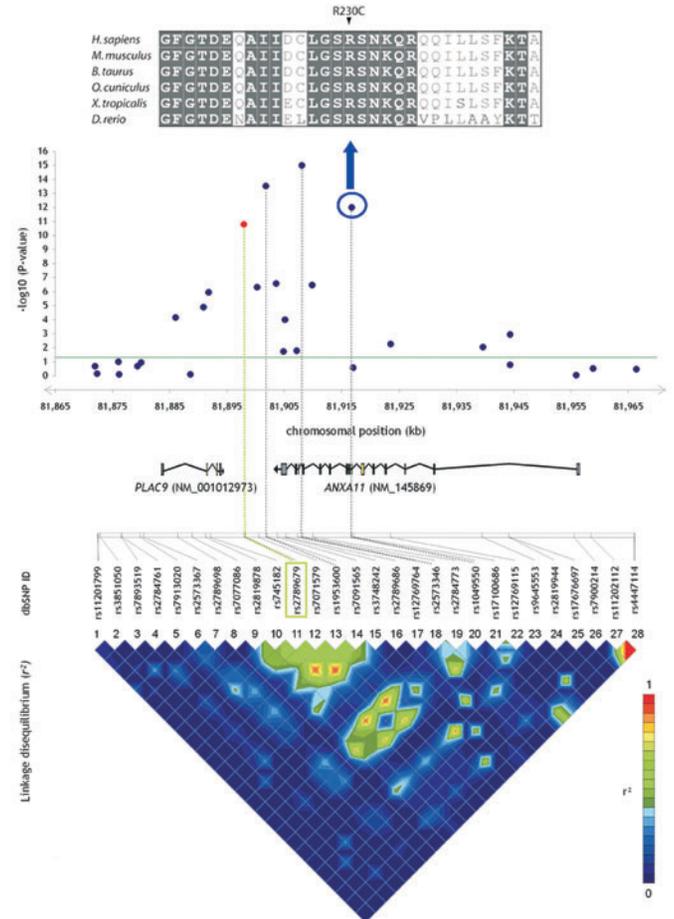


Abb. 3 Assoziationssignale am *ANXA11*-Locus: Exon- und Intronstrukturen der Gene sowie Kopplungs-Ungleichgewicht (linkage disequilibrium LD) der Marker in der fokussierten Region. Oberer Teil: Domänenstruktur von *ANXA11* und evolutionäre Konservierung, dargestellt anhand eines multiplen Abgleichs der Aminosäuresequenzen. Blau markiert: ns-SNP, grün markiert: lead SNP der GWAS.

lisiert ist, blieb im Laufe der Evolution nahezu unverändert (Abb. 3). Eine Mutation in einer solch hochkonservierten Gensequenz könnte fatale Folgen für die Prozesse haben, in welche Annexin A11 involviert ist.

Um einen ersten Eindruck zu bekommen, in welchen Geweben *ANXA11* exprimiert wird, wurde das Transkriptionslevel mittels RT-PCR in einer Reihe verschiedener menschlicher Gewebe bestimmt. Es zeigte sich, dass das Gen in nahezu allen getesteten Zellen hoch exprimiert war. In Immunzellen (CD8+ T und CD19+ B Zellen), die durch die immunaktivierenden Wirkstoffe LPS oder IFN-gamma stimuliert wurden, ist es weniger exprimiert (Abb. 4). Annexin A11 konnte sowohl in Lungengewebe von nicht Betroffenen als auch bei Sarkoidosepatienten immunhistologisch nachgewiesen werden, wobei im Kontrollgewebe eine auffällig starke Immunreaktion in den Flimmerhärchen (Zilien) der Deckzellen der Luftwege (Bronchialepithel) sowie in den monozystischen Zellen der Lungenbläschen (Alveoli) festgestellt wurde. Dieses Phänomen lässt sich bisher noch nicht erklären, deutet jedoch darauf hin, dass Annexin A11 insbesondere in diesen respiratorischen Bereichen eine wichtige Rolle spielen könnte.

Annexine bilden eine große Familie Kalzium-bindender, Membran-assoziiierter Proteine, die vermutlich in beinahe allen

eukaryotischen Stämmen vertreten sind, wobei Annexin A11 den stammesgeschichtlich ältesten Vertreter dieser Gruppe darstellt. Die genomische Sequenz, die für *ANXA11* codiert, ist bei Vertebraten sehr hoch konserviert (hochhomolog), was auf eine Schlüsselstellung in einem biologisch essentiellen und im Laufe der Evolution unveränderten Stoffwechsel- und/oder Signalweg schließen lässt. Dieses bedeutet, dass die Sequenz in der Evolution unverändert geblieben ist, da sie für das Funktionieren des Organismus offenbar wichtig ist. Wie bereits vorangegangen erwähnt, ist insbesondere der genomische Bereich, in dem der o.g. ns SNP (rs1049550) lokalisiert ist, evolutionär hochgradig konserviert, so dass eine Mutation hier schwere Folgen für die Funktionalität von Annexin A11 und damit die Prozesse, an denen das Protein beteiligt ist, haben könnte.

Bedeutung für die Pathophysiologie

Es ist bekannt, dass viele Annexine in die Entstehung verschiedener Autoimmun- und chronischer Erkrankungen involviert sind. Interessant ist, dass sich bei systemischen Immunerkrankungen wie Rheumatischer Arthritis (RA), systemischem Lupus erythematosus (SLE), oder dem Sjögren's Syndrome (SS) vermehrt Antikörper gegen Annexin A11 finden. Alle diese Krankheiten weisen zum Teil überlappende Erscheinungsformen auf. So ist beispielsweise die Bildung von Granulomen eine typische Begleiterscheinung bei RA, SLE und SS.

Nach heutigem Kenntnisstand wird Annexin A11 mit einer Reihe von regulatorischen Funktionen im Kalzium-Signalweg, Vesikeltransfer durch die Zelle sowie mit dem programmierten Zelltod (Apoptose) in Verbindung gebracht. Apoptose ist ein zentraler Prozess in der Biologie, er beseitigt Zellen mit Fehlfunktionen aber auch Immunzellen, die nach Entzündungsreaktionen nicht mehr benötigt werden. Ein Indiz für die Beteiligung von Annexin A11 an letzterem Prozess, dem programmierten Zelltod Apoptose, liefern u.a. zwei Bindungsstellen im Bereich der N-terminalen Domäne von Annexin A11, welche eine Ca^{2+} -abhängige Interaktion mit Calcyclin (S100A6) sowie ALG-2, einem Protein, welches vom apoptosis-linked gene 2 codiert wird, gewährleisten. Sowohl Calcyclin als auch ALG-2 werden mit einer verstärkten Apoptose in Zusammenhang gebracht.

Apoptose spielt bei Infektionserkrankungen, Tumorentstehung und autoimmunem Erkrankungen generell eine wichtige Rolle. Bei der Mehrzahl der Sarkoidosepatienten ist die frühe Phase der Erkrankung charakterisiert durch eine Entzündung der Lungenbläschen (mononukleäre Zellalveolitis), meist bestehend aus CD4+ T Zellen und Makrophagen. Aufgrund eines unausgewogenen Zusammenspiels zwischen diesen Zellen kommt es zur Bildung von typischen nicht-verkäsenden (sarkoiden) Granulomen. Den Mechanismus, durch welchen Granulome aufgelöst werden, hat man bis dato nicht aufgeklärt oder gar verstanden. Man vermutet jedoch, dass eine granulomatöse Entzündung durch die Induktion von Apoptose und/oder die Verminderung von entzündungsfördernden Botenstoffen aufgehoben wird.

Im Kontext des gegenwärtigen Forschungsstands führt unser Befund zu der Hypothese, dass eine Dysfunktion oder eine verminderte Expression von *ANXA11* Auswirkungen auf den Prozess der Apoptose oder den apoptotischen Signalweg und damit die Balance zwischen Apoptose und aktivierten Entzündungszellen hat, was, wie wir annehmen, bei der Sarkoidose maßgeblich

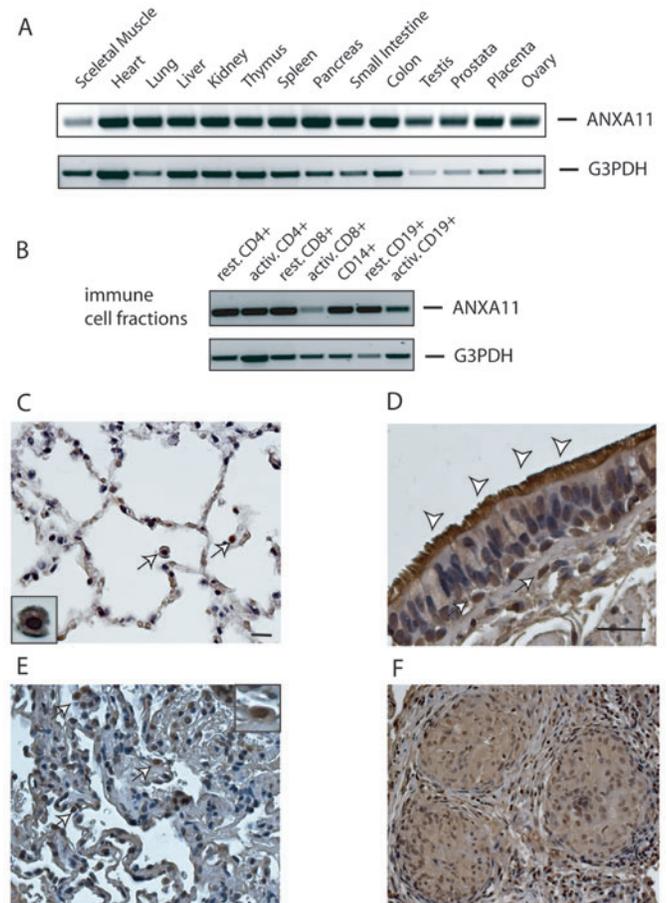


Abb. 4 Expression und Lokalisierung von ANXA11 in humanem Gewebe. (A) Transkriptionslevel von ANXA11 in einem Set verschiedener Gewebe mit der korrespondierende GAPDH Amplifikation als Kontrolle. (B) Analyse von ANXA11-Transkripten in immunen Zellfraktionen. (C)-(F) Expression und Lokalisierung von Annexin A11 in Lungengewebe ((C)) und Bronchialepithel ((D)) von nicht Betroffenen und zwei Patienten mit Sarkoidose ((E)), Granulom in ((F)). Zu beachten sind die nukleären Expressionsmuster in mononukleären Zellen (kleinere Ausschnitten in [C] und [E]) und den epithelialen Zellen (Pfeile) sowie in den Zilien des Bronchialepithels (Pfeilspitzen in [D]). 20x Vergrößerung. Dargestellt sind repräsentative Aufnahmen von 5 Kontrollindividuen und 10 Sarkoidosepatienten.

zur Entstehung und Anhäufung von Granulomen führt.

Mit der Identifikation von *ANXA11* als Risikogen ist viel erreicht – es bleibt aber auch noch viel zu tun. Viele funktionale Prozesse der Entzündungsmaschinerie sind im Detail noch kaum verstanden. Noch ist auch weitgehend unbekannt, welche Rolle *ANXA11* dabei spielt und wie es reguliert wird. Die Ergebnisse der Studie erlauben nun vertiefende Forschungsansätze. Einer der wesentlichen Schritte, die gegenwärtig unternommen werden, ist die Generierung einer konditionalen *ANXA11* „knock-out“ Maus, welche zur Aufklärung der pathogenen Mechanismen beitragen wird. Des Weiteren erfolgt die Resequenzierung des Gens in vielen hundert Patienten mittels „next generation sequencing“ Technologie auf der am Institut für Klinische Molekularbiologie u.a. durch das BMBF etablierten Plattform. Die Erforschung des Zusammenhangs mit dem hier bereits früher identifizierten *BTNL2* (das in dieser Studie ebenfalls erneut bestätigt wurde) könnte Erkenntnisse zum Zusammenspiel verschiedener Risiko-

faktoren bei der Krankheitsentstehung liefern. Die laufenden Forschungen sollen im Weitergang den Weg ebnen für neue, vielversprechende Ansätze in Therapie und Prävention granulomatöser Entzündungserkrankungen.

Referenzen

1. Valentonyte, R et al. (2005) Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in *BTNL2*. *Nat Genet* 37, 357-364. DOI:10.1038/ng1519
2. Hofmann, S et al. (2008) Genome-wide association study identifies *ANXA11* as a new susceptibility locus for sarcoidosis *Nat. Genet.* 40, 1103-1106. DOI:10.1038/ng.198 (Originalpublikation)
3. Schreiber, S et al. (2005) Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease. *Nat Rev Genet* 6, 376-88. DOI:10.1038/nrg1607

4. Hampe, J et al. (2007) A genome-wide association scan of non-synonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in the autophagy-related 16-like (*ATG16L1*) gene. *Nat Genet* 39, 207-11. DOI:10.1038/ng1954
5. Franke, A et al. (2008) Sequence variants in *IL10*, *ARPC2* and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet* 40, 1319 - 1323. DOI:10.1038/ng.221

Kontakt

Prof. Dr. rer. nat. Sylvia Hofmann
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel,
 Institut für Klinische Molekularbiologie
 E-Mail: s.hofmann@ikmb.uni-kiel.de

Sequenziersysteme der neuen Generation – eine Perspektive



Sequenziersysteme der neuen Generation ermöglichen die umfassende Analyse von Genom, Transkriptom und Interaktom mit noch nie erreichtem Durchsatz und niedrigeren Kosten. Als Beispiel ist man heute im Stand, mittels dieser Systeme innerhalb nur eines Jahres die gleiche Menge an Sequenzdaten zu erzeugen, wie in den letzten Jahrzehnten. Dadurch geben uns die neuen Systeme das Potential, die naturwissenschaftliche und medizinische Forschung zu beschleunigen.

Marie-Laure Yaspo, Ralf Sudbrak, Marc Sultan und Hans Lehrach

Die effiziente Bestimmung der Basensequenz von Nukleinsäuren ist eine der Schlüsseltechnologien der biologisch-medizinischen Forschung. Die Sequenzierung des Genoms gibt uns Zugang zu der Primärinformation, die der Organismus zur Verfügung hat, um seine Lebensvorgänge durchzuführen. Die Sequenzierung von Transkripten gibt uns Aufschluss darüber, wie, und in welchen Mengen, diese Information in verschiedenen Zelltypen und Entwicklungsstadien ausgelesen und weiter prozessiert wird, etwa durch (alternative) Spleißvorgänge. Als Spleißen bezeichnet man die Entfernung der Introns aus der, in der Transkription gebildeten, prä-mRNA und die Verknüpfung der angrenzenden Exone miteinander zur fertigen mRNA.

Die Sequenzierung gibt uns aber auch eine effiziente Methode, um viele andere biologische Fragen, wie zum Beispiel epigenetische Modifikationen oder die Position von Transkriptionsfaktoren oder anderen DNA bindenden Proteinen, zu beantworten. Seit den ersten Arbeiten zur Sequenzierung von Nukleinsäuren haben sich die Techniken, die uns dafür zur Verfügung stehen rasant entwickelt: Von den ersten Anfängen der RNA- und DNA-Sequenzierung, über die Entwicklungen effizienter manueller Sequenzierverfahren durch die Gruppen von Walter Gilbert und Fred Sanger, über die Entwicklung automatisierter fluoreszenzbasierter Sequenziergeräte auf Gel, später Kapillar-Elektrophoreseverfahren, bis zur neuen Entwicklung von ‚second generation sequencing‘. Während vor 35 Jahren, bei der Sequenzierung des Lac Operators, also der ersten Sequenzierung eines Teils eines Genoms, Sequenzierleistungen von 24 Basen in Jahren einen großen Fortschritt darstellten, sind wir heute in der Lage, mit den entsprechenden Geräten mehr als eine Milliarde Basen pro Tag

zu sequenzieren, eine Erhöhung der Sequenziergeschwindigkeit um einen Faktor von nahezu einer Trillion in 35 Jahren.

Um große Genome beziehungsweise komplexe Mischungen sequenzieren zu können, müssen wir (mindestens) zwei verschiedene Probleme lösen. Einerseits müssen wir aus dem Genom, oder aus der komplexen Mischung, Segmente generieren, die direkt sequenziert werden können. So musste der Lac Operator aus dem *E. coli* Genom über die Bindung an den lac Repressor gereinigt werden, um eine Sequenzierung zu erlauben. Mit der Entwicklung der Klonierungstechniken sowie anderer Amplifikationsverfahren, vor allem der Polymerasekettenreaktion (PCR) hatten wir erstmals eine Möglichkeit, effizient solche ‚Sequenziertemplate‘, also Vorlagen, an denen die Sequenzierung durchgeführt wird, zu generieren. Parallel dazu wurden effiziente Gel-, und später Kapillar-basierte Sequenzierverfahren entwickelt, die imstande waren, immer längere Sequenzen in immer größerer Zahl und mit immer geringerem Aufwand zu generieren. Diese Technologie, eine Kombination aus Klonierung zur Generierung der Sequenziersubstrate mit automatisierten Sequenziergeräten, war die Basis für die Sequenzierung des menschlichen und vieler anderer Genome, und wurde auch noch bei der Sequenzierung des ersten ‚individuellen‘ Genoms, des Genoms von Craig Venter, verwendet.

Dabei mussten jedoch enorme logistische Probleme bewältigt werden. So erfordert die Sequenzierung eines Säugetierge-noms mit diesen Ansätzen die Generierung, Verwaltung und Sequenzierung von hunderten von Millionen von Einzelklonen, unter Einsatz von Robotern, vielen Sequenzierautomaten und viel Personal.

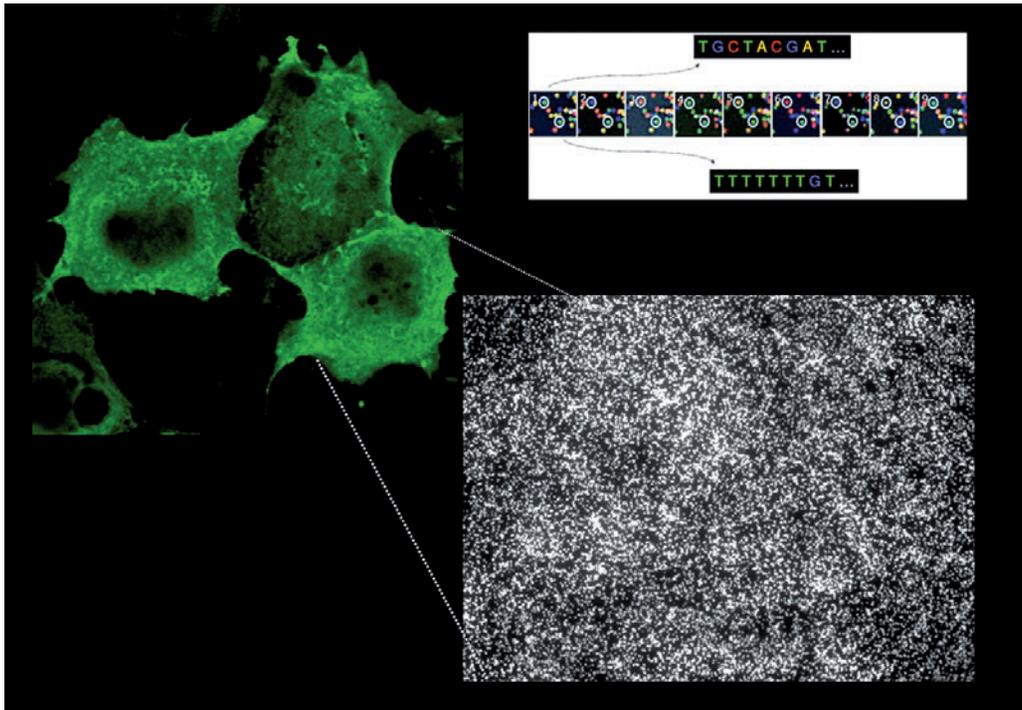


Abb. 1: Momentaufnahme des menschlichen Transkriptoms. Die Sequenzierung mehrerer Millionen Moleküle mittels des Genome Analyzers von Illumina ermöglicht eine Momentaufnahme der Genaktivität in der menschlichen Zelle.

Next Generation Sequencing (NGS) – die Aufteilung des Genoms ist Teil des Sequenzierprozesses

Der entscheidende Fortschritt in der Entwicklung der ‚next generation‘ Sequenzierautomaten ist, dass dieser Schritt, die Aufteilung eines Genoms oder Transkriptoms, hier einen Teil des Sequenzierprozesses darstellt. Sequenziertemplate werden entweder durch Einzelmolekül-PCR amplifiziert, über Emulsions-PCR, wie bei dem 454 Genome Sequencer von Roche und der SOLiD Plattform von Applied Biosystems, oder durch Cluster-PCR wie bei dem Genome Analyzer von Illumina. Alternativ werden direkt als Einzelmoleküle sequenziert, wie bei dem HeliScope Sequencer von Helicos. Dabei können, je nach verwendeter Technologie, hunderte von Millionen einzelner (kurzer) Sequenzen in einem einzelnen Lauf generiert werden.

Die Generierung der Sequenziertemplate als Teil des Sequenzierprozesses, die eine enorme Reduktion der notwendigen Infrastruktur an Maschinen und Personal ermöglicht sowie die Parallelität des Sequenzierprozesses selbst, sind die eigentliche Ursache, wieso wir, wenige Jahre nach der ersten Sequenzierung des menschlichen Genoms, von der Sequenzierung von 1.000 Genomen (www.1000genomes.org) reden können; aber auch bereits von der Sequenzierung des Genoms einzelner Patienten als einer möglichen Komponente der Routinediagnostik der Zukunft in vielen Bereichen der Medizin (z.B. der Onkologie).

Die Stärke der NGS beruht auf dem hohen Durchsatz und den, verglichen mit den vorher verfügbaren Verfahren, niedrigeren Kosten dieser Methoden, die imstande sind, 10 Gigabasen oder mehr an Sequenz in einem einzigen Lauf zu erzeugen. Dadurch können einerseits ganze Genome kostengünstig sequenziert werden. Andererseits erlaubt uns diese Sequenzierleistung das nahezu komplette Repertoire des Zell-Transkriptoms, einschließlich sehr seltener und neuartiger Transkripte, zu erfassen sowie eingehende Analysen von Protein-Bindungsstellen auf Nukleinsäuren durchzuführen. So wird NGS im 1.000 Genom-Pro-

jekt eingesetzt, einer internationalen Initiative, an der das Max Planck Institut für Molekulare Genetik als einziges deutsches Zentrum beteiligt ist. Die daraus entstehenden Kenntnisse über die natürliche Genvariation beim Menschen werden dazu beitragen, die Rolle der einzelnen Unterschiede bei der Entstehung von Krankheiten wie Krebs, Diabetes oder Störungen des Herzkreislaufsystems, aufzuklären.

Tiefenblick in die Zelle – per NGS alle Komponenten des Transkriptoms im Visier

Next Generation Sequencing wird auch immer mehr in der Erforschung des Transkriptoms verwendet. Einerseits ist die Sequenzierung, im Gegensatz zu den meisten Chip-basierten Verfahren, imstande, alle Komponenten des Transkriptoms zu identifizieren, während Chip-basierte Verfahren nur bereits vorher als relevant erkannte Sequenzen verfolgen und typischerweise nur eine Art von Information verfolgen können (Gen chips, Exon chips, Splice junction chips, SNP chips etc.). Zusätzlich bietet uns die Sequenzierung, als digitale Methode, eine nahezu unbegrenzte Genauigkeit, statt, wie bei Chip-basierten Techniken, durch unvermeidliche Hintergrundeffekte der Methode selbst limitiert zu sein. In einer kürzlich veröffentlichten Studie beschreiben wir die Analyse der Transkriptome zweier menschlicher Zelllinien, HEK293T und Lymphozyten-B-Zellen, die durch RNA-Sequenzierung (RNA-Seq) auf der Illumina-Plattform Gall charakterisiert wurden. Aus Zellen extrahierte poly(A) RNA wurde in doppelsträngige cDNA (dscDNA) umgewandelt, durch Ultraschallbehandlung zerkleinert und nach dem Illumina Protokoll sequenziert. Die Analyse generierte ca. 8 Millionen 27-bp Sequenzen je Zelllinie, von denen 50% eindeutig einer genomischen Position zugeordnet werden konnten. 66% des polyadenylierten Transkriptoms konnte bekannten Genen zugeordnet werden, während 34% in nicht annotierten genomischen Regionen lagen. In einer vergleichenden Analyse mit Illumina-Microarrays konnten

wir nachweisen, dass Daten der RNA-Digital-Seq deutlich bessere Ergebnisse liefern. RNA-Seq hat einen viel höheren dynamischen Bereich und eine höhere Empfindlichkeit. Mit RNA-Seq wurden 25% mehr aktive Gene aus derselben RNA Quelle nachgewiesen. Die Analyse der differentiellen Genexpression der beiden Zelllinien mit beiden Methoden zeigt eine gute Korrelation zwischen den beiden Methoden, obwohl die mit den Microarray-Experimenten gemessenen Expressionsunterschiede eher kleiner ausfallen. Funktionsanalysen der differentiell exprimierten Gene identifizierten Faktoren, die im Zusammenhang mit der Physiologie dieser Zellarten stehen. Unter den in der Lymphozyten-Zelllinie am höchsten überexprimierten Genen, d.h. solchen, die viel stärker aktiviert sind, als in diesen Zellen üblich, finden wir eine Anreicherung von Faktoren, die beim Ras-Protein Signalweg und bei Prozessen des Immunsystems eine Rolle spielen.

Aktivität in intergenischen Regionen

Im Gegensatz zu Arrays ermöglicht die RNA-Seq eine globale Auswertung der durch das Genom kodierten Transkriptions-Einheiten. Dadurch wird auch die Annotation von bisher unbekanntem Transkripten sowohl innerhalb von Introns als auch in intergenischen Bereichen möglich. In den intronischen Regionen des Genoms wurden Sequenzcluster identifiziert. Ein großer Teil dieser Cluster konnte menschlichen ESTs („expressed sequence tags“, mittels Sanger Sequenzierung ermittelte kurze Sequenzen, 300 bis 500 bp, der beiden Enden einer geklonten cDNA) zugeordnet werden, während die übrigen Cluster entweder selten verwendete Exone repräsentieren oder die Transkriptions-Aktivität im gegenüberliegenden DNA-Strang kennzeichnen. Ebenso haben wir nach transkriptioneller Aktivität in den intergenischen Regionen, die 58% des menschlichen Genoms ausmachen, gesucht. Mehr als 80% der neu-identifizierten Transkriptionsstellen in intergenischen Regionen sind Zelltyp-spezifisch und nur ein kleiner Teil weist Eigenschaften von Protein-kodierenden Genen auf. Es ist daher zu erwarten, dass die meisten der im menschlichen Genom kodierten "kanonischen" Gene bereits identifiziert sind. Angesichts der Tatsache, dass nur 7% der Sequenzen, die nicht bekannten Genen entsprechen, potentiell neue aktive genomische Regionen definieren, weist die große Mehrheit dieser Sequenzen nur geringe transkriptionelle Aktivitäten auf. Es ist daher im Moment recht schwierig, ihre biologischen Funktionen zu beurteilen.

Kennzeichen der Variabilität – Analyse alternativer Spleißprodukte

Einer der interessantesten Aspekte der Analyse von Säugetiertranskriptomen mittels RNA-Seq ist jedoch die Analyse von alternativen Spleißprodukten mit einer beispiellosen Tiefe und Qualität. Die direktesten Informationen beruhen auf Sequenzen, die die Verbindung zwischen zwei Exonen abdecken, die sogenannten Junction („Verbindung“) Sequenzen. Mit insgesamt einem halben Sequenzierlauf konnten wir ca. 70.000 Spleißstellen pro Zelltyp identifizieren. 4.096 dieser Spleißstellen (in 3.106 Genen) waren bisher unbekannt und entsprechen vor allem seltenen Spleißereignissen. Ca. 6% aller Sequenzen von Exonübergängen identifizierten alternative Spleißereignisse (ca. 6.000 Junctions). Exon-Skipping stellt das häufigste alternative Spleißereignis dar. Zwei aktuelle Publikationen über die Analysen alternativen

Spleißens mit RNA-Seq belegen, dass bis zu 95% der menschlichen Gene alternativ gespleißt werden. Es ist jedoch wichtig zu erwähnen, dass Spleiß-Junction Sequenzen sehr viel seltener als Exon-Sequenzen sind. Wir schätzen, dass insgesamt bis zu 40-50 Sequenzierungsläufe erforderlich sind, um alle Spleiß-Junctions einer Zelle zu identifizieren.

Globale Momentaufnahme – Analyse der Genaktivität per RNA Seq

Bei der Beurteilung von alternativen Spleiß-Ereignissen bietet RNA-Seq eine zweite, zusätzliche Analyseebene, die Expressionsniveaus der verschiedenen Exone darstellt. Wir können so parallel die Anzahl der Sequenzen in den Exonen nutzen, um Vorhersagen über alternative Spleiß-Ereignisse anzustellen. Da die Dichte der Sequenzen über alle Exone eines bestimmten Gens homogen verteilt sein sollte, können Ereignisse des alternativen Spleißens auch durch die Analyse der Unterschiede in der Sequenzdichte in den Exonen bestimmt werden.

Des Weiteren kann man diese Eigenschaften für die Abschätzung der relativen Anteile der annotierten Transkript-Isoformen nutzen. In Zusammenarbeit mit der Gruppe von Martin Vingron am MPIMG entwickeln wir Methoden, die Junction Sequenzen und Vorhersage von alternativem Spleißen basierend auf den Sequenzen innerhalb der Exone integrieren. In Zukunft erwarten wir, mit neuartigen Algorithmen *de novo* Vorhersagen über Transkript-Isoformen und deren Expressionshöhe in einer bestimmten Zelle machen zu können. Es besteht kein Zweifel, dass RNA-Seq unsere Möglichkeiten Säugetier-Transkriptome zu analysieren revolutioniert. Zum ersten Mal haben wir Zugang zu Informationen nicht nur in Bezug auf Gen-Expression und alternatives Spleißen, sondern auch über neuartige RNAs und mikro-RNAs sowie über allelspezifische Expression oder Prozessierung der Transkripte, die wir mittels einer einzigen Plattform analysieren. Next Generation Sequencing wird auch immer mehr der Standard für die Untersuchung von Protein-DNA- und Protein-RNA-Bindungsstellen. Zum Beispiel wird die Identifizierung von Transkriptionsfaktorbindungs- und Chromatinmodifizierungsstellen immer mehr mit Hilfe von Chromatinimmunopräzipitation gefolgt von ultra-Sequenzierung (CHIP-seq) durchgeführt. In Verbindung mit den detaillierten Expressionsprofilen, die wir durch RNA-Seq erhalten, wird dies zu einer viel besseren Kenntnis über das komplexe Säugetier-Transkriptom führen und die Untersuchung und das Verständnis der Gen-Regulations-Netzwerke, die die Lebensprozesse des Organismus kontrollieren, erleichtern.

Referenz

Sultan, M; Schulz, MH, Richard, H; Magen, A; Klingenhoff, A; Scherf, M; Seifert, M; Borodina, T; Soldatov, A; Parkhomchuk, D; Schmidt, D; O'Keefe, S; Haas, S; Vingron, M; Lehrach, H; Yaspo, ML. (2008) A Global View of Gene Activity and Alternative Splicing by Deep Sequencing of the Human Transcriptome. *Science* 321: 956-960. DOI: 10.1126/science.1160342

Kontakt

Dr. Marie-Laure Yaspo
Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin
E-Mail: yaspo@molgen.mpg.de

Renaissance der zellfreien Proteinbiosynthese



Die enormen Entwicklungen im Bereich der Transkriptom-Untersuchung lieferten in den letzten Jahren unzählige Daten zur Zusammensetzung "der mRNA" einer Zelle. Unter Hochdruck versuchen seitdem zahlreiche Labore aus den zehn- bis hunderttausenden mRNA-Varianten, diejenigen heraus zu filtern, deren Konzentrationen bei bestimmten Krankheitsbildern oder in bestimmten Entwicklungsphasen verändert sind. Diese potentiellen Krankheits- oder Entwicklungsgene müssen zur weiteren Validierung einer langen Reihe von funktionellen Tests und Nachweisen auf Proteinebene unterzogen werden. Hierzu erlebt die Methode der zellfreien Proteinbiosynthese seit einigen Jahren eine Renaissance, da sie es erlaubt, die notwendigen Schritte von DNA und RNA zu Protein schneller und mit weniger Aufwand zu gehen. Doch auch für kleine Ansätze im Labor bietet die zellfreie Proteinbiosynthese attraktive Vorteile gegenüber dem klassischen Weg der Proteinexpression in Zellen.

Lutz Essers

Ursprünge

Die Anfänge der zellfreien Proteinbiosynthese gehen auf Arbeiten von Marshall Nirenberg und Heinrich Matthaei in den frühen 60er Jahren zurück, die mit Hilfe von Enzymextrakten aus *E. coli* die Notwendigkeit verschiedener Faktoren bei der Proteinsynthese untersuchten. Das berühmte "Poly-U-Experiment" zeigte unter anderem erstmalig den Einfluss einer "Matrizen-RNA" bei der Proteinsynthese – ein Meilenstein für die anschließende Entdeckung der Basentriplets als codierende Einheit für Aminosäuren¹.

Das Leistungsvermögen von Zellextrakten bei der Synthese größerer Proteinmengen verbesserte sich jedoch erst deutlich durch die Arbeiten von Alexander Spirin Ende der 80er Jahre. Zeichneten sich bisher die Expressionsansätze als Reaktionen mit relativ schnellem Verbrauch von Energie und Substraten und begrenzten Ausbeuten aus, so war es nun möglich, in einem kontinuierlichen Verfahren der Translation ständig neue Baustoffe zu zuführen und gleichzeitig störende Nebenprodukte zu entfernen. Dieses so genannte CFCF-Verfahren ("Continuous-Flow Cell-Free" Verfahren) besteht aus einem kleinen Bioreaktor mit einem Reaktionsvolumen im ml-Maßstab und einem angeschlossenen Vorratsbehälter, der die Reaktion kontinuierlich mit frischen Verbrauchssubstanzen wie ATP und GTP als Energieträgern und allen notwendigen Aminosäuren als Bausteine für die Proteinsynthese versorgt. Zugleich werden aus dem Reaktor durch eine Filtrationsmembran niedermolekulare Abfallstoffe wie z.B. Phosphate abgepumpt, die bei zunehmender Konzentration stören würden. In der Reaktionskammer verbleiben unterdessen die codierenden Nukleinsäuren, die Maschinerie zur Synthese sowie die sich anreichernden Proteine. Mit Hilfe dieses Systems war es nun möglich, Reaktionen bis zu 24 Stunden und mehr aufrecht zu erhalten, so dass sich Proteinausbeuten und -reinheit gegenüber dem ursprünglichen batch-Verfahren teilweise verzehnfachen².

Vereinfachungen und neue Möglichkeiten

Seitdem erlebte die zellfreie Proteinsynthese eine Wiedergeburt. Waren noch in den 90er Jahren die Methoden aufwendig und die Herstellung der Enzymextrakte nicht immer reproduzierbar, so hat sich das Bild mittlerweile deutlich gewandelt. Die heutzutage üblichen Methoden vereinfachten das Prinzip des Bioreaktor, wobei statt mit Pumpen eine Aufrechterhaltung der Reaktion über Diffusi-

on gewährleistet wird (CECF-Verfahren, "Continuous-Exchange Cell-Free" Verfahren). Die Zubereitung der Zellextrakte ist ebenfalls keine schwarze Kunst mehr, denn mehrere kommerzielle Anbieter liefern mittlerweile verlässliche Kit-basierte Lysate aus verschiedenen Organismen und passendes Zubehör für die Durchführung. Opti-

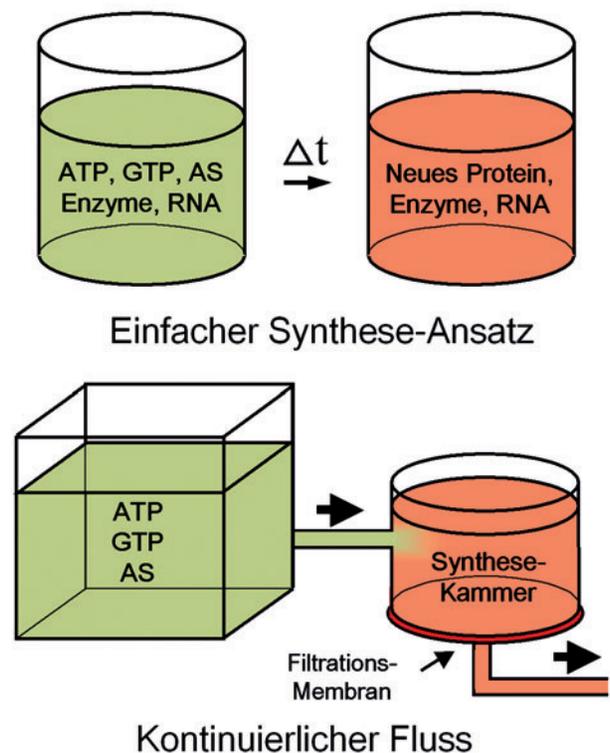


Abb. 1: Klassische Durchführung der *in vitro* Expression. Oben: Einfacher Synthese-Ansatz (Batch-Ansatz), bei dem alle notwendigen Substanzen von Anfang an zusammen gegeben werden (Vorteil: keine Zusatzgeräte notwendig, Nachteil: geringe Ausbeute) Unten: Urtyp des Bioreaktors mit kontinuierlichem Fluss durch Pumpen. Die Synthesekammer enthält alle Grundelemente des Reaktions-Ansatzes wie Ribosomen, Translationsfaktoren, tRNA, aminoacyl tRNA Synthetasen, Template RNA oder DNA und evtl. RNA-Polymerasen. Die Reaktion wird durch stetige Zugabe von Verbrauchsmaterialien (Energieträger ATP und GTP), Aminosäuren, evtl. Nukleotide (NTP), co-Faktoren und ggf. weiteren Hilfsmitteln gespeist.

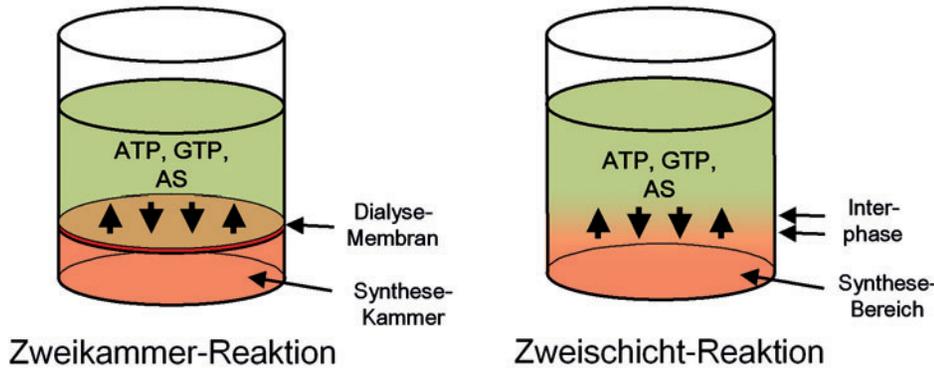


Abb. 2: Moderne Arten der *in vitro* Expression. Links: Dialyse-Ansatz mit kontinuierlichem Austausch durch Diffusion (Vorteil: hohe Ausbeuten) Rechts: Trennung der zwei Phasen durch unterschiedliche Dichten, der Austausch findet durch Diffusion statt (Vorteil: für sehr kleine Volumen geeignet)

male Syntheseraten eines einfachen Synthese-Ansatzes im Batch-Verfahren erreichen gegenwärtig Werte um 1 mg Protein/ml, Ansätze im CFCF- oder CFCE-Verfahrens bis zu 5 mg Protein/ml. Durch die gesteigerten Ausbeuten ist es möglich geworden, Reaktionen auch in sehr kleinem μ -Maßstab und in vielfach parallelen Ansätzen durchzuführen, was ideal für ein erstes Screening interessanter cDNAs oder für das Austesten geeigneter Reaktionsparameter sein kann. Als Standard hat sich überdies die Verwendung gekoppelter Reaktionen etabliert, bei denen in einem Ansatz die mRNA von einer Template-DNA transkribiert und daraus gleichzeitig die gewünschten Proteine translatiert werden. Ein Anwender kann also morgens mit einer PCR auf einer cDNA beginnen und bereits abends sein reines Protein in den Händen halten.

Grundlegende Vorteile

Neben Schnelligkeit und Reinheit bietet die zellfreie Proteinbiosynthese nahezu unbegrenzte Variationsmöglichkeiten, die über die Grenzen der klassischen Zellexpression weit hinausgehen. Die meisten Proteinchemiker und Zellbiologen kennen das Problem, dass sich Fremdproteine nicht oder nur schlecht in Zellen exprimieren lassen: Das gewünschte Protein kann spezifisch eine negative oder toxische Wirkung auf die Entwicklung der Zelle ausüben oder unspezifisch durch Fehlfaltung oder Bildung von Aggregaten ("inclusion bodies") essentielle Enzyme und Membranen angreifen. Häufig gibt es zusätzlich Abbau-Reaktionen durch zellinterne Proteasen, die dazu führen, dass letztendlich nur Teilbereiche des gewünschten Proteins stabil sind. Dies alles kann in einem zellfreien System kaum stören, da hier die Maschinerie zur Synthese auf ein Minimum reduziert ist. Und wo wir gerade dabei sind: Auch die bei Zellbiologen sonst allgegenwärtige Sorge um Zellvitalität, Mutationen, Kontaminationen, Gefahrenstufe usw. entfällt bei der *in vitro* Synthese selbstverständlich.

Offenes System

Bei der Proteinexpression spielt neben der vollständigen Synthese der Polypeptidkette die richtige Faltung eine wesentliche Rolle. Nur so kann ein Protein seine native Funktion korrekt ausüben. Zellfreie Systeme sind offene Systeme, sie erlauben daher z.B. bereits bei der Synthese die Zugabe milder Detergentien oder anderen Zusätze, die eine richtige Faltung des Proteins von Anfang an stabilisieren können. Lebende Zellen vertragen Detergentien überhaupt nicht, weil hierdurch die lebenswichtigen Membranen destabilisiert, perforiert oder sogar aufgelöst werden. Und andere stabilisierende Zusätze (wie Glycerin oder Cha-

perone) würden in einer zellulären Proteinexpression dagegen erst gar nicht zum Ort der Synthese gelangen.

Membranproteine

Membranproteine, die aufgrund der komplizierten Oberflächeneigenschaften teilweise schwer zu handhaben sind, lassen sich *in vitro* gleichfalls besser erzeugen: So stellte im letzten Jahr Eva-Kathrin Sinner vom Max-Planck Institut für Polymerforschung ein Verfahren zur Expression eines reinen Membranrezeptors vor, bei dem während der zellfreien Herstellung künstliche Lipidmembranen angeboten wurden, in die sich der Rezeptor einlagern konnte⁶. In bisherigen Versuchen, den Rezeptor mit Detergentien zunächst aus natürlichen Zellmembranen von Fremdprotein zu reinigen und anschließend in neue Membranen einzubetten, scheiterte dagegen an der Empfindlichkeit des Rezeptors. Die Entwicklung dieses Verfahrens wurde mit dem Forschungspreis 2007 zur Förderung der Biotechnologie und Gentechnik der Engelhorn-Stiftung ausgezeichnet. Mittlerweile sind Insektenzell-basierte Kits erhältlich, die Fraktionen von Organell-Membranen bereits enthalten und so die Herstellung von Membranproteinen erleichtern.

Glykosylierung

Gängige Lysate für die zellfreie Proteinbiosynthese stammen aus *E. coli*, Weizenkeimen, Kaninchen-Retikulozyten (Retikulozyten sind eine Vorstufe der roten Blutkörperchen) und Insektenzellen. Damit werden große Bereiche abgedeckt, die für die Frage nach posttranslationalen Modifikationen wie Glykosylierungen eine wichtige Rolle spielen. Die Mehrzahl eukaryotischer Proteine besitzt komplexe und je nach Organismus unterschiedliche Ketten von Zucker-Einheiten, die in einem Reifeprozess nach Translation im endoplasmatischen Retikulum (ER) und Golgi-Apparat einer Zelle angefügt werden. Spezielle Insektenzell-basierte Kits ermöglichen eine Anhängung der Kernstruktur auch während der *in vitro* Synthese³. Sind Glykosylierungen nicht notwendig oder erwünscht, so sind z.B. Lysate aus *E. coli* geeignet.

Disulfidbrücken

Eine wichtige Frage kann die richtige Ausbildung von Disulfidbrücken sein, wie sie bei extrazellulären Proteinen vorkommen. Die Reaktionsansätze enthalten zur Stabilisierung der Synthesemaschinerie in der Regel ein reduzierendes Milieu, so dass die Bildung von Disulfidbrücken unterdrückt ist (was auch für die meisten Proteine erwünscht ist). Helmut Merk zeigte jedoch bereits 1999, dass durch Variation der Reaktionsbedingungen z.B. die

Herstellung eines durch eine Disulfid-Brücke zusammengehaltenen Proteinpaar (hier: ein hochaktiver Einzelstrang-Antikörper) in einem auf *E. coli* basierenden Synthesystem möglich ist⁴.

Einbau modifizierter Aminosäuren

Von zunehmender Bedeutung für Bereiche der Analytik sind weitere ausgeklügelte Varianten der zellfreien Proteinsynthese: Statt nachträglich bestimmte Proteinmodifikationen im Labor durchführen zu müssen, kann sehr effektiv ein tRNA-vermittelter Einbau unnatürlicher Aminosäuren wie Biocytin (biotinyliertes Lysin) direkt während der *in vitro* Synthese ortsgenau durchgeführt werden⁵. Derart modifizierte Proteine können z.B. als Sensoren in Bindungs- und Interaktionsstudien dienen und letztendlich zu vielversprechenden Instrumenten der medizinischen Diagnostik oder der Entwicklung von Biosensoren werden.

Ausblick

Man darf gespannt sein auf die weitere Zukunft der zellfreien Proteinsynthese. Die Tendenz einer zunehmenden Miniaturisierung und Parallelisierung zeichnete sich wie bereits in anderen Bereichen der Molekularbiologie ab. Diese wird dazu führen, dass in anderen Dimensionen gedacht werden muss: Eine Vielzahl neuer Gene kann nun auf Proteinebene schneller nachgewiesen und vorselektiert werden. Zu oft zeigte sich schon, dass Beobachtungen auf RNA-Ebene interessant waren, auf der letztlich entscheidenden Protein-Ebene aber nicht bestätigt werden konnten. Eine Vorselektion kann hier späte Enttäuschungen ersparen. Desweiteren ist zu hoffen, dass Membranproteine – die bisher nur mühsam oder gar nicht *in vitro* untersucht werden konnten – nun stärker in den Focus gelangen werden. Dies sollte sich insbesondere im pharmazeutischen Bereich bemerkbar machen, denn Membranproteine, die auf der Zellaußenseite sitzen, sind auch durch hochmolekulare Medikamente angreifbar. Zahlreiche innovative Ansätze bei der Entwicklung therapeutischer Antikörper gibt es bereits. Warten diese vielleicht nur auf neue Ziele?

Literatur

- 1 Nirenberg MW and Matthaei JH (1961) The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides. *PNAS* 47, 1588-1602.
- 2 Spirin AS et al. (1988) A continuous cell-free translation system capable of producing polypeptides in high yield. *Science* 242, 1162-1164.
- 3 Kubick S et al. (2005) Insect-cell based *in vitro* synthesis of posttranslationally modified proteins, *Qiagen News* 2005 (2), 41-43.
- 4 Merk H et al. (1999) Cell-free expression of two single-chain monoclonal antibodies against lysozyme: effect of domain arrangement on the expression. *J Biochem.* 125, 328-33.
- 5 Gerrits M et al. (2007) Cell-free Synthesis of Defined Protein Conjugates by Site-directed Cotranslational Labeling. In: Kudlicki T. et al. (Ed.) *Cell-free Expression*. Landes Bioscience, Austin.

Kontakt

Dr. Lutz Essers

RiNA RNA-Netzwerk

E-Mail: essers@rna-network.com

Lila Tomaten gegen Krebs

Gesundheitsfördernde Anthocyane in gentechnisch veränderten Tomaten

Eine gesundheitsfördernde Wirkung von Anthocyanen ist seit langem bekannt. Obwohl viele essbare Früchte Anthocyane besitzen, sind die Konzentrationen dieser Substanzen nur in einigen Beeren hoch genug, um einen gesundheitsfördernden Effekt zu erzielen. Einem europäischen Team von Wissenschaftlern ist nun gelungen, gentechnisch veränderte Tomaten herzustellen, die eine besonders hohe Konzentration dieser Substanzen besitzen. Im Tierversuch konnte die gesundheitsfördernde Wirkung dieser Tomaten nachgewiesen werden.

Einer Gruppe von Wissenschaftlern aus den Niederlanden, England, Italien und Deutschland ist es gelungen, Tomaten gentechnisch so zu verändern, dass sie eine sehr hohe Konzentration von Anthocyanen sowohl im Fruchtfleisch als auch in der Fruchthaut speichern. Dieses Ergebnis wurde in der November Ausgabe der renommierten Wissenschaftszeitschrift *Nature Biotechnology* veröffentlicht. Anthocyane sind Farbstoffe, die zum Beispiel die dunkle Farbe in verschiedenen Beeren verursachen. Die Anthocyane führen in den gentechnisch verbesserten Tomaten zu einer tief violetten Färbung.

Anthocyane sind Polyphenole, die natürlicherweise in einer Reihe von höheren Pflanzen vorkommen. Seit längerem ist bekannt, dass Anthocyane eine gesundheitsfördernde Wirkung besitzt. Hierzu gehören eine schützende Wirkung gegen bestimmte Krebserkrankungen, Herz- Kreislaufkrankungen sowie altersbedingte Erkrankungen. Es gibt außerdem Hinweise, dass Anthocyane entzündungslindernd wirken, sowie positive Effekte gegen Übergewichtigkeit und Diabetes besitzen.

Aufgrund all dieser positiven Wirkungen

hat das Amerikanische Nationale Krebsinstitut schon vor 20 Jahren ein Programm vorgeschlagen, welches eine täglich Aufnahme von mindestens fünf Portionen Früchte oder Gemüse mit Anthocyanen empfahl. Leider befolgen zurzeit nur etwa 23 % der amerikanischen Bevölkerung diese Empfehlung. Außerdem ist der Anteil der Bevölkerung, die sich an die Aufnahme von diesen mindestens fünf Portionen halten leider in den letzten 10 Jahren deutlich gesunken.

Dies alles hat die Wissenschaftler veranlasst, nach einer Alternative zu suchen, durch die eine verbesserte Versorgung der Bevölkerung mit Anthocyanen sichergestellt werden kann. Die Tomate ist eine der wichtigsten Kulturpflanzen. Tomaten werden weltweit in großen Mengen konsumiert. Allerdings besitzen Tomaten nur geringe Konzentrationen von Anthocyanen, hauptsächlich in der Form von Flavonoiden. Es gab in der Vergangenheit schon Versuche, die Menge von Anthocyanen in der Tomatenfrucht zu erhöhen. Die Kreuzung mit Tomaten Wildformen führte allerdings nur zu einer geringen Erhöhung von Ant-

hocyane Mengen ausschließlich in der Haut der Tomatenfrucht. Auch verschiedene gentechnische Ansätze führten nur zu einer Erhöhung des Anthocyanengehalts in der Fruchthaut.

Für die vorliegende Arbeit benutzten die Wissenschaftler einen völlig neuen Ansatz. Bei Arbeiten mit der Zierpflanze Löwenmäulchen waren verschiedene Gene identifiziert worden, die einen großen Einfluss auf die Blütenfarbe besitzen. Anthocyane sind die Farbstoffe, die den Löwenmäulchen-Blüten die intensive Farbe verleihen. Hierbei wurden insbesondere zwei Transkriptionsfaktoren entdeckt. Delila (Del) ist ein basischer Helix-Loop-Helix Transkriptionsfaktor, während Rosea1 (Ros1) der Familie der MYB-verwandten Transkriptionsfaktoren angehört. In Löwenmäulchen interagieren diese beiden Transkriptionsfaktoren und initiieren die Produktion von Anthocyanen in den Blüten.

Die Wissenschaftler benutzten diese zwei Gene,

um Tomatenpflanzen gentechnisch zu verändern. Die beiden Gene werden in der Tomate unter der Kontrolle des E8 Promotors exprimiert, welcher sicherstellt, dass die Genprodukte in den Früchten akkumulieren. Durch die Nutzung des fruchtspezifischen Promotors wurde erreicht, dass keine Anthocyane in anderen Pflanzenteilen außer den Früchten vermehrt produziert werden. In den transgenen Früchten beginnt die Akkumulation von Anthocyanen bereits in der sogenannten Breaker-Phase, wenn die grünen Früchte beginnen, sich rot zu verfärben. In reifen Früchten wurden Anthocyane sowohl im Fruchtfleisch als auch in der Fruchthaut in massiv erhöhter Konzentration nachgewiesen. Dieses ist zweifelsohne schon mit dem bloßen Auge zu sehen (siehe Abbildung). In der besten gentechnisch veränderten Linie beträgt der Anthocyanengehalt durchschnittlich 2,83 mg pro Gramm Frischgewicht, während in der Ausgangssorte der Gehalt an der Nachweisgrenze lag.

Diese gentechnisch verbesserten Tomaten

wurden in einem Fütterungsversuch mit Mäusen auf eventuelle gesundheitsförderliche Effekte untersucht. Hierzu wurden spezielle Mäuse benutzt, sogenannte *TRP53*^{-/-} knockout Mäuse. Diese Mäuse können das Protein P53 nicht produzieren. Das P53 Protein spielt eine wichtige Rolle im Zellzyklus. Schon früh wurde erkannt, dass Mäuse, denen dieses Protein fehlt, sehr viel häufiger Krebs entwickeln, als Kontroll- Mäuse. In der Tat haben die Mäuse, denen dieses Protein fehlt, durchschnittlich nur eine Lebenserwartung von 142 Tagen. Es ist bekannt, dass die Lebenserwartung dieser Mäuse durch gesundheitsfördernde Substanzen (Antioxidantien) deutlich erhöht werden kann. Im Tierversuch wurden diese *TRP53*^{-/-} knockout Mäuse nun mit entweder 10 % Pulver aus normalen roten oder aus den Anthocyan-reichen violetten Tomaten gefüttert. Während die Fütterung mit Pulver aus den roten Tomaten die Lebenserwartung nicht signifikant auf 145 Tage veränderte, erhöhte sich die Lebenserwartung der Mäuse, die mit Pulver aus den violetten Tomaten gefüttert wurden, signifikant auf durchschnittlich 182 Tage. Obwohl dies erst vorläufige Ergebnisse sind, ermutigen sie zu weiteren Arbeiten.

Die Wissenschaftler berichten, dass sie gentechnische Veränderung in der Sorte MicroTom durchgeführt haben. Erste Kreuzungen in die Sorte Money Maker, einer kommerziell wichtigen Sorte, waren schon vielversprechend, da auch die Nachfahren der Kreuzung eine sehr hohe Konzentration an Anthocyanen zeigten. Die violetten Tomaten stellen einen höchst erfolgversprechenden Ansatz zur Verbesserung der menschlichen Ernährung dar. Lila Tomaten gegen Krebs.

Originalpublikation

Butelli E et al. (2008) Enrichment of tomato fruit with health-promoting anthocyanins by expression of select transcription factors. *Nature Biotechnology* 26 (11), 1301-1308. DOI: 10.1038/nbt.1506.



Hohe Gehalte an gesundheitsfördernden Anthocyanen führen dazu, dass die gentechnisch verbesserten Tomaten eine tief violette Färbung besitzen. Sowohl das Fruchtfleisch als auch die Haut zeigen diese Änderung in der Farbe.

Foto: John Innes Centre, Norwich, Großbritannien

Horizontaler Transfer von chromosomalen bakteriellen Genen aus Agrobakterien zu Pflanzen



Das Bodenbakterium *Agrobacterium tumefaciens* ist in der Lage, seine sogenannte Transfer-DNA (T-DNA) in Pflanzenzellen zu übertragen.

Dieser seit etwa 27 Jahren bekannte Prozess erlaubt dem Agrobakterium, den Stoffwechsel der Pflanzenzellen so umzuprogrammieren, dass nur vom Bakterium selber verwendbare Nährstoffe produziert werden. Die T-DNA und Agrobakterien werden heute dazu verwendet, maßgeschneiderte DNA-Sequenzen in Pflanzengenome zu integrieren, um gezielt genetisch veränderte Pflanzen herzustellen. Üblicherweise sind die vom Bakterium übertragenen DNA-Bereiche auf dem Ti-Plasmid lokalisiert, welches einen vom Bakterien-Hauptgenom zu unterscheidenden, selbstreplizierenden Teil der DNA in den Bakterienzellen darstellt. Nun ist der Nachweis gelungen, dass in seltenen Fällen auch einige Gene aus dem Hauptgenom des Agrobakteriums in das Pflanzengenom übertragen werden, ohne dass diese Gene Bestandteil des Ti-Plasmids oder der T-DNA sind.

Gunnar Huep und Bernd Weisshaar

Agrobacterium tumefaciens – ein Pflanzenpathogen

Das unscheinbare Bodenbakterium *Agrobacterium tumefaciens* wurde bereits in der Mitte des vergangenen Jahrhunderts als Pflanzenpathogen erkannt. Es ist für die Bildung von Wurzelhals-Gallen, die tumorartigen Wucherungen gleichen, verantwortlich. In den frühen 1980er Jahren wurde der Mechanismus der Gallenbildung durch die Entdeckung der Transfer DNA (T-DNA) aufgeklärt. Mit Hilfe der T-DNA sind Agrobakterien in der Lage, den Stoffwechsel von Pflanzenzellen umzuprogrammieren. Die T-DNA wird in die Pflanzenzellen übertragen und in das pflanzliche Genom integriert. Die auf diese Weise genetisch veränderten Pflanzenzellen wachsen ungebremst und produzieren spezielle Nährstoffe, die nur Agrobakterien aufnehmen und verwenden können.

Das Genom von Agrobakterien besteht üblicherweise aus vier selbstreplizierenden Einheiten: einem linearen Chromosom, einem zirkulären Chromosom und zwei großen Plasmiden. Die Plasmide liegen in den Bakterien in Form von ringförmigen DNA-Molekülen vor. Die T-DNA ist der bakterielle DNA-Abschnitt, der



Abb. 1: Das Bild zeigt mit Kärtchen gekennzeichnete Ackerschmalwand-Pflanzen (*Arabidopsis thaliana*), wie sie in großer Zahl in vielen Forschungslaboren auf der Welt in Wachstumskammern und Gewächshäusern angezogen werden.

in Pflanzenzellen transferiert wird und befindet sich auf dem Ti-Plasmid (Ti für Tumor induzierend). Neben der T-DNA, die natürlicherweise die Gene für die Tumorinduktion und die Umprogrammierung des Pflanzenstoffwechsels enthält, finden sich auf Ti-Plasmiden Gene, die für die Übertragung der DNA in die Pflanzenzellen sowie für die Integration der Fremd-DNA in das Genom der Pflanze benötigt werden. Der Mechanismus der Übertragung und der Integration der T-DNA aus den Bakterien in Pflanzen wird seit der Entdeckung der T-DNA intensiv untersucht. Neben einer Reihe von bakteriellen Enzymen sind auf der DNA zwei Sequenzen notwendig, die als "left border" (LB) and "right border" (RB) bezeichnet werden. Diese beiden etwa 25 Basenpaare langen Sequenzen begrenzen die T-DNA am linken und rechten Ende.

Agrobakterien als Werkzeuge der Molekularbiologen

Seit der Entdeckung, dass Agrobakterien DNA stabil in das Genom von Pflanzenzellen integrieren können, wird diese Fähigkeit in der Forschung als wichtiges molekulares Werkzeug verwendet. Hierbei wird ausgenutzt, dass die Sequenz der T-DNA zwischen LB und RB die Integrierbarkeit in das Pflanzengenom nicht beeinflusst. Aufgrund dieser Tatsache ist es möglich, die Sequenzabschnitte zwischen der LB- und RB-Sequenz, die für die Tumorinduktion und die Umprogrammierung des Pflanzenstoffwechsels verantwortlich sind, durch maßgeschneiderte andere Sequenzen zu ersetzen. Auf diese Weise abgewandelte T-DNAs können zusammen mit Ti-Plasmiden und Agrobakterien dazu verwendet werden, definierte Sequenzen und Gene in Pflanzengenome einzuschleusen. Der von den Agrobakterien ausgeführte Transformationsprozess ist eine der wesentlichen Komponenten bei der Produktion transgener Pflanzen. Die in das Pflanzengenom integrierte DNA kann dazu verwendet werden, die Eigenschaften der transgenen Pflanzen zielgerichtet zu verändern. Beispielsweise können Gene übertragen werden, die eine Resistenz gegen Schadinsekten bewirken. Andererseits können mit der eingeschleusten T-DNA auch Insertionsmutanten erzeugt werden, in denen einzelne Pflanzengene ausgeschaltet sind. Diese Insertionsmutanten sind wichtige Ressourcen für die Grundlagenforschung, weil sie es erlauben, die Funktion des ausgeschalteten Pflanzengens zu untersuchen. Derartige Experimente wer-

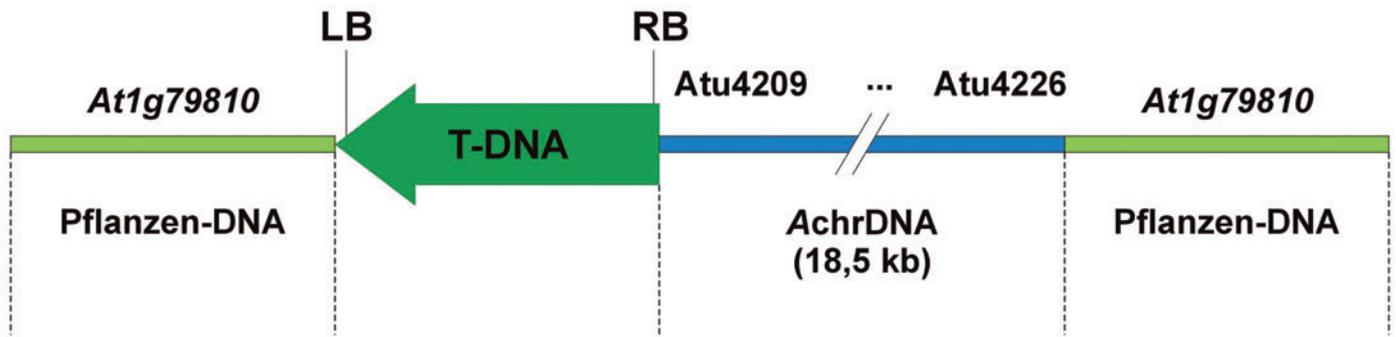


Abb. 2: Die Abbildung zeigt ein Beispiel einer T-DNA Insertionslinie von *A. thaliana* aus der GABI-Kat Population (<http://www.gabi-kat.de>) mit der Bezeichnung GK-086C02. Genauer dargestellt ist der Bereich des Pflanzengenoms, in dem eine Insertion chromosomaler Agrobakterien-DNA (AchrDNA) stattgefunden hat. Das pflanzliche Gen, in dem sich die Insertion befindet, ist mit At1g79810 bezeichnet. Die inserierte T-DNA ist mit „left border“ (LB) und „right border“ (RB) gekennzeichnet, das Fragment der AchrDNA ist blau hervorgehoben. Die AchrDNA umfasst die bakteriellen Gene Atu4209 bis Atu4226.

den häufig an Modellpflanzen, wie zum Beispiel der Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*, Abb. 1), durchgeführt. An dieser einfachen Blütenpflanze wurden und werden mit T-DNA-Insertionsmutanten viele grundlegende biologische Prozesse erforscht.

Neben T-DNA übertragen Agrobakterien gelegentlich weitere DNA-Abschnitte

Die Integration von DNA aus Agrobakterien in Pflanzengenome erfordert normalerweise das Vorhandensein von LB- und RB-Sequenzen an den Grenzen der übertragenen DNA, wie es für den T-DNA-Bereich von Ti-Plasmiden der Fall ist. Gelegentlich werden aber neben der T-DNA auch Teile des Ti-Plasmids integriert, die außerhalb der LB- und RB-Bereiche liegen. Bei der Untersuchung von sehr vielen Ackerschmalwand-Pflanzen, die T-DNA-Insertionen in verschiedenen pflanzeigenen Genen aufweisen, hat sich nun herausgestellt, dass darüber hinaus in einigen Fällen auch Bereiche der bakteriellen Chromosomen übertragen werden können (Abb. 2). Derartige Fälle treten recht selten auf. Es wird geschätzt, dass etwa eine in 250 genetisch veränderten Ackerschmalwand-Pflanzen DNA aus Agrobakterien-Chromosomen (AchrDNA) enthält. Die AchrDNA-Abschnitte werden im Pflanzengenom transgener Pflanzen jeweils direkt benachbart zu der übertragenen T-DNA gefunden. Hierbei scheint die AchrDNA häufiger mit RB-Bereichen als mit LB-Bereichen der T-DNA assoziiert zu sein. Die chromosomalen Abschnitte können hierbei Größen von über 18 kb erreichen. Das heißt, dass mehrere bakterielle Gene komplett in das Pflanzengenom integriert werden können.

Der horizontale Gentransfer zwischen Agrobakterien und Pflanzen könnte einen wichtigen Motor für die Evolution darstellen

Die Erkenntnis, dass in etwa 0,4 % der von Agrobakterien transformierten Pflanzen die Übertragung von AchrDNA erwartet werden kann, und die Tatsache, dass diese DNA mehrere bakterielle Gene enthalten kann, weisen darauf hin, dass der natürliche Austausch von Genen zwischen Agrobakterien und Pflanzen häufiger ist als bisher angenommen. Bislang ist dieser Prozess lediglich unter Laborbedingungen beobachtet worden (Tab. 1), der Nachweis in der freien Natur steht noch aus. Es ist aber deut-

lich geworden, dass Agrobakterien mehr beherrschen als lediglich ihre T-DNA in pflanzliche Genome zu integrieren.

Die Übertragung der AchrDNA in das Pflanzengenom bewirkt in den individuellen transgenen Pflanzen vermutlich wenig. In der Regel fehlen die zur Ausprägung der bakteriellen Gene in den Pflanzenzellen notwendigen regulatorischen Sequenzen in der übertragenen DNA. Der Übertragungsprozess, der vermutlich auch in freier Natur seit Millionen von Jahren abläuft, könnte aber von Bedeutung im Zusammenhang mit evolutionären Vorgängen sein. Mit der Erkenntnis, dass Agrobakterien in der Lage sind, ihre chromosomale DNA in Pflanzengenome zu übertragen, ist nun ein Weg aufgezeigt worden, wie eine Neukombination der DNA aus verschiedenen Spezies in der Natur auch ausserhalb von Mitochondrien erfolgen könnte. Die Auswertung von pflanzlichen Genomsequenzen, die in den kommenden Jahren verfügbar werden, wird zeigen, ob sich Spuren solcher Übertragungen nachweisen lassen und wie häufig ein DNA-Austausch zwischen Organismen im Lauf der Evolution stattgefunden hat.

Bedeutung von Achr-DNA für die Bewertung transgener Pflanzen

Die seit längerem bekannte Möglichkeit der Übertragung von DNA-Bereichen von Ti-Plasmiden, die außerhalb der LB- und RB-Bereichen liegen, wurde bei der Beurteilung künstlich hergestellter transgener Pflanzen schon berücksichtigt. Diese Plasmid-Sequenzen könnten die Wahrscheinlichkeit der unerwünschten Übertragung von Antibiotikaresistenzen in Pflanzengenome erhöhen. In diesem Zusammenhang erscheint die nun entdeckte Möglichkeit der Übertragung chromosomaler DNA von Agrobakterien in Pflanzengenome zunächst bedenklich. Bei genauerer Betrachtung erweist sich aber, dass die Wahrscheinlichkeit, dass zugelassene transgene Nutzpflanzen AchrDNA in ihren Genomen tragen, die im Zuge des Transformationsprozesses eingetragen wurde, als sehr gering einzustufen ist. Genetisch modifizierte Nutzpflanzen werden routinemäßig genau analysiert, um die Insertionsstelle der T-DNA innerhalb der pflanzlichen DNA und die übertragene DNA selbst sehr genau zu charakterisieren. Unerwünschte Insertionsereignisse werden bei diesen Untersuchungen aussortiert. Zusätzlich werden im nachfolgenden Züchtungsprozess die Pflanzen so oft gekreuzt, dass eventuell auftretende unerwünschte Änderungen an anderen Stellen im Genom

GABI-Kat FST (GenBank Acc No)	Insertionsposition im linearem <i>A. tumefaciens</i> Chromosom (bp)	Gen-ID des direkt mit der T-DNA assoziierten <i>A. tumefaciens</i> Gens	Annotation des <i>A. tumefaciens</i> Gens
CU462808	940354	Atu3846 / Atu3847	Hypothetisches Protein
AL952899	1042731	Atu3937	SSU 16S rRNA
CU462788	1089184	Atu3977	„Ice nucleation protein“ Homolog
BX285569	1309526	Atu4184 / Atu4185	SSU 23S rRNA und hypothetisches Protein
AL771291			
CU462780	1333053	Atu4209	ABC-Transporter, Zucker
CU462787	1333031		
CU462792	1333034		
CU462794	1333078		
CU462800	1333185		
CU462779	1341809	Atu4219	Kationen-Effluxsystem Protein
BX652122	1342486		
CU462802	1341142		
CU462809	1350301	Atu4225	Transkriptionsregulator, AraC Familie
CU462799	1364015	Atu4239	Flavoprotein Oxidoreduktase
CU462811	1372909	Atu4248	Hypothetisches Protein
AL771424	1380524	Atu4255	Hypothetisches Protein
CU462785	1380681		
AL769139	1388778	Atu4262	ABC-Transporter, Substrat bindendes Protein
AL767046	1394146	Atu4268	RhtB Familie Transporter
CU462789	1428255	Atu4304	Hypothetisches Protein
CU462810	1470193	Atu4337	Hypothetisches Protein
CU462795	1485197	Atu4350	Hypothetisches Protein
CU462813	1485081		
CU462778	1496010	Atu4359	ABC-Transporter, Transmembranprotein, Zucker
CU462797	1748137	Atu4601	IS426 Transposase
CU462786	1748300		
CU462783	1748540		
CU462798	1748137		
AL766427	1748549		

In der Tabelle sind weitere Sequenzdaten aus der GABI-Kat Population aufgeführt, die auf AchrDNA-Fragmente in weiteren Linien hindeuten. Die erste Spalte nennt die GenBank-ID derjenigen "flanking sequence tags" (FSTs), die Sequenzähnlichkeit mit dem linearen *A. tumefaciens* Chromosom aufweisen. Die jeweilige Bezeichnung und angenommene Funktion der mit der T-DNA assoziierten bakteriellen Gene sind angegeben. Das Gen im AchrDNA-Bereich, das die T-DNA in der Linie 086C02 flankiert und der entsprechende GABI-Kat FST sind fett markiert.

eliminiert werden. Die theoretische Möglichkeit eines Gentransfers von Bakterien in transgene Pflanzen mindert den Nutzen der Anwendung von Agrobakterien in Forschung und Entwicklung nicht. Die Resultate helfen aber, auch seltene Ereignisse, die bei der Erzeugung transgener Pflanzen auftreten können, besser zu verstehen.

Literatur

- Zambryski P, Holsters M, Kruger K, Depicker A, Schell J, Van Montagu M, Goodman HM (1980) Tumor DNA structure in plant cells transformed by *A. tumefaciens*. *Science* 209:1385-1391.
- Chilton MD, Saiki RK, Yadav N, Gordon MP, Quetier F (1980) T-DNA from *Agrobacterium Ti*-Plasmid is in the nuclear DNA fraction of crown gall tumor cells. *PNAS* 77:4060-4064.

- Kononov ME, Bassuner B, Gelvin SB (1997) Integration of T-DNA binary vector 'backbone' sequences into the tobacco genome: evidence for multiple complex patterns of integration. *Plant J.* 11:945-957.
- Richardson AO and JD (2007) Horizontal gene transfer in plants. *J. exp. Botany* 58:1-9.
- Uelker B, Li Y, Rosso MG, Logemann E, Somssich IE, Weisshaar B (2008) T-DNA-mediated transfer of *Agrobacterium tumefaciens* chromosomal DNA into plants. *Nature Biotech.* 26:1015-1017.
- Gelvin SB (2008) *Agrobacterium*-mediated DNA transfer, and then some. *Nature Biotech.* 26:1015-1017.

Kontakt

Prof. Dr. Bernd Weisshaar
Lehrstuhl für Genomforschung
CeBiTec, Universität Bielefeld
E-Mail: genomforschung@uni-bielefeld.de

Metagenom-Analyse einer Biogas produzierenden, mikrobiellen Gemeinschaft

Andreas Schlüter, Alexander Goesmann, Kai J. Runte, Rafael Szczepanowski und Alfred Pühler

Die Zusammensetzung und der Gengehalt einer Biogas produzierenden, mikrobiellen Gemeinschaft aus einer Biogas Produktionsanlage wurde in einem Metagenomansatz mit Hilfe der 454-Pyrosequenzier-Technologie analysiert. Insgesamt konnten etwa 142 Millionen Basen Sequenzinformation gewonnen werden. Das genetische Profil der Gemeinschaft ist charakteristisch für eine anaerobe, mikrobielle Gemeinschaft, die Fermentationsstoffwechsel betreibt. Die Klasse *Clostridiales* des Phylums *Firmicutes* ist die vorherrschende taxonomische Gruppe. Unter den methanogenen *Archaea* dominieren Vertreter der *Methanomicrobiales*, die Methan über den hydrogentrophen Weg aus Kohlendioxid mit Wasserstoff als Elektronendonator produzieren. *Clostridien* spielen für die Hydrolyse pflanzlicher Polysaccharide eine entscheidende Rolle.

Biogas-Gewinnung aus nachwachsenden Rohstoffen

Die Energiegewinnung aus fossilen Energieträgern wird zunehmend problematischer, da diese zur Neige gehen und die Verbrennung von Kohle, Erdöl und Erdgas mit der Emission des Treibhausgases Kohlendioxid verbunden ist. Die Nutzung der Kernenergie ist aufgrund der letztendlich nicht gelösten Frage der Endlagerung von radioaktivem Abfall ebenfalls kritisch zu sehen. Aus diesem Grund fördert die deutsche Bundesregierung Bestrebungen zur Nutzung alternativer Energien. So soll zum Beispiel der Anteil von Biomasse an der Energieproduktion deut-



Abb. 1: Landwirtschaftliche Biogasanlage in der Nähe der Stadt Bielefeld (NRW). Die 500 kW Anlage besteht aus zwei Fermentern und einem weiteren Fermenter, in dem Gärreste gelagert werden. Die Anlage wird kontinuierlich mit Mais-Silage, Grünroggen und Gülle beschickt.

lich erhöht werden. Die langfristigen Ziele dieser Anstrengungen sind die Sicherung der zukünftigen Energieversorgung und die Reduzierung der Kohlendioxid Emission. Derzeit hat die Nutzung pflanzlicher Biomasse etwa einen Anteil von 70% an der Energieerzeugung aus erneuerbaren Energieträgern. In diesem Zusammenhang ist die Biogas-Gewinnung aus organischen Abfällen und nachwachsenden Rohstoffen, insbesondere auch aus Energiepflanzen, von entscheidender Bedeutung.

Biogas besteht hauptsächlich aus Methan und Kohlendioxid sowie geringen Mengen anderer Gase und wird im Zuge der anaeroben Vergärung von organischen Stoffen durch Mikroorganismen gebildet. Dieser natürliche Prozess wird biotechnologisch genutzt, um in Fermentern aus nachwachsenden Rohstoffen und organischen Abfällen Biogas zu produzieren. In Deutschland wird hierfür vorwiegend Mais in Form von Mais-Silage vermischt mit Gülle als Substrat eingesetzt. Die Abbildung 1 zeigt eine konventionelle, landwirtschaftliche Biogas-Anlage. Blockheizkraftwerke wandeln das entstehende Biogas in elektrische Energie und Wärme um. Die gewonnene elektrische Energie wird direkt in das Stromnetz eingespeist, während die thermische Energie als Prozesswärme, aber auch als Fernwärme genutzt werden kann (siehe Abb. 2). Da das biotechnologische Potential der Biogas-Erzeugung aus organischem Material bei weitem noch nicht ausgeschöpft werden kann, besteht derzeit großes Interesse an der Aufklärung der zugrundeliegenden mikrobiologischen Prozesse. Die Entwicklung von Hochdurchsatz-Sequenzier-technologien wie z.B. der 454-Pyrosequenzier-technik ermöglicht heutzutage die kostengünstige und effektive Durchführung von Metagenomprojekten. Metagenomik zielt auf die Untersuchung des genetischen Materials ganzer mikrobieller Gemeinschaften. In diesem Artikel werden Einblicke in das Metagenom einer Biogas produzierenden, mikrobiellen Gemeinschaft dargestellt.

Metagenomanalyse der mikrobiellen Gemeinschaft aus einem Biogas-Fermenter

Mit Hilfe einer Metagenomanalyse sollte die mikrobielle Gemeinschaft eines Biogas-Fermenters einer Biogasanlage hinsichtlich ihrer Struktur, des Gengehalts und ihrer metabolischen Fähigkeiten untersucht werden. Die Probe für dieses Projekt stammte aus dem ersten Fermenter einer landwirtschaftlichen 500 kW Biogasanlage. Isolierung der Gesamt-DNA der mikrobiellen Gemeinschaft aus der Fermentationsprobe und anschließende Sequenzierung auf dem Hochdurchsatz-Sequenziergerät 'Genome Sequencer FLX' der Firma Roche Applied Science ergab 616.072 Einzelsequenzen mit einer mittleren Länge von 230 Basen, was einer Gesamtsequenzinformation von etwa 142 Millionen Basen entspricht (Schlüter *et al.*, 2008). Um nun den Informationsgehalt der ermittelten Sequenzen zu erschließen, wurden verschiedene bioinformatische Methoden und Programme entwickelt und angewendet.

Zusammensetzung der Biogas produzierenden, mikrobiellen Gemeinschaft

Zunächst sollte die Struktur der mikrobiellen Gemeinschaft aus den Metagenom-Sequenzdaten erschlossen werden. Durch einen Vergleich mit Datenbankeinträgen konnten Sequenzen identifiziert werden, die Teile von 16S-rRNAs kodieren. 16S-rRNA-Sequenzen sind, durch viele Studien belegt, hervorragende Mar-

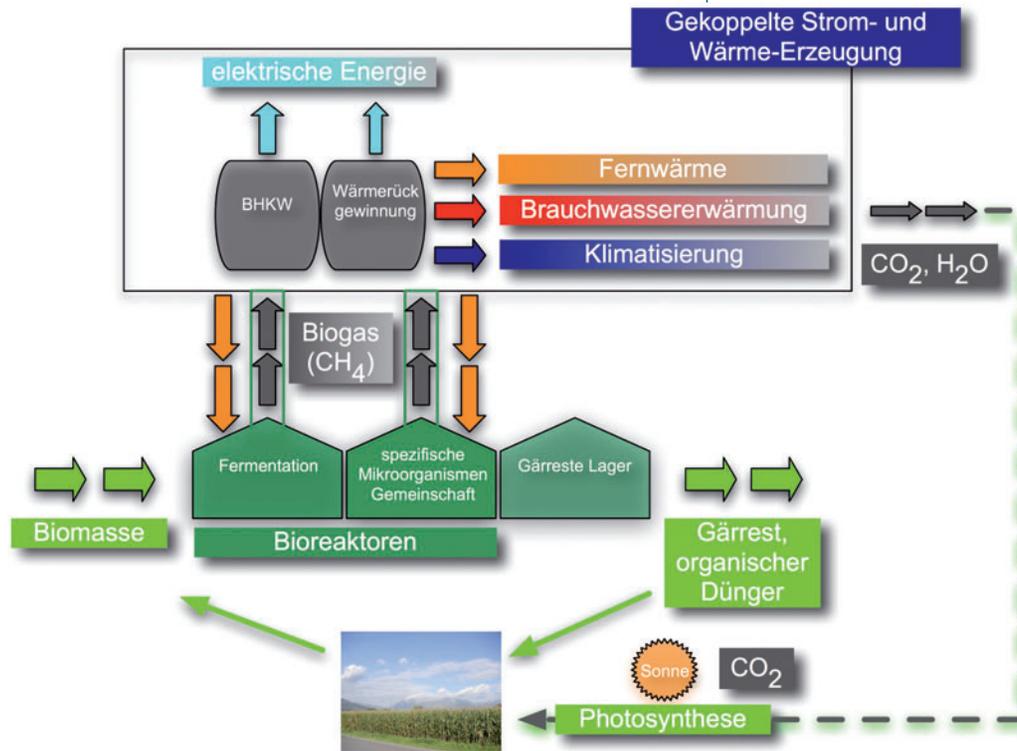


Abb. 2: Biogas Produktion aus nachwachsenden Rohstoffen. Gehäckselte Energiepflanzen, in Deutschland meistens Mais in Form von Mais-Silage, werden mit Gülle vermischt und als Substrat für die Biogas-Erzeugung eingesetzt. Das entstehende Biogas dient der Erzeugung von elektrischem Strom und Wärme, die unterschiedlich genutzt werden kann. Gärreste werden als Dünger auf Feldern recycelt. Die Abbildung wurde von V. Mittard-Runte (BRF, CeBiTec, Universität Bielefeld) erstellt.

kersequenzen für die taxonomische und phylogenetische Charakterisierung von mikrobiellen Gemeinschaften. In den Sequenzdaten der analysierten Fermentationsprobe konnten 1930 16S-rDNA Sequenzen aufgefunden werden, deren Klassifizierung ein erstes Bild der Gemeinschaftsstruktur lieferte. Am häufigsten waren Sequenzen, die dem Phylum *Firmicutes* zugeordnet wurden. Es folgten die Phyla *Bacteroidetes* und *Euryarchaeota*. Eine feinere Auflösung der Struktur ergab sich durch die neu entwickelte 'Environmental Gene Tag' (EGT) Analyse (Krause *et al.*, 2006; Krause *et al.*, 2008a). Hierbei werden aus den Einzelsequenzen abgeleitete Aminosäuresequenzen mit 'Hidden Markov' Modellen für Proteinfamilien und Proteindomänen, die in der Proteinfamilien Datenbank Pfam gespeichert sind, verglichen. Aus den Pfam Alignments der Proteine und Domänen und zugeordneten weiteren Informationen kann die taxonomische Herkunft der analysierten Sequenzen erschlossen werden. Die EGT-Analyse lieferte ein ähnliches Bild wie die zuvor beschriebene Untersuchung der 16S-rDNA Sequenzen (Krause *et al.*, 2008b). Die taxonomische Struktur der Gemeinschaft ist in der Abbildung 3 dargestellt. Unter den *Archaea* ist die Gattung *Methanoculleus* dominant. Species dieser Gattung sind dafür bekannt, dass sie aus Kohlendioxid und Wasserstoff als Elektronendonoren Methan produzieren. Viele EGTs repräsentieren auch das Phylum *Firmicutes* und die in der taxonomischen Hierarchie untergeordnete Klasse *Clostridia*. Unter den *Clostridien* gibt es Spezies wie z.B. *Clostridium thermocellum*, die cellulolytische Aktivität besitzen und damit für den Aufschluss der pflanzlichen Cellulose von entscheidender Bedeutung sind. Weitere Spezies, die in dieser Analyse identifiziert wurden, sind ebenfalls in die Hydrolyse komplexer Polymere involviert. So besitzen z.B. *Clostridium cellulolyticum*, *Caldicellulosiruptor saccharolyticus* und *Clostridium phytofermentans* cellulolytische Aktivität (siehe Abb. 4). Des Weiteren lieferte die Untersuchung der EGTs Hinweise auf das Vor-

kommen von Bakterienarten, die eine Rolle bei der unspezifischen Säurebildung (Acidogenese), der Essigsäurebildung (Acetogenese) und der Methanbildung (Methanogenese) spielen (siehe Abb. 4). Einige Arten der Biogas produzierenden Gemeinschaft leben in syntropher Assoziation mit methanogenen *Archaea*. In dieser Beziehung wird gebildeter Wasserstoff direkt von hydrogenotrophen, methanogenen Spezies für die Methanbildung verbraucht.

Assemblierte Contigs decken das Genom der methanogenen Referenzspezies *Methanoculleus marisnigri* zu weiten Teilen ab

Die erhaltenen Metagenom Einzelsequenzen der Biogas produzierenden Gemeinschaft konnten mit Hilfe der *GS De Novo Assembler* Software (Roche Applied Science) zu Contigs assembliert werden. Hierbei ergaben sich 8752 Contigs, die eine Mindestlänge von 500 Basen aufweisen. Insgesamt lagen nach der Assemblierung 57.108 Contigs vor, die 22.724.756 Basen Sequenzinformation beinhalten. Annotation der längeren Contigs mit Hilfe des Annotationsprogramms GenDB zeigte, dass diese hauptsächlich für Proteine mit Haushaltsfunktionen kodieren. Es wurden z.B. aber auch Gene gefunden, deren abgeleitete Geneprodukte eine Rolle im Zucker- und Aminosäure-Metabolismus spielen. Insgesamt 4529 Contigs zeigen große Ähnlichkeit zu entsprechenden Sequenzen der methanogenen Referenzspezies *Methanoculleus marisnigri* JR1. Das Genom dieses Stammes wurde kürzlich vollständig entschlüsselt. *M. marisnigri* gehört zur Klasse der *Methanomicrobia* und wurde ursprünglich aus einem marinen Sediment isoliert, konnte aber auch als dominante Spezies in verschiedenen Methan erzeugenden Bioreaktoren nachgewiesen werden. *Methanoculleus* Arten produzieren Methan über den hydrogenotrophen Weg, d.h. Kohlendioxid wird mit Wasserstoff als Elektronendonator zu Methan reduziert (siehe Abb.

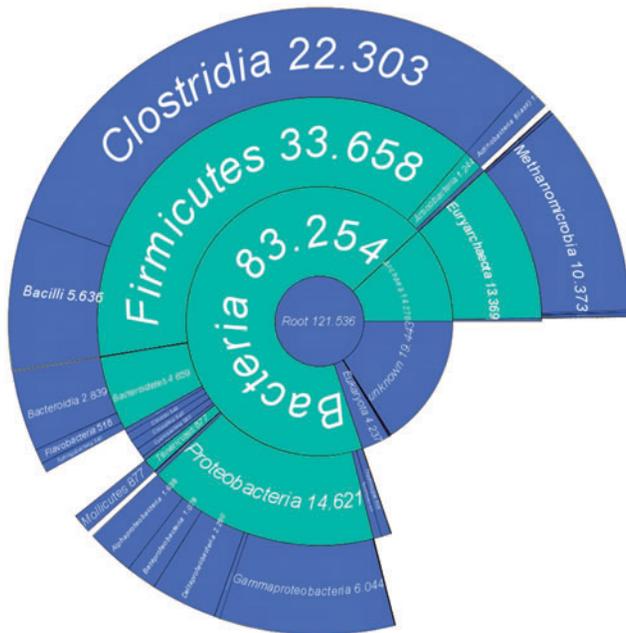


Abb. 3: Taxonomische Struktur der mikrobiellen Gemeinschaft aus der untersuchten Biogas-Produktionsanlage. Die taxonomische Klassifizierung der Einzelsequenzen wurde mit Hilfe der CARMA Software durchgeführt (Krause et al., 2008a). Die Zahlen in den Sektoren bezeichnen die Anzahl der aufsummierten Zuweisungen der Einzelsequenzen zu den entsprechenden Taxa. Die Abbildung zeigt die Klassifizierung der Sequenzen nur bis zur taxonomischen Ebene der Klassen. Die Abbildung wurde von S. Jünemann (BRF, CeBiTec, Universität Bielefeld) erstellt.

4). Dieser Stoffwechselweg wird gewöhnlich in sieben enzymatische Schritte unterteilt. Bioinformatische Analysen zeigten, dass alle Gene, die für enzymatische Funktionen der hydrogenotrophen Methanogenese kodieren, auf Contigs repräsentiert sind. Aus diesen Befunden konnte der Schluss abgeleitet werden, dass Spezies, die zur Gattung *Methanoculleus* gehören, in der Gemeinschaft dominieren und für die Methanbildung in dem untersuchten Biogas-Fermenter eine große Rolle spielen.

Der hydrolytische Aufschluss des Substrats wird hauptsächlich durch Vertreter der Klasse *Clostridia* geleistet

Der Cellulose-Abbau ist der limitierende Prozess bei der Biogas-Produktion aus Energiepflanzen. Um nun diesen Aspekt für die vorliegende Gemeinschaft zu untersuchen, wurden alle EGTs, die sich dem Bereich Oligo- und Polysaccharid Abbau zuordnen lassen, bioinformatisch herausgefiltert. Diese Analyse ergab, dass die identifizierten Metagenom-Sequenzen für unterschiedlichste hydrolytische Enzyme kodieren, darunter solche die zur Glycosyl-Hydrolase Familie gehören. Andere Enzyme katalysieren z.B. den Abbau von Xylan, einem Polysaccharid der Pflanzenzellwand. Die entsprechenden EGTs entstammen hauptsächlich dem Phylum *Firmicutes* und dort der Klasse *Clostridia*. Somit spielen *Clostridien* für den Abbau von Oligo- und Polysacchariden in dem untersuchten Biogas-Reaktor eine wichtige Rolle.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Sequenzierung des Metagenoms einer Biogas produzierenden mikro-

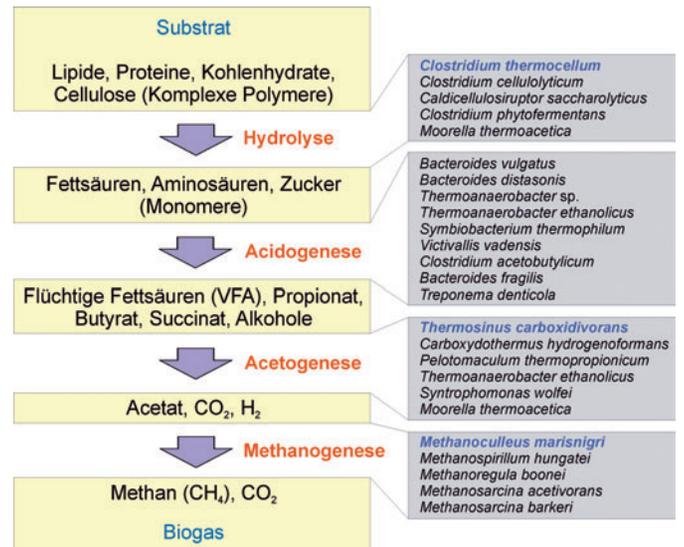


Abb. 4: Zuordnung von Spezies, deren Sequenzen in den Metagenom-Daten identifiziert werden konnten, zu den Dekompositionsphasen organischen Materials. Der anaerobe Abbau der Ausgangssubstrate in Biogas-Reaktoren wird in vier Phasen unterteilt: die Hydrolyse, die unspezifische Säurebildung (Acetogenese), die Essigsäurebildung (Acetogenese) und die Methanbildung (Methanogenese). Die aufgelisteten Mikroorganismen sind den Abbauphasen zugeordnet, an denen sie beteiligt sind.

biellen Gemeinschaft Einblicke in die Struktur und Funktion der Gemeinschaft gewährt hat. Das genetische Profil des mikrobiellen Konsortiums liefert wichtige Anhaltspunkte für rationale Strategien zur Optimierung der Biotechnologie der Biogas-Produktion.

Literatur

- Krause, L., Diaz, N. N., Bartels, D., Edwards, R. A., Puhler, A., Rohwer, F., Meyer, F. (2006). & Stoye, J. (2006). Finding novel genes in bacterial communities isolated from the environment. *Bioinformatics* 22, e281-289.
- Krause, L., Diaz, N. N., Goesmann, A., Kelley, S., Nattkemper, T. W., Rohwer, F., Edwards, R. A. & Stoye, J. (2008a). Phylogenetic classification of short environmental DNA fragments. *Nucleic Acids Res* 36, 2230-2239.
- Krause, L., Diaz, N. N., Edwards, R. A., Gartemann, K. H., Krömeke, H., Neuweiger, H., Pühler, A., Runte, K. J., Schlüter, A., Stoye, J., Szczepanowski, R., Tauch, A. & Goesmann, A. (2008b). Taxonomic composition and gene content of a methane-producing microbial community isolated from a biogas reactor. *J Biotechnol* 136, 91-101.
- Schlüter, A., Bekel, T., Diaz, N. N., Dondrup, M., Eichenlaub, R., Gartemann, K. H., Krahn, I., Krause, L., Krömeke, H., Kruse, O., Mussnug, J. H., Neuweiger, H., Niehaus, K., Pühler, A., Runte, K. J., Szczepanowski, R., Tauch, A., Tilker, A., Viehöver, P. & Goesmann, A. (2008). The metagenome of a biogas-producing microbial community of a production-scale biogas plant fermenter analysed by the 454-pyrosequencing technology. *J Biotechnol* 136, 77-90.

Kontakt

Dr. Andreas Schlüter
 Institut für Genomforschung und Systembiologie
 CeBiTec, Universität Bielefeld
 E-Mail: Andreas.Schlueter@Genetik.Uni-Bielefeld.DE

Einblicke in die Evolution des Parasitismus

Genom des in Käfern lebenden Fadenwurms *Pristionchus pacificus* entschlüsselt

Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Entwicklungsbiologie haben zusammen mit amerikanischen Kollegen das Genom des Fadenwurms *Pristionchus pacificus* entschlüsselt und damit Einblicke in die Evolution des Parasitismus gewonnen. In ihrer in der aktuellen Ausgabe von *Nature Genetics* publizierte Arbeit zeigen die Tübinger Wissenschaftler, dass das Genom des Fadenwurms aus überraschend vielen Genen mit zum Teil unerwarteten Funktionen besteht. Darunter befinden sich viele Gene, die für den Abbau von Schadstoffen und das Überleben in einem ungewöhnlichen Lebensraum hilfreich sind: *Pristionchus* nutzt Käfer als Unterschlupf und Transportmittel und ernährt sich nach ihrem Tod von den Pilzen und Bakterien, die sich auf dem Kadaver ausbreiten. Er liefert nun den Schlüssel, um die komplexen Interaktionen zwischen Wirt und Parasit zu verstehen.



Pristionchus-Arten leben in Assoziation mit Maikäfern, Mistkäfern und Kartoffelkäfern, die Ihnen Schutz und Mobilität bieten. Nach dem Tod der Käfer ernähren sich die Nematoden von den Bakterien und Pilzen, die sich auf dem Kadaver entwickeln (Foto: Dan Bumbarger, MPI für Entwicklungsbiologie).

Fadenwürmer, auch Nematoden genannt, sind mit weit über einer Million Arten die größte Gruppe des Tierreichs. Die meist nur einen Millimeter großen Würmer kommen auf allen Kontinenten und in allen Ökosystemen der Erde vor. Einige sind als Parasiten bedeutende Krankheitserreger bei Menschen, Tieren und Pflanzen. Parasitismus ist innerhalb der Gruppe der Nematoden mindestens siebenmal unabhängig voneinander entstanden. Ein Vertreter aus der Gruppe der Fadenwürmer hat es zu besonderem Ruhm gebracht: *Caenorhabditis elegans* ist aufgrund seiner anspruchslosen Lebensweise, seiner kleinen Größe und schnellen

Generationsfolge eines der beliebtesten Modelltierchen im Labor von Biologen. Er war der erste Vielzeller, dessen Genom 1998 komplett entschlüsselt wurde.

Zehn Jahre später legt nun eine Gruppe von Wissenschaftlern des Max-Planck-Instituts für Entwicklungsbiologie in Tübingen zusammen mit Forschern des National Human Genome Research Instituts aus St. Louis (USA) das Genom einer weiteren Nematodenart vor: das des Modellorganismus *Pristionchus pacificus*. *Pristionchus* Arten haben sich einen ganz besonderen Lebensraum erobert: Sie leben in Assoziation mit Maikäfern, Mistkäfern und Kartoffelkäfern, um sich nach dem Tod der Käfer an den Bakterien und Pilzen gütlich zu tun, die sich auf dem Kadaver entwickeln. Die Fadenwürmer nutzen die Käfer also als einen mobilen Lebensraum, der ihnen Schutz und Nahrung gewährt.

Beim Übersiedeln vom Land auf den Käfer verändert sich das Lebensumfeld der Würmer dramatisch. So müssen sich die Würmer beispielsweise gegen toxische Substanzen in ihrem Wirt schützen. Die Wege, die sie eingeschlagen haben, um mit den

Bedingungen im Käfer fertig zu werden, verdienen besondere Beachtung, da diese Lebensform möglicherweise als Vorstufe zu echten Parasiten angesehen werden kann. Das zumindest nahmen Forscher schon länger an.

Die Genomsequenzierung von *Pristionchus pacificus* bestätigt diese Vermutung: Das aus etwa 170 Megabasen bestehende Genom enthält mehr als 23.500 Protein kodierende Gene. Im Vergleich dazu haben der Modellorganismus *Caenorhabditis elegans* und der menschliche Parasit *Brugia malayi* (sein Genom wurde 2007 sequenziert) nur etwa 20.000 beziehungsweise 12.000 Protein kodierende Gene. "Der Zuwachs in *Pristionchus pacificus* geht zum Teil auf Gen-Duplikationen zurück", erklärt Ralf Sommer. "Darunter befinden sich viele Gene, die für den Abbau von Schadstoffen und das Überleben im komplexen Käfer-Ökosystem hilfreich sein könnten."

Überraschenderweise enthält das *Pristionchus*-Genom auch zahlreiche Gene, die aus *Caenorhabditis elegans* nicht bekannt sind, wohl aber aus Pflanzenparasiten. Vor allem Gene für Cellulasen, jene Enzyme, die für den Abbau der Zellwand von Pflanzen und Mikroorganismen benötigt werden, stoßen bei den Wissenschaftlern auf besonderes Interesse. "Die wirklich spannenden Fragen liegen noch vor uns", sagt Sommer. "Anhand der Sequenzdaten können wir testen, wie sich *Pristionchus* an seinen spezifischen Lebensraum angepasst hat. Und dabei werden wir ganz sicher auch neue Einblicke in die Evolution von Parasitismus gewinnen."



Das Genom des Fadenwurms *Pristionchus pacificus* besteht aus überraschend vielen Genen mit zum Teil unerwarteten Funktionen. Dies zeigt die jetzt entschlüsselte Genomsequenz des Parasiten (Foto: Jürgen Berger, MPI für Entwicklungsbiologie).

Originalpublikation

Dieterich, C. et al. (2008) The *Pristionchus pacificus* genome provides a unique perspective on nematode lifestyle and parasitism. *Nature Genetics* 40(10) 1146 – 1147. DOI: 10.1038/ng.227.

Fugapis – Funktionelle Genom Analyse auf Krankheitsresistenzen bei der Honigbiene



In den letzten Jahrzehnten erlebte die Honigbiene (*Apis mellifera*) in Deutschland wie auch in anderen europäischen Ländern einen dramatischen Rückgang der Völkerzahlen. Davon betroffen waren sowohl von Imkern gehaltene als auch freilebende Bienenvölker. Dieser europaweite Verlust von Honigbienen ist nicht nur ein Problem für die Imkerei sondern auch für viele Nutz- und Wildpflanzen, deren Bestäubung direkt von der Honigbiene abhängt. Als ursächlich für dieses Verluste wurden vor allem Erkrankungen der Bienenbrut identifiziert. Alle Versuche krankheitsresistente Honigbienen zu züchten haben allerdings bisher keine befriedigenden Ergebnisse erzielen können. Das liegt zum einen an der sehr zeitaufwendigen Auswahl von resistenten Phänotypen, und zum anderen an dem nur schwer zu kontrollierenden Paarungssystem der Honigbiene: Königin und Drohnen paaren sich im Flug weitab des Bienenstandes. Ziel von Fugapis ist es mittels funktioneller Analyse des Honigbienen-genoms jene Gene zu identifizieren welche maßgeblich an der Resistenzbildung beteiligt sind. Die identifizierten Gene und Genkaskaden werden dann die Zucht von resistenten Honigbienen entscheidend erleichtern und beschleunigen.

F. Bernhard Kraus, Peter Rosenkranz, Eva Frey, Jürgen Tautz und R.F.A. Moritz

Imkerei, Völkerverluste und Bienenkrankheiten

Imkerei, ob als Beruf oder Hobby ausgeübt, ist eine Tätigkeit, die sowohl für den Einzelnen als auch für die gesamte Gesellschaft von großer Bedeutung ist. Der direkte finanzielle Gewinn der Bienenhaltung wird häufig unterschätzt und übersteigt z.B. den Ertrag aus der Schaf- und Ziegenhaltung um 20%. Zusätzlich steigern Honigbienen auch die Produktivität der Landwirtschaft durch ihre Bestäubungsleistung. Insgesamt profitieren über 80% aller Kulturpflanzen von der Bestäubung durch Bienen¹. Von mindestens ebenso großer Bedeutung ist auch, dass die Honigbiene unzählige Wildpflanzen bestäubt und damit wesentlich zur Aufrechterhaltung der Funktion ganzer Ökosysteme beiträgt (Abb. 1).

Der massive Rückgang der Imkerei in den zurückliegenden Jahrzehnten hat somit direkte Auswirkungen sowohl auf Gesellschaft als auch auf die gesamte Umwelt. Die Dichte an Honigbienen-völkern ist, trotz Imkerei, momentan sogar niedriger als sie unter natürlichen Bedingungen in ungestörten Habitaten zu erwarten wäre. Eine Hauptursache für diesen dramatischen Rückgang der Honigbiene in ganz Europa sind die hohen Völkerverluste durch neue und alte Pathogene der Honigbiene². Ganze Bienenstände und imkerliche Betriebe wurden aufgelöst weil Imker

nicht mehr in der Lage oder Willens sind, weiterhin mit anhaltend hohen Völkerverlusten und chemischen Behandlungsmethoden zu arbeiten.

Als Reaktion auf den europaweiten Rückgang der Honigbiene wurde nun schon seit mehreren Jahrzehnten der Versuch unternommen, krankheitsresistente Honigbienen durch klassische Zuchtprogramme heranzuziehen. Leider waren die Ergebnisse dieser Bemühungen bisher nicht sehr vielversprechend. Ursache für die geringen Erfolge sind die langen Zeitintervalle, die benötigt werden um den Phänotyp eines Bienenvolkes zu testen. Die Leistungsprüfung eines Bienenvolkes erfordert zwei Jahre, ein langer Zeitraum wenn es darum geht auf neu eingebrachte Krankheiten durch Zucht zu reagieren. Ein weiteres Problem, das bei der Züchtung von Honigbienen auftritt ist, dass das Honigbienen-volk eine äußerst komplexe genetische Struktur darstellt, deren Eigenschaften aus der Interaktion tausender einzelner Arbeiterinnen resultieren. Diese Arbeiterinnen sind zwar alle die Nachkommen einer einzigen Königin haben aber 20 oder mehr verschiedene Väter, da sich die Königin mit vielen Männchen paart. Diese genetische Komplexität des Bienenvolkes reduziert die Genauigkeit von Zuchtwahl erheblich und klassische Zuchtprogramme haben sich deshalb oft als ungeeignet oder schwer durchführbar erwiesen.



An Fugapis beteiligte
Forschungseinrichtungen:



Projekt Koordinator

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Prof. Robin F. A. Moritz, Dr. Bernhard Kraus
Institut für Biologie, AG Molekulare Ökologie



Universität Hohenheim
Bienenpathologie, Monitoring
Dr. Peter Rosenkranz, Eva Frey
Landesanstalt für Bienenkunde



Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Honigbienen Physiologie, Immunologie
Prof. Dr. Jürgen Tautz
Theodor-Boveri-Institut für Biowissenschaften

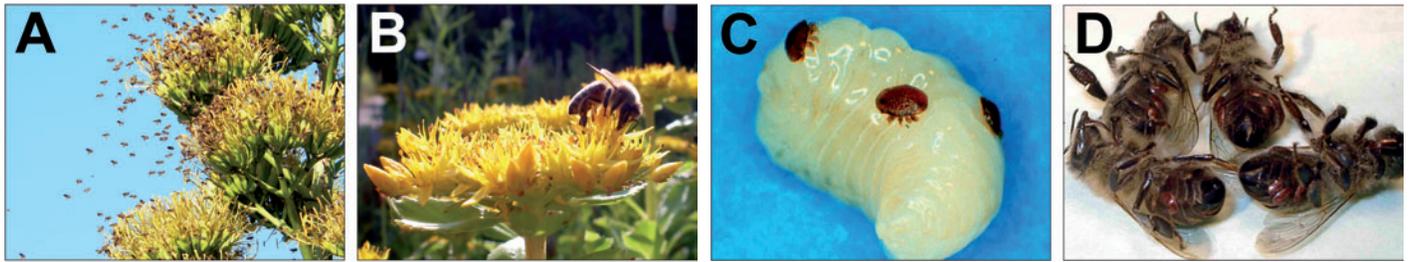


Abb. 1: Fotos A und B zeigen blütenbesuchende Honigbienen; C und D zeigen eine Bienenlarve bzw. adulte Bienen, die von Varroa Milben befallen sind. (Fotos A und C Peter Rosenkranz, Foto B Richard Odemer, Foto D von Frank Neumann)

Honigbienen haben ein breites Verhaltensrepertoire zum Aufspüren und Entfernen erkrankter Bienenbrut, allerdings tritt dieses Verhalten auf Kolonieebene natürlich erst dann zutage, wenn das Bienenvolk bereits stark infiziert ist. Folglich ist es für die Praxis von großem Interesse solche immunologischen Mechanismen auf der Ebene des Individuums zu kennen, die Infektionen von vornherein verhindern. Die genetischen Grundlagen des Immunsystems bei Insekten sind gut untersucht und mehrere Gene, die die Immunabwehr bei der Fruchtfliege *Drosophila* kontrollieren sind bereits identifiziert worden. Da seit kurzer Zeit auch das Genom der Honigbiene komplett sequenziert zur Verfügung steht sind neue, DNA basierte Zuchtkonzepte für die Honigbiene möglich, die direkt auf der Identifizierung spezifischer Immungene beruhen.

Zielsetzung von Fugapis

Ziel von Fugapis ist es, Gene der Honigbiene zu identifizieren, die bei der Krankheitsresistenz eine signifikante Rolle spielen und diese Gene dann funktionell zu charakterisieren. Dies beinhaltet sowohl Gene, die spezifisches Verhalten kontrollieren, als auch solche die Einfluss auf physiologische Mechanismen haben. Um dieses Ziel zu erreichen wird eine genetische Besonderheit der Honigbiene genutzt, die sie für genetische Studien geradezu prädestiniert: Drohnen der Honigbiene sind haploide Organismen und sind daher, im Vergleich zu diploiden Organismen wie den Arbeiterinnen, genetisch sehr einfach zu charakterisieren. Auch wenn Arbeiterinnen die allermeisten Aufgaben im Bienenstaat erledigen, sind sowohl Drohnen wie Arbeiterinnen glei-

chermaßen von Krankheiten und Parasiten der Bienenbrut betroffen. Drohnen sind deshalb aufgrund ihres haploiden Genoms bei gleichzeitigen identischen Selektionsdrücken durch Krankheiten, der Organismus der Wahl für die Selektion resistenter Phänotypen 3.

In Fugapis werden zunächst Hybrid-Königinnen aus entsprechenden Honigbienen Zuchtlinien herangezogen, die dann resistente, beziehungsweise krankheitsanfällige Drohnen erzeugen. Dies erfolgt unter Einbeziehung des deutschlandweiten Monitoring Projekts, das 125 Bienenstände und mehr als 1500 Bienenvölker umfasst und somit ein sehr breites Spektrum an Koloniephänotypen abdeckt. Die von den Hybridköniginnen produzierten Drohnenlarven werden dann einzeln infiziert und in resistente oder krankheitsanfällige Individuen kategorisiert, welche dann als Grundlage für entsprechende DNA Pools dienen (Abb. 2). Die Pathogene/Parasiten die in Fugapis als wichtigste Erkrankungen der Bienenbrut im Fokus stehen sind zum einen die brutparasitische Milbe *Varroa destructor* (Abb. 1) als auch das Bakterium *Paenibacillus larvae*, welches die amerikanische Faulbrut verursacht. Ein weiteres Merkmal auf das die Drohnen Larven untersucht werden ist die generelle Immunkompetenz, hier werden Unterschiede und die Stärke der Immunantwort kategorisiert. Nach dem Erhalt entsprechender Genpools aus den resistenten und anfälligen Drohnen werden die Regionen des Honigbienen-

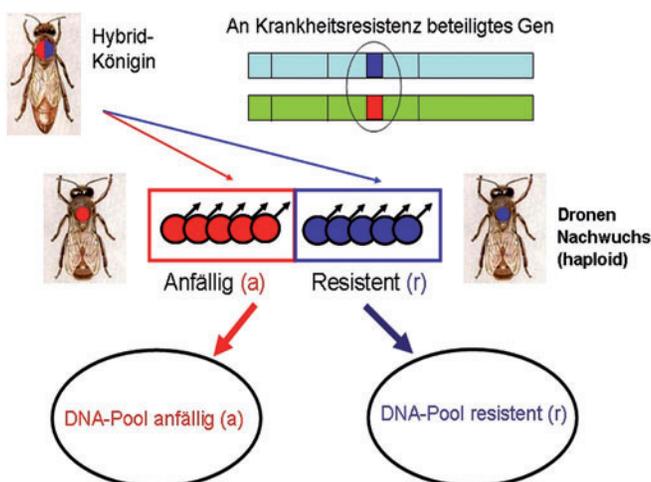
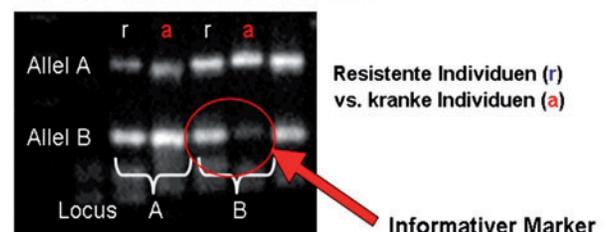


Abb. 2 Erzeugung von Hybridköniginnen und Drohnen für die Segregationsanalyse

Bulk segregation analysis (BSA)

- DNA-Pools aus definierten Phänotypen von Drohnen
 1. Varroa Tolleranz
 2. Faulbrut Resistenz
 3. Generelle Immunkompetenz
- Detektierung von unterschiedlichen Amplifikationsmustern von 400 Mikrosatelliten Markern:



➔ Identifizierung von Kopplungsgruppen für Resistenzen

Abb 3: Prinzip einer Segregationsanalyse (BSA) an resistenten (r) und anfälligen (a) Individuen

genoms, die mit Krankheitsresistenzen gekoppelt sind, mittels 500 DNA Markern (Mikrosatelliten) in einer Segregationsanalyse (*Bulk Segregation Analysis*) kartiert (Abb. 3). Da das gesamte Honigbiengenom bereits bekannt ist und die gesamte DNA Sequenzinformation zur Verfügung steht, ist es anschließend möglich, die so identifizierten genomische Regionen einer weiteren Feinkartierung zu unterziehen. Diese Verfahren erlaubt es dann, einzelne Gene, die an der Resistenzbildung maßgeblich beteiligt sind, zu identifizieren und funktionell zu charakterisieren. Komplementär zu der Genkartierung werden auch vergleichende Genexpressionsstudien zwischen resistenten und krankheitsanfälligen Drohnenlarven mittels Microarrays durchgeführt, um die an der Resistenz beteiligten Genkaskaden zu identifizieren.

Nach der erfolgreichen Identifizierung von Resistenzgenen der Honigbiene ist die Entwicklung von SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) innerhalb dieser Gene geplant. Für jedes Gen kann so ein Set von SNPs entwickelt werden, dass resistente bzw. krankheitsanfällige Allele des jeweiligen Gens eindeutig charakterisiert. Kombinationen dieser SNPs Sets sollen zu einem DNA basierten Zuchtwerkzeug entwickelt werden, das es ermöglicht, mit bisher unerreichter Präzision und minimalem Aufwand, unterschiedlichste Zuchtlinien der Honigbiene auf Krankheitsresistenzen zu screenen.

Referenzen

- 1 Carreck NL, Williams IH 1998 *The economic value of bees in the UK. Bee World* 79:115-123.
- 2 Moritz RFA et al. 2007. *The size of wild honeybee populations (Apis mellifera) and implications for the conservation of honeybees. J Insect Conserv* (2007) 11:391-3973
- 3 Behrens et al. 2007 *Infection of drone larvae with American Foulbrood. Apidologie, Apidologie* 38 (2007) 281-288

Glossar

Diploid: mit doppeltem Chromosomensatz ausgestattet.

Haploid: mit einfachem Chromosomensatz ausgestattet.

Mikrosatelliten: Kurze, nicht kodierende repetitive DNA Sequenzen im Genom eines Organismus.

Phänotyp: Summe aller morphologischen, physiologischen und Verhaltens-Eigenschaften eines Organismus.

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs): Variationen einzelner Basen eines DNA Stranges.

Kontakt

Dr. Bernhard Kraus

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Biologie

E-mail: Kraus@zoologie.uni-halle.de

GERMAN SYMPOSIUM ON SYSTEMS BIOLOGY

May 12-15, 2009 -Heidelberg Convention Center (Stadthalle)

The Helmholtz Alliance on Systems Biology and FORSYS, together with the PTJ, HepatoSys, QuantPro and SysMO are organizing the **German Symposium on Systems Biology 2009** as a joint meeting of all systems biology initiatives in Germany.

In addition to scientists within and outside this initiatives, international experts will give keynote lectures on various topics in systems biology.

Systems Biology of Human Diseases

Regulatory Mechanisms

Plant Systems



Methods, Technologies and Applications

Neural Systems

Outreach of Systems Biology

Confirmed Speakers

Adam Arkin, University of California, Berkeley | **Judy Armitage**, Oxford Center for Integrative Systems Biology | **Pascal Braun**, Center for Cancer Systems Biology, Boston | **Nevan Krogan**, University of California, San Francisco | **Fabio Piano**, New York University | **Uwe Sauer**, ETH Zurich | **Luis Serrano**, Center for Genomic Regulation, Barcelona | **Peter Sorger**, Harvard Medical School, Boston

Information and Registration is available at www.sysbio2009.de

Abstract Submission for Talks until Feb 28; Early Registration until March 31



Federal Ministry of Education and Research

HELMHOLTZ ASSOCIATION

Alliance on Systems Biology

FORSYS
FORSCHUNGSEINHEITEN
DER SYSTEMBIOLOGIE

PTJ
Projekttträger Jülich
Forschungszentrum Jülich

Network Systems Biology
HepatoSys

SysMO
Systems Biology of Microorganisms
QuantPro

dkfz.
GERMAN CANCER RESEARCH CENTER
IN THE HELMHOLTZ ASSOCIATION

BioQuant
MODEL base of LIFE

Erfolgreich in synthetischer Biologie: Heidelberger Studententeam mit »Ecolicence to Kill« beim iGEM-Wettbewerb in Boston erfolgreich

Die Mühen der vergangenen Monate haben sich gelohnt: Bei der Vergabe der Preise beim international renommierten iGEM-Wettbewerb des Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Boston konnte das Heidelberger Team, das zum ersten Mal antrat, auf ganzer Linie überzeugen. Das Team bekam gleich drei Spezialpreise sowie eine Goldmedaille für die wissenschaftliche Arbeit verliehen. Unter Leitung von Prof. Dr. Roland Eils und Dr. Victor Sourjik arbeiteten die 16 Studentinnen und Studenten in den letzten vier Monaten am Projekt »Ecolicence to Kill«. Ihr Ziel war, das Erbgut von Bakterien so umzubauen, dass sie gezielt andere Keime oder Tumorzellen aufspüren und abtöten können.

Jan Eufinger und Ulrike Conrad

Ferienarbeit mit dem Gen-Baukasten

Um die in der Regel in den Sommermonaten leerstehenden Universitäts-Laboratorien besser zu nutzen, begannen die Initiatoren des iGEM-Wettbewerbs (international Genetically Engineered Machines competition) vom Massachusetts Institute of Technology (MIT) im Jahre 2004 mit zunächst vier Teams einen Wettbewerb, bei dem sich studentische Teams mit Projekten aus dem Bereich der synthetischen Biologie bewerben konnten. Nachdem der Wettbewerb 2005 auch international ausgeschrieben wurde, stieg die Zahl der Teilnehmer stetig bis auf 84 teilnehmende Teams im Jahre 2008 an. Die Liste der teilnehmenden Teams liest sich dabei wie das *Who's who* der weltweiten Eliteunis. Mit am Start sind unter anderem Harvard, das California Institute of Technology, Cambridge und Tokyo. 2007 nahm die Universität Freiburg als erste deutsche Universität teil, 2008 kamen Heidelberg und München dazu.

Aufgabe des Wettbewerbs ist es, mit Methoden der Gentechnologie neuartige Fragestellungen zu bearbeiten und dabei auf bereits vorhandene Genbausteine zurück zu greifen, beziehungsweise, wenn nötig, neue Bausteine zu schaffen oder bestehende neu zu kombinieren. Zu Beginn des Projekts im Frühsommer erhielten alle Teams dazu eine Art Gen-Baukasten, die sogenannte »Registry«, in der die Bausteine der Teams aus den vergangenen Jahren in Form von getrockneten DNA-Bausteinen konserviert sind. Die Einreichung von neu hergestellten Bausteinen für die kommenden Jahre ist dabei wichtiger Bestandteil des Wettbewerbs. So entsteht über die Jahre eine standardisierte Sammlung von Genbausteinen, die der gesamten Forschungscommunity frei zur Verfügung steht.

Randy Rettberg vom MIT formuliert die Idee des Wettbewerbs so: »Können einfache biologische Systeme aus standardisierten, austauschbaren Teilen gefertigt und in lebenden Zellen betrieben werden? Oder ist die Biologie doch zu kompliziert, um so manipuliert zu werden?«

Welche Fragestellungen die Teams dabei bearbeiten bleibt völlig der Kreativität der Teams aus Studenten und Betreuern überlassen. Alle Beiträge sollen dabei aus dem Gebiet der synthetischen Biologie stammen. Im Gegensatz zur klassischen Gentechnologie wird in dem neuen Wissenschaftszweig, der als synthetische Biologie bezeichnet wird, ein ingenieurwissenschaftli-



Abb. 1: Ecolicence to Kill – unter diesem Motto stand das Projekt des erfolgreichen Heidelberger iGEM-Teams. Dabei wurden Bakterien so modifiziert, dass sie gezielt andere Bakterien aufspüren und vernichten können.

cher Ansatz in die Biologie eingebracht. Ähnlich wie bei der Konstruktion eines Flugzeugs aus verschiedenen vorgefertigten Bauteilen werden einfache Gen-Bausteine verwendet und zu neuen komplexen Systemen mit bestimmten Funktionen kombiniert.

Die in diesem Jahr eingereichten Beiträge reichten von der Erzeugung von Karies-bekämpfenden Bakterien (MIT Boston), über Bakterien, die Müll in Stärke umwandeln sollen (Edinburgh), bis hin zur Entwicklung von verbesserten Impfstrategien gegen Heliobacter-Infektionen, die zu Gastritis und Magenkrebs führen können (Slowenien).

„Killerbakterien“ zur Bekämpfung von Krankheitskeimen und Tumorzellen

Das von Universität und Deutschem Krebsforschungszentrum unterstützte Heidelberger Team hatte sich zum Ziel gesetzt eine biologische Maschine zu schaffen, die in der Lage ist Krankheitserreger oder auch Tumorzellen zu erkennen und spezifisch abzutöten. Mit »Ecolicence to Kill« bekam das Projekt einen griffigen Titel.

Unter Leitung von Prof. Dr. Roland Eils, Abteilungsleiter am Deutschen Krebsforschungszentrum und Gründungsdirektor des BioQuant-Zentrums der Universität Heidelberg, und Dr. Victor Sourjik, Gruppenleiter am Zentrum für Molekularbiologie Heidelberg (ZMBH), arbeitete das Team aus 15 Studierenden der

Universität Heidelberg und einer Studentin der TU Darmstadt vier Monate ununterbrochen an dem Projekt und verzichteten dabei freiwillig auf die Semesterferien. Die Laborräume des neu eingerichteten BioQuant-Zentrums sowie die Unterstützung durch die Systembiologie-Initiativen ViroQuant und der Helmholtz-Allianz Systembiologie war hier besonders hilfreich. Außerdem hervorzuheben ist das Engagement von Jens Keienburg, Doktorand in Arbeitsgruppe von Roland Eils, ohne den das das Teams erst gar nicht zustande gekommen wäre.

Als Modell für das Killer-Beutesystem entwickelten die Studenten ein künstliches System aus zwei Stämmen des Darmbakteriums *E. coli*: einen „Beutestamm“, der die Krankheitserreger repräsentiert, und einen „Killerstamm“, der die Beute aufspüren, sich gezielt auf sie zu bewegen und anschließend vernichten soll.

Für den ersten Teil der Aufgabe, „Aufspüren und Annähern“, verwendete das Team den als Chemotaxis-System bezeichneten Wahrnehmungs- und Bewegungsapparat der *E. coli*-Bakterien. In der Natur dient das Chemotaxis-System zum Beispiel zum Aufspüren von Nährstoffen. Ein Nährstoffsignal wird dabei von einem Rezeptor auf der Bakterienoberfläche empfangen, in die Zelle weitergeleitet und aktiviert dort den Fortbewegungsapparat der Bakterien. Mit dieser Methode können sich Bakterien in Richtung der stärksten Quelle des Signales bewegen.

Um dieses System für die Erkennung von anderen Signalen nutzbar zu machen, konstruierte das Team einen chimären Rezeptor, dessen intrazellulärer Teil auf dem natürlichen Chemotaxis-System basiert. Der extrazelluläre, für die Erkennung zuständige Teil wurde dann durch die Erkennungsdomäne eines Rezeptors für den von der Beute ausgesendeten Lockstoff ersetzt (s. Abb. 2A). Nach Bindung des Lockstoffes wird dann das Bewegungssystem aktiviert und die Killerzellen können sich in Richtung der Beute bewegen. Dem Team gelang es, den chimären Rezeptor in den Bakterien zu exprimieren, allerdings steht die vollständige Charakterisierung noch aus.

Im zweiten Teil der Aufgabe, der Vernichtung der Beute, wurden zwei natürliche Tötungsmechanismen von Bakterien verwendet. Von wichtigster Bedeutung war hier, die Killerbakterien

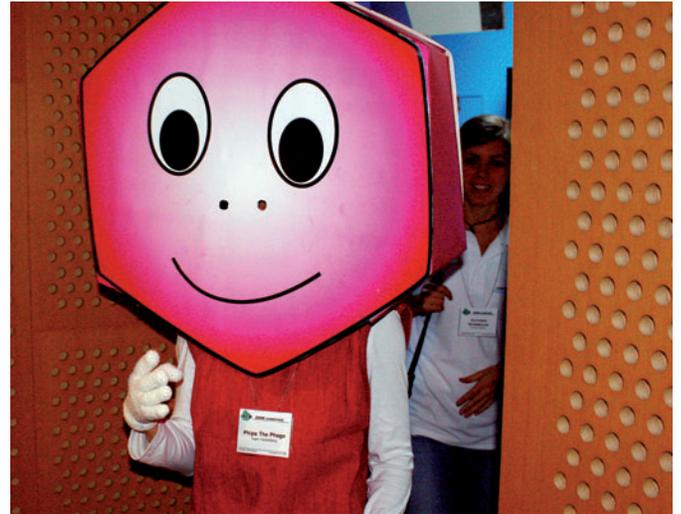


Abb. 5: Phips the Phage – das Maskottchen des Teams Phips half dem Team bei der Vermittlung der Projektergebnisse, vertreten auf Poster und dem iGEM-Wiki, auf dem alle Ergebnisse eingereicht wurden. Neben der virtuellen Version begleitete Phips das Team auch reell nach Boston.

selbst immun gegen diese Mechanismen zu machen. In beiden Fällen wird das Tötungsmodul durch einen von der Beute ausgesendeten Lockstoff aktiviert.

In der ersten Strategie nutzten die jungen Forscher bakterienspezifische Viren, sogenannte Bakteriophagen, die gezielt von den Killerbakterien in die Beute eingeschleust werden. Nach der Infektion stellt die Beute zunächst viele Kopien des Virus her und setzt diese dann bei ihrem Absterben frei. Diese Viren können dann weitere Bakterien infizieren, während der Killerstamm durch Expression eines Repressor-Gens immun ist.

Bei der zweiten Strategie führt das Beutesignal zur Expression eines bakteriellen Giftstoffes namens Colicin, der dann von den Killerbakterien ausgeschüttet wird. Das Colicin verursacht das Entstehen von Löchern in der Zellmembran der Beutebakterien, was schließlich zu deren Zerstörung führt (s. Abb.2B). Die

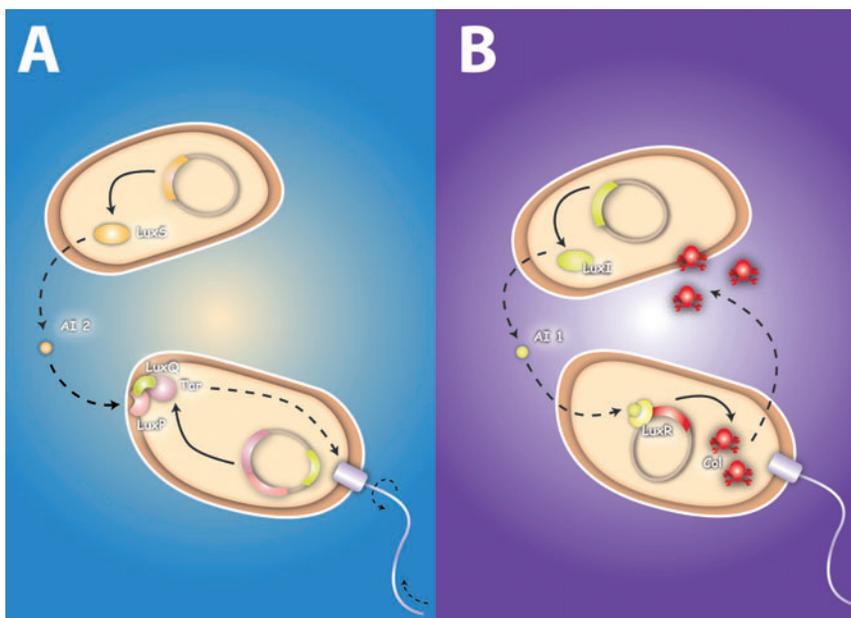
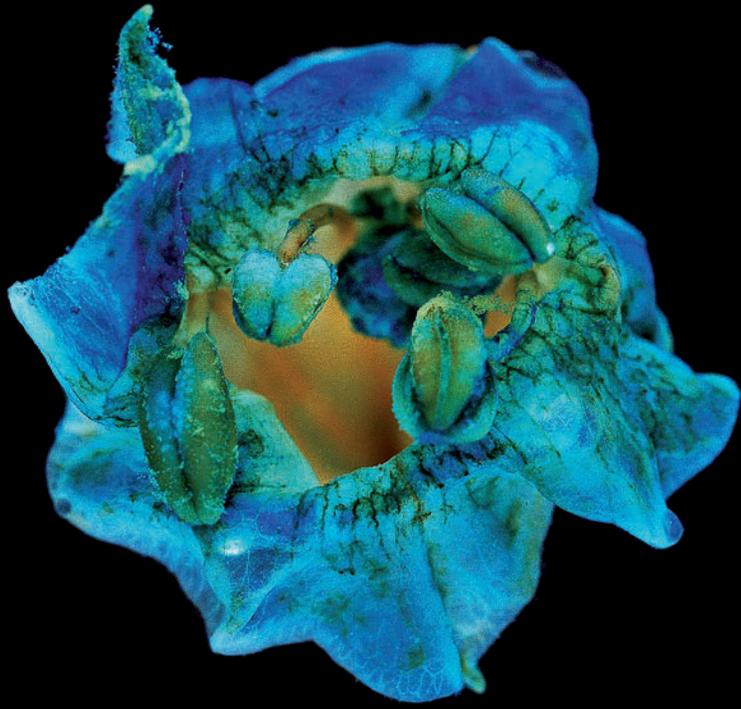
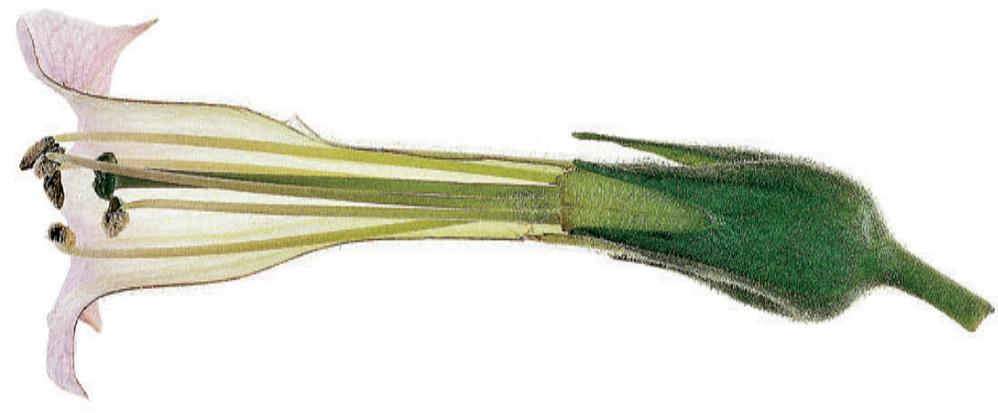
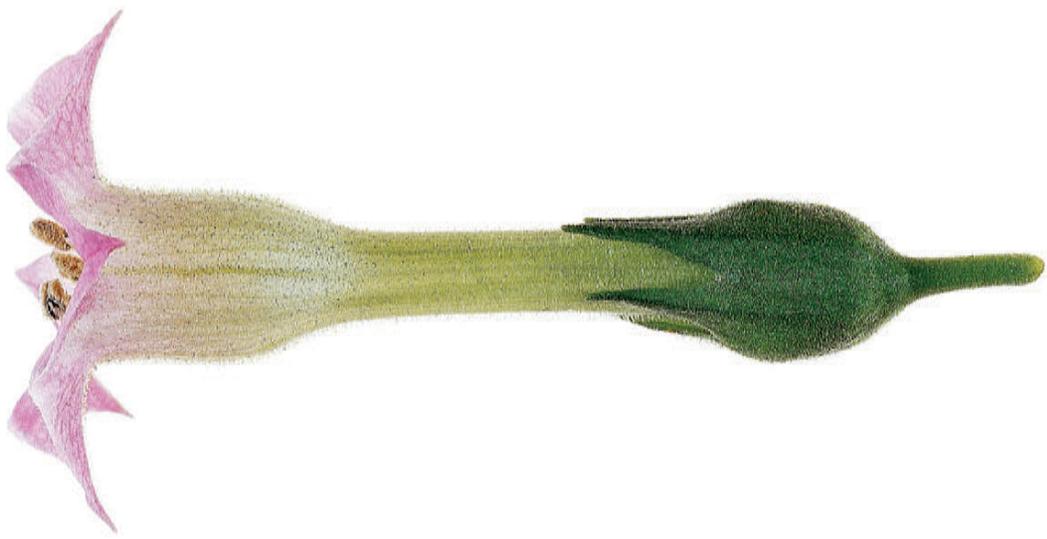


Abb. 2: Schema des Erkennungs- und Colicin-Tötungssystems A: Erkennungssystem: Durch Einbringen des Gens *luxS* produziert die Beutezelle (oben) einen Lockstoff (AI2). Nachdem AI2 zum Killerstamm diffundiert ist, bindet es an den chimären Rezeptor, der aus der Erkennungsdomäne *LuxQ* und dem intrazellulären Teil *Tar* des Chemotaxis-Systems besteht. *LuxP* ist für die korrekte Bindung von AI2 an den Rezeptor notwendig. Nach der Bindung führt das Chemotaxis-System zur Aktivierung des Bewegungsapparates, der die Killerzelle in die Nähe der Beute befördert. B: Colicin-Tötungssystem: Die Beute (oben) enthält das *luxI*-Gen, was zur Produktion des Lockstoffes AI 1 führt. In den Killerzellen (unten) aktiviert AI 1 durch Bindung an *LuxR* die Produktion der Colicine (Col), die dann das Absterben der Beute verursachen.



P. Dof.: Gus Plus





Tobacco Flowers & Buds



Tobacco Flower WT



Abb. 3: Pro-aktiv die Bevölkerung in Wissenschaft miteinbeziehen Im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit des Heidelberger iGEM-Teams erläuterten die Studenten auch Passanten in der Heidelberg Altstadt was es mit synthetischer Biologie auf sich hat.

Killerbakterien selbst sind dabei durch Expression eines Immunitätsproteins gegen den Giftstoff geschützt. Die Funktion dieses Tötungssystems konnte im Rahmen des Projektes gezeigt werden. Interessanterweise waren die Killerbakterien auch in der Lage menschliche Tumorzellen abzutöten, was große Erwartungen für den geplanten Nutzung des Systems für medizinische Anwendungen weckt.

Neben der praktischen Arbeit im Labor erstellte das Modellierungs-Team Computermodelle, in denen die Funktion des Testsystems vorab geprüft werden konnte und so eine zielgerichtet Planung der Laborversuche ermöglichte. Mithilfe eines Computermodelles der Phageninfektion konnte gezeigt werden, dass durch die Vermehrung der Phagen in den Beutezellen eine Kettenreaktion ausgelöst wird, der dazu führt, dass bereits 10 Killerzellen in der Lage sind, über eine Milliarde Beutezellen zu vernichten.

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit als Teil der Wissenschaft

Zunächst getrieben durch die Suche nach Sponsoren, die die Teilnahme des Teams erst ermöglicht haben, und dem Ansinnen, Vorbehalte gegenüber synthetischer Biologie und Gentechnik auszuräumen, legte das Heidelberger Team einen Schwerpunkt auf die Präsentation ihres Projekts für die breite Öffentlichkeit. Dass die Pressearbeit große Früchte trug, zeigte sich in den zahlreichen Zeitungs-, Radio- und Fernsehbeiträgen, in denen das Team portraitiert wurde.

Um eigene Erfahrungen im Bereich der Wissenschaftskommunikation zu sammeln, starteten die Studenten noch weitere Initiativen: sie informierten beispielsweise interessierte Passanten über den iGEM-Wettbewerb und das Ziel der synthetischen Biologie im Rahmen einer Umfrage in der Heidelberg Altstadt (s. Abb. 3) und luden eine Schulklasse in ihr Labor ein, um ihr die Grundlagen der Gentechnologie zu erklären.

Dieses überdurchschnittliche Engagement wurde von den iGEM-Juroren mit dem „Human Practice“-Preis gekürt. In der Lau-



Abb. 4: Das erfolgreiche Team nach der Preisverleihung in Boston: 1. Reihe kniend v.l.n.r.: Roland Eils, Philipp Bayer, Stephen Kraemer, Daniela Richer, Maria Muench, Adjana Eils; 2. Reihe: Yin Cai, Pascal Kraemer, Kathrin Nußbaum, Andreas Kuehne, Marika Ziesack, Anna Stoeckl, Kolja Schleich; 3. & 4. Reihe: Dominik Niopek, Markus Stahlberg, Erik Sommer, Chenchen Zhu, Yara Reis, Maximilian Hoerner, Michaela Reichenzeller, Barbara DiVentura, David Kentner, Christian Moritz, Jens Keienburg. Auf dem Foto fehlen: Victor Sourjik, Hauke Busch, Jan Eufinger, Michael Flossdorf, Phillip Hundeshagen, Nikita Vladimirov

datio wurde die Öffentlichkeitsarbeit des Heidelberger Teams als vorbildlich für alle zukünftigen Projekte herausgehoben.

Absahnen beim Finale: Heidelberger Team erhält drei Preise und eine Goldmedaille

Anfang November 2008 war es dann soweit: beim „iGEM-Jamboree“, dem großen Finale am MIT in Boston, kamen alle teilnehmenden Teams zusammen, um ihre Projekte mittels Präsentation und Poster vorzustellen. Mit über 1000 Teilnehmern aus aller Welt, Studenten und ihren Mentoren, sicher eine einzigartige Veranstaltung.

Während der Preisverleihung stieg die Stimmung des ange-reisten Heidelberg Teams dann in ungeahnte Höhen: neben dem schon erwähnten „Human Practice“-Preis erhielt das Team den Preis für die beste Projektpräsentation sowie für das beste wissenschaftliche Poster. Insbesondere die wissenschaftliche Leistung und deren Darstellung wurden hierbei hervorgehoben.

Zusätzlich bekamen die Heidelberger Studenten, als eines von lediglich 16 Teams, eine Goldmedaille für ihre wissenschaftliche Arbeit verliehen. Für diese Medaillen mussten die Teams bestimmte Aufgaben in verschiedenen Kategorien erfüllen, so wurden zum Beispiel die Generierung von neuen Genbausteinen sowie die Charakterisierung von bestehenden Bausteinen gewertet. Neben dem Heidelberger Team konnten zum Beispiel die Teams aus Harvard, aus dem Imperial College London und aus dem California Institute of Technology (Caltech) und auch das Freiburger Team Goldmedaillen nach Hause tragen.

Sämtliche Ergebnisse des Teams, sowie eine Übersicht über die zahlreichen Sponsoren, ohne deren Unterstützung die Teilnahme nicht möglich gewesen wäre, sind unter <http://2008.igem.org/Team:Heidelberg> dargestellt.

Wissenschaftlerportrait: Dr. Dirk Repsilber

Die Milch macht's – Hightech für die Landwirtschaft

Dirk Repsilber ist dabei die Nachkommenschaftsprüfung zu revolutionieren: Gentests sollen künftig Auskunft geben, wie wertvoll die Milch einer Kuh ist.

Edda Grabar

Landwirtschaft. Das hört sich weniger wissenschaftlich an als Straßenverkehr – dem man ja doch eine infrastrukturelle und technische Entwicklung unterstellt. „Doch die Landwirtschaft – gehört zu den ältesten Wissenschaften der Menschheit und ist vielleicht sogar anspruchsvoller als die Entwicklung neuer Fahrzeuge“, sagt Dirk Repsilber und damit einer, der vor wenigen Jahren selbst nicht angenommen hätte, dass zu seinem Forschungsgebiet einst Kühe und deren Milchleistung zählen könnten.

Denn Dirk Repsilber ist Bioinformatiker. Also, ein Mensch, der die Natur oder vielmehr biologische Systeme als mathematische Modelle darstellt, um aus ihnen zu lernen. Etwa, um Krankheitserreger besser bekämpfen zu können. Anstatt, wie bislang üblich, zu beobachten welche Wirkung verschiedene Substanzen auf die Keime haben und schließlich herauszufinden, wie diese Substanzen arbeiten, simulieren Bioinformatiker am Computer wie Mikroben aufgebaut sind, welche Stoffwechselwege sie nutzen



Dr. Dirk Repsilber

und wo man sie am besten stören könnte. Systembiologie nennt sich dieses Prinzip heute – und es bedeutet, dass man versucht, die Abläufe innerhalb einer Zelle oder eines Stoffwechselweges besser zu verstehen, indem man sie modelliert.

Heute weiß Dirk Repsilber, dass sein Können für Tierzuchtforschung wenigstens genauso wichtig ist – und er schätzt sich glücklich darüber. Seit etwas mehr als einem Jahr leitet er ein Projekt, das Wissenschaftler aus

verschiedensten Richtungen, Landwirtschaftsgenossenschaften sowie Bauern einschließt und – wenn es erfolgreich abgeschlossen wird – die Milchkuhzucht nachhaltig verändern könnte. „Das faszinierende an der Bioinformatik ist, dass man fachübergreifend arbeiten kann“, sagt er.

Die Landwirtschaft im Visier

BovIBI, sprich „Bovine Integrative Bioinformatics“, wurde vom Netzwerk FUGATO – Funktionelle Genomanalyse im tierischen Organismus – des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) ausgeschrieben. Denn Erbgutanalysen können für die Züchtung von Nutztieren von erheblicher Bedeutung sein. Und so soll Dirk Repsilber anhand genetischer Marker, Stoff-

wechselproben und komplexer statistischer Modelle ein Vorhersagewerkzeug für die Milchqualität erstellen und, wenn möglich, die genetischen Marker aufzeigen, mit denen sich die Zucht auf bestimmte wünschenswerte Eigenschaften der Milch noch weiter verbessern lässt.

Klar, dass diese Aufgabe nicht in einer Großstadt zu finden ist. Das Forschungsinstitut für die Biologie landwirtschaftlicher Nutztiere (FBN) steht in Dummerstorf, einer gerade einmal 2675 Einwohner zählende und knapp 15 Kilometer südlich von Rostock gelegene Gemeinde, die man an diesem sonnigen Herbsttag nicht anders als idyllisch bezeichnen kann. Auch das Institut passt sich nahtlos seiner Umgebung an. Umzäunte Kuh- und Schafställe gehören ebenso dazu, wie eine Pferde- und Schweinezucht. Doch der ländliche Eindruck trügt: Hinter der Fassade bilden Bioinformatik, Langzeit-gezüchtete Mauslinien und hochmoderne biotechnologische Verfahren die Grundlagen innovativer neuartiger Züchtungsstrategien.

Denn schon heute ist Milch nicht einfach mehr nur Milch. Es gibt frische Milch, haltbare Milch, fettarme Milch, Laktose-freie Milch, Milchrahm und Milchprodukte – wie Joghurt, Quark, Käse wiederum in frischen, haltbaren und fettarmen Varianten. So unterschiedlich die Produktpalette der Kühlregale ist, so verschieden müssen auch die Eigenschaften der Milch, respektive der dazugehörigen Kuh, sein, die sie erzeugt. „Ein ganz einfaches Beispiel: Milch, die für die Käseherstellung gedacht ist, braucht einen höheren Eiweißanteil, als die als Trink-Milch verkaufte Milch“, erklärt Repsilber.

Was die Milch macht

So ist es auch ein Ziel der Dummerstorfer Forscher, herauszufinden, welche Erbanlagen für eine gute Milchleistung und welche für die gute Fleischentwicklung zuständig sind. Um der Milch auf die Spur zu kommen, wenden sie gleich zwei Strategien an. Die reinen Züchtungsforscher suchen im Erbgut der Kühe nach den zuständigen Genen. „Ein äußerst zeitaufwändiger Prozess“, sagt Dirk Repsilber. Davon weiß jeder Landwirt zu berichten. Wenigstens drei Generationen benötigt es, damit sich eine bestimmte Eigenschaft bei Schaf, Rind oder Schwein durchsetzt.

Um an die Gene heranzukommen, paaren die Forscher die „schwarz-bunt“ gefleckten Milchkühe mit den eher rötlich-braunen Mastbullen. Heraus kommt eine in jeder Hinsicht gemischte Generation. Die Tiere sehen zwar noch immer rötlich-braun aus, ihr Fell ist jedoch ein wenig gescheckt. So wie sich ihr äußerlicher Eindruck mixt, sieht es auch in ihrem Erbgut aus. Es hat ein paar

der „Milchanlagen“ der Mutter und ein paar „Fleischgene“ des Vaters. Um aber herauszufinden, welche Bereiche tatsächlich für diese Eigenschaften verantwortlich sind, muss man den Nachwuchs ein weiteres Mal untereinander paaren. Dann erst splitten sich die Eigenschaften wieder auf und die Forscher können nun genauer nachvollziehen, welche der Erbgutanteile der Großeltern nun für die gute Milch oder das Fleisch verantwortlich sind.

Doch für solche Untersuchungen geht gut und gerne ein halbes Jahrzehnt ins Land. „Der Zeitraum macht die Tiere in den hiesigen Stallanlagen auch so wertvoll“, sagt Repsilber. Nur ein ausgesuchter Kreis von Wissenschaftlern und Pflegern darf sie betreten.

Alle in einem Boot

Und dann steht da noch die zweite Strategie, die von der ersten abhängig ist, sie vielleicht sogar eines Tages beschleunigen könnte und zu der die Arbeit von Dirk Repsilber mit beitragen soll. Er soll die Milch genauer untersuchen: Soll nach genetischen Unterschieden, den Single Nucleotide Polymorphismen (SNP), bei über 1300 Kühen suchen und schließlich sagen können, welche davon einen Einfluss auf die Milchqualität haben – und das alles mithilfe von Mathematik, Informatik und Biologie – und den Bauern aus Mecklenburg-Vorpommern.

Denn: Die Proben von den 1300 Kühen erhält Repsilber von den Landwirten der Umgebung, die ihre Milch beim Landeskontrollverband (LKV) für Leistungs- und Qualitätsprüfung Mecklenburg-Vorpommern in Güstrow sammeln und testen lassen. Milchleistungsprüfung heißt das im Fachjargon. Untersucht werden Parameter wie der Fett- und Proteingehalt, der Milchzucker, der möglichst konstant sein sollte, aber auch die Zellzahl weißer Blutkörperchen, die auf Infektionen am Euter schließen lassen. Der Säuregehalt gibt Auskunft über den gesunden Stoffwechsel der Kuh.

„In unserer Nachwuchsgruppe BovIBI werden jedoch noch 200 weitere Stoffe untersucht“, sagt Repsilber. Dabei handelt es sich um die zentralen Umsatzprodukte. Denn Dirk Repsilber wählte im Gegensatz zu vielen anderen Untersuchungen einen Drei-Stufen-Ansatz. Schon einige Wissenschaftler, so sagt er, hätten versucht einen Zusammenhang zwischen SNPs und Milch herzustellen. Das aber ist äußerst schwierig und die Aussagekraft darf mitunter bezweifelt werden. „Milch lässt sich ja nicht auf einige wenige Gene reduzieren, wie etwa Erbkrankheiten“, sagt der Bioinformatiker. Die Eigenschaften liegen im Erbgut auf den verschiedensten Abschnitten verteilt. Zudem zeigte sich in den letzten zehn Jahren, dass die Arbeit mit der Entschlüsselung von Erbgut erst anfängt und Fragen aufwirft, deren Antworten letztlich in der Struktur des regulatorischen Wirrwarrs, den Netzwerken der Gene wie auch des Stoffwechsels, dem so genannten Metabolom, liegt. Am Ende, hofft Repsilber, mithilfe von statistischen Gewichtungen verschiedene SNPs gewissen Stoffwechselwegen zuordnen und diese wiederum mit den Eigenschaften der Milch in Verbindung bringen zu können. „Künftig könnte es so möglich sein, dass bereits ein Gentest eines Embryos über dessen Qualität als Milchkuh oder als Zuchtbulle für Milchkuhe Auskunft gibt“, sagt Repsilber begei-

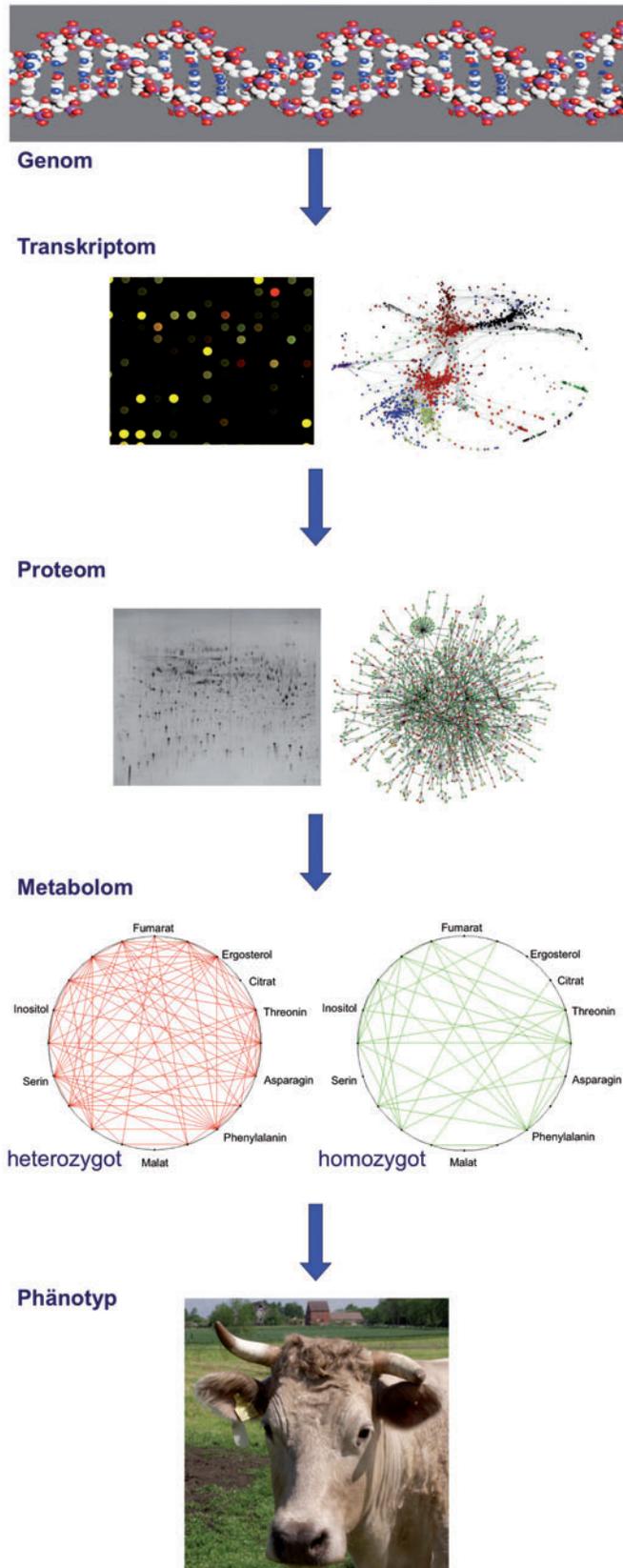
stert. Ein Verfahren, die sogenannte „genomische Selektion“, von dem man sich erhofft, dass die langwierigen Zuchtversuche erheblich erleichtert und verkürzt werden könnten.

Das, was sich so einfach erklären lässt, erfordert allerdings erhebliches Know-How. So arbeitet Repsilber auch mit einem Institut zusammen, das man auf den ersten Blick so gar nicht mit Tierzucht in Verbindung bringen würde. Es ist das Max-Planck-Institut für molekulare Pflanzenphysiologie in Potsdam-Golm. Dort forschte er, bevor er sich entschloss nach Dummerstorf zu wechseln. „Die Potsdamer haben eine hervorragende, jahrelang bewährte Plattform, um den gesamten Stoffwechsel mit seinen Schlüsselprodukten, dem genannten Metabolom, unter ausgesuchten Bedingungen zu analysieren“, sagt Repsilber. Eine seiner Diplomandinnen baute ein Werkzeug, mit dem es Medizinern künftig möglich sein könnte, das Risiko eines zweiten Herzinfarkts anhand eines Blut-Metaboliten-Tests abzulesen. „Das wäre eine Sensation“, so Repsilber und fügt prosaisch hinzu: „Und demnächst können sie auch die Qualität der Milch bestimmen.“

Dass so unterschiedlich orientierte Institute sich zu gemeinsamen Forschungsprojekten treffen, zeichnet auch ein Bild von dem Forscher Repsilber, der selbst in ganz unterschiedlichen Bereichen gearbeitet hat und von sich sagt, dass es sein Beruf sei, zwischen den Stühlen zu sitzen. Von sich selbst glaubt er, er sei wohl sicher nicht der Durchschnittswissenschaftler im Dummerstorfer Institut. Schließlich hatte sich der Düsseldorfer bislang neben Botanik und Medizinischer Statistik mit krankmachenden Mikroben beschäftigt.

Doch schon während des Studiums an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf setzte Repsilber eigene Akzente: Im Gegensatz zu den meisten seiner Kommilitonen verabscheute er Mathe und Physik keinesfalls. Im Gegenteil: Er legte





Phänotypische Merkmale der Kuh entstehen durch molekulare Prozesse der Genexpression (Abbildung: Dirk Repsilber).

sogar seine Abschlussprüfungen in Biophysik und Mathematik ab. Mit dieser Begabung für theoretische Berechnungen zog es ihn nach Hamburg. Er promovierte über die genetischen Variationen von Waldbäumen und konnte schon damals zeigen, dass ein Enzym der Pflanzen nicht etwa nur durch Veränderungen an dem Gen, sondern durch ein genetisches Netzwerk reguliert wird. „Die Versuchsobjekte waren noch wertvoller als es die Tiere hier sind“, erinnert er sich belustigt: Sie wurden bereits vor seiner Geburt 1971 gepflanzt.

Der entscheidende Schritt zu seiner Karriere gelang dem Zahlenjongleur jedoch in Schweden. Von 2000 bis 2002 arbeitete er am Institute for Molecular Evolution an der Universität Uppsala über regulatorische Gen-Netzwerke. „Ich war damals schon von dem Vorhaben der Systembiologie, Netzwerke zu verstehen, begeistert“, erinnert er sich. Auf einer Veranstaltung kam er mit einem russischen Experten ins Gespräch und fragte ihn, wie er es denn wohl am besten anstellen könnte, diesen Bereich zu erobern. Er antwortete: „Machen Sie es einfach. Fangen Sie morgen mit Ihrer Arbeit damit an“ und ließ den jungen Wissenschaftler reichlich verdutzt zurück. „Aber die Worte haben gewirkt und ich habe tatsächlich angefangen mit dem Fachbereichen für Biometrie und Informatik zusammen zu arbeiten“, erzählt Repsilber. Mit Erfolg, wie es scheint.

Er selbst sagt heute, dass er es mit dem Forschungsinstitut für die Biologie von Nutztieren wirklich gut getroffen habe. Neben dem FUGATO-Projekt kann er durchaus noch an seinen ehemaligen Forschungsprojekten arbeiten. So entwickelt er mit dem weltweit angesehenen Tuberkulose-Experten und Direktor des MPI für Infektionsbiologie, Stefan Kaufmann, eine Methode, mit der man Verschiebungen während des Ablesens von Genen messen kann. „So eine Verschiebung kann entweder damit zu tun haben, dass Gene tatsächlich nicht mehr benötigt werden, es kann aber auch einfach mit einer Veränderung der Zellzahl zusammenhängen – erhöht sich die Zellzahl, erhöht sich auch die insgesamt gemessene Genexpression, ohne dass sich etwas innerhalb der einzelnen Zelle ändern muss“, erklärt Repsilber. Derzeit entwickelt er mit seinen Kollegen an einem Algorithmus, der diese Veränderungen herausfiltern und korrigieren kann. Als kleine Erfolgsgeschichte bezeichnet er auch sein so genanntes Heterosis-Projekt. Gemeinsam mit dem MPI in Potsdam und der University of Life Sciences in Norwegen konnten sie systembiologische Eigenschaften der Regulationsnetzwerke für die Labormaus der Botaniker, den Ackerschmalwand *Arabidopsis*, entschlüsseln. Schließlich fördert der Nachwuchsgruppenleiter den Nachwuchs auch zusätzlich noch ehrenamtlich: In der Deutschen Biometrischen Gesellschaft (Link: www.dkfz-heidelberg.de/biostatistics/ibs/AG-Nachwuchs/) wirkt er als Sprecher der Arbeitsgruppe „Nachwuchsförderung“.

Auch in anderer Hinsicht hat es Dirk Repsilber gut getroffen: Ein eigenes Büro, eingerichtet mit modernen Holzmöbeln – und Besprechungstisch! -, warmes Licht, das durch das Fenster flutet, haben die üblichen grauen und neonbeleuchteten drei- bis vier-Mann-Universitätsarbeitszimmer ersetzt. Direkt vor der Tür weiden Schafe und Kühe. Kraniche und Gänse treten gerade ihren Weg in den warmen Süden an. „In dieser Atmosphäre lässt es sich wirklich gut arbeiten“. Privat allerdings ist er in Rostock zu Hause. Dort, so meint er, gäbe es dann doch mehr Möglichkeiten als in Dummerstorf.

Treffen

Vom Newcomer zur etablierten Disziplin der Lebenswissenschaften

Die International Conference on Systems Biology 2008 in Göteborg zieht zum ersten Mal mehr als 1000 Teilnehmer an – Deutschland ist Ausrichter für 2011.

Jan Eufinger

Die International Conference on Systems Biology (ICSB), die in diesem Jahr vom 22. bis 28. August in Göteborg stattfand, entwickelt sich immer mehr zur wichtigsten Konferenz im Bereich der aufstrebenden Disziplin der Systembiologie. Die Konferenz, die auf europäischem Boden zuletzt 2004 in Heidelberg stattfand, zog in diesem Jahr über 1000 Teilnehmer nach Göteborg, wo es dem Team um Prof. Stefan Hohmann von der Universität Göteborg gelang, eine stimulierende und reibungslos ablaufende Konferenz zu organisieren.

Im Laufe der fünftägigen Konferenz wurden vielfältige Beiträge zu aktuellen Ergebnissen präsentiert, bei denen die Verwendung von mathematischen Modellen zur Erfassung von biologischen Prozessen das zentrale Leitmotiv darstellte.

Die Anwendung von Modellierungsmethoden aus der Mathematik und Physik auf biologische Fragestellungen hat sich in den letzten Jahren immer mehr durchgesetzt. Diskutiert wurden Themen aus dem gesamten Bereich der Lebenswissenschaften, von Fragestellungen aus der Molekular- und Zellbiologie sowie den Pflanzenwissenschaften ebenso wie Ansätze mit verschiedenen Modellorganismen bis hin zu den globalen Problemen, die Krankheiten wie

Krebs oder Parkinson verursachen und wie eine „personalisierte Medizin“ zur Linderung beitragen kann.

Ein Schwerpunkt der Konferenz war die Frage nach der Bedeutung der computergestützten Modellierung bei der Entwicklung von neuen Therapiemöglichkeiten zur Bekämpfung von Krankheiten, was beispielsweise in der Rede von Leroy Hood vom Systembiologieinstitut in Seattle gut zum Ausdruck kam. Dieses Potential wurde auch von den zahlreich anwesenden Vertretern aus der pharmazeutischen Industrie betont und in spezifischen Sessions eingehender diskutiert.

Einen weiteren Schwerpunkt stellten mikrobielle Systeme wie Hefen und Bakterien dar, bei denen die bereits in großem Umfang vorliegenden molekularen und biochemischen Daten eine exzellente Grundlage für die Generierung von umfassenden computergestützten Modellen von biologischen Systemen bildet.

Neben rein wissenschaftlichen Themen wurden im Rahmen von speziellen Sitzungen auch Themen wie notwendige Veränderungen bei der interdisziplinären Ausbildung, neuartige, internationale Fördermöglichkeiten und Anforderungen der Industrie an Systembiologie diskutiert. Ein häufig angesprochener Punkt war hier, dass für den Erfolg der Systembiologie ein Paradigmenwechsel hin zu großangelegten Kooperationsprojekten mit starker Standardisierung und enger interdisziplinärer Kooperation nötig ist, um sich dem ultimativen Ziel der Systembiologie, nämlich dem umfassenden Verständnis der Funktionsweise von biologischen Systemen, annähern zu können.

Im Verlauf der Konferenz entschied die „International Society for Systems Biology (ISSB)“, der Ausrichter der ICSB, auch, dass nach den Konferenzen in Stanford, USA 2009 und Edinburgh, Schottland im Jahre 2010, die Konferenz im Sommer 2011 in Heidelberg und Mannheim stattfinden wird. Die Konferenz, gemeinsam ausgerichtet von der Universität Heidelberg, dem Deutschen Krebsforschungszentrum und dem EMBL, wird den deutschen Systembiologieinitiativen eine großartige Plattform für die Darstellung der erreichten Ziele im internationalen Vergleich bieten.



Unter Leitung von Prof. Dr. Stefan Hohmann (im Foto links) von der Universität Göteborg gelang es dem Organisationsteam der ICSB 2008 eine großartige Konferenz auf die Beine zu stellen. Die über tausend Teilnehmer waren dabei in den großzügigen Räumlichkeiten des Göteborg Convention Centers hervorragend untergebracht. (Fotos: Bogdan Tokovenko)

Pflanzenforscher an der Schwarzmeerküste

Das 7. Plant GEM in Albena, Bulgarien

Bereits zum siebten Mal fand Ende September 2008 das Plant GEM statt. Diesjähriges Gastgeberland war Bulgarien. Im Ferienort Albena tagten Ende September fast 200 europäische Wissenschaftler und tauschten sich über die moderne Pflanzengenomforschung aus. Die Satellitentreffen von Tritigen und der Black Sea Biotechnology Association rundeten das Programm ab.

Matthias Arlt

„Pflanzengenomforschung ist große Wissenschaft und Plant GEM ist ein führendes Treffen in der Pflanzengenomforschung.“ Mit diesen Worten begrüßte Valeri Tsvetanov, der bulgarische Minister für Landwirtschaft und Ernährung, die Teilnehmer des 7. Plant GEMs in Albena. Tsvetanov war zur Eröffnung der Konferenz aus Sofia angereist um das Plant Genomics European Meeting zu eröffnen. In seiner Rede hob er hervor, wie wichtig die Pflanzengenomforschung für Europa im Allgemeinen aber auch für Bulgarien im Besonderen sei. So sei auch die Ausrichtung des 7. Plant GEMs ein besonders wichtiger Aspekt für Bulgarien. Auch der lokale Organisator Atanas Atanassov (ABI) begrüßte die Teilnehmer des Meetings. Ein Großteil der bulgarischen Wirtschaft sei im Agrarsektor angesiedelt. So komme der Landwirtschaft – und damit auch der Pflanzengenomforschung – eine hohe Bedeutung zu. Mit der Gründung des AgroBioInstitutes (ABI) in Sofia habe das Land eine wichtige Investition für die bulgarische Agrarwirtschaft getätigt. Dass nun die führenden europäischen Pflanzen-genomforscher zu Gast in Bulgarien sind, sei eine besondere Ehre für die Gastgeber der Konferenz.



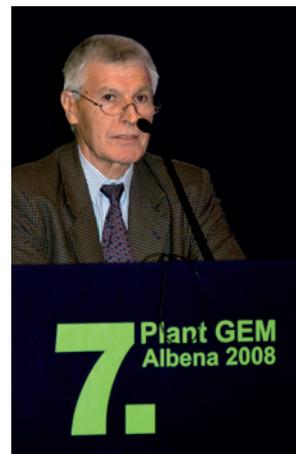
Das Hotel Flamingo im Küstenort Albena nahe der Stadt Varna in Bulgarien war Veranstaltungsort des 7. Plant GEM (Foto: Matthias Arlt)

Wissenschaftler aus ganz Europa aber auch aus weiter entfernten Ländern, wie Japan und den USA, tagten in den folgenden vier Tagen im Hotel Flamingo in dem bulgarischen Küstenort Albena. Zu Beginn der Sitzung zeigte Lothar Willmitzer (MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie) auf, wie sich das Verständnis des Systems Pflanze zurzeit ändert. Die ehemals lineare Vorstellung der Abläufe im Organismus Pflanze ändere sich mehr und mehr zu einem komplexen Bild. Einzelne Gene sind nicht Teil einer Kette, sondern Knotenpunkte eines stark verzweigten Netzwerks. Die von ihm gezeigten Darstellungen solcher Netzwerke konnte man in vie-

len der nachfolgenden Vorträge in abgewandelter Form wiedererkennen. Die moderne Pflanzengenomforschung ist ein wandelbares und hochkomplexes Gebilde. Sie lässt sich nicht auf die Sequenzierung von Pflanzengenomen beschränken, sondern entwickelt sich hin zur wichtigen Grundlage für das Verständnis des gesamten Systems Pflanze. Dies zeigte sich auch in den diversen bioinformatischen Ansätzen der vorgestellten Projekte, die zum festen Bestandteil und wichtigem Instrument der Genomforschung geworden sind.

Ein Beispiel für sehr komplexe Prozesse zeigte der Eröffnungsvortrag von Patrick Schnable (Iowa State University). Für das Verständnis von Heterosis benötige man moderne Werkzeuge um dieses hochkomplexe Phänomen zu entschlüsseln. Alfredo Aguilar von der Europäischen Kommission betonte überdies, wie wichtig transnationale europäische Kooperationen seien. Das FP 7 biete hierfür hervorragende Möglichkeiten für die Pflanzengenomforschung. Dass diese Kooperationen sehr gut funktionieren, wurde in diversen Vorträgen deutlich. Viele europäische Wissenschaftler arbeiteten bereits eng zusammen und ergänzen sich mit ihren speziellen Expertisen.

Im Umfeld der Konferenz fanden zusätzliche Satelliten-Treffen statt. Wie bereits im Jahr zuvor auf Teneriffa veranstalteten die Getreideforscher von Tritigen (COST Action FA0604) im Vorfeld der Konferenz ihren zweiten Workshop. An drei Tagen dreht



Atanas Atanassov vom AgroBioInstitute (ABI) begrüßte als verantwortlicher Organisator die Teilnehmer des 7. Plant GEM in Albena, Bulgarien (Foto: Matthias Arlt)

te sich alles um die Genomforschung für die Verbesserung essentieller europäischer Getreidesorten. Etwas lokaler ging es auf einer von der Black Sea Biotechnology Association ausgerichteten Biotechnologie Konferenz zu. Hier diskutierten Wissenschaftler aus den Anrainerstaaten des Schwarzen Meeres über Wissenschaft und Fortschritt in der Region.

In seinem Abschlussvortrag hob Richard Visser (Centre for BioSystems Genomics) hervor, welche große Rolle die Pflanzengenomforschung in Zukunft spielen werde. Es gebe viele Aufgaben, die erst durch moderne Methoden angegangen werden könnten. Wie sich dieser Wissenschaftszweig entwickelt wird vielleicht bereits auf dem nächsten Plant GEM deutlich. Der mit Spannung erwartete Tagungsort für die nächste Konferenz wurde von der verantwortlichen Organisatorin Margarida Oliveira (ITQB) vorgestellt: Das 8. Plant GEM wird vom 07.-10. Oktober 2009 in Lissabon (Portugal) stattfinden. Oliveira betonte die Bedeutsamkeit des Meetings in Europa. Es werde im nächsten Jahr wieder ein spannendes und interessantes Plant GEM werden, der einen hervorragenden Einblick in die moderne europäische Pflanzengenomforschung bieten werde. Zum Abschluss wurde dem bulgarischen Organisationskomitee um Atanas Atanassov (ABI) für die hervorragende Organisation des Meetings gedankt. Sie haben alles dafür getan, dass das 7. Plant GEM zu einem vollen Erfolg wurde.

Eppis, Jobs und Wissenschaft

Die Biotechnica 2008 in Hannover

Im Oktober fand in Hannover die Biotechnica statt. Neben den Herstellern von Laborgeräten und Verbrauchsmaterialien präsentierten sich auch zahlreiche Forschungsinstitutionen und Regionen. Das BMBF bot mit dem Projektforum und einem großen Gemeinschaftsstand Wissenschaft zum Anfassen. Das Programm Biotech4You und das BIOTechnikum boten Schülergruppen Einblicke in die faszinierende Welt der Biotechnologie.

Matthias Arlt

Erstmals im jährlichen Turnus fand die Biotechnica dieses Jahr vom 07. bis 09. Oktober 2008 in Hannover statt. Weit über 500 Aussteller präsentierten in der Messehalle 9 Produkte, Entwicklungen und Ergebnisse aus den Bereichen Gesundheit, Lebensmittel Chemie und Umwelt. Namhafte Laborgerätehersteller waren ebenso vertreten wie Servicepartner, Kompetenznetzwerke und Forschungsinstitutionen. Etwa 11.000 Besucher aus fast 40 Ländern kamen nach Hannover um sich über die aktuellen Trends in der Biotechnologie zu informieren und Kontakte zu knüpfen.

Neben den Herstellern und Anbietern von Laborbedarf waren auch zahlreiche andere Aussteller vertreten. Das wissenschaftliche Karriereportal „jobvector“ etwa erlaubte den Besuchern, sich gleich vor Ort über Berufswege in der Biotechnologiebranche zu informieren und erste Kontakte zu potentiellen Arbeitgebern zu knüpfen. Besonders hilfreich für die Jobsuche war der „jobvector career day“ am 09. Oktober. Interessenten konnten hier direkt mit Personalverantwortlichen ins Gespräch kommen oder sich in Vorträgen theoretisch auf eine anstehende Bewerbung vorbereiten. Wer bereits eine Bewerbungsmappe mitbrachte, konnte diese kritisch und kostenfrei überprüfen lassen.

Zentraler Treffpunkt BMBF

Kaum zu übersehen war der Stand des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF). Wie im Jahr zuvor bildete hier das Pro-

jektforum den Mittelpunkt. In dieser „Arena“ konnten die Besucher die Wissenschaftler aus den BMBF-Projekten hautnah erleben und sich über die vom Ministerium geförderte Forschung aus erster Hand informieren. Über die drei Tage fanden so Vortragsreihen zu den verschiedensten Themengebieten statt. Dies reichte von der Nanotechnologie über die ... bis hin zur angewandten Pflanzengenomforschung. In Kurzvorträgen und auf Postern stellten die Wissenschaftler ihre Fachgebiete vor und standen den Besuchern für Fragen zur Verfügung.

Weiterhin präsentierten sich neben dem Ministerium und den Projektträgern auch diverse BMBF-geförderte Forschungsnetzwerke und Start-Ups. So waren auch die an der GENOMXPRESS-Redaktion beteiligten Netzwerke GABI, GenoMik und RiNA auf der Messe vertreten. Die Netzwerke präsentierten nicht nur ihre Programme, der interessierte Besucher konnte auch gleich vor Ort ein kostenloses Abonnement des GenomXPress abschließen. Am Stand der Pflanzengenomforscher konnten sich die Besucher außerdem über die Fortschritte in der modernen Pflanzenzucht informieren. Unter dem Motto „Die Erfolgsgeschichte Raps geht weiter“ (der GenomXPress berichtete in Ausgabe 2.08) erfuhr der Besucher, wie wertvolles Rapsprotein in Zukunft für die menschliche und tierische Ernährung verfügbar gemacht werden könnte. Die wertvolle Rapsaat, das proteinhaltige Schrot und das Öl konnten die Gäste direkt am Stand bestaunen.



Die Programme GABI und GenoMik beteiligten sich am Gemeinschaftsstand des BMBF und informierten die Besucher über aktuelle Entwicklungen der pflanzlichen und mikrobiellen Genomforschung. Viele Besucher nahmen die Chance wahr und abonnierten den GenomXPress. Im BMBF-Projektforum konnten sich die Besucher über die vom Ministerium geförderte Forschung aus erster Hand informieren. Mit Vorträgen und Postern präsentierten die Wissenschaftler ihre Ergebnisse (Fotos: Matthias Arlt).



BioTech4U war das Rahmenprogramm der Biotechnica, das speziell auf Schülergruppen abgestimmt war. Unter dem Motto „Anfassen, Ausprobieren, Diskutieren“ lernen die Schüler die Biotechnologie kennen. Im interaktiven BIO Technikum konnten die Besucher der Messe Biotechnologie erfahren. Die präsentierten Exponate und interaktiven Erklärungen vermittelten spielerisch komplexes molekularbiologisches Wissen (Fotos: Matthias Arlt).

Dem Nachwuchs eine Halle

Die Halle 8 war in diesem Jahr erstmals der „BioTech4U“ vorbehalten. Mit der Devise „Anfassen, Ausprobieren, Diskutieren – Biotechnologie hautnah erleben“ bot das Schülerprogramm einen umfassenden Einblick in die Biotechnologie von heute. Mit dem Programm konnten sich auch die jüngsten Messebesucher ein umfassendes Bild der modernen Biotechnologie machen – sei es die Medikamentenentwicklung, die Produktion von Waschmitteln, die Züchtung neuer Pflanzen oder die Aufklärung von Kriminalfällen. Junge Forscher von deutschen Hochschulen standen den Schülern der Sekundarstufe II zur Verfügung und plauderten aus dem Nähkästchen. Die Schülergruppen wurden über die Messe geführt und konnten so direkten Kontakt zu den Ausstellern aufnehmen. Einen der Höhepunkte der Tour stellte der Besuch im BIO Technikum dar. Der große LKW, der vom BMBF finanziert wird und auf der Biotechnica Premiere feierte, bot den Besuchern in zahlreichen Exponaten Biotechnologie zum Anfassen. Über interaktive Bildschirme wurden die Kernthemen umfassend und gut verständlich vermittelt. Im ersten Stockwerk konnten sich die Interessierten Filme ansehen und auf diese Weise zum Beispiel erfahren, warum Gentechnik gegen Tomatenallergie helfen kann. Das BIO Technikum ist nun in ganz Deutschland unterwegs. Die genauen Daten sowie allgemeine Informationen zur biotechnologischen Erlebniswelt finden sich auf der Webseite der Initiative (<http://www.biotechnikum.eu>).

BIOTECHNICA-Studienpreis 2008

Der Verband Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin in Deutschland e.V. (VBIO) hatte im Vorfeld der Messe den BIOTECHNICA-Studienpreis 2008 für herausragende und anwendungsorientierte wissenschaftliche Leistung im Rahmen einer Diplomarbeit ausgeschrieben. Diese Auszeichnung, von der Firma Roche mit 5.000,- € Preisgeld ausgestattet, wurde am 07. Oktober auf der Biotechnica an die drei Gewinner verliehen. Der GenomXPress berichtet in dieser Ausgabe auf der Seite 38 ausführlich über die Sieger und ihre Forschung.

Konferenzen und Workshops

Neben der Ausstellung rundete ein paralleles Konferenzprogramm das Veranstaltungsportfolio der Biotechnica ab. So fand der Biotechnologie-Leitkongress "European BioPerspectives" gleichzeitig im Convention Center der Hannover Messe statt. Dieser wurde von der DECHEMA (Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie) gemeinsam mit 21 Fachgesellschaften erstmals parallel zur BIOTECHNICA ausgerichtet. Das neue Forum "Science to Market", das von der European Association of Pharma Biotechnology (EAPB) organisiert wurde, bot zudem einen separaten Treffpunkt für die Pharmazeutische Biotechnologie. Experten aus aller Welt beleuchteten die diversen Aspekte der modernen Biotechnologie. Sie schufen damit eine Kommunikationsplattform für Spezialisten aus Wissenschaft, Industrie und Politik. Das Themenspektrum reichte von Stammzellen- und Gentechnikforschung über regenerative Medizin bis hin zu der Bedeutung von Rohstoffen als Innovationstreiber für alternative Energieerzeugung.

Es geht weiter

Die Entscheidung, die Biotechnica im jährlichen Turnus zu veranstalten, sei positiv aufgenommen worden, so die Veranstalter. Das Konzept habe sich bewährt und die Messe sei mit über 500 Ausstellern und etwa 11.000 Besuchern ein voller Erfolg gewesen. Man werde daher am jährlichen Turnus festhalten, so die Organisatoren weiter. Die nächste Biotechnica ist bereits geplant und wird vom 06. bis 08. Oktober 2009 wie bisher auf der Hannover Messe stattfinden. Wem die Wartezeit zur nächsten Messe in Hannover zu lang ist, dem bleiben noch die internationalen „Ableger“ der Messe. Die nächste „Biotechnica America“ wird vom 17. bis 19. März 2009 zusammen mit der INTERPHEX 2009 in New York (USA) stattfinden. Weiter im Osten lockt die „Biotech China“ vom 01. bis 03. Juni 2009 die Besucher und Aussteller in die chinesische Metropole Shanghai. Nähere Informationen zu den Messen werden auf den Webseiten der Biotechnica (www.biotechnica.de) bekannt gegeben.

Veranstaltungen auf einen Blick

2009

10.01. – 14.01. 2009

XVII. International Plant and Animal Genome Conference (PAG)

San Diego, USA

www.intl-pag.org

03.03. – 05.03. 2009

9. GABI Status Seminar

Potsdam, Deutschland

www.gabi.de

08.03. – 11.03. 2009

VAAM Jahrestagung

Bochum, Deutschland

www.vaam.de

17.03. – 19.03. 2009

Biotechnica America 2009 und INTERPHEX 2009

New York, USA

www.interphex.com

23.03. – 25.03. 2009

BioSysBio Conference 2009: Synthetic Biology, Systems Biology and Bioinformatics

Cambridge, England

<http://conferences.theiet.org/biosysbio/>

25.04. – 30.04. 2009

Keystone Symposia "The Biology of RNA Silencing"

Victoria, USA

www.kestonesymposia.org/Meetings/viewMeetings.cfm?MeetingID=1002

11.05. – 15.05. 2009

Achema 2009

Frankfurt, Deutschland

www.achema.de

12.05. – 15.05. 2009

German Symposium on Systems Biology

Heidelberg

www.sysbio2009.de

14.05. – 15.05. 2009

RNAi World Congress

Boston, MA, USA

www.selectbiosciences.com/conferences/RNAiWC2009/

26.05. – 31.05. 2009

RNA 2009 – Fourteenth Annual Meeting of the RNA Society

Wisconsin, USA

<http://rnasociety.org>

01.06. – 03.06. 2009

Biotech China 2009

Shanghai, China

www.biotech-china.com

10.06. – 15.06. 2009

Keystone Symposium 'MicroRNA und Krebs'

Keystone, Colorado

www.keystonesymposia.org

28.06. – 02.07. 2009

3rd FEMS Congress of European Microbiologists

Göteborg, Schweden

www.fems-microbiology.org

08.07. – 10.07. 2009

Plant ROS Meeting 2009

Helsinki, Finland

<http://pog2009.org/>

24.08. – 28.08. 2009

60th Annual Meeting of the European Association for Animal Production

Barcelona, Spain

www.eaap2009.com

30.08. – 4.09. 2009

International Conference on Systems Biology – ICSB 2009

Stanford, USA

www.icsb-2009.org/

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. – 10.10. 2009

8. Plant Genomics European Meeting (8. Plant GEM)

Lissabon, Portugal

www.plant-gem.org

25.10. – 30.10. 2009

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

St. Louis, Missouri, USA

www.ipmb2009.org/

2010

01. – 07.08. 2010

9th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production

Leipzig, Germany

www.wcgalp2010.org/

Aktuelles

Schwedischer Ehrendoktor für Pflanzenforscher

Prof. Dr. Mark Stitt von der Universität Umeå ausgezeichnet

Im Oktober diesen Jahres wurde in einer feierlichen Zeremonie Herrn Professor Dr. Mark Stitt, Direktor am Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie in Golm, der Ehrendoktor der renommierten Universität Umeå in Schweden verliehen. Professor Mark Stitt wurde mit dem Titel eines Ehrendoktors ausgezeichnet, da er in der Vergangenheit mit seinem Einsatz und seiner Fachkompetenz die Forschung am Umeå Wissenschaftszentrum für Pflanzen (UPSC) mit voran getrieben habe, so die Begründung der Universität. Weiterhin sei es absehbar, dass auch zukünftig seine wissenschaftliche Expertise von großer Wichtigkeit für die junge Generation von Pflanzenforschern am UPSC sei und seine Unterstützung entscheidend dazu beitragen werde, Umeå zu einem der weltweit führenden Zentren für Pflanzenforschung zu entwickeln.

Stitt, der seit mehreren Jahren dem wissenschaftlichen Beirat, der Fakultät für Wissenschaft und Technologie der Universität Umeå angehört, hat in den letzten 20 Jahren über 200 wissenschaftliche Artikel veröffentlicht, die mehr als 12.000 Mal zitiert wurden. Im Jahr 2002 hat er dafür vom Institut für wissenschaftliche Information (Institute for Scientific Information ISI) einen Preis erhalten, da er weltweit zu den meisten zitierten Wissenschaftlern gehört. Einer seiner wissenschaftlichen Schwerpunkte liegt auf der Erforschung von Anpassungsmechanismen von Pflanzen bei wechselnde Umweltbedingungen, wie z.B. Nährstoffunterversorgung, Temperaturänderungen oder veränderte CO₂-Konzentrationen. *Quelle: MPIMP, 20.10.2008*



Die schwedische Universität Umeå verlieh im Oktober die Ehrendoktorwürde an den Pflanzenforscher Prof. Dr. Mark Stitt (Foto: MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie).

Wärmeliebende Bakterien, Arsen im Reis und Creme gegen Parasiten

BIOTECHNICA-Studienpreis 2008 verliehen

Matthias Arlt

Der Verband Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin in Deutschland e.V. (VBIO) verlieh im Rahmen der Messe erstmals den BIOTECHNICA-Studienpreis. Durch die Firma Roche mit Preisgeldern in Höhe von insgesamt 5.000 Euro dotierte Preis wurde im Rahmen der Biotechnica am 07. Oktober 2008 an drei Jungwissenschaftler verliehen, deren Diplomarbeiten die Jury überzeugen konnten. Interdisziplinarität war dabei ebenso entscheidend, wie der wissenschaftliche Pioniergeist der Nachwuchsforscher.

Der mit 2.500,- Euro dotierte erste Preis ging an den Hamburger Mikrobiologen Ulrich Köhler. In seiner Diplomarbeit konnte er zeigen, dass auch an gemäßigten Standorten thermophile Mikroorganismen verbreitet sind und sich selektiv anreichern lassen. Köhler nutzte dafür Anreicherungs- und Kultivierungsstrategien, die er mit der Analyse von 16S rDNA verknüpfte. Die Ergebnisse seiner Arbeit eröffnen eine viel versprechende Quelle industriell nutzbarer Biokatalysatoren, ohne dass dafür wie bisher Proben an extremen Standorten gewonnen werden müssen. Der Ansatz, der Methoden der klassischen Mikrobiologie mit moderner Molekularbiologie verbindet, wurde von der Jury besonders hervorgehoben.

Der zweite Preis (1.500,- Euro) ging an die Geomikrobiologin



Die Preisträger des BIOTECHNICA-Studienpreises 2008. Der erste Preis ging an den Hamburger Mikrobiologen Ulrich Köhler (3.v.l.), der zweite und dritte Preis ging an die Geomikrobiologin Eva Maria Mühe (hier vertreten durch ihre Mutter; 2. v. r.) sowie an die Parasitologin Simone Häberlein (2.v.l.). Neben den Preisträgern stehen Dr. Andreas Strauß (Roche, l.) und Prof. Rudi Balling (r.) vom VBIO (Foto: VBIO e.V.).

Eva Maria Mühe von der Eberhard-Karls Universität Tübingen. In ihrer Diplomarbeit beschäftigte sich die Diplom-Biologin mit der Auswirkung verschiedener anorganischer Arsenverbindungen auf Reispflanzen. In dem interdisziplinären Projekt, das in Zusammenarbeit von Pflanzenphysiologen und Geomikrobiologen durchgeführt wurde, konnte sie zeigen, dass mineralbildende Bakterien in Arsen-verschmutzten Reisfeldern helfen können, die Aufnahme des giftigen Arsens und dadurch die massive Schädigung der Gesundheit der Menschen zu verringern.

Die Parasitologin Simone Häberlein erhielt den mit 1.000,- Euro dotierten dritten Preis des Biotechnica-Studienpreises 2008 für Ihre Diplomarbeit an der Universität Erlangen-Nürnberg. Sie identifizierte chemische Reize, die von den Wirten medizinisch relevanter Saugwürmer, wie etwa dem Erreger der in tropischen Ländern weit verbreiteten Bilharziose, abgegeben werden. Dies sei von enormer Wichtigkeit für das Verständnis des Invasionsverlaufs. Die Ergebnisse können einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung neuer Strategien der Bekämpfung liefern, wie Häberlein anhand zweier Schutzcremes gegen die Parasiten zeigen konnte. Die Jury lobte vor allem den umfassenden Ansatz der Arbeit sowie die gewissenhafte Diskussion der Ergebnisse.

„Die Preisträger haben hervorragende Arbeit geleistet und die Jury nicht nur durch die wissenschaftliche Qualität ihrer Abschlussarbeiten, sondern auch durch deren biotechnologisches Anwendungspotential überzeugt“ lobte Prof. Rudi Balling (VBIO) die jungen Wissenschaftler seiner Laudatio. Der Preis solle einen Beitrag leisten, die weitere wissenschaftliche Karriere der Nachwuchswissenschaftler zu fördern, so Balling weiter. Die vielversprechende Leistung junger Forscher müsse viel stärker gewürdigt werden, fügte Dr. Andreas Strauß von Roche hinzu. Die deutsche Wirtschaft sei auf dieses enorme Innovationspotential angewiesen.

Genius Award für wissenschaftliche Kreativität

Tübinger Nachwuchswissenschaftlerin zum MacArthur-Fellow ernannt

Kirsten Bomblies vom Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen wurde im September zum MacArthur-Fellow ernannt. Damit erhält die 34-jährige Evolutionsbiologin über die nächsten fünf Jahre hinweg insgesamt 500.000 Dollar von der US-amerikanischen MacArthur Stiftung. Das Besondere daran: Das Geld ist nicht an einen bestimmten Zweck gebunden, sondern soll der Stipendiatin ermöglichen, ihre Kreativität zu entfalten und ihre Karriere voranzutreiben. Die Stiftung vergibt jedes Jahr etwa 20 bis 25 Stipendien an besonders begabte Menschen aller Altersgruppen, und zwar nicht nur an Wissenschaftler, sondern auch an Künstler und Unternehmer. Das einzige Kriterium ist die Kreativität ihres Werkes. Die Stipendiaten sollen durch die finanzielle Unterstützung die Möglichkeit bekommen, ihr Wissen



Die Evolutionsbiologin Dr. Kirsten Bomblies (34) vom MPI für Evolutionsbiologie in Tübingen wurde mit dem Genius Award der MacArthur-Stiftung ausgezeichnet (Foto: Habib-Express/MPI für Evolutionsbiologie).

zu erweitern, mutige Projekte anzustoßen oder ihrer Karriere eine neue Richtung zu geben. Das Stipendium will die Biologin nutzen, innovative Projekte voranzutreiben, für die sie nicht so einfach Forschungsgelder bekommen würde. Außerdem möchte sie ein Buch über die Artenentstehung bei Pflanzen schreiben.

Seit vier Jahren untersucht die Preisträgerin, wie genetische Unverträglichkeiten im Laufe der Evolution zur Entstehung neuer Arten führen. Das Versuchsobjekt ist die Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*). Zusammen mit ihren Kollegen konnte Bomblies feststellen, dass aus Kreuzungen zwischen verschiedenen Stämmen der Ackerschmalwand erstaunlich oft verkümmerte Nachkommen hervorgehen. Sie bleiben im Wachstum zurück, die Blätter vergilben und oft bleibt die Blüte aus. Nähere Untersuchungen ergaben, dass in diesen Pflanzen die Immunabwehr aktiviert war, obwohl sie gar nicht von Pilzen oder Bakterien befallen waren. Normalerweise greift das pflanzliche Immunsystem nur infizierte Zellen an und vernichtet sie. Bei den kümmernden Hybriden dagegen richtete es sich offenbar auch gegen gesundes Gewebe, weil die Hybridpflanzen den eigenen Körper mit gefährlichen Keimen verwechselten. Die Wissenschaftlerin vermutet, dass die Unverträglichkeiten zwar "nur" ein Nebenprodukt des Wettrennens zwischen der Pflanze und ihren Parasiten, aber trotzdem für die Entstehung neuer Arten sehr wichtig sind.

Bomblies ist zuversichtlich, dass sich die bei der Ackerschmalwand gewonnenen Erkenntnisse auf andere Pflanzenarten übertragen lassen. Vieles deutet darauf hin, dass Fälle von Hybrid-Nekrose bei Nutzpflanzen wie dem Weizen auf denselben Mechanismus zurückgehen wie bei der Ackerschmalwand, die als Modell für die weitere Erforschung dieses Phänomens dienen kann. "Ein solches Modell wäre von großem Wert für die Nutzpflanzenzucht. Hier steht die genetische Unverträglichkeit manchen neuen Kreuzungen im Wege", sagt die Pflanzenforscherin. Die Beobachtung, dass nur wenige Gene an der Entstehung der Hybrid-Nekrose beteiligt sind, macht ihr zusätzlich Mut. Offenbar sind nur kleine genetische Änderungen nötig, um Kreuzungsbarrieren zu umgehen und die gewünschte Neukombination von Merkmalen zu erreichen. [Quelle: IDW, 23.09.2008](#)

Erst der Impfstoff, nun die Ehre

Nobelpreis für Medizin 2008 geht an Prof. Dr. Harald zur Hausen

Der Heidelberger Wissenschaftler Harald zur Hausen ist mit dem diesjährigen Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet worden. Er erkannte, dass Gebärmutterhalskrebs durch Virusinfektionen ausgelöst werden kann. Zur Hausen erhält die eine Hälfte des Nobelpreises, die andere Hälfte geht an Françoise Barré-Sinoussi und Luc Montagnier für die Entdeckung des HI-Virus, das die AIDS-Erkrankung auslöst.

Silke Argo und Matthias Arlt

„Unbeirrt bis zum Triumph“, „Visionär mit westfälischem Dick-schädel“, „Nobelpreis für Beharrlichkeit“ sind nur einige Titel der über 700 Medienbeiträge, die die Zuerkennung des Nobelpreises an **Harald zur Hausen**, der 20 Jahre lang das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) leitete, kommentieren. Und der Geehrte selbst? „Eigentlich habe ich lediglich die immer neuen Fragen, die sich durch die Resultate meiner Arbeit – und der meines Teams – aufaten, bis auf den Grund verfolgt, das ist nichts besonderes, sondern das Prinzip der Forschung“. Harald zur Hausen sagt dies mit tiefer Überzeugung. Dennoch hat das Karolinska Institut ihn gerade für seinen unerschütterlichen Glauben und seine beharrliche Arbeit ausgezeichnet, seine Hypothese zu beweisen. Schon 1974 hat er postuliert, humane Papillomviren könnten eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs spielen. Dies verstieß klar gegen die wissenschaftliche Meinung der Zeit, nach der diese Viren keine Ursache von Krebs sein könnten. Man sagt, er habe dafür nicht selten Gelächter über sich ergehen lassen müssen. Neun Jahre später legen zur Hausen und seine Mitarbeiter die Arbeit vor, mit der sie den Verdacht bestätigen.

Humane Papillomviren, auch Warzenviren oder kurz HPV genannt, sind meist harmlos. Die meisten Frauen weltweit infizieren sich im Laufe ihres Lebens damit, doch das Immunsystem wird damit fertig, ohne dass sie Krebs bekämen. Harald zur Hausen und seine Mitarbeiter haben erkannt, dass es sich hierbei um eine heterogene Virenfamilie handelt. 1983 endlich entdeckt sein Team in Tumoren des Gebärmutterhalses das Erbgut von HPV16, einem der wichtigsten Krebserreger. Inzwischen ist bekannt, dass Viren der Typen HPV 16 und 18 für etwa 70 Prozent

der Fälle von Gebärmutterhalskrebs verantwortlich sind. Sie infizieren die Schleimhaut des Gebärmutterhalses, wo die neuen Viren gebildet werden. Meist ist dies folgenlos. Gefährlich wird es jedoch, wenn die Infektion chronisch wird, dann können in seltenen Fällen die befallenen Schleimhautzellen – oft erst nach mehreren Jahrzehnten – Krebs ausbilden. Jedes Jahr erkranken allein in Deutschland rund 6.500 Frauen an Gebärmutterhalskrebs, 1.800 sterben daran. Weltweit ist dies der zweithäufigste Krebs bei Frauen. Es ist Harald zur Hausen zu verdanken, dass seine Entdeckung, die zunächst der Grundlagenforschung zuzuordnen ist, tatsächlich zu der Entwicklung von Impfstoffen geführt hat.

„Wir sind Nobelpreisträger“ hat eine Journalistin ihren Text betitelt und obgleich dies natürlich übertrieben ist, fängt es die Stimmung am DKFZ in Heidelberg dieser Tage und die Freude für Harald zur Hausen sehr gut ein. Am 16. Oktober organisiert das DKFZ eine Feier zu Ehren des Wissenschaftlers. Ministerin Annette Schavan ist eigens angereist und gratuliert. Harald zur Hausen dankt für all die guten Wünsche und erzählt, seiner Enkelin hätten die Eltern gesagt, der Opa hätte ganz was Tolles bekommen, sie habe sich in die Ecke gestellt und nachdrücklich gesagt: „Ich will auch einen Nobelpreis!“

Zur Hausen teilt sich den Preis mit zwei weiteren Virologen. **Françoise Barré-Sinoussi** (Institut Pasteur, Paris) und **Luc Montagnier** (World Foundation for AIDS Research and Prevention, Paris) würdigt das Nobelkomitee für die Entdeckung des Humanen Immundefizienzvirus (HIV), dem Auslöser der Immunschwächekrankheit AIDS. Seit der Anerkennung als eigenständige Krankheit 1981 sind 25 Millionen Menschen an AIDS gestorben, etwa 40 Millionen Menschen leben zurzeit mit der HIV-Infektion. Die Wissenschaftler, damals am Institut Pasteur, entdeckten die Bildung der Viren sowohl in Lymphzellen von Patienten, die bereits in frühen Stadien einer erworbenen Immunschwäche vergrößerte Lymphknoten hatten, als auch in dem Blut von Patienten in einem späten Stadium der Krankheit. 1983 konnten sie das Retrovirus isolieren und charakterisierten es anhand der morphologischen, biochemischen und immunologischen Eigenschaften als das erste bekannte humane Lentivirus. HIV beeinträchtigt das Immunsystem durch massive Vermehrung der Viren und Schädigung von Lymphzellen. Barré-Sinoussi und Luc Montagnier gelang es erstmals, HIV-1 zu klonieren. Sie konnten so auch die Interaktion des Virus mit dem befallenen Organismus und seinen Reproduktionsmodus aufklären. Die Entdeckung erlaubte die Diagnose von HIV bei den Patienten und war eine Voraussetzung für das aktuelle Verständnis der Krankheit und der Behandlung, die sich gegen die Retroviren richtet.

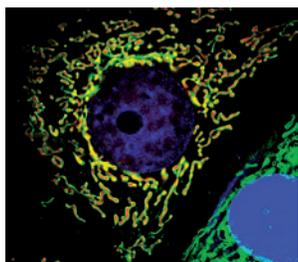


Der Nobelpreis für Medizin 2008 geht an den Heidelberger Mediziner Harald zur Hausen (l., Foto: DKFZ). Er teilt sich den Preis mit den beiden Virologen Françoise Barré-Sinoussi und Luc Montagnier vom Institut Pasteur (r., Foto: Copyright Institut Pasteur).

Von einem Rätsel der Natur zum unverzichtbaren Werkzeug der Molekularbiologie

US-Forschertrio erhält den Chemie-Nobelpreis 2008 für die Entdeckung und Anwendung des GFP-Proteins

Ulrike Conrad



In dieser fast kunstvollen Aufnahme ist der Zellkern einer menschlichen Zelle (blaue Markierung) von Mitochondrien umgeben, deren äußere Membranen mit dem grün fluoreszierenden Protein (GFP) und deren innere Membranen mit einer roten Variante (mCherry) markiert sind. (Aufnahme: Nathan Brady, DKFZ Heidelberg)

Die Königlich-Schwedische Akademie der Wissenschaften in Stockholm vergibt den mit 10 Millionen Kronen (rund 1 Million Euro) dotierten Chemie-Nobelpreis 2008 zu je einem Drittel an den Chemiker Osamu Shimomura, den Neurobiologen Martin Chalfie und den Physiologen Roger Y. Tsien. Sie erhalten die Auszeichnung für „die Entdeckung und die Nutzbarmachung des grün fluoreszierenden Proteins GFP“, das unter Anregung mit blauem oder UV-Licht grün fluoresziert. Mit der Verwendung von GFP hat die Forschung laut Nobelpreis-Komitee, erstmals die Möglichkeit erhalten,

zuvor unsichtbare Prozesse wie beispielsweise die Entwicklung von Nervenzellen im Gehirn oder das Wachsen von Tumorzellen zu beobachten. Auch Prozesse innerhalb einzelner Zellen können mit diesem Marker unter hochauflösenden Mikroskopen verfolgt werden. GFP kann spezifisch mit verschiedensten Genen verknüpft werden, um das Vorkommen bestimmter Proteine in Zellen und Geweben, selbst in verschiedenen Entwicklungsstadien zu untersuchen. Heute ist GFP eines der wichtigsten molekularen Werkzeuge in der Wissenschaft.

Osamu Shimomuras Interesse galt der Biolumineszenz, jenem Phänomen der biologischen Lichterzeugung, das uns auch vom Leuchtkäfer her bekannt ist. Er isolierte als erster Forscher 1961 an der Princeton-Universität in New Jersey das grün fluoreszierende Protein aus der Qualle *Aequorea victoria*, die an der nordamerikanischen Pazifikküste beheimatet ist. Heute forscht er als außerordent-

licher Professor der Physiologie und Emeritus am Meeresbiologischen Institut in Woods Hole, Massachusetts.

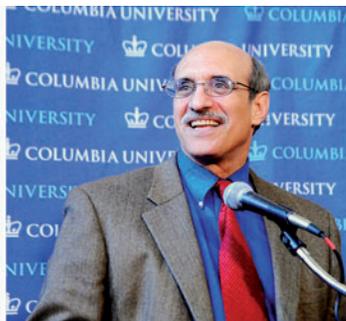
Erst Jahrzehnte später gelang es **Martin Chalfie** 1992 an der Columbia-Universität New York erstmals das für die GFP-Produktion verantwortliche Quallen-Gen in den Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* einzuschleusen, der mittlerweile zu den beliebtesten Modellorganismen bei Genetikern und Entwicklungsbiologen zählt. Damit habe er „den Wert von GFP als genetischen Marker für verschiedene biologische Phänomene“ nachgewiesen, heißt es in der Begründung des Nobelpreis-Komitees.

In nahezu durchsichtigen Organismen wie etwa dem Fadenwurm (*Caenorhabditis elegans*), der Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*) oder dem Zebrafisch (*Danio rerio*) können so live und am unversehrten Körper Genexpressionen, Protein-Protein-Interaktionen oder Zellwachstum verfolgt werden. Auch in Zellkulturen, beispielsweise von Krebszellen, werden häufig mithilfe der fluoreszierenden Proteine interessante Vorgänge studiert.

Roger Tsien von der University of California in San Diego konnte den Mechanismus der Fluoreszenz weiter aufklären und zahlreiche nützliche Varianten des Proteins erzeugen. Auf Grundlage seiner Arbeiten steht der Wissenschaft heute ein breites Spektrum an Farben zur Verfügung, um Proteine leuchten zu lassen. Mit Hilfe dieser GFP-Varianten ist es möglich, die Expression verschiedener Proteine zeitgleich zu beobachten, beispielsweise auch um die Interaktionen zwischen zwei Proteinen nachzuweisen. Hierbei wird mithilfe der sogenannten FRET-Technik (*Förster oder Fluoreszenz Resonanz Energie Transfer*) ermittelt, ob zwei Proteine innerhalb der Zellen miteinander in Kontakt kommen. In der Regel wird dabei ein Protein mit der cyan-farbigem Variante des GFP (CFP) und das andere mit der gelben Variante YFP (yellow fluorescent protein) markiert. Durch engen Kontakt der beiden markierten Proteine wird die Energie von CFP auf YFP übertragen und man beobachtet eine gelbe Fluoreszenz, obwohl nur CFP angeregt wurde. Stehen die beiden Proteine nicht in Kontakt erscheint nur das blaue Leuchten des CFPs. Im Idealfall kann sogar der Abstand zwischen den Proteinen anhand der Variation des Signals genau bestimmt werden.

Die Grundlagenforschung von Shimomura in den sechziger Jahren und deren kontinuierliche Weiterentwicklung durch Chalfie und Tsien löste somit eine wissenschaftliche Revolution aus, bei der ein Werkzeug entstand, das aus der modernen Wissenschaft nicht mehr wegzudenken ist.

Es bleibt jedoch weiterhin ein Mysterium, warum die Qualle *Aequorea victoria* den fluoreszierenden Farbstoff GFP überhaupt produziert. Viele Meeresorganismen bilden leuchtende Proteine, um Feinde abzuschrecken oder Nahrung beziehungsweise Partner anzulocken. Welchen Nutzen die Qualle aus der Produktion von fluoreszierenden Farbstoffen zieht, ist jedoch noch ungeklärt.



(v.l.n.r.): Osamu Shimomura, Martin Chalfie und Roger Tsien (Fotos: Boston University (O.S.), Eileen Barroso Columbia University New York (M.C.), University of California, San Diego (R.T.))

Europaweite Ausschreibung ERASysBio+

BMBF fördert die Anwendung systembiologischer Forschungsansätze im Verbund mit europäischen Partnern



Die Förderrichtlinien "Anwendung systembiologischer Forschungsansätze in der Biomedizin und anderen Innovationsfeldern" (ERASysBio+) werden im Rahmen

des ERA-NET ERASysBio veröffentlicht. ERA-NET steht für European Research Area Network. Die Maßnahme soll die Forschungs- und Förderaktivitäten der an der Ausschreibung beteiligten Partnerländer im Bereich der Systembiologie aufeinander abstimmen, gemeinsame Maßnahmen zur Förderung der Systembiologie auf den Weg bringen und transnationale Forschungs- und Entwicklungsprojekte etablieren. Dadurch sollen eine breite Anwendung der systembiologischen Forschungsansätze in der Biomedizin und anderen bedeutenden Innovationsfeldern erreicht, die Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses unterstützt und die für die Systembiologie erforderlichen Forschungsstrukturen gestärkt werden.

Von 15 ERA-NET Partnerländern haben die folgenden 10 Ministerien und Förderorganisationen ihre Teilnahme an ERASysBio+ erklärt:

- Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Deutschland
- Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung (BMWF), Österreich
- Akademie von Finnland (AKA), Finnland
- Nationale Forschungsagentur (ANR), Frankreich
- Israelische Wissenschaftsstiftung (ISF), Israel
- Niederländische Organisation für Gesundheitsforschung und Entwicklung (ZonMw), Niederlande
- Ministerium für Höhere Bildung, Wissenschaft und Technologie (MHEST), Slowenien
- Ministerium für Wissenschaft und Innovation (MICINN), Spanien
- Wissenschaftsrat für Biotechnologie und Biowissenschaften (BBSRC), Großbritannien
- Nationale Forschungsagentur (FNR), Luxemburg

Alle Partner veröffentlichen vergleichbare, an das jeweilige nationale Recht angepasste Regelungen Versionen der Ausschreibung. Sie richtet sich in allen beteiligten Ländern an Hochschulen, außeruniversitäre akademische Forschungseinrichtungen und Unternehmen der gewerblichen Wirtschaft.

Wissenschaftliches Umfeld der Ausschreibung

Die Systembiologie gilt nach der breiten Einführung molekularbiologischer Methoden in Medizin und Biologie als zweite entscheidende Schlüsseltechnologie für den Erkenntnisfortschritt in den Lebenswissenschaften. Gleichzeitig legt sie die Basis für die Erschließung neuer Innovationspotentiale in der wissenschaftsbasierten Bioindustrie.

Neben den nationalen Fördermaßnahmen zur Systembiologie soll die Internationalisierung mit dem Ziel vorangebracht

werden, die Systembiologie in Europa nachhaltig zu etablieren und zu stärken. Ein wichtiges Element, um dies zu erreichen, ist die ERA-NET Ausschreibung ERASysBio+.

Förderung von transnationalen Verbänden in der Systembiologie

Im Rahmen der vorliegenden Bekanntmachung werden transnationale Verbundvorhaben gefördert, die ein hohes Maß an Arbeitsteilung, an Innovation und wissenschaftlich-technischem Risiko aufweisen. Die Projekte sollen fokussieren auf:

- Systembiologische Untersuchungen auf Zellebene und auf der Ebene von Geweben und Organen unter besonderer Berücksichtigung von Leberzellen und der Leber,
- Kooperationsvorhaben zwischen den Forschungseinheiten der Systembiologie FORSYS und europäischen Zentren der Systembiologie unter besonderer Berücksichtigung gemeinsamer Ausbildungsinitiativen,
- Systembiologische Untersuchungen, die einen Beitrag zur Erforschung von Alterungsprozessen leisten,
- Kooperationen mit Industriepartnern in der medizinischen Systembiologie.

Allen Projektvorschlägen muss der iterative Forschungsansatz der Systembiologie zugrunde liegen und detailliert erläutert werden. Der Forschungsansatz der Systembiologie ist gekennzeichnet durch die quantitative Analyse dynamischer Interaktionen der Komponenten eines biologischen Systems mit dem Ziel, das Verhalten des Systems als Ganzes zu verstehen und Vorhersagen zu seinem Verhalten unter der Einwirkung interner und externer Faktoren zu ermöglichen. Mathematische Konzepte werden dabei auf biologische Systeme angewandt und in einem iterativen Prozess aus Laborexperiment und Computersimulation interdisziplinär überprüft und verbessert.

Förderung von 3-Jahresprojekten mit zwei bis sieben europäischen Partnern

Die Zuwendungen werden länderspezifisch gewährt, d. h. jedes Partnerland finanziert die an den Projekten beteiligten Gruppen des jeweils eigenen Landes. Die Verbundprojekte können in der Regel für einen Zeitraum von bis zu drei Jahren gefördert werden.

Konsortien müssen aus Forschungsgruppen aus mindestens zwei ERASysBio+-Partnerländern und dürfen höchstens aus sieben Gruppen bestehen.

Das Förderverfahren

Das Förderverfahren ist zweistufig angelegt: Ideenskizzen ("Pre-Proposals") für das transnationale Verbundvorhaben müssen bis zum 5. Januar 2009 eingereicht werden. Den beteiligten Projektpartnern wird empfohlen, Ideenskizzen unter Beratung durch die Projektträger in den jeweiligen Partnerländern zu erstellen.

Weitere Informationen sind dem Ausschreibungstext (www.bmbf.de/foerderungen/13065.php) und unter www.erasysbio.net/ erhältlich. **Quelle: BMBF, 24. September 2008**

Anwendungsorientierte Forschung an nicht-pathogenen Mikroorganismen

Ausschreibung des BMBF im Rahmenprogramm „Biotechnologie – Chancen nutzen und gestalten“

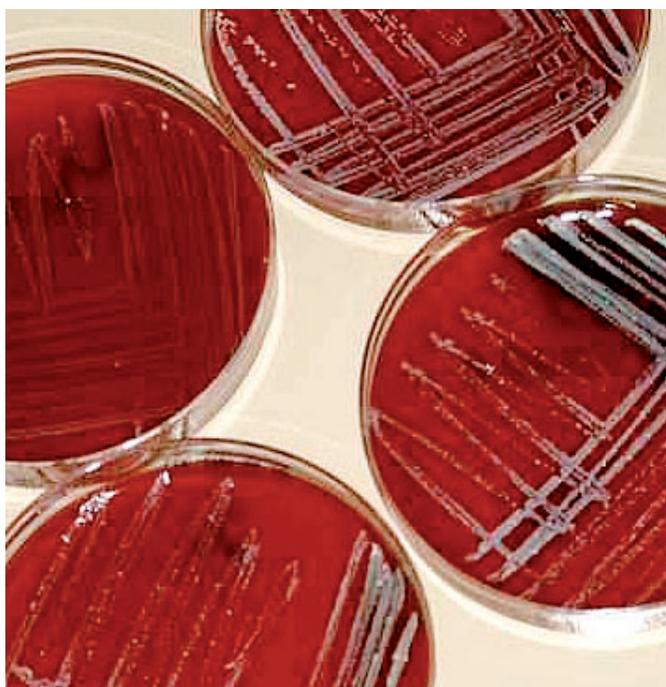


Mikroorganismen zeichnen sich durch eine außerordentliche Anpassungsfähigkeit an vielfältige Lebensbedingungen aus. Diese

Anpassungsfähigkeit beruht auf der hohen genetischen und metabolischen Flexibilität sowie Differenziertheit von Mikroorganismen. Die Fördermaßnahme zur anwendungsorientierten Forschung an Mikroorganismen zielt darauf ab, dieses enorme genetische und metabolische Potenzial von Mikroorganismen zum Nutzen für den Menschen zu erschließen und für neue Produkte sowie Verfahren anwendbar zu machen. Im Fokus der Fördermaßnahme stehen deshalb Mikroorganismen mit einem Nutzen für die menschliche Gesundheit, die Ernährung sowie für andere industrielle Anwendungen.

Im industriellen Einsatz erlauben gentechnisch veränderte Mikroorganismen die Steigerung der Effizienz in technischen Prozessen sowie die Herstellung neuer Produkte mit neuen Eigenschaften unter Ressourcen- und Umweltschonenden Bedingungen.

In der Landwirtschaft verursachen einerseits Pflanzenkrankheiten einen immensen volkswirtschaftlichen Schaden, andererseits können mikrobielle Gemeinschaften einen positiven Wachstumseffekt auf Nutzpflanzen ausüben. Hier bietet die Genom- und Metabolomforschung an Mikroorganismen neue Chancen und Produkte zur Sicherstellung einer nachhaltigen Ernährungsgrundlage für Mensch und Nutztiere.



Die Forschung an pathogenen Mikroorganismen ist nicht Gegenstand dieser Ausschreibung. Dieses Themenfeld soll durch eine weitere Förderinitiative "Infektionsgenomik – mikrobielle Genomforschung an pathogenen Mikroorganismen und ihren Wirten" unterstützt werden.

Förderung von interdisziplinären und integrativen Forschungsansätzen

In den Fördermaßnahmen „GenoMik“ und „GenoMik-Plus“ wurde auf dem Gebiet der Genomforschung an Mikroorganismen internationale Wettbewerbsfähigkeit erreicht. Diese soll mit dem Fokus auf völlig neuartige industrierelevante Forschungsansätze und Methoden ergänzt und erweitert werden. Neueste technologische Entwicklungen etwa bei den ultraschnellen Sequenzierungstechnologien und bei der funktionellen und strukturellen Genom-, Metagenom-, Proteom- sowie Metabolomforschung sollen unter verstärkter interdisziplinärer Zusammenarbeit genutzt werden. Neben der Mikrobiologie spielen hier die Molekularbiologie, Biochemie, Chemie, Verfahrenstechnik, Biophysik sowie die Informatik eine wichtige Rolle. Integrative Forschungsansätze wie beispielsweise die Stammentwicklung unter Beachtung der Anforderungen aus der Fermentation und der Aufreinigung sind gefragt.

Thematische Ausrichtung

Der Forschungs- und Förderschwerpunkt zielt insgesamt darauf ab, auf der Grundlage genombasierter Forschungsansätze und Hochdurchsatzverfahren die umfassende Analyse der Funktion der Genome von Mikroorganismen sowie deren Stoffwechsel (Metabolom, Fluxom) mit Blick auf mögliche Anwendungen zu vertiefen und zu validieren.

Die inhaltlichen Themenschwerpunkte sind insbesondere:

- Funktionelle Genom-, Metagenom-, Proteom-, Metabolom- und Fluxomanalysen an Mikroorganismen mit wichtigen Eigenschaften für Gesundheit, Ernährung und industrielle Verfahren sowie Produkte. Hierbei können nicht nur Prokaryoten, sondern auch Eukaryoten wie Hefen und Pilze (keine Pflanzen) bearbeitet werden, sofern der Bezug zur industriellen Produktion besteht.
- Methodenentwicklung im Bereich der Genom-, Proteom- sowie der Metabolom-/ Fluxomforschung, einschließlich die Entwicklung neuer Expressionssysteme sowie neuer Messverfahren zur quantitativen Erfassung von Metaboliten und automatisierten Auswertung (Bioinformatik). Auch Methoden zur reversen Genomik können hier entwickelt werden.

- Neue oder neuartige Naturstoffe mit funktionellen Eigenschaften und industrieller Relevanz, welche unter Verwendung mikrobieller Systeme (Prokaryonten und auch Eukaryonten) hergestellt werden können.
- Einsatz von modernen Methoden der Genomforschung bei mikrobiellen Prozessen; dabei geht es auch um die Kombination von Stammentwicklung und Bioprozesstechnik im Sinne der Optimierung mikrobiologischer Stoffwechselwege.
- Vorhaben können auch integrative Forschungsansätze umfassen, die über alle Anwendungsfelder zur Verbesserung bestehender oder der Entwicklung neuer mikrobieller Verfahren auf Basis genom-basierter Ansätze beitragen.

Modulare Förderung in einem zweistufigen Auswahlverfahren

Die Umsetzung der Themenschwerpunkte soll innerhalb von drei verschiedenen Modulen erfolgen:

Modul A – Transfer Anwendungsorientierte Forschungs- und Entwicklungsprojekte der Verbundforschung, die während oder nach Abschluss des Vorhabens einen erfolgreichen Transfer der wissenschaftlichen Ergebnisse in die Wirtschaft erwarten lassen. Die frühzeitige Einbindung von Unternehmen – insbesondere auch von kleinen und mittleren Unternehmen – ist anzustreben. Sofern keine direkte Industriebeteiligung während der Projektlaufzeit vorgesehen ist, sollte ein Empfehlungsschreiben von

einem Unternehmen der gewerblichen Wirtschaft beigelegt werden, aus dem das Interesse und die Bereitschaft des Unternehmens an der Verwertung der Projektergebnisse klar hervorgeht.?

Modul B – Nachwuchsgruppen Anwendungsorientierte Forschungs- und Entwicklungsprojekte von Arbeitsgruppen unter Leitung von jüngeren, in der Forschung bereits erfahrenen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern. Hierbei sind insbesondere auch deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Ausland angesprochen, die an eine Einrichtung in Deutschland zurückkehren wollen. Die Arbeitsgruppen sollen eng mit Unternehmen der gewerblichen Wirtschaft kooperieren.

Modul C – Industrie Forschungs- und Entwicklungsprojekte der Verbundforschung und Einzelvorhaben, die von Unternehmen der gewerblichen Wirtschaft koordiniert werden. Die Forschungsvorhaben sollten auf konkrete Produkt- und/oder Verfahrensentwicklungen fokussiert sein und die Steigerung der wirtschaftlichen Wettbewerbsfähigkeit der deutschen Bioindustrie erwarten lassen.

Das Förderverfahren ist zweistufig angelegt. Die Einreichungsfristen für die Projektskizzen sind der 15. Januar 2009 für Anträge in Modul A und Modul B sowie der 15. Juli 2009 für Anträge in Modul C. Es sind weitere Auswahlrunden möglich. Mehr Informationen sind dem Ausschreibungstext (www.bmbf.de/foerderungen/13117.php) zu entnehmen.

Quelle: BMBF, 17.10.2008

Beratung auf einen Klick für Wissenschaftlernachwuchs

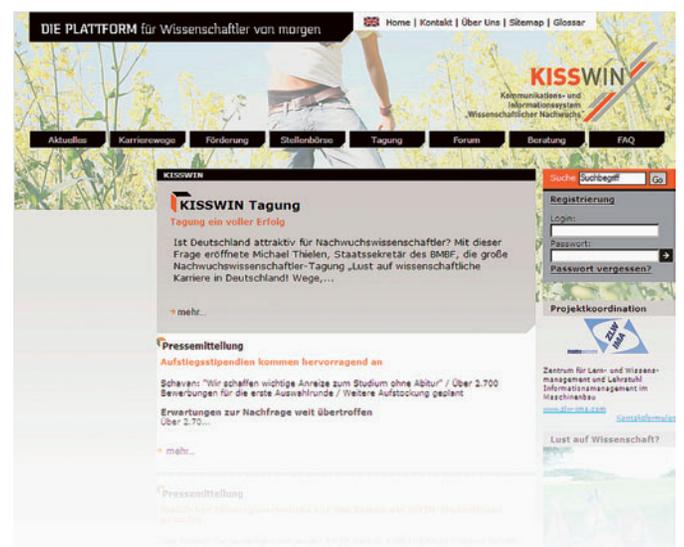
Internetportal KISSWIN bietet Informationen für Karrierewege und Förderung



Wo bewerbe ich mich für ein Forschungsstipendium? Wer bietet die passende Nachwuchsförderung an? Fragen wie diese beantwortet das

Kommunikations- und Informationssystem "Wissenschaftlicher Nachwuchs" (KISSWIN). "Deutschland bietet attraktive Bedingungen für den wissenschaftlichen Nachwuchs. Um die Chancen der jungen Forscherinnen und Forscher weiter zu verbessern, wollen wir ihnen mit einem neuen Beratungsportal umfassende Informationen zu Karrierewegen und Fördermöglichkeiten zur Verfügung stellen", sagte Michael Thielen, Staatssekretär im Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) am Dienstag in Berlin. Das BMBF hat im Rahmen der Konferenz "Lust auf wissenschaftliche Karriere in Deutschland! Wege, Förderungen und Netzwerke im Überblick" KISSWIN gestartet. Das Portal bietet neben Informationen zu wissenschaftlichen Karrierewegen und Fördermöglichkeiten auch die Beratung durch Expertinnen und Experten an. "Mit dem neuen Internetportal und dem Beratungsservice steht nun ein Instrument zur Verfügung, mit dem sich alle Interessierten im In- und Ausland schnell und problemlos über das umfangreiche Förderspektrum in Deutschland informieren können", so Thielen.

Das Portal gibt es in deutscher und englischer Sprache. Es soll zur zentralen und unabhängigen Anlaufstelle für angehende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ausgebaut werden. KISSWIN bietet neben einem Internetportal einen Mail- und Telefonservice, über den junge Forscherinnen und Forscher individuell beraten werden und Antworten auf ihre Fragen rund um die Themen Karriere und Förderung in der deutschen Forschungslandschaft bekommen. Das BMBF fördert das Projekt KISSWIN in seiner Startphase bis Ende Oktober 2010 mit insgesamt 1,4 Millionen Euro. KISSWIN wird vom Zentrum für Lern- und Wissensmanagement und Lehrstuhl für Informationsmanagement im Maschinenbau (ZLW/IMA) der RWTH Aachen betrieben. Weitere Informationen finden Sie im Internet unter www.KISSWIN.de Quelle: BMBF, 28.10.2008



»Brain Gain« durch Alexander von Humboldt-Professuren

BMBF-Preis holt internationale Spitzenforscher zurück nach Deutschland

Acht Forscher und eine Forscherin sind jetzt für die erstmals vergebenen Alexander von Humboldt-Professuren ausgewählt worden. Mit dem höchstdotierten internationalen Preis für Forschung in Deutschland zeichnet die Alexander von Humboldt-Stiftung weltweit führende und im Ausland tätige Wissenschaftler aller Disziplinen aus. Der Preis ist mit bis zu fünf Millionen Euro dotiert und soll den Preisträgern ermöglichen, fünf Jahre lang zukunftsweisende Forschung an deutschen Hochschulen durchzuführen.

Jährlich können ab diesem Jahr bis zu zehn der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanzierten Preise verliehen werden. Die jetzt ausgezeichneten Forscher sollen ihre Arbeit im kommenden Jahr beginnen und treten nun in die abschließenden Verhandlungen mit den nominierenden Universitäten in Deutschland ein. Die Preisverleihung findet im Mai 2009 in Berlin statt.

"Ich freue mich sehr, dass wir hervorragende Kandidaten für den Preis benennen können. Die Alexander von Humboldt-Professur ist ein starkes Argument für Spitzenforscherinnen und Spitzenforscher aus aller Welt, nach Deutschland zu kommen", so die Bundesforschungsministerin Dr. Annette Schavan. "Wir leisten damit einen wichtigen Beitrag, um Forschung und Hochschulen in Deutschland dauerhaft in der internationalen Spitzenliga zu halten", so die Ministerin weiter. "Spitzenforschung ist heute Teamarbeit. Und doch sind es oft die einzelnen herausragenden Forscherpersönlichkeiten, ihre Ideen, ihre Kreativität und Energie, die den Unterschied machen. Mit der Alexander von Humboldt-Professur holen wir sie nach Deutschland, damit sich um sie herum starke Teams und dauerhafte Strukturen bilden. Damit tragen wir das Harnack-Prinzip in die Universitäten", so Professor Helmut Schwarz, der Präsident der Humboldt-Stiftung.

Den Hochschulen eröffnet der Preis die Chance, internationalen Spitzenkräften konkurrenzfähige Rahmenbedingungen und eine langfristige Perspektive für die Arbeit in Deutschland zu bieten sowie ihr Profil zu schärfen. Wie trägt der Preisträger dazu bei, die internationale Wettbewerbsfähigkeit der Hochschule in seinem Fachgebiet zu stärken oder zu halten? Wie wird eine langfristige Perspektive sichergestellt? Diese Fragen muss die vorschlagende Hochschule in einem strategischen Gesamtkonzept beantworten, das neben der herausragenden wissenschaftlichen Qualifikation der Kandidaten das entscheidende Kriterium für die Auswahl der Preisträger ist. [Quelle: BMBF 15.10.2008](#)

Die vier Preisträger aus dem Bereich Lebenswissenschaften:



Ulrike Gaul, 47,

Molekularbiologin, zurzeit an der Rockefeller University, New York, USA. Sie soll künftig an der Ludwig Maximilians Universität München forschen. Ulrike Gaul ist eine der weltweit führenden und

innovativsten Expertinnen für Systembiologie, einem in Deutschland bislang wenig etablierten Forschungsgebiet, das einzelne Gene oder Proteine nicht isoliert, sondern im Gesamtzusammenhang ihrer Wirkung im Körper erforscht. Gaul soll am Genzentrum München die Forschung zur Systembiologie auf internationales Topniveau bringen und durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen vernetzen.



Tamas L. Horvath, 41, Neurobiologe, zurzeit an

der Yale University, New Haven, USA. Er soll künftig am Institut für Genetik der Universität zu Köln forschen. Tamas Horvath ist ein weltweit angesehener Experte auf dem Gebiet der Neuroendokri-

nologie und der Metabolismusforschung. Mit seinen Arbeiten soll er dazu beitragen, den Standort Köln zum international führenden Zentrum zur Erforschung der Biologie des Alterns und altersbedingter Krankheiten auszubauen. Hierzu ist die Zusammenarbeit mit dem neu in Köln angesiedelten Max-Planck-Institut für die Biologie des Alterns sowie mit dem für das im Aufbau befindlichen Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen der Helmholtz-Gemeinschaft vorgesehen.



Burkhard Rost, 46, Bioinformatiker, zurzeit an

der Columbia University, New York, USA. Er soll künftig an der Technischen Universität München forschen. Burkhard Rost hat die Entstehung der Bioinformatik als heute unverzichtbare Disziplin

maßgeblich mitgestaltet. Er soll seinem Fach in Deutschland neue Impulse und Schubkraft verleihen sowie eine Brücke schlagen zwischen den Biowissenschaften und der Medizin. Hierfür wird er in München eine Exzellenzforscherguppe aufbauen.



Thomas Tuschl, 42, Zellbiologe, zurzeit an der

Rockefeller University, New York, USA. Er soll an der Freien Universität Berlin forschen. Thomas Tuschl zählt zur Weltspitze der biochemischen Forschung. Seine bahnbrechende Arbeit zur RNA-

Interferenz hat die Möglichkeit geschaffen, einzelne krankmachende Gene quasi abzuschalten und hierauf basierend völlig neue Therapien zur Behandlung von Krankheiten zu entwickeln. Tuschl soll nicht nur den Forschungsbereich an der FU Berlin nach vorne bringen, sondern auch die Region Berlin mit ihren Biotechnik-Firmen als internationalen Standort stärken.

Neue Wege gegen Tuberkulose

Erster Kandidat für einen Tuberkulose-Impfstoff geht in die klinische Prüfung



Ein deutsches Forschungsbündnis zur Entwicklung von Impfstoffen bringt mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung

und Forschung (BMBF) einen neuen Tuberkulose-Impfstoff in die klinische Prüfung. Im Rahmen der Impfstoff-Initiative fördert das BMBF den schnellen Transfer von Ergebnissen der Grundlagenforschung in die Produktion neuer Impfstoffe. Dafür stellt das Bundesforschungsministerium der Vakzine Projekt Management GmbH (VPM) von 2001 bis 2010 25,6 Millionen Euro zur Verfügung. Die VPM organisiert und finanziert bundesweit die präklinische und klinische Entwicklung von Impfstoffen. Hierfür erwirbt sie Schutzrechte an viel versprechenden Impfstoffkandidaten aus deutschen Laboratorien und steuert deren Entwick-

lung bis zur weiteren Veräußerung an industrielle Partner.

Der Lebendimpfstoff wurde mit einem Gen aus anderen Bakterien so verändert, dass er die körpereigene Abwehr besser stimuliert. Die wissenschaftliche Basis hierfür wurde am Berliner Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie erarbeitet. Zur Identifizierung von solch aussichtsreichen Impfstoffkandidaten in Deutschland wurde zu Beginn der BMBF-Förderung eine Landkarte der Impfstoffforschung mit den dazugehörigen Technologien zur Erforschung und Entwicklung von Impfstoffen erstellt und 2006 aktualisiert.

Weltweit stellen Infektionskrankheiten zusammen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen die häufigste Todesursache dar. Auch für die westlichen Industrieländer sind Krankheiten wie Tuberkulose, AIDS und Hepatitis, sowie neu auftretende Erreger und Erregerformen eine Bedrohung: Bakterien werden resistent gegen Antibiotika, die Impfmüdigkeit nimmt zu und Fernreisen fördern die Ausbreitung von Infektionskrankheiten rund um den Globus. Mit der Impfstoff-Initiative leistet das Bundesministerium für Bildung und Forschung darüber hinaus aber auch einen wichtigen Beitrag zur Bekämpfung armutsbedingter Krankheiten in Entwicklungsländern. *Quelle: BMBF, 11. September 2008*

Die Schönheit der Pflanzen

Fotoausstellung in Golm vereint Kunst und Wissenschaft

Pflanzen bilden nicht nur die Grundlage unseres Lebens, sie umgeben uns so alltäglich, dass sie von uns oft gar nicht mehr wahrgenommen werden. Mit dieser „Sehgewohnheit“ bricht die neue Ausstellung „Die Schönheit der Pflanzen“, die seit dem 3.11.08 im Zentralgebäude des Max-Planck-Campus zu sehen ist. Die Ausstellung entstand in Zusammenarbeit von Josef Bergstein (Fotografie und Konzeption) und Nestor Perez (Bildbearbeitung und Satz). Die Ausstellung lenkt unseren Blick auf die Schönheit und die Eigenarten der Pflanzen. Sie zeigt eine Auswahl an Fotografien – in spezieller Art und Weise arrangiert und zusammengestellt – die Josef Bergstein während seiner Arbeit als Dokumentationsfotograf am Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie ablichtete. Präsentiert werden neben Nutzpflanzen wie Tomaten, Reis und Kartoffeln, auch exotische Pflanzen in beeindruckender Detailgenauigkeit und Schönheit. Die Pflanzen werden dargestellt in ihrer natürlichen Erscheinung und mit ihren Eigenarten, aber auch aus dem Blickwinkel des Wissenschaftlers.

In der Mitte des Heftes finden Sie exklusiv zwei Postermotive aus der Ausstellung als kleinen Vorgeschmack. Dort zeigt sich, dass

Tabak nicht nur für blauen Dunst sorgen kann, sondern sich auch hervorragend als Wandschmuck macht. Ganz im Stil der Farbtafeln in historischen wissenschaftlichen Bänden ist das erste Motiv gehalten. Es zeigt die Blütenorgane einer Tabakpflanze in diversen Ansichten. Das zweite Bild zeigt eine transgene Tabakblüte nach GUS-Färbung und eine Wildtyp-Tabakblüte ohne Färbung.

Die Ausstellung im Zentralgebäude des Max-Planck-Campus in Potsdam-Golm ist noch bis zum 30. Januar 2009 zu bewundern. Eine Anfahrtsbeschreibung finden Sie auf der Webseite des MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie (www.mpimp-golm.mpg.de).



Mit Tauflieden an den Rhein

Sofia-Kovalevskaja Preisträgerin kommt nach Köln



Der tschechische Genetikerin Dr. Mirka Uhlířová wurde der mit 1,65 Mio. Euro dotierte Sofia-Kovaleskaja-Preis verliehen. Damit wird sie in den nächsten fünf Jahren am Institut für Genetik in Köln ihre eigene Arbeitsgruppe aufbauen (Foto: Universität Köln).

Die tschechische Genetikerin Dr. Mirka Uhlířová wird in den kommenden fünf Jahren am Kölner Institut für Genetik eine eigene Forschungsgruppe aufbauen. Dafür hat sie den von der Alexander von Humboldt-Stiftung vergebenen Sofia-Kovaleskaja-Preis erhalten. Der Preis ist mit 1,65 Millionen Euro dotiert und geht an junge Spitzenforscherinnen, die herausragendes Talent, überdurchschnittliche Initiative und kreative Forschungsansätze zeigen. Frau Dr. Uhlířová benutzt als Modell die Taufliede *Drosophila melanogaster*, um im lebenden Organismus die molekularen Mechanismen zu untersuchen, die durch Tumorbildung fehlgesteuert werden und zur Krebsentstehung beitragen. Sie hat neue Gene identifiziert, die an diesen Prozessen beteiligt sind. Mit diesen will sie herausfinden, welche Rolle sie

bei der Zellwanderung und den Interaktionen von Tumoren mit ihrer Umgebung spielen. Dr. Mirka Uhlířová, geboren 1977 in der Tschechischen Republik, studierte Biologie in Prag und Ceske Budejovice (Budweis), wo sie 2004 promovierte. Als NATO-Stipendiatin war sie 2003 an der Colorado State University in Fort Collins, USA. Seit 2004 forscht sie an der Universität Rochester, USA. Die insgesamt acht deutschen Preisträgerinnen und Preisträger sind zwischen 28 und 35 Jahren alt. Die offizielle Verleihung des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gestifteten Preises fand am 25. November in Berlin statt.

Quelle: IDW, 23.09.2008

Genomforschung an Meningokokken ausgezeichnet

Robert-Koch-Postdoktorandenpreis für Mikrobiologie an Forscher des PathoGenoMik-Plus-Netzwerks verliehen

Der Postdoktorandenpreis der Robert-Koch-Stiftung wird seit nunmehr 10 Jahren an drei exzellente Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler verliehen, die zuvor als Postdoktoranden auf dem Gebiet der Mikrobiologie, Immunologie und Virologie besonders erfolgreich gearbeitet haben.

Mit dem diesjährigen Robert-Koch-Postdoktorandenpreis für Mikrobiologie wurde ein Wissenschaftler ausgezeichnet, des-

sen Arbeiten über das PathoGenoMik-Plus-Netzwerk finanziert werden. Christoph Schoen, Arbeitsgruppenleiter am Würzburger Institut für Hygiene und Mikrobiologie, wurde für seine exzellenten Forschungsarbeiten über das humanpathogene Bakterium *Neisseria meningitidis* ausgezeichnet. Seine Arbeiten beschäftigen sich mit der Frage, welche Faktoren dafür verantwortlich sind, dass dieses Bakterium bei etwa zehn Prozent der Bevölkerung als harmloser Bewohner der Schleimhäute des Nasen-Rachen-Raumes vorkommt, aber darüber hinaus in einigen Fällen eine lebensbedrohliche Hirnhautentzündung oder eine äußerst gefährliche Sepsis hervorrufen kann. Mit Hilfe vergleichender Genomanalysen konnte er die evolutionäre Entwicklungen des humanpathogenen Bakteriums *Neisseria meningitidis* nachvollziehen und zeigen, dass strukturelle Umorganisationen innerhalb des bakteriellen Genoms einen entscheidenden Beitrag bei der Entstehung der virulenten Eigenschaften geleistet haben.

Der mit 5000 Euro dotierte Robert-Koch-Postdoktorandenpreis für Mikrobiologie wurde am 14. November 2008 im feierlichen Rahmen der diesjährigen Robert-Koch-Preisverleihung gemeinsam mit den Postdoktoranden Preisen für Virologie (Bärbel Kaufmann, Department of Biological Sciences der Purdue University, West-Lafayette, Indiana, USA) und Immunologie (Astrid Westendorf, Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Essen) in der Brandenburgischen Akademie für Wissenschaften verliehen.

Der Robert-Koch-Preis ging in diesem Jahr an drei Pioniere der Stammzellforschung, den Deutschen Hans Schöler, den US-Amerikaner Irving Weissman sowie den Japaner Shinya Yamana. Die Robert-Koch-Medaille in Gold wurde an Prof. Philip Leder von der Harvard-Universität in Boston (US-Staat Massachusetts) für seine grundlegenden Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der modernen Zellbiologie, der molekularen Genetik, der Immunologie und der molekularen Onkologie verliehen.

Die Robert-Koch-Stiftung, die unter der Schirmherrschaft des Bundespräsidenten Horst Köhler steht, fördert Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten und anderer, weit verbreiteter Krankheiten. Der Robert-Koch Preis gilt als einer der höchstrangigen wissenschaftlichen Auszeichnungen in Deutschland.



Verleihung der Robert-Koch-Postdoktoranden-Preise 2008. Bernhard Fleckenstein, stellv. Vorsitzender der Robert-Koch-Stiftung mit den drei diesjährigen Robert-Koch-Postdoktoranden-Preisträgern: Christoph Schoen, Bärbel Kaufmann und Astrid Westendorf (v. l. n. r.) (Foto: David Ausserhofer).

PathoGenoMics PhD Award 2009

2000 € für exzellente Nachwuchswissenschaftler

Die Verleihung des PathoGenoMics PhD Awards hat mittlerweile schon eine kleine Tradition. Bereits zum vierten Mal in Folge bitten die zehn europäischen ERA-NET PathoGenoMics Partnerländer gemeinsam um Ihre Vorschläge.



**ERA-NET
PathoGenoMics**

Mit der Verleihung des PathoGenoMics PhD Award 2009 sollen auch im nächsten Jahr wieder bis zu drei herausragende Dissertationen gewürdigt und ausgezeichnet werden. Vorgeschlagen werden können Arbeiten, die

im Jahr 2008 auf dem Gebiet der Genomforschung an humanpathogenen Mikroorganismen (Bakterien und Pilze) erfolgreich in einem der zehn Partnerländer (Deutschland, Israel, Lettland, Finnland, Frankreich, Österreich, Portugal, Slowenien, Spanien oder Ungarn) abgeschlossen wurden. Eine Finanzierung der vorgeschlagenen Arbeit über das ERA-NET PathoGenoMics oder PathoGenoMik-Netzwerk ist nicht Voraussetzung für die Teilnahme. Der mit jeweils 2000 € dotierte PathoGenoMics Award wird im nächsten Jahr während dem „3rd FEMS Congress of European Microbiologists“ in Göteborg (28. Juni- 2. Juli 2009) im feierlichen Rahmen an die bis zu drei Gewinner verliehen. Die Ausgezeichneten werden hier auch die Gelegenheit haben, ihre Arbeiten im Rahmen eines Kurzvortrages einem hochrangigen Publikum vorzustellen. Die Teilnahme an der Konferenz erfolgt auf Einladung des ERA-NET PathoGenoMics.

Arbeitsgruppenleiter sind nun aufgerufen geeignete Kandidaten vorzuschlagen. Dem Vorschlag ist beizufügen: Ein vom Arbeitsgruppenleiter unterzeichnetes Empfehlungsschreiben, zwei weitere unterzeichnete Gutachten, einen Lebenslauf des Nominierten, eine kurze Zusammenfassung der Promotionsarbeit (max. 1 Seite), eine Kopie der im Jahr 2008 fertig gestellten Promotionsarbeit (zumindest die Zusammenfassung auch in Englisch), eine Publikationsliste des Nominierten.

Weitere Informationen erhalten Sie unter:

www.pathogenomics-era.net/index.php?index=322

Vorschläge können bis zum 28. Februar 2009 in elektronischer Form (E-Mail oder CD) eingereicht werden bei:

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



Verleihung des PathoGenoMics PhD Award 2008. Mag. Nicole Firnberg (ERA-NET), Dr. Marion Karrasch (ERA-NET), die drei Preisträger Dr. Marie Bouvier, Dr. Christina Rias Rodrigues und Dr. Sascha Thewes sowie Prof. Dr. Eliora Ron (Tel Aviv University) (von links nach rechts).

Wissenschaft kompakt

Formel für längeres Pflanzenleben entdeckt

Pflanzen, die langsamer wachsen, bleiben länger frisch. Nun konnte gezeigt werden, dass kleine Genabschnitte, sogenannte mikro-RNAs, Wachstum und Alterungsprozesse bei Pflanzen koordinieren. Die mikro-RNAs hemmen bestimmte Transkriptionsfaktoren, die ihrerseits das Ablesen spezifischer Gene steuern. So beeinflussen TCP-Transkriptionsfaktoren die Bildung von Jasmonsäure, einem Pflanzenhormon, das für Alterungsprozesse in der Pflanze wichtig ist. Wissenschaftler vom Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie haben untersucht, welche Effekte die Transkriptionsfaktoren der TCP-Familie auf Wachstum und Alterung bei der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* haben. Diese

Transkriptionsfaktoren werden durch eine bestimmte mikro-RNA, miR319, reguliert. Mikro-RNAs sind kurze, einsträngige RNA-Abschnitte, die andere Gene regulieren. Sie tun dies, indem sie sich an komplementäre Abschnitte der DNA binden und somit verhindern, dass diese abgelesen und in Genprodukte umgesetzt werden. In Pflanzen hemmen mikro-RNAs vor allem andere Regulatoren, sogenannte Transkriptionsfaktoren. Diese Faktoren können Gene an- und ausschalten, indem sie an bestimmte DNA-Bereiche binden und diese aktivieren oder blockieren, so dass entweder zu viel oder zu wenig Protein gebildet wird. Da Proteine Stoffwechselprozesse steuern, führt ein Ungleichgewicht zu mehr oder weniger deutlich sichtbaren Veränderungen

an der Pflanze. Bekannt war, dass durch miR319 regulierte Transkriptionsfaktoren das Wachstum der Blätter beeinflussen. Durch eine Kombination von biochemischen und genetischen Analysen haben die Forscher nun herausgefunden, dass die Transkriptionsfaktoren auch jene Gene regulieren, die für die Bildung des Pflanzenhormons Jasmonsäure wichtig sind. Je mehr von der mikro-RNA miR319 in der Pflanze vorhanden ist, desto weniger Transkriptionsfaktoren werden gebildet und desto weniger Jasmonsäure kann synthetisiert werden. Diese Pflanzen wachsen länger und altern langsamer als Pflanzen, die wenig miR319 enthalten und daher kürzer wachsen aber auch schneller eingehen. [Originalpublikation: Schommer, C. et al. \(2008\) Control of Jasmonate Biosynthesis and Senescence by miR319 Targets. *PLoS Biol* 6\(9\): e230. DOI:10.1371/journal.pbio.0060230](#)

Tabak gegen Atemwegserkrankungen

Viele schwere Erkrankungen beim Menschen werden durch Bakterien ausgelöst. Ein solches Bakterium ist *Streptococcus pyogenes*, der Erreger verschiedener Atemwegs- und Hautkrankheiten. Dieser Krankheitserreger kann durch spezifische Viren – so genannte Bakteriophagen – befallen werden, die das Bakterium am Ende des viralen Vermehrungszyklus auflösen. Dieser Prozess wird durch sogenannte Lysine hervorgerufen, wie beispielsweise das Eiweiß "PlyGBS", das spezifisch gegen einige Bakterienstämme der Gattung *Streptococcus* wirkt. Wissenschaftlern von MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie ist es nun gelungen, das Gen für dieses Lysin in Chloroplasten der Tabakpflanze einzufügen. Dort produziert es Lysin in großer Menge. Es erwies sich als sehr stabil gegenüber abbauenden Enzymen – vermutlich einer der Gründe für den enorm hohen Anteil am Gesamtprotein von bis zu 70%. Ferner zeigte es sich in Tests an Bakterienkulturen als hoch wirksam. Chloroplasten, die Orte der Photosynthese in der pflanzlichen Zelle, eignen sich als Produktionsort für Eiweiße besonders gut, da sie über eigene Erbinformation, verfügen und in vielen Exemplaren pro Zelle vorkommen, und so die Herstellung besonders großer Proteinmengen ermöglichen. Darüber hinaus werden Chloroplasten in den meisten Pflanzenfamilien nur von der Mutterpflanze an die folgende Generation weiter gegeben und sind nicht im Pollen enthalten – ein großer Vorteil bei der Verhinderung von ungewollten Auskreuzungen der gentechnischen Veränderung. Der Einsatz von Viren zur Bekämpfung von Bakterien ist nicht neu, bereits Anfang des letzten Jahrhunderts wurde mit Bakteriophagen zur Bekämpfung von Bakterien experimentiert. Antibakterielle Virenproteine in Pflanzen herzustellen und anschließend aufzureinigen, stellt hingegen einen innovativen und sehr vielversprechenden Ansatz für die Bekämpfung antibiotikaresistenter Bakterien dar.

[Originalpublikation: Oey, M. et al. \(2008\) Exhaustion of the chloroplast protein synthesis capacity by massive expression of a highly stable protein antibiotic. *The Plant Journal* 27. DOI: 10.1111/j.1365-313X.2008.03702](#)

Fische bringen überzählige Gene zum Schweigen

Beim Menschen sind normalerweise alle Chromosomen doppelt vorhanden. Schon kleine Abweichungen von dieser Regel können sich gravierend auf die Gesundheit und die Lebensfähigkeit auswirken. Gibt es zum Beispiel das Chromosom Nummer 21

drei- statt zweimal, führt das zum Down-Syndrom. Zusätzliche Kopien anderer Chromosomen oder sogar nur von Chromosomenstücken sind überhaupt nicht mit dem Leben vereinbar; die Embryonen sterben dann schon im Mutterleib. Dies trifft auf Säugetiere generell zu. Liegen in den Zellen zu viele Chromosomen vor, kommt der Organismus damit nicht zurecht. Anders sieht das bei Fischen, Fröschen oder Reptilien aus. Dort sind bei vielen Arten sogar sämtliche Chromosomen in drei- statt nur zweifacher Ausfertigung vorhanden – und die Tiere haben damit überhaupt kein Problem, sondern sind voll lebens- und fortpflanzungsfähig. Warum das so ist, haben Wissenschaftler jetzt am Beispiel von *Squalius alburnoides* herausgefunden. Der zu den Karpfen gehörende Fisch wird maximal zehn Zentimeter groß. Er kommt in Spanien und Portugal in Flüssen vor und hat einen dreifachen Satz von Chromosomen. Von jedem Chromosom besitzt er drei statt zwei Exemplare. Das bedeutet, dass auch jedes Gen einmal zu viel vorhanden ist. Folglich wäre zu erwarten, dass alle Moleküle, die nach dem Bauplan der Gene produziert werden, in einer zu hohen Konzentration vorliegen. Das aber ist nicht der Fall, wie sich jetzt zeigte. Die Forscher zeigten, dass es in den Fischen einen Mechanismus geben muss, über den jeweils eine der drei Kopien eines Gens stillgelegt wird. Diese Möglichkeit der Fehlerkorrektur scheint jedoch bei Säugern und dem Menschen im Lauf der Evolution verlorengegangen zu sein – ansonsten könnte sich ein zusätzlich vorhandenes Chromosom nicht so gravierend auswirken wie beispielsweise beim Down-Syndrom.

Nun wollen die Forscher den molekularen Mechanismus aufklären, mit dem die Fische ihre überzähligen Gene zum Schweigen bringen, um möglicherweise daraus etwas zu lernen, was sich später für die Behandlung von Krankheiten nutzen lässt.

[Originalpublikation: Pala, I. et al. \(2008\) Dosage Compensation by Gene-Copy Silencing in a Triploid Hybrid Fish. *Current Biology*, DOI: 10.1016/j.cub.2008.07.096](#)

Minderheiten leisten mehr

Einer Forschergruppe ist das Kunststück gelungen, zeitgleich den Stoffwechsel und die Identität einzelner Bakterienzellen zu bestimmen. Im Schweizer Alpensee Lago di Cadagno verglichen die Forscher die Stoffwechselleistung dreier Bakterienarten. Das überraschende Ergebnis: der Bärenanteil des Stoffumsatzes wird von einem winzigen Teil der Bakteriengemeinschaft geleistet. Jene Bakterienart, die nur 0,3 Prozent aller Bakterien stellte, war für über 40 Prozent der Ammonium- und 70 Prozent der Kohlenstoffaufnahme zuständig. Im Gegensatz zu den meisten Binnengewässern ist der Lago di Cadagno stabil geschichtet. In der Übergangsregion zwischen der oberen, sauerstoffhaltigen und der unteren, sauerstofffreien Schicht leben die Bakterienarten *Chromatium okenii*, *Lamprocystis purpurea* und *Chlorobium clathratiforme*. Diese Mikroorganismen leben ohne Sauerstoff und betreiben Photosynthese. *C. clathratiforme* ist die in der untersuchten Schicht häufigste Bakterienart, sie stellt bis zu 80 Prozent der Zellen. Dennoch war es nur für etwa je 15 Prozent der gesamten Ammonium- und Kohlenstoffaufnahme zuständig. *L. purpurea*, eine häufige, kleine Art, nahm weniger als zwei Prozent der gemessenen Nährstoffe auf. Die vergleichsweise großen Zellen von *C. okenii* hingegen, die einen winzigen Teil der Bakterienpopulation ausmachten, waren für den Großteil des Umsatzes von Kohlenstoff und Ammonium verantwortlich. Doch die Forscher

stießen noch auf eine zweite Überraschung: Auch Zellen der gleichen Art unterschieden sich sehr viel stärker als erwartet in ihrer Aktivität. Die Forscher vermuten genetische Ursachen. Die individuellen Unterschiede beruhten möglicherweise auf kleinen Unterschieden im Genom, die sich im Laufe der Evolution durch Mutationen entwickelt haben. Nur Mutationen, die ihren Trägern Vorteile in ihrem begrenzten Lebensraum verschaffen, setzen sich durch. Möglich wurden die vorliegenden Messungen mit Hilfe der so genannten NanoSIMS-Technik. So wurde es möglich, die Verteilung ausgewählter markierter Kohlenstoff- und Stickstoffverbindungen innerhalb einzelner Zellen anzuzeigen. Gleichzeitig identifizieren die Forscher die Bakterienart mit Hilfe molekulargenetischer Techniken.

Originalpublikation: Musat, N. *et al.* (2008) A single cell view on the ecophysiology of anaerobic phototrophic bacteria. *PNAS*. DOI: 10.1073/pnas.0809329105

Mit Netzwerken und Backup zum Erfolg beim Sex

Für die Entwicklung vielzelliger Organismen sind sowohl die Reaktion auf äußere Reize als auch die Kommunikation der einzelnen Zellen untereinander wichtig. Zu den zentralen Molekülen, die Signale in der Zelle weiterleiten, gehören GTP-bindende Proteine (G-Proteine). Sie bestehen oft aus mehreren Untereinheiten, und viele Organismen besitzen wiederum mehrere, leicht unterschiedliche Gene für jede Untereinheit. Daher ist es nicht immer einfach herauszufinden, welche Untereinheiten miteinander interagieren und welche Signale sie weiterleiten. Eine der wichtigsten Gruppen der G-Proteine sind die so genannten heterotrimeren G-Proteine, die aus den Untereinheiten *alpha*, *beta* und *gamma* bestehen. Sie kommen bei allen Eukaryoten vor. Die meisten Organismen enthalten allerdings nicht nur ein G-Protein-Gen für jede Untereinheit, sondern gleich mehrere verschiedene Versionen, die theoretisch alle untereinander kombiniert werden können. So finden sich im Genom des Menschen allein 27 verschiedene Gene für *G-alpha*-Untereinheiten. Vielzellige Pilze haben dagegen meist nur drei *G-alpha*-Untereinheiten, außerdem lassen sie sich mit molekularbiologischen Methoden bearbeiten. Dies ermöglichte es den Wissenschaftlern, sämtliche Kombinationen von *G-alpha*-Protein-Mutanten in dem Pilz *Sordaria macrospora* zu untersuchen, um die Wirkung der einzelnen Protein-Untereinheiten zu überprüfen. Sie konnten zeigen, dass die *G-alpha*-Untereinheit GSA1 die wichtigste Rolle in der Entwicklung der Fruchtkörper, also der sexuellen Strukturen des Pilzes spielt. Die Untereinheit GSA2 hat dagegen eine Art 'Backup'-Funktion und kann einige, aber nicht alle Funktionen von GSA1 übernehmen. Die dritte Untereinheit ist an einem anderen, parallel geschalteten Signalübertragungsweg beteiligt, der ebenfalls für die sexuelle Entwicklung benötigt wird. Die Forscher haben nicht nur die G-Protein-Untereinheiten, sondern auch die vorgeschalteten Rezeptoren sowie nachgeschaltete Moleküle der Signalweiterleitung untersucht. Dabei konnten sie feststellen, dass es neben den "Hauptwegen" der Signalübermittlung viele Verzweigungen gibt, welche die einzelnen Komponenten miteinander verbinden. Es handelt sich nicht um eine rein lineare Signalweiterleitung, sondern um ein regulatorisches Netzwerk, dessen einzelne Komponenten unterschiedlich stark in verschiedene Signalwege eingebunden sind. Die Ergebnisse sind

ein wichtiger Schritt in der Untersuchung der Entwicklung von Pilzen. Das Verständnis ihrer Biologie ist dabei nicht nur für die Grundlagenforschung, sondern auch für viele Anwendungen relevant.

Originalpublikation: Kamerewerd J. *et al.* (2008): Three *alpha* subunits of heterotrimeric G proteins and an adenylyl cyclase have distinct roles in fruiting body development in the homothallic fungus *Sordaria macrospora*. *Genetics* 180: 191-206, DOI: 10.1534/genetics.108.091603.

Warum der zweite genetische Code anders ist

Erbinformation wird in Form von DNA von Generation zu Generation weitergegeben. Genutzt wird diese Information überwiegend zum Aufbau von Proteinen, den Hauptbausteinen jeder Zelle. Der Informationsgehalt der DNA muss somit fortwährend in einer eindeutig festgelegten Weise in Proteine übersetzt werden. Die dafür notwendige Übersetzungstabelle ist der genetische Code. Dieser Code ist im Prinzip bei allen Lebewesen identisch; der Mensch benutzt denselben universellen Standard-Code wie sämtliche anderen Tiere, Pflanzen oder Pilze. Außergewöhnlich überraschend war deswegen die Entdeckung, dass der Mensch und ein relativ großer Teil des Tierreichs noch eine zweite Übersetzungstabelle verwenden, nämlich die in den Mitochondrien. Mitochondrien sind winzige Organellen im Inneren jeder Zelle, die eine eigene DNA besitzen und über diese ein gutes Dutzend Proteine vererben, welche eine zentrale Rolle bei der zellulären Atmung, also der Umwandlung von Sauerstoff in chemische Energie, spielen. Wissenschaftler haben nun zum ersten Mal eine Erklärung dafür gefunden, warum der Mensch diesen zweiten genetischen Code überhaupt besitzt und nicht einfach durchgängig den Standard-Code verwendet. Der zweite Code, so die Erklärung, führt zur Synthese von strukturell abnormalen Proteinen, die dafür aber vor gradueller oxidativer Zerstörung durch freie Radikale geschützt sind. Das ist gerade in den Mitochondrien besonders wichtig, weil bei hohem Sauerstoffumsatz fast immer freie Radikale entstehen. Der Hauptunterschied zwischen den beiden genetischen Codes besteht in der veränderten Übersetzung einer bestimmten, sehr häufigen Kodierfunktion. In den Mitochondrien erfolgt eine Übersetzung in die Aminosäure Methionin, die dann in Proteine eingebaut wird. Die Biochemiker konnten nachweisen, dass es hierdurch zu einer massiven Ansammlung von Methionin auf der Oberfläche der Proteine kommt. Dadurch sind diese Proteine vor Oxidation geschützt, weil das Methionin die angreifenden freien Radikale schon an der Proteinoberfläche abfängt. Die Methionine selbst werden dabei nach und nach verbraucht und somit für die Aufrechterhaltung der strukturellen Integrität des gesamten Proteinkomplexes geopfert. Zum Nachweis dieses in der Biochemie höchst ungewöhnlichen Prinzips entwarfen die Forscher einen multidisziplinären Ansatz aus Bioinformatik, Molecular Modelling, organisch-chemischer Synthese und Analytik sowie klassischer Zellbiologie und konnten so die beschriebenen Zusammenhänge einzeln nachvollziehen.

Originalpublikation: Bender, A. *et al.* (2008) Adaptive antioxidant methionine accumulation in respiratory chain complexes explains the use of a deviant genetic code in mitochondria. *PNAS* 105(43):16496-501. DOI: 10.1073/pnas.0802779105

Forscher entdecken Gen für Haarwuchs

Nackthunde gibt es schon seit mindestens 3700 Jahren und vermutlich gehen die heutigen Rassen, wie zum Beispiel chinesische Schopfhunde, alle auf den mexikanischen Nackthund Xoloitzcuintle zurück. Der Xoloitzcuintle wurde von den Azteken als heiliger Hund verehrt. Ein Forscherteam konnte jetzt die Mutation aufspüren, die zur Haarlosigkeit bei Nackthunden führt. Dank neuester Technologie fanden die Genetiker das Gen, das den Haar- und Zahnwuchs steuert. Dabei fanden sie die sprichwörtliche Nadel im Heuhaufen, denn die gesamte Erbsubstanz beim Hund ist in rund drei Milliarden Grundbausteinen, so genannten Basenpaaren, auf den Chromosomen enthalten. Um diese Unmenge an Daten zu durchforsten und DNA-Abschnitte von verschiedenen Nackthunden auf Übereinstimmung zu prüfen, bedarf es ausgeklügelter Labortechniken. In einem einzigen DNA-Chip-Experiment war es den Wissenschaftlern, viele tausend variable DNA-Stellen im Hundegenom gleichzeitig zu untersuchen. Früher hätten solche Studien Jahre gedauert. Die Forscher konnten bei ihrer Suche schließlich einen DNA-Abschnitt eingrenzen, der bei den untersuchten Nackthunden immer gleich war. Rund 100.000 Basenpaare auf Chromosom 17 hatten stets eine identische Abfolge. Ein Vergleich dieses DNA-Abschnitts von nackten und behaarten Hunden brachte schließlich bei den nackten Tieren eine Mutation zutage, die auf ein einziges Gründertier zurückgehen muss, so die Forscher. Damit war das Gen mit dem Namen "FOXI3" entdeckt. Für die Wissenschaftler öffnet die Beschreibung des FOXI3-Gens neue Perspektiven, denn die Entwicklung von Haaren und Zähnen wird bislang nicht gut verstanden. Mit FOXI3 ist nun ein weiterer wichtiger Baustein in der komplexen Steuerung identifiziert. Da auch der Mensch dieses Gen besitzt, könnte die Entdeckung eine Grundlage für eine künftige Therapie von Haarausfall sein. Es sei zwar nicht zu erwarten, dass sich ein Mann ein Wässerchen mit FOXI3 auf das lichte Haupt reiben könne und am nächsten Tag würden seine Haare wieder wie im Jugendalter sprießen, ein besseres Verständnis der Steuerungsvorgänge des Haarwachstums könnte aber zur Entwicklung von wirksameren Behandlungen bei Haarlosigkeit beitragen.

Originalpublikation: Drögemüller C. et al. (2008) Mutations in Hairless Dogs Implicate FOXI3 in Ectodermal Development. *Science* 321: 1462. DOI: 10.1126/science.1162525

Hören wie die Fliegen

"Ohren wie ein Luchs" – so sprach man es bislang Menschen zu, die besonders gut hören können. Wenn der Volksmund jedoch auf neueste wissenschaftliche Erkenntnisse über die Ähnlichkeit der Hörvorgänge Rücksicht nähme, so müsste das Sprichwort geradewegs umformuliert werden: "Ohren wie die Fliegen" Denn unser Ohr funktioniert ganz so wie das einer Fruchtfliege. Das konnten Wissenschaftler jetzt zeigen. Bei aller äußerlichen Unähnlichkeit der Hörorgane – die Mechanik des Vorgangs bei Mensch und der Fliege *Drosophila melanogaster* ist überraschend einheitlich. Dabei interessierten sich die Wissenschaftler besonders dafür, wie der Schall im Innern des Ohrs über Ionenkanäle in elektrische Signale umgewandelt wird. Sie konnten eine nicht-invasive Messmethode entwickeln, die diesen Vorgang nach außen sichtbar macht: Öffnet sich der Ionenkanal, wackelt die Fliege mit den Antennen – nicht mit dem Auge sichtbar, aber mit einer Messapparatur nachzuweisen. In ihrer Veröffentlichung wird deutlich, wie ähnlich die Prozesse im Fliegenohr – am sogenannten Johnston-Organ – denen unserer Haarzel-

len im Innenohr tatsächlich sind. So konnten die Autoren zeigen, dass der Signalübertragungs-Apparat bei *D. melanogaster* die gleichen Charakteristika aufweist wie unsere winzigen Haarzellen im Innenohr: Eine aktive Verstärkung der Signale sorgt dafür, dass die Empfindlichkeit höher wird, wenn der Schall leiser ist; der Experte spricht von nicht-linearem Verhalten. Die Wissenschaftler richten ihr Augenmerk nun auf eine Schlüsselkomponente beim Hörvorgang, die Ionenkanäle. Hier könnten *D. melanogaster* und deren genetischen Mutanten einiges zur Aufklärung beitragen. Noch ist die molekulare Grundlage der Kanäle ebenso unbekannt wie der Ursprung der mechanischen Aktivität der Hörsinneszellen. Die Versuche deuten darauf hin, dass die Ähnlichkeit der Hörmechanismen sich auch in gleichen oder ähnlichen Molekülen wiederfindet. Die Erkenntnisse können dabei helfen, derzeitige Hörgeräte zu verbessern, deren Leistungen noch weit davon entfernt sind, das natürliche akustische Empfinden nachzubilden – eine wichtige Aufgabe bei schätzungsweise 14 Millionen Deutschen mit eingeschränktem Hörvermögen und in einer immer älter werdenden Gesellschaft.

Originalpublikation: Nadrowski, B. et al. (2008) Transducer-based force generation explains active process in *Drosophila* hearing. *Current Biology* 18 (18): 1365-72. DOI: 10.1016/j.cub.2008.07.095

Marathon-Maus läuft mit Gen-Defekt

Fehlt Mäusen ein Gen für ein bestimmtes Muskel-Protein, so entwickeln sie sich zu "Marathonläufern": Im Laufstest sind sie deutlich ausdauernder als normale Mäuse. Sie laufen weiter und auch schneller. Dies haben Wissenschaftler an genetisch veränderten Mäusen gezeigt, deren Muskeln das Protein Calsarcin 2 nicht bilden können. Die Arbeit stellt einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Muskelentwicklung dar und ist auch für die Erforschung und mögliche Behandlung der Herzmuskelschwäche von Bedeutung. Der Grund der Ausdauerleistung: Der Mangel am Protein Calsarcin 2 führt dazu, dass die Muskeln der "Marathon-Maus" sich aus überdurchschnittlich vielen so genannten langsamen Muskelfasern zusammensetzen. Diese können zwar nicht schnell reagieren, dafür aber ausdauernd arbeiten. Im Gegensatz dazu sind schnelle Muskelfasertypen sofort einsatzbereit, ermüden aber schneller. Normalerweise ist der Anteil der Fasertypen streng reguliert, damit sich die Muskeln stets optimal an wechselnde Anforderungen anpassen können. Wichtig für diese Anpassungsprozesse ist das Zusammenspiel von Calsarcin 2 mit dem Muskelprotein Calcineurin, das die Ausbildung der langsamen und ausdauernden Muskelfasern fördert. Normalerweise bindet Calsarcin 2 an Calcineurin und reguliert somit dessen Aktivität. Die Ergebnisse der Forschergruppe zeigen nun: Ist kein Calsarcin 2 vorhanden, verstärkt sich die Wirkung von Calcineurin und es entwickeln sich mehr ausdauernde Muskelfasern. Es gibt außerdem große Ähnlichkeiten zwischen der Herz- und der Skelettmuskulatur und viele der molekularen Mechanismen sind gleich. Daher haben sich die Forscher vorgenommen, die Proteinfamilie der Calsarcine genauer zu untersuchen, um ihre Funktion auch außerhalb des Herzens besser zu verstehen. Diese Forschungsarbeiten sollen nun klären, ob es auf molekularer Ebene Zusammenhänge gibt zwischen der Fitness des Herzmuskels und der Skelettmuskulatur.

Originalpublikation: Frey, N. et al. (2008) Calsarcin-2 deficiency increases exercise capacity in mice through calcineurin/NFAT activation. *J. Clin. Invest.* 118(11):3598-608. DOI: 10.1172/JCI36277

Stellenmarkt



As the leading company in the chemical industry, we open up future success potential together with our partners. For this purpose, we foster and develop partnerships that are marked by trust and mutual respect. With intelligent solutions, we help to make the future successful and sustainable. We set store by the strengths of our staff.

SunGene is an R&D company in the research platform of BASF Plant Science. SunGene is engaged in the improvement of crop plants focusing on establishment of Enabling technologies as well as qualitative and quantitative traits of economic interest.

We are currently looking for a highly motivated and dynamic scientist for the current vacancy of

DOCTORAL STUDENT POSITION (f/m) in the area of **BIOINFORMATICS** or **COMPUTATIONAL BIOLOGY**

Your responsibilities:

As an integral member of interdisciplinary project team, you will work out bioinformatics solutions in the area of network analysis and metabolic modeling. You will also collaborate with biologists and computer scientists within the world wide bioinformatics platform of BASF Plant Science.

Your qualifications:

- A degree in biology or computer sciences or a related discipline
- Good overview of the bioinformatics field and practical experience in some of the following areas: metabolic pathways, microarray design and analysis, statistics, biological databases, retrieval systems
- Ability to plan and work independently
- Excellent communication and English skills
- Creative and motivated team player

Please send your letter of application, C.V. and complete references to:

SunGene GmbH

C/O Ms. Silke Benser
Corrensstr. 3, D-06466 Gatersleben
E-Mail: silke.benser@sungene.de
Tel. +49 – 3 94 82 / 760 100



The Chemical Company

Welcome to a world of opportunities.
We look forward to your application!



International Max Planck Research School **Primary Metabolism and Plant Growth (IMPRS-PMPG)**

The IMPRS-PMPG is a doctoral programme in plant genomics and systems biology at the Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology and the University of Potsdam. We are accepting talented graduate students into the programme at regular intervals. Currently, we are inviting applications for Doctoral Fellowships to start summer/autumn 2009.

We are seeking students who are highly motivated to tackle scientific problems in modern plant biology. Doctoral projects will focus on systems-oriented approaches using the model plant *Arabidopsis thaliana*. Our research combines molecular phenotyping ('omics') technologies and cutting-edge analytical techniques with bioinformatics and modelling.

We offer excellent research facilities, interdisciplinary scientific training, and a comprehensive complementary training programme with English as the working language. We invite applications from students holding or about to obtain a Master's or equivalent degree in biology, biochemistry, chemistry, physics, informatics, mathematics, or related fields.

For further information about the programme and the online application procedure, please visit our website:

www-en.mpimp-golm.mpg.de/IMPRS_GoFORSYS/index.html

The IMPRS-PMPG is embedded in a vibrant research community with more than 100 doctoral students under the guidance of our faculty, their groups, and departments. The Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology is one of the largest plant research centres in Europe. The Science Campus Golm hosts three Max Planck Institutes, two Fraunhofer Institutes, the University of Potsdam, and a new centre for start-up companies, providing an excellent infrastructure for modern cross-disciplinary training. The campus is located in close proximity to the many research and educational facilities in Berlin. Further information can be found at:

www.mpimp-golm.mpg.de/ and <http://www.uni-potsdam.de/>

Applications will be accepted until January 31, 2009.

www.genomxpress.de



TWO JUNIOR LEADER POSITIONS

In the next decades, the world market for plant-derived products is expected to grow exponentially. Not only do we rely on plants to feed the growing world population, but plants will also play a pivotal role to provide a significant part of our energy demand. Whereas in the 60's the green revolution contributed to increase plant productivity, it is expected that biotechnological advances will further boost biomass production and plant yield. We are looking for two junior leaders with an excellent track record and a maximum 6 years of post-doctoral experience who share our belief that in the coming decades plants will play a significant role in easing the major challenges facing mankind. The ambition of the Department of Plant Systems Biology is to spearhead the further development of systems biology approaches in the field of plant sciences with the concrete goal to create improved crops important for sustainable development.

Each Junior Leader will build a new research team on a topic of his/her choice, but in close synergy with current activities of the Department of Plant Systems Biology (www.psb.ugent.be). He/she will be appointed for a period of five years and will be hosted in a modern, spacious and fully equipped laboratory. Start-up funds will include an additional salary for a PhD student and a technician, as well as the bench fees for all team members. Applicants should send a curriculum vitae to

Dirk Inzé, E-Mail: chtir@psb.ugent.be completed with the names of three referees and a description of the research program they propose to conduct during their 5-year appointment (3 pages).

Applicants are encouraged to contact the Department of Plant Systems Biology before applying. Applications will be reviewed starting January 2009. The **Dept. of Plant Systems Biology** belongs to the **Flanders Institute for Biotechnology (VIB)** and the **Ghent University (UGent)**, both equal opportunity employers.



Im Rahmen eines Verbundprojektes mit der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar und Qiagen GmbH innerhalb des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN-Transfer) vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) sucht das Labor für Molekulare Pathologie im Institut für Pathologie der Technischen Universität München (Direktor: Prof. Dr. Heinz Höfler) ab sofort oder später einen/e

MTA / Dokumentationsassistenten/in

für das Projektmanagement und die Erfassung und Aktualisierung histopathologischer und klinischer Daten in entsprechenden Datenbanken.

Anforderungen:

- abgeschlossene Berufsausbildung zur/zum Technischen Assistentin / Assistenten (MTA, BTA, CTA), Dokumentationsassistentin / Dokumentationsassistenten oder eine vergleichbare Qualifikation
- Interesse an medizinisch-naturwissenschaftlichen Sachverhalten
- Beherrschung der einschlägigen naturwissenschaftlichen Terminologie
- gute Anwenderkenntnisse im Umgang mit der Standardbürosoftware einschließlich der gängigen Datenbanksysteme
- gute Kenntnisse der englischen Sprache in Wort und Schrift
- eine gewissenhafte Arbeitsweise, Flexibilität, Teamfähigkeit und Belastbarkeit werden vorausgesetzt

Die Stelle ist befristet für zunächst 3 Jahre. Die Einstellung und Vergütung erfolgt entsprechend den Bestimmungen des TV-L. Schwerbehinderte Bewerber/innen werden bei ansonsten im Wesentlichen gleicher Eignung bevorzugt eingestellt.

Bitte senden Sie Ihre Bewerbung mit den üblichen Unterlagen entweder als ein PDF-Dokument (bevorzugt) an kf.becker@lrz.tum.de (Betreffzeile: Bewerbung NGFN) oder auf dem Postweg an: Prof. Dr. Karl-Friedrich Becker,

Institut für Pathologie
Technische Universität München
Trogerstrasse 18, D-81675 München

We are offering a **Postdoctoral position**

at **German Cancer Research Center (DKFZ)**, Heidelberg, in the NGFN+ project „Integrated genomic investigation of colorectal carcinoma“ coordinated by Kari Hemminki.

The tasks involve data analysis and bioinformatics of colorectal cancer genetics in humans. The postdoc assists the coordinator in project management. Applicants should have a PhD (or equivalent) in statistics, mathematics, bioinformatics or in related field and should have some understanding of genetics and biology.



For general information on the department see www.dkfz.de/de/mol-gen_epidemiology/index.html.

Applications in English including a full CV and contact information of 2 referees should be sent by mail or electronically to **German Cancer Research Centre (DKFZ)** Personnel Department, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Germany
Email: personalabteilung@dkfz.de



Within the newly founded Integrated Genome Research Network **Translational Genome Research Network in Pancreatic Cancer**, the **Medical Faculty of the Philipps-Universität Marburg, Division of Gastroenterology and Endocrinology**, invites applications for the position of

1 PhD Candidate (Verg.-Gr. IIa BAT, part time position / 50 %)

Research topic: Functional characterization of candidate genes in pancreatic cancer using 'Transfected Cell Microarrays' as well as single gene functional assays. Candidates are expected to have a profound background in molecular biology as well as cell culture and siRNA methods.

The position will be available for three years starting immediately. The Translational Genome Research Network in Pancreatic Cancer is a national collaborative research project within the NGFNplus program. The aim of the consortium is to foster the rapid development and transfer of novel genome-based, molecular targeted approaches for diagnosis and therapy of pancreatic cancer from basic research over preclinical testing into clinical applications. The Philipps University Marburg seeks to increase the percentage of women in scientific careers. Women are therefore especially encouraged to apply. Applicants with children are welcome – the Philipps-Universität embraces the concept of a family-friendly University. In case of equal qualifications, disabled persons will be given preference. Applications should be sent until 19. December 2008 to Prof. Dr. Thomas M. Gress
Klinik f. Gastroenterologie u. Endokrinologie
Baldingerstraße, 35033 Marburg/Lahn, Germany.



Hertie-Institut
für klinische Hirnforschung

Am **Zentrum für Neurologie und Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung** der **Universität Tübingen** sollen im Laufe des Jahres 2009 im Rahmen der Förderung des Nationalen Genomforschungsnetzes NGFNplus und des Partnerinstituts des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen

mehrere Stellen für Post-Doktoranden und Nachwuchsgruppen-Leiter

besetzt werden.

Um die Ausrichtung dieser Positionen festzulegen, ist im Frühjahr 2009 die Durchführung eines Sichtungssymposiums geplant.

Wissenschaftler mit Interesse an den genetischen, molekularen und zellulären Grundlagen der häufigen neurodegenerativen Erkrankungen Parkinson und Alzheimer, aber auch im Bereich des molekularen Imaging oder von Gen-Umwelt-Interaktionen werden eingeladen, bis 31.1.2009 Ihr Forschungsprofil und Publikationsverzeichnis einzusenden.

Ansprechpartner für Rückfragen:
Prof. Gasser (Thomas.gasser@uni-tuebingen.de).

Bewerbungen werden erbeten an:
Wolfgang Pfaff, Geschäftsführer
Hertie-Institut für klinische Hirnforschung
Ottfried-Müller Str. 27, 72076 Tübingen
Wolfgang.Pfaff@med.uni-tuebingen.de



An der **Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn** ist in der Landwirtschaftlichen Fakultät am Institut für Nutzpflanzenwissenschaften und Ressourcenschutz zum 01.10.2009 die

W2-Professur Crop Bioinformatics zu besetzen.

Die Landwirtschaftliche Fakultät Bonn schärft ihr Profil zum Einsatz moderner molekularer und informatischer Methoden in der agrarwissenschaftlichen Forschung entlang des Konzepts „From Molecules to Function“. Die ausgeschriebene Professur ist eine von neun Professuren in diesem Forschungsprofil, von denen sich auch die Professuren Crop Statistical Genomics und Nutritional Epidemiology mit Fragen der objektbezogenen Datenauswertung beschäftigen werden.

Die Landwirtschaftliche Fakultät verfügt in diesem Bereich über ein Netzwerk und umfangreiche Kooperationen mit anderen Fakultäten der Universität Bonn und Wissenschaftseinrichtungen in der Region, die ein hervorragendes Forschungsumfeld für Crop Bioinformatics bieten.

Von den Bewerberinnen und Bewerbern wird in der Forschung Expertise auf dem Gebiet der in-silico -Analyse von pflanzlichen Genomen erwartet. Schwerpunktmäßig sollen Techniken und Methoden zur Beschreibung und Interpretation des pflanzlichen Genoms, Transcriptoms, Proteoms oder Metaboloms unter funktionellen Gesichtspunkten entwickelt werden. Deren Verknüpfung mit auf verschiedenen Skalen gewonnenen agronomisch relevanten, phänotypischen Merkmalen soll in enger Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen durchgeführt werden. Die Bereitschaft zur Mitarbeit in interdisziplinären Forschungsprojekten wird vorausgesetzt.

In der Lehre soll das Fach Bioinformatik in den BSc und MSc Studiengängen Agrarwissenschaften

sowie Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften vertreten werden. Eine Zusammenarbeit mit dem Bonn-Aachen International Center for Information Technology (B-IT) im Bereich des am B-IT angebotenen, internationalen Master-Studiengangs "Life Science Informatics" wird von der Landwirtschaftlichen Fakultät unterstützt.

Die Bewerberinnen und Bewerber müssen die allgemeinen Einstellungsvoraussetzungen nach §36 des Hochschulgesetzes für das Land Nordrhein-Westfalen erfüllen. Frauen werden nach Maßgabe des Landesgleichstellungsgesetzes bei gleicher Qualifikation bevorzugt berücksichtigt. Schwerbehinderte Bewerberinnen und Bewerber werden bei gleicher Eignung bevorzugt eingestellt.

Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen sind bis zum 15.12.2008 einzureichen beim

Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Dekanat der Landwirtschaftlichen Fakultät
Meckenheimer Allee 174, 53115 Bonn

Das **Max-von-Pettenkofer-Institut** an der **Ludwig-Maximilians-Universität München** sucht



1 x Biotechnologen/Biotechnologin oder
**1 x Wissenschaftliche Technische Assistentin/
Wissenschaftlichen Technischen Assistenten**

für eine Systembiologie-basierte Technologie in der biomedizinischen Forschung. Zentrale Aufgaben der Kandidaten sind Roboter-gestützte Analysen von Protein-Protein-Wechselwirkungen (Yeast-Zwei-Hybridsystem) sowie die selbständige und verantwortungsvolle Organisation und Verwaltung von Biomaterial-Banken.

Die Stelle ist ab sofort zu besetzen und ist befristet bis zunaechst August 2011. Kandidaten, die Erfahrung mit Pipettier-Robotern und molekularbiologischen bzw. proteinbiochemischen Methoden mitbringen, werden bevorzugt. Systematisches und sorgfältiges Arbeiten, gute Computerkenntnisse sowie Team- und Kommunikationsfähigkeit sind wesentliche Voraussetzung für diese Arbeit. Wir bieten eine ausgezeichnete Arbeitsatmosphäre an der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung, Bioinformatik und klinischer Medizin.

Bitte senden Sie Ihre Bewerbung mit Lebenslauf, Zeugnissen und drei Referenzen per Email oder Post an Frau PD Dr. Susanne M. Bailer

Max-von-Pettenkofer-Institut

Pettenkoferstraße 9a

Ludwig-Maximilian-Universität

80336 München, bailer@mvp.uni-muenchen.de

Impressum

GENOMXPRESS 4.08

Ausgabe 4, Band 8 – Dezember 2008

Der GENOMXPRESS ist ein vierteljährlich erscheinendes Magazin mit Informationen aus der deutschen Genomforschung, Systembiologie und RNA-Forschung. Der GENOMXPRESS erscheint im März, Juni, September und Dezember. Redaktionsschluss für die Ausgabe 1.09 ist der 13.02.2009.

Herausgeber

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

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 Schmidtko (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

Dr. Lutz Essers (RiNA) RNA-Netzwerk

Takustraße 3, 14195 Berlin

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



Bild: Lutz Essers

Die Redaktion des
GENOMXPRESS wünscht
allen Lesern ein erholsames
Weihnachtsfest und einen
guten Start ins Neue Jahr.

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:

