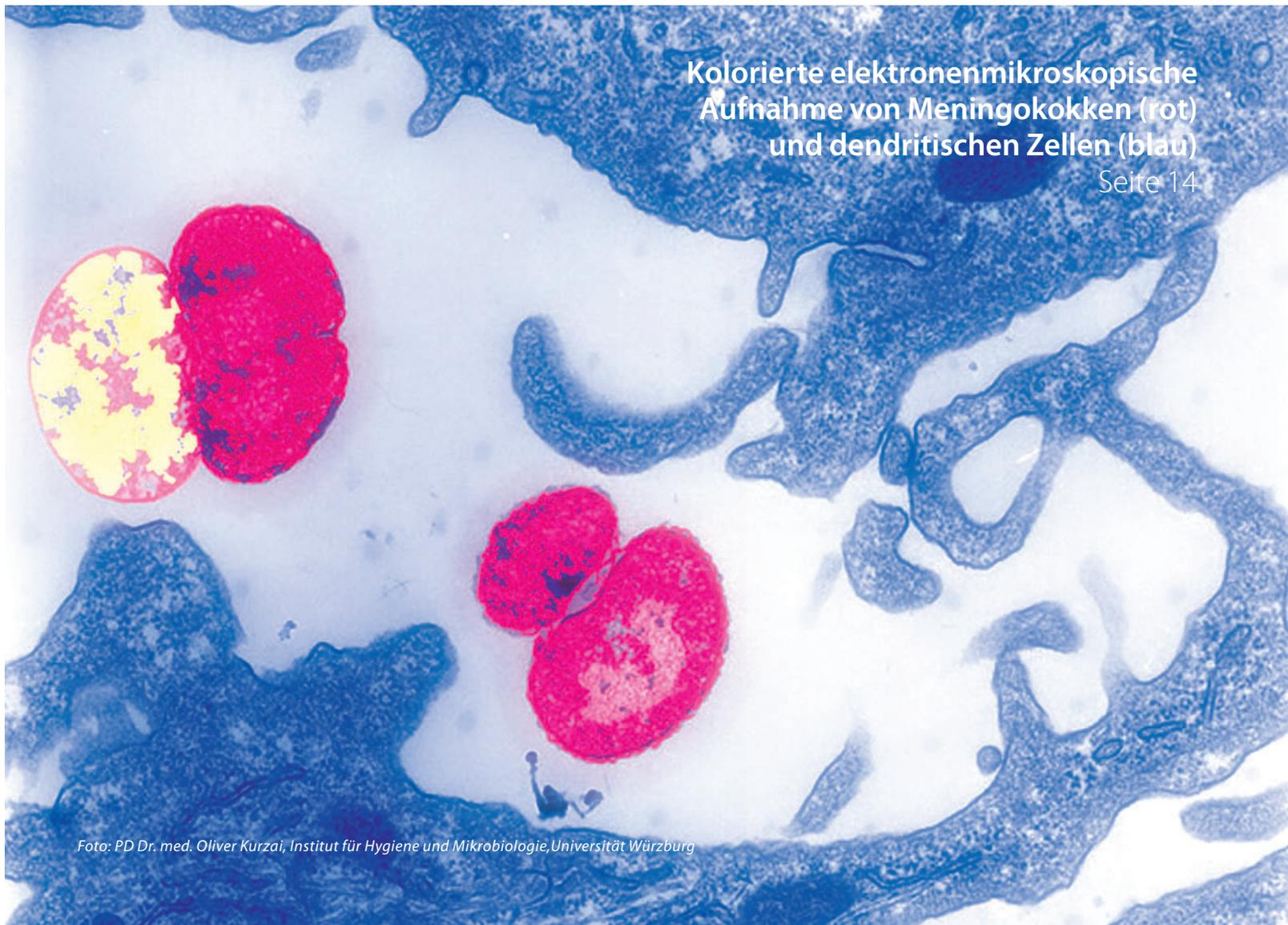


Vorhersage von Effektoren differenziell exprimierter Gene · Fruchtbarkeitsprobleme bei der Milchkuh · Spezies Huhn – Target B-Zelle · Die Gene der Mutter aller höheren Tiere  
Strukturproteomik an *Mycobacterium tuberculosis* · Einem heimtückischen Killer auf der Spur · Microarrays leicht gemacht · RNA-Technologien zur Hemmung, Steigerung oder Korrektur der Genexpression · Wenn Hautzellen auf Wanderschaft gehen

Kolorierte elektronenmikroskopische Aufnahme von Meningokokken (rot) und dendritischen Zellen (blau)

Seite 14



# Inhalt

- 2 Inhalt
- 3 Editorial

## Forschung

---

- 4 **DEEP: Ein Programm zur Vorhersage von Effektoren differenziell exprimierter Gene**
- 6 **REMEDY: Wie hängen Stoffwechselstörungen und Fruchtbarkeitsprobleme bei der Milchkuh zusammen?**
- 8 **Spezies Huhn – Target B-Zelle**  
FugatoPlus Nachwuchsgruppe AvImmun untersucht die B-Zellentwicklung und -Differenzierung beim Haushuhn
- 10 **Die Gene der Mutter aller höheren Tiere**  
Forscher entschlüsseln das Genom von *Trichoplax adhaerens*
- 11 **Status und Perspektiven der Strukturproteomik am Beispiel *Mycobacterium tuberculosis***
- 14 **Einem heimtückischen Killer auf der Spur**  
Vergleichende Genomforschung an Meningokokken
- 16 **Robin – Microarray Experimentanalyse leicht gemacht**
- 18 **RNA Technologien zur Hemmung, Steigerung oder Korrektur der Genexpression**
- 21 **Wenn Hautzellen auf Wanderschaft gehen**

## Portraits

---

- 24 **Wissenschaftlerportrait: Fabian Theis – Mathe – für's Leben**
- 27 **Firmenportrait: Die Celonic AG –**  
In 4 Wochen zur Produktionszelllinie für Biopharmazeutika

## Treffen

---

- 29 **FUGATO – Evaluiert und mit 15 Projekten in die neue Förderrunde FUGATO-plus**
- 30 **RNA2008 –**  
Die RNA Society veranstaltet ihre Jahrestagung
- 31 **Wissenschaftliche Interaktion zur Erforschung von komplexen Krankheiten: Erstes Statusseminar der Helmholtz-Allianz Systembiologie**
- 33 **DECHEMA-Statusworkshop:**  
Mikrobielle Genomforschung im Zeitalter ultraschneller Sequenzieretechnologien

- 35 **Veranstaltungen auf einen Blick**
- 36 **Functional Genomics and Industrial Biotechnology**  
Ein Workshop zum gegenseitigen Kennenlernen zweier Forschungsverbände aus Österreich und Deutschland
- 37 **Pflanzen für das Leben** Vierte EPSO Konferenz

## Aktuelles

---

- 38 **Eine Nummer für Wissenschaftler und Unternehmer**  
Die Bundesregierung startet zentrale Förderberatung für Forschung und Innovation
- 38 **Grüne Biotechnologie verständlich dargestellt**  
InnoPlanta – Preis 2008 verliehen
- 39 **BMBF-Wettbewerb "GO-Bio"**  
Förderung wirtschaftlicher Verwertung biotechnologischer Innovationen
- 39 **Bio-Energie aus Algen**  
BMBF fördert Forschungsprojekt zur biologischen Wasserstoffproduktion
- 40 **Aufgelesen: Die Buchbesprechung**  
„Gentherapie in Deutschland – Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme“
- 40 **100.000 Euro für exzellente Infektionsforschung**  
Hamburger Wissenschaftspreis erstmals ausgeschrieben
- 41 **Biochips aus dem Drucker**  
Wissenschaftspreis des Stifterverbands verliehen
- 42 **Eine Million Euro für LMU-Biologin**  
Dr. Katja Sträßer erhält Förderung aus ERC Programm für Nachwuchswissenschaftler
- 42 **Cornelia Lanz neuer administrativer Vorstand des MDC**
- 43 **Mit Toponomik ins Reich der Mitte**  
Magdeburger Wissenschaftler in Shanghai zum ersten Gastprofessor für Toponomics ernannt
- 43 **Vielfalt von Kirsche und Co**  
Deutsche Genbank Obst nimmt die Arbeit auf
- 44 **Saatgutsicherheit mit Potenzial**  
PathoScan GbR entwickelt molekularbiologisches System zur Saatgutprüfung

## 45 Wissenschaft kompakt

---

- 50 **Stellenmarkt**
- 55 **Impressum**

# Editorial

## Liebe Leserinnen und Leser,

„Erbgut in Auflösung“ – Mit diesen Worten titelte eine deutsche überregionale Zeitung. Was ist dran an diesem doch recht nachdenklich stimmenden Titel. Berichtet wird hier von neuen Erkenntnissen aus der humanen Genomforschung.

Beobachtet man die „Genomszene“ in den letzten Wochen – besser Monaten – so zeigt sich nicht nur im Humanbereich ein Wandel. Auch im Bereich der Nutztierwissenschaften ändert das Bild über das Genom. Epigenetik heißt das Zauberwort. Das Gen wird nicht mehr als einzelnes gesehen, sondern im Wechselspiel mit seiner Umgebung. Des Weiteren stellt sich immer mehr die Frage, welchen Einfluss die nichtcodierten Abschnitte haben. Fokussieren wir die Tierzucht auf den Bereich Rinderzucht zeigt sich auch hier – vielleicht nennen wir es provokant – ein Neubeginn.

„Genomic Selection“ ist in aller Munde. Auch im BMBF-Förderprogramm FUGATO-plus wird dieses Thema u.a. bearbeitet. Doch hierzu mehr in einer der nächsten Ausgaben. Blicken wir nun in die allgemeine Genomforschung.

Auch die Arbeit der Netzwerke FUGATO, GABI, GenoMik, NGFN, RiNA und die Helmholtz Allianz Systembiologie zeigt uns, dass wir ständig wechselnden Prozessen unterliegen und über den Tellerand hinausschauen müssen. Auch bei unseren vierteljährlichen Redaktionssitzungen, an denen RiNA erfreulicherweise zukünftig nicht mehr nur als Gastmitglied sondern als offizielles Redaktionsmitglied beteiligt sein wird, zeigt sich, dass wir nicht als isolierte Netzwerke arbeiten, sondern interdisziplinäre Gedanken im Bereich der Genomforschung, Systembiologie und RNA-Forschung verfolgen. Dies zeigt schon der Begriff „Netzwerk“. Einen Einblick in den dynamischen Prozess der einzelnen Netzwerke, versuchen wir Ihnen mit den Beiträgen im GenomXPress zu geben.

Auf den folgenden Seiten bekommen Sie einen Blick hinter die Kulissen deutscher Netzwerke zur Genomforschung, Systembiologie und RNA-Forschung. Wir berichten über die Hintergründe und Ziele einzelner Projekte, Motivationen einzelner Forscher, nationale und internationale Veranstaltungen und über das, was außerhalb der Wissenschaft noch so alles passiert.

„DEEP“, so heißt das Programm, das eine Forschergruppe des NGFN erarbeitet hat. Wie der Name schon sagt, wird ein tiefer Einblick in die komplexen Wechselwirkungen der Gene und ihrer Produkte im Inneren des Organismus ermöglicht. Mit DEEP, dem Programm zur Vorhersage von Effektoren differenziell exprimierter Gene, können Komponenten biomolekularer Netzwerke im Gewebe identifiziert werden, die im Experiment selbst nicht hervorstechen, aber doch unter dem Einfluss dieser Gene stehen. Diese Effektoren können potentielle Angriffspunkte für die medizinische Wirkstoffentwicklung darstellen.

Um die Klärung genetischer Einflussfaktoren geht es auch im folgenden Artikel. Fakt ist, dass fruchtbare Kühe mehr Milch produzieren und somit den wirtschaftlichen Erfolg steigern. Dass aber wiederum bei Tieren mit steigender Milchleistung auch vermehrt

Fruchtbarkeitsprobleme auftreten, bereitet nicht nur den Landwirten Kopfschmerzen, sondern lässt auch eine Gruppe Wissenschaftler ins Grübeln kommen. Mit dem FUGATO-plus-Projekt REMEDY sollen physiologische und genetische Zusammenhänge identifiziert und effiziente Strategien entwickelt werden, um die Fruchtbarkeitsleistungen bei Hochleistungstieren zu verbessern.

Obwohl es sich bei der Spezies Huhn um die meist geimpfte Haustierspezies handelt, ist das Huhn trotzdem nicht gegen alles gewappnet. Das soll sich mit dem FUGATO-plus Nachwuchsprojekt AvImmun ändern. Mit Hilfe funktionell genomischer Methoden sollen Mechanismen des Antikörper produzierenden B-Zellsystems, welches die Entwicklung und Funktion des Immunsystems maßgeblich steuert, identifiziert werden, um neue effektivere Zucht- und Impfstrategien zur Verbesserung der Gesunderhaltung der Geflügelbestände implementieren zu können.



Mit der Darstellung des Status und der Perspektiven der Strukturproteomik wird die Arbeit des X-MTB-Konsortiums vorgestellt, welches zum Ziel hatte, die 3D-Strukturen ausgewählter Mycobacterium tuberculosis Proteine für eine zukünftige Medikamentenentwicklung zu bestimmen. Eine Forschergruppe des PathoGenoMik-Plus Netzwerkes ist einem heimtückischen Killer auf der Spur. In ihrem Artikel werden die genetischen Unterschiede zwischen harmlosen Meningokokkenstämmen und Meningitisserregern näher beleuchtet.

Moderne Hochdurchsatztechnologien generieren enorme Datenmengen. Mit ROBIN wurde eine leicht verständliche und einfach zu verwendende grafische Benutzeroberfläche für die routinemäßige Auswertung von Microarraydaten entwickelt, die dem Benutzer ermöglicht mit diesen Datenmengen umzugehen. Sie unterstützt den Anwender durch automatische Warnungen dabei, kritische Werte der Qualitätsanalyse zu identifizieren und von weiteren Analysen auszuschließen.

Lesen Sie weiter in dieser Ausgabe über die fortschrittlichen RNA Technologien, die gezielt Sequenzen und Strukturen auswählen können, um die Aktivität von Genen in den Zellen auf gewünschte Weise zu beeinflussen, was als Meilenstein in der modernen Medizin betrachtet werden kann.

Wie das Zusammenspiel zwischen theoretisch und experimentell arbeitenden Gruppen in der Systembiologie zu neuartigen Erkenntnissen führen kann, ist im Artikel „Wenn Hautzellen auf Wanderschaft gehen“ dargelegt. Eine Gruppe Wissenschaftler am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) hat den Prozess entschlüsselt, der die Entscheidung menschlicher Hautzellen in eine Wunde einzuwandern, steuert. Auf Grundlage dieser Erkenntnis sollen neue multifaktorielle Therapien entwickelt werden, um die Ausbreitung von Metastasen bei Krebs einzudämmen.

Viel Spaß beim Lesen und einen informativen Einblick in die Arbeiten, die in einem der spannendsten Bereiche der deutschen Forschungslandschaft geleistet werden, wünscht Ihnen im Namen des gesamten Redaktionsteams mit herzlichen Grüßen aus Bonn

Janet Schmidtke

# DEEP: Ein Programm zur Vorhersage von Effektoren differenziell exprimierter Gene



Durch Einsatz des Programms DEEP können auf Basis der für Gewebe spezifischen Genaktivität Komponenten biomolekularer Netzwerke identifiziert werden, die zwar selbst im Experiment nicht hervorstechen, aber unter dem Einfluss differenziell exprimierter Gene oder Genprodukte stehen. Die identifizierten Effektoren können als potentielle Angriffspunkte für medizinische Wirkstoffe weiter untersucht werden.

Jürgen Dönitz, Torsten Crass, Jost Degenhardt, Martin Haubrock, Edgar Wingender

## Herausforderungen bei der Auswertung von Genexpressionsdaten

Mit Verfahren wie SAGE (Serial Analysis of Gene Expression, „serielle Analyse der Gen-Expression“) oder Microarrays wurden in der letzten Zeit Methoden etabliert, die erlauben, die Menge an exprimierter RNA für sehr viele Gene gleichzeitig zu ermitteln. Aus dieser Expressionsstärke der Gene kann auf die Menge der durch sie kodierten Proteine in einem Gewebe zu einem definierten Zeitpunkt geschlossen werden. So ist es möglich, Unterschiede zwischen verschiedenen Geweben, dem gesunden und dem pathologischen Zustand eines Gewebes oder den Zuständen zu verschiedenen Zeitpunkten zu ermitteln. Die so gewonnenen Daten sind der Ausgangspunkt für Forschungsansätze, die zu Vorhersagen potentieller Angriffspunkte für medizinische Wirkstoffe führen können.

Es existieren bereits verschiedene Verfahren und Programme, um den Experimentator bei Analyse und Interpretation von Genexpressionsexperimenten zu unterstützen. Die meisten dieser Verfahren resultieren in Interaktionsnetzwerken, die mögliche kausale Zusammenhänge zwischen den als differenziell exprimiert identifizierten Genen vorherzusagen versuchen. In der Regel ist jedoch zusätzliches biologisches Expertenwissen nötig, um aus der Vielzahl vorhergesagter möglicher Wechselwirkungen die jeweils plausibelsten herauszufiltern und nur diese experimentell zu untersuchen.

Mit DEEP (Differential Expression Effector Prediction, „Vorhersage von Effektoren differenziell exprimierter Gene“) haben wir eine Methode entwickelt, Genexpressionsdaten automatisch mit biologischem Wissen zu kombinieren, um so ein differenzierteres Bild der komplexen Zusammenhänge zu bieten [1].

DEEP hilft Komponenten biomolekularer Netzwerke zu identifizieren, die zwar selbst im Genexpressionsexperiment nicht hervorstechen, aber unter dem Einfluss differenziell exprimierter Gene oder Genprodukte stehen. Solche Moleküle werden ebenso zur Ausprägung spezifischer Phänotypen beitragen, wie gewebs- oder dignitätsspezifisch (abhängig von der Gut- oder Bösartigkeit eines Tumors) exprimierte Gene und stellen damit wertvolle Angriffspunkte für die zielgerichtete Wirkstoffentwicklung dar. Zur Identifikation solcher Effektoren ist biologisches

Expertenwissen über mögliche Wechselwirkungsbeziehungen zwischen den Komponenten biomolekularer Netzwerke erforderlich, wie es in zahlreichen Datenbanken – etwa TRANSPATH® [2] oder KEGG LIGAND [3] – zur Verfügung gestellt wird.

## Die Arbeitsweise von DEEP

Als Eingabedaten dienen DEEP die aus Genexpressionsexperimenten wie SAGE oder Microarrays resultierenden Daten. Alternativ können von Hand erstellte Listen von Genen verwendet werden, denen die relativen Differenzen der Expressionsstärke zugeordnet sind. Beispieldaten und eine genaue Definition des Formates finden sich auf der Homepage von DEEP.

DEEP bietet bereits die von CGAP (Cancer Genome Anatomy Project) [4] bereitgestellten Datensätze an. Entsprechend der Klassifikation von CGAP sind die Daten nach Gewebe und Dignität (normal, maligne und tumorassoziiert) gruppiert. So werden dem Benutzer ein schneller Einstieg und ein erstes Kennenlernen des Programms erleichtert. Die beschriebenen Datensätze können auch als Referenzmenge für Daten des Experimentators dienen. Selbstverständlich ist es dem Benutzer auch möglich, eigene Daten zu importieren, beispielsweise Daten von zwei Untersuchungszeitpunkten eines Gewebes oder von zwei verschiedenen Geweben.

Nachdem der Benutzer Daten für die beiden Probenmengen ausgewählt oder hochgeladen hat, werden im nächsten Schritt diejenigen Gene identifiziert, die in den beiden Probenmengen unterschiedlich stark exprimiert werden. Der Benutzer kann einen Schwellwert angeben, oberhalb dessen ein Gen als über- bzw. unterexprimiert angesehen werden soll. Für den Schwellwert, wie für alle anderen Optionen, sind im Programm Standardwerte vorgegeben, die für die meisten Anwendungen gute Ergebnisse liefern.

Die so ermittelten Gene dienen als Startknoten für die folgende Netzwerkrekonstruktion. Die zuvor als differenziell exprimiert identifizierten Gene werden im nächsten Schritt den korrespondierenden Datensätzen in TRANSPATH, einer Signaltransduktions-Datenbank, zugeordnet. Ausgehend von den Startknoten wird das Netzwerk mit Hilfe der Informationen über Signalreaktionen aus TRANSPATH erweitert. So entsteht ein Netzwerk aus

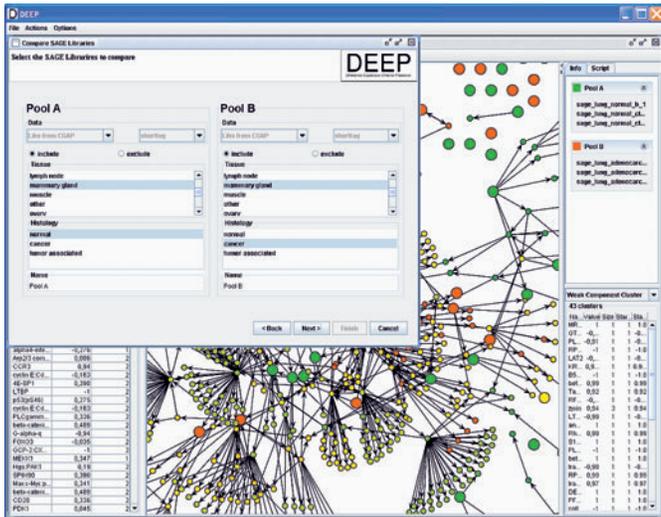


Abb. 1: Screenshot der graphischen Oberfläche von DEEP. Im Vordergrund ist der Assistent zum Laden von SAGE-Daten zu sehen. Im Hintergrund befindet sich die Ausgabe einer vorherigen Analyse.

differenziell exprimierten Genen oder Genprodukten sowie aus Genprodukten, die von diesen in ihrer Aktivität beeinflusst werden können, obgleich sie selbst nicht differenziell exprimiert sind.

Der Nutzen von DEEP beschränkt sich nicht auf die Konstruktion eines Netzwerkes anhand der von den differenziell exprimierten Genen beeinflussten Genprodukte, sondern schätzt auch die Bedeutung der neu identifizierten Effektoren für die jeweils untersuchten Gewebeproben ab. Hierzu wird im Netzwerk jedem rekonstruierten Effektor-knoten ein gewichtetes Mittel der relativen Differenzen der Expressionsstärken aller Startknoten zugewiesen, von denen aus er erreichbar ist. Ein Startknoten geht umso stärker in die Berechnung ein, je weniger Schritte zwischen ihm und dem Effektor-knoten liegen. Zur Visualisierung werden diese Signifikanzwerte dann auf einer Farbskala von Rot über Gelb zu Grün abgebildet. Hierbei bedeuten Rot und Grün, dass der Effektor nur von jeweils einer Probenmenge beeinflusst wird. Mischfarben symbolisieren den Einfluss beider Gruppen. Die Farbe eines Netzwerk-knotens oder eines ganzen Sub-Netzwerkes gibt damit einen intuitiv erfassbaren Hinweis darauf, welche zusätzlichen Gene oder Genprodukte in dem einen oder anderen Gewebe zur Ausprägung spezifischer Phänotypen beitragen könnten.

### Ausblick

Bisher ist als Datenquelle TRANSPATH verfügbar; an der Einbindung weiterer Ressourcen – wie z. B. KEGG LIGAND – wird aktuell gearbeitet. In diesem Rahmen wird DEEP erweitert, so dass neue Datenressourcen und neue Methoden zur Graphenrekonstruktion zukünftig leicht als Module in DEEP eingebunden werden können.

### Verfügbarkeit

DEEP ist als Client-Server-Anwendung in Java implementiert. Auf dem Server werden die SAGE-Daten von CGAP, sowie die TRANSPATH-Datenbank vorgehalten. Auch die Berechnung der Startknoten und die Rekonstruktion des Netzwerkes finden auf

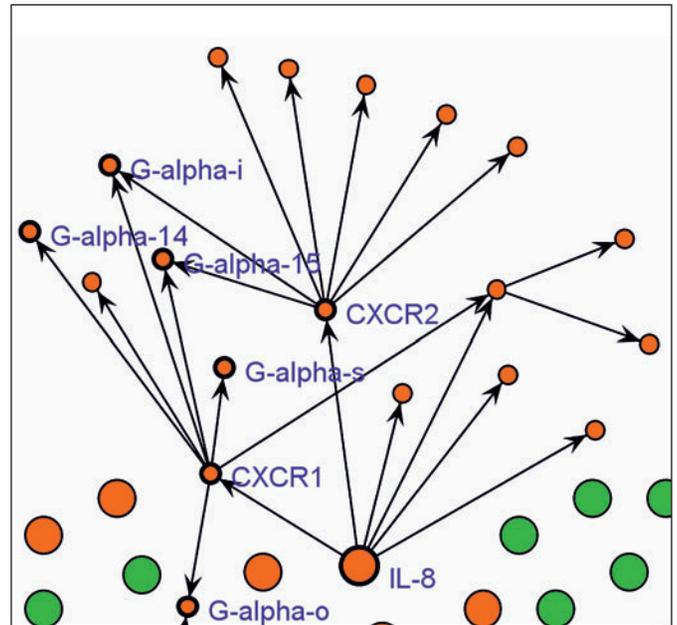


Abb. 2: Detailausschnitt eines rekonstruierten Netzwerkes. Die größeren Knoten repräsentieren die Startgene. Die Farben symbolisieren auf einer Farbskala von rot über gelb nach grün, ob ein Effektor primär unter dem Einfluss von Genen steht, die in Probe A (rot) oder in Probe B (grün) überexprimiert sind.

dem Server statt. Die Benutzeroberfläche für DEEP kann von jedem Webbrowser aus per Java WebStart gestartet werden. Hierdurch entfällt eine aufwändige Installation.

Der DEEP-Client sowie die weitere Dokumentation finden sich unter <http://deep.bioinf.med.uni-goettingen.de>. Die Arbeiten an diesem Projekt wurden zum Teil im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) finanziert.

### Referenzen

- [1] Degenhardt, J., Haubrock, M., Dönitz, J., Wingender, E., Crass, T. (2007) DEEP— A tool for differential expression effector prediction. *Nucleic Acids Res.* 35, W619–W624. [2] Krull, M., Pistor, S., Voss, N., Kel, A., Reuter, I., Kronenberg, D., Michael, H., Schwarzer, K., Potapov, A., Choi, C., Kel-Margoulis, O., Wingender, E. (2006) TRANSPATH®: An Information Resource for Storing and Visualizing Signaling Pathways and their Pathological Abberations. *Nucleic Acids Res.* 34. [3] Kanehisa, M., Goto, S., Hattori, M., Aoki-Kinoshita, K.F., Itoh, M., Kawashima, S., Katayama, T., Araki, M., and Hirakawa, M. (2006) From genomics to chemical genomics: new developments in KEGG. *Nucleic Acids Res.* 34, D354-357 [4] Lash, A.E., Tolstoshev, C.M., Wagner, L., Schuler, G.D., Strausberg, R.L., Riggins, G.J., Altshul, S.F. (2000) SAGEmap: a public gene expression resource. *Genome Res.*, 10, 1051-1060.

### Kontakt

Jürgen Dönitz

Abteilung Bioinformatik

Universitätsmedizin Göttingen

Georg-August-Universität Göttingen

E-Mail: [deep@bioinf.med.uni-goettingen.de](mailto:deep@bioinf.med.uni-goettingen.de)

# REMEDY: Wie hängen Stoffwechselstörungen und Fruchtbarkeitsprobleme bei der Milchkuh zusammen?



Eckhard Wolf, Georg J. Arnold, Stefan Bauersachs, Helmut Blum, Rupert Bruckmaier, Ralf Einspanier, Josef Groß, Felix A. Habermann, Harald Hammon, Heike Kliem, Horst-Dieter Reichenbach, Friedrich Schwarz, Fred Sinowatz, Anette van Dorland, Steffi Wiedemann, Ralf Zimmer und Wilhelm Kanitz

Fruchtbarkeitsprobleme zählen seit Jahren zu den häufigsten Abgangsursachen weiblicher Rinder. In Deutschland wie auch in Österreich ist Unfruchtbarkeit eine führende Ursache für die Merzung von Milchkuhen. Aktuelle Statistiken setzen den aufgrund von Unfruchtbarkeit gemerzten Anteil der weiblichen Rinder zwischen 22% und 25% an (Übersicht in (1)). Eine schlechte Herdenfruchtbarkeit wirkt sich unter anderem durch zusätzliche Kosten für Besamungen und tierärztliche Behandlungen aus. Die erhöhten Zwischenkalbezeiten führen zu verlängerten Laktationen bei oft reduzierter Milchleistung. Zudem treten Probleme in der Remontierung der weiblichen Nachzucht auf. Aus diesem Grund ist eine züchterische Verbesserung der Fruchtbarkeit von herausragender Bedeutung, da sie durch Kostenreduktion entscheidend zum wirtschaftlichen Erfolg der Rinderzucht beitragen kann.

Die steigende Milchleistung steht in negativer Korrelation mit Fruchtbarkeitsparametern, die Ursachen dafür sind nicht abschließend geklärt. Der „**physiologische Erklärungsansatz**“ geht davon aus, dass durch hohe Leistung und die damit einhergehende negative Energiebilanz in der Hochlaktation wichtige endokrine Funktionen und zelluläre/molekulare Mechanismen in den Reproduktionsorganen gestört werden, wobei diese Mechanismen bislang weitgehend unbekannt sind und einer systematischen Analyse bedürfen. Fakt ist, dass die bei Hochleistungskühen beobachteten Stoffwechselveränderungen (Abb. 1) eine plausible Erklärung für Fruchtbarkeitsprobleme liefern. Darüber hinaus ist möglicherweise jedoch auch ein „**genetischer Erklärungsansatz**“ von Bedeutung. Dieser könnte darin bestehen, dass im Zuge der effizienten Selektion auf Milchleistung aufgrund von Genkoppelung oder anderen Mechanismen unerkannt Genvarianten mit

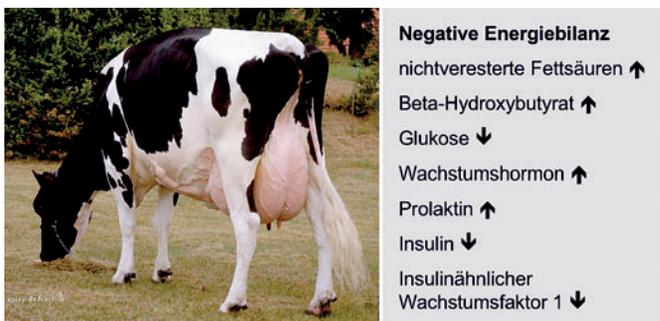


Abb. 1: Endokrine und metabolische Veränderungen bei der Hochleistungskuh

angereichert wurden, die einen negativen Effekt auf die Fruchtbarkeit haben. In Anbetracht der bei verschiedenen Modellorganismen experimentell gezeigten, komplexen genetischen Regulation verschiedener Reproduktionsfunktionen und der niedrigen Heritabilität der derzeit erhobenen Fruchtbarkeitsparameter ist dies nicht auszuschließen. Zudem gibt es durchaus Hochleistungskühe, deren Fruchtbarkeit ungestört ist. Vermutlich spielen beide Effekte eine Rolle, ihr jeweiliger Beitrag ist bislang unbekannt.

Die Klärung dieser Frage ist jedoch von großer Bedeutung für die Entwicklung effizienter Strategien zur Lösung des Problems sinkender Fruchtbarkeitsleistungen bei Hochleistungstieren. Dafür müssen zunächst Zusammenhänge zwischen Milchleistung, Energiebilanz und metabolischen Parametern einerseits sowie endokrinen Funktionen und zellulären bzw. molekularen Mechanismen in den Reproduktionsorganen andererseits geklärt und wenn möglich modelliert werden. Um diese ambitionierte Aufgabe erfolgreich bewältigen zu können, haben wir ein interdisziplinäres Konsortium von Experten aus den Gebieten Tierzucht, Tierernährung, Physiologie, Reproduktionsbiologie, funktionale Genomforschung und Bioinformatik konzipiert (Abb. 2). Grundlage der geplanten Untersuchungen sind Hochleistungskühe der Rassen Deutsche Holstein und Deutsches Fleckvieh (Projekt P1; Kanitz, Hammon) sowie Deutsche Rotbunte (Projekt P2; Bruckmaier, Kliem, Wiedemann, Reichenbach

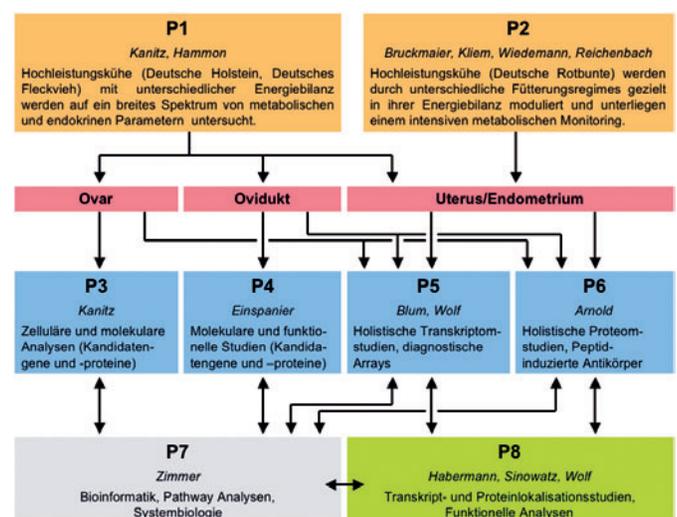


Abb. 2: Struktur des Forschungsverbundes REMEDY



Abb. 3: Gewinnung einer Endometrium-Biopsie

er, Kliem, Wiedemann, Reichenbach), die im Hinblick auf ihre Energiebilanz und weitere wichtige Stoffwechselfparameter umfassend charakterisiert sind. Von einer relevanten Zahl von Hochleistungskühen, die sich bei vergleichbarer Milchleistung in ihrer Stoffwechsellage signifikant unterscheiden, werden zu definierten Laktations- und Zyklusstadien Gewebeproben von Ovar und Ovidukt (P1) sowie aus dem Endometrium (P1, P2) gewonnen und einer detaillierten zellulären und molekularen Analyse durch auf das jeweilige Organ spezialisierte Arbeitsgruppen zugeführt. In den Projekten P3 (Kanitz) und P4 (Einspanier) werden stoffwechselabhängige zelluläre und molekulare Veränderungen in verschiedenen Follikelzell- und Eizellpopulationen bzw. im Eileiterepithel untersucht. Dies erfolgt in erster Linie über Expressionsanalysen von Kandidatengenomen bzw. -proteinen. Die Projekte P5 (Blum, Wolf) und P6 (Arnold) führen holistische quantitative Transkriptom- bzw. Proteomuntersuchungen durch und konzentrieren sich dabei in erster Linie auf die Endometriumproben aus den Projekten P1 und P2, die durch Biopsie *ex vivo* gewonnen werden (Abb. 3). Darüber hinaus unterstützt P5 die Projekte P3 und P4 bei der Durchführung von holistischen Transkriptom- und Proteomanalysen an spezifischen Zellpopulationen ovarieller Follikel bzw. des Ovidukts. P6 beinhaltet die Herstellung Epitop-spezifischer Peptid-induzierter Antikörper, die für quantitative Untersuchungen auf Proteinebene sowie für Proteinlokalisationsstudien benötigt werden. Letztere werden im Rahmen des Projekts P8 (Habermann, Sinowitz, Wolf) durchgeführt, wodurch quantitative Veränderungen des Expressionsmusters zusätzlich mit der räumlichen Information ergänzt werden. Zudem ist P8 in der Lage, auf der Basis spezieller Zellkultursysteme für Oviduktepithel- und Endometriumzellen funktionale Studien durchzuführen. Dabei werden auch Effekte auf kokultivierte frühe Embryonalstadien berücksichtigt (Abb. 4), die über strukturelle und molekulare Untersuchungen erfasst werden. In diesem Bereich baut das Konsortium auf umfangreiche Erfahrungen, die in der DFG-Forschergruppe 478 „Mechanismen der embryo-maternalen Kommunikation“ ([www.ematko.de](http://www.ematko.de)) gewonnen wurden (2, 3). Die qualitativ hochwertigen Datensätze aus den experimentellen Projekten bieten hervorragende Möglichkeiten, Wechselwirkungen zwischen Stoffwechselfparametern und Reproduktionsfunktionen auf Systemebene zu analysieren und zu modellieren. Dazu werden geeignete semi-quantitative Systemmodelle basierend auf Petri-Netzen mit Fuzzy Logic entwickelt (P7, Zimmer). Die Komplexität der Daten erfor-



Abb. 4: Schlüpfende Rinderblastozyste (Aufnahme: F.A. Habermann)

dert dabei die Integration unterschiedlicher statistischer Ansätze für räumliche Daten, Zeitreihen, lokale Interaktionen zwischen Netzwerken sowie Regressionsmodelle für intermediäre Phänotypen. Ziel des integrierten Forschungsansatzes des REMEDY-Konsortiums ist es, erstmals Zusammenhänge zwischen metabolischen Parametern und essentiellen Funktionen im Reproduktionstrakt der Hochleistungskuh systematisch zu erfassen. Die Auswahl der Versuchstiere berücksichtigt auch rassespezifische Besonderheiten. Das Projekt repräsentiert einen neuen systemorientierten Ansatz der Grundlagenforschung bei landwirtschaftlichen Nutztieren. Es bietet auch konkrete Perspektiven für die Praxis: in der Identifizierung molekularer diagnostischer Marker und in der Entwicklung kostengünstig und einfach durchführbarer Verfahren zur Genexpressionsanalyse im weiblichen Reproduktionstrakt. Diese könnten bereits kurzfristig für die Differentialdiagnostik von Fruchtbarkeitsstörungen eingesetzt werden und mittelfristig als technische Basis für die Zuchtwertschätzung auf weibliche Fruchtbarkeit dienen. Ein erster Prototyp eines diagnostischen Arrays, der so genannte BOE Array, ermöglicht die Analyse der Expression von über 900 Genen, die im Oviduktepithel bzw. im Endometrium differentiell reguliert sind. Der BOE Array wurde in einem Vorgängerprojekt von Mitgliedern des Konsortiums (FUGATO-Verbund „FERTILINK – Funktionale Genomforschung zur Verbesserung der Fruchtbarkeit von Nutztieren“) entwickelt (4,5) und stellt eine wichtige Grundlage für die im Verbundprojekt REMEDY geplanten Untersuchungen dar.

#### Literatur

- (1) Wolf et al. (2006) *Züchtungskunde* 78, 428-439; (2) Klein et al. (2006) *Biol Reprod* 74, 253-264; (3) Bauersachs et al. (2006) *Reproduction* 132, 319-332; (4) Bauersachs et al. (2007) *J Dairy Sci* 90, 4420-4423; (5) Mitko et al. (2008) *Reproduction* 135, 225-240

#### Kontakt

Prof. Dr. Eckhard Wolf  
 Lehrstuhl für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie  
 Genzentrum der LMU München  
[ewolf@lmb.uni-muenchen.de](mailto:ewolf@lmb.uni-muenchen.de)

# Spezies Huhn – Target B-Zelle



FugatoPlus Nachwuchsgruppe AvImmun untersucht die B-Zellentwicklung und -Differenzierung beim Haushuhn

Sonja Kothlow

## Zentraler Aspekt Tiergesundheit

Die Tiergesundheit bildet einen entscheidenden Faktor in der Produktion tierischer Lebensmittel. Dies betrifft sowohl wirtschaftliche Aspekte als auch solche des Verbraucher- und Tierschutzes. Im Rahmen vorgegebener Haltungsbedingungen kann die Gesundheit der Tiere durch verschiedene, einander ergänzende Strategien verbessert werden. Die Resistenzzucht selektiert Tiere für die Zucht, die eine besonders hohe Widerstandsfähigkeit gegen bestimmte Erkrankungen aufweisen. Die Impfung gegen einen bestimmten Krankheitserreger hingegen führt zur Aktivierung des Immunsystems, zur Produktion von Antikörpern und zur Ausbildung einer Immunität gegen das Pathogen, so dass das geimpfte Individuum im Falle einer Infektion nicht erkrankt.

## Besondere Infektions-Belastung beim Geflügel

Die Gesunderhaltung der Bestände ist bei all unseren Haussäugetieren ein zentrales Kriterium, beim Geflügel kommt ihm jedoch essentielle Bedeutung zu. Geflügelbestände sind einem extrem hohen Infektionsdruck mit Erregern ausgesetzt, zu denen auch mehrere wichtige Zoonose-Erreger wie Salmonellen und Influenza-Viren gehören. Eine Vielzahl der Erkrankungen wie die Influenza, die Marek'sche Erkrankung oder die Newcastle Disease, führt dabei zu enorm großen Verlustzahlen mit landesweit bis zu mehreren Millionen toten Tieren.

Um diesem Problem zu begegnen, ist die Resistenzzucht in der Geflügelwirtschaft schon seit vielen Jahren etabliert. So haben klassische Zuchtmaßnahmen wie die phänotypische Selektion zur Zucht von Marek resistenten Linien geführt. Zusätzlich werden Hühner inzwischen gegen eine Vielzahl an Erregern geimpft, was sie zur „meist geimpften“ aller Haustierspezies macht. Vielfach handelt es sich dabei noch um Lebendimpfstoffe. Kommen Inaktivimpfstoffe zum Einsatz ist dabei jedoch noch der Zusatz eines Impfhilfstoffes, eines sog. Adjuvanz nötig, der das Immunsystem zusätzlich stimuliert und so zur Ausbildung einer stabilen Immunität führt. Aber obwohl Adjuvanzien essentielle Bestandteile von Impfstoffen bilden, stehen hierfür bislang lediglich weitgehend unsaubere und in ihrer Zusammensetzung schlecht definierte Mineralölprodukte zur Verfügung.

## Protektion durch Antikörper

Die Reaktion des Immunsystems auf eine Infektion geschieht in mehreren Stufen. So

setzen sich zunächst die unspezifischen schnellen Anteile des angeborenen Immunsystems mit dem Erreger auseinander. Hierdurch wird die Infektion in Grenzen gehalten, bis nach mehreren Tagen die spezifische Immunantwort der B- und T-Lymphozyten einsetzt und zur endgültigen Elimination der Pathogene führt. Hierfür produzieren zu Plasmazellen ausdifferenzierte B-Zellen Antikörper als ihre Effektormoleküle. Wie wichtig die Bildung von Antikörpern bei vielen Erkrankungen ist, zeigt die Tatsache, dass den Schutz einer Impfung gegen aviäre Influenza Viren in aller erster Linie Antikörper gegen das Hämagglutinin vermitteln. Auch sind beim Huhn verschiedene Viruserkrankungen bekannt, die wie die Infektiöse Bursitis B-Zellen infizieren und zum Tod dieser Zellen führen. Erkrankte Tiere sind daher hochgradig immunsupprimiert und sterben daraufhin häufig nicht am Infektiösen Bursitis Virus (IBDV) selbst sondern an Sekundärinfektionen, die nun durch das Fehlen von B-Zellen und Antikörpern nicht mehr effektiv bekämpft werden können.

## Untersuchung der B-Zellregulation

Das FugatoPlus Nachwuchsprojekt AvImmun hat zum Ziel Mechanismen zu klären, die das Immunsystem des Huhnes und dabei im speziellen die Entwicklung und Funktion der B-Zellen regulieren. Warum ist es so wichtig, B-Zellen direkt beim Huhn zu untersuchen? Die Funktion der B-Zelle als Antikörper produzierende Zelle, ist vor mehr als 40 Jahren beim Huhn selbst entdeckt worden [1]. Daran schlossen sich Jahrzehnte intensiver Erforschung dieser Zellen an, die jedoch zum größten Teil an Mausmodellen durchgeführt wurden. Diese in der Maus gewonnenen Informationen sind zweifellos sehr wichtig, sind aber nur bedingt auf das Huhn übertragbar. Denn während gezeigt wurde, dass das T-Zellsystem beim Huhn weitgehend dem des Säugers entspricht, unterscheidet sich das B-Zellsystem des Huhnes in ganz wesentlichen Merkmalen von dem bei Mensch und Maus. Während bei Mensch und Maus die Reifung der B-Zellen im Knochenmark stattfindet, ist das zentrale Organ für die B-Zellreifung beim Huhn die Bursa Fabricii, ein sogenanntes „Gut associated lymphoid tissue“ (GALT). Die Reifung der B-Zellen in der Bursa Fabricii führte auch zur Benennung der dort entstehenden Zellen als „Bursa derived“ oder kurz B-Zellen.

## B-Zellentwicklung beim Huhn

Anhand der zentralen Reifung in der Bursa lässt sich die gesamte B-Zellentwicklung beim Huhn in eine präbursale, ein bursale und eine postbursale Phase einteilen (s. Abbildung 1). Da sich die Bursa nach Erreichen der sexuellen Reife der Tiere zurückbildet, sind die ersten beiden Pha-

Foto: © Eric Isselée – Fotolia.com



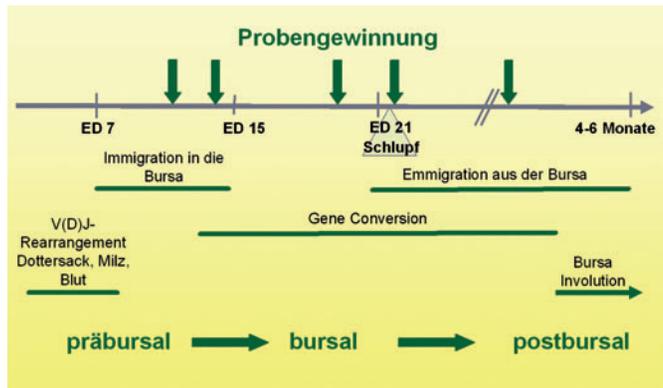


Abb. 1: B-Zellentwicklung beim Huhn

sen auf die frühen Lebensabschnitte der Tiere beschränkt. Nach der Rückbildung der Bursa müssen Hühner bis zu ihrem Lebensende mit den einmal gebildeten B-Zellen zurecht kommen, während Maus und Mensch zeitlebens neue B-Zellen im Knochenmark generieren können.

Natürlich wurde auch beim Huhn bisher schon B-Zellforschung betrieben, die u.a. zur Aufklärung der molekularen Mechanismen der Antikörperdiversifizierung in der Bursa geführt hat. Kaum etwas ist jedoch darüber bekannt, wodurch die Einwanderung der Vorläuferzellen in die Bursa, deren Entwicklung in der Bursa, ihre Auswanderung in periphere lymphatische Gewebe und schließlich ihre finale Differenzierung zu Antikörper produzierenden Plasmazellen reguliert wird. Die Identifizierung solcher Faktoren ist sowohl für die Tierzucht als auch für die Entwicklung neuer Adjuvantien von großem Interesse.

### BAFF als B-Zell-Überlebensfaktor

Bisher war eine detaillierte Untersuchung dieser Vorgänge nur sehr eingeschränkt und vorrangig über die Charakterisierung von Kandidatengenen möglich. In unseren eigenen Arbeiten konnten wir beispielsweise zeigen, dass der „B cell activating factor of the TNF family“ (BAFF), ein Zytokin aus der Tumor-Nekrose-Faktor-Familie beim Huhn ein wichtiger Überlebensfaktor für B-Zellen in der Bursa und der Peripherie ist [2,3]. So zeigten Versuche, dass die Neutralisation von endogenem BAFF durch Applikation eines löslichen Rezeptors zur drastischen Reduktion der B-Zellzahl in der Bursa und Milz führt (s. Abbildung 2).

### Differentielles Transkriptom und Proteom der Bursa

Neue technologische Entwicklungen sowie die Sequenzierung des Hühnergenoms bieten nun aber umfassende Möglichkeiten für die funktionelle genomische Charakterisierung der B-Zellentwicklung beim Huhn. Daher wird im Rahmen von Avlmmun eine funktionale Phänotypisierung der Bursa in verschiedenen Entwicklungsstadien durchgeführt werden, um neben bekannten Kandidatengenen völlig neue Regulationsmechanismen identifizieren zu können. Hierzu werden zunächst Transkriptom und Proteom der Bursa zu definierten Zeitpunkten der B-Zellreifung mittels Microarray-Analysen und quantitativer und qualitativer Proteomik analysiert. Aus der Anwendung dieser Technologien werden dann neue Kandidatengene für die B-Zellreifung und -funktion identifiziert, deren funktionelle Charakterisierung nachfolgend den Schwerpunkt des zweiten Projektteils bilden wird.

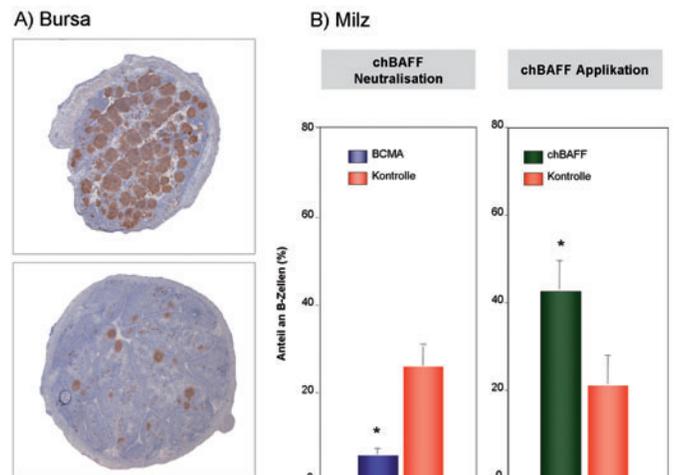


Abb. 2: BAFF als Überlebensfaktor für B-Zellen beim Huhn. A) Inhibition der embryonalen B-Zell-Entwicklung im Embryo. Befruchtete Eier wurden an Tag 15 der Embryonalentwicklung mit  $100\mu\text{g}$  hBCMA-Fc (unten), einem löslichen Rezeptor für BAFF oder PBS (oben) injiziert. Am 18. Tag wurde die Bursa Fabricii entnommen und anschließend immunhistologisch mit dem B-Zellmarker Bu1 gefärbt. Organe aus hBCMA-Fc behandelten Embryonen enthielten signifikant weniger und kleinere B-Zellfollikel als unbehandelte Kontrollen. B) Wirkung von BAFF auf periphere B-Zellen. Küken wurde nach dem Schlupf für mehrere Tage  $300\mu\text{g}$  des löslichen BAFF-Rezeptors hBCMA-Fc (links im Bild) oder rekombinantes BAFF-Protein (rechts im Bild) bzw. ein Kontrollprotein i.p. injiziert. Anschließend wurde der Anteil an B-Zellen in den Leukozyten der Milz im Durchflußzytometer quantifiziert. Während die Neutralisation von endogenem BAFF durch Gabe des löslichen Rezeptors zur signifikanten Abnahme der B-Zellen führt, bewirkt die zusätzliche Applikation des Zytokins eine zwei bis dreifache Zunahme der B-Zellzahl in der Peripherie.

### Charakterisierung der Kandidatengene im Tier

Ziel des Projektes ist es, insbesondere funktionale Genomforschung nicht nur *in vitro*, sondern auch *in vivo* zu leisten und so die tatsächliche funktionelle Relevanz neu identifizierter Kandidatengene zu prüfen. Voraussetzung hierfür ist das Vorhandensein von Technologien mit denen die Kandidatengene sowohl in der Zellkultur als auch im Tier verstärkt exprimiert oder ausgeschaltet werden können. Bei der Maus würden hierfür transgene oder knockout Tiere für den zu untersuchenden Regulator generiert. Die Knockout Technologie ist jedoch beim Huhn bislang nicht möglich und die Generierung transgener Tiere zurzeit noch äußerst ineffizient. Eine Alternative bietet die Verwendung eines als RCAS bezeichneten retroviralen Gentransfer-Systems. Dieses wurde in unserem Labor bereits erfolgreich eingesetzt [4] und soll im Rahmen dieses Projektes für die *in vivo* Charakterisierung der Kandidatengene genutzt werden. Dabei können mit Hilfe von RCAS in Hühnern Faktoren überexprimiert werden oder durch die Expression löslicher, neutralisierender Rezeptoren bzw. spezifischer „small interfering RNAs“ (siRNAs) inhibiert werden.

### Prüfung der Eignung als Adjuvanz oder Selektionsmarker

Die Relevanz der Kandidatengene in der B-Zellimmunantwort wird weiterhin in Infektions- und Impfstudien mit IBDV, einem Virus, das wie beschrieben zur annähernd vollständigen B-Zelldepletion bei den infizierten Tieren führt, überprüft werden. Sollte die Überexpression von Kandidatengenen zu einem besseren

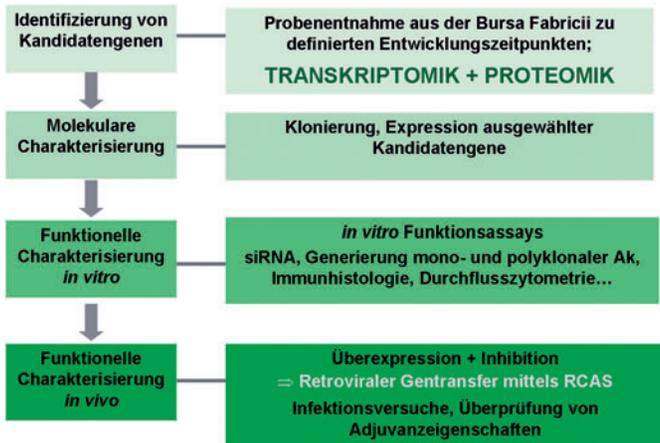


Abb. 3: Projektstruktur der FugatoPlus Nachwuchsgruppe AvIMMUN

Schutz vor der Infektion führen oder die durch die derzeit verfügbaren Impfstoffe induzierten starken Nebenwirkungen minimieren können, so könnten diese Kandidaten in Abhängigkeit von ihrer Struktur und Funktion entweder als Adjuvantien für neue Vakzinen oder von unserem Industriepartner als Selektionsmarker für die Züchtung krankheitsresistenterer Linien eingesetzt werden.

### Relevanz für weitere Nutztierspezies

Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass die B-Zellentwicklung, wie sie für den Menschen und die Maus beschrieben wurden, für alle Säuger Gültigkeit hat. Dem Huhn wurde dabei eine Sonderstellung zugewiesen. Mittlerweile hat sich jedoch gezeigt, dass die Vorgänge der B-Zelldifferenzierung auch beim Schwein, Rind, Schaf und Kaninchen in Darm-assoziierten lymphatischen Geweben (GALT) stattfinden und nicht im Knochenmark. Die Entwicklungsvorgänge in der Bursa des Huhns entsprechen daher eher der Regel als der Ausnahme. Damit wird das Huhn zum wichtigsten Modelltier für die B-Zellentwicklung bei allen Nutztierspezies. Die Arbeit von AvImmun zum besseren Verständnis der B-Zellaktivierung in dieser Spezies dient damit nicht nur der Gesunderhaltung der Hühnerbestände sondern ist auch für andere landwirtschaftliche Nutztiere von Relevanz.

### Literatur

[1] Glick B, Sadler CR. The Elimination of the Bursa of Fabricius and Reduction of Antibody Production in Birds from Eggs Dipped in Hormone Solutions. *Poult Sci* 1961;185-189. [2] Schneider K, Kothlow S, Schneider P, Tardivel A, Gobel T, Kaspers B, Staeheli P. Chicken BAFF – a highly conserved cytokine that mediates B cell survival. *Int Immunol* 2004;16:139-148. [3] Kothlow S, Morgenroth I, Graef Y, Schneider K, Riehl I, Staeheli P, Schneider P, Kaspers B. Unique and conserved functions of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) in the chicken. *Int Immunol* 2007;19:203-215. [4] Reddy SK, Hu T, Gudivada R, Staines KA, Wright KE, Vickerstaff L, Kothlow S, Hunt LG, Butter C, Kaspers B, Young JR. The BAFF-Interacting receptors of chickens. *Dev Comp Immunol* 2008;32:1076-1087.

### Kontakt

Dr. Sonja Kothlow  
LMU München, Veterinärwissenschaftliches Department  
Sonja.Kothlow@lmu.de

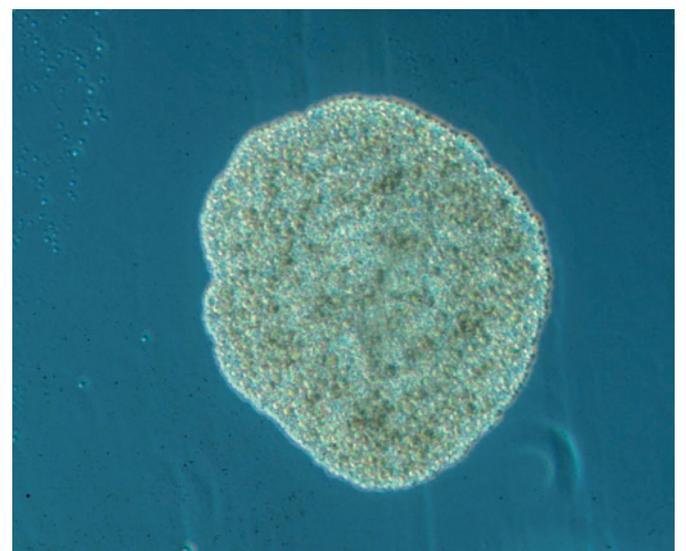
# Die Gene der Mutter aller höheren Tiere

Forscher entschlüsseln das Genom von *Trichoplax adhaerens*

Wissenschaftler der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover (TiHo), der Yale University und des Joint Genome Institute in den USA haben das Genom des Vielzellers *Trichoplax adhaerens* entschlüsselt. *Trichoplax* spielt in der Evolutionsforschung eine wichtige Rolle, die Tiere haben die primitivste Struktur unter den Vielzellern und gelten als Ursprungsorganismen aller Tiere.

*Trichoplax adhaerens* ist nur wenige Millimeter groß und in allen warmen Meeren zu Hause. Die Tiere besitzen keine Körperachse, also weder Kopf noch Rumpf. In ihrem abgeflachten, scheibenförmigen Körper finden sich auch keine Gewebe oder Organe. Sie bewegen sich amöbenartig über Steine oder Korallen im seichten Wasser fort, dabei verändern sie fortlaufend ihre Form.

Das Genom von *Trichoplax adhaerens* ist mit nur 97 Millionen Basenpaaren das kleinste, nicht nachträglich vereinfachte, Genom, das bei Vielzelligen Tieren bekannt ist. Es weist zahlreiche Überraschungen auf: Obwohl *Trichoplax* weder Sinnes- noch Nervenzellen oder sogar Augen, besitzt, finden sich im Genom ein ganzes Dutzend Opsingene. Diese Gene spielen eine Rolle bei der Lichtwahrnehmung. Vorhanden sind auch eine Vielzahl von sogenann-



Ausgewachsenes Exemplar von *Trichoplax adhaerens*  
(Foto: Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover).

ten Achsen- und Symmetrie-Genen, die bei höheren Tieren die Kopf-Schwanz- und Bauch-Rücken-Achse festlegen. Das ist bemerkenswert, da *Trichoplax* weder Symmetrien noch Körperachsen besitzt. Eine Gruppe von Genen, die sogenannten Antennapedia-Gene, die bei höheren Tieren – vom Regenwurm bis Mensch – die Körpergrundgestalt und die Hauptkörperachse festlegen, konnten ebenfalls im *Trichoplax*-Genom nachgewiesen werden. "Es wird vermutet, dass eine strukturierte Anordnung der Gene einer Strukturierung des Körpers vorausgegangen ist", berichtet Prof. Dr. Bernd Schierwater, Initiator des Genom-Projekts und Leiter des Instituts für Tierökologie und Zellbiologie der TiHo.

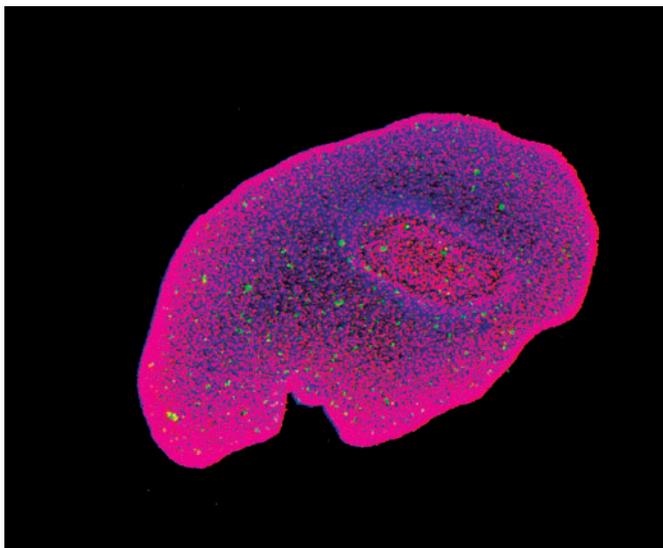
Das *Trichoplax*-Genom gilt unter den Wissenschaftlern als Modellorganismus für höhere Tiere. "Die neuen Erkenntnisse ermöglichen es, die Evolutionswege Vielzelliger Tiere zurückzuverfolgen. Zu fast jedem Gen lässt sich im *Trichoplax*-Genom ein Urahn finden", erklärt Prof. Dr. Bernd Schierwater. Durch Vergleiche mit dem *Trichoplax*-Genom könnten Wissenschaftler beispielsweise Rückschlüsse für die Krebsforschung ziehen. So wurden in *Trichoplax* fast alle Gene nachgewiesen, die auch beim Menschen das Zellwachstum kontrollieren. An ihnen könnten die grundlegenden Mechanismen der Zellteilung und des programmierten Zelltod untersucht werden. Diese Phänomene, die bei einer Krebsentstehung eine wichtige Rolle spielen, lassen sich an *Trichoplax* besonders gut untersuchen, da der Organismus lediglich fünf verschiedene Zelltypen besitzt.

### Originalpublikation

Srivastava, M. et al. (2008) *The Trichoplax genome and the nature of placozoans*. *Nature* 454 (7207), 955-960. DOI: 10.1038/nature07191

### Kontakt

Prof. Dr. Bernd Schierwater  
 Institut für Tierökologie und Zellbiologie  
 E-Mail: bernd.schierwater@ecolevol.de



*Trichoplax adherens* – angefärbt  
 (Foto: Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover).

## Status und Perspektiven der Strukturproteomik am Beispiel *Mycobacterium tuberculosis*



Die vollständige Genomsequenzierung einer Vielzahl von Organismen hat im Laufe der letzten Jahre zum ersten Mal die Möglichkeit eröffnet, die molekularen Grundlagen biologischer Prozesse systematisch zu studieren. Hoch aufgelöste 3D-Strukturen der korrespondierenden Genprodukte, also der Proteine oder Komplexe mehrerer Proteinkomponenten, ermöglichen es, Kenntnisse bis ins atomare Detail über diese Moleküle des Lebens zu gewinnen. Je nach der Größe dieser biologischen Moleküle können in manchen Fällen mehr als 1 000 000 Atome in einem Experiment direkt sichtbar gemacht werden. Diese Strukturdaten stellen somit eine einzigartige und enorm reichhaltige Informationsquelle dar. Insofern wäre es ein ideales Ziel, einen möglichst vollständigen Katalog der 3D-Strukturen aller Proteom-Komponenten zu erstellen, der dann für komplementäre funktionelle Untersuchungen in Gesamtkontext biologischer Systeme zur Verfügung stünde.

Matthias Wilmanns

Zu Beginn des Genomikzeitalters (vor ca. 10 Jahren), welches die Etablierung einer Reihe von Hochdurchsatz-Methoden der funktionellen Genomik zur Folge hatte, war keine der führenden strukturbioologischen Methoden der Zeit (Röntgenstrukturanalyse, NMR Spektroskopie) in der Lage, entsprechende Erwartungen zu erfüllen. Um diesen Rückstand aufzuholen wurden im Laufe der letzten Jahre erhebliche Ressourcen in die so genannte *Strukturgenomik* oder *Strukturproteomik* investiert. Konsortien in unterschiedlichster Größe entstanden insbesondere in Nord-Amerika, Japan, verschiedenen europäischen Staaten und durch Förderungen seitens der Europäischen Union. Im Wesentlichen wurden zwei Zielrichtungen verfolgt: a) die Implementierung von geeigneten automatisierten Technologieplattformen und b) die direkte Bestimmung möglichst vieler Strukturen mit Hilfe der entstehenden Plattformen. Die Auswahl der Organismen und Zielstrukturen (Targets) war von Anfang an sehr unterschiedlich. In Nordamerika stand meist der Pilotcharakter der Strukturgenomik im Vordergrund. Die Auswahl der Targets erfolgte vor allem nach bioinformatischen Kriterien, um einen möglichst repräsentativen Bauplatz von 3D-Strukturen zu erhalten, mit dem Ziel, die vorhergesagten Möglichkeiten der Proteinfaltung möglichst gut abzudecken. In Europa hingegen standen eher konkrete, funktionelle Anwendungen, meist von biomedizinischer Relevanz, und die Fokussierung auf schwierige Targets im Vordergrund.

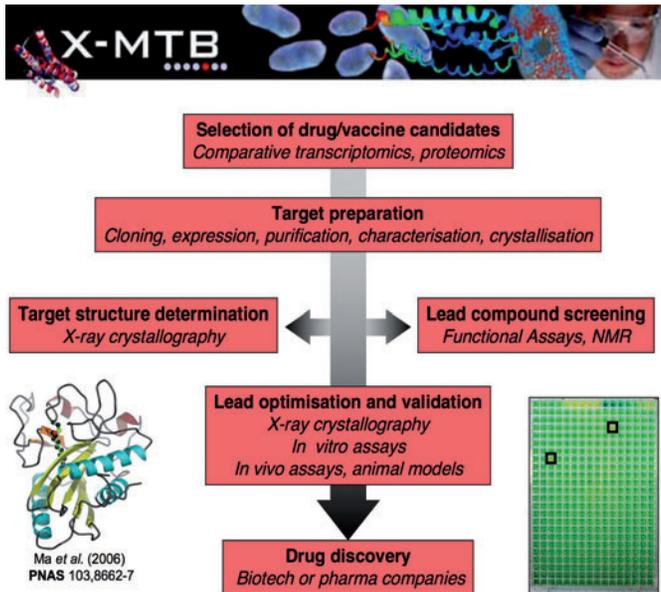


Abb. 1: Aufgabenverteilung und Ablauf der Forschungsschritte im X-MTB Konsortium

In Deutschland wurde bereits frühzeitig die so genannte *Proteinstrukturfabrik* in Berlin etabliert und als BMBF Leitprojekt gefördert. Deren Ergebnisse wurden bereits in früheren Artikeln zusammengefasst und bewertet (Heinemann *et al.*, 2003). Vor ca. fünf Jahren kamen zwei kleinere Verbände im Rahmen eines BMBF *Proteomic* Schwerpunktes in die Förderung, wobei sich der erste mit Membranproteinen (Koordination: Prof. Lars-Oliver Essen, Universität Marburg) und der zweite, von mir koordinierte Verbund sich mit relevanten Targets aus dem Tuberkulose-Erreger *Mycobacterium tuberculosis* befasste. Das so genannte X-MTB-Konsortium bestand aus vier akademischen und drei industriellen Partnern (Tabelle 1) aus drei Regionen (Hamburg, Berlin und München). In diesem Artikel fasse ich die bisherigen Erfahrungen zusammen und verbinde sie mit Vorschlägen für zukünftige Ausrichtungen.

### Ziel des X-MTB-Verbundes

war es, die 3D-Strukturen von mindestens 25 ausgewählten Proteinen aus dem *M. tuberculosis* Proteom mit einem hohen Potential für eine zukünftige Medikamentenentwicklung zu bestimmen sowie mögliche Leitverbindungen zu identifizieren und zu

charakterisieren (Abbildung 1). Die Selektion der Targets beruhte im wesentlichen auf Expressionsanalysen von Genen bzw. Proteinen aus *M. tuberculosis*, die unter verschiedenen Bedingungen kultiviert wurden, oder aber aus Tuberkulose-infiziertem Gewebe wie z.B. Lungenmaterial isoliert wurden. Diese Daten wurden von der Gruppe um Prof. Stefan H.E. Kaufmann am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin im Rahmen des Projektes zur Verfügung gestellt. Seitens des Konsortiums wurden keinerlei technische Limitierungen implementiert, die Targets aufgrund z.B. nachteiliger biophysikalischer Parameter ausschlossen.

### Der Standort Hamburg

mit den strukturbioologischen Arbeitsgruppen des Europäischen Laboratoriums für Molekularbiologie (EMBL) und den Max-Planck-Gruppen für strukturelle Molekularbiologie (MPG-ASMB), welche beide auf dem Gelände des Deutschen Elektronen Synchrotrons (DESY) angesiedelt sind, wurde ausgewählt, um, soweit nicht bereits vorhanden, die notwendige Infrastrukturen für eine Hochdurchsatz-Strukturanalyse aufzubauen und die entsprechenden Strukturbestimmungen an Ort und Stelle durchzuführen. Die wichtigsten zusätzlichen Neuerungen waren die Etablierung einer hoch-automatisierten Kristallisationseinrichtung mit einer Lagerkapazität für 10000 Kristallisationsplatten (Muel-ler-Dieckmann, 2006) und die Etablierung eines speziellen Expressionssystems, das das verwandte, aber nicht-pathogene *Mycobacterium smegmatis* als Wirt benutzt. Das Screening auf potentielle inhibierende Leitverbindungen wurde im Wesentlichen am Standort Berlin durch das Forschungszentrum für Molekulare Pharmakologie (FMP) für biochemische Assays und durch die Firma Combinature Biopharm AG für NMR-basierende Assays durchgeführt.

### Knapp zwei Jahre nach der offiziellen Beendigung

der geförderten Aktivitäten des Konsortiums ist es nun möglich Schlussfolgerungen zu ziehen und Bereiche zu identifizieren, in denen das Konsortium erfolgreich und auch weniger erfolgreich war. Die erreichten Zahlen (März 2007) sprechen für sich (Tabelle 2). Von insgesamt 246 Targets wurden 134 Targets aufgrund von Expressionsanalysen am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie ausgewählt. Die meisten dieser Targets wurden heterolog exprimiert (195) und mehr als hundert (115) davon wurden in Milligramm-Mengen für strukturbioologische Zwecke gereinigt. Damit hat unser Konsortium eine der größten Sammlungen von

Tabelle 1: Partner des X-MTB Konsortiums

Nr.	Name	Wesentliche Aufgaben
1	Europäisches Molekular Biologie Laboratorium (EMBL), Hamburg	Koordination, Probenvorbereitung, Kristallisation, Strukturbestimmung
2	Max-Planck Forschungsgruppen für Strukturelle Biologie, MPG-ASMB, Hamburg	Probenvorbereitung, Strukturbestimmung
3	Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin	Targetselektion, In vivo Validierungen
4	Technische Universität München	Bioinformatik
5	Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie, FMP, Berlin	Assay-basierendes Screening für potentielle Leitverbindungen
6	COMBINATURE BIOPHARM AG, Berlin	NMR-basierendes Screening für potentielle Leitverbindungen
7	MARRESEARCH GmbH, Norderstedt	Automatisierter Probenwechsler
8	BIOMAX INFORMATICS AG, Martinsried	Bioinformatik

gereinigten *M. tuberculosis* Targets weltweit etabliert. Für 35 Targets wurden Kristallstrukturen bestimmt, ergänzt durch Strukturen von weiteren 30 Ligandkomplexen. Aufgrund von "verspäteten" Strukturen im Laufe des letzten Jahres ist die Zahl der Targets mit bekannten 3D-Strukturen inzwischen auf über 40 angestiegen. Damit wurde erreicht, dass ein maßgeblicher Anteil aller verfügbaren 3D-Strukturen aus dem Proteom von *M. tuberculosis* (> 10% weltweit) aus den Aktivitäten des X-MTB-Konsortiums stammt, trotz einem finanziellen Volumen, das etwa 10% der finanziellen Ausstattung eines amerikanischen Konsortiums mit ähnlicher Zielsetzung entsprach. Ein experimentelles Screening mit Hilfe von zur Verfügung gestellten Verbindungsbibliotheken aus dem FMP wurde für insgesamt 12 Targets durchgeführt. Für eine kleinere Anzahl von Targets wurden weitere Kollaborationen, meist mit dem Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie (Berlin), etabliert und sind zum Teil nach wie vor aktiv. Damit hat das Konsortium die selbst gesetzten Ziele entweder eingehalten oder zum Teil erheblich übertroffen.

### Aus den inzwischen beendeten Aktivitäten

des X-MTB-Konsortiums haben sich inzwischen neue Beteiligungen in nationalen (Pathogenomik-Plus) und europäischen Verbänden, sowohl im VI. Rahmenprogramm als auch VII. Rahmenprogramm, ergeben. In mehreren dieser Verbände sind das Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie und EMBL gemeinsame Partner. Als Spin-off wurden neuartige Infrastrukturen geschaffen, die zu einer meßbaren Kapazitätssteigerung anderer Forschungsprojekte bei den beteiligten Partnern geführt haben. Als Leuchtturm dafür dient die neu geschaffene Hochdurchsatz-Kristallisationseinrichtung am EMBL (<http://www.embl-hamburg.de/services/crystallisation/index.html>). Sie wird in die derzeit sich im Aufbau befindenden strukturbioologischen Meßstationen am zukünftigen Synchrotronring Petra-3 in Hamburg integriert werden und stellt somit eine zukunftsweisende Investition dar. Der integrierte biomedizinische Ansatz des Konsortiums hat eine enorm starke Akzeptanz im Bereich der Infektionsbiologie.

### Welche Probleme haben sich ergeben?

Erstaunlicherweise hat sich heraus gestellt, dass nicht die eigentliche Strukturbestimmung zum zentralen Flaschenhals wurde, sondern der nicht vorhersehbare Zeitaufwand für notwendige komplementäre funktionelle Analysen. Da die meisten Targets unabhängig bekannter oder unbekannter Funktionen selektiert wurden, kamen eine große Zahl strukturbioologischer "Überraschungen" zu Tage, die eine große Bandbreite von Vermutungen bzw. Hypothesen ermöglichten. Dies soll an einigen Beispielen deutlich gemacht werden. Die Struktur von Target Rv2018, ursprünglich als Protein mit unbekannter Funktion klassifiziert, lag die Funktion eines DNA-bindenden Proteins oder Transkriptionsfaktors nahe (Holton *et al.*, unpubliziert). Preliminäre Ergebnisse, zum Teil in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin, bestätigen diese Vermutungen. Ein anderes Überraschungsbeispiel ist die Struktur von Rv3472, die die Funktion einer trimeren Hydrolase nahe legt (Ma *et al.*, unpubliziert). Schnell wurde aber klar, dass die vorhandenen Infrastrukturen und Projektmittel völlig unzureichend waren, um struktur-basierende Funktionsbestimmungen einer größeren Zahl von Targets durchführen zu können. Insofern ist es nicht

Tabelle 2: Ergebnisse des X-MTB Konsortiums (Stand März 2007)

Projektziel	geplant	erreicht
Selektierte Targets	100	246
Exprimierte Targets		195
Gereinigte Targets	50	115
Screens	50	12
Strukturen von Targets	25	35
Ligand-Komplexe	50	30

überraschend, dass erfolgreiche Struktur/Funktionsbestimmungen zwar möglich waren, aber auf wenige Targets beschränkt bleiben mussten. Ein erfolgreiches Beispiel hierfür ist die Identifizierung von Rv2217 als neuartige (Cys, Lys)-Acyltransferase (Ma *et al.*, 2006\*).

### Ein zweites Problem

ist der immer noch mangelhafte Wissenstransfer vor allem in Hinblick auf verwertbare, krankheits-orientierte Anwendungen, die einen wichtigen Beitrag leisten können, um neue Medikamente, Vakzine oder Marker zu finden. So ist oftmals leider auch das Interesse der ortsansässigen Pharmaindustrie an der Entwicklung von neuartigen Medikamenten gegen Krankheiten wie z.B. der Tuberkulose, die nach wie vor – fälschlicherweise – vermeintlich ärmeren Ländern aus der dritten Welt zugeschrieben werden, zu gering, um vielfältige Anknüpfungspunkte zu finden.

### Welche Schlussfolgerungen ergeben sich?

Unsere eigenen Konsortiumsanstrengungen können nicht losgelöst von internationalen Entwicklungen gesehen werden. Zweifellos waren viele Erwartungen, die in viele Strukturgenomik-Konsortien zunächst gesetzt wurden, entweder zu hoch oder konnten nicht erfüllt werden. Entsprechend kritisch ist ein kürzlich erschienener Expertenreport für amerikanische Konsortien seitens des National Institute of General Medical Science (NIGMS) ausgefallen ([www.nigms.nih.gov/News/Reports/PSIAAssessmentPanel2007.htm](http://www.nigms.nih.gov/News/Reports/PSIAAssessmentPanel2007.htm)). Interessanterweise hat sich in europäischen Konsortien (z.B. SPINE-COMPLEXES, 3D REPERTOIRE) eine abweichende und erfolgreichere Philosophie entwickelt, die stärker als die meisten amerikanischen Konsortien auf fokussierte biologische Themen und schwierige Targets wie z.B. Proteinkomplexe oder Membranproteine setzt. Die Ergebnisse dieser Konsortien zeigen, dass integrierte Ansätze mit konkreten biologischen Fragestellungen wichtige Ziele mit biomedizinischer Relevanz definieren können (Banci *et al.*, 2007). Von besonders großer Bedeutung erscheinen systembiologische Ansätze, deren logischer Endpunkt die Bestimmung molekularer biochemischer Mechanismen, einschließlich der Kenntnis der entsprechenden 3D-Strukturen, in biologischen Systemen darstellt. Nicht vergessen werden sollte, dass die Etablierung von erheblich verbesserten Infrastrukturen, insbesondere an den derzeit modernsten Synchrotronstrahlquellen, bereits jetzt zu einer beispiellosen Kapazitätserweiterung, sowohl quantitativ als auch in Bezug auf die Komplexität erfolgreich durchgeführter Projekte, geführt hat.

### Das Dilemma für zukünftige Projekte

ergibt sich aus dem notwendigen Spagat einer zeitlich befristeten Projektförderung und der zwingenden Notwendigkeit, ver-

besserte und nachhaltige Infrastrukturen zu schaffen. Auf europäischer Ebene wird neuerdings ein ESFRI-Pilotprojekt INSTRUCT (<http://www.instruct-fp7.eu/>) gefördert, dessen Ziel es ist, notwendige zentralisierte Infrastrukturen in der Strukturbiologie zu identifizieren und Vorschläge zu machen. Da aber vermutet werden muss, dass konkrete Vorschläge frühestens in zwei Jahren vorliegen werden, wird es notwendig sein, bereits früher Strukturen zu schaffen, die Lösungen für die jetzigen Herausforderungen und Fragen anbieten können. In Deutschland werden seit einiger Zeit zentrale Plattformtechnologien für *functional genomics* im Bereich der Sequenzierung (Göttingen), Proteomik (Greifswald) und Bioinformatik (Bielefeld) angeboten. Diese Konzept erscheint in hohem Ausmaß geeignet zu sein, eine ähnliche Plattform im Bereich der Strukturgenomik anzubieten, deren Forschungs- und Servicekapazitäten dann im Rahmen von konkreten Forschungsprojekten abgerufen werden können. Mit einem solchen Konzept könnte der Traum Wirklichkeit werden, signifikante Teile von Gesamtproteomen in 3D zu bestimmen und damit eine außergewöhnliche Quelle für neuartige Informationsressourcen zu schaffen. Mikrobielle Genome bieten sich aufgrund ihrer limitierten Komplexität zunächst besonders an, es gibt aber keine gravierenden Gründe, warum diese Erfahrungen nicht auch auf komplexere Proteome wie das der Maus oder des Menschen übertragbar sein sollten.

### Danksagung

M.W. bedankt sich für die Unterstützung derzeitiger strukturge-nomischer Aktivitäten durch das BMBF (X-MTB, PathoGenoMik-PLUS), und die europäische Union (SPINE-COMPLEXES, 031220; 3D REPERTOIRE, 512028; INSTRUCT, <http://www.instruct-fp7.eu/>).

### Referenzen

- Banci, L., Baumeister, W., Enfedaque, J., Heinemann, U., Schneider, G., Silman, I. and Sussman, J.L. (2007) *Structural proteomics: from the molecule to the system*. *Nat Struct Mol Biol*, 14, 3-4.
- Heinemann, U., Bussow, K., Mueller, U. and Umbach, P. (2003) *Facilities and methods for the high-throughput crystal structural analysis of human proteins*. *Acc Chem Res*, 36, 157-163.
- Ma, Q., Zhao, X., Nasser Eddine, A., Geerlof, A., Li, X., Cronan, J.E., Kaufmann, S.H. and Wilmanns, M. (2006) *The Mycobacterium tuberculosis LipB enzyme functions as a cysteine/lysine dyad acyltransferase*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 8662-8667.
- Mueller-Dieckmann, J. (2006) *The open-access high-throughput crystallization facility at EMBL Hamburg*. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 62, 1446-1452.

### Kontakt

Matthias Wilmanns

EMBL-Hamburg

E-Mail: [wilmanns@embl-hamburg.de](mailto:wilmanns@embl-hamburg.de)

## Einem heimtückischen Killer auf der Spur



**Die durch Meningokokken verursachte Hirnhautentzündung ist eine auch in unseren Breiten in ca. 10% der Fälle zum Tode führende Erkrankung, die insbesondere Kleinkinder und Jugendliche betrifft. Aufgrund ihres plötzlichen Auftretens und ihres dramatischen Verlaufs gibt sie auch in der breiten Öffentlichkeit oft Anlass zu großer Sorge. Ergebnisse der vergleichenden Genomforschung deuten darauf hin, dass vor möglicherweise einigen hundert Jahren Gene von einer anderen Bakterienart in unserem Nasen-Rachenraum auf harmlose „Ur“-Meningokokken übertragen wurden, deren Produkte sie vor den Abwehrmechanismen unseres Immunsystems schützen. Einige dieser Stämme entwickelten sich schließlich durch Umorganisationen ihres Genoms zu den gefürchteten Krankheitserregern, als die wir sie heute kennen.**

Christoph Schoen, Christoph Müller, Jochen Blom, Burkhard Linke, Tobias Müller, Alexander Goesmann, Heike Claus, Reinhard Berner, Ulrich Vogel, Matthias Frosch

Der Begriff Meningitis – auf deutsch: Hirnhautentzündung – bezeichnet eine Entzündung der Hirn- und Rückenmarkshäute. Diese wird in unseren Breiten vor allem durch Viren und Bakterien ausgelöst. Unter den bakteriellen Erregern haben neben den sogenannten Pneumokokken vor allem die Meningokokken (*Neisseria meningitidis*) die größte Bedeutung. Die kugelförmigen Bakterien mit einem Durchmesser von einem tausendstel Millimeter sind bei fünf bis zehn Prozent der Bevölkerung im Nasen-Rachenraum vorhanden und werden durch Tröpfcheninfektion übertragen. Aus noch nicht näher verstandenen Gründen kommt es bei einem geringen Teil der Infizierten zu einer Hirnhautentzündung oder Blutvergiftung. So erkranken in der Bundesrepublik jährlich zwar „nur“ 700 bis 800 Menschen an einer Meningokokkeninfektion, doch sterben trotz aller intensivmedizinischen Bemühungen noch immer bis zu 10 Prozent der Erkrankten an der Infektion, und bis zu 20% der Überlebenden erleiden Spätschäden! Über die Hälfte der Fälle betreffen

Kinder unter 2 Jahren und Jugendliche. Daher ist die Meningokokkenmeningitis trotz ihrer Seltenheit eine so gefürchtete Erkrankung.

Die Dramatik dieser Infektionskrankheit ist am besten am Beispiel eines realen Erkrankungsfalles zu verdeutlichen. Es handelt sich um einen siebzehnjährigen Schüler, der akut mit Fieber erkrankte. Am Vorabend war er lange mit Freunden unterwegs, so dass die Abgeschlagenheit zunächst damit erklärt wurde. Nachmittags brach er aber plötzlich zuhause zusammen, so dass der Notarzt alarmiert wurde. Dieser stellte einen beginnenden Kreislaufschock und kleine, punktförmige Hauteinblutungen fest (Abb.1). Schon während des Transportes im Notarztwagen verschlechterte sich der Blutdruck und die Hauteinblutungen nahmen weiter zu. Binnen weniger Minuten wurde eine Punktion des Rückenmarkkanals zur Untersuchung des Gehirnwassers durchgeführt und eine Antibiotikabehandlung gestartet. Trotz intensivmedizinischer Maximalbehandlung gelang es nicht, den Blutdruck zu stabilisieren, und im



Abb. 1: Aufnahme des linken Unterarms des Patienten (oben) mit den im Verlauf weiter zunehmenden Einblutungen in der Haut (unten).

weiteren Verlauf kam es zu einer ausgeprägten Gerinnungsstörung und schließlich zum Versagen aller lebenswichtigen Organe. Nach weniger als acht Stunden Behandlung und weniger als 24 Stunden Krankheitsdauer mussten die Ärzte feststellen, dass sie im Kampf gegen diesen fürchterlichen Erreger wieder einmal chancenlos waren.

Im Gehirnwasser fanden sich Meningokokken der sogenannten Serogruppe C (Abb. 2). Diese Einteilung der Meningokokken in Serogruppen beruht dabei auf dem Typ von Schleimkapsel, von denen pathogene Meningokokken umgeben sind und die sie vor den Abwehrmechanismen des Immunsystems schützt. Diese Kapsel ist somit eine unabdingbare Voraussetzung dafür, dass die Bakterien in der Blutbahn des Menschen überleben können.

### Vergleichende Genomforschung und Evolution der Meningokokken

Betrachtet man die Evolution der Meningokokken, dann waren deren ursprünglichste Vertreter wahrscheinlich noch nicht von einer Schleimkapsel umhüllt. So gibt es auch Meningokokken, die zwar eine Kapsel besitzen, aber den Menschen trotzdem nicht krank machen. Beim Wandel zum Erreger muss also noch mehr passiert sein.

Was das gewesen sein könnte, dafür haben nun vergleichende Genomanalysen an Meningokokken erste Anhaltspunkte geliefert. Diese wurden im Rahmen eines durch das BMBF-geförderten PathoGenoMik-Kooperationsprojektes durchgeführt, an dem Wissenschaftler des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie sowie des Lehrstuhls für Bioinformatik von der Universität Würzburg und Wissenschaftler des Zentrums für Biotechnologie (CeBiTec) der Universität Bielfeld beteiligt waren. Für ihre Arbeit konnten die Würzburger Forscher auf umfangreiche Vorarbeiten zurückgreifen: In einer großen Studie wurden Abstriche aus dem Rachen von rund 8.000 Kindern, Jugendlichen und Soldaten in Bayern entnommen. Aus diesen Abstrichen konnten insgesamt 800 Meningokokken-Stämme isoliert und genetisch charakterisiert werden. Von diesen sogenannten Trägerisolaten wurden wiederum drei unterschiedliche für Genomsequenzierungen ausgewählt. Gemeinsam mit den Bielfelder Forschern wurden schließlich neue Strategien entwickelt, um

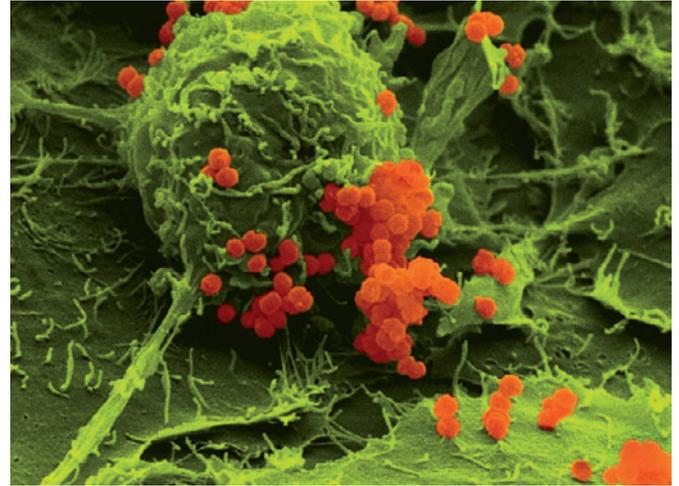


Abb. 2: Kolorierte rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Meningokokken an Gehirndothelzellen in 5000facher Vergrößerung. In der Mitte erkennt man eine Zelle (grün), die von Meningokokken (orange) „befallen“ ist, sich abrundet und stirbt. Unten rechts erkennt man eine noch „gesunde“, flache Gehirndothelzelle, an die sich gerade Meningokokken anheften (Abbildung freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Alexandra Schubert-Unkmeir, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg).

das Erbgut der Trägerisolate zu durchforsten und es mit denjenigen der krank machenden Stämme zu vergleichen.

Die Ergebnisse dieser Genomanalysen deuten darauf hin, dass Meningokokken sich als eigene, zunächst kapselfreie Art von anderen *Neisseria*-Arten wie z. B. den Gonokokken (*Neisseria gonorrhoeae*) und der harmlosen Art *Neisseria lactamica* abgespalten. Interessanterweise stammen erste zuverlässige historische Aufzeichnungen einer durch Gonokokken verursachten Erkrankung, der Gonorrhoe, bereits aus dem alten Ägypten und sind damit rund 4000 Jahre älter als die erste eindeutige Beschreibung einer Meningokokkenmeningitis durch den Schweizer Arzt Vieusseux im Jahre 1805. Passend dazu legt auch der Aufbau der Meningokokkengenome die Hypothese nahe, dass es sich bei den Meningokokken wahrscheinlich um eine evolutionär äußerst junge Art handeln dürfte. Erst im Laufe der weiteren Evolution bauten die unkapselten „Ur“-Meningokokken dann die Erbinformation zur Bildung der Kapsel in ihr Chromosom ein. Diese erhielten sie wahrscheinlich auf dem Wege des sogenannten horizontalen Gentransfers von anderen, ebenfalls im Nasen-Rachenraum des Menschen beheimateten Bakterienarten. Möglicherweise erleichtert der Besitz einer Kapsel die Übertragung der Bakterien zwischen verschiedenen Trägern in Form kleiner Flüssigkeitströpfchen, sogenannter Aerosole. Anschließend nahmen manche von ihnen noch ein mobiles DNA-Element auf, einen sogenannten Prophagen – und das führte bei einigen der bekapselten Stämme zur Umlagerung von Teilen des Chromosoms. In Folge solcher chromosomalen Umlagerungen kam es dann möglicherweise auch zu Veränderungen der Aktivität kritischer Gene wie z. B. solcher, die für Oberflächenproteine der Meningokokken codieren und damit unmittelbar für die Anheftung an menschliche Wirtszellen von Bedeutung sind. Hier sind allerdings noch mehr experimentelle Untersuchungen erforderlich.

Somit führte also eine Vielzahl größerer und kleinerer genetischer Veränderungen dazu, dass aus einigen harmlosen Meningokokkenstämmen gefährliche Krankheitserreger wurden.

### Das Wechselspiel zwischen Erreger und Wirt: Der „Meningokokken-Netz“-Forschungsverbund

Neben den krankmachenden Merkmalen des Bakteriums – seiner Virulenz – entscheiden auch Eigenschaften des individuellen Immunsystems über den Verlauf der Auseinandersetzung zwischen Erreger und menschlichen Wirt. So konnte durch den Vergleich der Häufigkeit von Meningokokkenerkrankungen bei Geschwistern im Gegensatz zur deren Häufigkeit in der Normalbevölkerung gezeigt werden, dass immerhin ein Drittel des relativen Risikos, an einer Meningokokkeninfektion zu erkranken, durch genetische Faktoren des Erkrankten erklärbar ist.

Aufgabe des jüngst gegründeten Forschungsverbundes „Meningokokken-Netz“ ([www.meningokokken-netz.de](http://www.meningokokken-netz.de)) ist es, erstmalig genomweit Merkmale des Erregers und des menschlichen Immunsystems sowie den jeweiligen klinischen Verlauf zu analysieren und zu verknüpfen. Federführend beteiligt sind daran u. a. das Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsklinik Freiburg sowie das Nationale Referenzzentrum für Meningokokken (NRZM) am Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg. Seit 2007 wird dazu in nahezu allen Kinderkliniken Deutschlands die Schwere von Meningokokkeninfektionen mit einem eigens dafür entworfenen Fragebogen erfragt. Parallel dazu werden aufbauend auf den vergleichenden Genomuntersuchungen an Meningokokken die isolierten Erreger am NRZM genetisch charakterisiert und epidemiologisch erfasst. Die Entnahme von Blutproben der erkrankten Patienten erlaubt schließlich die funktionale Analyse entscheidender Komponenten des angeborenen Immunsystems sowie die genomweite Analyse von Mutationen in wichtigen Immungenen mittels Microarrays. Die Verknüpfung von Informationen aus all diesen Bereichen ist bisher einzigartig und ermöglicht ein detailliertes Verständnis der Ursachen für die Entwicklung schwerer Meningokokkeninfektionen. Dies führt nicht nur zu einer besseren Risikoeinschätzung für Kontaktpersonen z. B. in den Familien von Erkrankten, sondern zu einem generell besseren Verständnis des Wechselspiels zwischen Erreger und Wirt.

#### Referenzen

● Claus, H., M. C. Maiden, D. J. Wilson, N. D. McCarthy, K. A. Jolley, R. Urwin, F. Hessler, M. Frosch, and U. Vogel. *Genetic analysis of meningococci carried by children and young adults. J Infect Dis* 191:1263-1271 (2005) ● Elias, J., Harmsen, D., Claus, H., Hellenbrand, W., Frosch, M., and Vogel, U. *Spatiotemporal analysis of invasive meningococcal disease, Germany. Emerg Infect Dis.* 12(11):1689-95 (2006). ● Schoen, C., J. Blom, H. Claus, A. Schramm-Gluck, P. Brandt, T. Müller, A. Goesmann, B. Joseph, S. Konietzny, O. Kurzai, C. Schmitt, T. Friedrich, B. Linke, U. Vogel, and M. Frosch. *Whole-genome comparison of disease and carriage strains provides insights into virulence evolution in Neisseria meningitidis. Proc Natl Acad Sci U S A* 105:3473-3478 (2008) ● Schoen, C., B. Joseph, H. Claus, U. Vogel, and M. Frosch. *Living in a changing environment: insights into host adaptation in Neisseria meningitidis from comparative genomics. Int J Med Microbiol* 297:601-613 (2007)

#### Kontakt

Prof. Dr. med. Ulrich Vogel  
Nationales Referenzzentrum für Meningokokken,  
Institut für Hygiene und Mikrobiologie  
Universität Würzburg  
E-Mail: [uvogel@hygiene.uni-wuerzburg.de](mailto:uvogel@hygiene.uni-wuerzburg.de)

## Robin – Microarray Experimentanalyse leicht gemacht



**Moderne Hochdurchsatztechnologien wie die genomweite Transkriptanalyse mit Microarrays produzieren riesige Datensätze, die ohne Einsatz von Spezialsoftware nicht mehr analysiert werden können. Die korrekte Analyse der Daten setzt die Verwendung spezieller statistischer Verfahren und Erfahrung in fortgeschrittener Statistik voraus. Robin bietet eine leicht verständliche und einfach zu verwendende grafische Benutzeroberfläche für die routinemäßige Auswertung von Microarraydaten aufbauend auf dem Statistiksistem R und BioConductor. Der Anwender wird bei der Beurteilung der Qualität der Rohdaten über das Experimentdesign bis zur statistischen Analyse geführt und erhält am Ende fertig ausgewertete Datensätze, die direkt mit Werkzeugen wie MapMan visualisiert und weiter analysiert werden können.**

Marc Lohse, Peter Krüger, Jan Hannemann, Axel Nagel,  
Mark Stitt, Dirk Walther und Björn Usadel.

In der modernen Genom- und Systembiologie wird der Einsatz von Hochdurchsatztechnologien zur Routine, um tiefere Einblicke in die Funktionsweise der Organismen zu gewinnen. Die Microarray-Technologie (Affymetrix) ermöglicht eine nahezu komplette Momentaufnahme der Aktivität fast aller Gene eines Organismus zu einem definierten Zeitpunkt beziehungsweise unter bestimmten Bedingungen. Weiterentwicklungen dieser Methode und deren breite Anwendung bei allen Modellorganismen der modernen Biowissenschaften haben zur Akkumulation riesiger Sammlungen von Genexpressionsdaten geführt. Ein großer Anteil dieser Daten ist frei zugänglich und kann von der Forschergemeinde für weitergehende Fragestellungen ausgeschöpft werden.

Allerdings erfordert nicht nur die Durchführung der Experimente im Labor (Anzucht des biologischen Materials, Probengewinnung -vorbereitung, Microarrayhybridisierung) ein hohes Maß an Expertise, sondern auch die anschließende Qualitätseinschätzung und statistische Datenanalyse zur Gewinnung biologisch relevanter Einsichten. Die aktuellen biostatistischen Verfahren zur korrekten Vorverarbeitung und Auswertung der Daten sind komplex und erfordern Spezialkenntnisse.

Das Softwarepaket R (R Development Core Team, 2008) ist eine in der Forschung sehr beliebte und verbreitete, weil extrem flexible, Umgebung zur statistischen Auswertung großer, komplexer Datensätze. Mit den Zusatzpaketen des Bioconductor OpenSource Projekts (Gentleman *et al.*, 2004) stellt R eine der fortschrittlichsten Plattformen für die Auswertung von Microarraydaten dar. Sowohl die Umgebung R als auch Bioconductor werden aktiv von führenden Bioinformatik- und Biostatistikexperten weiterentwickelt und auf dem aktuellen Stand der Forschung gehalten. Der größte Teil der Funktionalität stellt jedoch

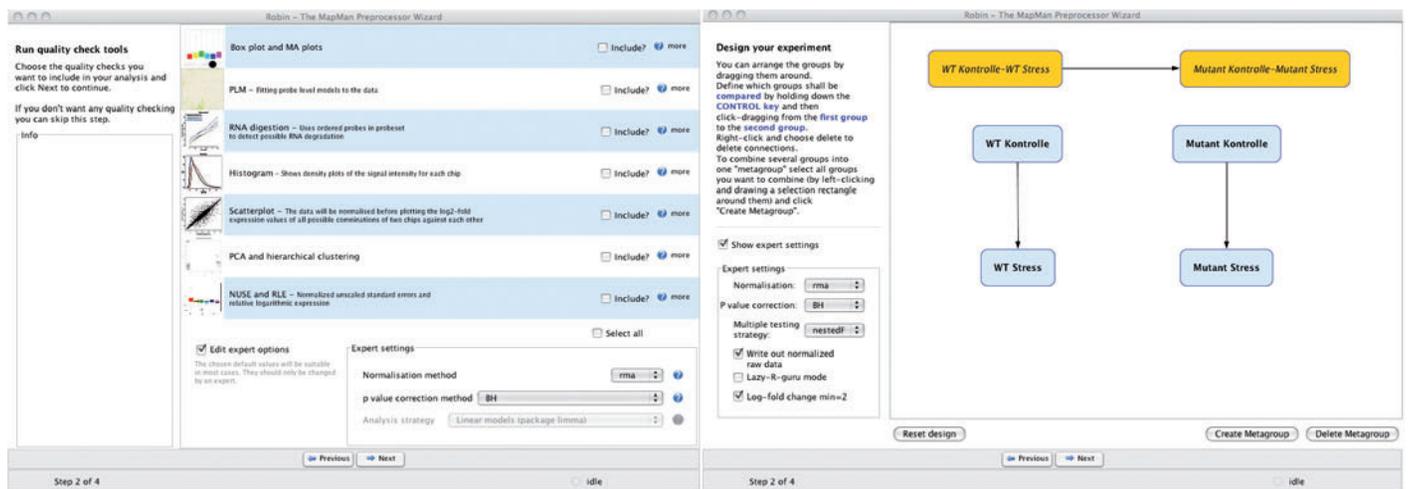


Abb. 1: Der Robin Microarray Analyseassistent. Verschiedene Analysemethoden können frei ausgewählt und kombiniert werden (links) um einen Überblick über die Qualität der Daten zu erhalten. Der grafische Designer (rechts) erlaubt eine einfache Definition des Aufbaus und der Fragestellung des Experiments.

keine intuitiv benutzbare oder gar grafische Benutzeroberfläche zur Verfügung und ist daher für in Statistik und Programmierung unerfahrene Nutzer nicht ohne längere Einarbeitung anwendbar. Zudem ist die routinemäßige Datenauswertung auch für erfahrene Wissenschaftler zeitraubend.

Zwar existieren bereits einige Werkzeuge zur Microarrayauswertung, die eine grafische Benutzeroberfläche zur Verfügung stellen, allerdings sind diese entweder kommerziell und bauen daher nicht auf freien Algorithmen auf (z.B. GeneSpring) oder sie sind ohne eingehende Einarbeitung nicht intuitiv nutzbar oder installierbar (limmaGUI (Wettenhall and Smyth, 2004)) bzw. nur als Webanwendung verfügbar (CARMAWEB (Rainer *et al.*, 2006)).

## Robin

Robin füllt diese Lücke aus und bietet eine selbsterklärende, einfach und intuitiv benutzbare grafische Schnittstelle für die R-basierte (Qualitäts-) Analyse von Microarraydaten (Affymetrix). Die Benutzeroberfläche von Robin ist wie ein Assistent aufgebaut – der Anwender wird Schritt für Schritt durch den Prozess der Datenanalyse geführt. Wo es sinnvoll ist, werden Optionen zur individuellen Anpassung der Analysemethoden für fortgeschrittene Nutzer angeboten – die eingestellten Standardwerte sind jedoch für die meisten Experimente passend gewählt. Robin unterstützt den Anwender bei der Bewertung der Qualitätsanalysen, indem automatisch Warnungen angezeigt werden, wenn die aus den Daten abgeleiteten Qualitätsparameter kritische Grenzwerte überschreiten. Auf diese Weise können Ausreißer, die das Endergebnis verfälschen könnten, leicht identifiziert und aus der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Je nach Herkunft der Daten und experimenteller Fragestellung können fortgeschrittene Nutzer zwischen unterschiedlichen Analysestrategien wählen, wobei das Hauptaugenmerk auf Benutzerfreundlichkeit und klare Gliederung gerichtet ist. In die Benutzeroberfläche eingewobene Dokumentation und Literaturreferenzen zur weiterführenden Erklärung („Wie sollte dieser Graph aussehen – was bedeuten charakteristische Abweichungen dieser/jener Art – wie sind diese zu bewerten?“) sollen unerfahrenen Anwendern die Beurteilung der Ergebnisse erleichtern. Der integrierte grafische Experimentdesigner ermöglicht eine einfache und anschauliche Definition des Experimentauf-

baus. Verschiedene experimentelle Anordnungen können so schnell hintereinander mit den gleichen Daten bzw. Datengruppen definiert und analysiert werden, ohne den gesamten Arbeitsablauf neu starten zu müssen.

Die Analyseergebnisse können anschließend direkt in der MapMan Visualisierungs- und Metaanalyse Software (Usadel *et al.*, 2005) weiter ausgewertet werden.

Robin ist komplett in Java geschrieben und läuft auf den wichtigsten Plattformen wie Windows und Mac OS X. Das Installationspaket setzt außer einer aktuellen Java Laufzeitumgebung keine weitere Software voraus und kann kostenlos von [http:// bioinformatics.mpimp-golm.mpg.de/projects/own/robin](http://bioinformatics.mpimp-golm.mpg.de/projects/own/robin) heruntergeladen werden.

Somit hilft Robin Microarraydaten auszuwerten und wird sich damit als Katalysator in der System- und Genomforschung erweisen.

## Referenzen

- Gentleman RC, Carey VJ, Bates DM, Bolstad B, Dettling M, Dudoit S, Ellis B, Gautier L, Ge Y, Gentry J, Hornik K, Hothorn T, Huber W, Iacus S, Irizarry R, Leisch F, Li C, Maechler M, Rossini AJ, Sawitzki G, Smith C, Smyth G, Tierney L, Yang JY, Zhang J (2004) Bioconductor: open software development for computational biology and bioinformatics. *Genome Biol* 5: R80
- R Development Core Team (2008) R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; ISBN 3-900051-07-0; <http://www.R-project.org>
- Rainer J, Sanchez-Cabo F, Stocker G, Sturn A, Trajanoski Z (2006) CARMAweb: comprehensive R- and bioconductor-based web service for microarray data analysis. *Nucleic Acids Res* 34: W498-503
- Usadel B, Nagel A, Thimm O, Redestig H, Blaesing OE, Palacios-Rojas N, Selbig J, Hannemann J, Piques MC, Steinhauser D, Scheible WR, Gibon Y, Morcuende R, Weicht D, Meyer S, Stitt M (2005) Extension of the visualization tool MapMan to allow statistical analysis of arrays, display of corresponding genes, and comparison with known responses. *Plant Physiol* 138: 1195-1204
- Wettenhall JM, Smyth GK (2004) limmaGUI: a graphical user interface for linear modeling of microarray data. *Bioinformatics* 20: 3705-3706

## Kontakt

Dr. Björn Usadel

Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie

E-Mail: [usadel@mpimp-golm.mpg.de](mailto:usadel@mpimp-golm.mpg.de)

# RNA Technologien zur Hemmung, Steigerung oder Korrektur der Genexpression



**Moderne Methoden zum Einsatz von RNA Technologien schließen die immer populärer werdende synthetische Biologie ein: basierend auf mathematischen Berechnungen und experimentellen Daten können gezielt Sequenzen und Strukturen ausgewählt werden. Die synthetisierten RNA-Moleküle beeinflussen die Aktivität von Genen in den Zellen dann auf die gewünschte Weise unter Ausnutzung zellulärer Mechanismen und Helferfunktionen.**

Volker Patzel

Ribonukleinsäuren (RNAs) vereinen auf einzigartige Art und Weise das kodierende Potenzial der Desoxyribonukleinsäuren (DNAs), den sog. Genotyp, mit vielfältigen Funktionen und Eigenschaften, den Phänotypen. Auch an der Genexpression sowie deren Regulation sind RNAs maßgeblich beteiligt. Im Hinblick auf medizinische und technische Anwendungen lässt sich die Genexpression prinzipiell auf dreierlei Arten beeinflussen, für welche moderne RNA-Technologien individuelle Lösungen bereithalten: Erstens, die Hemmung der Genexpression – hierfür kommen Antisense-RNAs (asRNAs), Ribozyme sowie kleine interferierende RNAs (siRNAs) und deren endogen transkribierte Analoga, kleine Haarnadelschleifen-RNAs (shRNAs), in Frage. Zusätzlich können bereits synthetisierte Genprodukte und zelluläre Faktoren durch Aptamere (hoch affine RNA-Liganden) in ihrer Funktion blockiert werden. Zweitens, die Steigerung der Genexpression – hierfür kommen verschiedene Strategien in Frage, Boten-RNAs (mRNAs) in Sequenz und Struktur zu optimieren; und drittens, die Korrektur oder Modifikation von Genprodukten mit Hilfe der Trans-Spleißtechnologie.

## Hemmung der Genexpression

Hinreichend bekannt und weit verbreitet ist die Möglichkeit, mit Hilfe inhibitorischer RNAs die Expression von Genen zu hemmen. Das allen inhibitorischen RNAs zugrunde liegende Wirkprinzip basiert dabei auf dem Andocken einer komplementären (antisense) Sequenz an die mRNA Zielsequenz (Abb. 1A). AsRNAs binden dabei 1:1 stöchiometrisch als „nackte“ Nukleinsäuren an die mRNA. Die Folge der Bindung an die mRNA ist zunächst eine Blockade der Translation, wobei verschiedene Folgemechanismen zur Modifikation oder Zerstörung und damit zum Funktionsverlust der mRNA führen können. Da ab der Mindestlänge von ca. 60 Nukleotiden (nt) grundsätzlich alle Antisense-Längen und beliebige Target-Bereiche innerhalb der mRNA der Länge  $L$  nt in Frage kommen, ist der zur Auswahl stehende Antisense-RNA-Sequenzraum mit einer Diversität  $D$  von

$$D = \frac{60}{L} \cdot \sum_{n=1}^{L-1} n$$

relativ groß. Das heißt, für eine bestimmte Ziel-mRNA stehen sehr viele asRNAs zur Auswahl und mit einer großen Auswahl verbunden ist gleichzeitig auch eine große Chance, besonders akti-

ve Spezies zu finden. Als besonders aktiv haben sich Sequenzen erwiesen, die kaum eine stabile Sekundärstruktur ausbilden und sich dadurch gut an die vorgegebene Targetstruktur anlagern können (1).

Konventionelle Ribozyme, wie z.B. das „Hairpin“-Ribozym oder das „Hammerhead“-Ribozym, binden über zwei Antisense-Bereiche an die mRNA. Die Antisense-Bindung positioniert eine nicht-komplementäre katalytische Strukturdomäne über einem geeigneten Sequenzmotiv der mRNA, welches anschließend durch das Ribozym geschnitten wird. Nach Dissoziation des Ribozyms und der Schnittprodukte kann das Ribozym in einem katalytischen Prozess weitere mRNA-Moleküle binden und zerstören (2). Unter der Voraussetzung, dass sowohl die mRNA-Bindung als auch die Dissoziation der Schnittprodukte gut funktionieren und dass zusätzlich der katalytische Schnitt schnell erfolgt und mit höherer Effizienz als die Rückreaktion (die Ligation geschnittener mRNA-Fragmente), kann daher eine Ribozym-vermittelte Hemmung einer Antisense-vermittelten Hemmung überlegen sein. Proteine sind an den geschwindigkeitsbestimmenden Schritten der Ribozym-vermittelten Hemmung nicht beteiligt. Aufgrund der Gratwanderung zwischen effektiver Bindung einerseits und Dissoziation andererseits sowie der Tatsache, dass nur bestimmte Schnittmotive in Frage kommen, ist der für die Auswahl der Antisense-Bereiche der Ribozyme in Frage kommende Sequenzraum relativ klein.

Anders als asRNAs und Ribozyme werden siRNAs in den Zellen von endogenen Proteinen erkannt und in einen evolutionär konservierten Mechanismus der posttranskriptionellen Abschaltung von Genexpression, auch RNA-Interferenz genannt, eingebunden. Dabei wird einer der beiden siRNA-Stränge als „Guide“-Sequenz in einen Ribonukleoproteinkomplex, den RNA-induzierten Hemmkomplex RISC, aufgenommen. Nur wenn die Wahl dabei auf den zur mRNA komplementären Strang fällt, kann RISC an die mRNA binden und die Genexpression hemmen. Ein ganzes Spektrum von Parametern kann das rationale siRNA Design beeinflussen. Hierzu gehören u.a. a) thermodynamische Eigenschaften des siRNA-Duplexes, welche die Auswahl der Guide-Sequenz festlegen, b) die Duplexstruktur, die wichtig ist für die Auswahl des Argonaut-Proteins für den RISC, c) die Struktur der „Guide“-RNA, die ebenso wie d) die lokale mRNA-Targetstruktur einen großen Einfluss auf die Aktivität des RISC hat und e) die Struktur des „Guide“-RNA::mRNA-Duplexes, welche neben anderen Faktoren darüber entscheidet, ob ein RISC mehrere mRNA-

Moleküle schneiden oder lediglich ein Molekül funktional blockieren kann (3). Die Berücksichtigung mehrerer dieser Parameter führt schnell dazu, dass der auf Watson-Crick-Basenpaarung zum Target basierende siRNA-Sequenzraum mit siRNA-Sequenzraum für 21mere mit der Diversität

$$D_1 = L - 21$$

oft nur wenige hoch aktive siRNAs beinhaltet. Ein Lösungsansatz besteht in der Erweiterung des siRNA-Sequenzraums. Durch Austausch der Base Adenin gegen Guanin und Cytosin gegen Uracil im Antisense-siRNA-Strang kann der siRNA-Sequenzraum für Zielsequenzen mit durchschnittlicher Basenzusammensetzung etwa um den Faktor 1000 erweitert werden (4,5).

$$D_2 = (L-21) 2^{21(G+U)/L}$$

(G+U = Anzahl der Basen Guanin und Uracil im Target)

Als Folge dieser Austausch kommt es zu Wobble-Basenpaarungen mit der Ziel-mRNA, die aber immer noch vollständige Targetkomplementarität gewährleisten. Für eine 1000 nt lange mRNA kommen somit statt  $D_1 = 979$  bis zu  $D_2 \approx 10^6$  siRNAs in Frage, darunter auch sehr viele hoch aktive, die allen Auswahlkriterien entsprechen. Vermutlich aufgrund der Beteiligung zahlreicher Protein-Helferfunktionen ist die si/shRNA-vermittelte Hemmung i.d.R. der Antisense- und Ribozym-vermittelten Hemmung deutlich überlegen.

Inhibitorische RNAs, vor allem die hoch aktiven und leicht zugänglichen siRNAs und shRNAs, sind heute von großer Bedeutung für die funktionale Targetvalidierung und repräsentieren zudem eine viel versprechende neue Wirkstoffklasse. Zur funktionalen Validierung unbekannter Gene werden deren Funktionen mit Hilfe inhibitorischer RNAs ausgeschaltet und die Konsequenzen des Funktionsverlusts, also der resultierende Phänotyp, untersucht. Da inhibitorische RNAs spezifisch, selektiv und praktisch nebenwirkungsfrei beliebige mit Krankheiten assoziierte Genfunktionen hemmen können, rücken diese auch als Wirkstoffklasse verstärkt in den Fokus der Medikamentenentwicklung. Obgleich nur durch aufwendige Selektionsverfahren zugänglich, sind Aptamere und die dazu spiegelsymmetrischen Spiegelmerer ebenfalls von großem Interesse als Therapeutika und Diagnostika (6,7). Als hoch affine Antagonisten können diese, ebenso wie die i.d.R. viel größeren Antikörper, auch gegen extrazelluläre Zielstrukturen gerichtet werden und sind diesbezüglich den gegen die mRNA gerichteten inhibitorischen RNAs, welche zunächst erfolgreich in die Zielzellen eingeschleust werden müssen, überlegen.

Insgesamt repräsentiert die Hemmung krankmachender Genfunktionen mit spezifischen RNAs ein viel versprechendes therapeutisches Konzept (Abb. 2 oben). Führt ein Gendefekt nicht zu einer toxischen oder krebsauslösenden Genfunktion, sondern steht vielmehr der Funktionsverlust an sich im Vordergrund, dann kann nach dem Modell der klassischen Genterapie ein intaktes Gen oder die für das Genprodukt kodierende RNA in die Zielzellen eingeschleust werden (Abb. 2 unten). Die defekte Genfunktion wird also durch eine intakte Funktion komplementiert, sodass nach Einschleusung therapeutischer Gene richtige

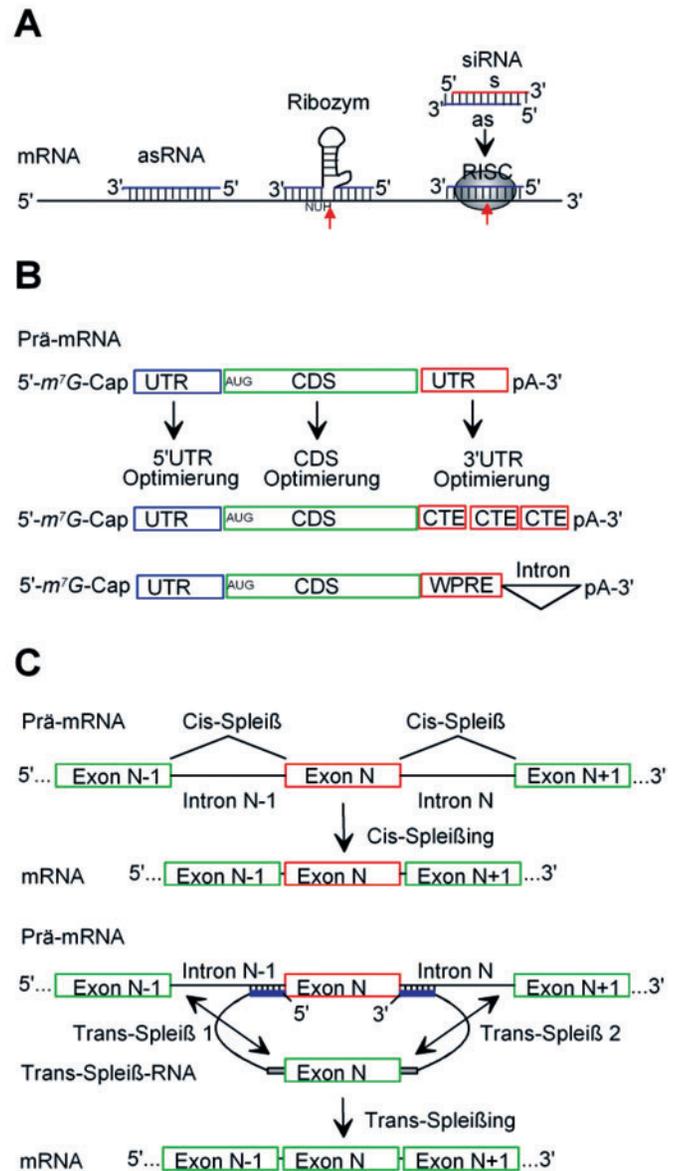


Abb. 1: RNA-Technologien zur Hemmung, Steigerung und Korrektur von Genexpression. A, Inhibitorische RNAs binden über Antisense-Sequenzen (blau) an die mRNA und verhindern durch Blockade oder mRNA-Schnitt die Translation. B, Die Kombination aus 5'UTR-, CDS- und 3'UTR-Design verbessert mRNA-Prozessierung, Kernexport, Stabilität und Translatierbarkeit. C, Selektive Korrektur eines defekten Exons (rot) durch Spleißosom-vermitteltes RNA-Trans-Spleißen. Oben: Herkömmliche Cis-Spleißreaktion: Defekte werden von der DNA auf Prä-mRNA, mRNA und Genprodukt übertragen; Unten: Therapeutische Trans-Spleißreaktion: Austausch des defekten gegen ein intaktes Exon (grün) auf RNA-Ebene durch doppeltes Trans-Spleißen.

und falsche Funktionen nebeneinander vorliegen. Dabei kommt es maßgeblich darauf an, dass das eingeschleuste intakte Gen von möglichst vielen Zellen effektiv exprimiert wird.

### Steigerung der Genexpression

RNA-basierte Techniken zur Steigerung der Genexpression sind weniger populär als inhibitorische RNAs und hinsichtlich ihres Potenzials nur im Ansatz ausgeschöpft. Eine mRNA unterteilt sich grob in drei funktionale Bereiche (Abb. 1B): Die 5' nicht-transla-

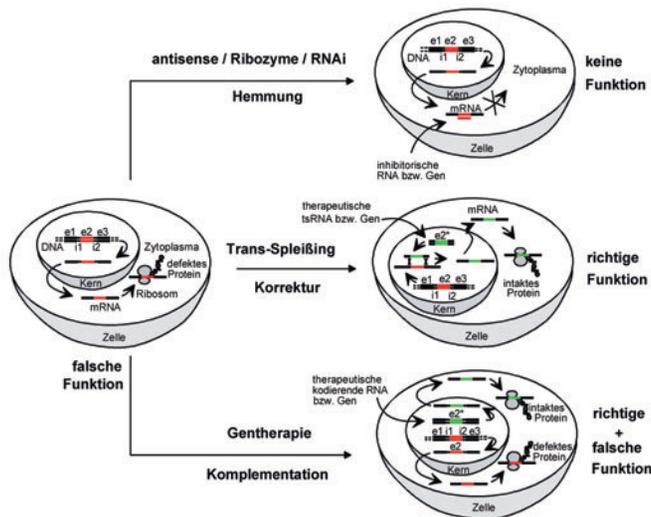


Abb. 2: Schematische Darstellung des Querschnitts durch humane Zellen einschließlich Zellkern. Die im Zellkern vorliegende doppelsträngige DNA wird zum Ablesen der Erbinformation in einzelsträngige Boten-RNA (mRNA) umgeschrieben, diese dann ins Zytoplasma der Zelle exportiert, wo sie als Bauplan für Proteine dient. Oben, defekte Genfunktionen (rot) können mit Hilfe inhibitorischer Nucleinsäuren (asRNAs, Ribozyme, si/shRNAs) spezifisch gehemmt oder wie unten dargestellt bei der konventionellen Gentherapie durch intakte Gene bzw. Genfunktionen (grün) komplementiert werden. Während die Hemmung zum vollständigen Funktionsverlust des betroffenen Gens führt, liegen nach der Komplementation fehlerhafte und intakte Genfunktionen nebeneinander vor. Mitte, mit Hilfe der Trans-Spleißtechnologie können in der Zelle defekte Genfunktionen auf RNA-Ebene korrigiert, d.h. falsche durch richtige Funktionen ersetzt, werden. Abk.: e1-3: Exons; i1,2: Introns; e2: defekter Exon 2; e2\*: korrigierter Exon 2.

tierte Region (5'UTR), die kodierende Sequenz (CDS) und die 3' nicht-translatierte Region (3'UTR). In allen drei Bereichen lassen sich Optimierungen durchführen und miteinander kombinieren (8). In der CDS sind dies die Vermeidung von Sequenzwiederholungen, die Optimierung des GC-Gehalts, der Ausschluss von polyA-Abfolgen (sog. Killer-Motiven), die Vermeidung kryptischer Spleißstellen sowie die Vermeidung oder Einbeziehung immunstimulatorischer Motive. Derartige Optimierungen, welche aufgrund der Verwendung alternativer Kodons die Aminosäuresequenz des Genproduktes nicht beeinflussen, können eine bis zu 100-fache Genexpressionssteigerung bewirken. Diese Techniken basieren im Wesentlichen auf einer Optimierung der Nucleinsäure-Sequenz und Veränderungen der mRNA-Struktur spielen nur eine untergeordnete Rolle. Das 5'UTR und die Region um den Translationsstart ist verantwortlich für die 5'-Stabilisierung einschließlich des Anhängens der 5'-Cap-Struktur sowie für die Initiation der Translation. Auf der Basis bioinformatischer Verfahren lässt sich die Sekundärstruktur der mRNA im 5'UTR/AUG-Bereich lokal so verändern, dass vermutlich die Initiation der Translation erleichtert wird, was zu einer deutlichen Steigerung der Genexpression führt. Das 3'UTR einer prä-/mRNA ist involviert in die erfolgreiche Polyadenylierung, 3'-Stabilisierung, den Kernexport ebenso wie in die posttranskriptionelle Regulation der Genexpression durch mikroRNAs (miRNAs). Entsprechend vielfältig sind auch die Techniken zur Optimierung des 3'UTRs im Hinblick auf eine Genexpressionssteigerung. Um zu vermeiden,

dass zelluläre miRNAs negativ mit der Expression therapeutischer Gene interferieren, empfiehlt es sich, bekannte miRNA Targets im 3'UTR therapeutischer Sequenzen zu vermeiden. Eine häufig aber mit unterschiedlichem Erfolg praktizierte Technik ist das Anhängen bestimmter viraler Kernexport-RNAs an das 3'-Ende einer rekombinanten prä-/mRNA. In Eukaryoten ist effektiver Kernexport von mRNAs an das Spleißen der prä-mRNA gekoppelt. Einige Viren bedienen sich daher eigener RNA-Exportdomänen, um die Prozessierung und/oder den Kernexport und damit die Translation ihrer ungespleißten Transkripte zu gewährleisten. Da auch viele rekombinante Transkripte nicht gespleißt werden, fusioniert man diese viralen Elemente häufig an das 3'-Ende der Prä-mRNAs zur Verbesserung der Genexpression. Bei diesen Elementen handelt es sich meist um konstitutive Transportelemente (CTEs) der Typ D-Retroviren oder die posttranskriptionell regulatorischen Elemente (PREs) der Hepadnaviren. Die besten Ergebnisse werden häufig mit dem PRE des Murmeltier-Hepatitis-Virus, dem WPRE, erzielt. Ein Problem bei der einfachen Fusion von CTEs oder PREs an das 3'-Ende einer Prä-mRNA besteht darin, dass diese RNA-Strukturelemente aus ihrem natürlichen Kontext gerissen und in den Kontext einer neuen Sequenz eingebunden werden und dabei ihre aktive Struktur und auch ihre Funktion ganz oder teilweise verlieren können. Bioinformatische Methoden können dafür Sorge tragen, dass funktionale RNAs „aktiv“ miteinander fusioniert werden unter Erhalt der Teilstrukturen und Einzelfunktionen (Patzel *et al.*, unveröffentlichte Daten). Anders als die CTEs können PREs, welche neben dem Kernexport auch die RNA-Prozessierung im Allgemeinen unterstützen, zusätzlich die Expression gespleißter Transkripte noch verbessern. Folglich empfiehlt sich die Implementierung eines Introns in Verbindung mit der Verwendung von PREs. Im Gegensatz dazu können die relativ kleinen CTEs leichter repetitiv an einen 3'-Terminus angehängt werden und entfalten dort additive Effekte im Hinblick auf Kernexport und Genexpression (9). Anders als die anderen Techniken macht das 3'-terminale Anhängen viraler RNA-Sequenzen nur Sinn, wenn die rekombinante mRNA endogen transkribiert und nicht exogen appliziert wird. Zusammenfassend ist vor allem das große Potenzial, welches sich hinter der Kombination all dieser Techniken verbirgt, noch lange nicht ausgeschöpft. RNA-basierte Techniken zur Genexpressionssteigerung sind vor allem für *in vivo* Applikationen, u.a. gentherapeutische Ansätze oder die genetische Vakzination, interessant, bei welchen eine hohe Genexpressionsrate teilweise einen Ausgleich schaffen kann für die oft unzureichende Einschleusungseffizienz. Ein weiteres wichtiges Einsatzgebiet ist die industrielle Produktion rekombinanter Proteine.

### Korrektur der Genexpression

Eine dritte Möglichkeit, die Genexpression zu beeinflussen, besteht in der molekularchirurgischen Korrektur oder Veränderung von prä-mRNAs mit Hilfe der Trans-Spleißtechnologie (Abb. 1C). Obgleich auch in Säugerzellen schon seit Mitte der 1990er Jahre bekannt (10), findet diese viel versprechende Technik auch aufgrund ihrer Komplexität nur sehr langsam Beachtung. Trans-spleißende RNAs (tsRNAs) sind komplexe Ribonucleinsäuren, die sich u.a. aus Antisense-Sequenzen und kodierenden RNAs zusammensetzen, deren Einsatzspektrum sie um die Möglichkeit erweitern, Defekte auf RNA-Ebene zu korrigieren statt diese nur zu eli-

minieren oder zu komplementieren. Die Antisense-Sequenzen binden und blockieren dabei spezifisch ausgewählte reguläre cis-Spleißstellen der Ziel-prä-mRNA. Über alternative Trans-Spleißstellen auf der tsRNA kann dann durch eine einfache oder doppelte Trans-Spleißreaktion selektiv in der zellulären Ziel-prä-mRNA ein fehlerhaftes Exon gegen ein intaktes ausgetauscht werden. Im Ergebnis vereint also die Trans-Spleißtechnologie die Vorzüge der beiden erstgenannten Verfahren indem die defekte durch eine intakte Genfunktion ersetzt wird, sodass im Idealfall nur noch die richtige Genfunktion in der Zelle vorliegt (Abb. 2 Mitte). Die korrigierte Genfunktion verbleibt zudem in ihrem natürlichen regulatorischen Kontext, sodass dieses Konzept der Wunschvorstellung aller gentherapeutischen Bemühungen entspricht. Trans-Spleißen kann außer zur Reparatur defekter Exons auch zur intrazellulären Generation von Fusionsproteinen eingesetzt werden (11). So kann durch Fusion von fluoreszierenden Proteinen Genexpression in lebenden Zellen in Echtzeit sichtbar gemacht werden. Faszinierend ist auch die Option Krebszellen oder durch genomische Integration viraler Sequenzen unwiderruflich virusinfizierte Zellen selektiv in den Suizid (Apoptose) zu treiben, zu vergiften oder angreifbar zu machen für Chemotherapeutika. Dies ist möglich durch Trans-Spleißen-basierte Markierung onkogener oder viraler Transkripte mit apoptotischen Signalen, Toxin-kodierenden Sequenzen oder Sequenzen, die für Enzyme kodieren, welche harmlose Substrate nur in den Zielzellen in Zellgifte umwandeln. Der Erfolg eines künstlichen therapeutischen Trans-Spleiß-Vorgangs hängt entscheidend davon ab, inwieweit es gelingt, diesen gegenüber dem natürlichen Cis-Spleißen zu favorisieren. Für die Optimierung therapeutischer tsRNAs müssen aufwendige *in silico* Verfahren herangezogen werden und die Möglichkeiten hierfür sind bei Weitem noch nicht ausgereizt.

### Zusammenfassung

Die hier aufgezeigten Möglichkeiten der Beeinflussung von Genexpression reflektieren die Besonderheit der RNA, sowohl Genotypen als auch Phänotypen in einem einzigen Molekül zu vereinen. Der Schlüssel für den erfolgreichen Einsatz der beschriebenen Verfahren liegt im Verständnis von RNA-Struktur-Funktionsbeziehungen und in bioinformatischen Selektions- und Designverfahren. Es ist damit zu rechnen, dass insbesondere mit der Lösung der Einschleusungsproblematik die RNA-Technologien die moderne Medizin weitläufig verändern werden.

### Literatur

1. Patzel, V., & Sczakiel, G. 1998. *Nat. Biotechnol.* 16:64-8. 2. Doudna, J.A. & Cech, T.R. 2002. *Nature* 418:222-8. 3. Patzel, V. 2007. *Drug Discov. Today* 12:139-48. 4. Patzel, V. et al. 2005. *Nat. Biotechnol.* 23:1440-4. 5. Köberle et al. 2006. *Nat. Protoc.* 1, 1832-9. 6. Mayer G., & Famulok, M. 2007. *Pharm. Unserer Zeit* 36:432-6. 7. Vater, A. & Klussmann, S. 2003. *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* 6:253-61. 8. Patzel, V. 2004. *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* 7:360-9. 9. Wodrich, H., et al. 2000. *Nucleic Acids Res.* 28:901-10. 10. Eul, J. et al. 1995. *EMBO J.* 14:3226-35. 11. Yang, Y. & Walsh, C.E. 2005. *Mol. Therapy* 12:1006-12.

### Kontakt

Dr. Volker Patzel, MBA  
Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie,  
Abteilung für Immunologie  
E-Mail: patzel@mpiib-berlin.mpg.de

# Wenn Hautzellen auf Wanderschaft gehen



**In einer interdisziplinären Zusammenarbeit ist es Forschergruppen am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) gelungen, den Prozess zu entschlüsseln, der die Entscheidung steuert, wie menschliche Hautzellen in eine Wunde einwandern. Dabei konnte die Dynamik und Topologie des genetischen Netzwerks am Computer rekonstruiert und simuliert werden. Die computergestützte Analyse des Netzwerkes ermöglichte so die korrekte Vorhersage der funktionellen molekularen Verschaltungen, die darüber entscheiden, ob, wie lange und wie schnell die Zellen wandern. Die Ergebnisse könnten dabei helfen, neue multifaktorielle Therapien zu entwickeln, um die Ausbreitung von Metastasen bei Krebs einzudämmen.**

Hauke Busch, Roland Eils & Axel Szabowski

Zellen kommunizieren über lösliche Faktoren und sind so in der Lage umgebungsabhängig komplexe Aufgaben wie die Regeneration von Geweben im Verbund zu erfüllen. Während der Wundheilung der Haut koordinieren Zellen der Unterhaut, die Fibroblasten, das Verhalten der Keratinozyten, des Hauptzelltyps der Oberhaut, um so die Ausbildung eines strukturierten Gewebes zu gewährleisten. Ein wichtiger Teilprozess ist dabei die Kontrolle des Einwanderns (Migrieren) vom Wundrand in den Bereich des Wundbettes, um die Wunde zu schließen. Hierbei ist es wichtig, dass die Zellen zum richtigen Zeitpunkt mit der richtigen Geschwindigkeit migrieren und auch zeitgenau wieder anhalten. Erst diese zellulären Entscheidungen ermöglichen die notwendige Flexibilität bei der Kontrolle des Wundschlusses. Bei Krebszellen führen genetische Veränderungen dazu, dass diese Prozesse nicht mehr korrekt gesteuert werden, und deshalb Zellen unkontrolliert in andere Gewebe einwandern und Metastasen bilden. Bisher wusste man nicht, wie durch das dynamische Verhalten von Proteinaktivitäten und Genexpression die Entscheidung eines Keratinozyten, am richtigen Ort zur richtigen Zeit die Migration zu starten und auch wieder zu beenden, kontrolliert wird.

Die Entwicklung eines Analyseverfahrens, das es ermöglicht ein computergestütztes Modell zur Simulation der zellulären Entscheidung zu entwickeln, ist bisher an der hohen Komplexität zellulärer Signalverarbeitung gescheitert. Man ging davon aus, dass für eine solche Analyse sowohl die langsame Dynamik des genetischen Netzwerkes als auch die schnellen Aktivierungs- und Deaktivierungsprozesse von Proteinen in Betracht gezogen werden müssen. Eine Zelle entscheidet sich in einem Zeitfenster von mehreren Stunden. Deshalb ist es momentan unmöglich, alle Proteinaktivitäten, die sich im Bereich von Minuten und Sekunden ändern, hoch aufgelöst über dieses Zeitfenster zu messen. Die interdisziplinären und computergestützten Modellierungsmethoden, die in der Systembiologie auf biologische Fragestellungen angewendet werden, bieten hier neue Möglichkeiten mit den begrenzt verfügbaren Daten zu wichtigen Einsichten zu gelangen.

Der Schlüssel zur Lösung dieses Problems beruht auf zwei

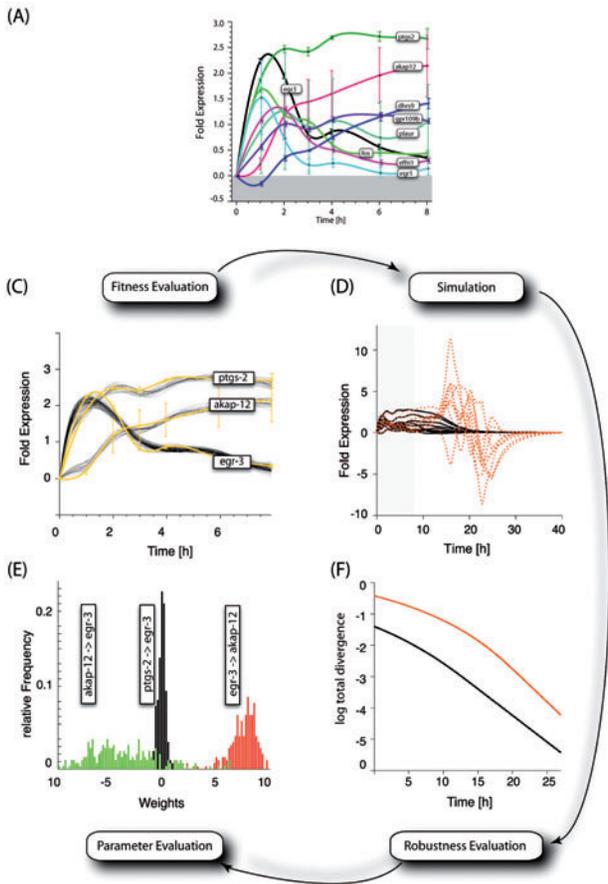


Abb. 1: Schematische Darstellung der Analyse. (A) Interpolierte Genexpressionskinetiken von primären Keratinozyten nach Stimulierung mit dem Hepatocyte Growth Factor (HGF). Dargestellt sind die 9 am höchsten gewichteten Gene (Siehe Busch et al.). (B-F) Die Evaluation der Daten besteht aus vier Schritten. Zuerst werden die Parameter bestimmt, die in der Lage sind, die experimentellen Daten zu beschreiben (Hier im Beispiel gezeigt für die Expressionskinetiken von drei ausgewählten Genen (C)). Mit den erhaltenen Parametern wird das dynamische Langzeitverhalten des Netzwerkes simuliert. Dabei zeigt sich (D), dass Parameter für Netzwerke gefunden werden können, die ein biologisch sinnvolles Langzeitverhalten zeigen (hier in schwarz für ein 9-Gen Netzwerk) aber auch Parameterkombinationen, die zwar die experimentellen Daten gut beschreiben, aber die nicht in der Lage sind, ein biologisch sinnvolles Langzeitverhalten zu simulieren (in rot). (F) Die Robustheit für alle erhaltenen Lösungen wird bestimmt und für die weitere Analyse werden nur Lösungen verwendet, die sowohl die experimentellen Daten beschreiben als auch das Kriterium der Robustheit erfüllen. (E) Beispielhistogramm für die Verteilung von Parametern, die die Interaktionsstärke zwischen verschiedenen Genen auch in der Langzeitsimulation biologisch sinnvoll beschreiben können.

Punkten. Einerseits sind die zellulären Prozesse auf Proteinebene und auf Ebene des genregulatorischen Netzwerkes untrennbar durch Rückkopplungsprozesse miteinander verwoben. Andererseits erfolgen dynamischen Veränderungen auf unterschiedlichen Zeitskalen (Sekunden bis Minuten bzw. Stunden). Eine „Zeitskalenseparation“ (zur Übersicht siehe Haken, 2004) sollte es also ermöglichen, genau die entscheidenden dynamischen Komponenten zu entdecken, welche die zelluläre Entscheidung kontrollieren. Die oben beschriebene globale zelluläre Organisation und das Konzept der Zeitskalenseparation besitzt eine enge formale Verwandtschaft mit der Theorie der Phasenübergänge aus der statistischen Physik.

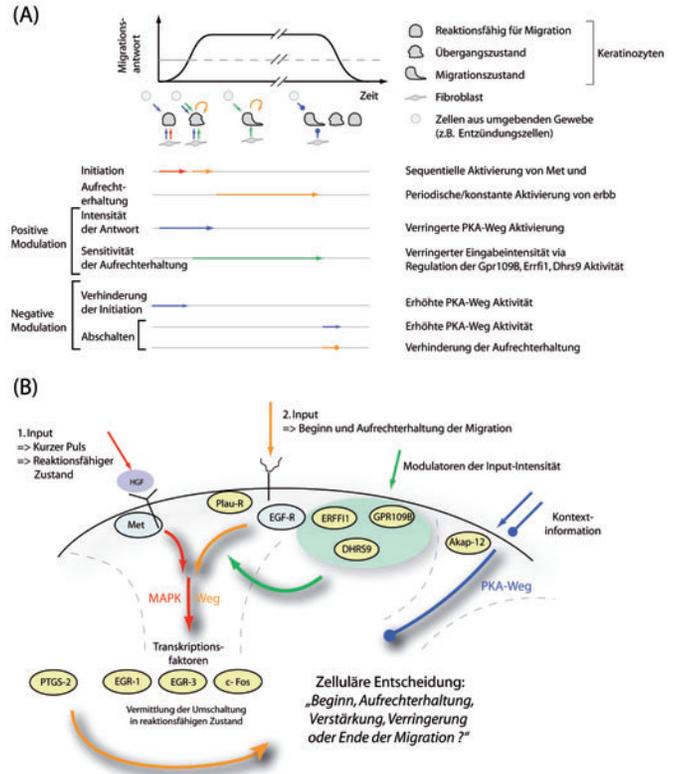


Abb. 2: Eine definierte Abfolge von Ereignissen bestimmt die zelluläre Entscheidung zur Migration. (A) Die Migrationsantwort ist abhängig von bestimmten Schwellenwerten der Genexpression, (gestrichelte Linie) und wird nach Stimulation der Zelle aufrechterhalten, solange die Zelle kontinuierlich stimuliert wird, oder bis extrazelluläre ein Stop-Signal auf die Zelle wirkt. (B) Schematische Darstellung der biologischen Verknüpfungen im Netzwerk.

Komplexe Systeme können sich bei geeigneter Energiezufuhr spontan neu ordnen. Das fundamentale Konzept, das solch eine Selbstorganisation erklärt, ist das Versklavungsprinzip: das makroskopische Langzeitverhalten, d.h. die Organisation des komplexen Systems, wird durch die sich am langsamsten ändernden Untersysteme bestimmt. Mit anderen Worten: langlebige Systeme versklaven kurzlebige. Übersetzt in die Biologie bedeutet dies, dass zelluläre Entscheidungen, die über einen Zeitraum von mehreren Stunden ablaufen, durch die langsamsten dynamischen Prozesse bestimmt sind: die zeitliche Änderung der Genexpression. Schnelle Prozesse, wie Protein(de-)phosphorylierung, spielen auf diesen langen Zeitskalen von mehreren Stunden keine systemdominierende Rolle und können daher in der Modellierung der Zellentscheidung vernachlässigt werden.

Sofern diese Hypothese korrekt ist, müsste die Information über die Entscheidung einer Zelle – wandern oder nicht – in der zeitlichen Dynamik der globalen Genexpression der Zelle reflektiert sein. Diese ist experimentell durch zeitlich aufgelösten DNA-Microarray Messungen zugänglich. Im nächsten Schritt ist eine formale mathematische Beschreibung des genregulatorischen Netzwerkes notwendig. Ein solche Beschreibung auf Grund der experimentell bestimmten Expressionskinetiken der Gene ist leider nicht eindeutig, denn es gibt fast unendlich viele Parameterkombinationen, die das Verhalten eines solchen dynamischen Systems theoretisch erklären können. Allerdings erfüllt nur ein Teil dieser möglichen

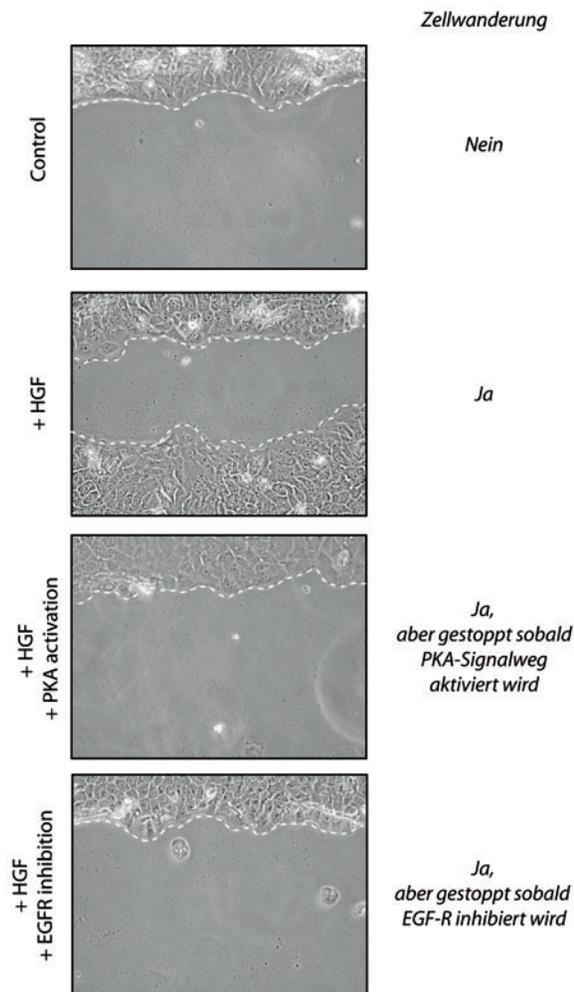


Abb. 3: Beispiel der experimentellen Überprüfung im Migrationsassay (sogenannter Kratz/Scratch-Assay) Keratinozyten werden durch Stimulation mit HGF zur Migration angeregt und wandern aufeinander zu. Eine Aktivierung des PKA-Signalweges stoppt wie vorhergesagt die induzierte Migration. Auch die Blockade des Signals zur Aufrechterhaltung der Migration stoppt die Migration und verhindert ein Schließen des "Kratzers".

Lösungen die Kriterien der dynamischen Robustheit, also die Fähigkeit sich schwankenden Bedingungen anzupassen, die für das Verhalten eines biologischen Systems unabdingbar sind. Erst die Kombination aus Zeitskalenseparation, mathematischer Beschreibung und der Suche nach Lösungen, welche die Kriterien der Robustheit erfüllen, führte zum Erfolg und zur Entschlüsselung der zellulären Migrationsentscheidung.

Zur experimentellen Untersuchung der Zellwanderung und Erhebung der notwendigen Messdaten wurde ein heterologes Kokultursystem verwendet, in dem primäre menschliche Keratinozyten gemeinsam mit von Mäusen stammenden Fibroblasten kultiviert werden (Szabowski *et al.*, 2000). Die Migration der Keratinozyten kann in diesem System spezifisch durch Zugabe des Hormons HGF (Hepatocyte Growth Factor) induziert werden. Im stündlichen Abstand nach Stimulation der Zellen wurden Proben entnommen und das globale Genexpressionsmuster mittels DNA-Microarray-Analyse gemessen. Ein neuartiges Rankingverfahren für die Genexpressionskinetiken ermöglichte es, die Anzahl der analysierten Gene im Netzwerk sukzessiv zu vergrößern, ohne gleich alle Gene in

die Analyse mit einbeziehen zu müssen. Mittels eines genetischen Suchalgorithmus wurde dann aus den Zeitserien der identifizierten Gene ein dynamisches, regulatorisches Genetzwerk berechnet, das sowohl die erhobenen Daten beschreibt, als auch das Kriterium der dynamischen Robustheit erfüllt.

Das so hergeleitete Modell ermöglicht in Kombination mit der biologischen Interpretation die computergestützte Simulation des zellulären Verhaltens und eröffnet damit erstmals die Möglichkeit, Störungen und Einflüsse auf die Entscheidung zur Migration im Computer zu untersuchen und virtuelle Experimente durchzuführen.

Die biologisch interessantesten Ergebnisse wurden dann im Labor experimentell überprüft. Es zeigte sich, dass eine zeitlich gestaffelte Abfolge intra- und extrazellulärer Ereignisse den Übergang zur Zellmigration steuert. Die Stimulation der Zellen mit HGF alleine ist nicht ausreichend, um die Migration zu induzieren, sondern versetzt die Zellen nur in einen reaktionsfähigen Zustand, der einige Stunden erhalten bleibt. Die Etablierung dieses metastabilen Zustandes benötigt etwa 1,5 Stunden und erst die darauffolgende, kontinuierliche Aktivität des Epidermal Growth Factor (EGF) Rezeptors führt zur Migration. Die hierzu notwendige minimale Rezeptoraktivität wird durch eine Gruppe von Genen moduliert, die bei metastasierenden Krebszellen häufig eine veränderte Expression aufweisen. Darüber hinaus kann die Aktivität des Proteinkinase A (PKA) Signalweges je nach Zeitpunkt nach der Initiierung der Migration, diese verstärken, verzögern oder auch ganz abschalten.

Diese neue, globale Sichtweise auf biologische Prozesse ermöglicht es erstmals, die dynamische Komposition und Vernetzung zellulärer Signalwege zu identifizieren, die die Zellmigration kontrollieren. Die formale Ähnlichkeit zwischen Selbstorganisation komplexer Systeme und zellulärer Organisation lässt auf die Anwendbarkeit dieses Analyseverfahrens auf weitere biologische Entscheidungsprozesse schließen und wird nun im Rahmen der Helmholtz-Allianz Systembiologie daraufhin getestet werden.

### Originalveröffentlichung

Busch, H, Camacho-Trullio, D, Rogon, Z, Breuhahn, K, Angel, P, Eils, R and Szabowski, A (2008). Gene network dynamics controlling keratinocyte migration. *Mol Syst Biol* 4:199.

### Referenzen

● Haken H (2004) *Synergetics: Introduction and Advanced Topics*. Berlin: Springer  
● Szabowski A, Maas-Szabowski N, Andrecht S, Kolbus A, Schorpp-Kistner M, Fusenig NE, Angel P (2000) *c-jun and junb antagonistically control cytokine-regulated Mesenchymal-epidermal interaction in skin*. *Cell* 103: 745-755

### Kontakt

Prof. Dr. Roland Eils

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ),  
Abt. B080 – Theoretische Bioinformatik und Universität Heidelberg  
– Institut für Pharmazie und Biotechnologie (IPMB), BioQuant  
E-Mail: r.eils@dkfz-heidelberg.de

Dr. Axel Szabowski

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ),  
V015 – DKFZ-ZMBH-Allianz  
E-Mail: a.szabowski@dkfz-heidelberg.de



## Wissenschaftlerportrait

### Mathe – für's Leben

**Er kommt vom Dorf, spielt Akkordeon, gehörte der Blaskapelle an. Dann studierte Fabian Theis Mathematik und Physik, promovierte gleich in zwei Fächern, bekam Kinder und berechnet heute am Helmholtz-Zentrum München, wie die Biologie funktioniert. Das Pensum reicht für ein ganzes Leben – Fabian Theis ist 32 Jahre alt.**

Edda Grabar

Fabian Joachim Theis blinzelt verwegen in die Mittagssonne. „Cooles Wetter heute“, sagt er, während er genüsslich sein Eis verspeist. Gegessen hat er zwar schon, aber ein Eis geht schließlich immer noch. Umso besser, wenn am Münchener Himmel die Sonne herrlich warm vom Himmel strahlt. Genauer gesagt ist es der Garchingener Himmel; ein Fitzelchen Blau direkt neben dem der bayerischen Metropole. Dort sitzt er nun leicht wippend an einer der aufgestellten Biertisch-Garnituren im Garten der Cafeteria an der Technischen Universität München (TUM), guckt sichtlich zufrieden und fragt: „Jetzt soll ich wahrscheinlich ein bisschen Werbung für unser Projekt machen?“

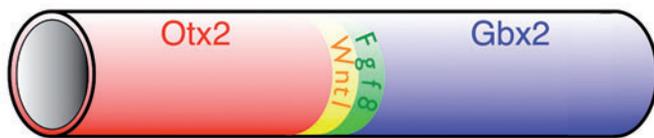
Soll er. Er soll erzählen, was einen Mathematiker, Physiker und Informatiker jetzt auch noch dazu treibt, sich in der Biologie herumzutummeln? Wie man vom Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation, an dem er untersuchte, durch welche Hände Geld fließt, zum Helmholtz-Zentrum nach München kommt, wo er nun die Arbeitsgruppe „Computational Modeling in Biology“ leitet und die Frage beantworten will, wie microRNAs die embryonale Stammzellentwicklung beeinflussen? Er soll bitte erklären, wie man mit süßen 27 Jahren zwei Doktor-Titel innehaben kann? Und was man tun muss, um schließlich mit im Alter von knappen 30 Jahren für den Heinz Meier-Leibnitz-Preis, dem Bambi unter den deutschen Wissenschaftspreisen für Nachwuchsforscher (nicht zu verwechseln mit dem Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis für ruhmreiche Wissenschaftler, der in die Oskar-Kategorie gehört), ausgezeichnet zu werden – und nebenbei eine Familie zu gründen?

#### Die Schönheit der Mathematik

„Hm“, macht er, „das lief halt einfach so.“ Zuckt etwas hilflos mit den Schultern. „Also, ich bin keiner, der nur an der Uni herum hängt und nichts als Forschung im Sinn hat. Ich brauch meine Freizeit, meine Freunde und meine Familie“, verteidigt er sich ungefragt. Als ob Begabung etwas wäre, für das man sich schämen müsste. Nein, er sieht tatsächlich nicht so aus, als habe er nie seine Labore verlassen. Die Haare strubbeln sich im angesagten Anti-Look um seinen Kopf. Das Hemd hängt locker über der Jeans. Immer wieder stiehlt sich ein schalkhaftes Lächeln in seine Augen. Und auch die Ambitionen irgendwann seinen Vater im Triathlon zu schlagen, sind ihm körperlich durchaus anzusehen.

Es ist schwer sich dem jungenhaften Charme von Fabian Theis zu entziehen. Wenn er etwa von „Schönheit der Mathematik“ spricht, „mit der man Gebäude aus Axiomen und Folgerungen bauen kann, die im Gegensatz zu allen anderen Wissenschaften komplett fehlerfrei sind – nicht anzweifelbar, nicht unklar, einfach wahr.“ Theis muss selbst grinsen. „Das war ganz gut, nicht?“, bemerkt er spitzbübisch. Natürlich waren seine Fabulierungen nicht ins Blaue gesprochen, sondern vielmehr für seine Selbstdarstellung für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) entworfen, die ihn zu den „Ausgezeichnete Köpfen“ zählt. Wenn er frei redet, sagt er: „Die Mathematik ist die Hauptchallenge.“

Dann fängt er an Beispiele aufzuzählen: Die natürlichen Zahlen, also 1, 2, 3 etc., seien ja noch kinderleicht zu konstruieren. Genauso verhalte es sich mit ihren negativen Zwillingen. „Bei den Komma-



Schematische Darstellung des embryonalen Neuralrohrs, das bei Wirbeltieren in vier Bereiche aufgeteilt wird, die sich zu Vorderhirn, Mittelhirn, Hinterhirn und Rückenmark weiterentwickeln. Dieses Muster wird durch wohl definierte lokale Genaktivität induziert und erhalten. In der Gruppe von Fabian Theis wurde ein Netzwerk von bekannten Faktoren aufgestellt, das für die Fixierung dieses Muster verantwortlich ist.

zahlen wird es dann schon aufwändiger“, fügt er hinzu. Natürlich sind auch die Dezimalen längst irgendwie bewiesen. Aber es sind eben die kleinen und größeren Komplikationen, die Fabian Theis anziehen, wie das Licht die Motte. Fast hat man das Gefühl, Forschung sei für ihn ein Spiel oder ein Rätsel, für das man nur genug Zeit braucht, um es zu beherrschen.

### Preis-Leistungs-Verhältnis ausgezeichnet

Und weil es ja so schön ist, begann er sein Mathestudium nicht etwa an einer gewöhnlichen Universität, sondern an der Fernuni Hagen – noch während des Zivildienstes – ganz alleine, ohne Mitstudenten oder regelmäßigen Übungen. Da muss es dann auch nicht wundern, dass schon 1995 der gerade 19-jährige Fabian Theis mit dem bayerischen Hochbegabtenstipendium ausgezeichnet wurde. Überhaupt hat das mit den Preisen bei ihm so seine Tradition: Im Jahr 2000 folgte der „Förderpreis für ausgezeichnete Studienleistungen“ der Uni Regensburg, der jährlich von den ehemaligen Studierenden verliehen wird. Er beschäftigte sich theoretisch mit dem Aufbau von 3-D Mannigfaltigkeiten. Dabei handelt es sich – falls sich das Forschungsgebiet nicht jedem gleich von selbst erschließen sollte – um die Frage, wie sich Körper ver dehnen können und man diese Veränderungen beschreiben, „sie in Bausteine zerlegen kann“, erklärt Theis. In Regensburg erlangte er schließlich auch seinen ersten Dokortitel in Physik.

Nur zwei Jahre später gingen die Preisverleihungen weiter: 2002 wurde er „Autor des Monats“ für das Java-Magazin – ein Preis, der Theis nächste Leidenschaft verrät: die Informatik. 2003 erhielt er den „Kulturpreis Ostbayerns“ der E.ON Bayern AG für seine außergewöhnliche Dissertation und 2005 schließlich belegte er im „MSLP data analysis computation“ Platz zwei. In der Reihe fällt die Leibnitz-Auszeichnung schon fast nicht mehr auf. Von selbst nennt Theis übrigens keinen einzigen seiner Preise. Sie darf man vielmehr in seinem Lebenslauf nachlesen.

### Der Bastelkurs Physik

Physik studierte Theis ebenfalls an der Uni Regensburg. Aber wenn man ihn so reden hört, dass auch im Physikstudium für ihn die Mathematik die eigentliche Herausforderung gewesen sei, kann man sich des Eindruck nicht verwehren, dass er mit Mathematik seine Passion und mit Physik den dazugehörigen Bastelkurs belegte. Dabei hat dieses Fach seinen Lebensweg maßgeblich bestimmt. Er begann „neuronalen Netze“ zu entwickeln. „Das war Ende der 90-er Jahre gerade ziemlich cool“, sagt er. Man brachte Maschinen das Lernen bei. Der Computer wurde eingesetzt verschiedene Muster zu erkennen. Ein maßgeblicher Vorteil des menschlichen Gehirns, das ja auch aus immer gleichen Signalen die wichtigen Muster selektiert und uns so unterscheiden lässt, ob die Tasse zu heiß oder angenehm warm ist. Das mit eben denselben Signalen sieht, hört, schmeckt,

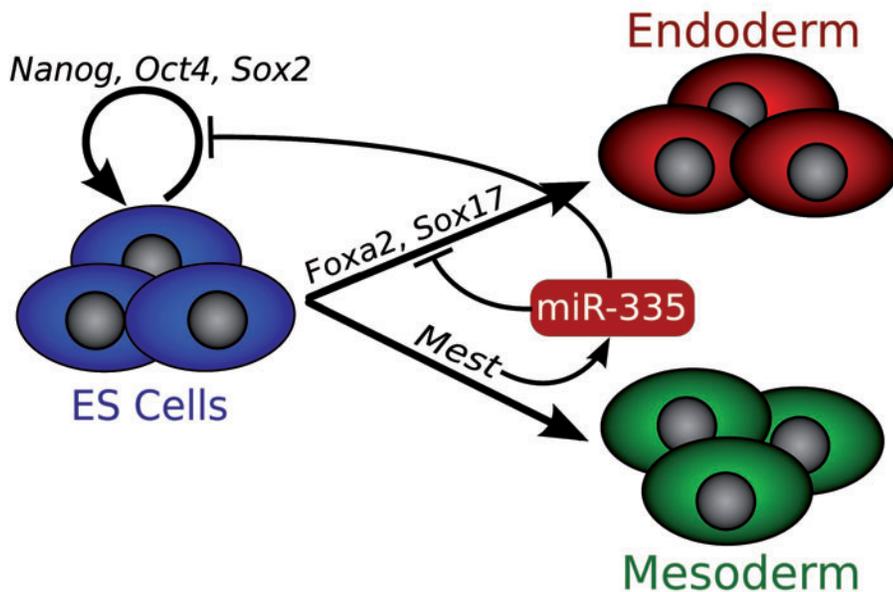
denkt, spricht, fühlt. Das Prinzip heißt ankommende Muster zu erkennen.

„Cocktailparty“ nennt Theis es. Blind source separation heißt es im Fachjargon. „Man muss sich vorstellen, man stellt verschiedene Mikrofone auf einer Party auf, die die Gespräche der Besucher aufzeichnen sollen“, erklärt er. Dabei seien natürlich die Unterhaltungen, die ganz nah an dem Mikrofon geführt würden, sehr viel deutlicher, als die Gesprächsfetzen, die in einiger Entfernung ausgetragen werden. Das Ziel sei es, dass ein Computerprogramm trotzdem die Muster der schwachen Signale von denen der starken unterscheidet. Wozu schon jedes Kindergehirn in der Lage ist – ein Gespräch aus dem Mischmasch herauszufiltern, muss man dem Computer erst mühsam beibringen. „Also“, so formuliert er das noch mal in die Fachsprache um, „Unabhängigkeiten zu erkennen“ – und eben dieses Ziel müsse man auch erreichen, wenn man Nervennetze entschlüsseln wolle. Er schaut seine Zuhörerin erwartungshilfschend an: „Neuronale Cocktailparties eben, lustig oder?“

### Die Arbeit als Schnittstelle

Ja, ganz wunderbar. Diese Forschung begann er bei Elmar Lang vom Institut für Biophysik in Regensburg. Was er bei seinen Erzählungen fast vergisst zu erwähnen, dass er „zwischendurch“ noch einen kurzen Forschungsbesuch in Granada einlegte, wo er in Informatik promoviert. „Granada“, fügt er hinzu, „ist auch lebensqualitätstechnisch eine wirklich gute Wahl gewesen.“ Viele, so sagte er, hätten ihn gefragt, warum er sich das auch noch antue? Ob es nicht besser sei, sich auf ein Fachgebiet zu konzentrieren und das richtig zu verstehen? Er aber antwortet, er habe es immer vorgezogen fachübergreifend zu arbeiten, als Schnittstelle zu fungieren. „Nun habe ich Biologen, Mathematiker, Physiker und Informatiker in meiner Arbeitsgruppe – das ist doch klasse“, sagt er. Heute ist sein Ziel, die Biologie in mathematische Formeln zu packen, um Regulationen vorhersagen zu können. Systembiologie heißt dieses Forschungsgebiet. Die Vision der Wissenschaftler ist es, künftig die Wirkung von Medikamenten oder die Folgen von genetischen Veränderungen auf einen Organismus anhand von mathematischen Modellen besser zu verstehen.

Die Frage, die sich unweigerlich stellt, wenn man Fabian Theis so zuhört, ist, woher er diese Leichtigkeit nimmt? Im Prinzip ist er ja ein Landei. Vom Dorf Rieden bei Amberg. Seine Freizeit in frühester Jugend bestand unter anderem darin, der Blaskapelle beizutreten und dort Posaune zu spielen. Und Akkordeon. „Das erklärte Ziel war, nicht der Beste, sondern der Lauteste zu sein.“ Er muss schon wieder schmunzeln. Wenigstens blieb er dabei völlig geerdet. Welcher aufstrebende Wissenschaftler entscheidet sich schon mit 28 Jahren dazu, Kinder in die Welt zu setzen. „Kinder sind völlig cool“, sagt er, „aber sie schmeißen schon dein ganzes Leben durcheinander“. Seine Frau, „sie heißt Michaela Theis – wir haben geheiratet, das ist ja



Regulatorische Faktoren bei der Differenzierung von embryonalen Stammzellen.

Die Entwicklung von embryonalen Stammzellen in Zelltypen der drei Keimblätter wird durch mehrere interagierende Mechanismen gesteuert. Zusätzlich zur Regulation durch Transkriptionsfaktoren gibt es Hinweise auf Regulation durch microRNAs. In einem systembiologischen Ansatz unter Einbeziehung von Expressionsanalysen und Fluoreszenzmikroskopie wurde in Theis' Gruppe eine intronische microRNA, miR-335, identifiziert, die während der Differenzierung in Mesoderm exprimiert wird und dabei einen für Endoderm entscheidenden Transkriptionsfaktor, Foxa2, inhibiert.

heute nicht mehr so alltäglich“ ist Lehrerin für Physik und Mathe. Die Frage, wo sie sich kennen gelernt haben erübrigt sich wohl. „Als Beamtin kann sie uns wenigstens ernähren, wenn ich mal keinen Job kriegen sollte.“

#### Vom Geonetzwerk zur embryonalen Stammzelle

Damit spricht er das schwierige Thema der erfolgreichen Verbindung von Familie und wissenschaftlicher Karriere an. Familientechnisch hat Deutschland hier noch Nachholbedarf. Das amerikanische Prinzip, dass es auch dem Partner ermöglicht wird seinen Beruf auszuüben, die Kinder gut versorgt zu wissen, dringt erst schleppend in die Entscheidungsgremien. Nicht zuletzt deshalb wandern immer noch viele begabte deutsche Forscher in die Vereinigten Staaten ab. Da gibt es zum Beispiel Dirk Brockmann – als einen richtig guten, beschreibt Theis ihn, voll mit Visionen. Mit ihm hat er am MPI für Dynamik und Selbstorganisation in Göttingen an der statistischen Analyse von Transportnetzwerken gearbeitet. Sie sind US-Dollarscheine auf der Spur gewesen. Haben analysiert durch welche Regionen der USA sie wanderten und dabei festgestellt, dass auch Geldnoten an politischen oder geographischen Grenzen halt machen. Jetzt geht Brockmann seinen Forschungen in Chicago nach. Im Gegensatz zu vielen anderen blieb Theis jedoch, aufgrund eines stimmigen Angebotes des Helmholtz-Zentrums München, in Deutschland.

Das Thema mit den Geldscheinen fand die Financial Times Deutschland übrigens so interessant, dass sie sich Dirk Brockmann und Fabian Theis gleich als Interviewpartner schnappte, um über ihr gemeinsames Projekt zu berichten. Das Managermagazin Capital vom Spiegel-Verlag kürte Fabian Theis kürzlich erst zu einem der 40 viel versprechenden Wissenschaftler unter 40 Jahren. Bleibt festzuhalten: Er beginnt, ein Medienprofi zu werden.

In Göttingen lernte er auch Hannelore Ehrenreich, die Direktorin des Max-Planck-Instituts für experimentelle Medizin, kennen, eine Erythropoetin-Expertin. Sie fand heraus, dass Epo – besser als Dopingmittel, denn als Medizin bekannt – nicht etwa nur die Zahl der roten Blutkörperchen vermehrt, sondern auch die kognitiven

Fähigkeiten eines Menschen verbessert. „Wir haben untersucht, wie sich Epo auf die neuronalen Strukturen auswirkt, um daraus ein Modell zu entwickeln“, sagt er – die neuronale Cocktailparty eben.

Nun leitet Fabian Theis bei Hans-Werner Mewes am Institut für Bioinformatik und Systembiologie am Helmholtz Zentrum München seine eigene Arbeitsgruppe und fahndet danach wie die erst in jüngster Zeit entdeckten microRNAs, sehr kurze RNA-Moleküle, die nicht in Proteine übersetzt werden, sondern andere Gene regulieren. Sie haben die Fähigkeit die Übersetzung von Genen in Protein zu schwächen. Das spielt etwa bei der Entwicklung von embryonalen Stammzellen in ihre späteren Gewebe – etwa Darm und innere Organe (Endoderm) oder Gefäße (Mesoderm) eine Rolle. Während der Differenzierung des Mesoderms entsteht eine microRNA, die die weitere Teilung der Stammzellen und der Umwandlung in Endoderm blockiert. Dominik Lutter, ein Biologe, der bei Fabian Theis gerade seine Promotion abschließt, hatte diese Regulation gefunden; zusammen mit der Gruppe von Heiko Lickert, dem Gruppenleiter bei Stammzellexpertin Magdalena Götz am Helmholtz-Zentrum in München, hat Fabian Theis sie in ein Computermodell eingebaut und nun prüft Lickert, ob das Modell der Wirklichkeit standhält. CoReNe, Control of Regulatory Networks, nennt sich dieses Projekt, in dem Theis seine Arbeit an Transportnetzwerken auf die Biologie überträgt. Es gehört zur Forschungsinitiative „Helmholtz-Allianz Systembiologie“, die die verschiedensten Institute in ganz Deutschland einbezieht.

„Es ist dieses Leben zwei Welten, neben den mathematischen Wahrheiten auch noch biologische Verhaltensmuster zu bestätigen oder zu widerlegen, die das Arbeiten so spannend macht“, sagt er zum Ende des Gesprächs. Die Zeit mit Fabian Theis war viel zu kurz. Warum er auch noch U-Bahnfahrpläne und Personenströme untersucht, bleibt unbeantwortet. Aber die Lufthansa hat den Flug vor verlegt – und plötzlich drängt sogar Eile. Zurück bleibt nur ein gewisses Gefühl von „der Typ ist echt klasse.“



## Firmenportrait: Die Celonic AG – In 4 Wochen zur Produktionszelllinie für Biopharmazeutika

Foto: Celonic GmbH

Rekombinante Proteine bilden eine wachsende Zahl von Wirkstoffen, die in die Pipelines der internationalen Arzneimittelentwickler gelangen. Seit 2002 weisen die Zulassungsstatistiken der US Food and Drug Administration (FDA) konstant mehr Biotechnologie-Produkte als traditionelle chemische Stoffe aus. Durch den hohen Glykosylierungsgrad vieler therapeutischer Proteine stellt die Produktion in eukaryontischen Wirtszellen heute den Stand der Technik dar. Unter den eukaryontischen Expressionssystemen gilt die Chinese Hamster Ovary- (CHO)-Zelle als Goldstandard. Der Bedarf nach einem universellen System, das schnelle und effiziente Generierung von hoch-produktiven CHO-Zelllinien erlaubt, ist jedoch nach wie vor groß. Den Knackpunkt bildet die variable Expressionsrate des für das therapeutische Protein codierenden Gens, eine logische Konsequenz aus dem rein stochastischen Integrationsprozess der transfizierten DNA.

Die Celonic GmbH hat eine neue Technologie zur Marktreife entwickelt, welche die heute üblichen Verfahren zur Entwicklung von Produktionszelllinien für Biopharmazeutika drastisch verändern wird: die CEMAX-Technologie. Noch ist es dem Prinzip Zufall überlassen, an welcher Stelle die für das gewünschte Produkt codierende DNA in das Wirtsgenom integriert wird. Dieser ungerichtete Vorgang der Integration findet mit einer Häufigkeit von unter 0,1 Prozent statt. Von den Klonen, bei denen eine solche Integration stattgefunden hat, weisen nur einige wenige eine genügend hohe Produktionsrate auf, nämlich wiederum weniger als 0,5 Prozent. Es müssen also mehrere hundert bis tausend Klone analysiert werden, um einen einzigen Klon mit einer ausreichend hohen Expressionsstärke und damit Produktivität zu finden. Der Grund liegt darin, dass in jeder Zelle mehr als 99 Prozent des Genoms nicht aktiv ist. Wenn die DNA in einen solchen inaktiven Bereich integriert wird, kann sie nur in geringem Maße als Matrize zur Proteinproduktion verwendet werden. Die CEMAX-Technologie führt dagegen die DNA gerichtet an Stellen ein, an

denen eine stabile Integration und hohe Expressionsraten garantiert sind.

Auf diese Weise wird nicht nur die Anzahl der untersuchten Zellen im Vorfeld von einigen Tausend auf wenige Zellen reduziert, sondern die regulatorisch geforderte Stabilität und hohe Produktivität der Zelle sind gewährleistet. Zudem verkürzt sich die Entwicklungszeit der Produktionszelllinie um rund sechs Monate. Celonic's Geschäftsführer Dr. Andreas Herrmann erklärt: „Kombiniert mit der Technologie zur serumfreien Kultivierung, die wir seit zwei Jahren erfolgreich einsetzen, ist eine Zeitersparnis von bis zu sechs Monaten realistisch.“ Die serumfreie Kultivierung bedeutet außerdem eine Risikominderung, da die Produktqualität während des gesamten Prozesses stabil bleibt.

Den Ausgangspunkt für die zielgerichtete Insertion bildet eine von Celonic entwickelte CHO-Zelllinie. Sie enthält einen spezifischen Target-Vektor an einer transkriptionell hoch aktiven Stelle im Genom, einem so genannten Hotspot. Der in CHO-Zellen stabil integrierte Target-Vektor erlaubt den Austausch eines Reportergens gegen eine Expressionskassette für das gewünschte Gen mittels Doppelstrangbruch-induzierter, homologer Rekombination. Die neue Expressionskassette wird dabei mit Hilfe eines speziellen Austauschvektors in die Zellen eingebracht. Die spezifische Induktion der Doppelstrangbrüche im Bereich des Target-Vektors wird durch spezifische Erkennungssignale für die Meganuclease, ein Enzym, das zur Klasse der Homing Endonucleasen gehört, ermöglicht. Diese Homing Endonuclease erzeugt gezielt flankierend zu der auszutauschenden Kassette Doppelstrangbrüche im Target-Vektor. Die Meganuclease selbst wird durch Expression von einem mit dem Austauschvektor kotransfizierten Expressionsvektor transient gebildet. Die Doppelstrangbrüche und das Design von Target- und Austauschvektor führen zu einem effizienten und spezifischen Austausch der Expressionskassetten durch homologe Rekombination. Durch

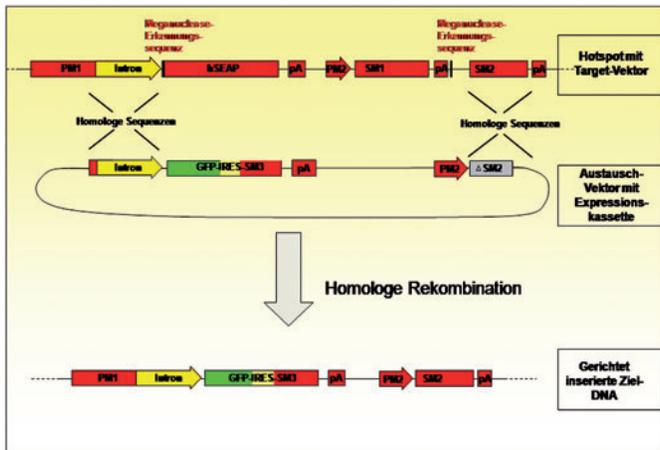


Abb. 1: Beispiel: Das Gen der humanen sekretierten alkalischen Phosphatase (hSEAP) wird gegen das Gen für das grüne fluoreszierende Protein (GFP) ausgetauscht. Die homologen Sequenzen vermitteln die zielgerichtete homologe Rekombination der Austausch-DNA (im Beispiel GFP) mit dem Target-Vektor innerhalb der Hotspot-Region. Die Meganuklease induziert diesen Prozess durch Doppelstrangbrüche an spezifischen Erkennungssequenzen innerhalb des Target-Vektors. Anhand der Selektionsmarker (SM) erfolgt die spätere Selektion der Klone.

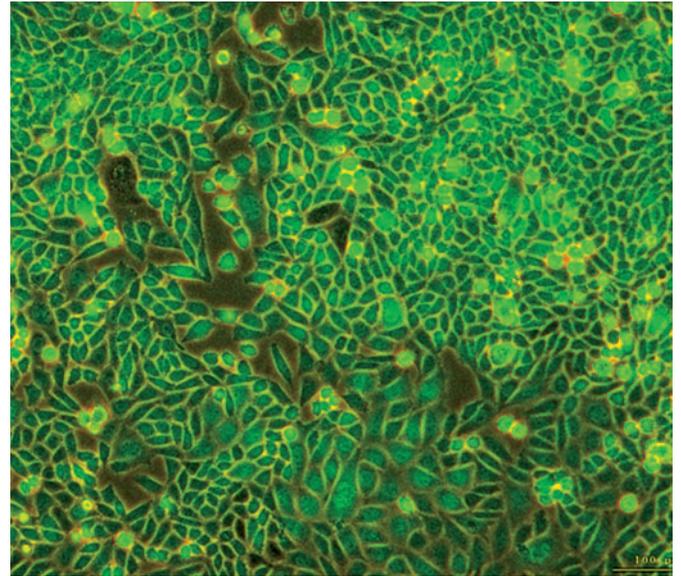


Abb. 2: Expandierte CHO-Zellen nach einer homologen Rekombination wie in Abbildung 1 dargestellt. Die generierten Zellen können zu einer homogenen Zellpopulation mit einheitlich starker GFP-Expression vermehrt werden.

den erfolgreichen Austausch der Expressionskassetten werden Selektionsmarker aktiviert, die eine Anreicherung der Zellen mit dem gewünschten Phänotyp ermöglichen.

Die CEMAX-Technologie wurde bereits vielfach für die Herstellung von Produktionszelllinien für verschiedene rekombinante Proteine erfolgreich eingesetzt. Die Herstellung einer Produktionszelllinie mit hoher Produktivität für das Zielprotein – im Bereich von 10 pg/c/d für hoch glykosylierte Fusionsproteine – ist mit diesem System innerhalb von vier Wochen möglich. Bei geeigneter Modifikation des Austauschvektors können auch mehrere Gene parallel in den transkriptionell hoch aktiven Locus der Ausgangszelle eingebracht werden. Durch multiple Möglichkeiten der Prozessentwicklung kann die Produktionsrate weiter optimiert werden. Celonic verfügt dazu beispielsweise über 16-fach parallele Spinner sowie diverse weitere Kultivierungstechniken, die eine Erhöhung der Produktionsrate ermöglichen. Mittels eines vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Projektes geht man beispielsweise den Möglichkeiten der Erhöhung der Zelldichte bei der Bioreaktorproduktion auf den Grund. Das Projekt läuft in Kooperation mit der Universität Bielefeld und bezieht zahlreiche Methoden aus den Bereichen Genomics, Proteomics und Metabolomics ein.

CEMAX erlaubt die parallele Expression verschiedener Proteinvarianten unter vergleichbaren zellulären Bedingungen in kurzer Zeit. Daher ist die Technologie auch für die Validierung eines möglichen Targets anwendbar. Wenn ein Wirkstoffentwickler kurzfristig entscheiden möchte, welcher Kandidat weiter entwickelt wird, kann CEMAX das Instrument der Wahl sein.

Die Celonic GmbH ist ein Auftragsproduzent und Prozessentwickler für biopharmazeutische Proteine mit Hilfe von Säugertierzelllinien wie CHO, NS1 oder SP2.0. Das schweizerisch-deutsche Unternehmen ist ein Spin-off des Forschungszentrums Jülich. Am Standort Jülich liegt der Schwerpunkt des Unternehmens im Bereich von Zelllinienentwicklung und GLP-Analytik. Am Standort Basel erfolgt die Forschung und Entwicklung der fir-

meneigenen Produktpipeline für therapeutische Proteine. Außerdem ist hier eine Auftragsproduktion gemäß GMP in bis zu 1.000 Litern möglich. Rund um die Produktion von Biopharmazeutika hat Celonic in allen Bereichen die technologische Nase vorn: Beim Downstream Processing hat das Unternehmen einen generischen Prozess zur Aufreinigung monoklonaler Antikörper und von Fusionsproteinen etabliert. Insgesamt ist Celonic's DSP-Department in der Lage, Ausbeuten von über 70 Prozent zu erreichen.

Celonic's Kunden sind neben Pharmaunternehmen hauptsächlich wirkstoffentwickelnde Biotech-Unternehmen. Für die Heidelberger Apogenix stellt Celonic nach dem präklinischen nun das Material für die klinischen Phasen I und II des Apoptose-Hemmers APG-101 her und arbeitet dem Wirkstoffentwickler ferner in analytischer Hinsicht zu. Präklinische Proben aus pharmakokinetischen und toxikologischen Studien werden im GLP-Labor auf Anti-Drug-Antikörper untersucht. Zur Bestimmung der Halbwertszeit erfolgt die Wirkstoffbestimmung im Serum. Analysemethoden sind unter anderem die Elektrochemilumineszenz-Technologie, bei der diverse Analyten in Plasma, Serum, Blut oder Zelllysaten detektiert werden können, sowie verschiedene ELISA-Verfahren. GLP-Laborleiter Hendrik Otto erklärt: „Neben den Analyse-Methoden, die wir etabliert haben, sind wir offen, weitere spezifische Verfahren in gewünschter Form schnell und zuverlässig zu übernehmen und für die GLP-Analytik zu validieren. Wir führen einerseits eigenständig Studien aus, andererseits sind wir Vertragspartner in Multi-Site-GLP-Studien.“

### Kontakt

Dipl.-Biol. Ute Steinbusch MBA

E-Mail: ute.steinbusch@celonic.de · www.celonic.com

## Treffen

# FUGATO – Evaluiert und mit 15 Projekten in die neue Förderrunde FUGATO-plus



Für den 06. und 07. Mai 2008 lud das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) zum ersten FUGATO-Statusseminar in das Mercure-Hotel Potsdam City ein. Die Veranstaltung bot den rund 140 Teilnehmern aus Wissenschaft und Wirtschaft die Möglichkeit, die Ergebnisse aus dem im Jahr 2004 etablierten Förderschwerpunkt FUGATO („**F**unktionelle **G**enom**A**nalyse im **T**ierischen **O**rganismus“) zu präsentieren und sich ein Bild über den aktuellen Kenntnisstand zu verschaffen. Dem BMBF, seinem Projektträger PtJ und dem Wissenschaftlichen Beirat FUGATO diente das Statusseminar einer fachlichen Evaluierung der auslaufenden Projekte aus der ersten FUGATO-Bekanntmachung. Darüber hinaus fungierte die Tagung auch als kick-off meeting für die Partner der neuen Ausschreibungsrunde FUGATO-plus.

Mit der Begrüßung durch Dr. Christian Müller vom BMBF und Dr. Carl-Stephan Schäfer vom Industrieverbund FUGATO e.V. (IVF) wurde die zweitägige Veranstaltung offiziell eröffnet. Von einer Übersichtsdarstellung relevanter nationaler und internationaler Fördermaßnahmen wie dem Wettbewerb „Kompetenznetze in der Agrar- und Ernährungsforschung“ sowie der angebahnten internationalen Zusammenarbeit im ERA-NET Animal Health, leitete Herr Dr. Müller zum Förderschwerpunkt FUGATO über. Nicht nur aus Sicht des BMBF liefere das Netzwerk zur Genomanalyse bei Nutztieren neue Ideen und innovative Ansätze im Bereich der Genomforschung. Auch könnten mit der Förderinitiative ergänzende Kompetenzen und neue Partner (transdisziplinär) aus Wissenschaft und Wirtschaft gewonnen werden. Ziel und Fokus dieser tierartübergreifenden Initiative sei die anwendungsorientierte Forschung. Auch Herr Dr.

Schäfer unterstrich mit seinem Begrüßungsvortrag die besondere Stellung der Genomanalyse in der deutschen Forschungslandschaft. Diese stelle eine Schlüsseltechnologie in der weltweit agierenden Tierzucht dar, und unterstütze die Wettbewerbsfähigkeit der Wirtschaft und damit auch die Standortsicherung Deutschlands.

An diese Worte knüpfte Dr. Georg Ostermann vom Projektträger Jülich (PtJ) in seiner Ansprache an. Neben der Erläuterung der BMBF-Förderrunden FUGATO und FUGATO-plus aus organisatorischer, finanzieller und thematischer Sicht, hob auch er die Bündelung und Vernetzung nationaler Kompetenzen in FUGATO hervor. Dadurch sei es möglich, eine Profilierung der nationalen Tierzuchtforschung im europäischen Raum und darüber hinaus zu intensivieren. Mit der abschließenden Darstellung zu den Zielen und dem Ablauf der beiden Sitzungstage erfolgte der Startschuss der wissenschaftlichen Vorträge.

Der erste Gastvortrag von Herrn Dr. André Eggen (INRA, Frankreich) über die „Vollständige Genomsequenzierung: Na und? Wie geht es weiter?“ stellte sich als äußerst gelungene Einführung in den Tag heraus. Nicht nur inhaltlich waren die Informationen wertvoll einzustufen. Herr Dr. Eggen trug mit seinem Beitrag auch zum allgemeinen Wohl der Teilnehmer bei. Denn bereits sein erster Satz „Wenn ich meinen Vortrag nicht auf Deutsch halte, könnte ich sehr viel Zeit einholen“, löste reihenweise Schmunzeln unter den Teilnehmern aus, wodurch jegliche Anspannung, so vorhanden, gelockert wurde.

Im Anschluss präsentierten die Verbundkoordinatoren der sechs FUGATO-Projekte E.coli-Chick, Fertalink, IRAS, M.A.S.-Net, QuaLIPID und HeDiPig die Ergebnisse ihrer auslaufenden, dreijährigen



gen Forschungsarbeiten. Bevor die konkreten Ergebnisse aller Teilprojekte von den Teilnehmern und den Mitgliedern des Wissenschaftlichen Beirats FUGATO in einer Postersession bei Kaffee und Gebäck begutachtet und diskutiert wurden, waren alle Anwesenden aufgefordert, sich bei strahlend schönem Wetter in dem angrenzenden Lustgarten zu einem Gruppenbild zu positionieren.

Nachdem so erste Eindrücke ausgetauscht, fachliches diskutiert und neue Kontakte geknüpft waren, rundete Herr Prof. Tosso Leeb (Universität Bern, Schweiz) den Sitzungstag mit einem zweiten Gastvortrag ab. Seine Ausführungen beleuchteten informativ die „Perspektiven der Tiergenetik-Forschung in Deutschland“ aus einer Sichtweise jenseits unserer eigenen Landesgrenzen. Die Ausführungen regten beim gemeinsamen Abendessen gewiss so manche Diskussion an, bevor der Abend in lockerer, entspannter Atmosphäre und dann auch mit weniger fachlichen Themen ausklang.

Der zweite Veranstaltungstag stellte das FUGATO-plus kick-off meeting dar und wurde mit neuer Frische und gespannter Erwartung gestartet. Zunächst gab der Vorsitzende des Wissenschaftlichen Beirats, Herr Prof. Eckhard Wolf (Ludwig-Maximilians-Universität München), aus der Sicht des Gremiums einen Überblick über die neuen fachlichen und strukturellen Schwerpunkten in der BMBF-Förderinitiative FUGATO-plus. Dem schloss sich die Vorstellung der fünf FUGATO-plus-Nachwuchsgruppen FUGABEE, AvImmun, COMPENDIUM, BovIBI und geMMA sowie der zehn neuen Verbundprojekte HyBee, FUGAPIS, REMEDY, RePoRI, GeneDialog, MeGA-M, FEPROeXPRESS, GenoTrack, GENE-FL und FUGATO+ brain durch die jeweiligen Projektleiter bzw. Verbundkoordinatoren an. Die Kurzvorträge verdeutlichten die Bandbreite der FUGATO-Themen, die Ausweitung der Tierspezies, aber auch die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses als einen neuen Schwerpunkt innerhalb des FUGATO-Programms.

In seinen Schlussworten fasste Herr Dr. Ostermann (PtJ) die beiden Tage kurz zusammen. Dabei bedankte er sich bei allen für die

rege Teilnahme, die umfangreichen Vorbereitungen in Form von Postern und Präsentationen und für die offene Diskussionsbereitschaft. Der Verlauf der Veranstaltung spiegelte auch die durchweg gute Zusammenarbeit zwischen den FUGATO-Partnern während der Forschungsarbeiten der vergangenen drei Jahre wider. Dies sei auch eines der Ergebnisse der Evaluierung der Förderrunde FUGATO in der internen Sitzung des Wissenschaftlichen Beirats am Vormittag gewesen. Herr Dr. Ostermann bedankte sich bei den Vertretern des Industrieverbands FUGATO e.V. für deren Unterstützung des Statusseminars und beim Vertreter des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) für dessen Teilnahme. Mit einer Verzögerung von zwei akademischen Vierteln schloss er dann am frühen Nachmittag das Statusseminar.

Insgesamt wurde seitens der Organisatoren wie auch der Teilnehmer ein positives Fazit zum ersten FUGATO-Statusseminar gezogen. Zukünftig ist beabsichtigt, die FUGATO-Partner jährlich zu einem Statusseminar einzuladen, um die aktuellen Forschungsergebnisse zu präsentieren und sich den Partnern für Diskussionen, Informationsaustausch und zur Weitergabe neuer Anregungen zu stellen.

#### Kontakt

Dr. Janet Schmidtke

FUGATO-Sekretariat

E-mail: jschmidtke@fugato-sekretariat.de

www.fugato-sekretariat.de

Dr. Georg Ostermann

Projektträger Jülich (PtJ)

Geschäftsbereich Biotechnologie (BIO)

Forschungszentrum Jülich GmbH

E-Mail: g.ostermann@fz-juelich.de

www.fz-juelich.de/ptj

## RNA2008 – Die RNA Society veranstaltet ihre Jahrestagung

in Berlin vom 28. Juli bis 3. August 2008

Die Werbung der Veranstalter mit „the fascinating city of Berlin“ als Veranstaltungsort wäre gar nicht notwendig gewesen: schon vor Ende der Registrierungsfrist war die Konferenz mit über 1.500 Anmeldungen völlig überzeichnet. So bedauerte auch der Hauptorganisator Reinhard Lührmann gleich in seiner Eröffnungsrede, dass leider eine lange Nachrückliste nicht mehr berücksichtigt werden konnte. Weiter führte Herr Lührmann aus, dass bei der diesjährigen Konferenz, die ausnahmsweise nicht in den USA stattfand, einiges anders organisiert sei. Er meinte damit ausdrücklich nicht die fehlende Klimatisierung im frisch renovierten Henry-Ford-Bau der Freien Universität Berlin, welche bereits am ersten Abend die Temperaturen deutlich über 30°C steigen ließ. Vielmehr baten die Organisatoren die Diskussionsleiter, zu jeder Session eine ausführliche Einleitung zu geben. So sollte auch den teilnehmenden Wissenschaftlern, die nicht in

diesem speziellen Fachgebiet forschen, ein Zugang zu den darauf folgenden kurzen Fachvorträgen ermöglicht werden. Diese Aufgaben nahmen die Chairs sehr ernst. In überwiegend hervorragenden 30-minütigen Talks fassten sie die jeweils zu behandelnde Materie zusammen – für Konferenzen, die vielfältige Themen umfassen, eine sehr nachahmenswerte Anregung.

Den Veranstaltern gelang es das „who is who“ der RNA für diese Tagung zu gewinnen: Nobelpreisträger Phil Sharp und RNA Interferenz „Guru“ Tom Tuschl waren ebenso nach Berlin gekommen wie Pflanzenforscher David Baulcombe und die Leibniz-Preis-Trägerin Eliza Izaurralde (siehe GenomXpress 01/04) um nur einige zu nennen.

Die Internationalität zeigte sich nicht nur bei den Sprechern, sondern vor allem an den Teilnehmern – ein Zeichen für den hohen Stellenwert dieser Veranstaltung innerhalb der RNA Com-



Der RNA2008 Kongress fand im Henry-Ford-Bau der Freien Universität Berlin statt.



Mehr als 1.300 RNA Experten aus aller Welt trafen sich in Berlin.

munity und vielleicht doch auch ein bisschen für den gut gewählten Veranstaltungsort.

Mit 170 Vorträgen und weit über 700 vorgestellten Postern hat die Tagung alle wichtigen Topics innerhalb der RNA-Forschung behandelt – Highlights waren bei dieser Fülle hochcharakteriger Präsentationen so zahlreich, dass sie kaum einzeln zu benennen sind. Im Vergleich zu vorherigen RNA Society Konferenzen kann besonders die Bedeutung der „non-coding RNA“ einschließlich der vielfältigen „micro RNA“ Klassen hervorgehoben werden. So traf auch das Thema der Eröffnungsveranstaltung „Small Non-Coding RNAs“ auf großes Interesse im voll besetzten Audimax. Die Konferenz beleuchtete Themen wie „RNAi and miRNAs“, „RNP Structure and RNA-Protein Interactions“, „Viral RNA Mechanisms“, „Ribosomes and Translation Regulation“, „RNA Transport and Localization“ oder „Splicing Mechanisms“ (vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der Veranstaltung, siehe unten). Das besondere Interesse der Wis-

senschaftler an der medizinischen Anwendung der RNA-Technologien spiegelte sich an dem völlig überfüllten Hörsaal bei dem Thema „RNA and Disease: Therapeutic Strategies“ wider.

Ein ausdrückliches Lob an die Organisatoren: Reinhard Lührmann, Elena Conti, Volker A. Erdmann, Witek Filipowicz, Joan Steitz und Juan Valcarcel sowie den zahlreichen Helfern gelang es vorzüglich, die Veranstaltung in einen schönen Rahmen einzubetten und eine stimulierende Atmosphäre zu schaffen.

Im nächsten Jahr werden sich die RNA Forscher vom 26. bis 31. Mai an der Universität von Wisconsin-Madison, USA, treffen, um sicherlich wieder über viele neue Ergebnisse aus diesem immer wichtiger werden Forschungsgebiet zu berichten – man darf gespannt sein.

#### Links

<http://rna2008.mpg.de> · <http://rnasociety.org>

## Wissenschaftliche Interaktion zur Erforschung von komplexen Krankheiten: Erstes Statusseminar der Helmholtz-Allianz Systembiologie

Jan Eufinger

Mehr über die Hintergründe der Entstehung von komplexen Krankheiten wie Krebs oder Erkrankungen des Gehirns und des Herz-Kreislaufsystems herauszufinden ist Ziel der 2007 initiierten Helmholtz-Allianz Systembiologie. Ende Juni kamen erstmals alle an der Allianz beteiligten Forschungsnetzwerke in Potsdam zusammen, um über ihre seit dem Start im letzten Jahr erzielten Ergebnisse sowie über die kommenden Projektarbeiten zu berichten. Außerdem bestand zudem zwischen den Vorträgen und bei den Postersessions für die über 100 Wissenschaftler reichlich Gelegenheit, die Projekte eingehender zu diskutieren und über neue und bestehende Kooperationen zu sprechen.

Die Helmholtz-Allianz Systembiologie besteht zurzeit aus fünf Forschungsnetzwerken, die von Zentren der Helmholtz-Gemeinschaft aus der Gesundheitsforschung geleitet werden. Neben den Helmholtz-Zentren werden zahlreiche andere universitäre und nicht-universitäre Partner durch die Helmholtz-Gemeinschaft zentral gefördert. Ziel ist es, die bestehende Kompetenz im Feld der Systembiologie in Deutschland auszubauen und die Helmholtz-Zentren weiter untereinander und mit anderen Einrichtungen zu vernetzen.

In seinem Eröffnungsvortrag stellte Jaroslav Stark, Gastredner und Direktor des „Centre for Integrative Systems Biology“ am



Zum ersten Statusseminar der Helmholtz-Allianz Systembiologie kamen Forscher von sechs Helmholtz-Zentren sowie ihre universitären und anderen Kooperationspartner in Potsdam zusammen.

Imperial College in London, sehr engagiert das Potential der relativ neuen Disziplin Systembiologie dar: So können mit ihrer Hilfe zum Beispiel versteckte Informationen aus Genexpressionsdaten extrahiert und neue Erkenntnisse gewonnen werden.

Im weiteren Verlauf des Treffens konnten Forscher aus dem Netzwerk SBCancer, das vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg von Ursula Klingmüller und Roland Eils koordiniert wird, über umfangreiche Ergebnisse aus der Untersuchung von Signaltransduktionswegen und zellulären Mechanismen, die bei der Krebsentstehung eine wichtige Rolle spielen, berichten. Innerhalb dieses komplexen Themas konnte z.B. Verena Becker Daten präsentieren, die zeigen, wie die Wirkung des Hormons Erythropoetin, das den Aufbau von roten Blutkörperchen fördert, wesentlich durch den intrazellulären Abbau des Hormons moduliert wird.

Zum Zusammenspiel zwischen Apoptose und Autophagie referierte Nathan Brady aus dem Labor von Roland Eils: In seinem Vortrag konnte er mehrere neu entwickelte experimentelle Werkzeuge für die quantitative Erfassung der Autophagie vorstellen, die jetzt für den Aufbau von quantitativen Modellen dieses wichtigen Prozesses verwendet werden.

Das vom Helmholtz Zentrum München geleitete und von Hans-Werner Mewes koordinierte CoReNe-Netzwerk befasst sich mit der Kontrolle von Genregulationsnetzwerken. Fabian Theis, Leiter der neu eingerichteten Gruppe für „Computational Modeling in Biology“ stellte eine Methode vor, wie Oszillationen von Genen, die z.B. im Rahmen von regelmäßigen Zellteilungen oder bei der „inneren Uhr“ eine wichtige Rolle spielen, erfasst werden können.

Wie Nilima Prakash aus der Arbeitsgruppe von Wolfgang Wurst in München und Witold Konopka aus der Gruppe von

Günther Schütz am DKFZ in Heidelberg zeigen konnten, deuten immer mehr Experimente auf eine essentielle Rolle von nicht kodierenden RNAs bei der Genregulation während der Gehirnentwicklung hin. Dieser Einfluss soll im Rahmen von CoReNe weiter untersucht werden.

Das vom Max-Delbrück-Centrum in Berlin geleitete MSBN-Netzwerk (Koordination Erich Wanker) befasst sich mit kardiovaskulären und neurodegenerativen Erkrankungen und den zugrunde liegenden zellulären Veränderungen. Jana Wolf, neu berufene Gruppenleiterin am MDC, betonte in ihrem Vortrag, dass die schrittweise akkumulierenden zellulären Veränderungen im Herzmuskel auf zahlreichen genetischen Veränderungen zwischen dem gesunden und dem erkrankten Organ beruhen. Im Rahmen des Projektes soll ein umfassendes Modell des bei diesem Prozess besonders wichtigen NF- $\kappa$ B-Signalweges und dessen Veränderung in Interaktion zwischen theoretisch und experimentell arbeitenden Forschern erstellt werden.

Der Mechanismus, wie bestimmte Chemikalien, die z.B. in Abgasen vorkommen, ihre schädigende Wirkung auf Zellen entfalten, untersucht das Umweltforschungszentrum in Leipzig. Irina Lehmann, Koordinatorin des Netzwerkes, stellte dar, wie hierzu der gesamte Weg von der Aufnahme in der Zelle, der anschließenden intrazellulären Verteilung und die Interaktion mit spezifischen Rezeptoren mikroskopisch und quantitativ erfasst und auf diesen Daten basierende räumliche Modelle entwickelt werden.

Die Entwicklung eines Computermodelles der neuronalen Verknüpfungen des menschlichen Gehirns ist das Ziel des „Human Brain Model“-Netzwerkes des Forschungszentrums Jülich. Rolf Kötter, einer der Koordinatoren des Netzwerkes, erläuterte in seinem Vortrag, dass zwischen der relativ jungen Disziplin

Systembiologie und den länger etablierten rechenorientierten Neurowissenschaften zahlreiche Überlappungen, aber auch markante Unterschiede existieren. Wie die Neuronen im Gehirn untereinander verknüpft sind und deren Aktivität reguliert wird, wurde in weiteren Vorträgen des Netzwerkes präsentiert. Die Untersuchungen und abgeleiteten Modelle helfen die Arbeitsweise des Gehirns zu verstehen.

Im Vortrag von Vitor Martins dos Santos vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig wurde insbesondere die Überschneidung zwischen Systembiologie mit der synthetischen Biologie, die die gezielte Manipulation von Mikroorganismen zum Schwerpunkt hat, dargelegt.

Die Neu- und Fortentwicklung von Technologien zur Generierung von großen Mengen an quantitativen Daten, eine essentielle Grundlage für die in der Systembiologie entwickelten mathematischen Modelle von biologischen Prozessen, sind Schwerpunkte der Helmholtz-Allianz Systembiologie.

Beispielhaft erläuterte Sandra Steinbrink aus der Arbeitsgruppe von Michael Boutros am DKFZ, wie die dort etablierte Plattform zum genomweiten Ausschalten von Einzelgenen über RNAi dazu verwendet werden kann, zelluläre Signalwege zu untersuchen. Ulrich Stelzl vom Max-Planck Institut für molekulare Genetik stellte die Möglichkeiten der Plattform zur systematischen Untersuchung von Wechselwirkungen zwischen Proteinen, einem Kollaborationsprojekt mit dem MDC, vor.

In den Vorträgen von Volker Stümpflen vom Helmholtz Zentrum München und von Jürgen Eils vom DKFZ wurden Methoden zur systematischen Sammlung großer Datenmengen und Möglichkeiten, wie diese Daten effektiv genutzt werden können, aufgezeigt.

Insgesamt wurde dieses erste Treffen aller Allianzmitglieder überaus positiv bewertet. Insbesondere das Zusammentreffen der jungen, durch die Allianz geförderten Doktoranden und Postdocs, die an verschiedenen Standorten und an unterschiedlichen Modellsystemen ähnliche Methoden verwenden, wird in Zukunft bei der weiteren Verknüpfung der Systembiologie in Deutschland eine wichtige Rolle spielen.



Jaroslav Stark vom Imperial College in London präsentierte in seinem Gastvortrag innovative Forschungsstrategien, die die Systembiologie bietet.

## DECHEMA- Statusworkshop: Mikrobielle Genom- forschung im Zeitalter ultraschneller Sequenziertech- nologien

Werner Selbitschka und Alfred Pühler

Am 05. und 06. Juni 2008 fand im DECHEMA-Haus in Frankfurt/Main ein Statusworkshop zum Thema: „Mikrobielle Genomforschung im Zeitalter ultraschneller Sequenziertechnologien“ statt, der von der DECHEMA e.V zusammen mit den drei bundesweiten GenoMik-Plus Genomforschungsnetzwerken sowie dem Industrieverbund mikrobielle Genomforschung veranstaltet wurde. Der Statusworkshop knüpfte an ein Statusseminar mit dem Titel „Mikrobielle Genomforschung in Deutschland“ an, das im Jahre 1998 ebenfalls in Frankfurt/Main abgehalten wurde. Wichtigstes Ergebnis der damaligen Veranstaltung war die Erkenntnis, dass die deutsche Forschung den Anschluss an die internationale Spitze auf dem Gebiet der mikrobiellen Genomforschung zu verlieren drohe und daher eine umfassende Förderung dieses Forschungszweiges dringend geboten sei. Rückblickend betrachtet, erwies sich das Statusseminar als die Initialzündung für verschiedene Förderaktivitäten des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) auf dem Gebiet der mikrobiellen Genomforschung während der vergangenen Jahre. Hauptziel des DECHEMA-Statusworkshops war es nun einerseits ein Resümee über die in den letzten 10 Jahren erreichten Ziele zu ziehen und andererseits eine neue Zielbestimmung für die Zukunft der mikrobiellen Genomforschung in Deutschland zu formulieren. Dabei sollten insbesondere die neuen, ultraschnellen Hochdurchsatztechnologien auf dem Gebiet der DNA-Sequenzierung, die gerade die biologische Forschung revolutionieren, mit einbezogen werden.

Das Resümee des in den letzten 10 Jahren erreichten Standes der mikrobiellen Genomforschung in Deutschland viel überaus positiv aus, der drohende Verlust des Anschlusses an die internationale Spitzenforschung auf diesem Forschungssektor konnte abgewendet werden. Die BMBF-Förderinitiativen GenoMik und GenoMik Plus, in deren Rahmen drei bundesweite Genomforschungsnetzwerke mit Zentren in Bielefeld, Göttingen und Würzburg eingerichtet wurden, haben eindeutig ihr Ziel erreicht, die mikrobielle Genomforschung Deutschlands in die Weltspitze zu führen. Zahlreiche Veröffentlichungen in hochkarätigen Zeitschriften und eine Vielzahl von Patenten dokumentieren die erfolgreiche Arbeit der Netzwerke. In diesem Zusammenhang ist auch auf die Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Rahmen der Fördermaßnahmen hinzuweisen. Unzählige Diplom- und Doktorarbeiten konnten während dieser



Konzentriert verfolgten die Tagungsteilnehmer die wissenschaftlichen Vorträge ... in den Pausen wurden diese rege diskutiert ... und auch die Gelegenheit ergriffen, mit Vertretern ausstellender Firmen intensive Gespräche zu führen.

Zeit erfolgreich abgeschlossen werden. Einen bedeutenden Beitrag zum Erfolg der Netzwerke leistete auch die Technologieplattform für mikrobielle Genomforschung (TPMG) mit ihren Sparten DNA-Sequenzanalyse (Göttingen), Bioinformatik (Bielefeld) und Proteomik (Greifswald), die das technologische Rückgrat der Netzwerke auf den genannten Gebieten bildete.

Die Zielbestimmung der zukünftigen mikrobiellen Genomforschung in Deutschland orientierte sich maßgeblich an der Darstellung des internationalen Standes der Forschung auf diesem Gebiet. Internationale Sprecher aus Kanada, Italien und Frankreich präsentierten hierbei faszinierende Beispiele des Einsatzes der neuen Sequenziertechnologien auf verschiedenen

Feldern der mikrobiellen Genomforschung. Ken Dewar aus Montreal, Canada referierte über die Genomanalyse eines humanpathogenen *Clostridium difficile* Stammes. Innerhalb von nur vier Wochen nach Einlieferung eines erkrankten Patienten und der Isolierung des Pathogens lag das vollständig assemblierte bakterielle Genom vor. Aus den Genomdaten lassen sich wichtige Erkenntnisse gewinnen, die zu therapeutischen Zwecken genutzt werden können. Michele-Anne Barocchi aus Siena, Italien präsentierte Daten zur Impfstoffentwicklung gegen das Humanpathogen *Neisseria meningitidis*. Genombasierte Ansätze zur Aufklärung des Core- und Pan-Genoms dieser Spezies führten nahezu zu einer Halbierung der Zeit, die normalerweise für die Impfstoffentwicklung anzusetzen ist. Jean Weissenbach aus Evry, Frankreich stellte schließlich Ergebnisse aus Metagenomanalysen vor, die an bakteriellen Gemeinschaften verschiedener Kläranlagen-Kompartimente gewonnen wurden. Sequenzanalysen ergaben detaillierte Einblicke in die metabolischen Fähigkeiten der Kläranlagenbakterien wobei insbesondere neue Enzymaktivitäten von herausragender Bedeutung sind.

Die wichtigsten Schlussfolgerungen, die aus dem Statusworkshop gezogen werden können, lassen sich in fünf Thesen zusammenfassen:

- Das Zeitalter der ultraschnellen Hochdurchsatzsequenzierung mikrobieller Genome hat gerade erst begonnen. Die Kenntnis von Core- und Pan-Genom biotechnologisch bedeutsamer Mikroorganismen bildet das Fundament für jede zukünftige biotechnologische Produktion.
- Durch die Etablierung ultraschneller Sequenziermethoden gelingt es jetzt, Metagenome beliebiger komplexer bakterieller Gemeinschaften umfassend zu charakterisieren. Daraus ergeben sich komplett neue Ansatzpunkte zur Auffindung interessanter Enzyme und sekundärer Metabolite.
- Ultraschnelle Sequenziermethoden können jetzt auch in neuen Bereichen, z.B. beim Transkriptprofilung oder bei der Detektion von micro-RNA Molekülen eingesetzt werden.
- Die bei ultraschnellen Sequenzierverfahren anfallenden Daten lassen sich ohne eine ausgefeilte Bioinformatik und leistungsstarke Rechner nicht mehr bearbeiten.
- Durch Integration von Genomforschung, Systembiologie und Synthetische Biologie lassen sich mikrobielle Plattformen entwickeln, die zur industriellen Produktion eines breiten Spektrums von biotechnologischen Erzeugnissen eingesetzt werden können.

Nahezu eine Dekade nach Beginn der breit angelegten Förderung der mikrobiellen Genomforschung in Deutschland, stehen wir heute vor einer Umwälzung auf diesem Forschungssektor. Ursache hierfür ist der technische Fortschritt auf dem Gebiet der neuen ultraschnellen Hochdurchsatzsequenzierung, mit deren Hilfe völlig neue Forschungsansätze adressiert werden können. Heute, nach 10 Jahren gilt es, den Anschluss an die Weltspitzenforschung zu sichern. Die deutschen Förderinstitutionen sollten daher rasch Förderkonzepte auf den Weg bringen, die die Position Deutschlands im internationalen Vergleich stärken.

#### Kontakt

Werner Selbitschka

Universität Bielefeld, Lehrstuhl für Genetik

E-Mail: Werner.Selbitschka@Genetik.Uni-Bielefeld.DE

# Veranstaltungen auf einen Blick

## 2008

07.-09.10.2008

### **Biotechnica 2008**

Hannover, Deutschland  
[www.biotechnica.de](http://www.biotechnica.de)

---

07.-09.10.2008

### **European BioPerspectives 2008**

Hannover, Deutschland  
[www.bioperspectives.org](http://www.bioperspectives.org)

---

15.-18.10.2008

### **4th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society**

Boston, USA  
[www.myots.org](http://www.myots.org)

---

3.-5.11.2008

### **Right Symposium: RNAi – The RIGHT Track to Therapy**

Brüssel, Belgien  
[www.rightsymposium2008.eu](http://www.rightsymposium2008.eu)

---

15.-18.11.2009

### **4th EMBO Conference: From Functional Genomics to Systems Biology**

Heidelberg, Deutschland  
[www.embl.de/conferences](http://www.embl.de/conferences)

---

16.-21.11.2008

### **10th International Symposium on Biosafety of Genetically Modified Organisms (ISBGMO)**

Wellington, Neuseeland  
[www.isbgmo.info/](http://www.isbgmo.info/)

---

23.-28.11.2008

### **10. World Conference on Animal Production (WCAP)**

Cape Town, South Africa  
<http://www.wcap2008.co.za>

---

## 2009

10.01.-14.01.2009

### **XVII International Plant and Animal Genome Conference (PAG)**

San Diego, USA  
[www.intl-pag.org](http://www.intl-pag.org)

---

03.03.-05.03.2009

### **9. GABI Status Seminar**

Potsdam, Deutschland  
[www.gabi.de](http://www.gabi.de)

---

08.03.-11.03.2009

### **VAAM Jahrestagung**

Bochum, Deutschland  
[www.vaam.de](http://www.vaam.de)

---

25.-30.04.2009

### **Keystone Symposia "The Biology of RNA Silencing"**

Victoria, USA  
[www.keystonesymposia.org/Meetings/viewMeetings.cfm?MeetingID=1002](http://www.keystonesymposia.org/Meetings/viewMeetings.cfm?MeetingID=1002)

---

11.05.-15.05.2009

### **Achema 2009**

Frankfurt, Deutschland  
[www.achema.de](http://www.achema.de)

---

12.-15.05.2009

### **German Symposium on Systems Biology**

Heidelberg, Deutschland  
[www.sysbio2009.de](http://www.sysbio2009.de)

---

14.-15.05.2009

### **RNAi World Congress**

Boston, MA, USA  
[www.selectbiosciences.com/conferences/RNAiWC2009/](http://www.selectbiosciences.com/conferences/RNAiWC2009/)

---

26.05.-31.05.2009

### **RNA 2009 – Fourteenth Annual Meeting of the RNA Society**

Wisconsin, USA  
<http://rnasociety.org>

---

10.-15.06.2009

### **Keystone Symposium 'MicroRNA und Krebs'**

Keystone, Colorado  
[www.keystonesymposia.org](http://www.keystonesymposia.org)

---

28.06.-02.07.2009

### **3rd FEMS Congress of European Microbiologists**

Göteborg, Schweden  
[www.fems-microbiology.org](http://www.fems-microbiology.org)

---

24.08.-28.08.2009

### **60th Annual Meeting of the European Association for Animal Production**

Barcelona, Spain  
[www.eaap2009.com](http://www.eaap2009.com)

---

30.08.-04.09.2009

### **International Conference on Systems Biology (ICSB)**

Stanford, USA  
<http://issb.org/conferences.html>

---

04.10.-07.10.2009

### **ProkaGENOMICS 2009 – 4th European Conference on Prokaryotic Genomics**

Göttingen, Deutschland  
[www.prokagenomics.org](http://www.prokagenomics.org)

---

## 2010

01.-07.08.2010

### **9th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production**

Leipzig, Germany  
[www.wcgalp2010.org/](http://www.wcgalp2010.org/)

---

# Functional Genomics and Industrial Biotechnology

Ein Workshop zum gegenseitigen Kennenlernen zweier Forschungsverbände aus Österreich und Deutschland

Petra Ehrenreich

Die wunderschöne Kulisse des Schlosses Seggau in der Steiermark diente als Ambiente für ein Treffen zweier Forschungsverbände aus Österreich und Deutschland. „Functional Genomics and Industrial Biotechnology“ lautete das Thema des Workshops, zu dem sich vom 23. bis 24. Juni etwa 80 Wissenschaftler des Kompetenzzentrums Angewandte Biokatalyse aus Graz und des deutschen GenoMik-Plus Netzwerks *BiotechGenoMik* mit Koordinationszentrum in Göttingen zusammenfanden. Nach der Begrüßung der TeilnehmerInnen durch Helmut Schwab wurden zunächst die beiden Forschungsverbände von Herfried Griengl und Anton Glieder von österreichischer Seite sowie durch Wolfgang Liebl von der deutschen Seite kurz vorgestellt. Vertieft wurden die Einblicke in die Forschungsprojekte durch knapp 20 Vorträge verschiedener Projektgruppen sowie eine Posterpräsentation.

## Ein Erfolgsmodell: Strukturierte Zusammenarbeit in der Forschung

Das Kompetenzzentrum Angewandte Biokatalyse vereint Forscher verschiedener Disziplinen wie Biochemiker und –technologien, Mikro- und Molekularbiologen sowie Chemiker aus Graz und Wien sowie eine Reihe industrieller Partner. Die Forschungsprojekte befassen sich mit der Nutzung der Möglichkeiten lebender Zellen zur Umwelt- und Ressourcen schonenden industriellen



Das Tagungshotel Schloss Seggau in der Steiermark bot bei sommerlich-heißem Wetter ein hervorragendes Umfeld für den gemeinsamen Workshop.

Herstellung von chemischen Produkten. Das vom BMBF geförderte, deutsche Forschungsnetzwerk *BiotechGenoMik* umfasst bundesweit 20 Forschergruppen und zahlreiche industrielle Partner mit dem Fokus auf funktioneller Genomforschung an Mikroorganismen zur Weiter- bzw. Neuentwicklung von industriellen Produktionsprozessen. Gemeinsame Interessenschwerpunkte beider Forschungsverbände gibt es insbesondere auf dem Gebiet der enzymatischen Biokatalyse und bei der Ganzzell-Biokatalyse. Deutlich verschieden ist hingegen die methodische Fokussierung. Die meisten Forschungsprojekte des *BiotechGenoMik* Netzwerks verfolgen einen genombasierten Ansatz während die Projekte des *Kompetenzzentrums Angewandte Biokatalyse* zumeist eine organisch-chemische Ausrichtung haben.

Hinter beiden Forschungsverbänden liegen mehrere Jahre äußerst erfolgreicher Arbeit. Als übereinstimmendes Resümee kann man sagen: Die strukturierte Zusammenarbeit vieler Forschergruppen hat sich ausgezahlt, was sich u.a. an der großen Zahl hochkarätiger Fachpublikationen, an etlichen Patentanmeldungen und auch an einigen bereits in der Anwendung befindlichen Produktionsverfahren messen lässt.

## Zentrale Frage: Wie geht's weiter?

Eine weitere Gemeinsamkeit beider Forschungsverbände ist die auslaufende Finanzierung zur Mitte des Jahres 2009 und die beiderseitigen Anstrengungen, das bisher Erreichte weiter zu vertiefen und Begonnenes fortzuführen. Die Planungen auf österreichischer Seite sind schon sehr konkret. Das Grazer *Kompetenzzentrum Angewandte Biokatalyse* plant zusammen mit dem Wiener *Austrian Center of Biopharmaceutical Technology* die Gründung des *Austrian Centre of Industrial Biotechnology* (ACIB) mit einem Jahresbudget von 10 – 13 Mio. Euro über einen Zeitraum von 10 Jahren. Die fünf geplanten Themenschwerpunkte sind: *Biocatalytic Synthesis, Enzymes & Polymers, Cell Factories, Protein Design & Engineering* und *Bioprocess Engineering*. Die Finanzierung soll über das österreichische Kompetenzzentrenprogramm COMET erfolgen. Auch auf deutscher Seite gibt es konkrete Überlegungen zur Fortführung der funktionellen Genomforschung an Mikroorganismen unter anwendungsorientierten Gesichtspunkten. Der gemeinsame Workshop in einer Phase, wo es um neue Konzepte und Ideen geht, hat sicherlich zur gegenseitigen Inspiration beigetragen. Vorrangiges Ziel des Workshops war neben dem gegenseitigen Kennenlernen auch das Ausloten möglicher Verknüpfungspunkte und Synergien für gemeinsame Projekte. Gerade in einem so interdisziplinären Bereich wie der industriellen Biotechnologie können alle Seiten nur profitieren, wenn die Expertise in den verschiedenen Fachdisziplinen gebündelt wird. Unter dieser Prämisse bietet sich eine Zusammenarbeit der beiden Forschungsverbände mit ihrer komplementären methodischen Fokussierung geradezu an. In vielen Gesprächen und Diskussionen während der zwei gemeinsam verbrachten Tage wurden die Möglichkeiten zukünftiger gemeinsamer Projekte diskutiert und in Einzelfällen auch bereits konkrete Kooperationsideen entwickelt. Die Ausgestaltung derartiger Kooperationen über Ländergrenzen hinweg ist sicherlich auch von (förder)politischen Faktoren abhängig. Dem rein informellen, wissenschaftlichen Austausch steht jedoch nichts im Weg und eine derartige Zusammenarbeit kann wachsen und bei gegebenen Rahmenbedingungen zu fruchtbaren Kooperationen führen.

# Vierte EPSO Konferenz: Pflanzen für das Leben

Dirk Büssis

An die pittoreske Côte d'Azur bei Toulon lud die European Plant Science Organisation (EPSO) vom 22. bis 26. Juni zu ihrer vierten Konferenz ein. Das Leitthema der Konferenz war ‚Pflanzen für das Leben‘. Die European Plant Science Organisation ist eine unabhängige akademische Organisation. EPSOs Mitglieder repräsentieren mehr als 168 Forschungsinstitute und Universitätsabteilungen aus 25 Europäischen Ländern sowie aus Neu Seeland. EPSO vertritt die Interessen ihrer Mitglieder auf Europäischer Ebene und sucht engen Kontakt zu Europäischen Institutionen. Ein wichtiges Betätigungsfeld der Organisation ist dabei die strategische Planung der zukünftigen Richtung der Pflanzenforschung in Europa. Dies spiegelte sich im Leitthema der Konferenz wider. Teil nahmen dabei nicht nur über 250 Forscher, sondern auch Entscheidungsträger aus Europa und Übersee.

Der Bogen der Themen war sehr weit gespannt. Die Titel der einzelnen Tagungspunkte reichten von ‚Pflanzenforschung in Europa – strategische Richtungen für die Pflanzenwissenschaft‘, über ‚Pflanzenbiodiversität‘, ‚Wissenschaft und Gesellschaft: Herausforderungen für die Landwirtschaft der Zukunft‘, ‚Verbesserung der Pflanzenqualität und des Ertrages‘, ‚Nachhaltige Landwirtschaft: Reduktion von Dünger, Pestiziden und Wasserverbrauch der Nutzpflanzen‘ bis zu ‚Neue Pflanzenprodukte: Bioenergie, Biomaterialien, Biopharming und andere neue Ansätze‘. Neben wissenschaftlichen Vorträgen, die den Fortschritt in den einzelnen Bereichen darstellten, gab es wichtige Beiträge zur Analyse der gegenwärtigen gesellschaftlichen Herausforderungen, sowie Vorschläge für zukünftige Strategien als Lösungsansätze.

Eröffnet wurde die Konferenz durch die Direktorin der EPSO, Karin Metzloff, sowie die Vertreterin der Konferenzorganisatorin, Héléne Lucas von der französischen Forschungsorganisation INRA. Die Hauptrede hielt Richard Flavell von der amerikanischen Firma Ceres. In seiner Rede sprach Richard Flavell zentrale Punkte des Leitthemas der Konferenz an. Als gesellschaftspolitisch herausragende Themen nannte er den Klimawandel, die Energieversorgung sowie die Ernährungssicherheit einer weiterhin wachsenden Weltbevölkerung. Dabei sagte er treffenderweise: ‚dies ist eine außergewöhnliche Zeit, eine beängstigende und beunruhigende Zeit, auch eine aufregende Zeit der Chancen‘. Er zeichnete minutiös die Zukunftspotentiale auf, die die Pflanzenforschung besitzt, um bei der Lösung der gesellschaftlichen Herausforderungen beizutragen. Aber er erinnerte gleichzeitig, dass die Zeit sehr knapp ist und dass gewaltige Anstrengungen auf Seiten der Pflanzenforschung notwendig sind.

Unter der Konferenzpunkt ‚Wissenschaft und Gesellschaft: Herausforderungen für die Landwirtschaft der Zukunft‘ stellte Martin Qaim, ein Agrarökonom von der Universität Göttingen, seine Studie über den möglichen gesundheitlichen und ökonomischen Nutzen der Zukunftspflanze Goldener Reis vor. Seine Studie benutzte als Grundlage ein Modell der Weltgesundheitsorganisation WHO, um

den Nutzen für die Gesundheit zu quantifizieren für Menschen, die in Gebieten mit ausgesprochenem

Vitamin A Mangel leben. Dabei ergeben sich nicht nur positive Konsequenzen für die Gesundheit, Martin Qaim betonte auch den wirtschaftlichen Nutzen. Dieser sei allerdings in erheblichem Maße davon abhängig, wie schnell und wie flächendeckend der Goldene Reis angenommen wird. Er erinnerte eindringlich auch daran, dass die Zulassung des Goldenen Reis – 15 Jahre nach der Herstellung der ersten Pflanze – immer noch nicht erfolgt ist.

Brigitte Ahring aus Lyngby (Dänemark) stellte eine Bioraffinerie der zweiten Generation vor. Diese dänische Pilotanlage benutzt neueste Technologien, um die Effizienz der Herstellung von Bioethanol dramatisch zu steigern. Während die derzeitige Herstellung von Bioethanol in den USA nicht nachhaltig ist, ermöglicht das neueste Konzept der Herstellung von Bioethanol die maximale Ausnutzung aller Pflanzensubstanzen – hierbei insbesondere von Lignozellulose aus Pflanzenabfällen. Testläufe zeigten, dass die Herstellung eines Liters Bioethanol in dieser Anlage bei etwa \$US 0,35 liegen werden, was einen hoch kompetitiven Preis darstellt. In ihrem Vortrag sagte Brigitte Ahring einen Satz, der auch als Motto der Konferenz gelten könnte: ‚Pflanzen sind unsere Zukunft‘.

Karin Metzloff und Héléne Lucas schlossen diese hoch interessante und zukunftsweisende Konferenz, die Wissenschaftler aus vielfältigsten Bereichen der Pflanzenwissenschaft mit Entscheidungsträgern zusammenbrachte, indem sie ein durchgehend positives Fazit zogen. Die nächste EPSO Konferenz wird im September 2010 stattfinden.



Die Eröffnungsrede von Richard Flavell gab einen hervorragenden Überblick über alle Facetten der Konferenz: Pflanzen für das Leben (Foto: EPSO).

## Aktuelles

# Eine Nummer für Wissenschaftler und Unternehmer

## Die Bundesregierung startet zentrale Förderberatung für Forschung und Innovation



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Die Bundesregierung hat jetzt eine zentrale Förderberatung "Forschung und Innovation" eingerichtet: Unter einer kostenlosen Telefonnummer erhalten

Hochschulen, Forschungseinrichtungen und Unternehmen künftig aus einer Hand einfach und schnell Zugang zur Forschungs- und Innovationsförderung. Die Beratungsstelle gibt Antworten zu Verfahrenswegen und Konditionen aller relevanten Förderprogramme von Bund, Ländern und der Europäischen Kommission. Die Förderberatung "Forschung und Innovation" leitet an die richtigen Anlaufstellen weiter und unterstützt bei der Antragstellung. Sie wendet sich ausdrücklich auch an "Förderneulinge" auf den Gebieten Forschung, Entwicklung und Innovation und möchte helfen, Hemmungen gegenüber der "Antragsbürokratie" abzubauen. Insbesondere forschende kleine und mittlere Unternehmen müssen im Innovationsprozess schnell und flexibel reagieren. Deshalb steht Unternehmen ein zusätzlicher Lotsendienst für die speziellen Fragestellungen der Wirtschaft zur Verfügung. Als Anlaufstelle für die Innovationsförderprogramme sorgt die Förderberatung des Bundes somit

für mehr Transparenz und Zeitgewinn, gerade auch für mittelständische Unternehmen. Der neue Internetauftritt der zentralen Förderberatung bietet übersichtlich die notwendigen Informationen zu Fördermöglichkeiten sowie den Zugang zu allen Dokumenten im Umfeld der Antragstellung, zu den laufenden und abgeschlossenen Forschungsprojekten des Bundes und zu den Forschungsberichten der geförderten Projekte. Die Förderberatung "Forschung und Innovation" des Bundes wird unterstützt durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBWF), das Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie (BMWi), das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) und das Bundesministerium für Verkehr, Bau und Stadtentwicklung (BMVBS).

**Beratungstelefon Forschungs- und Innovationsförderung:** 0800 2623-008 (kostenfrei)  
**Lotsendienst für Unternehmen:** 0800 2623-009 (kostenfrei)  
**Homepage:** [www.foerderinfo.bund.de](http://www.foerderinfo.bund.de)

Quelle: BMBWF, 28. Juli 2008

# Grüne Biotechnologie verständlich dargestellt

## InnoPlanta – Preis 2008 verliehen



Der InnoPlanta e.V. hat am 04. Juli 2008 erstmals einen Preis für eine objektive und zugleich auch allgemeinverständliche Berichterstattung über die Grüne Biotechnologie an jeweils einen Journalisten und einen Wissenschaftler verliehen. Die hochkarätig besetzte

Jury, die aus Publizisten und Wissenschaftlern besteht und von Prof. Dr. Klaus-Dieter Jany geleitet wird, hatte aus über 30 eingereichten Beiträgen auszuwählen und zu entscheiden. Die Preisverleihung fand in der Berliner Landesvertretung Sachsen-Anhalts beim Bund statt. In der Festansprache würdigte der Ministerpräsident des Landes Sachsen-Anhalt, Prof. Dr. Wolfgang Böhmer, die zunehmende Bedeutung der Grünen Biotechnologie als Instrument moderner Züchtungsforschung und betonte, dass eine fachlich fundierte und allgemeinverständliche Informationsvermittlung eine entscheidende Voraussetzung ist, um Akzeptanz für neue Technologien bei den Bürgerinnen und Bürgern aufzubauen.

Preisträger des InnoPlanta-Preises 2008 sind Robert Thielicke und Prof. Dr. Hans-Jörg Jacobsen. Thielicke, Wissenschaftsredakteur beim Magazin FOCUS, erhielt den Preis für seinen Beitrag: „Gentechnik für Ökos“. Jacobsen (Universität Hannover) wurde für seine Beiträge „Marsch durch die Institutionen“ und „Saubere Umwelt

durch Grüne Gentechnik“ ausgezeichnet. In der Laudatio des Juryvorsitzenden wurden die sachlichen und zugleich sehr anschaulichen Beiträge der Preisträger zu Notwendigkeit und Chancen der Grünen Biotechnologie hervorgehoben. Vorstandsvorsitzender Dr. Uwe Schrader und Beiratsvorsitzender Minister a.D. Dr. Horst Rehberger erwarten für die 2. Ausschreibung, die nach der Sommerpause beginnt, eine zunehmende Zahl von Beiträgen, da die Pflanzenbiotechnologie vor dem Hintergrund einer steigenden Nachfrage nach Agrarrohstoffen und des Klimawandels zunehmend in den Fokus der Medien gelangt. **Quelle:** InnoPlanta e.V., 07.07.2008



Der Öffentlichkeit die Grüne Biotechnologie verständlich näherzubringen war das Ziel eines Journalisten und eines Wissenschaftlers. Für eine objektive und zugleich auch allgemein verständliche Berichterstattung wurden die beiden nun mit dem InnoPlanta-Preis 2008 ausgezeichnet. (Foto: Bundesverband Deutscher Pflanzenzüchter e.V.).

# BMBF-Wettbewerb "GO-Bio"

## Förderung wirtschaftlicher Verwertung biotechnologischer Innovationen



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Zur verstärkten Förderung von biotechnologischen Innovationen und deren verbesserten Transfer in eine wirtschaftliche Verwertung beabsichtigt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) jüngeren, in der Forschung bereits erfahrenen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, sowie Personen mit mehrjähriger Erfahrung in Forschung und Entwicklung in Unternehmen und Medizinerinnen und Medizinerinnen mit mehrjähriger Klinikerfahrung aus dem In- und Ausland die Möglichkeit zu geben, in Deutschland mit einer eigenen Arbeitsgruppe wirtschaftlichen Erfolg versprechende neue Forschungsansätze in den Biowissenschaften unabhängig zu bearbeiten und einer kommerziellen Anwendung zuzuführen. Die Förderrichtlinien richten sich an Teams um wissenschaftlich exzellente Forscher. Aufgrund der mittelfristig unternehmerischen Ausrichtung der Projekte geht Leistungsprofil dieser Teams über die Biowissenschaften hinaus und sollte auch die wesentlichen für eine erfolgreiche Gründung und einen Marktzutritt notwendigen multidisziplinären Kompetenzen umfassen. Primäres Ziel des beabsichtigten Ergebnistransfers soll eine wirtschaftliche Verwertung im Rahmen einer Unternehmensgründung im Bereich der Biotechnologie sein.

Der Erfolg von Technologietransfer ist stark abhängig von dem Reife- bzw. Validierungsgrad eines neuen Forschungsergebnisses. Nur verhältnismäßig weit entwickelte Projekte bieten für Nutzer und Kapitalgeber in der Wirtschaft ein Nutzen-/Risikoprofil, welches privates Investment hinreichend motiviert. Dies führt insbesondere in der Biotechnologie dazu, dass Forschungsergebnisse aufgrund der noch vorhandenen Risiken nicht in die Anwendung überführt werden können. Ziel der GO-Bio-Förderung ist es, die Forschungsergebnisse mit besonders hohem Wertschöpfungspotential so weiterzuentwickeln (zu validieren), dass sie im Anschluss von der Wirtschaft aufgegriffen werden und die Basis einer Unternehmensgründung bilden können. Mit dieser Validierungsförderung soll somit der Reifegrad eines Forschungsergebnisses erhöht und die Marktfähigkeit gesteigert werden, um die Lücke zwischen Forschung und Verwertung zu schließen.

Durch die Förderung sollen der biowissenschaftlichen Forschung im Hinblick auf mittelfristig relevante Anwendungsgebiete neue Impulse gegeben werden. Ein hoher Zuwachs an Innovationspotential für Wissenschaft und Wirtschaft soll erreicht werden, die Qualifikation der Projektleiter sowohl wissenschaftlich-technisch als auch in Bezug auf unternehmerische Kompetenz erhöht werden und

die beruflichen Perspektiven für hervorragend ausgewiesene Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Deutschland soweit verbessert werden, dass Leistungsträger auf dem Gebiet der Biotechnologie für den Standort gewonnen bzw. am Stan-

dort Deutschland erhalten werden. Weiterhin stehen die Etablierung vertieften Anwendungswissens durch einschlägige, operativ wirksame Rahmenbedingungen für die wirtschaftliche Umsetzung biotechnologischer Forschungsergebnisse,

technisch-wissenschaftliche Kerne für die Bildung von Kompetenzzentren in wissenschaftlich und wirtschaftlich besonders aussichtsreichen Gebieten der Biowissenschaften im Mittelpunkt. Eingeschlossen sind dabei ausdrücklich auch solche Projekte, die die Projektleiterinnen oder Projektleiter aus laufenden oder kürzlich abgeschlossenen Vorhaben aus der Grundlagenforschung (z. B. Emmy-Noether-Programm der Deutschen Forschungsgemeinschaft etc.) entwickelt haben. Im Rahmen solcher Projekte erarbeitete proofs of principle bzw. proofs of concepts werden ausdrücklich begrüßt.

Die Förderung erfolgt in zwei Phasen von jeweils maximal drei Jahren Dauer. In der ersten Förderphase soll von der Arbeitsgruppe der Proof of Concept erarbeitet werden. Begleitend sollen konkrete Kommerzialisierungs- oder klinische Anwendungsstrategien für die weitere Umsetzung der Ergebnisse entwickelt werden. Dieses umfaßt insbesondere auch die Ausarbeitung und Fortschreibung eines Businessplanes. In der folgenden zweiten Förderphase soll der proof of technology gezeigt, sowie Strategien für die Markteinführung (proof of market) entworfen werden. Zeitgleich soll das verfolgte Geschäftsmodell und Unternehmenskonzept weiter konkretisiert werden, um potenziellen Kooperationspartnern die detaillierte wirtschaftliche Einschätzung der Arbeit und der Ergebnisse der Arbeitsgruppe zu erlauben.

Die Vorlagetermine werden auf der Internetseite des Projektträgers Jülich (<http://www.fz-juelich.de/ptj/go-bio>) bekannt gegeben. Nähere Informationen sind auch auf der Webseite des GO-bio Programms zu finden ([www.go-bio.de/](http://www.go-bio.de/)).

Quelle: BMBF, 24.07.2008

## Bio-Energie aus Algen

### BMBF fördert Forschungsprojekt zur biologischen Wasserstoffproduktion



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Mit 1,8 Millionen Euro wird ein Forschungsprojekt zur Produktion von Bio-Wasserstoff als Energielieferant vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert, das von dem Biologen Prof. Dr. Olaf Kruse von der Universität Bielefeld koordiniert wird. Seine Partner sind Wissenschaftler von der Technischen Universität Karlsruhe, der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und dem Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie in Golm (Potsdam). Bei dem Projekt geht es darum, systematisch zu analysieren, wie einzellige Grünalgen Sonnenlicht in Bio-Wasserstoff umwandeln. In diesem Zusammenhang soll auch ein Bioreaktor mit 250 Liter Fassungsvermögen für praktische Machbarkeitsstudien zur rentablen Produktion von Bio-Wasserstoff entwickelt werden. Diese Forschungen mit Mikroalgen sind eng verknüpft mit einem bereits laufenden Forschungsprojekt zur Biomasseproduktion mit Hilfe der Photosynthese. Quelle: IDW, 11.07.2008

Quelle: IDW, 11.07.2008

## Aufgelesen: Die Buchbesprechung

Matthias Arlt

# „Gentherapie in Deutschland – Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme“



Das Datum schrieb Geschichte. Am 14. September 1990 führten Ärzte auf der Kinderintensivstation in den National Institutes of Health in den Vereinigten Staaten eine Infusion durch. Eigentlich eine Standardprozedur, nicht jedoch an diesem Tag. Einem vierjährigen Mädchen mit ADA (Adenosin Deaminase) -Defizienz wurden autologe T-Zellen verabreicht, in die man zuvor

das intakte ADA-Gen eingefügt hatte – die erste Gentherapie war durchgeführt worden. Sie war medizinisch gesehen kein großer Erfolg. Dennoch schlug die Meldung in der Presse regelrecht ein, zeigte sie doch das große Potenzial dieser neuen Therapie.

Bereits wenige Jahre später folgte jedoch die Ernüchterung. Die Therapien zeigten nicht die gewünschten Erfolge. Nachdem es 1999 sogar zu einem Todesfall durch allergische Reaktion auf den verwendeten adenoviralen Vektor kam, war die Euphorie über die neue Therapieform gänzlich geschwunden. Seit dieser Zeit hat sich die Gentherapie eher unbeachtet weiterentwickelt. Den aktuellen status quo in Deutschland versucht das neu erschienene Buch „Gentherapie in Deutschland – Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme“ zu beschreiben. Als Themenband des Gentechnologieberichts erschienen, fasst das Buch den aktuellen Stand der Forschung zur Gentechnologie zusammen. Die Autoren gehen dabei interdisziplinär an das Thema heran. Neben den naturwissenschaftlichen und medizinischen Grundlagen fließen auch juristische Rahmenbedingungen sowie ethische Implikationen und die öffentliche Wahrnehmung des Themenfeldes „Gentherapie“ in die Betrachtung ein.

Der Band beginnt mit einer Einführung in die Thematik und umreist die Problemfelder des Bereiches der Gentherapie. Hierbei wird das Augenmerk auf drei Wirkprinzipien gelegt: der gentechnische Ersatz defekter Gene, die Zerstörung wuchernder oder pathologisch wirkender Zellen und Gewebe sowie die Einführung gentechnisch veränderter Zellen als Ersatz für funktionsunfähige Zellen. Epigenetische und regulatorische Prozesse, etwa durch kleine RNAs (siRNA), wurden hingegen nicht berücksichtigt. Deren Einsatz werde im engeren Sinne nicht zur Gentherapie gezählt. Da epigenetische Ansätze jedoch ein enormes therapeutisches Potenzial bergen, wäre zu diesem Thema ein eigen-

ständiger Band wünschenswert.

Die Autoren kommen bei dieser Bestandsaufnahme zu dem Schluss, dass die therapeutische, somatische Gentherapie ein vielversprechender Ansatz sei. In der deutschen Forschungslandschaft solle daher die Forschung an dieser Zukunftstechnologie weiter vorangetrieben werden. Die Keimbahntherapie oder das sogenannte „Enhancement“ und „Gendoping“ ohne therapeutische Implikation seien kategorisch abzulehnen. Zwar sei die somatische Gentherapie im Gegensatz zu verwandten Themenfeldern bei weiten Teilen der Bevölkerung positiv belegt und gelte trotz verbreiteter Ablehnung gegen neue Technologien als ethisch legitim, dennoch sei das Risikopotential nicht zu unterschätzen und solle weiterhin Gegenstand kritischer Abwägungen sein. Die Forschung in Deutschland sei weltweit gut aufgestellt und durchaus konkurrenzfähig. Jetzt gelte es die oft öffentlich geförderten Projekte weiter auszubauen und Firmenaktivitäten sowie öffentlich-private Partnerschaften zu stimulieren um die deutsche Position weiter zu stärken und gentherapeutische Ansätze zu entwickeln, die klinisch sinnvoll eingesetzt werden können.

Ferdinand Hucho, Bernd Müller-Röber,  
Silke Domasch und Mathias Boysen  
„Gentherapie in Deutschland –  
Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme“  
Themenband des Gentechnologieberichts

1. Auflage 2008

Herausgeber: Berlin-Brandenburgische  
Akademie der Wissenschaften

Forum W – Wissenschaftlicher Verlag, Dornburg

ISBN: 978-3-940647-02-3

## 100.000 Euro für exzellente Infektionsforschung

Hamburger Wissenschaftspreis erstmals ausgeschrieben

Die Akademie der Wissenschaften in Hamburg schreibt erstmals den Hamburger Wissenschaftspreis aus. Der Preis wurde von der Hamburgischen Stiftung für Wissenschaft, Kultur und Entwicklung Helmut und Hannelore Greve gestiftet und mit 100.000 Euro dotiert. Thema der Ausschreibung für 2009 ist "Infektionsforschung". Ausgezeichnet wird ein in Deutschland tätiger Wissenschaftler bzw. eine Wissenschaftlerin oder eine Forschergruppe. Kriterien sind die Qualität der wissenschaftlichen Arbeit, die Zukunftsorientierung der Forschungsergebnisse und der vorgeschlagene Verwendungszweck für das Preisgeld. Über die Vergabe entscheidet eine 7-köpfige Jury unter dem Vorsitz von Akademiepräsident Prof. Heimo Reinitzer. "Wir freuen uns, dass wir mit dem Präsidenten des Robert-Koch-Instituts, Prof. Jörg Hacker, und dem Präsidenten der Leibniz-Gemeinschaft, Prof. Ernst Riet-

schel, zwei so renommierte Infektionsforscher für unsere Jury gewinnen konnten", kommentiert Reinitzer die Zusammensetzung der Jury. Drei weitere Jury-Mitglieder kommen aus der Akademie: Prof. Chris Meier, Universität Hamburg, Prof. Kerstin Thuro, Universität Rostock, und Prof. Peter Zabel, Forschungszentrum Borstel. Darüber hinaus ist mit Angela Grosse eine Hamburger Wissenschaftsjournalistin vertreten.

Mit der Ausschreibung zum Thema "Infektionsforschung" will die Akademie nicht nur eine herausragende wissenschaftliche Leistung würdigen, sondern auch ein Zeichen für die besondere Bedeutung dieses Forschungsgebietes setzen: Infektionskrankheiten stellen neben Herz-Kreislauf-Erkrankungen weltweit die häufigste Todesursache dar; Bevölkerungswachstum, weltweite Mobilität, das Auftreten unbekannter Erreger und die Rückkehr fast vergessener Krankheiten verstärken das Problem – und machen neue Ansätze in Prävention, Diagnostik und Therapie notwendig.

Vorschläge können bis zum 31. Oktober 2008 an den Präsidenten der Akademie gerichtet werden (weitere Informationen unter <http://www.awhamburg.de>). Der Preis wird im November 2009 verliehen. Der Erste Bürgermeister der Freien und Hansestadt Hamburg, Ole von Beust, hat die Schirmherrschaft für die Preisverleihung übernommen. Der Preis soll in Zukunft alle zwei Jahre vergeben werden.

Der Akademie der Wissenschaften in Hamburg (gegründet 2004) gehören herausragende Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen aus Norddeutschland an. Sie versteht sich als klassenlose Arbeitsakademie: Ihre Mitglieder konzipieren und bearbeiten interdisziplinäre Projekte zu wissenschaftlichen Grundlagenproblemen und gesellschaftlich bedeutenden Zukunftsfragen. Die Akademie fördert die Zusammenarbeit zwischen Fächern, Hochschulen und wissenschaftlichen Einrichtungen in der Region und engagiert sich für den Dialog zwischen Wissenschaft und Öffentlichkeit. *Quelle: IDW, 09.06.2008*

## Biochips aus dem Drucker

Wissenschaftspreis des Stifterverbands verliehen



Peptid-Arrays sind ein leistungsfähiges Werkzeug, um neue medizinische Wirkstoffe, Impfstoffe, Diagnose- oder Therapieverfahren zu entwickeln. Mit einem neuen Herstellungsverfahren, das auf dem Laserdruck basiert, lässt sich das Potenzial von Peptid-Arrays in Zukunft erstmals effektiv nutzen (der GENOMXPRESS berichtete in Ausgabe 1.08 über das teilweise im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) durch das BMBF geförderte Projekt). Für dieses Verfahren erhielten Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums und des Fraunhofer-Instituts für Produktions-



Preisverleihung in Berlin v. l. n. r.: Moderator Steffen Seibert (ZDF), Dr. Frank Breitling, Dr. Stefan Güttler, Martin Gröning und Dr. Volker Stadler (Foto: Fraunhofer IPA).

technik und Automatisierung IPA nun den Wissenschaftspreis des Stifterverbands 2008.

Peptide sind Bruchstücke von Proteinen (Eiweißmolekülen), die aus bis zu 50 Aminosäuren aufgebaut sind. In der Praxis reichen 15 bis 20 Aminosäuren aus, um Proteine von Krankheitserregern zu identifizieren oder Arzneimittel zu erforschen. Derzeit sind die Kapazitäten von Peptid-Arrays jedoch begrenzt. Sie liegen bei maximal 10000 Peptiden auf einem Träger. Um beispielsweise alle tausend Proteine eines Bakteriums in Form von jeweils 100 überlappenden Peptiden darzustellen, benötigt man Biochips mit 100000 Peptiden – für einen Malariaerreger sogar 500000. Weiterer Nachteil: ein Peptidspot kommt auf etwa 5 Euro – ein gesamter Träger mit 10000 Peptiden würde nahezu 50000 Euro kosten. Einen Weg zur Massenfertigung der Peptid-Arrays fanden Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg gemeinsam mit Entwicklern aus dem Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA in Stuttgart: Biochips aus dem Drucker.

"Peptid-Arrays werden bislang mit einer Spottechnik hergestellt, bei der die einzelnen Aminosäuren mit einem Pipettierroboter auf eine papierartige Membran aufgetupft werden", erzählt Dr. Stefan Güttler vom Fraunhofer IPA, "das mit einem Drucker zu versuchen, ist etwas komplett Neues". Die Projektvorgaben waren klar und hart: gedruckt wird auf Glas – nicht auf ein flexibles Medium. Es muss mit 20 Tonern gedruckt werden, denn die Peptide müssen aus 20 verschiedenen Aminosäuren zu bestimmten Ketten verkettet werden. Den Bio-Toner lieferten die Wissenschaftler des DKFZ: verkapselte Aminosäuren. Die Aminosäurepartikel werden im Drucker zunächst trocken verarbeitet. Damit die Aminosäuren aber chemisch reagieren können, müssen sie gelöst sein. "Um die Aminosäuren in Lösung zu bringen, erhitzen wir die Platte", erklärt Dr. F. Ralf Bischoff vom DKFZ. Dabei werden die Tonerpartikel geschmolzen und die Aminosäuren können an den Träger koppeln. Schicht für Schicht wird exakt aufeinander gedruckt und verkettet. Weiterer Vorteil: die in den Toner eingekapselten Aminosäuren sind um ein Vielfaches länger haltbar als diejenigen in flüssiger Form. Die gedruckten Peptid-Arrays sind mit über 155 000 Mikropunkten auf einem Träger von 20 mal 20 Zentimetern nicht nur viel komplexer,

sie lassen sich auch viel schneller produzieren und senken die Kosten um mindestens den Faktor 100. Die fertigen Arrays können zu einem Preis von wenigen Cent pro Peptid angeboten werden. Für das "Effiziente Herstellungsverfahren von hoch komplexen Biochips für vielfältige Anwendungen in den Lebenswissenschaften" erhielten die beiden Forscherteams den Wissenschaftspreis des Stifterverbands 2008. Finanziert wurde die Entwicklung aus eigenen Mitteln sowie in Projekten des Bundesministeriums für Bildung und Forschung BMBF und der VW-Stiftung. Die Entwicklungskosten belaufen sich bisher insgesamt auf etwa 1,5 Mio Euro.

Quelle: IDW, 18.08.2008

## Eine Million Euro für LMU-Biologin

**Dr. Katja Sträßer erhält Förderung aus ERC Programm für Nachwuchswissenschaftler**



Der "European Research Council (ERC)" fördert zukunftsweisende Grundlagenforschung, indem er herausragende, besonders kreative Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler unterstützt. Dr. Katja Sträßer vom Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München war in einem erstmals von der EU ausgeschriebenen Programm für Nachwuchswissenschaftler erfolgreich. Sie ist eine von nur 300 Antragstellern, deren Projekt aus europaweit rund 10.000 Projektanträgen ausgewählt wurde. Sträßer erhält nun knapp eine Million Euro über fünf Jahre. Die Biologin untersucht die Genexpression, also die Umsetzung von genetischer Information in Proteine. Dabei interessiert die 36-jährige Biotechnologin vor allem, wie die einzelnen Schritte der Genexpression gekoppelt sind. Denn das zeige, wie die Umsetzung von genetischer Information kontrolliert und reguliert werde. In einer vorangegangenen Arbeit konnte sie bereits zeigen, dass das Ctk1-Protein bei verschiedenen, auch zeitlich und räumlich getrennten Stufen der Genexpression eine Rolle spielt. Im jetzt bewilligten Projekt will sie deshalb die Funktionen dieses Moleküls genauer untersuchen und weitere Faktoren identifizieren, die verschiedene Bereiche der Genexpression verbinden. Die Genexpression als Abfolge relativ getrennter Schritte ist schon gut untersucht. Die Kopplung verschiedener Bereiche ist aber ein ganz neuer Mechanismus zur Regulation dieser zentralen Vorgänge – nicht zuletzt auch beim Menschen. Grundlage für die Entscheidung des ERC war die wissenschaftliche Exzellenz der Antragsteller sowie des beantragten Projekts. Dabei musste es sich um sehr innovative Forschung handeln: riskant, aber im Erfolgsfall mit einem zukunftsweisenden Erkenntnisgewinn verbunden. Das Projekt sollte Kooperationen beinhalten sowie ein hohes Maß an Interdisziplinarität. Dieses EU-Programm zur Förderung von Grundlagenforschung wurde erst 2007 eingerichtet.

Quelle: IDW, 04.08.2008

## Cornelia Lanz neuer administrativer Vorstand des MDC



Die frühere Kanzlerin der Fachhochschule Lübeck, Cornelia Lanz, ist seit 1. August 2008 neuer administrativer Vorstand des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch, einer Einrichtung der Helmholtz-Gemeinschaft. Die 51-Jährige, die die vergangenen vier Jahre bis zum 31. Juli 2008 in Lübeck arbeitete, tritt die Nachfolge von Dr. Stefan Schwartze an, der im Frühjahr zum Kanzler der Universität Münster ernannt worden war. Schwerpunkte der Arbeit von Cornelia Lanz waren und sind Serviceverbesserung der Verwaltung und Bürokratieabbau. In Lübeck initiierte und realisierte sie ein hochschulweites integriertes Qualitätsmanagementsystem und restrukturierte die Verwaltung. Darüber hinaus war sie für die Konzeption und Umsetzung eines integrierten Personalentwicklungskonzepts an der Hochschule zuständig sowie für die Rahmenbedingungen zur Einführung der W-Besoldung an der Hochschule. Von 1986 bis 2004 arbeitete sie an der Freien Universität (FU) Berlin und an der Humboldt-Universität (HU) zu Berlin, zuletzt als Verwaltungsleiterin in geistes-sozialwissenschaftlichen und naturwissenschaftlichen Fachbereichen und hat in beiden Universitäten die Verwaltungen neu strukturiert und aufgebaut. Cornelia Lanz stammt aus Dortmund und hat an der Universität Giessen, an der Universität von Limoges (Frankreich) sowie an der FU Berlin Geschichte, Romanistik, Philosophie sowie Pädagogik studiert. Darüber hinaus absolvierte sie eine Ausbildung zur Bankkauffrau. Quelle: IDW, 06.08.2008



Cornelia Lanz ist seit August 2008 neuer administrativer Vorstand des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin (MDC) in Berlin-Buch (Foto: David Auserhofer/Copyright: MDC).

# Mit Toponomik ins Reich der Mitte

**Magdeburger Wissenschaftler in Shanghai zum ersten Gastprofessor für Toponomics ernannt**



Der Magdeburger Hochschuldozent Dr. med. Walter Schubert von der Otto-von-Guericke-Universität ist zum Gastprofessor für Toponomics an der International Faculty des Partner-Institutes for Computational Biology (PICB) in Shanghai ernannt worden.

Es handelt sich um die weltweit erste Professur auf diesem neuen Forschungsgebiet. Sie soll in enger Zusammenarbeit mit herausragenden Zellbiologen und Mathematikern, die u.a. an diesem von der Max-Planck-Gesellschaft in Shanghai und der Chinese Academy of Sciences gegründeten Institut angesiedelt sind, Maßstäbe für die exakte Analyse des Funktionsplans der Zellen des Menschen setzen. Schubert beabsichtigt vor diesem Hintergrund auch einen engen Schlußschluss mit Forschern in England und Deutschland, insbesondere in Magdeburg.

Schubert gründete mit seinen Forschungsarbeiten das neue Wissenschaftsgebiet der "TOPONOMIK", der Wissenschaft von den Protein-Netzwerken, dem Funktionsplan der Zellen. Durch seine hochrangigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen und Kooperationsaktivitäten ist es ihm gelungen, ein internationales Netzwerk ins Leben zu rufen, das zum Ziel hat, das Toponom des Menschen in Krankheit und Gesundheit vollständig zu entschlüsseln und die Ergebnisse in neue Diagnose- und Behandlungsverfahren zu übersetzen. Große Anerkennung erhielt seine wissenschaftliche Leistung mit der Ernennung dieser Gastprofessur für fünf Jahre in Shanghai.

Zur Person: Hochschuldozent Dr. med. Walter Schubert studierte Medizin an den Universitäten Aachen und Bonn, sowie Musik in Salzburg. Als Leiter des neuromuskulären Labors der neurologischen Universitätsklinik Bonn erhielt er 1986 im Rah-



Der Magdeburger Hochschuldozent Dr. med. Walter Schubert von der Otto-von-Guericke-Universität wurde zum Gastprofessor an der International Faculty des Partner-Institutes for Computational Biology (PICB) in Shanghai ernannt (Foto: Universität Magdeburg).

men einer Ausschreibung der Deutschen Forschungsgemeinschaft ein Projekt zur mikroskopischen Erforschung von Protein Konstellationen in Zellen mit Hilfe mehrerer Laserlinien. Theoretische Arbeiten zur kontinuierlichen Lokalisierung von Proteinen in situ und deren Anwendung in der Medizinischen Forschung führten ihn von 1988 bis 1992 als Research Associate und Thysen Stipendiat an das Zentrum für Molekulare Biologie Heidelberg (ZMBH), wo er die entsprechenden Protokolle für zahlreiche Gewebetypen erarbeiten konnte. 1993 wurde er zum C2- Hochschuldozenten für das Fach Medizinische Neurobiologie an der Universität Magdeburg ernannt, wo hervorragende Möglichkeiten für die Etablierung der Proteinkolokalisation als Roboterverfahren bestanden. Hier war er von 1994-1997 Sprecher des Innovationskollegs "Bildinformation" (INK15), gründete die Arbeitsgruppe "Molekulare Mustererkennung" am Institut für Medizinische Neurobiologie und beteiligte sich am Aufbau des Studiengangs Computervisualistik.

Im Jahr 1999 gründete er die Biotech Firma Meltec GmbH aus. Als Geschäftsführer und CSO der Firma erhielt er im Jahr 2000 den Biochance und 2003 einen Proteomics Award des BMBF und etablierte Kooperationen mit Industriepartnern. Diese Projekte bildeten die Grundlage für ein nationales Kooperationsnetzwerk auf dem Gebiet der Protein Systemforschung. Im Jahr 2004 wurde er zusammen mit Vertretern des Wellcome Trusts in einen wissenschaftlichen Aufsichtsrat der Universität Warwick (England) berufen. Seit 2004 ist er mit einem Projekt im Rahmen des "Human Brain Proteome"-Projektes Mitglied des Nationalen Genom Forschungsnetzwerkes des BMBF und seit 2007 Mitglied der Human Proteome Organization (HUPO).

Quelle: IDW, 18.08.2008

## Vielfalt von Kirsche und Co

**Deutsche Genbank Obst nimmt die Arbeit auf**



Genbanken bzw. Kulturpflanzenbanken sind natur- und gesellschaftskundliche Einrichtungen, die die Vielfalt von Kultur- und verwandten Wildpflanzenarten sammeln, erhalten, untersuchen und z.B. für die Biodiversitätsforschung, für Züchtungsvorhaben sowie für Wiedereinbürgerungen bereitstellen. Genbanken unterscheiden sich von Botanischen Gärten durch ihren Sammlungs- und Erhaltungsschwerpunkt, nämlich den vom Menschen züchterisch bearbeiteten Pflanzen. In der „Deutschen Genbank Obst“ wird ein wichtiger Schatz lagern: Die genetische Vielfalt unseres heimischen Obstes. Damit enthält sie den Schlüssel für zukünftige Sorten, die an verändertes Klima oder neue Schädlinge angepasst sind. Jetzt haben sieben deutsche Einrichtungen, die Kirschsornten sammeln und erhalten, einen Kooperationsvertrag unterzeichnet. Für die Erdbeersammlungen ist dies bereits Ende 2007 geschehen. Damit nimmt die vom



Erdbeersorten und -wildarten werden nicht nur im Freiland, sondern auch auf künstlichen Nährmedien im Kühlschrank konserviert (Foto: Julius Kühn-Institut, ZGO).



In der Dresdener Genbank wird zum Beispiel auch die erstmals 1890 erwähnte Werdersche Glaskirsche bewahrt (Foto: Julius Kühn-Institut, ZGO).

Julius Kühn-Institut – Bundesforschungsinstitut für Kulturpflanzen (JKI) in Dresden koordinierte „Deutsche Genbank Obst“ ihre Arbeit auf. Es handelt sich dabei um ein Netz mehrerer Genbank-filialen, in dem sowohl staatliche als auch nichtstaatliche Organisationen mitarbeiten.

„Nach und nach sollen sich auch alle anderen Sammlungen heimischer Obstarten unter dem Dach der „Deutschen Genbank Obst“ zusammenfinden“, sagt Prof. Dr. Viola Hanke. An dem von ihr geleiteten Institut für Züchtungsforschung an gartenbaulichen Kulturen und Obst in Dresden-Pillnitz hat die Erhaltung von Apfel-, Kirsch-, Birnen-, Pflaumen- und Erdbeersorten sowie verwandten Wildarten eine lange Tradition. Aber auch gemeinnützige Vereine versuchen alte Sorten vor dem Aussterben zu bewahren. „Durch die fehlende Koordination der vielfältigen Aktivitäten bestand bisher die Gefahr, dass wir wertvolles genetisches Material unwiederbringlich verlieren“, erklärt Hanke das Problem. Mit der Gründung der Deutschen Genbank Obst ist diese Gefahr nun gebannt. Noch in diesem Jahr soll der Aufbau der deutschen Apfel-Genbank abgeschlossen sein. Birne, Pflaume und Strauchbeeren folgen.

In der „Deutschen Genbank Kirsche“ werden derzeit 315 Süßkirschsorten sowie 106 Sauerkirschsorten quasi in sieben „Bankfilialen“ an Bundes- und Landeseinrichtungen sowie von nichtstaatlichen Organisationen erhalten. Die „Deutsche Genbank Erdbeere“ umfasst 370 Sorten, an zwei Standorten. Neben diesen ex-situ Sammlungen auf dem Feld wird derzeit im JKI in Dresden mittels Kryokonservierung von Erdbeeren eine Duplikat-Sammlung aufgebaut.

„Die Etablierung der „Deutschen Genbank Obst“ ist ein entscheidender Beitrag zur Erhaltung obstgenetischer Ressourcen

in Deutschland, wie sie im Nationalen Fachprogramm für Genetische Ressourcen landwirtschaftlicher und gartenbaulicher Kulturpflanzen gefordert wird“, sagt Prof. Hanke. Gleichzeitig sei das Netzwerk ein Beispiel dafür, wie das 1992 in Rio de Janeiro beschlossene internationale Übereinkommen über die biologische Vielfalt national umgesetzt wird. Auf der 9. Vertragsstaatenkonferenz der Konvention über die biologische Vielfalt, die vom 19. bis 30. Mai 2008 in Bonn stattfand, wurde die „Deutsche Genbank Obst“ vorgestellt. [Quelle: IDW, 28.04.2008](#)

## Saatgutsicherheit mit Potenzial

**PathoScan GbR entwickelt molekularbiologisches System zur Saatgutprüfung**

**PATHOSCAN**

Während auf der arktischen Insel Spitzbergen die größte Saatgutbank mit Samenproben aus aller Welt gefüllt wird, um auch in Zukunft die Ernährung der Menschheit sicherzustellen, beschäftigen sich zwei Hohenheimer Biologen seit zwei Jahren mit der Sicherung heutiger Getreide- und Gemüseernten. Um Ernteaussfälle durch Schädlingsbefall zu vermeiden, werden Saatgutprüfungen immer wichtiger. Deshalb haben Dr. Frank Brändle und Dr. Marco Thines, Geschäftsführer der Hohenheimer PathoScan GbR, ein molekularbiologisches Testsystem entwickelt, mit dem sich Pilze und Bakterien in sehr frühen Stadien im Saatgut nachweisen lassen. Die internationale Patentierung steht kurz bevor. "Die Produktionsorte für Saat- und Pflanzgut wechseln zum Teil jährlich. Neue Standorte bedeuten aber auch ein erhöhtes Infektionsrisiko mit unbekanntem Krankheiten. Die Saatgutprüfung wird dadurch immer wichtiger", erklärt Dr. Frank Brändle. "Unser Nachweissystem fungiert aber auch als Entscheidungshilfe, wenn es um Fragen der Desinfektion bei Saatgut geht." Kernkompetenz des Unternehmens ist die Entwicklung von molekularen Nachweissystemen auf Basis der selbst entwickelten Fingerprint-Basierte Detektion (FBD). Durch diese Technik gelingt es dem Unternehmen, innerhalb von 3 Monaten ein neues, organismusspezifisches Nachweissystem zu entwickeln. Dieses Nachweissystem vereint ein Höchstmaß an Sensitivität und Selektivität mit der zügigen Entwicklung von neuen Diagnosesystemen und ermöglicht so eine kostengünstige Routinediagnostik. Durch die kurzen Entwicklungszeiten ist es möglich, neu auftretende Arten oder Rassen sicher und zeitnah zu identifizieren. Ganz gleich ob Saatguthersteller oder Ökobetrieb – die unternehmerischen Chancen im "Agro-Business" sind besser denn je. Aber auch im Zierpflanzenmarkt sehen die Existenzgründer großes Potenzial. "In zehn Jahren wollen wir unentbehrlich für das Qualitätsmanagement von Saatgutfirmen sein", so die unternehmerische Vision der PathoScan-Gründer.

[Quelle: IDW, 11.06.2008](#)

# Wissenschaft kompakt

## Bienendiversität fördert Kürbisertrag

Eine große Artenvielfalt kann zu einer deutlichen Steigerung des Ertrags bei Nutzpflanzen führen. Das haben Agrarwissenschaftler der Universität Göttingen am Beispiel von Moschuskürbissen (*Cucurbita moschata*) im tropischen Indonesien nachgewiesen. Die Agrarökologen haben dazu die Bestäubung der Pflanzen durch Wildbienen untersucht: Danach ist nicht die Gesamtzahl der Bienenindividuen, sondern vor allem eine hohe Anzahl verschiedener Bienenarten von entscheidender Bedeutung für eine Ertragssteigerung beim Kürbisanbau. Die Biodiversität hat damit einen ökonomischen Wert. Die untersuchten Bienenarten unterscheiden sich dabei nicht nur morphologisch, sondern auch in ihrem Verhalten. So sind die Bienenspezies nicht zu den gleichen Zeiten aktiv, sie bestäuben die Blüten der Kürbispflanzen in verschiedenen Höhen und verhalten sich beim Bestäubungsvorgang selbst sehr unterschiedlich, wodurch sie sich gegenseitig hinsichtlich der Bestäubungsintensität ergänzen. Die Stärke der Pollenverteilung zwischen den männlichen und weiblichen Kürbispflanzen hat dabei Auswirkungen auf die Samenzahl und die Größe der Kürbisfrüchte. Im Rahmen der Untersuchung wurden 25 verschiedene Bienenarten als Bestäuber der Moschuskürbisse identifiziert. Die Artenvielfalt hängt dabei ab vom jeweiligen Lebensraum – Regenwald, Agroforstsystem, offenes Grasland – in der Untersuchungsregion.

Originalpublikation: Hoehn, P. *et al.* (2008) Functional group diversity of bee pollinators increases crop yield. *Proceedings of the Royal Society B* (online), doi:10.1098/rspb.2008.0405

## Biofilme nutzen chemische Waffen

Ein Bakterium kommt selten allein; und wenn sich erst hinreichend viele Bakterien auf einem Fleck gesammelt haben, schließen sie sich zu Lebensgemeinschaften zusammen. Diese so genannten Biofilme entstehen überall dort, wo Bakterien sich anheften können. Tückisch ist, dass weder Desinfektionsmittel und Antibiotika noch Fresszellen oder unser Immunsystem diese Biofilme vernichten können. Besonders in Krankenhäusern ist dies problematisch, wenn die bakteriellen Lebensgemeinschaften sich auf Kathetern oder Implantaten bilden und dort schwere Infektionen verursachen. Nun wurde einer der grundlegenden Mechanismen entdeckt, mit dem Bakterien sich in Biofilmen vor angreifenden Fresszellen schützen: sie setzen sich mit chemischen Waffen zur Wehr. Als Modell für die Untersuchungen haben die Wissenschaftler Meeresbakterien gewählt. Sie sind in ihrem Lebensraum ständig von anderen Einzellern, von Amöben, bedroht. Diese verhalten sich im Meer ähnlich wie bestimmte Immunzellen in unserem Körper: Sie suchen Bakterien und fressen sie. Solange die Bakterien frei im Wasser schwimmen, sind sie leichte Beute für die Fressfeinde. Werden sie jedoch sesshaft und

bilden eine Lebensgemeinschaft mit anderen Bakterien, können die Amöben nichts mehr gegen sie ausrichten. Einzeller, die die Biofilme attackieren, können inaktiviert oder sogar getötet werden. Dazu setzen die Bakterien chemische Kampfstoffe ein. Ein bei den Meeresbakterien verbreitetes und hochwirksames Molekül ist das Pigment Violacein. Fressen die Angreifer dann nur eine einzige Zelle des Biofilms – und damit auch das Pigment in dieser Zelle – lähmt das den Angreifer augenblicklich und das Violacein startet in den Amöben ein Selbstmordprogramm. Die Wissenschaftler sehen in dem Ergebnis die Chance für einen Perspektivwechsel. Biofilme seien damit nicht länger nur ein Problem, sondern möglicherweise auch eine Quelle für neue Wirkstoffe. Sie produzieren in der Gemeinschaft hochwirksame Substanzen, die in einzelnen Bakterien nicht vorkommen. Und die Wissenschaftler sehen in diesen Substanzen das Potential, eine besondere Sorte Krankheitserreger zu bekämpfen: Einzellige Parasiten, die Infektionen wie die Schlafkrankheit oder Malaria verursachen. Diese Erreger sind den Amöben sehr ähnlich – und mit den Biofilm-Waffen möglicherweise behandelbar.

Originalpublikation: Matz, C. *et al.* (2008) Marine biofilm bacteria evade eukaryotic predation by targeted chemical defense. *PLoS ONE* 3(7): e2744. DOI:10.1371/journal.pone.0002744

## Feinsteuerung der Proteinproduktion durch microRNAs

Proteine sind die wichtigsten Baustoffe aller Lebewesen: Aus ihnen bestehen der Körper, die Organe, alle Gewebe und Zellen sowie die molekularen Maschinen in diesen Zellen. Gene speichern die biologische Information und sind damit die Baupläne für Proteine. Alle Zellen im menschlichen Körper, ob Muskel- oder Hautzelle, Blut- oder Leberzelle, haben die gleichen Gene. Und dennoch produzieren die verschiedenen Zellen zu unterschiedlichen Zeiten unterschiedliche Proteine. Dazu werden die Gene reguliert, das heißt an- und abgeschaltet. Nur so kann sich ein Organismus gesund entwickeln und gesund bleiben. Kleine RNA-Moleküle, sogenannte microRNAs, spielen bei dieser Genregulation eine wichtige Rolle. Sie bestimmen mit, welche Proteine in einer Zelle produziert werden. Schlägt diese Regulation fehl, können viele Krankheiten entstehen. Forscher versuchen weltweit Methoden zu entwickeln, um zu erkennen, welche microRNAs in Körperzellen aktiv sind und welche Proteine sie steuern. Bisher kennt man mehrere hundert microRNAs des Menschen, aber welche Proteine sie regulieren, ist nicht bekannt. Berliner Wissenschaftler nutzten nun einen Trick, um zu messen, wie miRNAs die Produktion von tausenden verschiedener Proteine steuern. Sie beluden Aminosäuren mit stabilen, also nicht-radioaktiven Isotopen, und gaben sie zusammen mit microRNAs in Zellkulturen. Die Zellen bauten die markierten Aminosäuren in

ihre Proteine ein. Auf diese Weise konnten sie die Produktion der Proteine exakt mit einem Massenspektrometer verfolgen. Durch computergestützte Analyse der Daten konnte so der direkte Effekt einer einzelnen microRNA auf viele tausend Proteine untersucht werden. Wie die MDC-Forscher dabei feststellten, geschieht die Regulierung der Proteinsynthese sehr behutsam. MicroRNAs drehen an vielen Schaltern, aber immer nur ein bisschen. Dadurch ist das System biologisch sehr robust und sehr flexibel. Grundsätzlich kann eine einzige microRNA auf diese Weise das Schicksal einer Zelle komplett verändern. In Krebszellen sind beispielsweise andere microRNAs aktiv als in gesunden Zellen. Die Forscher untersuchten außerdem was geschieht, wenn die Menge einer bestimmten microRNA verringert oder erhöht wird. Dabei beobachteten sie, dass fast alle Proteine entgegengesetzt reguliert wurden. Offenbar kann eine einzige microRNA die Produktion von fast allen Proteinen reversibel steuern. Da microRNAs als aussichtsreiche Kandidaten für Diagnostik und Therapie von Krankheiten des Menschen gelten, werden die jüngsten Erkenntnisse möglicherweise in Zukunft von großer Bedeutung sein.

**Originalpublikation:** Selbach, M. *et al.* (2008) *Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs*. *Nature*, Online Publikation 30.07.2008. DOI:10.1038/nature07228

### Fruchtfliegen als Helfer im Kampf gegen Grippe

Die Grippe ist eine der bedeutsamsten Krankheiten, die die Menschheit bedrohen. Ausgelöst durch Influenzaviren befällt die Krankheit sowohl Säugetiere wie auch Vögel. Das Virus schaffte es immer wieder in Pandemien Millionen von Menschen zu töten. In ruhigeren Jahren sterben immer noch Hunderttausende an den Folgen dieser Orthomyxoviren-Infektion. In den letzten Jahren wurde die potentielle Gefahr einer neuen Pandemie durch den Influenza A-Typ H5N1 auch öffentlich wahrgenommen. Der Bedarf der Forschung an Möglichkeiten diese Krankheit zu verhindern, zu bekämpfen und zu heilen ist entsprechend groß. Einer internationalen Gruppe von Wissenschaftlern ist nun ein wichtiger Schritt gelungen. Sie konnten ein genomweites Screening mit Hilfe der RNA-Interferenz (RNAi) in Zellkulturen der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* etablieren. Dieses System eignet sich um Wirtsfaktoren zu identifizieren, die das Virus unbedingt für die Replikation benötigt. Um dies zu ermöglichen kombinierten die Wissenschaftler zwei Methoden. Zunächst mussten die Forscher dem Virus jedoch beibringen die Insektenzellen zu infizieren. Dafür veränderten Sie Oberflächenproteine des Virus derart, dass es an die Insektenzellen andocken und diese infizieren konnte. Außerdem integrierten Sie ein Luciferasegen, das als optischer Marker fungiert. So konnten sie die Vermehrung der Viren optisch verfolgen. Mit Hilfe der RNAi-Technologie untersuchten die Wissenschaftler dann mehr als 13.000 Gene der Fruchtfliege – etwa 90% aller Gene von *Drosophila*. Sie fanden auf diese Weise mehr als 100 Gene, die eine Replikation des Influenzavirus potentiell beeinträchtigen können. Einige dieser Gene liegen in leicht veränderter Form auch im menschlichen Genom vor. Bei dreien dieser homologen Kandidatengen (ATP6V0D1, COX6A1 und NXF1) konnte bereits gezeigt werden, dass diese spezifisch für Influenza-Viren sind. Mit diesem System schafften die Forscher die Möglichkeit relativ zügig neue Schutz- und Therapieansätze zu identifizieren.

**Originalpublikation:** Hao, L. *et al.* (2008): *Drosophila RNAi screen identifies host genes important for influenza virus replication*. *Nature*, advanced online publication, 09.07.2008. DOI:10.1038/nature07151

### Krebsgen funktioniert anders als gedacht

Das Krebsprotein namens Myc trägt zur Entwicklung vieler menschlicher Tumoren bei, indem es das Wachstum und die Vermehrung der Tumorzellen anregt. Die exakte Wirkungsweise liegt noch im Dunkeln, aber eine Tatsache galt als gesichert: Myc benötigt für alle seine Funktionen ein Partnerprotein namens Max. Wie Schweizer Wissenschaftler nun aber zeigen konnten, können grundlegende Funktionen von Myc unabhängig von Max ablaufen. Krebs entsteht durch unkontrollierte Zellvermehrung als Folge von Mutationen in Krebsgenen. Viele dieser Gene werden aber auch für das Zellwachstum während der normalen Entwicklung benötigt. So sterben beispielsweise Tiere ohne funktionelles Myc während der frühen Entwicklung. Wie bei anderen wachstumskontrollierenden Proteinen hat sich auch die Funktion von Myc während der Evolution wenig verändert – so wenig, dass sogar menschliches Myc die Funktion von Myc in der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* übernehmen kann. Dies erlaubte es nun die Funktion von Myc und seinem Partner Max in *Drosophila* zu untersuchen und aus den gewonnenen Resultaten Rückschlüsse auf die Funktion von Myc und Max im Menschen zu ziehen. Verschiedene Experimente zeigten, dass Max zwar durchaus eine Rolle spielt, aber dass Myc für viele Aktivitäten Max gar nicht benötigt. Insbesondere kann Myc auch in Abwesenheit von Max die Aktivität der RNA Polymerase 3 ankurbeln, die eine wichtige Rolle fürs Zellwachstum spielt. Ganz wichtig für diese Erkenntnis war ein Vergleich zwischen Fliegen, denen Myc fehlt, mit Fliegen, denen Max fehlt. Während Fliegen ohne Myc ganz früh in der Entwicklung sterben, entwickeln sich Tiere ohne Max nahezu bis ins Erwachsenenstadium. Somit haben der Verlust von Myc und von Max nicht die gleichen Folgen – was man aber erwarten würde, wenn Myc nur zusammen mit Max funktionieren könnte. Es kann sogar spekuliert werden, dass die Funktionen, die Myc zu einem solch potenten Krebsgen machen, vielleicht auch zu einem Großteil nicht durch Max vermittelt werden, was dann entsprechende Folgen für mögliche Therapien haben würde.

**Originalpublikation:** Steiger, D. *et al.* (2008) *Max-independent functions of Myc in Drosophila melanogaster*. *Nature Genetics*, Online Publikation 01.08.2008. DOI:10.1038/ng.178

### MicroRNA reguliert Stammzellentwicklung

Undifferenzierte embryonale Stammzellen sind ein großer Hoffnungsträger der Medizin, da sie pluripotent sind: aus ihnen können sich mehrere Arten von Zellen oder Gewebe zur Behandlung von Krankheiten entwickeln. Während der Stammzellaufreifung werden die Zellen immer weiter in ihrer Entwicklungsfähigkeit eingeschränkt. Die Stammzellregulation steht daher im Brennpunkt der Wissenschaft. Ein Forscherteam der Charité – Universitätsmedizin Berlin hat jetzt einen Mechanismus aufgeklärt, der eine entscheidende Rolle bei der Reifung von Stammzellen spielt. Für Studie wurden embryonale Stammzellen und Hirnstammzellen von Mäusen untersucht und verglichen. Die beiden Zelltypen unterschieden sich in zwei Molekülen, dem so genann-

ten Lin-28 Protein, und einer microRNA mit dem Namen let-7. Die Autoren konnten zeigen, dass in embryonalen Stammzellen das Lin-28 Protein vorhanden ist und die Bildung von let-7 microRNA hemmt. Dagegen ist in den Hirnstammzellen die let-7 microRNA vorhanden und hemmt die Produktion des Lin-28 Proteins. Hierbei handelt es sich um ein sensibles Gleichgewicht – sobald einer der beiden Moleküle in der Überzahl vorhanden ist, kippt das System auf die eine oder andere Seite. Da let-7 ein zentraler Regulator einer Vielzahl von Stammzell-Genen ist, ist das Zusammenspiel zwischen Lin-28 und let-7 entscheidend für die Reifung und Ausbildungsfähigkeit der Stammzellen. Lin-28 ist das erste Beispiel dafür, dass zelluläre Proteine gezielt die Aktivität von microRNAs steuern. Um Stammzellen manipulieren zu können, ist es jedoch unerlässlich, dieses molekulare Zusammenwirken noch besser kennen zu lernen. Die Forscher erkannten auch einen möglichen Zusammenhang dieses Mechanismus mit der Entstehung von Krankheiten: zum Beispiel kann der Verlust von let-7 in verschiedenen Geweben die Krebsentstehung fördern. Weitere Untersuchungen müssen nun zeigen, ob Lin-28 aktiv an der Krebsentstehung beteiligt ist und damit ein Ansatzpunkt für neue Therapien sein könnte.

**Originalpublikation:** Rybak, A. *et al.* (2008) A feedback loop comprising lin-28 and let-7 controls pre-let-7 maturation during neural stem-cell commitment. *Nature Cell Biology* 10(8), 987-993. DOI: 10.1038/ncb1759

### Neuer Hoffnungsschimmer im Kampf gegen Aids

Forschern der Harvard Medical School in Boston sind dem HI-Virus bei Labormäusen mit RNA-Molekülen zu Leibe gerückt. Diese Moleküle haben in den infizierten Zellen bestimmte Gene lahmgelegt und die Vermehrung der HI-Viren gebremst. Mit dieser "RNA-Interferenz" (RNAi) genannten Methode lassen sich Gene schnell und zielsicher abschalten – eben auch solche welche für Entstehung von Krankheiten oder die Vermehrung von Viren verantwortlich sind. Dazu werden kurze Abschnitte der Ribonukleinsäuren, sogenannte „short interfering RNA“ (siRNA), in die Zellen eingebracht, deren Sequenz genau zu den Genen passt, die abgeschaltet werden sollen. Ein Problem ist die gezielte Einbringung der siRNA in bestimmte Zellen. Den Forschern ist dies nun gelungen, indem sie die siRNA-Moleküle an einen Antikörper koppelten. Der Antikörper bindet spezifisch an T-Zellen, welche wiederum bevorzugt vom HIV befallen werden. Der Antikörper wird von den T-Zellen "verschluckt", welche so die siRNA mit aufnehmen. Diese schaltet dann ein Gen stumm, welches für die Produktion eines Eiweißes nötig ist, mit dessen Hilfe die HI-Viren in die Zelle eindringen können. Die ersten Versuche mit Mäusen, die ein „humanisiertes“ Immunsystem aufweisen, verliefen äußerst erfolgversprechend. Infizierte Mäuse, die mit dem siRNA-Mix behandelt wurden, sahen nahezu aus wie die nicht-infizierten Kontrolltiere. Großer Vorteil dieser Methode ist, dass die Forscher nun nicht mehr auf die ständige Veränderung des Virus reagieren müssen, da sie es nicht mehr direkt angreifen, sondern Gene der Wirtszellen, die das Virus für das Eindringen benötigt, ausgeschaltet haben.

**Originalpublikation:** Kumar, P. *et al.* (2008) T Cell-Specific siRNA Delivery Suppresses HIV-1 Infection in Humanized Mice. *Cell* 134. DOI:10.1016/j.cell.2008.06.034

### Neues Lern-Gen entdeckt

Seit 80 Jahren unterscheidet die Wissenschaft zwei Lernformen: das klassische und das operante Konditionieren. Der Begriff der klassischen Konditionierung wurde von Iwan Petrowitsch Pawlow geprägt, 20 Jahre später prägte Burrhus Frederic Skinner den Begriff der operanten Konditionierung. Bisher nahm man an, dass bei beiden Lernformen eine bekannte Gruppe von Lern-Genen eine Rolle spielt. Diese These konnte jetzt widerlegt werden. Wissenschaftler untersuchten dafür genetisch veränderte Fruchtfliegen (*Drosophila melanogaster*), mit denen sie Lernexperimente in einem Flugsimulator durchführten. In drei verschiedenen Experimenten testeten die Forscher das Lernverhalten – die klassische und die operante Konditionierung. Dazu verknüpften sie zum Beispiel blaues Licht (klassische Konditionierung) oder bestimmte Verhaltensweisen (operante Konditionierung oder verhaltenslernen) mit Hitzereizen, die für die Fliegen unangenehm sind. Während Fliegen, bei denen die Gruppe der bekannten Lerngene verändert worden war, bei den ersten beiden Versuchen kläglich scheiterten, zeigten sie sich im dritten Versuch alles andere als dumm: Sie lernten sogar besser als ihre normalen Artgenossen. Bisher wurde angenommen, dass alle Formen des assoziativen Lernens durch die bekannten Lerngene bestimmt werden. Die neuen Untersuchungen zeigen jedoch, dass die prominenten Lerngene beim reinen Verhaltenslernen keine Rolle spielen. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass das Pawlowsche Reflex-Lernen das reine Verhaltens-Lernen unterdrückt. In einem weiteren Experiment untersuchten die Forscher Fliegen bei denen das Enzym "Proteinkinase C" gehemmt war. Diese Gruppe genveränderte Fliegen scheiterten beim reinen Verhaltenslernen im dritten Versuch. Sie zeigten dort keinen Lerneffekt. Dafür lernten sie in den beiden anderen Versuchen sehr wohl. So konnten die Wissenschaftler das erste Gen für operante Konditionieren in der Fruchtfliege *Drosophila* entdecken und damit einen neuen molekularen Lernprozess nachgewiesen. Dieser operante, Proteinkinase C-abhängige Lernmechanismus könnte so genanntem Gewohnheitslernen zugrunde liegt, dass auch beim Suchtverhalten eine Rolle spielt. Sollte das so sein, ließe sich die Entstehung einer Sucht möglicherweise dadurch verhindern, dass die Produktion der Proteinkinase C bei diesen Menschen durch entsprechende Medikation gehemmt wird. Ob die molekularen Lernmechanismen, die in den Fliegen gefunden wurden, auch auf Säugetiere und möglicherweise sogar den Menschen übertragbar sind, lässt sich ohne entsprechende Versuche in Säugetieren noch nicht sagen.

**Originalpublikation:** Brembs, B. and Plendl, W. (2008) Double Dissociation of PKC and AC Manipulations on Operant and Classical Learning in *Drosophila*. *Current Biology* 18(15), 1168-1171. DOI:10.1016/j.cub.2008.07.041

### Pflanzliche Grundlagenforschung kann Krebsforschern helfen

Für alle Lebewesen ist der regelte Abbau von Proteinen in ihren Zellen ebenso überlebenswichtig wie deren Herstellung. Ein fehlerhafter Proteinabbau kann zu Fehlfunktionen oder zum Absterben der Zelle führen. Der zentrale Steuerungsapparat für die Kontrolle dieser Abbauprozesse ist in allen Organismen sehr ähnlich: Ein als COP9-Signalosom bezeichneter Proteinkomplex steuert die Aktivität sogenannter E3-Ligasen, deren Aufgabe es

ist, Proteine so zu kennzeichnen, dass sie dem gezielten Abbau über einen weiteren Proteinkomplex zugeführt werden können. Eine verringerte Anzahl von Signalosomen in einer Zelle führt zu massiven Störungen in der E3-Ligasefunktion, und als Konsequenz zu einem Anstieg an krankhaften Fehlfunktionen, die in den betroffenen Zellen zur unkontrollierten Zellteilung (Tumore) oder zum Zelltod führen können. Das COP9-Signalosom ist für viele Prozesse in einer Zelle verantwortlich, indem es eine große Anzahl von E3-Ligasen und damit den Abbau einer Vielzahl regulatorischer Proteine steuert. Nun gelang es, aus der Vielzahl dieser Regelkreise Hinweise auf die Fehlfunktion eines die Zellteilung kontrollierenden Mechanismus zu erhalten. Die Zellteilung stellt einen essentiellen Prozess im Wachstum eines Organismus dar. Dabei ist es wichtig, die DNA der Mutterzelle vollständig und unverändert an die beiden Tochterzellen weiterzugeben. Eine fehlerhafte Weitergabe führt fast zwangsläufig zu Krankheit oder Tod. Zellen haben daher ausgeklügelte Mechanismen entwickelt, um die Entstehung solcher Fehler zu minimieren und dennoch auftretende Fehler wieder zu reparieren. Den Wissenschaftlern gelang es nun, an Pflanzenzellen mit geschädigtem Signalosom aufzuzeigen, dass diese zwar ihre DNA verdoppelt hatten, aber den eigentlichen Teilungsprozess abgebrochen hatten, da ihre DNA geschädigt war. Da dadurch jegliches Wachstum verhindert wird, verharrt die Zelle in einem unvollständigen Teilungszustand. Die Forscher vermuten nun, dass die speziell für die Reparatur der DNA-Schäden verantwortlichen E3-Ligasen nicht mehr korrekt arbeiten, wenn das Signalosom als zentrale Steuerungseinheit beschädigt ist oder fehlt. Damit wäre eine Verbindung zwischen einem defekten Signalosom und einer überlebenswichtigen Zellfunktion gefunden. Dieser überlebenswichtige Reparaturmechanismus ist aber keineswegs auf Pflanzenzellen beschränkt, denn auch tierische und menschliche Körperzellen sind darauf angewiesen, dass die DNA-Verdoppelung und die Zellteilung fehlerfrei funktionieren. Andernfalls entstehen Fehlfunktionen, die in vielen Fällen die Ursache für Krebs sind. So könnte das Pflanzenmodell Krebsforschern in Zukunft als wichtiges Untersuchungsobjekt helfen.

**Originalpublikation:** Dohmann, E. M. N. *et al.* (2008) *The Arabidopsis COP9 signalosome is essential for G2 phase progression and genomic stability.* *Development* 135, 2013-2022. DOI: 10.1242/dev.02074

### Spinnennetz statt Eichenast – Bakterielle Evolution

Der Evolutionstheorie nach sind alle Lebewesen über eine Abfolge von Verzweigungen, wie die Äste einer Eiche, miteinander verwandt. Biologen der Universität Düsseldorf zeigten nun, dass für die Bakterien diese Baum-Metapher der Darwinschen Evolutionstheorie nicht zutrifft. Den Wissenschaftlern ist es gelungen, ein Netzwerk vom Genaustausch unter Prokaryoten bildlich darzustellen. Das Ergebnis sieht aus wie ein trichterförmiges Spinnennetz, nicht wie ein Baum. Bei den Prokaryoten hat man lange angenommen, dass auch hier die Baum-Metapher zutreffen würde. Aber seit Jahren merken Genomforscher weltweit, dass jedes Gen in einem Bakteriengenom einen anderen Baum abzubilden scheint. Fügt man alle dieser unterschiedlichen Bäume in einem Gesamtbild zusammen, so entsteht das Netzwerk. Im Unterschied zur vertikalen Gen-Vererbung von der Eltern-Generation zu Nachkommen im Darwinschen Sinne, ist bei Bakterien ein

sogenannter horizontaler Gentransfer möglich; Gene können bei Bakterien weit über die Artgrenze hinaus in einem Schritt vererbt werden. Dabei spielt der Verwandtschaftsgrad von Gen-Donor und Empfänger keine so große Rolle. Seit langem wissen Genforscher, dass Bakterien viele genetische "Tricks" auf Lager haben, wie sie fremde Gene aufnehmen und nutzen können. Wie sich das auf das Gesamtbild der Evolution auswirkte, war bisher nicht klar umrissen. Um die Darstellung horizontalen und vertikalen Gentransfers zu vereinen entwickelten die Biologen ein Computerprogramm mit dessen Hilfe sich, nicht wie bisher üblich, nur Stammbäume, sondern ganze Netzwerke von Genomen bildlich darstellen lassen. Sie untersuchten 539.723 Gene aus den Genomen von 181 Arten. Das Ergebnis: Ein Bild der Evolution, das zeigt, wie diese 181 Arten in einem Netzwerk von Genen über vertikale und horizontale Vererbungsvorgänge miteinander verknüpft sind. Bisher dient diese Darstellung der Grundlagenforschung. Langfristig ist jedoch eine Anwendung vor allem in der Medizin denkbar. Ein Beispiel wäre die Erforschung von Krankheitserregern, die Resistenzgene gegenüber Antibiotika mittels horizontalen Gentransfers austauschen.

**Originalpublikation:** Dagan, T. *et al.* (2008): *Modular networks and cumulative impact of lateral transfer in prokaryote genome evolution.* *PNAS* Vol.105, Nr. 29, 10039-10044. DOI: 10.1073/pnas.0800679105

### Von der Einzelzelle zum Organismus

Der erste Schritt zu einem vielzelligen Organismus ist die Teilung der Zygote, die aus der Verschmelzung von weiblicher und männlicher Keimzelle entsteht. Nach der Teilung entsteht bei den höheren Pflanzen aus der oberen Tochterzelle der Embryo, während sich aus ihrer Schwesterzelle der Suspensor bildet, eine Art "Nabelschnur" des Pflanzenembryos. Warum aber entwickeln sich beide Zellen überhaupt unterschiedlich? Ein Team von Entwicklungsbiologen zeigte nun, dass in der Modellpflanze Arabidopsis jede der zwei Tochterzellen jeweils eins von zwei verwandten Homöoboxgenen abliest, durch das ihre Entwicklung gesteuert wird. Die Gene wurden nach dem mit ihnen verwandten Stammzellregulator WUSCHEL als WOX (WUSCHEL Homöobox) Gene benannt. WOX-Gene kodieren eine Gruppe von Transkriptionsfaktoren, die eine ähnliche Domäne zum Binden an DNA besitzen. In dem Kreuzblütler Arabidopsis werden die WOX-Gene für das Schicksal beider Tochterzellen zunächst in der Zygote zusammen und erst nach der Zellteilung getrennt abgelesen. Trotzdem bleiben beide Faktoren in Kontakt: Fällt der Faktor in der unteren Zelle aus, wird auch der Faktor in der oberen Zelle nicht länger hergestellt. Die Wissenschaftler gehen davon aus, dass durch diese Kommunikation die Entwicklung beider Zellen aufeinander abgestimmt wird. Während der Embryoentwicklung kommen weitere WOX Faktoren hinzu, so dass jeder Bereich im Bauplan des Embryos einen typischen "WOX-Mix" besitzt. Diese Kaskade von WOX-Funktionen deckt überraschende Ähnlichkeiten zwischen der Embryonalentwicklung bei Pflanzen und Tieren auf, obwohl sich deren Evolutionswege bereits auf der Stufe von Einzellern getrennt haben. Bei der Fruchtfliege und Säugetieren werden frühe Entscheidungen der Zelldifferenzierung ebenfalls durch spezielle Gruppen von Homöobox-Genen gesteuert. Eine interessante neue Entdeckung in Arabidopsis ist, dass die WOX-Gene, welche die ersten Differenzierungsschritte im Embryo

regulieren enge Verwandte jener Gene sind, die die Stammzellen in den apikalen Meristemen steuern. Damit ist eine Brücke geschlagen zu der in der Mitte des letzten Jahrhunderts vorherrschenden Idee, dass Stammzellen eigentlich "übrig gebliebene" undifferenzierte Embryozellen sind. Vorgänge, die die Embryoentwicklung regulieren, sind nicht nur für die Entwicklungsbiologen äußerst spannend, sondern auch für die angewandte Forschung. Für einige der durch Freiburger Forscher entdeckten WOX-Gene konnte bereits gezeigt werden, dass sie die Bildung eines Embryos auch aus normalen Pflanzenzellen bewirken können. Damit ist eine neue Möglichkeit geschaffen, wirtschaftlich wichtige Pflanzen zu vermehren, unter Umgehung eines der zentralen Probleme der Pflanzenzüchtung, dem Verlust vorteilhafter Eigenschaften durch genetische Vermischung bei der sexuellen Fortpflanzung.

**Originalpublikation:** Breuninger, H. *et al.* (2008) Differential expression of WOX genes mediates apical-basal axis formation in the Arabidopsis embryo. *Developmental Cell* 14(6), 867-876. DOI: 10.1016/j.devcel.2008.03.008

### Spontanmutationen erhöhen Schizophrenie-Risiko

Schizophrenie ist eine der schwerwiegendsten psychischen Erkrankungen mit Symptomen wie Wahnideen und einer Verflachung des Gefühlslebens. Schon lange nimmt man an, dass Schizophrenie unter anderem genetisch bedingt ist. Allein durch Vererbung lassen sich die Krankheitsfälle aber nicht erklären. Da die Betroffenen oft keine Kinder bekommen, müsste das Leiden immer seltener werden. Das ist jedoch nicht der Fall. Weltweit liegt das Erkrankungsrisiko seit Jahrzehnten unverändert bei 1 Prozent. Eine Erklärung sind spontane Veränderungen des Erbguts. Sind davon Gene betroffen, die mit der Hirnfunktion zu tun haben, kann eine Schizophrenie möglicherweise quasi aus dem Nichts neu entstehen. Normalerweise sind derartige Mutationen aber sehr selten. Es gibt jedoch auch Erbgutregionen, die besonders anfällig für Mutationen sind. Wissenschaftler konnten jetzt drei Regionen im Erbgut identifizieren, die vergleichsweise häufig spontan mutieren. Träger dieser neuen Mutationen haben dann ein bis zu 15fach erhöhtes Risiko, an Schizophrenie zu erkranken. Die Wissenschaftler verglichen das Erbgut gesunder Jugendlicher mit dem ihrer Eltern. So wollten sie spontane genetische Veränderungen identifizieren. Sie fanden dabei 66 Mutationen, die bei den Jugendlichen neu aufgetreten waren. Dann überprüften sie bei fast 5.000 Schizophrenie-Patienten, ob bei ihnen vielleicht eine oder mehrere dieser Mutationen auffällig oft vorkommen. Mit Erfolg: Gleich drei der 66 Mutationen tauchen bei den Patienten viel häufiger auf als bei Gesunden. Dabei handelt es sich jeweils um so genannte Deletionen. Bei den Betroffenen fehlen ganze Erbgutregionen mit mehreren Genen. Bei den gefundenen Deletionen ist das Risiko deutlich erhöht, an einer Schizophrenie zu erkranken. Die betroffenen Regionen scheinen also Gene zu enthalten, die etwas mit der Hirnfunktion zu tun haben. Diese wollen die Forscher nun genauer unter die Lupe nehmen. Davon erhoffen sie sich neue Erkenntnisse zur Krankheitsentstehung. Langfristig könnte das auch zur Entwicklung neuer Medikamente führen.

**Originalpublikation:** Steffansson, H. *et al.* (2008) Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*, Online Publikation 30.07.2008. DOI:10.1038/nature07229

**Originalpublikation:** O'Donovan, M. C. *et al.* (2008) Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nature Genetics*, Online Publikation 30.07.2008. DOI:10.1038/ng.201

### Ein Molekül hält Angst in Schach

Fasst ein Kind auf eine heiße Herdplatte, wird es sehr wahrscheinlich das erste und letzte Mal gewesen sein. Der Grund für dieses schnelle Lernen liegt im Mandelkern. Dies ist ein kleiner Bereich im Gehirn, der Erlebnisse mit Emotionen verknüpft. Im Mandelkern werden die Herdplatte, der erlebte Schmerz und eine leichte Furcht miteinander verbunden - ein erneutes Anfasen wird in Zukunft vermieden. Diese Verknüpfung schützt den Körper häufig vor Schaden, eine falsche oder unverhältnismäßige Verknüpfung kann jedoch zu großen Problemen führen. Ein Beispiel sind Phobien, bei denen relativ harmlose Gegenstände oder Situationen mit Angst verbunden werden. Wie diese Verknüpfungen gebildet werden und wie dies reguliert konnte jetzt aufgeklärt werden. Erinnerungen und auch Angst-Erlebnis-Verknüpfungen entstehen, wenn Nervenzellen neue Kontakte zu ihren Nachbarzellen aufbauen oder bestehende Kontakte verstärken. Für die Signalübertragung an solchen Kontaktstellen sind sogenannte Eph-Rezeptoren wichtig, die auf der Oberfläche der Nervenzellen sitzen und eine Art Antennenfunktion ausüben. Bindet eine Nachbarzelle mit den entsprechenden Bindungspartnern an diese Rezeptoren, wird die Signalübertragung verstärkt. Je weniger Eph-Rezeptoren eine Zelle auf ihrer Oberfläche hat, desto schwächer wird die Kommunikation mit anderen Nervenzellen - die Verknüpfung von Emotionen und Erlebnissen im Mandelkern wird zunehmend schwerer. Wissenschaftler der Max-Planck-Institute für Neurobiologie und Psychiatrie und des Klinikums Großhadern (LMU) haben nun ein Molekül erforscht, das die Menge der Eph-Rezeptoren auf der Oberfläche von Nervenzellen kontrolliert. Rin1, so der Name des Moleküls, sorgt dafür, dass Eph-Rezeptoren vermehrt von der Zelloberfläche in die Zelle hinein transportiert werden. Fehlt Rin1 in den Nervenzellen des Mandelkerns einer Maus, bleibt die Menge an Eph-Rezeptoren hoch. Das Resultat ist eine verstärkte Signalübertragung zwischen den Nervenzellen - die molekulare Grundlage für eine erhöhte Angstreaktion. Fehlt hingegen der Eph-Rezeptor, wird die Kommunikation zwischen den Nervenzellen nicht verstärkt und eine Verknüpfung von Emotion und Erlebtem wird vermutlich schwer. Rin1 ist das erste bekannte Molekül, das die Verfügbarkeit von Eph-Rezeptoren im erwachsenen Gehirn begrenzt. Die Regulierung der Eph-Rezeptoren durch Rin1 könnte es in Zukunft erlauben, mangelnde Signalübertragung zwischen Nervenzellen zu verbessern oder schädliche Verbindungen zu eliminieren. Das wären gute Aussichten, denn Eph-Rezeptoren spielen auch bei anderen Prozessen eine wichtige Rolle, zum Beispiel bei der Entwicklung oder Regeneration des Nervensystems.

**Originalpublikation:** Deininger, K. *et al.* (2008): The Rab5 guanylate exchange factor Rin1 regulates endocytosis of the EphA4 receptor in mature excitatory neurons. *PNAS*, 4. August 2008.

# Stellenmarkt



Die **KWS SAAT AG** ist eines der traditionsreichsten und innovativsten Pflanzenzüchtungsunternehmen der Welt. Seit über 150 Jahren entwickeln, züchten und vertreiben wir leistungsstarke Agrarsorten für die moderne Landwirtschaft. Dabei konzentrieren wir uns bewusst auf die Produkte Zuckerrüben-, Mais- und Getreidesaatgut sowie Ölsaaten. Unsere Kernmärkte liegen in der gemäßigten Klimazone mit Schwerpunkten in Europa und Nordamerika.

Wir suchen zum nächstmöglichen Termin in Vollzeitform

## 2 Wissenschaftliche Mitarbeiter (w/m)

zur Verstärkung unseres Züchterteams,  
Bereich Zuckerrübenzüchtung

### Ihr Aufgabengebiet:

- Leitung von Züchtungsprojekten im Rahmen des weltweiten Züchtungsprogramms
- Entwicklung von Sortenkomponenten
- Auswertung und Pflege von Daten und deren Aufbereitung für die züchterische Selektion
- Optimierung von Zuchtprogrammen unter Berücksichtigung neuer Technologien (Genomics, molekulare Marker)
- Zusammenarbeit mit dem internationalen Sales- und Marketing-Team

### Ihr Profil:

- Abgeschlossenes naturwissenschaftliches Hochschulstudium
- Diplom-, Masterabschluss oder Promotion vorzugsweise mit dem Schwerpunkt Pflanzenzüchtung
- Vertiefte Kenntnisse in Genetik und im Einsatz molekularer Marker
- Erfahrungen in der Erstellung und Pflege von Datenbanken (MS Access o.ä.)
- Erfahrungen in statistischen Verfahrensweisen
- Selbstständige, teamorientierte Arbeitsweise und die Fähigkeit zum konzeptionellen Denken

Haben wir Ihr Interesse geweckt? Dann schicken Sie bitte Ihre Bewerbung an unsere Personalberatung J&P Recruiting GmbH. Wir freuen uns auf Sie!

### J&P GmbH

Koeniginstrasse 11 a Rgb.  
D-80539 München  
Phone + 49 (0) 89 - 21 21 84 - 0  
Fax + 49 (0) 89 - 21 21 84 - 50  
E-Mail: [bewerbung@justhuman.de](mailto:bewerbung@justhuman.de)  
[www.justhuman.de](http://www.justhuman.de)



Die **KWS SAAT AG** ist eines der traditionsreichsten und innovativsten Pflanzenzüchtungsunternehmen der Welt. Seit über 150 Jahren entwickeln, züchten und vertreiben wir leistungsstarke Agrarsorten für die moderne Landwirtschaft. Dabei konzentrieren wir uns bewusst auf die Produkte Zuckerrüben-, Mais- und Getreidesaatgut sowie Ölsaaten. Unsere Kernmärkte liegen in der gemäßigten Klimazone mit Schwerpunkten in Europa und Nordamerika.

Wir suchen zum nächstmöglichen Termin in Vollzeitform einen

## Wissenschaftlichen Mitarbeiter (w/m)

für unser Institut für Pflanzenzüchtung,  
Bereich Zuckerrübenzüchtung

### Ihr Aufgabengebiet:

- Durchführung von Projekten zur Anwendung molekularer Marker in der Zuckerrübenzüchtung und der Qualitätskontrolle
- Planung der Projekte mit Auftraggebern und Dienstleistern
- Auswertung und Pflege dabei anfallender Daten und deren Aufbereitung für die züchterische Praxis
- Weitere Optimierung des Einsatzes molekularer Marker
- Etablierung neuer Markersysteme und Fragestellungen in der Markeranwendung bei der Zuckerrübe

### Ihr Profil:

- Abgeschlossenes naturwissenschaftliches Studium
- Sichere PC-Anwenderkenntnisse in MS Office
- Erfahrungen im Umgang mit Datenbanken (MS Access o.ä.)
- Kenntnisse in der Genetik und im Einsatz molekularer Marker
- Kenntnisse in der Pflanzenzüchtung wünschenswert
- Erfahrungen in statistischen Verfahren wünschenswert
- Selbstständige, teamorientierte Arbeitsweise und die Fähigkeit zum konzeptionellen Denken
- Aufgeschlossenheit gegenüber Neuentwicklungen

Haben wir Ihr Interesse geweckt? Dann schicken Sie bitte Ihre Bewerbung an unsere Personalberatung J&P Recruiting GmbH. Wir freuen uns auf Sie!

### J&P GmbH

Koeniginstrasse 11 a Rgb.  
D-80539 München  
Phone + 49 (0) 89 - 21 21 84 - 0  
Fax + 49 (0) 89 - 21 21 84 - 50  
E-Mail: [bewerbung@justhuman.de](mailto:bewerbung@justhuman.de)  
[www.justhuman.de](http://www.justhuman.de)





The **Institute of Clinical Molecular Biology at the University Hospital Schleswig-Holstein** in Kiel offers the following position:

### PhD student (molecular biologist/geneticist)

#### Job description:

The Institute for Clinical Molecular Biology, University of Kiel, invites application for a 3-year position in molecular biology within the research group of "Genetics of Granulomatous Inflammatory Diseases". Our Institute focuses predominantly on gene identification in complex diseases using high throughput technologies. The candidates will work with state-of-the-art genome wide SNP and next generation sequencing data. We offer an excellent multidisciplinary team-oriented research environment including extensive collaboration with leading national and international research institutions.

We are seeking for strongly motivated and highly qualified candidates having profound knowledge and skills in population genetics or related fields. Experience in molecular biology methods, a computer programming knowledge and use of statistical analysis software is desirable. A good knowledge of English is mandatory.

Pay level: E13/BAT IIa/2, dependent on personal qualification

#### Details:

Work should commence at the earliest possible date (November/December 2008). The position is initially limited to three years. Further prolongation of contracts depends on scientific progress and project acquisition.

Female candidates and disabled candidates who are equally qualified will receive preference.

#### The group ([www.ikmb.uni-kiel.de](http://www.ikmb.uni-kiel.de)):

The centre concentrates on the positional and functional exploration of disease genes in several inflammatory disorders (e.g. sarcoidosis, Crohn disease), longevity and cardiovascular diseases in humans.

References: e.g. Nat Genet 2004, 36:476; Nat Genet 2005, 37:357; PNAS 2005, 102:7906; PNAS 2006, 103:3280; J Immunol 2007, 178:8203, Nat Genet 2007, 40:713, Nat Genet 2008, 40:1103.

#### Contact:

Prof. S. Schreiber and Prof. S. Hofmann, Institute of Clinical Molecular Biology at the University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel: phone +49-431-597-2350, email: [secretary@mucosa.de](mailto:secretary@mucosa.de)

Please send your application documents to:

**Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,**  
z.Hd. Frau Frauke Schwampe, K 120.20,  
Brunswiker Straße 10, 24105 Kiel



The **Institute of Clinical Molecular Biology at the University Hospital Schleswig-Holstein** in Kiel offers the following position:

### 2 Bioinformaticians or Information Scientists

#### Job description:

The Institute for Clinical Molecular Biology, University of Kiel, invites application for two postdoctoral positions in bioinformatics or informatics (PhD in a relevant discipline or equivalent experience). The primary focus of our Institute is on gene identification in complex diseases using high throughput technologies. The candidates will work with state-of-the-art next generation sequencing data and will apply/develop bioinformatical analysis algorithms for genetic variation discovery (including SNPs, CNV and structural variation) and transcriptome profiling for different diseases. We offer an excellent multidisciplinary team-oriented research environment including extensive collaboration with leading national and international research institutions.

We are seeking for strongly motivated and highly qualified candidates having profound analytical, programming and theoretical skills. Experience in bioinformatics/biological information processing, molecular biology and C++/JAVA/Pearl/Python programming under LINUX would be advantageous. A good knowledge of English is mandatory.

Pay level: E13/BAT IIa, dependent on personal qualification

#### Details:

Work should commence at the earliest possible date (November/December 2008). The first position is initially limited to three years and the second position is a two year post partly funded by Applied Biosystems Inc. Further prolongation of contracts depends on scientific progress and project acquisition.

Female candidates and disabled candidates who are equally qualified will receive preference.

#### The group ([www.ikmb.uni-kiel.de](http://www.ikmb.uni-kiel.de)):

The centre concentrates on the positional and functional exploration of disease genes in several inflammatory disorders (e.g. Crohn's disease), longevity and cardiovascular diseases in humans. English is the main language in the group.

References: e.g. Gastroenterology 2003, 124:1001; Nat Genet 2004, 36: 476; Nat Genet 2005, 37: 357; PNAS 2005, 102: 7906; PNAS 2006, 103:3280; J Immunol 2007, 178:8203, Nat Genet 2007, 40:713

#### Contact:

Prof. Stefan Schreiber and Dr. Andreas Rütger, Institute of Clinical Molecular Biology at the University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel: phone +49-431-597-2350, email: [secretary@mucosa.de](mailto:secretary@mucosa.de)

Please send your application documents to:

**Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,**  
z.Hd. Frau Frauke Schwampe, K 120.20,  
Brunswiker Straße 10, 24105 Kiel

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



The **Institute of Clinical Molecular Biology at the University Hospital Schleswig-Holstein** in Kiel offers the following position:

### Postdoctoral fellow (molecular biologist/geneticist)

#### Job description:

This project embarks on a systematic approach to understand the genetic and genomic etiology of human chronic inflammatory diseases of epithelial barrier organs (e.g. asthma, Crohn disease, psoriasis). Genome-wide association studies have identified multiple loci that are associated with increased disease risks. Modern techniques allow the identification of the complete spectrum of genetic variants in the diseases and build the basis for a functional translation into disease pathophysiology.

The successful candidate will involve himself/herself in the genetic and genomic exploration of disease loci. A special focus will be the investigation of genes of the IL6/gp130 pathway, that were identified in previous screens. He/She should drive the project leading to the exploration of complete sequence variability and bioinformatical prediction of functional consequences by application of state-of-the-art technologies including next generation sequencing (established gs-Flx/Solid sequencing platform at the Institute).

Previous experience and skills in population genetics, bioinformatics (database handling, sequence annotation) is an advantage.

Pay level: E13/BAT IIa, dependent on personal qualification

#### Details:

Work should commence at the earliest possible date (November/December 2008). The contract will run for 2 years. Further prolongation of contract depends on scientific progress and project acquisition.

Female candidates and disabled candidates who are equally qualified will receive preference.

#### The group ([www.ikmb.uni-kiel.de](http://www.ikmb.uni-kiel.de)):

The centre concentrates on the positional and functional exploration of disease genes in several inflammatory disorders (e.g. Crohn's disease), longevity and cardiovascular diseases in humans. English is the main language in the group.

References: e.g. Gastroenterology 2003, 124:1001; Nat Genet 2004, 36: 476; Nat Genet 2005, 37: 357; PNAS 2005, 102: 7906; PNAS 2006, 103:3280; J Immunol 2007, 178:8203, Nat Genet 2007, 40:713

#### Contact:

Prof. S. Schreiber and Prof. S. Hofmann, Institute of Clinical Molecular Biology at the University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel; phone +49-431-597-2350, email: [secretary@mucosa.de](mailto:secretary@mucosa.de)

Please send your application documents to:

**Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,**  
z.Hd. Frau Frauke Schwampe, K 120.20,  
Brunswiker Straße 10, 24105 Kiel



**QIAGEN** ist eines der erfolgreichsten Biotechnologie-Unternehmen, dessen Produkte weltweit Standards in Forschung und Industrie setzen. Als führender Anbieter auf dem Gebiet biologischer Proben- und Testtechnologien für den Life Science Markt, diagnostische Labore und Märkte der Angewandten Testverfahren (Forensik, Veterinärmedizin, Biodefense und industrielle Anwendungen) erzielen wir kontinuierlich beeindruckende Steigerungen der Jahresergebnisse.

Aktuell suchen wir für unseren Forschungsbereich Sequencing & Analysis in Hilden, zunächst befristet für 2 Jahre, einen

### Application Specialist (m/w)

#### Ihr Aufgabenbereich:

- Mitarbeit in einem Team an der Genomsequenzierung innerhalb öffentlich geförderter Projekte sowie an der DNA-Sequenzierung im Kundenauftrag
- Arbeiten mit den neuesten molekularbiologischen Methoden und den modernsten Sequenzierverfahren
- Mitarbeit an der Entwicklung von Nukleinsäurepräparationsmethoden

#### Unsere Anforderungen:

- abgeschlossenes Studium der Biologie, Biochemie oder Biotechnologie mit Abschluss Master of Science, Diplom oder Diplom-Ingenieur
- Fundierte Kenntnisse auf dem Gebiet der molekularbiologischen Forschung; idealerweise erste Kenntnisse mit Sequenzier-techniken und der Präparation von Nukleinsäuren

Wenn Sie dieses anspruchsvolle, interdisziplinäre Aufgabengebiet reizt, erwartet Sie bei QIAGEN ein hoch motiviertes Team, das sich auf Ihre Unterstützung freut!

Bitte senden Sie uns Ihre vollständige Bewerbung unter Angabe der Referenz TK-JL-ApS 09 an unten stehende Adresse oder an [hr-de@qiagen.com](mailto:hr-de@qiagen.com).

#### QIAGEN GmbH

Human Resources · QIAGEN Strasse 1 · 40724 Hilden · Germany

Abonnieren Sie  
den GENOMXPRESS  
So kommt das Magazin  
stets kostenlos direkt  
zu Ihnen ins Haus.  
Wie es geht finden Sie auf  
[www.genomxpress.de](http://www.genomxpress.de)



### The Max Planck Institute for Plant Breeding Research (MPIZ)

in Cologne (<http://www.mpizkoeln.mpg.de/>) is one of the world's premier sites committed to basic research and training in plant science. The institute has four science departments, three independent research groups, and specialist support, totaling about 400 staff including externally funded positions.

The newly established independent research group Quantitative Crop Genetics at MPIZ is looking for a

### Postdoctoral Research Fellow

The successful applicant is expected to develop and use a platform for high resolution dissection of quantitative traits in barley. Furthermore, the postdoctoral fellow is encouraged to participate in other research projects of the Quantitative Crop Genetics group.

Applicants should have a Ph.D. in agronomy or biology, or equivalent experience. Basic knowledge of quantitative genetics is required. Practical experiences in organizing and conducting field experiments, crossing autogamous cereal species, and application of molecular marker techniques are an advantage but not essential.

The position is available as early as November 1, 2008 for a period of two years. The monthly allowance is based on the fellowship guidelines of the Max Planck Society.

The Max Planck Society is an equal opportunity employer. Women and members of minority groups are strongly encouraged to apply. Please send your detailed application by October 10, 2008 to

Benjamin Stich

#### Max Planck Institute for Plant Breeding Research

Carl von Linné Weg, 10, 50829 Köln, Germany  
or to [stich@mpizkoeln.mpg.de](mailto:stich@mpizkoeln.mpg.de).

## Helmholtz Zentrum münchen

Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt  
Institut für Epidemiologie



Am Institut für Epidemiologie des Helmholtz Zentrums München bzw. am Lehrstuhl für Epidemiologie, IBE, Ludwig Maximilians Universität werden folgende Mitarbeiter gesucht:

### Dokumentar

im Bereich epidemiologischer Anwendungen

### Postdocs und Doktoranden

#### Epidemiologen

in den Bereichen bevölkerungsbezogene Epidemiologie, Umweltepidemiologie, Strahlenepidemiologie und Biobanken

#### Molekularbiologen

in den Bereichen Biobanken und Molekulare Epidemiologie

#### Statistiker

im Bereich Genetische Epidemiologie

#### Medizininformatiker

im Bereich Genetische Epidemiologie

Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen bitte elektronisch senden an [wichmann@helmholtz-muenchen.de](mailto:wichmann@helmholtz-muenchen.de) oder postalisch an:

#### HMGU Institut für Epidemiologie

Sekretariat Prof. Wichmann · Tel. 089-3187-4067  
Ingolstädter Landstr.1 · 85764 Neuherberg

### Postdoctoral position

We are offering a Postdoctoral position at **German Cancer Research Center (DKFZ)**, Heidelberg, in the NGFNplus 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 a related field and should have some understanding of genetics and biology.

For general information on the department see [www.dkfz.de/de/molgen\\_epidemiologie/index.html](http://www.dkfz.de/de/molgen_epidemiologie/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  
E-Mail: [personalabteilung@dkfz.de](mailto:personalabteilung@dkfz.de)



Nationales  
Genomforschungsnetz



The division of Molecular Genome Analysis at the **German Cancer Research Center** in Heidelberg performs interdisciplinary research on the development of state of the art high throughput genomics methodologies, applications in biomedical and cancer related molecular biology, and the development and application of methods for biostatistical data analysis.

**Postdoc** (Ref-No. 169/2008)  
Research Scientist in Bioinformatics/  
Biostatistics and Systems Biology

We are seeking a highly motivated research scientist with knowledge in statistics or computer science and interest in molecular biology applications, who would like to work in an interdisciplinary environment on the development and application of methods and tools for high-throughput genomics data-analysis. A focus will be the development of methods and software for the analysis of protein microarray data and the modeling of biological systems with an application to breast cancer. Programming and statistics knowledge (preferably R or Matlab) are required. The close collaboration with wet-lab biologists is obligatory. The position is initially available until May 2011.

**PhD Student**  
(Ref-No. 170/2008)  
in Bioinformatics/Biostatistics

We are seeking a motivated PhD Student with a background in statistics or computer science and/or molecular biology, who is interested in working in an interdisciplinary environment on the data analysis and development of methods and tools for high-throughput genomics data-analysis. A focus of the thesis should be integration of diverse data types (i.e., protein expression, interaction, gene expression, miRNA expression and targets, and gene methylation) and reconstruction of network models. The project includes the analysis of data from prostate cancer. The close collaboration with wet-lab biologists and some basic knowledge of statistics and programming are required. The position is initially available until May 2011.

For further information please contact  
Dr. Tim Beißbarth, phone 06221 42 4709.

Please send your application until October 8, 2008 to:

**Deutsches Krebsforschungszentrum**  
Personal- und Sozialwesen  
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg

Or apply online: [www.dkfz.de](http://www.dkfz.de)



Zur Verstärkung unseres Teams für Hochdurchsatzsequenzierung in den Genomics und Proteomics Core Facility des **DKFZ** suchen wir zum nächstmöglichen Zeitpunkt:

**Gruppenleiter  
Hochdurchsatzsequenzierung (m/w)**

zur Leitung der Gruppe **Technologieentwicklung**  
Beratung und Unterstützung der wiss. Abteilungen des DKFZ

**Ihr Profil**

Abgeschlossenes naturwissenschaftliches Studium (mit Promotion) ein hohes Maß an Selbstständigkeit, Eigenverantwortung und Engagement, Erfahrung in verschiedenen Sequenziertechnologien Teamleitung, gute Kommunikationsfähigkeit und Projektarbeit

**Informatiker in der  
Hochdurchsatzsequenzierung (m/w)**

Zur Unterstützung der **Auswertung von HT Sequenzierdaten**  
Grafische und statistische Präsentation Mitarbeit an internationalen Forschungsprojekten

**Ihr Profil**

Abgeschlossenes Hochschulstudium (bevorzugt Informatik/Mathematik), Interdisziplinäres Arbeiten in der Sequenziergruppe, Enge Interaktion in der Informatik

**Wir bieten**

Mitarbeit in einem motivierten und engagierten Team, Interdisziplinäres Arbeiten mit Wissenschaftlern aller Fachrichtungen, Mitarbeit an den verschiedensten Aspekten der Genomik in der Krebsforschung, Bezahlung nach TV-L, Alle Sozialleistungen eines öffentlichen Arbeitgebers, Sehr gute Fort- und Weiterbildungsmöglichkeiten, Flexible Arbeitszeiten

Beide Stellen sind zunächst befristet zu besetzen.  
Weitere Informationen unter [www.dkfz.de/gpcf](http://www.dkfz.de/gpcf)

Chancengleichheit ist Bestandteil unserer Personalpolitik.  
Bewerbungen von Schwerbehinderten sind uns willkommen.  
Senden Sie Ihre Bewerbungsunterlagen an:

**Deutsches Krebsforschungszentrum  
Genomics & Proteomics CF**  
Fr. Monika Kulka  
Im Neuenheimer Feld 515, 69120 Heidelberg

**Medizinische Mikrobiologie Molekulare Infektionsbiologie  
am Max von Pettenkofer-Institut, Lehrstuhl Bakteriologie,  
LMU München**



Gesucht: **Mediziner/in**

mit wissenschaftlichem Interesse und Erfahrungen auf dem Gebiet der molekularen Infektionsbiologie, Zellbiologie, Immunologie oder Molekularbiologie.

**Angebot:** Wissenschaftlicher Mitarbeiter-Stelle für Forschung, Lehre, Facharzt Ausbildung und Habilitation. Näheres unter: [www.mvp.uni-muenchen.de](http://www.mvp.uni-muenchen.de)

Interessierte werden gebeten, ihre Bewerbungsunterlagen zu schicken an:  
Prof. Dr. J. Heesemann

**Max von Pettenkofer-Institut, Lehrstuhl Bakteriologie, LMU München**  
Pettenkoferstr. 9 a, 80336 München, [heesemann@mvp.uni-muenchen.de](mailto:heesemann@mvp.uni-muenchen.de)

**University of Glasgow – FBLS – Plant Science Group**

## PhD Studentship

**Epigenetic memory and abiotic stress tolerance in plants** Supervisor: Dr. Anna Amtmann

**The hypothesis** will be tested that stress treatment (salt, drought, cold) of *Arabidopsis thaliana* plants causes epigenetic modifications that lead to improved stress tolerance. In other words, we will investigate whether chromatin structure provides a molecular basis for memory and learning in plants. The objectives of the project are to identify transcriptional profiles after stress pre-treatments, to discover stress-induced epigenetic modifications, and to characterise the role of epigenetically targeted genes in stress adaptation.

**The project** will provide the opportunity for high-quality doctoral training in a new and vibrant research field thus equipping the student with excellent future career opportunities. In particular the student will be trained in cutting-edge functional genomics technologies including gene expression profiling with microarrays, large-scale immuno-precipitation of epigenetically modified DNA fragments (MeDIP and CHIP techniques) and RNAi silencing. You will be supervised by a team of leading scientists in the areas of plant stress tolerance (Dr. Amtmann), plant epigenetics (Dr. Colot, ENS, Paris) and evolutionary genetics (Dr. Mable, FBLS, Glasgow).

**Candidates** will be considered that are highly motivated, have an excellent degree in molecular biological sciences, a proven record of experimental experience (e.g. Honours project and summer projects) and a deep understanding of plant genetics. Practical experience with plant growth and stress physiology would be preferable. Candidates must be from the **European Union** and have at least an Upper Second Class Honours degree or equivalent in a relevant subject.

**Intended start date** will be 1 January 2009. The studentship will carry a stipend of £13,500 /annum plus university fees for up to three years.

**Applications** must consist of a current CV, contact details of at least two academic referees, evidence of degree performance, and a completed application form from [www.gla.ac.uk/postgraduate/howtoapplyforaresearchdegree/](http://www.gla.ac.uk/postgraduate/howtoapplyforaresearchdegree/). Candidates are encouraged to complete the online application, but also to send their CV and associated documents direct to the Graduate School:

**Graduate School of Biomedical and Life Sciences, Bower Building, University of Glasgow**  
Glasgow G12 8QQ, UK, E-mail: [biograd@gla.ac.uk](mailto:biograd@gla.ac.uk) (please type "Amtmann" in the subject box of E-mails)

**For further information** on the laboratory, department and university see:

<http://www.gla.ac.uk:443/ibls/staff/staff.php?who=PGn~A>

<http://www.biologie.ens.fr/a2e/spip.php?article13>

<http://www.gla.ac.uk/faculties/fbbs/>

<http://www.gla.ac.uk/faculties/fbbs/gbbs/phdstudentships/projectsavailable/>

<http://www.seeglasgow.com/seeglasgow/photo-gallery>

# Impressum

## GENOMXPRESS 3.08

### Ausgabe 3, Band 8 – September 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 4.08 ist der 07.11.2008.

## 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) RiNA 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](http://www.dirkbiermann.net))

**Druck** GS Druck und Medien GmbH, Potsdam

ISSN 1617-562X

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

Dr. Matthias Arlt · GABI Geschäftsstelle

c/o MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie

Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam

[marlt@mpimp-golm.mpg.de](mailto:marlt@mpimp-golm.mpg.de)

# GENOMXPRESSPORTAL

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

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



gefördert durch:

