

Gesunde Sau – Gesunde Ferkel · Mit kleinen RNAs gegen Krebs · Gehirn in Not · Der Zebrafisch *Reggae* · Parkinson: Vom Modell zur Heilung · Kommunikationsprobleme bei Bakterien · Ein zellwandloses Archaeon aus der Urzeit? · Genomsequenz von *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* · Die Erfolgsgeschichte Raps geht weiter · Transgenes Obst – Papayagenom entschlüsselt · Montezumas Rache steckt auch in der Blase · Moos als Produzent von Krebsmedikamenten

## Erbgut eines biologischen Kuriosums: Schnabeltiergenom erstmals sequenziert

Seite 29



Schnabeltier unter Wasser  
Foto: Dave Watts

# Inhalt

- 2 Inhalt
- 3 Editorial

## Forschung

---

- 4 **Ohne gesunde Sau keine gesunden Ferkel**  
FUGATO-plus Nachwuchsgruppe geMMA auf der Suche nach den Ursachen der Gesäugeentzündung beim Schwein
- 6 **Kleine therapeutische RNAs ermöglichen die Wirkung von Krebsmedikamenten**  
Durch Hemmung von Transportern werden Resistenzen überwunden
- 9 **Gehirn in Not durch defekten Energietransport**  
Genetische Veränderungen im Glucose-Transporter führen zu Belastungs-induzierter Bewegungsstörung und zu Blutarmut. Hilfe bringt fettreiche Nahrung.
- 11 **Der Zebrafisch *Reggae***  
Interessante Einblicke in die erbliche Herzrhythmusstörung "Short-QT Syndrom"
- 14 **Parkinson: Vom Modell zur Heilung**
- 16 **Kommunikationsprobleme bei Bakterien**  
Eine aussichtsreiche Strategie zur Hemmung von bakteriellen Biofilmen
- 19 **Überraschende Entdeckung bei der Suche nach neuen Biokatalysatoren: *Ferroplasma acidiphilum*, ein zellwandloses Archaeon aus der Urzeit?**
- 21 **Die Genomsequenz von *Xanthomonas campestris* pv. *campestris***  
Die Genomsequenz von *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* liefert die Grundlagen zur Rekonstruktion des Biosynthesewegs für das Exopolysaccharid Xanthan.
- 25 **Die Erfolgsgeschichte Raps geht weiter**  
GABI-Ye/LowSin: Funktionelle Genomik zur Entwicklung von gelbsamigen, Niedrig-Sinapin-Rapssorten.
- 28 **Transgenes Obst**  
Mit der Papaya wurde erstmals ein komplettes gentechnisch verändertes Genom entschlüsselt
- 29 **Erbgut eines biologischen Kuriosums**  
Schnabeltiergenom erstmals sequenziert

## Portraits

---

- 30 **Wissenschaftlerportrait: Ulrich Dobrindt**  
Montezumas Rache steckt auch in der Blase
- 32 **Firmenportrait: greenovation Biotech GmbH**  
Biopharmazeutika gegen Krebs aus Moos – Medikamente der Zukunft

## Treffen

---

- 34 **Genomes 2008 – Functional Genomics of Microorganisms**
- 36 **Systems Genomics 2008 in Heidelberg**  
Von Genomics zur "Systems Genomics" von Krankheiten
- 37 **Neue Partner im Osten**  
Workshop zur Systembiologie in Moskau
- 39 **Biotechnologie bei Nutztieren – heute und morgen**  
Facettenreiches Programm beim Biotechnologie-Workshop der DGfZ und des FLI
- 40 **Veranstaltungen auf einen Blick**

## Aktuelles

---

- 42 **Nachruf auf Prof. Annemarie Poustka, Ph.D.**
- 44 **Aktuelles vom Human Frontier Science Program**
- 45 **Fotowettbewerb: Bilder der Forschung 2008**  
FOCUS und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. zeichnen herausragende Wissenschaftsfotografien aus.
- 46 **Beirat für den Europäischen Forschungsraum benannt**
- 47 **Neue Methoden in der Systembiologie**  
Ausschreibung des BMBF im Rahmenprogramm „Biotechnologie – Chancen nutzen und gestalten“
- 48 **Deutsches Demenzzentrum in Bonn**  
Forschung soll in neuem Helmholtz-Zentrum gebündelt werden
- 48 **Biosprit mit Zukunft – dank Forschung**  
Das BMBF fördert Forschung für Biomasse-Nutzung mit 50 Mio. €
- 49 **Wissen schaffen für den Erhalt der Artenvielfalt**  
BMBF fördert Forschungen zur Biodiversität in Europa und in Afrika
- 49 **BMBF startet Webseite zur Energieforschung**
- 50 **Patent Award 2008**  
Bewerbungsfrist für den Zukunftspreis der IP Bewertungs AG (IPB)
- 50 **Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für chronische Immundefizienz**  
BMBF fördert Medizinisches Zentrum in Freiburg
- 51 **Aventis stiftet zwei Professuren für chemische Biologie**
- 51 **Gauß-Medaille für Professor Dr. Rudolf Thauer**
- 52 **„GENial einfach!“**  
Neues Unterrichtsmaterial des Nationalen Genomforschungsnetzes auf CD-ROM
- 53 **VIRLIS-Konsortium erhielt die Europäische Wissenschaftsauszeichnung 2007 – Descartes-Preis für transnationale Verbundforschung**

## 54 Wissenschaft kompakt

---

- 56 **Stellenmarkt**
- 62 **Impressum**
- 63 **Glossar**

# Editorial

## Liebe Leserinnen und Leser,

trotz aller modernen Kommunikationswege, sei es via E-Mail, Chat oder Videokonferenz, bilden wissenschaftliche Treffen und Konferenzen immer noch den Eckpfeiler für den Austausch von Ideen und neuen Konzepten sowie für die Ausarbeitung von innovativen Strategien und Forschungsrichtungen.

Solche Treffen finden auf verschiedensten Ebenen statt: von Projekttreffen im kleinen Rahmen mit eng umrissenen Themen bis hin zu internationalen Konferenzen eines ganzen Forschungsfeldes.

Soziale Netzwerke spielen in den globalisierten Wissenschaften und gerade in vielen Großprojekten eine nicht zu unterschätzende Rolle. Obwohl in Kooperationsprojekten die beteiligten Partner oft täglich per E-Mail oder Telefon Ergebnisse austauschen, bietet häufig erst eine gemeinsam besuchte Konferenz den passenden Rahmen, um längerfristige Pläne zu besprechen, Ideen für künftige Projekte zu skizzieren und über den persönlichen Kontakt miteinander die Zusammenarbeit auf eine profunde Basis zu stellen. Neue Begegnungen mit anderen Forschern führen oft zu fruchtbaren Kooperationen, die sich im normalen Tagesgeschäft nicht hätten ergeben können.

Selbst wenn eine Kooperation aus dem einen oder anderen Grund nicht möglich ist, so kann hier durch Diskussionen und Fragen – nach Vorträgen, bei Posterpräsentationen oder in der einen oder anderen Pause – doch gezielt der „Status Quo“ von überlappenden Projekten erfahren und so in der eigenen Arbeit berücksichtigt werden.

Gerade in großen Verbundprojekten, wie sie im GenomXPress repräsentiert sind, ist der Austausch zwischen den beteiligten Forschern essentiell für das Erreichen der gesetzten Ziele. Daher veranstalten alle Verbünde regelmäßige Projekttreffen, Workshops oder Konferenzen, die hier unter der Rubrik Treffen (ab S. 34) angekündigt werden und über deren Verlauf zum Teil auch später berichtet wird.

In dieser Ausgabe informieren wir zum Beispiel über zwei Konferenzen, die in den Bereichen der medizinisch-relevanten Mikroorganismen und der medizinisch orientierten Genomforschung stattgefunden haben. Auf beiden Meetings wurde unter anderem intensiv über die zahlreichen Anwendungen der neu entwickelten und immer effizienter werdenden Hoch-Durchsatz Sequenziermethoden diskutiert. Außerdem finden Sie Berichte über einen Workshop zur Biotechnologie bei Nutztieren und über einen von der Helmholtz-Allianz Systembiologie organisierten russisch-deutschen Workshop in Moskau.

Eine internationale Zusammenarbeit zwischen kanadischen und deutschen Forschern wird in der Vorstellung des GABI-Verbundes *Yel-LowSin* auf S. 25 präsentiert. Ziel des Verbundes ist es, die Qualität der Nebenprodukte, die bei der Rapsölerzeugung anfallen, zu optimieren, um diese dann umfassender als bisher, zum Beispiel auch als Futter- und Lebensmittel, nutzen zu können.

Dass Kommunikation allerdings auch unerwünscht sein kann, zeigt der Artikel auf S. 16. Bakterien, die störende Biofilme bilden, kommunizieren miteinander und können so effizient Maßnahmen, die die Biofilmbildung einschränken sollen, umgehen. Um diese „Absprachen“ unter den Bakterien zu verhindern, suchen Forscher aus dem GenoMik-Plus Netzwerk gezielt nach Genprodukten anderer Mikroorganismen, die die molekulare Kommunikation der biofilmbil-

denden Bakterien stören. Eine positive biotechnologische Nutzung von Bakterien beleuchtet der Artikel auf S. 21. Dabei geht es um die Genomanalyse eines *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* Stammes, der das Polysaccharid Xanthan produziert, das u.a. als Verdickungsmittel in der Lebensmittelindustrie Verwendung findet.

„Die Milch macht's“-dieser Slogan ist nicht nur in der Werbung weit verbreitet. Auch im Human- und Tierbereich ist bewiesen, dass vor allem die Aufnahme der ersten Milch kurz nach der Geburt, die sogenannte Kolostralmilch, als wichtiger Antikörperlieferant dient und Schutz vor Krankheiten bietet. Was aber, wenn bei einer Sau nach der Geburt die Milchproduktion völlig versagt und die Ferkel nicht mehr ausreichend versorgt werden? „Ohne gesunde Sau keine gesunden Ferkel“ – mit diesem Titel stellt sich das FUGATO-plus-Projekt geMMA auf S. 4 vor.

Um zwei auf den ersten Blick etwas kurios wirkende Organismen konnte das Portfolio der sequenzierten Genome erweitert werden. Mit der Vorstellung des Papaya-Genoms (S. 28) wurde zum ersten Mal ein tropisches Obst, noch dazu eine gentechnisch veränderte Variante, vollständig sequenziert. Tiefe Einblicke in die Evolutionsgeschichte der Säugetiere liefert die Genomsequenz des Schnabeltiers, die von einem internationalen Konsortium mit deutscher (NGFN) Beteiligung ermittelt wurde (S. 29). Das Erbgut dieses faszinierenden Tieres spiegelt ebenso wie seine Anatomie die Zwischenstellung zwischen Säugern und Reptilien wider.

Für die Entwicklung ursachenorientierter, innovativer Therapien, die Parkinson-Patienten helfen sollen, ist es ebenso wichtig, die zugrunde liegenden molekularen Prozesse wie den Einfluss von Umweltfaktoren zu verstehen. Auf Seite 14 stellt sich das Parkinson-Netz im neuen Programm NGFNplus vor. Im Artikel „Gehirn in Not durch defekten Energietransport“ berichten Forscher aus dem NGFN von der überraschenden Entdeckung, dass ein Gendefekt zu so unterschiedlichen Erkrankungen wie Blutarmut und Bewegungsstörungen führen kann – und darüber, wie den Patienten durch eine Diät geholfen werden konnte (S. 9). Schließlich stellen Forscher aus dem NGFN den Zebrafisch „reggae“ vor, der spannende Einblicke in eine erbliche Herzrhythmusstörung erlaubt.

Zuletzt müssen wir leider auf ein trauriges Ereignis hinweisen: Mit großer Trauer und Betroffenheit hat die Forschungsgemeinde in Deutschland auf den Tod von Professor Dr. Annemarie Poustka Anfang Mai diesen Jahres reagiert. Mit ihr verliert Deutschland eine Forscherin, die die Genomforschung national und international über viele Jahre geprägt hat. Die Entstehung des GenomXPress selbst geht nicht zuletzt auf das Wirken von Annemarie Poustka im Rahmen des Deutschen Humangenomprojektes und des Nationalen Genomforschungsnetzes zurück, über deren Erfolge an dieser Stelle in zahlreichen Artikeln berichtet wurde. Einen Nachruf auf Annemarie Poustka finden Sie auf S. 42. Wir als Redaktion möchten allen Angehörigen und Freunden unser Beileid ausdrücken.

Es grüßt Sie herzlich im Namen  
des gesamten Redaktionsteams  
Jan Eufinger



# Ohne gesunde Sau keine gesunden Ferkel



**FUGATO-plus Nachwuchsgruppe geMMA auf der Suche nach den Ursachen der Gesäugeentzündung beim Schwein**

Nicole Kemper

## Milch für einen guten Start ins Schweineleben

Erkrankungen der Sau um den Zeitraum der Abferkelung herum sind weit verbreitet und bringen für den Schweinehalter erhebliche wirtschaftliche Verluste mit sich. Diese Verluste sind auf Leistungsminderungen und erhöhte Sterblichkeiten zurückzuführen. Durchschnittlich erkranken zwischen 10 und 30%, in Problembeständen bis zu 80% der Sauen am MMA (Mastitis, Metritis, Agalaktie)-Syndrom. Der MMA-Komplex tritt bei Muttersauen während der Geburt oder innerhalb 24 bis 48 Stunden nach der Geburt auf und ist gekennzeichnet durch teilweises oder völliges Versagen der Milchproduktion aufgrund von Gesäugeentzündung. Wenige Stunden nach dem Abferkeln geht der Milchfluss stark zurück. Ein völliges Versiegen des Milchflusses tritt selten ein, weshalb anstatt „Agalaktie“ der Ausdruck „Hypogalaktie“ passender wäre. Überhaupt wird oft angeführt, dass der Begriff „MMA“ nicht völlig korrekt ist, da die Gebärmutterentzündung (Metritis) bei dem Krankheitsbild meist nicht auftritt. Alternative Begriffe konnten sich bisher jedoch in der Praxis nicht durchsetzen. Entscheidend ist, dass die Gesäugeentzündung (Mastitis) das Krankheitsgeschehen dominiert. Dabei können einzelne Zitzen oder das gesamte Gesäuge Anzeichen einer starken Entzündungsreaktion zeigen. Die entzündeten Bereiche erscheinen warm, geschwollen, gerötet und schmerzhaft. Wegen der Schmerzhaftigkeit versucht die Sau, Berührungen und das Saugen der Ferkel zu verhindern und nimmt deshalb eine typische

Bauch-Brust-Lage ein. Das Allgemeinbefinden der Sau ist oftmals beeinträchtigt und häufig von Fressunlust und Verstopfung begleitet. Da erkrankte Tiere meist Fieber von über 40°C zeigen, hat sich in der Praxis die Diagnose von MMA anhand von Temperaturmessungen durchgesetzt, wobei die Grenze meist zwischen 39,5°C und 39,8°C gelegt wird.

## Hohe wirtschaftliche Schäden durch MMA

Der große wirtschaftliche Schaden wird vor allem durch die erhöhten Ferkelverluste und die hohe Zahl von Kümmerern, das heißt, von Ferkeln, die weit hinter den normalen täglichen Zunahmen zurückbleiben, verursacht. Zudem zieht die Erkrankung der Sau oft Fruchtbarkeitsprobleme nach sich. Da keine Milch aufgenommen wird, trocknen die Ferkel aus oder erkranken an Durchfällen, insbesondere, wenn sie andere ungeeignete Flüssigkeiten wie beispielsweise Harn aufnehmen. Deutlich eingefallene Hungergruben zeigen den stündlich schlechter werdenden Ernährungszustand an. Im schlimmsten Falle sterben die Ferkel am Nahrungsentzug oder an den Folgeerscheinungen. Gerade in den ersten Lebenstagen verfügen die Ferkel über keine Energie- und Flüssigkeitsreserven und sind deshalb besonders anfällig. Vor allem die ausreichende Versorgung mit Biestmilch (Kolostrum) legt den Grundstein für die Entwicklung eines gesunden Tieres mit starker Abwehrkraft (Abb. 1). Die Übertragung von Antikörpern auf die Ferkel mit der Biestmilch



Abb. 1: Besonders in den ersten Lebenstagen ist die Milchversorgung für die Gesundheit der Ferkel entscheidend (Bild: R. Preißler, CAU)

wird auch bei der Muttertierimpfung genutzt. Durch unzureichende Biestmilchaufnahme wird also nicht nur das Immunsystem allgemein geschwächt, auch Impfungen der Sau zum Schutz der Ferkel werden sinnlos. Die durch MMA verursachten Schäden bei der Sau und beim Ferkel sind in Abbildung 2 zusammengefasst.

Diese Ausführungen verdeutlichen die Notwendigkeit, das Vorkommen von MMA in Schweinebeständen möglichst niedrig zu halten. Da bisher noch keine alleinige Ursache für den Ausbruch des MMA-Syndroms bekannt ist, sind umfassende Forschungsarbeiten erforderlich. Bisherige Untersuchungen zeigten, dass die krankheitsauslösenden Keime über die Zitzen aufsteigend in das Gewebe der Milchdrüse gelangen. Dort kommt es zu einer Keimvermehrung, die zur Mastitis und dem Versiegen der Milchproduktion führt. Als verursachende Keime werden coliforme Keime vermutet, die natürlicherweise in der normalen Darmflora aller Schweine vorkommen. Diese Keime verursachen oft eitrige Entzündungen der Harnorgane und können über den Urin ausgeschieden werden. Nach Verschmutzung mit Kot und Harn können diese Keime über die Liegeflächen in die Milchdrüse eindringen und diese besiedeln. Es scheint jedoch auch so zu sein, dass in speziellen Fällen krankheitsauslösende Bakterien direkt durch eine erhöhte Durchlässigkeit des Darmes über die Blutbahn in das Gesäuge gelangen. Dies erklärt, warum Sauen mit Verstopfung häufiger an MMA erkranken, da die Verweildauer des Darminhalts und damit die Möglichkeit des Überwindens der Darmschranke erhöht sind. Die von den Bakterien gebildeten Gifte gelangen in die Blutbahn und führen zur Verschlechterung des Allgemeinzustands der Sau. Diese Gifte schädigen nicht nur alle Zellen direkt, sondern stören auch den Hormonhaushalt. Die Hemmung der für die Milchbildung verantwortlichen Hormone kann ebenfalls zum Versiegen der Milch beitragen.

### Nachwuchsgruppe geMMA

Sicher ist, dass bei der Entstehung des MMA-Komplexes als infektiöse Faktorenkrankheit Umweltfaktoren eine große Rolle spielen (Abbildung 3). Eine Optimierung dieser Einflüsse bringt jedoch noch keine Garantie für MMA-Freiheit mit sich. Eine zuverlässige, wirksame MMA-Prophylaxe wie beispielsweise eine Impfung steht momentan nicht zur Verfügung.

Besonders der genetische Hintergrund sowie die Beteiligung verschiedenster Keime an der Krankheitsentstehung wurden bislang noch nicht umfassend untersucht. Dabei deuten mehrere Studien zur Erbllichkeit von MMA darauf hin, dass die Anfälligkeit für MMA genetisch festgelegt ist und einige Sauen resistenter gegen die Erkrankung sind als andere.

Mit der detaillierten Erforschung dieses Sachverhalts beschäftigt sich die Nachwuchsforschungsgruppe „geMMA: Strukturelle und funktionelle Untersuchung der genetischen Variation des MMA-Syndroms“ am Institut für Tierzucht und Tierhaltung der Universität Kiel ([www.tierzucht.uni-kiel.de/aktuelles/geMMA.pdf](http://www.tierzucht.uni-kiel.de/aktuelles/geMMA.pdf)). In den kommenden fünf Jahren wird dieses Projekt im Rahmen des FUGATO-plus-Programmes gefördert. Die Arbeitsgruppe unter Leitung von Dr. Nicole Kemper, Fachärztin für Mikrobiologie, wird zunächst die beteiligten Erreger aus Sauenmilchproben identifizieren. Ein Schwerpunkt stellt dabei die Analyse von *Escherichia coli* dar, da diese Bakterienart sehr wahrscheinlich ein Hauptverursacher der Erkrankung ist. Im Anschluss daran werden DNA-Analysen bei erkrankten und nicht erkrankten Tieren vorgenommen, um über einen Vergleich der DNA-Muster für die Krankheit verantwortliche

Schaden Sau	Schaden Ferkel
Leistungsminderung	Todesfälle
Konzeptionsstörungen	Kümmerer
geringere Wurfgrößen	Kolostrumaufnahme ↓
Aborte	verringerte Zunahmen

Abb. 2: Durch MMA verursachte Schäden bei Sauen und Ferkeln

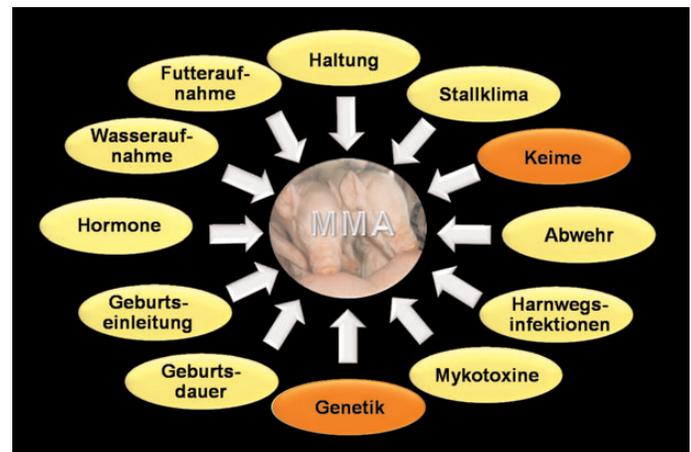


Abb. 3: Einflussfaktoren auf das Krankheitsbild MMA

Gene zu entdecken. Auch Genvarianten, die erregerspezifische Resistenzen bedingen, sind hochinteressant, könnten sie doch züchterisch bei der Selektion genutzt werden. Die Untersuchungen finden in enger Zusammenarbeit mit den Schweinezuchtunternehmen PIC Deutschland GmbH aus Schleswig, dem Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen an der Freien Universität Berlin und dem Forschungsinstitut für die Biologie landwirtschaftlicher Nutztiere in Dummerstorf statt.

Dass dieser Ansatz erfolgversprechend ist, zeigen Beispiele aus anderen Ländern: Während in Deutschland die genetische Krankheitsresistenz beim Schwein bisher züchterisch nicht genutzt wird, finden in den USA, in Kanada, Dänemark und der Schweiz natürliche Resistenzen gegen bestimmte Durchfallverursachende *Escherichia coli*-Stämme in die Selektionsprogramme Eingang. Die Vorteile der züchterischen Verwendung dieser Resistenzen liegen auf der Hand: Verminderte Erregerausscheidung, verbesserter Gesundheitsstatus und die Anhebung des Hygienestandards führen zur Leistungssteigerung, Verbesserung der Produktqualität, Reduktion von Verlusten und zu einem verminderten Antibiotika-Einsatz. Dadurch werden auch positive Effekte auf den Verbraucherschutz und die Akzeptanz gegenüber Lebensmitteln tierischer Herkunft erzielt. Gerade im Hinblick auf die Schwierigkeiten bei der MMA-Vorbeugung und -Bekämpfung sind neue Ansätze unbedingt erforderlich, um die Tiergesundheit langfristig zu verbessern und nachhaltig zur höheren Wirtschaftlichkeit beizutragen.

### Kontakt

Dr. Nicole Kemper

Institut für Tierzucht und Tierhaltung  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

E-Mail: [nkemper@tierzucht.uni-kiel.de](mailto:nkemper@tierzucht.uni-kiel.de)

# Kleine therapeutische RNAs ermöglichen die Wirkung von Krebsmedikamenten



**Erfolgreiche Behandlungen von Krebserkrankungen beruhen oftmals auf Resistenzen gegen Chemotherapeutika. Die Arbeitsgruppe von Hermann Lage an der Berliner Charité versucht durch gezielten Einsatz von RNA-Technologien gegen ABC-Transporter diese Resistenzen zu überwinden. Im Tiermodell konnten bereits sehr gute Erfolge erzielt werden, was auf einen Einsatz beim Menschen hoffen lässt.**

Hermann Lage

Wahrscheinlich ist jedem schon einmal aufgrund einer bakteriellen Infektion ein Antibiotikum verabreicht worden. In der Regel stellt sich nach Einnahme des Antibiotikums schnell eine Besserung der Symptome ein. Gelegentlich – auch dieser Effekt dürfte den meisten Menschen bekannt sein – erfolgt jedoch keine Genesung, da die Bakterien resistent gegenüber dem eingesetzten Antibiotikum sind. Ein ähnliches Phänomen wird bei der medikamentösen Behandlung von Krebserkrankungen beobachtet. Die Krebszellen können resistent gegenüber einer Therapie mit Chemotherapeutika, d.h. gegenüber Zytostatika (Zellgiften) oder auch neu entwickelten „zielgerichteten“ Substanzen (engl.: „targeted drugs“), sein. Dabei gibt es Tumore, z.B. das maligne Melanom („schwarzer Hautkrebs“), die im allgemeinen nie oder nur sehr selten auf eine Chemotherapie ansprechen. Diese Tumore werden als primär resistent bezeichnet. Darüber hinaus gibt es Krebsformen, die in der Regel gut auf eine Chemotherapie reagieren, jedoch im Verlaufe der Behandlung eine Resistenz entwickeln. Diese Tumore, z.B. das Ovarialkarzinom („Eierstockkrebs“), werden nach Resistenzentwicklung als sekundär resistent bezeichnet.

Obwohl die Ursachen für diese Chemoresistenzen sehr vielfältig sein können, sind spezifische Proteine (Eiweißkörper), die als „molekulare Pumpen“ fungieren, eine der Hauptursachen für Resistenzen. Diese Pumpproteine, die zur Familie der ABC-Transporter (engl.: ABC = „adenosine triphosphate binding cassette“) gehören, können Krebsmedikamente aus den Krebszellen hinaus transportieren, so daß diese in den Tumorzellen nicht mehr ihre zellschädigenden Effekte bewirken können (Abb. 1). Auch diese „Verteidigungsstrategie“ ist nicht nur auf Tumorzellen beschränkt. Bei Bakterien kann die Pumpaktivität von ABC-Transportern Antibiotika aus der Bakterienzelle hinaus transportieren und damit die toxische (giftige) Wirkung des Medikaments verhindern.

## Um die Wirkung von Krebsmedikamenten trotzdem zu gewährleisten,

sind Anstrengungen unternommen worden chemische Verbindungen zu entwickeln, welche die Pumpaktivität von ABC-Transportern inhibieren ohne selbst aus der Krebszelle hinaus transportiert zu werden. Obwohl derartige Substanzen (engl.: „chemosen-

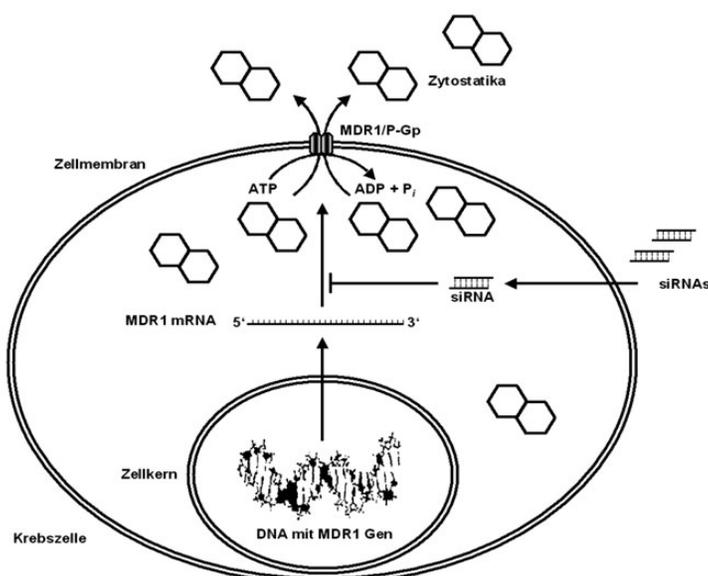


Abb. 1: Schematische Darstellungen der Wirkungsweise eines ABC-Transporters am Beispiel vom MDR1/P-Glykoprotein (MDR1/P-Gp) und seiner Inhibition mittels der RNA Interferenz (RNAi) Strategie. Auf der sich im Zellkern der Krebszelle befindenden DNA ist das MDR1 Gen lokalisiert. Über den Transkriptionsprozeß wird im Zellkern die korrespondierende MDR1 mRNA gebildet, welche die Information für den Bau des Pumpproteins weiterträgt. Während der Translation wird entsprechend dieser Information das ABC-Transportermolekül synthetisiert. Nach Einbau in die Zellmembran können Krebsmedikamente (Zytostatika) unter Energieverbrauch, d.h. hydrolytischer Spaltung von ATP, aus der Tumorzelle hinaus transportiert werden, so daß sie dort keine (therapeutisch erwünschten) zellschädigenden Effekte bewirken können. Durch Applikation kleiner doppelsträngiger siRNAs, welche spezifisch die MDR1 mRNA erkennen, wird der Mechanismus der Translation verhindert, so daß die Krebszelle nicht mehr in der Lage ist, den ABC-Transporter zu synthetisieren. Dieser als RNA Interferenz (RNAi) bezeichnete Mechanismus verhindert also über die Inhibition der Synthese dieses membranständigen Pumpproteins eine Ausschleusung der Krebsmedikamente. Diese können sich daher wieder in der Tumorzelle konzentrieren und diese über ihre zellschädigende Wirkung zerstören.



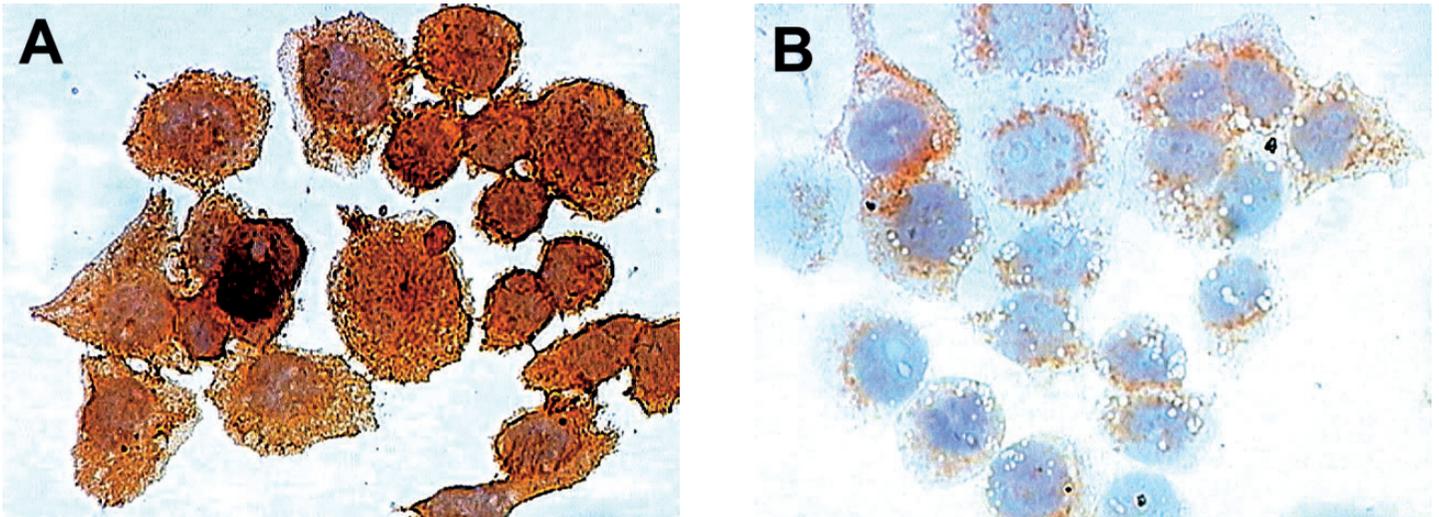


Abb. 3: (A) Mikroskopische Darstellung einer humanen Tumorzelllinie nach spezifischer rötlicher Anfärbung des ABC-Transporters MDR1/P-Gp. Deutlich ist die starke Expression dieses Transportproteins in den Tumorzellen zu erkennen. (B) Nach Applikation einer siRNA, die gegen die MDR1 mRNA gerichtet ist, sind nur noch geringe Reste des Chemoresistenz vermittelnden ABC-Transporters zu erkennen. In beiden Bildern sind die Zellkerne bläulich angefärbt.

men bereits erfolgreich eingesetzt worden (Abb. 3). Es konnte dabei eine vollständige Inhibition erreicht werden, d.h. die ehemals resistenten Krebszellen verhielten sich wieder genauso sensibel gegenüber einer Behandlung mit Zytostatika, wie es nicht-resistente Tumorzellen gewöhnlich tun. In tierexperimentellen Untersuchungen konnten diese Befunde bestätigt werden. Resistente Tumore, die in Mäusen wuchsen, konnten durch die direkte Applikation, d.h. intratumoraler Injektion, von shRNA kodierender DNA vollständig gegenüber einer Zytostatikabehandlung resensibilisiert werden. Dabei zeigte sich, daß es aufgrund der Gabe von therapeutischer shRNA kodierender DNA zu keinerlei unerwünschten Nebeneffekten oder Veränderungen in Organen der Mäuse kam. Parallele Untersuchungen mit systemisch applizierten siRNAs zeigten hingegen keinerlei Effekte. Die fehlende Wirkung auf die Pumpaktivität von ABC-Transportern liegt darin begründet, daß die siRNAs nicht von den im Tier wachsenden Krebszellen aufgenommen werden. Da – obwohl an diesem Problem weltweit gearbeitet wird – z.Zt. nicht absehbar ist, wann verbesserte Konzepte zur systemischen Applikation von therapeutischen siRNAs entwickelt sein werden, zielen eigene Untersuchungen darauf, die Applikation von shRNA kodierender DNA zur Inhibition von ABC-Transportern weiter zu entwickeln.

### Zur systemischen Applikation

benötigt auch DNA ein „Vehikel“, um von Tumorzellen effektiv aufgenommen zu werden. Als „Vehikel“ bieten sich hierfür bestimmte Viren aber auch spezielle, genetisch modifizierte Bakterien an. Darüber hinaus kann die DNA, welche eine therapeutische shRNA kodiert, auch in bestimmte Viren eingebaut werden, die ihrerseits bereits antitumoröse („onkolytische“) Eigenschaften aufweisen. So sind „onkolytische“ Viren entwickelt worden, die ein nahezu ausschließlich in Tumorzellen vorkommendes Protein nutzen, um zu replizieren (d.h. sich zu vermehren). Eine Folge der Virusreplikation ist die Lyse (Zerstörung) der Krebszelle. Da in der Klinik eine derartige auf „onkolytischen“ Viren basierende Therapie nur als Ergänzung zu bereits etablierten chemotherapeutischen Behandlungsschemata denkbar ist, bietet sich der Einbau von DNA, die

shRNAs gegen ABC-Transporter kodiert, in derartige therapeutische Viren an. Durch eine Behandlung mit diesen Viren können nicht nur Krebszellen lysiert werden, sondern sie können außerdem durch die RNAi vermittelte Inhibition der ABC-Transporter für eine Zytostatikatherapie sensitiviert werden. In verschiedenen Zellkulturmodellen konnte bereits gezeigt werden, daß diese Strategie äußerst effektiv ist.

Neben der Entwicklung derartiger Viren oder auch von Bakterien, über die ebenfalls bereits erfolgreich therapeutische Anti-ABC-Transporter shRNA kodierende DNA eingesetzt worden ist, werden auch „Vehikel“ konstruiert, die gleichzeitig mehrere, gegen unterschiedliche ABC-Transporter gerichtete shRNAs kodieren. Aufgrund sterischer Probleme sind diese „Multi-Target“ RNAi Konstrukte allerdings wesentlich zeitaufwendiger zu entwickeln. Bisher konnte es im Zellkulturmodell experimentell gezeigt werden, daß es möglich ist bis zu drei verschiedene Transportproteine über „Multi-Target“ RNAi Konstrukte auszuschalten und damit Tumorzellen gegenüber unterschiedlichen Chemotherapieschemata empfindlich zu machen.

### Literatur

- Lage, H. (2003) ABC-transporters: implications on drug resistance from microorganisms to human cancers. *Int. J. Antimicrob. Agents* 22, 188-199.
- Lage, H. (2005) Potential applications of RNA interference technology in the treatment of cancer. *Fut. Oncol.* 1, 103-113.
- Lage, H. (2006) MDR1/P-glycoprotein (ABCB1) as target for RNA interference-mediated reversal of multidrug resistance. *Curr. Drug Targets* 7, 813-821.

### Kontakt

Prof. Dr. Hermann Lage  
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Pathologie  
E-Mail: hermann.lage@charite.de

# Gehirn in Not durch defekten Energietransport



Genetische Veränderungen im Glucose-Transporter führen zu Belastungs-induzierter Bewegungsstörung und zu Blutarmut.

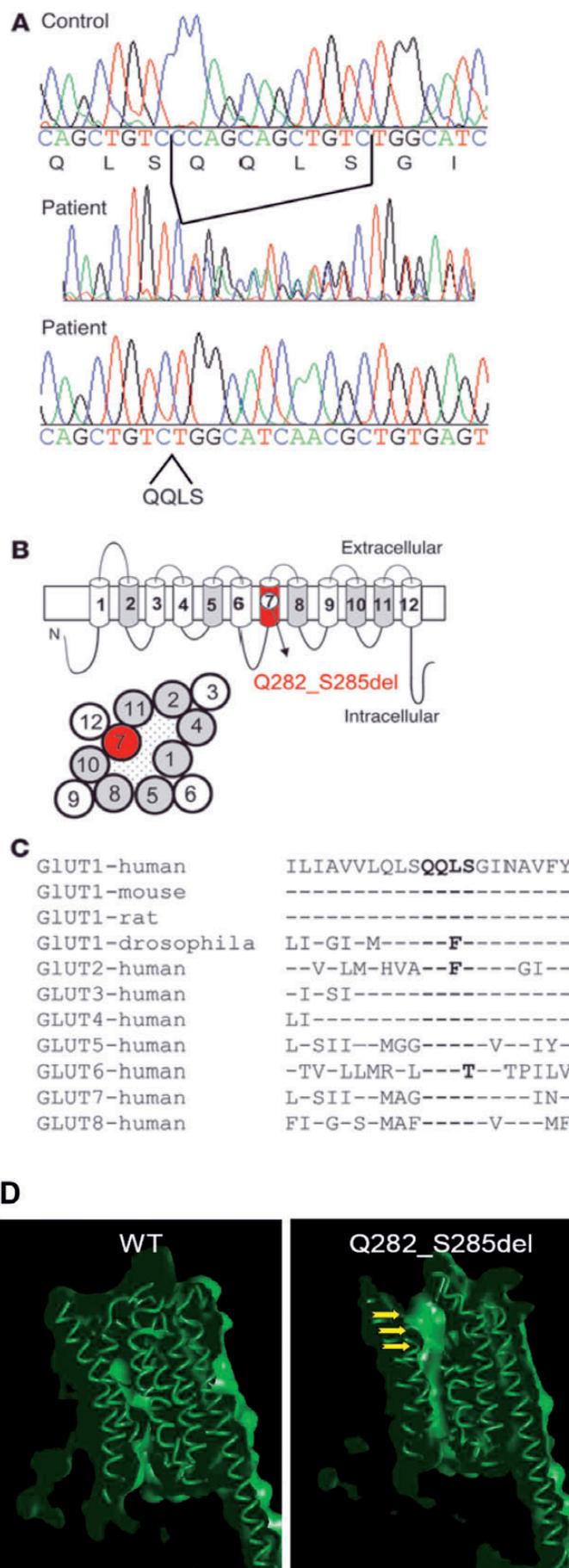
Hilfe bringt fettreiche Nahrung.

Yvonne Weber, Alexander Storch, Thomas Wuttke, Knut Brockmann und Holger Lerche

Ein kontinuierlicher und ausreichender Transport von Energieträgern spielt nicht nur im weltpolitischen Geschehen und in Pipelines eine wichtige Rolle, sondern ist auch eine unabdingbare Voraussetzung für die regelrechte Funktion unseres Körpers, der für jede Bewegung Energie braucht. Traubenzucker (Glucose) ist der wichtigste Energieträger des Gehirns, das allein schon einen großen Anteil unserer täglichen Energie benötigt. Damit der Traubenzucker in ausreichendem Maße in unserem Oberstübchen ankommt, muss er vom Blut über eine Barriere, die sog. Blut-Hirnschranke, transportiert werden. Dies passiert über ein hoch spezialisiertes Eiweiß, den Glucosetransporter.

Die folgende Forschungsgeschichte begann mit einer Familie, in der zwei Betroffene (der Indexpatient und seine Mutter) an einer Störung der Bewegungskoordination und spontan auftretenden, unwillkürlichen Bewegungen leiden, die aber nur nach ausgeprägter Belastung, wie langem Laufen oder Fahrradfahren auftreten. Diese seltene Erkrankung ist unter Nervenärzten als sog-

Abb. 1: (A) Gensequenzen von einer Normalperson (oben) und einem Patienten (Mitte). Bei dem Patienten fehlen in einem Gen (jeder Mensch hat zwei Kopien von jedem Gen) 12 Basenpaare, die zum Verlust von 4 Aminosäuren führen (QQLS). Die fehlende Sequenz ist durch die schwarzen Linien gekennzeichnet. Die unterste Spur zeigt die klonierte mutierte Sequenz des Patienten, bei der die 12 Basenpaare fehlen. Die bunten Buchstaben stehen für die vier verschiedenen Basen Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T). Die schwarzen Buchstaben benennen die resultierenden Aminosäuren Glutamin (Q), Leucin (L), Serin (S), Glycin (G) Iso-leucin (I). Jeweils drei Basen kodieren für eine Aminosäure. (B) Zweidimensionales vereinfachtes Strukturmodell des Glucosetransporters, der 12 Transmembransegmente aufweist (die Zellmembran ist durch das hinterlegte Rechteck symbolisiert). Die Mutation sitzt im 7. Transmembransegment (rot), das im Zentrum des Transporters steht. Die in der Aufsicht grau und rot dargestellten Segmente bilden vermutlich die Pore, durch die die Traubenzuckermoleküle hindurchgehen (schraffierte Region). (C) Das bei den Patienten fehlende Motiv QQLS ist in fast allen bekannten Glucose-Transportermolekülen vollständig konserviert (die Striche bedeuten, dass die gleiche Aminosäure, wie in der ersten Zeile bei GLUT1 vorliegt), was seine Wichtigkeit für die Funktion des Eiweißes und für die Spezifität des Glucosetransports anzeigt. (D) Mutmaßliche dreidimensionale Struktur eines normalen Glucosetransporters (WT für Wildtyp) und des mutierten Transporters. Das Fehlen der Aminosäuren QQLS führt wahrscheinlich zu einem Ionenleck, d.h. es macht den Transporter durchlässig für Natrium, Kalium und Kalzium (s. Abb. 3).



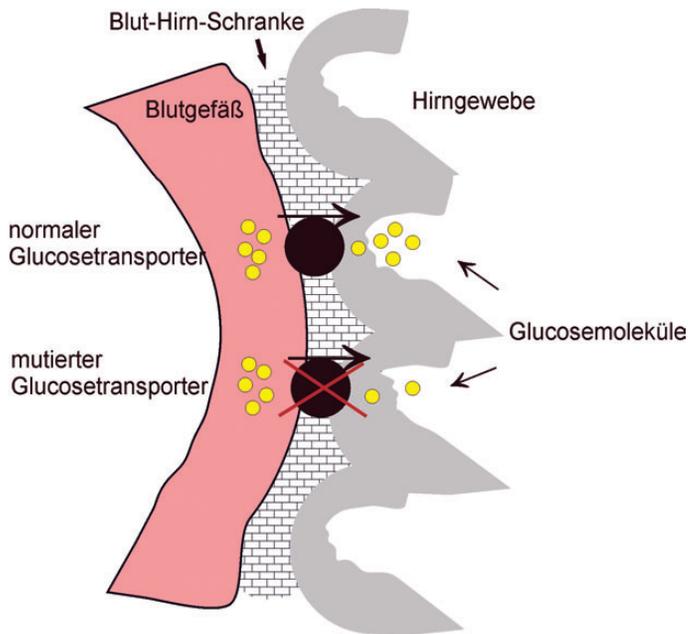


Abb. 2: Modell für die Entstehung der Bewegungsstörung. Traubenzuckermoleküle aus den Blutgefäßen werden durch den Glucosetransporter über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn transportiert. Aufgrund der Mutationen, die wir bei Patienten mit einer Bewegungsstörung gefunden haben, wird weniger transportiert. Während dies in Ruhe teilweise ausreichend kompensiert werden kann, entsteht dadurch unter erhöhtem Energiebedarf bei Belastung ein Mangel an Traubenzucker und damit ein Energiedefizit. Dies führt wahrscheinlich zu spontanen Entladungen von Nervenzellen, die für die Koordination wichtig sind, und dadurch zu den unkontrollierbaren Bewegungen nach langer Belastung.

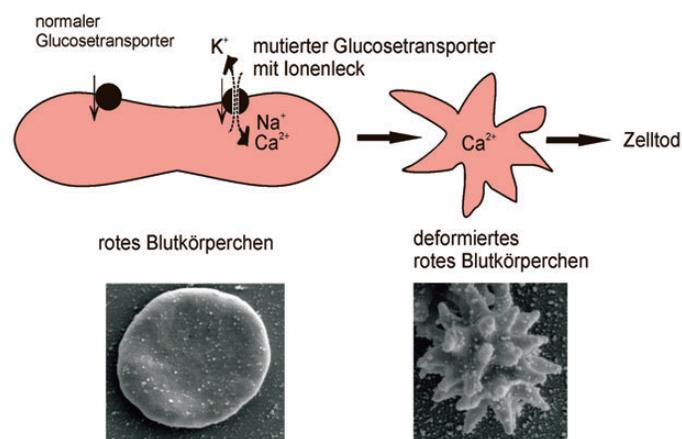


Abb. 3: Modell für die Entstehung der Blutarmut. Die Abbildung zeigt schematisch ein rotes Blutkörperchen mit einem normalen und einem mutierten Glucosetransporter. Die nur in einer Familie gefundene Mutation führt zu einem Kationenleck des Glucosetransporters, der normalerweise für Ionen undurchlässig ist. Dadurch können gemäß ihrer intra- und extrazellulären Verteilung Natrium- ( $\text{Na}^+$ ) und Kalziumionen ( $\text{Ca}^{2+}$ ) ungehindert in die Blutzellen einströmen und Kaliumionen ( $\text{K}^+$ ) herausströmen. Vor allem der Kalziumeinstrom führt wahrscheinlich über die Aktivierung einer intrazellulären Signalkaskade zum Zelltod der roten Blutkörperchen, die vor dem Absterben Ausstülpungen bekommen (man nennt die deformierten Blutzellen dann Echinozyten, also „Stachelzellen“) und so eher an Seeigel erinnern als an rote Blutkörperchen. Unter der schematischen Darstellung sieht man elektronenmikroskopische Bilder von einem normalen und einem deformierten roten Blutkörperchen.

nannte „Paroxysmale Belastungs-induzierte Bewegungsstörung“ bekannt. Die zwei betroffenen Kinder des Indexpatienten haben zudem eine milde Entwicklungsverzögerung und epileptische Anfälle. Alle vier Betroffenen leiden außerdem an einer Blutarmut mit leichter Gelbsucht und roten Blutkörperchen, die eine veränderte Form aufweisen. Aufgrund der Konstellation in der Familie war klar, dass es sich um einen dominanten Erbdefekt handeln musste. Das betroffene Gen musste sowohl in den roten Blutkörperchen als auch im Gehirn exprimiert sein. Dafür kam das Gen des Glucosetransporters in Frage, der sowohl für den Transport von Traubenzucker in die roten Blutkörperchen als auch über die Blut-Hirn-Schranke, d.h. vom Blut ins Gehirn, verantwortlich ist.

Unsere Untersuchungen ergaben, dass die Familie tatsächlich einen genetischen Defekt im Glucosetransporter aufweist (Abb. 1A, B) und dass das genetisch veränderte Molekül auch weniger Glucose transportiert. Bei Untersuchungen in weiteren Familien mit der gleichen Belastungs-induzierten Bewegungsstörung haben wir anschließend noch zwei Mutationen im gleichen Gen gefunden, die ebenfalls die Glucosetransport-Kapazität deutlich verringern. In diesen Familien litten manche der betroffenen Patienten neben der Bewegungsstörung an epileptischen Anfällen und einer leichten Entwicklungsverzögerung, oder auch an einer Migräne. Allerdings hatte keiner dieser Patienten eine Blutarmut.

### Wie kann man das Auftreten der Bewegungsstörung unter Belastung erklären?

Da sich das Gehirn hauptsächlich von Glucose ernährt, muss diese kontinuierlich über die Blut-Hirn-Schranke transportiert und die Transportmenge dem Bedarf angepasst werden. Unter kontinuierlicher Belastung, wenn also besonders viel Energie im Körper und auch im Gehirn gebraucht wird, liefern die genetisch veränderten Zuckertransportermoleküle offenbar den Nervenzellen, die den koordinierten Bewegungsablauf steuern, nicht mehr genügend Energie (Abb. 2). Solche unter Spitzenbelastungen auftretende Bewegungsstörungen können wenige Minuten bis zu zwei Stunden anhalten, mutmaßlich so lange, bis das Energiedefizit wieder ausgeglichen ist. Die Bewegungsstörungen sind für die betroffenen Patienten sehr unangenehm und können im Alltag bei Belastung sehr behindernd sein. So musste einer der Patienten z.B. seinen Beruf aufgeben.

### Kann man aus diesen Überlegungen eine wirksame Behandlung ableiten?

Im Hungerzustand stellt sich das Gehirn innerhalb weniger Tage vom Energieträger Traubenzucker auf den Verbrauch von Fett um, das in sog. Ketonkörper umgewandelt wird, die dann vom Gehirn aufgenommen werden können. Man kann das Gehirn überlisten, indem man ihm eine sehr fettreiche Nahrung (80% Fett) anbietet, so dass es sich von Ketonkörpern ernährt (eine sogenannte „Ketogene Diät“). Bei dieser Diät verschwinden auch die Bewegungsstörungen, weil der Glucosetransporter nicht mehr so wichtig ist. Viel entscheidender für die Familie war es aber, dass sich die Entwicklung der beiden Kinder durch diese Therapie deutlich beschleunigte, was bald durch viel bessere Schulleistungen auffiel. Auch die bis dahin nicht behandelbaren epileptischen Anfälle verschwanden. Für eine bereits bekannte, sehr viel schwerere Erkrankung des frühen Kindesalters, das sogenannte „Glucose-

Transporter-Defizienz-Syndrom“, besteht eine noch ausgeprägte Störung des Glucose-Transports mit schwerster Entwicklungsverzögerung, permanenten Koordinationsstörungen und Epilepsie. Auch diesen Kindern kann die ketogene Diät helfen.

### Wie kann die Blutarmut und leichte Gelbsucht erklärt werden?

Anders als das Gehirn scheinen die roten Blutkörperchen gut mit weniger Traubenzucker auszukommen, denn alle Patienten aus den anderen beiden Familien mit Bewegungsstörung, bei denen der Zuckertransport auch gestört ist, hatten normale Blutwerte, wie auch Patienten mit dem klassischen Glucosetransporter-Defizienz-Syndrom. Die Mutation in der Familie mit Blutarmut weist eine Besonderheit auf: Es fehlen vier hoch konservierte Aminosäuren im Zentrum des Transporters (Abb. 1C, D). Dies bewirkt einen weiteren Defekt des Transportmoleküls: Es wird durchlässig für gelöste Salze (Ionen). Insbesondere Kalziumionen können dadurch ungehindert in die roten Blutkörperchen einströmen und zu ihrem Absterben führen. Dadurch kommt es zu Blutarmut und durch den Abbau des roten Blutfarbstoffes auch zu einer leichten Gelbsucht (Abb. 3).

### Ausblick

Durch das Verständnis solcher erblichen Defekte, die wir als Modellkrankheiten verstehen, erhoffen wir uns langfristig bessere Behandlungsmöglichkeiten für Bewegungsstörungen, Epilepsien und ähnliche Erkrankungen des Nervensystems. So hat zum Beispiel die Entdeckung eines anderen Gendefektes bei einer seltenen erblichen Epilepsie des Neugeborenenalters kürzlich dazu beigetragen, dass ein neues Epilepsie-Medikament mit neuartigem Wirkmechanismus entwickelt wurde. Dies wurde jetzt in klinischen Studien bei Patienten mit häufigen Epilepsien angewendet, die nicht auf die verfügbaren Medikamente ansprechen. Es kommt wahrscheinlich bald in die klinische Anwendung.

Zudem haben wir die durch vorläufige weitere Untersuchungen gestützte Vermutung, dass Glucose-Transporter Defekte sehr viel häufiger sein könnten, als bisher angenommen, und dass die Ausprägungen dieser Krankheit noch viel unterschiedlicher sein können. Dies wird derzeit intensiv weiter untersucht.

### Referenz

Weber YG, Storch A, Wuttke TV, Brockmann K, Kempfle J, Maljevic S, Margari L, Kamm C, Schneider SA, Huber SM, Pekrun A, Roebing R, Seebohm G, Koka S, Lang C, Kraft E, Blazevic D, Salvo-Vargas A, Fauler M, Mottaghy FM, Münchau A, Edwards MJ, Presicci A, Margari F, Gasser T, Lang F, Bhatia KP, Lehmann-Horn F, Lerche H. *GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. J Clin Invest 2008 (June 2); 118: 2157-2168 [Epub ahead of print May 1].*

### Kontakt

Prof. Dr. med. Holger Lerche  
Neurologische Klinik und Institut für Angewandte Physiologie  
Universität Ulm, Zentrum Klinische Forschung  
E-Mail: holger.lerche@uni-ulm.de

## Der Zebrafisch *Reggae*

### Interessante Einblicke in die erbliche Herzrhythmusstörung "Short-QT Syndrom"



Störungen des Herzrhythmus führen bei den betroffenen Patienten zu lebensbedrohlichen Zuständen, wobei in den letzten Jahrzehnten immer wieder Genmutationen als Ursache für Herzrhythmusstörungen entdeckt wurden. Wie diese allerdings nachfolgend zu einer Störung des Herzschlags führen können, ist weiterhin nur sehr ungenau verstanden. Der hier beschriebene Zebrafisch *reggae* bietet die Möglichkeit, mehr über die zugrunde liegenden molekularen Ursachen von Herzrhythmusstörungen herauszufinden und möglicherweise neue Therapieansätze zu entwickeln.

David Hassel, Eberhard P. Scholz, Wolfgang Rottbauer

Das Herz ist eines der ersten Organe, das sich während der Entwicklung eines Wirbeltieres ausbildet. Mit Beginn der ersten Kontraktionen pumpt es kontinuierlich Blut durch den gesamten Körper. Dies geschieht durch abwechselnde Phasen von Anspannung und Entspannung des Herzmuskels. Die mechanische Aktivität des Herzens wird dabei durch die Ausbreitung und Rückbildung elektrischer Erregung im Herzmuskel gesteuert. Diese elektrischen Signale können im Elektrokardiogramm (EKG) dargestellt werden. Die molekulare Grundlage dieses Vorgangs beruht auf der Funktion von Herz-spezifischen Ionenkanälen, die für die Bildung, Ausbreitung und Rückbildung der Erregung während eines Herzschlags verantwortlich sind. Ein kompliziertes Zusammenspiel von Zell-einwärts oder -auswärts gerichteten, geöffneten oder geschlossenen, aktiven oder inaktiven Ionenkanälen ermöglicht diesen geordneten Ablauf während eines Herzschlags. Erworbene (z.B. durch Medikamente) oder angeborene (z.B. durch Mutationen) Störungen dieses geregelten Ionenflusses können zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen. Genetisch bedingte Herzrhythmusstörungen durch Mutationen in Ionenkanälen, so genannte „Ionenkanal-Erkrankungen“, konnten dabei häufig als Ursache des plötzlichen Herztods identifiziert werden. Hierbei konnte insbesondere eine Störung der Erregungsrückbildung beobachtet werden. Die häufigste Ionenkanalerkrankung ist das „Long-QT Syndrom“ (LQTS), welches auf eine verzögerte Rückbildung der kardialen Erregung zurückzuführen ist und als Folge dessen zu einer verzögerten Entspannung des Herzens führt. Für das LQTS konnten bereits Mutationen in verschiedenen Ionenkanälen als Ursache identifiziert werden. Eine erst vor wenigen Jahren erstmalig beschriebene Ionenkanalerkrankung ist das „Short-QT Syndrom“ (SQTS). Als Ursache dieser Herzrhythmusstörung konnten bisher nur

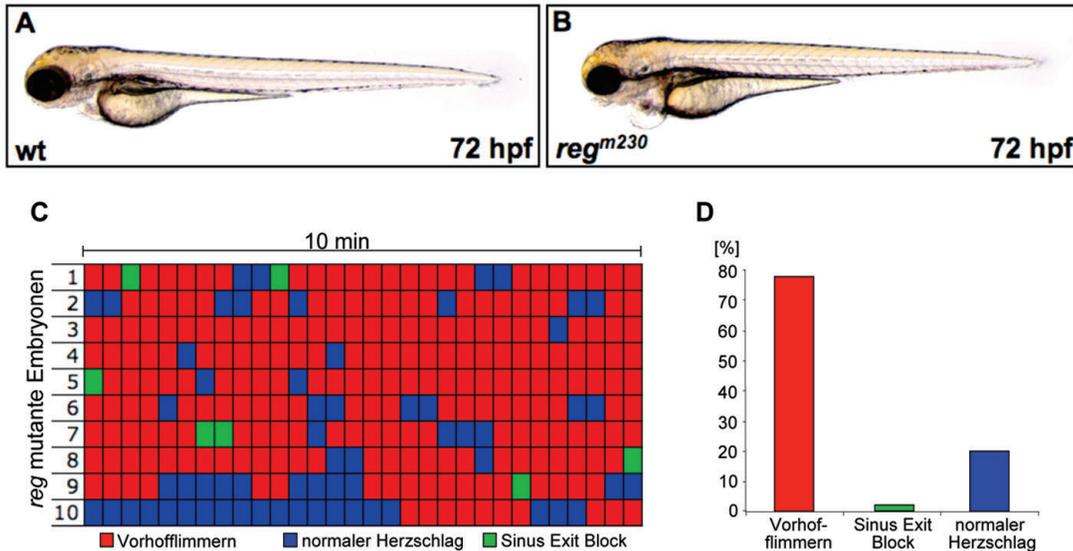


Abb. 1: *reggae* mutante Embryonen entwickeln Herzrhythmusstörungen. Bild (A) zeigt einen 72 Stunden alten wildtyp Zebrafischembryo. (B) Im gleichen Stadium zeigen *reg* mutante Embryonen auf Grund des ausbleibenden Blutflusses einen vergrößerten Herzbeutel. (C) Eine Übersicht über das Auftreten der Herzrhythmusstörungen Sinus Exit Block und Vorhofflimmern sowie über das Vorkommen normaler Herzkontraktionen während einer Beobachtungszeit von 10 min in 10 *reg* mutanten Embryonen. (D) Die am Häufigsten zu beobachtende Arrhythmie in *reggae* Zebrafischen ist das Vorhofflimmern (aus Hassel et al., 2008).

wenige Mutationen in Kalium- und Kalzium-leitenden Ionenkanälen identifiziert werden.

Der Zusammenhang zwischen diesen Mutationen und der Entstehung gefährlicher Herzrhythmusstörungen ist jedoch erst ansatzweise verstanden. Bei der Aufklärung dieser Zusammenhänge können Tiermodelle einen entscheidenden Beitrag leisten.

Der Zebrafisch ist insbesondere für die Erforschung der Herzfunktion ein äußerst wertvolles Modell. Ein großer Vorteil gegenüber anderen Tiermodellen liegt darin, dass die Nachkommen während der frühen Entwicklungsstadien durchsichtig sind. Dies ermöglicht eine direkte Beobachtung der Struktur und Funktion des Herzens am lebenden Tier. Des Weiteren benötigt der Zebrafisch während der ersten 7-9 Tage kein intaktes Herz-Kreislaufsystem, da die lebensnotwendige Versorgung mit Sauerstoff über Diffusion aus dem umgebenden Wasser erfolgt. Eine funktionelle Charakterisierung auch schwerwiegender Herzkreislauferkrankungen, die in anderen Tiermodellen früh embryonal tödlich wären, wird dadurch im Zebrafisch möglich. Die Entwicklung des Herzkreislaufsystems verläuft im Fisch sehr schnell. Bereits 72 Stunden nach der Befruchtung der Eizelle entspricht dieses dem eines neugeborenen Säugetiers. Interessanter Weise hat sich gezeigt, dass vor allem die Elektrophysiologie des Fischherzens der des menschlichen Herzens sehr ähnelt, ein Phänomen, das vermutlich durch die ähnlichen Herzfrequenzen erklärt werden kann.

### Die Zebrafischmutante *reggae* als Tiermodell für Arrhythmieerkrankungen

Um neue Arrhythmie-verursachende Krankheitsgene zu identifizieren, bedient man sich im Zebrafisch eines so genannten Mutagenese-Screens. Hier werden mit Hilfe einer Chemikalie nach dem Zufallsprinzip im gesamten Genom Mutationen induziert. In betroffenen Genen führen die Mutationen dazu, dass es in den von ihnen kodierten Proteinen zu Fehlfunktionen kommt. Auf der Suche nach einem geeigneten Tiermodell für Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), wurde eine Zebrafischmutante mit dem Namen *reg-*

*gae* (*reg*) aus einem solchen Mutagenese-Screen isoliert. Bereits 24 Stunden nach der Befruchtung zeigen *reg* Embryonen lang andauernde Phasen von Herzstillstand mit darauf zurückzuführendem Ausbleiben der Blutzirkulation. Weitere 24 Stunden später, zu einem Zeitpunkt, an dem Wildtyp-Embryonen sequentielle Kontraktionen des Vorhofs und nachfolgend der Herzkammer zeigen, können in einigen *reg* Embryonen rhythmische Kontraktionen einiger Herzmuskelzellen im Einflusstrakt des Herzens zum Vorhof beobachtet werden. Während dieser Rhythmusstörung, die stark an die humane Arrhythmie „Sinus Exit Block“ erinnert, stehen sowohl der Vorhof als auch die Herzkammer still, wodurch zu diesem Zeitpunkt eine regelgerechte Blutversorgung des Organismus durch das Herz nicht mehr gewährleistet wird. Die weitaus häufigste Herzrhythmusstörung, die bei *reg* Zebrafischembryonen beobachtet werden kann, ist allerdings Vorhofflimmern, das sich durch spontane und unkoordinierte Kontraktionen einiger Vorhofmuskelzellen äußert. Hin und wieder und in von Fisch zu Fisch unregelmäßiger Häufigkeit zeigen *reg* Embryonen allerdings neben diesen beiden Herzrhythmusstörungen auch Phasen normaler Herzfunktion (Abb. 1).

### Arrhythmien in *reggae* Fischen beruhen auf einer Störung eines Kalium-leitenden Kanals

In diesem, durch das Herz-Kreislauf-Netzwerk im NGFN geförderten Projekt, konnte kürzlich eine Mutation im Gen des „Ether-a-Go-Go Related Gene“ Kalium-Kanals (ERG) als Ursache für die beobachteten Herzrhythmusstörungen in *reggae* Zebrafischen identifiziert werden. Die Mutation führt zu einem Austausch der hochkonservierten Aminosäure Leuzin an Position 499 (ERG<sup>L499P</sup>). Es ist bereits bekannt, dass der Bereich, in dem wir die Mutation identifizieren konnten, als eine Art Spannungssensor fungiert. Die ERG-Funktion ist essentiell für eine regelrechte Erregungsrückbildung im Herzen und garantiert damit ein adäquates Entspannen des Herzmuskels. Um diese Aufgabe zu erfüllen ist es unabdingbar, dass der Kanal zu einem exakten Zeitpunkt während der Herzerregung seinen größten Strom leitet. Der exakte Zeitpunkt wird dabei anhand der vorliegenden Mem-

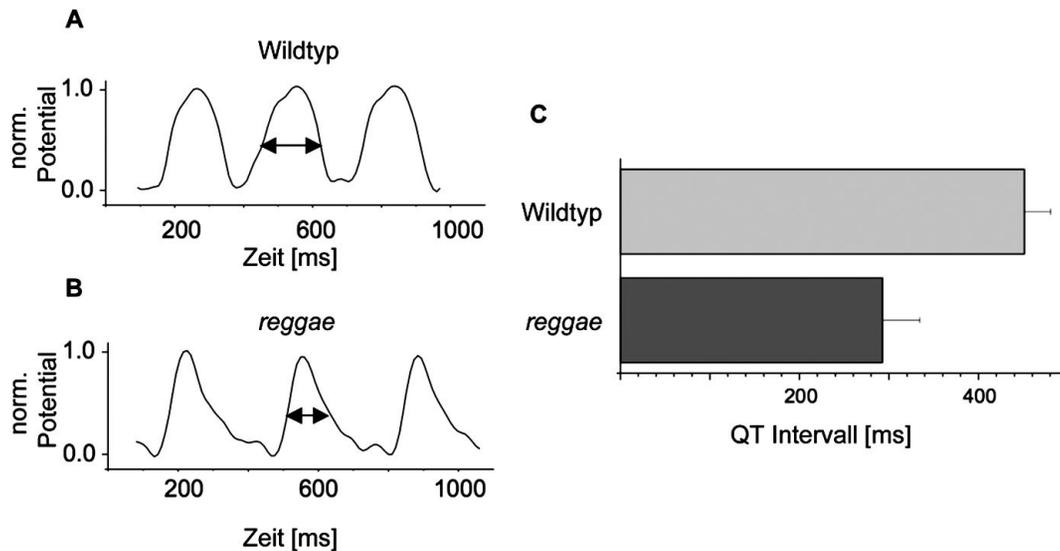


Abb. 2: Die *reg* Mutation führt in *reggae* Fischen zu einem Short-QT Syndrom. (A) Aufzeichnung von Erregungspotentialen (Aktionspotentialen) aus wildtyp Zebrafischembryonen. (B) Aktionspotentiale aus *reg* mutanten Embryonen sind im Vergleich zu den in wildtyp Embryonen gemessenen drastisch verkürzt. (C) Aufgrund der nachgewiesenen Überfunktion des  $ERG^{L499P}$ -Kanals kann durch EKG-Messungen an adulten wildtyp (oben) und *reggae* (unten) Zebrafischen eine deutliche Verkürzung des QT-Intervalls in *reg* mutanten Fischen dokumentiert werden. norm. (normalisiert). (aus Hassel et al., 2008)

branspannung ermittelt. Das Erkennen der richtigen Membranspannung wird genau durch den Bereich des ERG-Kanals gewährleistet, der in *reggae* Fischen durch die Mutation betroffenen ist. Interessanterweise war es uns möglich, nach einer partiellen Inaktivierung des ERG-Kanals in *reggae* mutanten Fischen die Herzrhythmusstörungen in diesen zu unterdrücken und die Herzen zu einer ordnungsgemäßen Kontraktion zu bringen. Dieses Ergebnis impliziert, dass auf Grund der *reg* Mutation im ERG-Kanal eine Überfunktion induziert wird und diese durch eine geringe ERG-Funktionsminderung kompensiert werden kann.

Um genauere Aussagen über den durch die *reg* Mutation verursachten Effekt auf die Kalium-leitende Funktion des ERG-Kanals machen zu können, bedienten wir uns nachfolgend der so genannten *voltage-clamp* Methode zur Messung des Ionenstroms durch die Membran. Dazu wurde der wildtyp ERG-Kanal sowie der mutante *reggae* ERG-Kanal ( $ERG^{L499P}$ ) in *Xenopus* Oozyten überexprimiert und in diesem Modellsystem elektrophysiologisch charakterisiert. Konsistent mit den vorangegangenen Ergebnissen aus dem Zebrafisch konnten wir anhand dieser Methode eine Überfunktion des mutanten ERG-Kanals durch eine, durch die Mutation bedingte, veränderte Kanalkinetik feststellen. Diese Überfunktion sollte in Folge dessen zu einer beschleunigten Erregungsrückbildung (Repolarisation) führen und damit zu einer verkürzten Erregung des Herzens (Aktionspotential). Durch Messungen der Aktionspotentialdauer an *reggae* mutanten Zebrafischembryonen konnte tatsächlich eine deutliche Verkürzung der Herzerregung dokumentiert werden (Abb. 2). Eine Störung der Erregungsrückbildung manifestiert sich im Elektrokardiogramm eines Menschen als eine pathologische Veränderung des QT-Intervalls. Das QT-Intervall bezeichnet den im EKG erkennbaren Zeitraum zwischen der Herzkammer-Erregung und dessen Erregungsrückbildung. Bei einer verzögerten Repolarisation verlängert sich das QT-Intervall. In einem solchen Fall spricht man bei einem betroffenen Patienten von einem „Long-QT Syndrom“. Eine beschleunigte Repolarisation führt dementsprechend zu einem verkürzten QT Intervall, einem „Short-QT Syndrom“. Durch die identifizierte Überfunktion des

ERG-Kanals und der damit begründeten beschleunigten Repolarisation in *reggae* mutanten Embryonen sollte dies im EKG entsprechend zu einer Verkürzung des QT-Intervalls führen. EKG Aufzeichnungen an erwachsenen *reggae* Fischen konnten genau dies bestätigen (Abb. 2). Damit stellen *reggae* Fische das erste Tiermodell der humanen Arrhythmieerkrankung „Short-QT Syndrom“ dar. Interessanterweise ist die vorherrschende klinische Manifestation des Short-QT Syndroms im Menschen das auch in *reggae* Fischen beobachtete Vorhofflimmern. Durch die große molekulare und pathophysiologische Konkordanz der hier beschriebenen Zebrafischmutante *reggae* zum humanen Arrhythmiesyndrom „Short-QT Syndrom“, bieten diese Zebrafische als erstes Tiermodell die Gelegenheit, den Krankheitsmechanismus des Short-QT Syndroms molekulargenetisch und pathophysiologisch besser zu verstehen und neue pharmakologische Behandlungsmethoden zu entwickeln und zu testen.

### Originalveröffentlichung

Hassel, D., Scholz, E. P., Trano, N., Friedrich, O., Just, S., Meder, B., Weiss, D. L., Zitron, E., Marquart, S., Vogel, B., Karle, C. A., Seemann, G., Fishman, M. C., Katus, H. A., Rottbauer, W. (2008) Deficient Zebrafish Ether-a-Go-Go-Related Gene Channel Gating Causes Short-QT Syndrome in Zebrafish *Reggae* Mutants. *Circulation*. 2008 Feb 19; 117(7): 866-875.

### Kontakt

Dr. David Hassel, PD Dr. Wolfgang Rottbauer  
Abteilung Innere Medizin III  
Universitätsklinikum Heidelberg  
E-Mail: david.hassel@med.uni-heidelberg.de,  
wolfgang.rottbauer@med.uni-heidelberg.de

# Parkinson: Vom Modell zur Heilung



**Das Parkinson-Syndrom ist eine Alterserkrankung, die immer mehr Menschen in unserer Gesellschaft betrifft. Noch kann in der Therapie nur eine Linderung der Symptome erreicht werden. Durch eine interdisziplinäre Analyse der genetischen und umweltbedingten Ursachen der Erkrankung will das Parkinson-Netz ein Modell erstellen, das die Entwicklung von präventiven und kurativen Therapien ermöglicht.**

Nadja Patenge und Thomas Gasser

Die Parkinson-Erkrankung ist nach der Alzheimer Demenz die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung des Menschen. Neurodegenerative Erkrankungen stellen eine zunehmende soziale und finanzielle Belastung für unsere Gesellschaft dar. Es wird geschätzt, dass allein in Deutschland 200.000 Patienten mit „Parkinson“ leben. Die Erkrankung wird nach dem aktuellen Wissensstand durch ein Zusammenspiel von genetischen Risikofaktoren und Umwelteinflüssen hervorgerufen. Unter Umwelteinflüssen versteht man in diesem Zusammenhang alle internen und externen Einflüsse auf das zelluläre Milieu. In diesem Sinne stellt der Alterungsprozess den wichtigsten bekannten Umweltrisikofaktor dar, der letztendlich in einem genetisch prädisponierten Individuum das Gleichgewicht zugunsten der Neurodegeneration verschiebt. Da das Parkinson-Syndrom eine Alterserkrankung ist, wird sich die Zahl der Patienten in den kommenden Jahren aufgrund der demographischen Entwicklung drastisch erhöhen. Bisher verfügbare Medikamente ermöglichen zum Teil eine Verbesserung der Symptome, das Fortschreiten der Erkrankung lässt sich jedoch nicht aufhalten. Daher ist die Entwicklung neuer präventiver oder therapeutischer Strategien unerlässlich und dringend.

Das Verständnis der molekularen Mechanismen bei der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen ist der Schlüssel zur Erarbeitung neuer Therapieansätze. Das Ziel in den nächsten Jahren muss daher sein, alle Anstrengungen und Ressourcen zu bündeln, um die molekularen und genetischen Grundlagen neurode-

generativer Erkrankungen aufzuklären. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) sieht in seiner „Roadmap für das Gesundheitsforschungsprogramm der Bundesregierung“ in der Entwicklung effektiver und innovativer Strategien für eine die Ursachen klärende Diagnostik und für an den Ursachen orientierte Therapien die große Herausforderung der nächsten Jahrzehnte. Dieser Herausforderung stellt sich das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN). Die Vielzahl verschiedener genetischer und molekularer Methoden in dem Netzwerk ermöglicht die Zusammenführung der Ergebnisse aus Gen- und Proteinnetzwerken und die Erstellung eines quantitativen Modells ihrer Interaktionen. Dieses umfassende Modell ist von großer Bedeutung für das Erreichen einer neuen Erkenntnisstufe komplexer Erkrankungen.

Um ein solches umfassendes Modell zu entwerfen, wird in dem „Parkinson-Netzwerk“ in NGFNplus die genetische und molekulare Basis der Parkinson-Krankheit mithilfe einer Kombination aus systematischer Genomik und post-genomischer Analyse untersucht. Diese Analyse wird möglich, da in den letzten Jahren im Rahmen des NGFN-2 bereits große, ausführlich charakterisierte Patientengruppen gewonnen und eine große Anzahl von Tiermodellen und zellulären Modellen etabliert wurden. Zudem steht ein Set bekannter Gene und Genorte zur Verfügung, von denen einige von Mitgliedern dieses Konsortiums identifiziert wurden.

## Die genetische Komponente von Parkinson

Die Mehrzahl der Parkinson-Erkrankungen wird durch den Einfluss von Umweltfaktoren hervorgerufen, ohne dass die Patienten von weiteren Betroffenen in ihrer Familie berichten. Bei diesen Patienten spricht man von sporadischen Fällen. Die Identifikation von Genen, die seltene familiäre Formen der Parkinson-Erkrankung hervorrufen, bei denen mehrere Familienmitglieder betroffen sind, hat zu großen Fortschritten im Verständnis der Krankheitsentstehung beigetragen. Ein bekanntes Beispiel sind Patienten, die Mutationen im Gen für  $\alpha$ -Synuklein tragen. Aggregate von  $\alpha$ -Synuklein in Lewy-Körperchen, Strukturen, die im Hirngewebe von Parkinson-Patienten nachweisbar sind, sind ein typisches Merkmal von Parkinson und werden unter anderem auf vermehrte Produktion oder fehlerhafte Faltung des Proteins zurückgeführt.

Im Rahmen des Parkinson-Netzes konnte gezeigt werden, dass neben Punktmutationen und Gen-Duplikationen (bzw. -Triplikationen) in familiären Fällen, genetische Varianten des  $\alpha$ -Synukleingens einen Risikofaktor bei sporadischen Fällen darstellen (1) (Abbildung 1). Mutationen im Gen von LRRK2 wurden von Mitgliedern des Konsortiums und Anderen identifiziert (2,3). Das Gen kodiert eine zelluläre Kinase, die wahrscheinlich an Signalkaskaden beteiligt ist, die ursächlich für die Entstehung von Parkinson sind (Abbildung 2a). Mutationen in diesem Gen treten besonders häufig auf und sind für bis zu 10% der familiären **autosomal domi-**

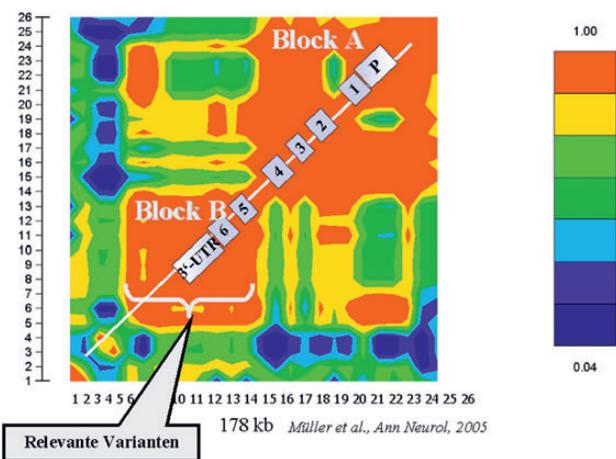


Abb. 1: Assoziation von Varianten des  $\alpha$ -Synuklein Gens mit Parkinson. Das Bild zeigt eine schematische Darstellung des  $\alpha$ -Synuklein Gens vom Start (oben rechts, P) bis zum Ende des Gens (unten links, 3'UTR). Die Farben repräsentieren die Assoziation der dargestellten Gen-Abschnitte mit dem Risiko an Parkinson zu erkranken. DNA-Sequenzunterschiede in den rot dargestellten Bereichen haben eine hohe Verknüpfung mit der Erkrankung, Abschnitte in blau weisen keine Verknüpfung auf.

nanten Fälle verantwortlich (Abbildung 2b). Mit diesem Ergebnis stehen zum ersten Mal große Patientenzahlen mit einer definierten molekularen Krankheitsursache für eine grundlegende Analyse zur Verfügung. Ebenfalls im Konsortium wurden Hinweise gefunden, dass eine verstärkte Aktivität der Kinase ein Schlüsselproblem bei der Krankheitsentstehung darstellt. Diese Beobachtung führte bereits zu der Initiierung von Programmen zur Entwicklung von Medikamenten durch die Pharmazeutische Industrie. Zusammenfassend sind diese beiden autosomal dominanten Gene von zentraler Bedeutung für die Entwicklung von familiären sowie von sporadischen Formen von Parkinson, indem sie eine Steigerung ihrer Funktion zeigen.

Weitere, autosomal rezessive Gene, die ursächlich sind für die Entstehung des familiären Parkinson, kodieren für die Proteine Parkin, PINK1, DJ-1 und ATP13A2. Drei der vier genannten Proteine spielen eine Rolle in der Funktion der Mitochondrien. Mitochondrien sind die „Kraftwerke“ der Zelle, die die Energieversorgung gewährleisten und für das Überleben der Zelle unerlässlich. Dabei ist Parkin ein Protein, das am zellulären Proteinabbau beteiligt ist, aber auch die mitochondriale Funktion unterstützt. PINK1 ist eine mitochondriale Kinase und DJ-1 ist an der Antwort auf oxidativen Stress beteiligt, wobei eine Verbindung zur mitochondrialen Funktion aktuell diskutiert wird. ATP13A2 wurde erst kürzlich identifiziert und kodiert für ein Protein, das möglicherweise in den Abbau von  $\alpha$ -Synuklein involviert ist. Der Wirkmechanismus von Mutationen in diesen Genen beruht wahrscheinlich auf einem Funktionsverlust der Proteine, der zu einer verringerten Stresstoleranz der betroffenen Neurone führt.

**Das Alter als Risikofaktor für Parkinson**

Das Altern ist der bedeutendste bekannte Risikofaktor für neurodegenerative Erkrankungen einschließlich Parkinson. Diese Tatsache lässt sich jedoch nur für therapeutische Ansätze nutzen, wenn die molekularen Grundlagen bekannt sind sowie die Art ihrer Auswirkung auf die für Parkinson relevanten Stoffwechselwege. Eine

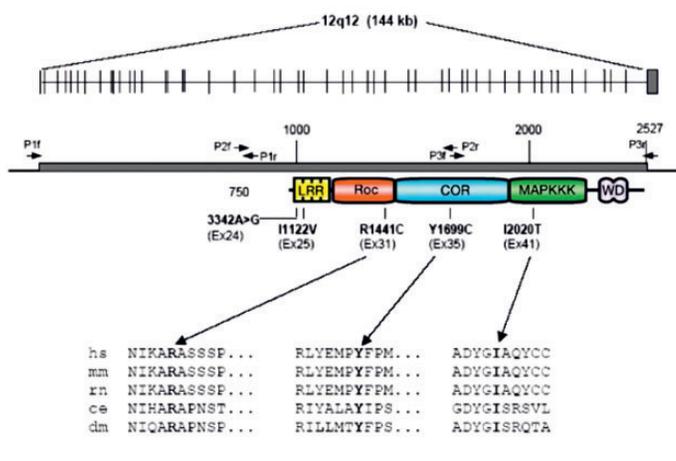


Abb. 2a: Oben: schematische Darstellung der Genstruktur von LRRK2 auf Chromosom 12. Mitte: Das LRRK2 Protein besteht aus 2527 Aminosäuren. Farblich dargestellt sind die bisher charakterisierten funktionellen Regionen des Proteins: LRR: Protein-Protein-Interaktionsdomäne, Roc-COR: GTPase-Domäne, MAPKKK: Kinase-Domäne, WD: Protein-Protein-Interaktionsdomäne. Unten: Häufige Mutationen in LRRK2, die zu „LRRK2-Parkinson“ führen.

der zurzeit attraktivsten Hypothesen besagt, dass die Akkumulation von Mutationen im mitochondrialen Genom zu einer mangelhaften Funktion der Atmungskette und damit zu einem Energiedefizit und vermehrtem zellulären oxidativen Stress führt. Interessanterweise kodieren die oben beschriebenen rezessiven Parkinson-Gene für Proteine, die an der Aufrechterhaltung der mitochondrialen Funktion und am Schutz vor oxidativen Schäden beteiligt sind. Im Rahmen des Parkinson-Netzwerks wurde zudem herausgefunden, dass infolge mitochondrialer Schädigung eine selektive Aktivierung von Kaliumkanälen stattfindet, die letztendlich zum Absterben der betroffenen Zellen und damit zur Neurodegeneration führt (4).

**Vom Wissen zum Modell, vom Modell zum Medikament**

Im Parkinson-Netz werden bekannte genetische Netzwerke erweitert und außerdem neue Gene und Genorte im Rahmen einer bereits laufenden genomweiten Assoziationsstudie identifiziert. Menschliche Proben umfassen neben DNA: Liquor, Serum, periphere Blutzellen und Bindegewebszellen der Haut einer großen Anzahl von Patienten mit sporadischem oder familiärem Parkinson. Diese erlauben die Suche nach Biomarkern für die frühzeitige Diagnose der Krankheit. Expertise in der Bildgebung ergänzt den genetischen Ansatz. Das Konsortium hat eine Reihe von Modellsystemen generiert, zur Untersuchung aller etablierten Parkinsongene in allen wichtigen biomedizinischen Modell-Organismen (Maus, Fliege, Fisch, Wurm) und Zellsystemen (Hefe, Primärkulturen, Zelllinien). Diagnostische und experimentelle Reagenzien (Antikörper, genetische Werkzeuge) wurden für praktisch alle Parkinsongene entwickelt. Diese Materialien werden zwischen den Wissenschaftlern des Konsortiums und mit externen Kollaborationspartnern intensiv ausgetauscht. Die Vielzahl der Patientengruppen, Modelle und Methoden innerhalb des Konsortiums erlaubt eine systematische Kreuzvalidierung der funktionellen Varianten in verschiedenen zellulären Kontexten und in Tiermodellen.

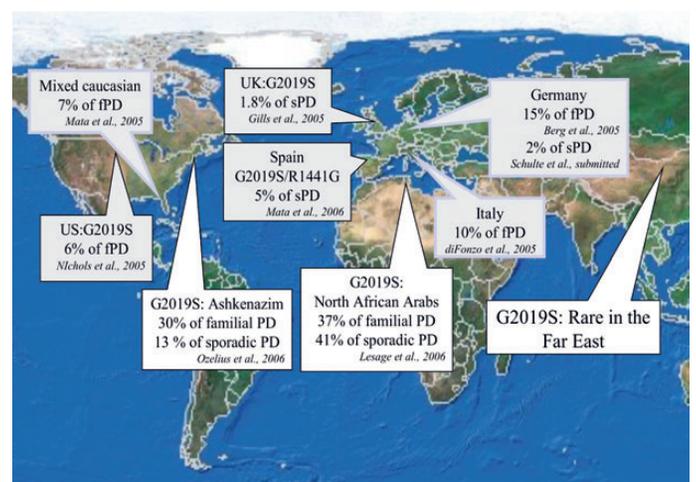


Abb. 2b: LRRK2-Mutationen in familiärem und sporadischem Parkinson. Unterschiedliche Mutationen wurden unterschiedlich häufig in unterschiedlichen Populationen gefunden. Ein Beispiel für eine häufige Mutation ist G2019S, die einen Aminosäureaustausch in der Kinasedomäne bewirkt.

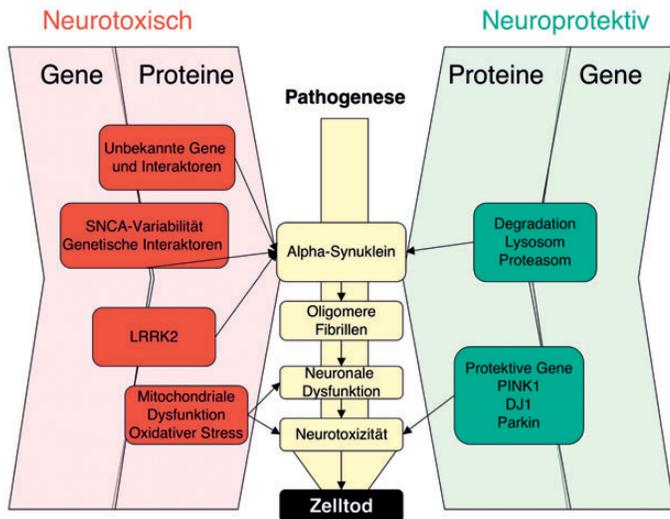


Abb.3: Integratives Modell genetischer und umweltbedingter Risikofaktoren zur Pathogenese der Parkinsonerkrankung

Die Ergebnisse aus allen Teilprojekten werden integriert und machen damit eine Erweiterung des oben angesprochenen Modells möglich (Abbildung 3). Maßgeblich für den Fortschritt wird eine Reihe neuer Kandidatengene und therapeutischer Angriffspunkte, die in Targetvalidierungs- und Medikamentenentwicklungsprogramme der pharmazeutischen Industrie eingeschlossen werden, basierend auf bereits bestehenden Industrie-Kollaborationen. Schließlich wird das Konsortium die Identifizierung neuer Medikamente vorantreiben sowie genetisch definierte Patientengruppen und Individuen mit erhöhtem Risiko beschreiben, womit die Umsetzung in klinischen Studien vorbereitet wird. Das Parkinson-Netz stellt somit ein hervorragendes Beispiel dar, wie genetische Analysen zusammen mit dem Verständnis grundlegender Krankheitsmechanismen die Basis schaffen für ursacheneorientierte innovative Therapien.

**Referenzen**

1. Mueller, J. C., Fuchs, J., Hofer, A., Zimprich, A., Lichtner, P., Illig, T., Berg, D., Wullner, U., Meitinger, T., and Gasser, T. (2005). Multiple regions of alpha-synuclein are associated with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 57, 535-541. 2. Paisan-Ruiz, C., Jain, S., Evans, E. W., Gilks, W. P., Simon, J., van der Brug, M., Lopez de Munain, A., Aparicio, S., Gil, A. M., Khan, N., et al. (2004). Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 44, 595-600. 3. Zimprich, A., Biskup, S., Leitner, P., Lichtner, P., Farrer, M., Lincoln, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Uitti, R. J., Calne, D. B., et al. (2004). Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 44, 601-607. 4. Liss, B., Haeckel, O., Wildmann, J., Miki, T., Seino, S., and Roeper, J. (2005). K-ATP channels promote the differential degeneration of dopaminergic midbrain neurons. *Nat Neurosci* 8, 1742-1751.

**Kontakt**

Nadja Patenge und Thomas Gasser  
 Hertie Institut für klinische Hirnforschung Tübingen  
 Abt. Neurodegeneration  
 E-Mail: Nadja.Patenge@uni-tuebingen.de  
 E-Mail: Thomas.Gasser@uni-tuebingen.de

# Kommunikationsprobleme bei Bakterien



Eine aussichtsreiche Strategie zur Hemmung von bakteriellen Biofilmen: Die bakterielle Biofilmbildung ist ein hochkomplexer Kommunikationsprozess zwischen den beteiligten Organismen. In vielen klinischen Bereichen und industriellen Prozessen sind Biofilme äußerst unerwünscht. Zur Hemmung der Biofilmbildung wird jetzt im Metagenom von bisher nicht-kultivierten Organismen nach neuen Anti-Quorum-Sensing Molekülen geforscht.

Claudia Hornung und Wolfgang Streit

Mikrobielle Biofilme sind unerwünschte Aufwüchse auf Oberflächen. Im klinischen Bereich sind sie mit pathogenen Keimen und Infektionen assoziiert und in industriellen Prozessen stören sie Betriebsabläufe oder werden aufgrund des pathogenen Potentials bekämpft. Problematisch ist jedoch, dass Bakterien in Biofilmen 1000-fach resistenter gegenüber klassischen Antibiotika und Bioziden sind als ihre freilebenden Artgenossen. Daher ist es recht schwierig, Biofilme zu therapieren. In Industrie und Forschung wurden in den letzten Jahren viele neue Ansätze entwickelt, die die mikrobielle Anheftung und Biofilmbildung unterdrücken sollen. Hierzu zählen Fortschritte im Bereich der Entwicklung von veränderten Oberflächenstrukturen und Materialien, sowie mechanische und elektrochemische Verfahren zur Bekämpfung von Biofilmen und eine Reihe von molekularen Ansätzen, die in Zellprozesse der Mikroorganismen eingreifen.

**Wie Bakterien miteinander „reden“**

Die Arbeitsgruppe Streit wählt hier einen alternativen Weg, um Strategien zur Biofilmbekämpfung zu etablieren. Mit Hilfe von metagenomischen Ansätzen suchen die Mitarbeiter nach neuen Wegen, mikrobielle Biofilme sehr früh in ihrem Wachstum und der Anheftung an die jeweilige Oberfläche zu stören. Dazu nutzen sie sehr geschickt die Achillesferse der Biofilm-bildenden Mikroorganismen aus und greifen in den Kommunikationsweg der Mikroorganismen ein. Dass Bakterien miteinander kommunizieren ist bereits seit den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts bekannt. Dieses Phänomen wurde ursprünglich an marinen Leuchtbakterien entdeckt. 1994 führte Prof. Peter Greenberg (Iowa, USA), der als einer der Pioniere auf dem Gebiet der bakteriellen Kommunikation gilt, den Begriff **Quorum-Sensing** dafür ein. Bakterielle Kommunikation in Gram-negativen und Gram-positiven Mikroorganismen unterscheidet sich prinzipiell in der Verwendung der Signalmoleküle. Die meisten Gram-negativen Mikroorganismen verwenden acylierte Homoserinlaktone, Furanone oder Quinolin-Derivate, wohingegen die Gram-positiven Mikroorganismen eher kleine Peptide als Signale zur Kommunikation nutzen. Man spricht je nach Signalmolekül auch von sogenannten Autoinducer-Molekülen und unterscheidet zudem zwischen Autoinducer (Ai-I), Autoinducer II (Ai-II) und Autoinducer III (Ai-III). Beispielhaft sind in Abbildung 1 einige der Autoinducermoleküle, wie sie in *Pseudomonas aeruginosa* und anderen Gram-negativen Bakterien gefunden wer-

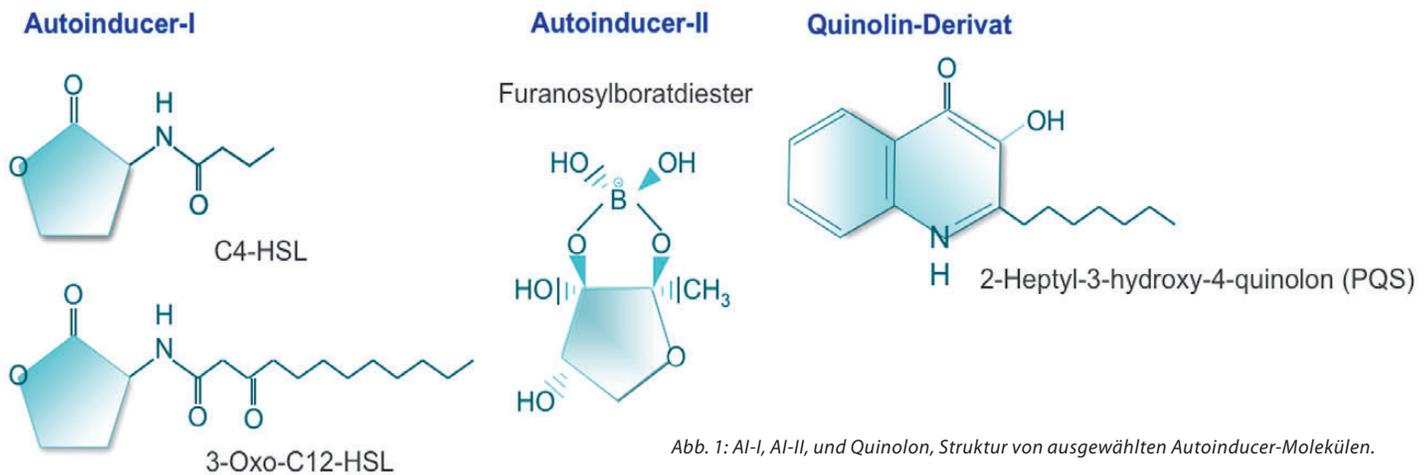


Abb. 1: AI-I, AI-II, und Quinolon, Struktur von ausgewählten Autoinducer-Molekülen.

den, dargestellt. Für den Autoinducer III sind bisher noch keine chemischen Strukturen bekannt.

Bei den Gram-negativen Bakterien stellt der opportunistisch pathogene Organismus *P. aeruginosa* ein sehr gut untersuchtes Modellsystem dar. *P. aeruginosa* besitzt mehrere Kommunikationssysteme (Ai-I und Ai-II). Insgesamt verfügt der Organismus über mindestens zwei QS-Systeme des LuxI/LuxR-Typs, das LasI/LasR- und das RhII/RhIR-System, die hierarchisch die Produktion einer Vielzahl von Virulenzfaktoren und der Biofilmbildung kontrollieren. Jedes dieser Systeme besteht aus einer Autoinducer-Synthase (LasI bzw. RhII) und dem jeweiligen Transkriptionsaktivator (LasR bzw. RhIR). LasI reguliert die Synthese des AHL-Signalmoleküls N-(3-Oxo-Dodecanoyl)-L-Homoserinlacton (3-O-C12-HSL), während RhII den Autoinducer N-(Butanoyl)-L-Homoserinlacton (C4-HSL) bildet. Das RhI-System ist dem Las-System übergeordnet. Dieser Mechanismus der hintereinander geschalteten Genexpression gewährleistet, dass die durch das RhII/RhIR-System kontrollierten Zielgene nach den LasI/LasR-regulierten Genen angeschaltet werden. Dieses kann für die richtige Reihenfolge bei der Induktion von Genen der frühen und späten Ereignisse im Infektionsprozess oder für die exakte Ausbildung der *P. aeruginosa*-Biofilme wichtig sein. Neben 3-O-C12-HSL und C4-HSL produziert *P. aeruginosa* ein weiteres Signalmolekül, welches als *Pseudomonas*-Quinolon-Signal oder PQS bezeichnet wird und eine zusätzliche regulatorische Verbindung zwischen den beiden anderen QS-Systemen darstellt.

### Strategien der Kommunikationsstörung

Ein Zusammenhang zwischen den QS-Systemen und der Fähigkeit, Biofilme auszubilden, wurde bereits Ende der 90er Jahre hergestellt und hat letztendlich dazu geführt, dass sich eine ganze Reihe von Arbeitsgruppen mit der Suche nach sogenannten Anti-*Quorum-Sensing*-Molekülen und -Mechanismen beschäftigt. Dabei haben sich prinzipiell drei Strategien herauskristallisiert, solche Moleküle zu identifizieren, die die mikrobielle Kommunikation –also die Sprache der Bakterien – stören:

1. **Blockieren der Synthese der Autoinducer-Moleküle**
2. **Binden von Autoinducer-Analoga –QS-Blocker- an die Rezeptoren**
3. **Enzymatische Hydrolyse der Autoinducer-Moleküle**

Alle drei Strategien wurden bisher mit unterschiedlichem Erfolg

betrieben und haben zur Identifikation von einer Reihe *Quorum-Quenching* Molekülen geführt. Sehr erfolgreich wurde dabei die enzymatische Inaktivierung der Signalmoleküle vorangetrieben. Hierbei wurden Enzyme gesucht, die in der Lage sind, die Autoinducer-Moleküle chemisch so zu verändern, dass deren Aktivität als Signalsubstanz eingeschränkt oder sogar vollständig unterbunden werden kann. Bislang wurden zwei Klassen von AHL-/ AI-abbauenden Enzymen identifiziert, Lactonasen und Acylasen. Ein Beispiel für eine AI-inaktivierende Lactonase (AiiA) wurde in *Bacillus* gefunden. Die Lactonasen spalten den Lactonring von AHLs und eliminieren so die Signalwirkung. Da *Bacillus* sp. – als Gram-positives Bakterium – Peptide als AI-Molekül verwendet, handelt es sich hierbei um einen Spezies-übergreifenden *Quorum-Quenching*-Mechanismus, der insbesondere gegen Gram-negative Bakterien gerichtet ist. Zudem handelt es sich um einen generellen Mechanismus, da das Enzym den Lactonring angreift und so viele unterschiedliche AHL-Moleküle degradieren/ inaktivieren kann (Abb.1).

Neben dem Vorkommen von AI-abbauenden Enzymen in vielen Bakterien wurde diese Form des *Quorum-Quenching* auch in der Alge *Laminaria digitata* gefunden. Diese beugt der Bildung von bakteriellen Biofilmen auf ihrer Oberfläche durch die Produktion von bestimmten Enzymen, den sog. Haloperoxidasen, vor. Diese Enzyme erzeugen oxidierte Halogene, z.B. Hypochlorsäure und Hypobromsäure, mit antimikrobieller Aktivität. Die oxidierten Halogene können spezifisch mit bestimmten AHLs reagieren, wodurch deren Fähigkeit zur Signalverbreitung außer Kraft gesetzt wird.

Ein weiterer Weg das bakterielle *Quorum-Sensing* zu stören, liegt auf der Ebene des Signalrezeptors. Durch die Blockade des Rezeptorproteins mit Hilfe von Strukturanaloga kann eine Signalweitergabe verhindert werden. Auch für diesen Mechanismus finden sich Beispiele in der Natur. So bildet die Rotalge *Delisea pulchra* halogenierte Furanone, welche aufgrund einer Strukturanalogie mit Autoinducer-Molekülen an die entsprechenden Rezeptoren binden können und somit aktiv die Kommunikation zwischen den Bakterien inhibieren können.

Die dritte Möglichkeit zum Eingriff in die mikrobielle Kommunikation kann theoretisch durch Inhibierung / Blockade der Autoinducer-Synthese erfolgen. Für diesen Mechanismus wurden bislang relativ wenige Beispiele gefunden.

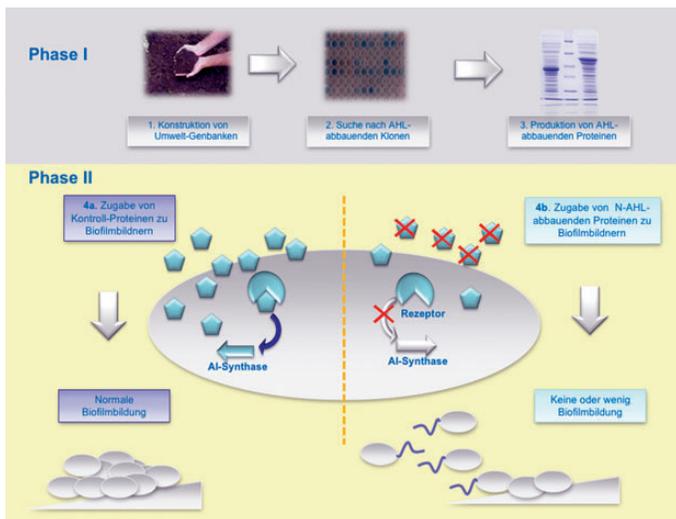


Abb. 2: Zweistufiges Verfahren zur Isolierung von AI-abbauenden Protein aus metagenomischen Ansätzen.

### Neue Wege durch Metagenomik

Alle bekannten und zudem erfolgreichen Ansätze wurden bisher aus Einzelorganismen gewonnen. Unsere Gruppe geht hier einen etwas anderen Weg und hat sich zum Ziel gesetzt, mit Hilfe der **Metagenomik** neue und möglichst kleine Proteine zu identifizieren, die die bisher bekannten QS-Moleküle degradieren. Die **Metagenomik** ist eine recht neue Technologie, die es erlaubt, auch die Genominformation von solchen Mikroorganismen zu nutzen, die man bisher noch nicht kultivieren kann. Dies betrifft im Übrigen die Mehrzahl der Mikroorganismen auf unserem Planeten. Man schätzt, dass es über 100.000.000 unterschiedliche Bakterienarten auf der Erde gibt. Das sind viel mehr Arten als Tiere und Pflanzen zusammen. Bis dato sind jedoch lediglich ca. 1% aller Mikroorganismen kultivierbar und können für die Biotechnologie auf klassischem Weg genutzt werden. Erst die Metagenomtechnologie macht es jetzt möglich, diese enorme und nahezu unlimitierte Biodiversität für derartige Fragestellungen nutzbar zu machen.

Ziel der Arbeiten im Biozentrum der Universität Hamburg ist es, aus den Metagenomen der nicht-kultivierten Organismen möglichst kleine und stabile Enzyme zu finden, die die unterschiedlichen Signalmoleküle der Mikroorganismen im Biofilm abbauen. Gelingt es, solche Enzyme zu finden, dann können sie nach Immobilisierung effektiv zur Inhibierung von Biofilmbildung verwendet werden.

Um diese hochgesteckten Ziele zu erreichen, haben wir einerseits die aufwendige Technik der Konstruktion von Metagenombibliotheken in Hamburg etabliert. Dazu wird die gesamte DNA eines mikrobiellen Habitats kloniert und in einem geeigneten Vektorsystem hinterlegt. Zusätzlich musste zunächst ein Screeningsystem im Labor entwickelt werden, das es uns erlaubt, Metagenombibliotheken zu durchmustern. Das verwendete Detektionssystem beruht auf einem einfachen Reporterstamm eines Gram-negativen Bakteriums, welches selbst keine Signalmoleküle mehr produzieren kann und zudem ein induzierbares Markergen trägt. Mit Hilfe dieses recht komplizierten Verfahrens wurden bis dato einige zehntausend Metagenomklone durchmustert und einige vielversprechende Kandidaten identifiziert. Die so gefundenen Gene und Proteine werden derzeit molekularbiologisch und biochemisch

untersucht. Ziel ist es, einige der Proteine auf Oberflächen zu binden und so die von den Biofilm-bildenden Bakterien ausgeschiedenen Signalmoleküle abzubauen. Durch diesen Trick könnten sich keine Mikroorganismen mehr auf der Oberfläche ansiedeln und es käme nicht mehr zur Ausbildung der hochgewachsenen Biofilme.

Die bisher erzielten Erfolge sprechen für sich. Bis heute konnten wir mit unserer Strategie einige wenige, aber neuartige Proteine identifizieren, die keine Ähnlichkeiten zu bisher bekannten Proteinen aufweisen. Diese Proteine sind zum Teil sehr klein bzw. weisen eine geringe Masse auf. Die bisher gefundenen Proteine werden derzeit in größeren Mengen hergestellt und genauer untersucht. Dabei werden vor allen Dingen die hydrolytischen Aktivitäten in Gegenwart von Autoinducer I- und II-Molekülen analysiert. Ob sich die Proteine nach einer Immobilisierung auf eine Oberfläche tatsächlich zur wirksamen Therapie und Biofilmvermeidung nutzen lassen, das müssen die weitergehenden Arbeiten zeigen.

Darüberhinaus entwickelt die Gruppe bessere Werkzeuge, um die Suche nach neuen Anti-QS-Molekülen zu vereinfachen und schneller durchzuführen. Dazu sequenziert sie zusammen mit dem Göttinger Genomlabor ein neu isoliertes *Chromobacterium violaceum*-Isolat, das sehr sensitiv gegenüber Autoinducer-Signalmolekülen reagiert und sich als hervorragendes Detektionssystem für die Erkennung von QS-Molekülen eignet. Mit Hilfe dieses neu entwickelten Werkzeuges will die Gruppe weitere Moleküle identifizieren, die die bakterielle Kommunikation stören.

Die Arbeitsgruppe Streit forscht aber nicht alleine an dieser Problematik. Vielmehr koordiniert Prof. Streit ein kleines Netzwerk im Rahmen des vom BMBF-geförderten GenoMik-Plus-Programms, an dem drei weitere Forschergruppen der Universitäten Kiel, Göttingen und München sowie die Fa. Henkel als Industriepartner teilnehmen.

### Referenzen

1. Hughes, D. T., and V. Sperandio. 2008. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nat Rev Micro* 6:111-120.
2. Persson, T., M. Givskov, and J. Nielsen. 2005. Quorum sensing inhibition: targeting chemical communication in gram-negative bacteria. *Curr Med Chem* 12:3103-15.
3. Rasmussen, T. B., and M. Givskov. 2006. Quorum-sensing inhibitors as anti-pathogenic drugs. *Int J Med Microbiol* 296:149-61.
4. Schmeisser, C., H. Steele, and W. R. Streit. 2007. Metagenomics, biotechnology with non-culturable microbes. *Appl Microbiol Biotechnol* 75:955-62.

### Kontakt

Prof. Dr. Wolfgang Streit  
 Universität Hamburg, Biozentrum Klein Flottbek  
 Abteilung für Mikrobiologie & Biotechnologie  
 E-Mail: Wolfgang.streit@uni-hamburg.de

# Überraschende Entdeckung bei der Suche nach neuen Biokatalysatoren: *Ferroplasma acidiphilum*, ein zellwandloses Archaeon aus der Urzeit?



Bei der Suche nach neuen Biokatalysatoren verspricht das Screening von extremen Standorten besonders robuste Enzyme. In extrem sauren Lebensräumen findet sich *Ferroplasma acidiphilum*, ein zellwandloses Archaeon mit einer sehr ungewöhnlichen, Eisen-abhängigen Enzymausstattung.

Olga Golyshina, Manuel Ferrer, Peter Golyshin und Kenneth Timmis

Biologische Katalysatoren, Enzyme, werden in der Biotechnologie seit Jahren für viele Anwendungen in der Lebensmittelindustrie, Medizin, Pharma- oder Chemieindustrie eingesetzt. Die Anwendungen nehmen derzeit immer mehr zu, da die Produktvielfalt auf dem Markt gesteigert, die Prozessleistung verbessert sowie Kosten und Energiebedarf reduziert werden sollen. Für eine nachhaltige Entwicklung der modernen Gesellschaft ist es außerdem wichtig, die Auswirkungen von Industrieprozessen auf die Umwelt zu verringern. Besonderes Interesse finden derzeit u. a. Bemühungen, das Leistungsvermögen der enzymatischen Katalyse zu erforschen,

- um neue Reaktionen zu ermöglichen, die aufgrund chemischer Katalysatoren schwierig oder teuer sind oder große Mengen umweltschädlicher Chemikalien verbrauchen,
- zur Entwicklung neuer Medikamente,
- um unsere gegenwärtig auf fossilen Brennstoffen basierende Energie- und Chemieproduktion auf erneuerbare Rohstoffe umzustellen.

## Robuste Enzyme aus extremen Habitaten

Gesucht werden Biokatalysatoren, die erwünschte Reaktionen unter sehr rauen, mit der funktionellen Proteinkonformation häufig inkompatiblen Bedingungen durchführen und außerdem stabiler und länger haltbar sind. Eine mögliche Lösung dieser Fragestellungen wird durch die Erforschung extremophiler Mikroorganismen als Ursprung von stabileren und verschiedenartigen Enzymen angestrebt.

Im GenoMik-Plus Forschungsnetzwerk „BiotechGenoMik – from Genomes to Functions to Products“ gibt es einen Forschungsverbund „MetaGenoMik“, der sich mit dem Screening von neuen Biokatalysatoren und Biociden aus der Diversität von extremophilen oder nicht-kultivierbaren Mikroorganismen beschäftigt. Extremophile sind Organismen, die am besten in extremen Umgebungen gedeihen; dazu gehören physische Extreme wie hohe oder niedrige Temperaturen, Druck, Sonneneinstrahlung, und geochemische Extreme wie extreme pH-Werte, hoher Salzgehalt, etc. Von diesen extremen Umgebungen erwartet man, dass sie

neuartige mikrobielle Vielfalt und unbekannte Genprodukte mit interessanten Eigenschaften und neuen Katalysatoraktivitäten hervorbringen.

Saure Umgebungen, natürliche wie auch künstliche, treten in vielen Orten der Biosphäre auf, und die sog. acidophilen (was „säureliebend“ bedeutet) Mikroorganismen, wachsen bei sehr niedrigen pH-Werten. Diese spielen eine wichtige ökologische Rolle und leisten entscheidende Beiträge für den biogeochemischen Elementzyklus. Darüber hinaus sind acidophile Mikroorganismen für die biotechnologische Anwendung interessant geworden. Besonders interessant unter den Acidophilen sind Repräsentanten der Archaeen, Ordnung *Thermoplasmatales*, den acidophilsten Organismen, die man bislang kennt. Eines der extrem acidophilen Mit-

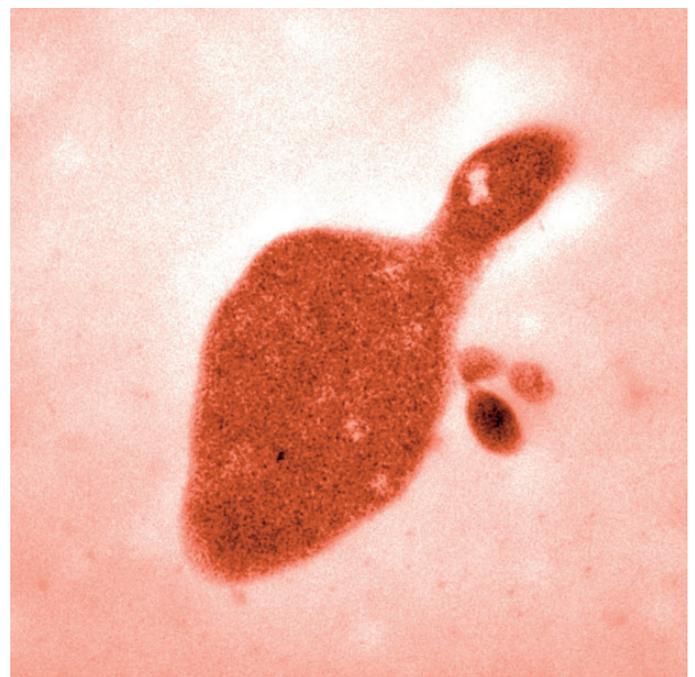


Abb. 1: *Ferroplasma acidiphilum*, ein zellwandloses, acidophiles Archaeon  
Foto: Dr. Heinrich Lünsdorf (HZI, Braunschweig).

glieder dieser Ordnung ist das Eisen(II)-oxidierende Archaeon *Ferroplasma acidiphilum*, welches bei einem pH-Wert zwischen 1,3 und 2,2 wächst, optimalerweise bei pH 1,7 und keine Zellwand besitzt. In den letzten Jahren zeigten Untersuchungen einiger saurer Standorte, besonders Schwefel-, Pyrit-, und kupferhaltige Erze, Wasser aus Bergbau, saure hydrothermale Quellen und vulkanische Gegenden, die Anwesenheit dieser zellwandlosen, mit *Ferroplasma*-Species verwandten Archaeen.

### Extreme Säuretoleranz durch Eisen-abhängige Enzyme

Die Konstruktion genomischer Expressionsbibliotheken von *Ferroplasma acidiphilum* und das Enzymscreening ergab drei  $\alpha$ -Glucosidasen (Enzyme, die die Hydrolyse der glykosidischen Bindung katalysieren, so dass zwei kleinere Zucker entstehen), die keine signifikante Homologie zu bekannten Glycosylhydrolasen aufwiesen. Drei zu  $\alpha$ -Glucosidasen homologen Proteinen, die aus der Genomsequenz anderer Archaeen vorhergesagt wurden, wurden bei der Annotation andere Funktionen zugeschrieben als sich in biochemischen Untersuchungen herausstellten. Dies zeigt wiederum die Unzulänglichkeit einzig auf Homologien basierender Genomannotationen. Das Enzym  $\alpha$ -Glucosidase ( $\alpha$ GluFa) zeigt keinerlei signifikante Ähnlichkeit zu bekannten Glycosylhydrolasen, ist in eine andere Familie klassifiziert, und hat ein ungewöhnliches katalytisches Zentrum (bestehend aus einem Threonin- und einem Histidin-Rest). Überraschenderweise arbeiteten alle intrazellulären und zellgebundenen Enzyme aus *Ferroplasma* ( $\alpha$ -Glucosidasen und Carboxylesterase – ein Enzym, das die Hydrolyse von Carboxylsäureestern katalysiert) optimal und stabil im pH-Bereich zwischen 1,7 – 4,0, und das pH-Optimum lag bis zu 3 pH-Einheiten niedriger als der durchschnittliche pH-Wert des Cytoplasmas (pH-Wert 5,6). Die höchste  $\alpha$ -Glucosidase-Aktivität wurde bei niedrigem pH-Wert (2,4–3,5) gefunden, und das Enzym konnte Glucosyl-Gruppen von Maltose übertragen, wobei ausschließlich Maltotriose entstand (bis zu 300 g/l). Man fand heraus, dass Eisen für die Enzymaktivität entscheidend war, eine Eigenschaft, die für keine andere Glycosylhydrolase bekannt ist. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Metallenzym  $\alpha$ GluFa ein neues Mitglied der Glycosylhydrolasen ist, welches einen neuartigen Mechanismus zur Zuckerglycosylierung bzw. -transglycosylierung nutzt. Die zwei anderen *Ferroplasma*  $\alpha$ -Glucosidasen zeigten ebenfalls keine Sequenzähnlichkeit zu bekannten Glycosylhydrolasen.

Obwohl der Grund für die "pH-Wert-Optimum-Anomalie" gegenwärtig unbekannt ist – man könnte über Cytoplasma-Heterogenität oder eine positive Aufladung acidophiler Proteine spekulieren –, kann nicht ausgeschlossen werden, dass *Ferroplasma* einige einmalige und noch unbeschriebene Mechanismen entwickelt hat, um in extrem sauren Umgebungen zu überleben.

### „Eisen-Niete“ als Kennzeichen einer urzeitlichen Herkunft?

Ein weiteres faszinierendes Merkmal dieses Mikroorganismus ist die Eisen-Metalloprotein-dominierte „metabolische Maschinerie“ von *F. acidiphilum*. Eisen ist das am vierthäufigsten vorkommende Element in der Erdkruste und entscheidend für verschiedene katalytische, metabolische und physiologische Funktionen. Allerdings ist es schwach löslich und dadurch nur schlecht verfügbar für Zellen (häufig ist dies der Faktor, der das mikrobielle Wachstum im

Meer begrenzt); Zellen müssen einen beachtlichen Aufwand für die Eisenaufnahme betreiben. Es wurde gezeigt, dass 86% der 189 untersuchten Zellproteine von *F. acidiphilum* Eisenmetalloproteine sind. Diese umfassen Proteine, denen strukturelle bzw. katalytische Funktionen oder Funktionen als Chaperone zugeordnet wurden, und die in keinem anderen bisher untersuchten Organismus als Eisenmetalloproteine beschrieben wurden. Viele dieser Eisenmetalloproteine sind Proteine, die zur Grundausstattung der Zelle gehören, wie Transposasen, Endonucleasen, Integrase-Recombinasen und DNA-Reparaturproteine, von denen in anderen Organismen nicht bekannt ist, dass sie Eisen enthalten, in manchen Fällen nicht einmal ein Metall. Man unterscheidet zwischen Metalloproteinen (Proteine, die Metalle als festes Strukturelement beinhalten) und metallabhängigen Proteinen (Proteine, für deren Aktivität Metalle benötigt werden). Die Experimente zeigten, dass Eisen entscheidend für die Aufrechterhaltung der dreidimensionalen Struktur ist, und aufgrund der Aktivität der untersuchten Proteine wurde eine Funktion als „Eisen-Niete“ bezeichnet. Die Analysen von Proteinen des phylogenetischen Nachbarn von *Ferroplasma acidiphilum*, *Picrophilus torridus* und des „Habitatnachbarn“ *Acidithiobacillus ferrooxidans* zeigten weitaus weniger und nur typische Metalloproteine. *F. acidiphilum* hat daher eine momentan einzigartige Eisenprotein-dominierte Zellmaschinerie. Man könnte eine verblüffende Möglichkeit in Betracht ziehen: dass nämlich die „Eisen-Niete“ eine urtümliche Eigenschaft ist, die nur *F. acidiphilum* behalten hat. In dieser Hinsicht ist es interessant, dass eine der gegenwärtigen Theorien über die Entstehung des Lebens, vorgebracht von Günter Wächterhauser, auf Eisen-Schwefel-Chemie beruht, die die Bildung und Weiterentwicklung der organischen Lebensmoleküle katalysiert und auf Eisen-Schwefel-reichen Oberflächen wie Pyrit erfolgt. Möglicherweise war multivalentes Eisen daher an den Stellen, aus welchen sich Leben entwickelt haben könnte, im Übermaß vorhanden und wurde frühzeitig ein Element für die Organisation und Stabilisierung von Proteinstrukturen („Eisen-Nieten“, die komplexe, von Natur aus zerbrechliche Strukturen zusammenhalten), ein Vorläufer anderer Zellformen aus Pyrit-Umgebungen. Man könnte hieraus die Hypothese aufstellen, dass frühe Zellformen aus Eisen-haltigen sauren Habitaten (wie z.B. Pyrit-haltige Standorte) in andere, weniger Eisen-haltige Standorte gelangt sind. Diese geringere Eisenverfügbarkeit könnte den Evolutionsdruck hin zu Eisen-freien Proteinen verstärkt haben. Als Resultat dieser natürlichen Selektion wäre Eisen nur noch in solchen Proteinen zu finden, wo es für die Funktionalität unersetzlich ist (wie in Eisen-Schwefel-Clustern und Haem beispielsweise). Denkbar wäre daher, dass sich die *Ferroplasma*-Linie ausschließlich in Pyrit-Habitaten entwickelt hat und die Proteinausstattung möglicherweise als Relikte aus früheren Lebensformen anzusehen ist. Die Forschung an *Ferroplasma* könnte einen neuen Zugang zu Erkenntnissen in das frühe Leben und seine evolutionäre Entwicklung eröffnen.

### Noch mehr Überraschungen

Aber *F. acidiphilum* bietet noch mehr Neues: Kürzlich haben wir eine außergewöhnliche, purpurrote, NAD<sup>+</sup>/ATP-abhängige DNA-Ligase, LigFa, aus *Ferroplasma* charakterisiert. Im Gegensatz zu den anderen DNA-Ligasen, enthält die LigFa zwei Fe-Tyrosinatzentren, benötigt weder Mg<sup>2+</sup>, noch K<sup>+</sup>, und funktioniert *in vitro* optimal bei extrem niedrigen pH-Werten (pH 1,5–3,0). Die DNA-Liga-

sen aus den taxonomisch relevanten Organismen (*Thermoplasma acidophilum* und *Picrophilus torridus*) und aus den Habitat-Nachbarn (*Sulfolobus acidocaldarius* und *Acidithiobacillus ferrooxidans*) zeigen normale pH-Abhängigkeiten ( $\text{pH}_{\text{opt}}$  6,0-7,0), sind eisenunabhängig und brauchen  $\text{Mg}^{2+}/\text{K}^{+}$  für ihre Aktivitäten.

In LigFa war das Rückhalten von Eisen(III) pH-abhängig, Eisenverlust verursachte z.T. eine Anomalie in der Proteinfaltung und den Aktivitätsverlust. Bei einer Reduktion von Eisen(III)- in die Eisen(II)-Form nahm die LigFa-DNA-Bindung um 80 % ab und das Aktivitätsoptimum stieg bis pH 5,0. Diese Ergebnisse sind ziemlich bemerkenswert, da die Eisen-Spezies normalerweise besonders sauerstoffreaktiv und zellschädlich sind. Intuitiv gesehen, sind Eisen-Verbindungen in DNA-Nähe nicht besonders wünschenswert wegen deren mutagener Wirkung. Im Fall von *Ferroplasma* ist jedoch Eisen absolut essenziell für die Enzymaktivitäten, was zusätzlich auf die Einzigartigkeit von *Ferroplasma* in Bezug auf eine sehr ungewöhnliche Proteinmaschinerie und einen ausgefallenen Ursprung dieses Organismus hinweist.

Zweifellos ist *Ferroplasma* eine faszinierende Mikrobe, die wichtige neue Erkenntnisse für die mannigfaltigen komplexen Mechanismen der Säuretoleranz von Organismen zu liefern verspricht. Da *Ferroplasma* recht ungewöhnliche Enzyme (und möglicherweise andere Zellprodukte) produziert, sind interessante neue Anwendungsmöglichkeiten denkbar. Auf jeden Fall wird die Forschung an *Ferroplasma* neue Erkenntnisse für die mikrobiologische Grundlagenforschung ermöglichen.

## Literatur

• Ferrer, M. et al., 2005. A novel alpha-glucosidase from the acidophilic archaeon *Ferroplasma acidiphilum* strain Y with high transglycosylation activity and an unusual catalytic nucleophile. *Biochem J.* 391:269-76. • Golyshina, O.V. & Timmis, K.N. 2005. *Ferroplasma* and relatives, recently discovered cell wall-lacking archaea making a living in extremely acid, heavy metal-rich environments. *Environ Microbiol.* 7:1277-88. • Golyshina, O.V. et al, 2006. The 'pH optimum anomaly' of intracellular enzymes of *Ferroplasma acidiphilum*. *Environ Microbiol.* 8:416-25. • Ferrer, M. et al., 2007. The cellular machinery of *Ferroplasma acidiphilum* is iron-protein-dominated. *Nature* 445:91-4. • Ferrer, M. et al., 2008. A purple acidophilic di-ferric DNA ligase from *Ferroplasma*. *Proc Natl Acad Sci USA.* (in press).

## Kontakt

Dr. Olga Golyshina  
Helmholtz-Zentrum für Infektionsbiologie (HZI) Braunschweig  
Abteilung für Umweltmikrobiologie  
E-Mail: Olga.Golyshina@helmholtz-hzi.de

# Die Genomsequenz von *Xanthomonas campestris* pv. *campestris*

Grundlagen zur Rekonstruktion des Biosynthesewegs für das Exopolysaccharid Xanthan.



Das Exopolysaccharid Xanthan wird in großem Maßstab durch Fermentation von Xanthomonaden produziert. Verwendung findet es in so unterschiedlichen Branchen wie der Lebensmittelindustrie, der pharmazeutischen Industrie oder bei der Erdölförderung. Die Xanthan produzierenden Xanthomonaden sind durch die Bank phytopathogen, werden aber als GRAS-Organismen (Generally Regarded As Safe) eingestuft, da sie kein pathogenes Potenzial für Tier oder Mensch aufweisen. Das Genom des in Deutschland zur Xanthan-Biosynthese eingesetzten Stammes *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* B100 wurde sequenziert und zur Rekonstruktion der Xanthan-Biosynthese verwendet. Die Stoffwechselwege umfassen die Zucker-Aufnahme und den Zentralstoffwechsel als Drehscheibe für die Synthese von Xanthan-Vorstufen. Schließlich steht eine komplexe Maschinerie für die Polymerisation und Ausschleusung des hochmolekularen Xanthans zur Verfügung.

Frank-Jörg Vorhölter, Karsten Niehaus und Alfred Pühler

## Xanthan – ein Zusatzstoff für Lebensmittel, Pharmazeutika und technische Produkte

Xanthan ist vielseitig einsetzbar. Als Verdickungsmittel ist dieses Polysaccharid im wörtlichsten Sinne in aller Munde, und doch ist es kaum jemandem bekannt. Dabei steigt sein Verbrauch rapide an. Wurde die Weltjahresproduktion 1998 noch auf 22.000 Tonnen geschätzt, dürfte inzwischen die 100.000 Tonnen-Grenze überschritten sein. Da ein zunehmender Teil der Weltproduktion in China stattfindet, sind die neueren Zahlen jedoch ungenau, sie könnten also noch höher sein. Xanthan ist ein extrem effizientes Verdickungsmittel: Wässrige Lösungen können durch Zugabe von wenig Xanthan sehr viskos werden. Die verdickende Wirkung bleibt über einen großen Temperatur-, pH-Werts- und Druckbereich genauso stabil wie bei erhöhten Salzkonzentrationen. Durch seine einzigartigen physikalisch/chemischen Eigenschaften hat Xanthan seit seiner erstmaligen Vermarktung in den sechziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts ein sehr breites Spektrum unterschiedlicher Anwendungen gefunden. Die meisten Bewohner der westlichen Welt verwenden Lebensmittel, Pharmazeutika, oder Kosmetika – z. B. Zahnpasta, die Xanthan enthalten. Da Xanthan für den menschlichen Organismus nicht nur unbedenklich ist,

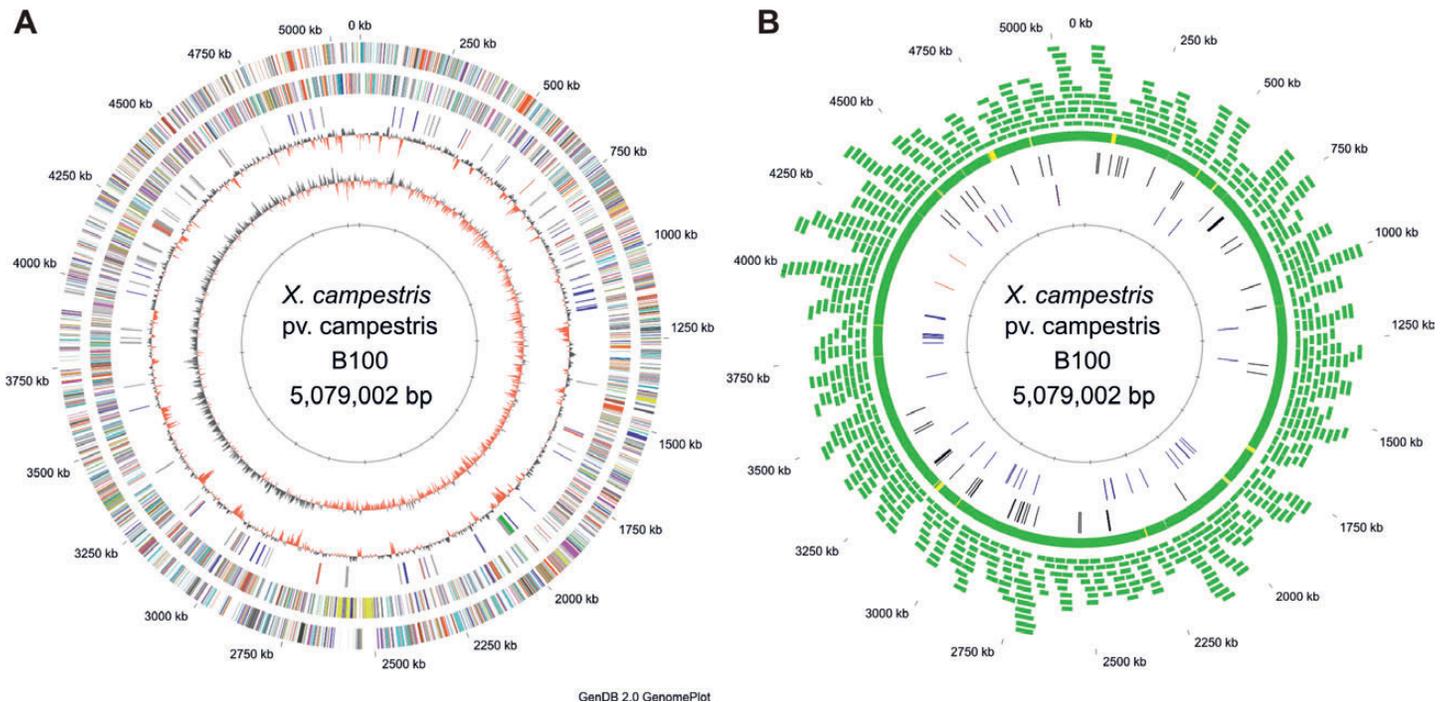


Abb. 1. Übersicht über die Genomdaten des Xanthan-Produzenten *X. campestris* pv. *campestris* B100. Durch das whole-genome-shotgun Verfahren wurde für *X. campestris* pv. *campestris* B100 ein zirkuläres Chromosom von 5.079.002 Basenpaaren mit 4.471 Protein-kodierenden Gene (CDS) bestimmt. Der Genomplot (A) zeigt in den beiden äußeren Ringen die CDS für die beiden Ableserichtungen, eingefärbt auf der Basis ihrer Funktionen. Im dritten Ring von außen sind dann alle Gene mit Bezug zum Stoffwechsel und Transport von Kohlenhydraten und Polysacchariden dargestellt. Rechts ist in einer zweiten zirkulären Auftragung die Validierung der Assemblierung durch ein Fosmid-Contig dargestellt (B). In den inneren beiden Kreisen sind dort die Positionen der IS-Elemente und der RNA-Gene visualisiert.

sondern auch energetisch nicht verwertet werden kann, ist es besonders für kalorienarme Lebensmittel geeignet. Man findet es z. B. in kalorienreduzierten Joghurts und anderen Molkereiprodukten, in Salatdressings oder in Fertiggerichten. Eine volumenmäßig wichtige Anwendung liegt in der Erdölförderung, wo Xanthan der Bohrlöslichkeit zugesetzt wird. Daneben gibt es zahlreiche weitere technische Anwendungen – von Druckfarben und Reinigungschemikalien über die Zementbranche bis hin zum Umweltschutz, wo das Naturprodukt Xanthan als Hilfsmittel bei der Dekontamination nach Öl-Unfällen erprobt wird.

### Das Exopolysaccharid Xanthan wird biotechnologisch mittels Fermentation von *Xanthomonas*-Stämmen gewonnen

Xanthan ist ein natürliches Polysaccharid, das von Bakterien der Familie *Xanthomonadaceae* gebildet wird. Als Exopolysaccharid wird es von den Bakterien direkt in das Umgebungsmedium ausgeschieden, was die biotechnologische Produktion sehr erleichtert. Xanthomonaden sind phytopathogene Bakterien, die bei vielen Kulturpflanzen ökonomisch bedeutsame Schäden hervorrufen. Betroffen sind etwa Reis und andere Getreide-Arten, Sojabohnen, Baumwolle oder Zitrusfrüchten. *Xanthomonas campestris* pv. *campestris*, die meist für die Xanthan-Produktion eingesetzte *Xanthomonas*-Species, ist ein Pathogen von Kreuzblütlern wie Kohl und Raps, aber auch der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana*. Für Menschen und Tiere ist der Umgang mit *X. campestris* pv. *campestris* dagegen völlig unbedenklich. Es wird daher als GRAS (Generally Regarded As Safe)-Organismus eingestuft. Infolge der Bedeutung von *X. campestris* pv. *campestris* für die Landwirtschaft wur-

den zwei Stämme sequenziert, und ihre Genomdaten vor allem in Hinblick auf die Phytopathogenität analysiert. Als Basis für die weitere Erforschung der Xanthan-Biosynthese wurde nun das Genom des in Deutschland für die Xanthan-Fermentation genutzten *X. campestris* pv. *campestris*-Stammes B100 sequenziert.

### Die Genomsequenz des *X. campestris* pv. *campestris* Stammes B100

Die Genomsequenz von *X. campestris* pv. *campestris* B100 wurde mit Hilfe des *whole genome shotgun*-Verfahrens bestimmt. Dazu wurden aus chromosomaler DNA Zufallsfragmente unterschiedlicher Größe gewonnen und mit dem klassischen Dideoxy-Verfahren sequenziert. Die dabei entstehenden Teilsequenzen wurden auf der Basis von Sequenz-Überlappungen zur genomischen Gesamtsequenz assembliert. Bei Xanthomonaden wird das Assemblieren durch repetitive Bereiche des Chromosoms wie z. B. IS-Elemente erschwert. Deshalb wurde die Genomsequenz von *X. campestris* pv. *campestris* B100 mit Hilfe eines Fosmid-Contigs validiert (siehe Abb. 1B). Als Ergebnis der Genom-Sequenzierung wurde für das zirkuläre Chromosom die exakte Abfolge von 5.079.002 Basenpaaren bestimmt. Mit Hilfe der GenDB-Software wurde das Chromosom annotiert. Es konnten insgesamt 4.471 Protein-kodierende Gene identifiziert werden (siehe Abb. 1A).

### Der Xanthan-Biosynthesewege in *X. campestris* pv. *campestris*

Das annotierte Genom von *X. campestris* pv. *campestris* B100 wurden zur Rekonstruktion des Biosynthesewegs von Xanthan genutzt. Dazu wurde die Software CellDesigner verwendet und

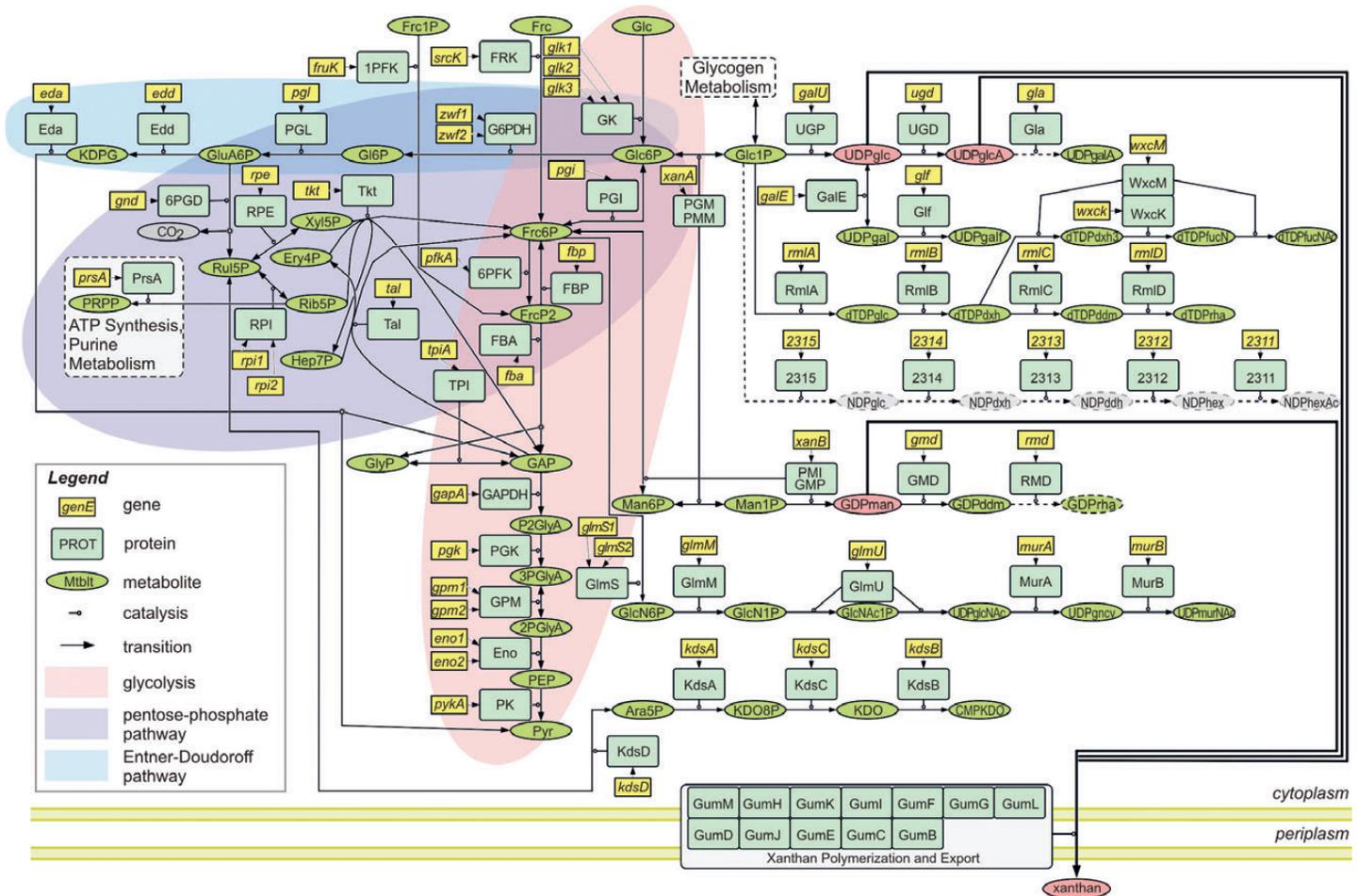


Abb. 2. Rekonstruktion des Zentralstoffwechsels und der Zuckernucleotid-Biosynthesewege im SBML-Format. Aus dem Umgebungsmedium aufgenommene Zucker können von *X. campestris* pv. *campestris* über die drei in der Abbildung mit unterschiedlichen Farben hinterlegten Zentralstoffwechsel-Wege Glykolyse, Entner-Doudoroff-Weg und Pentose-Phosphat-Weg metabolisiert werden. Vom Zentralstoffwechsel zweigen in der rechten Abbildungshälfte dargestellte Synthesewege für Zuckernucleotide ab. Die Zuckernucleotid-Vorstufen für die Xanthan-Synthese, UDP-Glucose (UDPglc), GDP-Mannose (GDPman) und UDP-Glucuronsäure (UDPglcA), sind rot hervorgehoben. Aus ihnen wird an der Zellmembran die Xanthan-Untereinheit polymerisiert.

mit ihr die metabolische Rekonstruktion im SBML-Format erstellt. Zunächst wurde die Zuckeraufnahme durch *X. campestris* pv. *campestris* analysiert. Es wurden insgesamt 15 unterschiedliche Aufnahmesysteme identifiziert, eine für Bakterien ungewöhnlich hohe Zahl. Im Cytoplasma können aufgenommene Zucker durch weitere Enzyme ineinander konvertiert und in den Zentralstoffwechsel eingeschleust werden. Nahezu alle an der Kohlenhydrat-Aufnahme und -Verwertung beteiligten Enzyme und Transporter sind bisher bei Xanthomonaden noch nicht beschrieben worden.

Im Zentralstoffwechsel existieren dann drei unterschiedliche Routen für die weitere Verwertung der Zucker. Bekannt waren bei *X. campestris* pv. *campestris* bereits der Entner-Doudoroff-Weg und der Pentosephosphat-Weg. Überraschend wurde beim *X. campestris* pv. *campestris* B100 Genomprojekt auch ein vollständiger Satz an Glykolyse-Genen gefunden (siehe Abb. 2). Die Glykolyse wurde für *X. campestris* pv. *campestris* in früheren Arbeiten in Frage gestellt, da man entsprechende biochemische Aktivitäten nicht nachweisen konnte.

Aus dem Zentralstoffwechsel zweigen Synthesewege für die Synthese von Zuckernucleotiden ab. Solche Zuckernucleotide werden von der Zelle als Vorstufen für die Synthese komplexerer

Kohlenhydrate genutzt. Dazu gehören neben dem intrazellulären Speicherstoff Glycogen vor allem Polysaccharid-Bestandteile der Zelloberfläche. Die Rekonstruktion der Synthesewege dieser Substanzklasse auf der Basis der Genomdaten zeigte nun, dass *X. campestris* pv. *campestris* eine unerwartete Fülle an Zuckernucleotid-Vorstufen synthetisieren kann. Dabei war die Synthese der Vorstufen UDP-Glucose, GDP-Mannose und UDP-Glucuronsäure, die für die Biosynthese des Xanthans benötigt werden, eng mit der Synthese weiterer Vorstufen für Zelloberflächenkomponenten verweben (siehe Abb. 2).

### Die Biosynthese des Exopolysaccharids Xanthan erfordert eine komplexe zelluläre Maschinerie

Aus den Zuckernucleotid-Vorstufen wird an der bakteriellen Zellmembran Xanthan synthetisiert. Dazu haben die Xanthomonaden einen Satz hochspezialisierter Proteine entwickelt, die sich zu einer komplexen Maschinerie in der bakteriellen Außenhülle zusammenlagern (siehe Abb. 3). Da Xanthomonaden als Gram-negative Bakterien über eine zweite, äußere Zellmembran verfügen, muss für den Export des Polymers auch diese Hürde überwunden werden. Zunächst werden jedoch an der Innenseite der

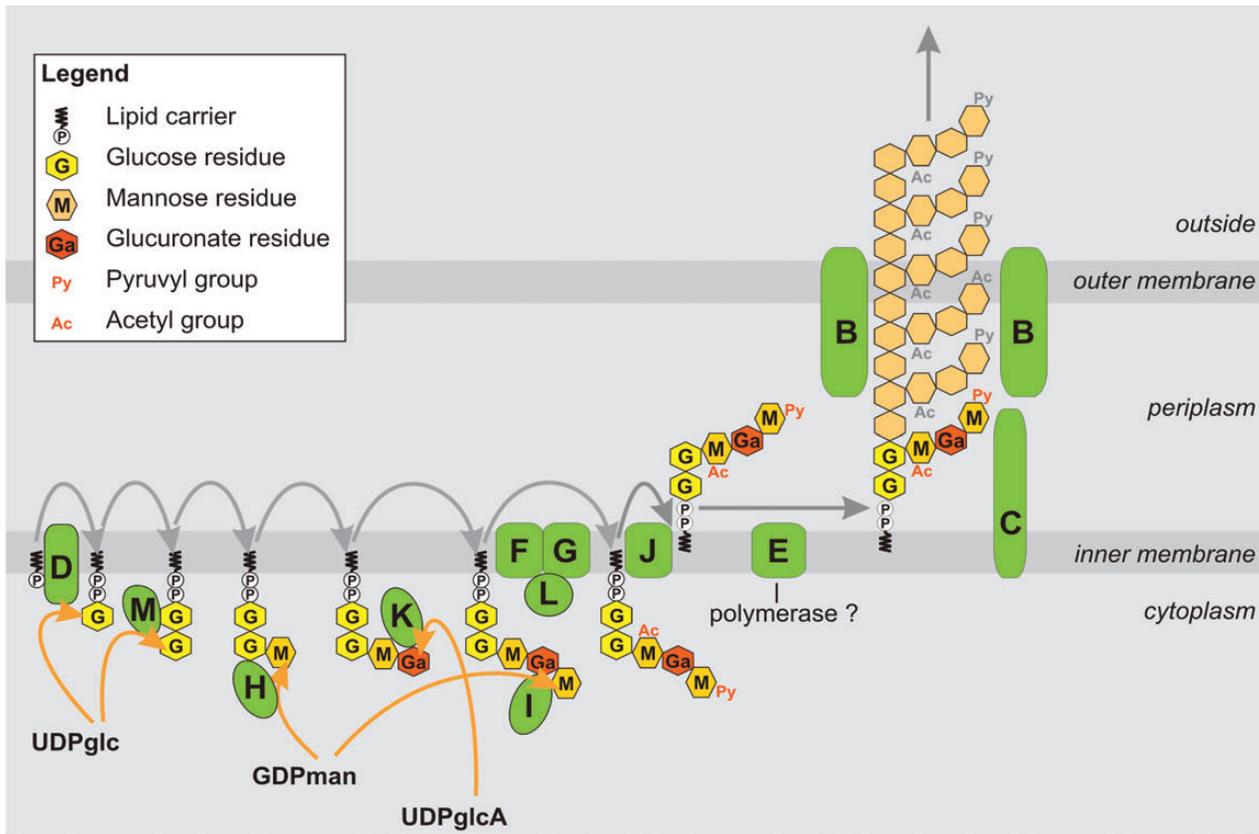


Abb. 3. Polymerisation und Export von Xanthan an der Zelloberfläche von *X. campestris* pv. *campestris*. Auf der Basis der Genomdaten *X. campestris* pv. *campestris* B100 wurden die bisherigen Vorstellungen über die Biosynthese des Xanthans überarbeitet und ergänzt. Neuere Daten deuten darauf hin, dass Xanthan von einer komplexen zellulären Maschinerie produziert wird, die die beiden bakteriellen Zellmembranen überspannt. Daran beteiligte Protein-Komponenten, die von dem Gencluster *gumB* – *gumM* kodiert werden, sind in dem dargestellten Modell grün dargestellt. Zunächst wird aus den Zucker-Anteilen der Nucleotidzucker-Vorstufen an der Innenseite der inneren Zellmembran die Xanthan-Untereinheit an einem Carrier-Lipid aufgebaut. Die Untereinheit wird dann auf die Außenseite der inneren Membran transloziert, wahrscheinlich vom Protein GumJ. Hier werden die Untereinheiten zum hochmolekularen Xanthan polymerisiert und durch das kooperative Wirken der Proteine GumB und GumC in die Umgebung ausgeschieden.

inneren Membran die Zucker-Anteile der Zuckernucleotid-Vorstufen auf ein *Carrier*-Lipid übertragen. Dabei bewerkstelligen spezifische Glycosyltransferasen, dass die definierte Untereinheit Glucose-Glucose-Mannose-Glucuronsäure-Mannose entsteht. Dieses Untereinheit wird dann über eine Flippase auf die Außenseite der hydrophoben Membran transferiert. Hier wird die Untereinheit wahrscheinlich durch das Zusammenwirken der Membran-Proteine GumB, GumC und GumE von seinem *Carrier*-Lipid auf ein wachsendes Xanthan-Molekül übertragen. Bei der Xanthan-Polymerisation können Hunderte oder Tausende solcher Untereinheiten aneinander geknüpft werden. Das hochmolekulare Xanthan wird schließlich über eine Pore in das umgebende Medium abgegeben.

### Die *X. campestris* pv. *campestris* Genomsequenz als Basis für vertiefte Untersuchungen der Polysaccharid-Biosynthese

Mit der Genom-basierten Identifikation der verschiedenen zellulären *Player* bei der Xanthan-Produktion ist viel erreicht – es bleibt aber auch noch viel zu tun. Viele Mechanismen der beschriebenen Polymerisationsmaschinerie sind im Detail noch kaum verstanden. Noch ist auch weitgehend unbekannt, wie die Xanthan-Biosynthese von *X. campestris* pv. *campestris* reguliert wird. Die Resultate der Genomforschung erlauben nun vertiefte Untersu-

chungen. Hilfreich können dabei Ansätze der Systembiologie sein, für die mit dem Genomprojekt bewusst eine Datenbasis geschaffen wurde. Mit der Genom-basierten Xanthan-Forschung wird zudem eine ganz grundlegende Fragestellung adressiert: Während die Biosynthese von Proteinen und Nucleinsäuren gut verstanden ist, bleiben bei der Biosynthese von Polysacchariden noch viel Fragen offen. Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Polysaccharid-Biosynthese könnten daher weit über *Xanthomonas* und Bakterien hinaus von Bedeutung sein.

### Literatur

Vorhölter F-J, Schneiker S, et al. 2008. The genome of *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* B100 and its use for the reconstruction of metabolic pathways involved in xanthan biosynthesis. *J Biotechnol.* 20;134:33-45.

### Kontakt

Prof. Dr. Alfred Pühler  
 Institut für Genomforschung und Systembiologie  
 CeBiTec, Universität Bielefeld  
 E-Mail: puehler@genetik.uni-bielefeld.de

# Die Erfolgsgeschichte Raps geht weiter



**GABI-YellowSin: Funktionelle Genomik zur Entwicklung von gelbsamigen, Niedrig-Sinapin-Rapssorten. Der Kreuzblütler Raps – eine vergleichsweise sehr junge Kulturpflanze – hat in den letzten Jahrzehnten als Nutzpflanze eine einzigartige, erfolgreiche Entwicklung genommen. Wenn es nach den deutschen Rapsforschern und Züchtern im GABI YellowSin-Verbund und ihren kanadischen Forschungspartnern geht, soll diese Erfolgsstory nun mit einem neuen Kapitel fortgeschrieben werden. Dieses handelt von einer Wertsteigerung der Nebenprodukte aus der Rapsölproduktion. Im Wesentlichen geht es dabei um das proteinreiche Rapsextraktionsschrot. Unser Ziel ist es, die Zusammensetzung des wertvollen Rapsschrotes weiter zu optimieren, um daraus hochwertige Futter- und Lebensmittel herstellen zu können. Neben der klassischen Pflanzenzüchtung spielen dabei auch moderne Werkzeuge der funktionellen Genomanalyse und der Gentechnik eine wesentliche Rolle.**

Rod Snowdon und Wolfgang Friedt

## Eine neue Art entsteht

Als neue Pflanzenart ist der Raps (*Brassica napus*) vermutlich erst im Mittelalter durch eine spontane interspezifische Kreuzung entstanden, als neue Handelsrouten über die Seidenstrasse dazu führten, dass die Elternarten Rübsen (*Brassica rapa*,  $2n=20$ ) aus Asien und Kohl (*Brassica oleracea*,  $2n=18$ ) aus dem Mittelmeerraum wohl zum ersten Mal in Europa gemeinsam kultiviert wurden. Mithin besitzt Raps die vollständigen Genome der beiden Eltern und ist daher polyploid, genauer amphidiploid ( $2n=38$ ). Schon bald entdeckte man, dass aus den ölhaltigen Samen der neuen, polyploiden Pflanzen ein wertvolles Samenöl gewonnen werden konnte. So wurde Raps in mittel- und nordeuropäischen Ländern, in denen andere Ölpflanzen nur schlecht gedeihen, der Hauptlieferant für Brenn- und Leuchtöl. Die Nachfrage nach Rapsöl erhöhte sich Mitte des 19. Jahrhunderts, als belastbare Schmierstoffe für die neuen Dampfmaschinen benötigt wurden. Auch bei der Entwicklung des Automobils einige Jahrzehnte später diente das Rapsöl als wertvoller Kraftstoff. Der wird auch heute noch für geeignete Motoren verwendet, vor allem aber in Form von Biodiesel in größeren Mengen als Dieseleratz oder für die Beimischung zu fossilem Dieselkraftstoff eingesetzt.

## Ein neues, gesundes Speiseöl wird geschaffen

Heute ist weitgehend anerkannt, dass Rapsöl eines der gesündesten Pflanzenöle überhaupt darstellt. Unter den Speiseölen besitzt es die geringsten Anteile gesättigter Fettsäuren und eine ernährungsphysiologisch optimale Kombination der essentiellen, mehrfach ungesättigten Omega-Fettsäuren Alpha-Linolensäure (C18:3 $\omega$ -3) und Linolsäure (C18:2 $\omega$ -6). Allerdings hat das Rapsöl erst in jüngster Zeit als Speiseöl Bedeutung erlangt. Denn Ende der 1960er Jahren gelang es kanadischen Forschern, in einem umfangreichen Screening aller vorhandenen Rapssorten eine Mutante in der deutschen Sorte ‚Lihó‘ zu entdecken, bei der quasi die Erucasäure (C22:1n-9) durch Ölsäure (C18:1n-9) als Hauptfettsäure ersetzt war. Die in fast allen Kreuzblütlern vorkommende Erucasäure gibt dem Öl einen unangenehmen Geschmack, sie kann aber auch Herzschäden hervorrufen und ist daher in einem Speiseöl unerwünscht. Dagegen gilt die einfach ungesättigte Ölsäure als ernährungsphysiologisch wichtigste Komponente eines gesunden Speiseöls. Heute weiß man, dass die weitgehende Erucasäurefreiheit von Raps – die sogenannte „0-Qualität“ – durch Knockout-Mutationen in zwei Kopien des Gens Fatty Acid Elongase 1, das für die Fettsäureverlängerung in den Samen zuständig ist,



Die Samenschale von Raps beinhaltet normalerweise viele phenolische Inhaltsstoffe. Dazu gehören antinutritive Phenolsäuren und dunkle Tannine, die den Wert von Rapsschrot als Futtermittel mindern und die Extraktion von Rapsprotein für die Nahrungsindustrie erschweren. Mit dünnschaligen, braun- oder gelbsamigen Rapsformen lässt sich die Menge dieser unerwünschten Substanzen bei gleichzeitiger Erhöhung des Öl- und Proteinanteiles wesentlich reduzieren.

hervorgerufen wurde. Inzwischen wurden auch weitere Mutanten entdeckt, die sich durch sehr hohe Gehalte an Ölsäure (>75%) und niedrige Linolensäuregehalte (<3%) auszeichnen. In Kombination ergibt sich hieraus die sogenannte „HOLLI-Qualität“ (aus High Oleic, Low Linolenic). Wegen ihrer hohen Hitze- und Oxidationsstabilität werden solche Öle besonders in der Nahrungsmittelindustrie und in der Gastronomie als Frittierfett geschätzt. In Gegensatz zu importierten Alternativen wie Palmöl benötigen HOLLI-Frittieröle keine aufwändige Fetthärtung, was zur Entstehung von gesundheitsschädlichen **Transfettsäuren** führen kann.

### Glucosinolatarme Sorten: Entstehung einer Ölpflanze mit globaler Bedeutung

Der großflächige Anbau einer Ölpflanze lohnt sich grundsätzlich nur, wenn auch die Rückstände der Ölgewinnung als Tierfutter oder Proteinlieferant für die Lebensmittelindustrie verwendet werden können. Wie in den nahe verwandten Senfarten enthalten allerdings die Samen von Raps auch senftypische Geschmacksstoffe, die so genannten **Glucosinolate** (Senfölglykoside). In Tierfuttermischungen können diese Ursache einer geringen Futterakzeptanz sein und auch Stoffwechselerkrankungen verursachen. Erneut gelang es aber kanadischen Forschern durch chemische Analysen in Form der polnischen Sorte ‚Bronowski‘ eine wertvolle Mutante zu identifizieren – diesmal mit geringem Samenglucosinolatgehalt. In einem internationalen Rückkreuzungsprogramm wurde dieses polygenische Merkmal in ertragreiches, erucasäurefreies Zuchtmaterial übertragen. Als Ergebnis entstand 1974 die erste erucasäurefreie, glucosinolatarme Sorte.

In Kanada wurde sogar ein neuer Markenname für die dortigen Sommerrapsorten mit dieser „00-Qualität“ erfunden: Aus Canadian oil, low acid wurde **Canola**. Wegen der längeren Vegetationsperiode und somit längeren Züchtungsdauer des hierzulande überwiegend angebauten Winterrapses dauerte es zwar noch mehrere Jahre, bis die ersten 00-Sorten 1986 in Deutschland auf dem Markt kamen. Aber seitdem ist die Anbaufläche von Raps hierzulande stetig gestiegen, von damals ca. 200.000 ha auf heute 1,5 Mio. ha. Dieser Anbauboom liegt nicht nur am hochwertigen Produkt, sondern auch an der besonders positiven Wirkung von Raps in der landwirtschaftlichen Fruchtfolge: Nach Raps als Vorfrucht erzielen nachfolgende Getreidefrüchte unter anderem wegen der guten Bodendurchwurzelung und Nährstoffanreicherung höhere Erträge.

### Als nächster Schritt: Tofu aus Rapsprotein?

Mit der stetig wachsenden Nachfrage nach Rapsöl fallen immer größere Mengen an Rapsextraktionsschrot an. Dieses enthält zwar ein sehr wertvolles Protein, das wegen seines Gehaltes an essentiellen Aminosäuren und Mineralien dem Sojaprotein mindestens gleichwertig ist. Im Gegensatz zum Sojaprodukt liegen neben den **Glucosinolaten** im Rapsschrot aber auch eine Reihe unerwünsch-

ter Phenolsäuren und kondensierter Tannine vor, welche die Qualität des Schrotes als Tierfutter (insbesondere für Hühner und Schweine) mindern und zudem die Proteinaufreinigung für eine Nutzung in der Humanernährung erschweren. Der Großteil dieser Substanzen kommt in den Samenschalen vor, so dass ein reduzierter Schalenanteil den Wert der Rapssaat als Futtermittel oder Proteinquelle wesentlich steigern könnte. Gleichzeitig nimmt bei dünnchaligem Raps der Embryo proportional einen höheren Teil des Samens ein, so dass der absolute Gehalt an Öl plus Protein deutlich erhöht werden kann. Würden solche hellsamigen Rapsamen auch noch frei von bitter schmeckenden Sinapinsäuren sein, so hätte man nach der Ölextraktion künftig ein hochwertiges Produkt, das nicht allein hervorragend als Tierfutter abzusetzen wäre, sondern auch als einheimische Proteinquelle für die Lebensmittelindustrie genutzt werden könnte – möglicherweise auch in Form von Tofu aus Raps!

### Biotechnologie und Genomforschung trifft die praktische Pflanzenzüchtung

Ein neues, ehrgeiziges Ziel der Rapszüchtung heißt daher YellowSin – für „Yellow seed, Low Sinapine rapeseed/canola.“ Um dieses Ziel zu erreichen, benötigt die klassische Pflanzenzüchtung jedoch massive biotechnologische Hilfestellung. Das liegt in erster Linie daran, dass der Züchter zunächst die notwendige genetische Variation in seiner Pflanzenart schaffen muss, bevor er überhaupt mit Erfolg auf ein gegebenes Merkmal selektieren kann. Bei Raps kommen aber normalerweise keine gelbsamigen Formen vor, und Sinapin-freie Mutanten sind sogar in der gesamten **Kreuzblütler**-Familie unbekannt. Im Falle der Hellsamigkeit stehen zumindest andere *Brassica*-Arten als Gen-Donoren zur Verfügung, unter anderem auch die Ur Eltern von Raps – Kohl und Rüben. Hier kann man im Labor die natürliche Kreuzung nachvollziehen und mit Hilfe der so genannten **Embryo-Rescue**-Methode Artkreuzungen herstellen, wie sie zur Entstehung der Spezies Raps führte. Auch aus anderen engen Verwandten von Raps kann man orthologe Gene durch interspezifische Kreuzungen übertragen. So konnten entsprechende Samenfarbgene in neue *B. napus*-Formen überführt werden. Da solche Artbastarde auch auf natürliche Weise entstehen können, sind sie keine gentechnisch veränderten Organismen.

Von Hochleistungsrapssorten sind solche „resynthetisierten“ Zuchtlinien allerdings noch sehr weit entfernt. Darüber hinaus ist die Samenfarbe in Raps ein komplexes und umweltempfindliches Merkmal, was die Selektion in Pflanzennachkommenschaften zusätzlich erschwert. Daher werden im YellowSin-Verbund neben Hochdurchsatz-Selektionstechniken – wie der Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) zur nicht-destruktiven Charakterisierung von Zuchtlinien bzgl. deren nutritiven und antinutritiven Inhaltsstoffen – auch funktionelle Genomik-Werkzeuge entwickelt, um die wichtigsten beteiligten Gene zu identifizieren und züchterisch zu nutzen. Im Falle der Sinapinsäuren zum Beispiel werden Gene

Es ist seit ein paar Jahrzehnten prägen die leuchtend gelben Rapsfelder die Frühjahrslandschaft Deutschlands so markant. Deutsche und kanadische Forscher wollen mit Hilfe funktionaler Genomik und Biotechnologie-gestützter Züchtung den hohen Wert von Raps in der Futtermittel- und Nahrungsmittelindustrie noch weiter steigern.

des Phenylpropanoid-Biosyntheseweges mittels **doppelsträngiger RNA-Interferenz** herunterreguliert und die Effekte auf die Biosynthese der unerwünschten Komponenten im Samen untersucht. Stellt sich heraus, dass ein ausgeschaltetes Gen oder eine Kombination von Genen die erwünschte Reduktion hervorbringt, so können mutagenisierte Populationen von gelbsamigem Raps mittels **TILLING** (Targeting induced local lesions in genomes) nach **Knockout-Mutanten** dieser Gene durchsucht werden. Identifizierte Mutanten werden dann für die Züchtung von YellowSin-Sorten genutzt.

### Arabidopsis als Modellpflanze, die dem Raps besonders nahe steht

Unter den bedeutenden Kulturpflanzen sind die *Brassica*-Arten die nächsten Verwandten des Modellkreuzblütlers *Arabidopsis* (Ackererschmalwand). Somit profitiert die Forschung des relativ großen und komplexen Rapsgenoms enorm von den vorhandenen Kenntnissen des Modellgenoms. Beispielsweise sind Target-Gene für die Sinapin-Regulierung in *Arabidopsis* schon bekannt. Die relevanten *B. napus*-Orthologe (meist liegen mehrere Genkopien im polyploiden Rapsgenom vor) können aus Expressed Sequence Tag (EST) Sequenzdatenbanken abgeleitet werden. Für *B. napus* liegen inzwischen mehrere hunderttausend Samen-exprimierte ESTs vor, die überwiegend aus Arbeiten der kanadischen Kooperationspartner des YellowSin-Verbundes stammen. Darunter finden sich auch orthologe Rapssequenzen für zahlreiche *transparent testa*-Gene, die in *Arabidopsis* durch dünnere, weniger stark gefärbte Samenschalen ausgeprägt sind – analog zum erwünschten Merkmal in Raps. Im YellowSin-Vorhaben werden die *B. napus*-Kopien solcher interessanter Gene durch genetische Kartierung anhand der EST-Sequenzen, ggf. mit Hilfe einer *B. napus*-Genombibliothek, im Rapsgenom lokalisiert und deren Positionen mit denen wichtiger **Quantitative Trait Loci (QTL)** für Samenfarbe und unerwünschte Sameninhaltsstoffe verglichen. Findet man Zusammenhänge, werden die entsprechenden Genombereiche mittels vergleichender Genomanalyse genauer untersucht. Dabei kommt jedoch zusätzliche Hilfe von anderer Seite.

### Koreanischer Chinakohl hilft der Rapsgenomforschung

Zwar liegt die vollständige Genomsequenz von *B. napus* noch nicht vor, aber ein multinationales Konsortium (allerdings bisher ohne deutsche Beteiligung) arbeitet momentan an der Sequenzierung einer koreanischen Chinakohlart. Wie Rübsen gehört Chinakohl der A-Genom-Spezies *B. rapa* an. Da das *B. rapa*-Genom in Raps fast vollständig enthalten ist und mit dem C-Genom sehr große Ähnlichkeit besitzt, stellt die Chinakohl-Genomsequenz heute schon eine weitere wichtige Ressource für die Rapsgenomforschung dar. Viele der *B. rapa*-Sequenzdaten werden schon während des Sequenzierungsprojektes veröffentlicht (siehe [www.brassicainfo/](http://www.brassicainfo/)).

Durch Computer-gestützte Vergleiche der *Arabidopsis*-Genomsequenz mit *B. rapa*-Genombereichen, in denen Samenfarbe-gekoppelte Sequenzmarker vorkommen, können syntänische *Arabidopsis*-Genombereiche nach potentiellen Kandidatengen für Samenfarbe und assoziierte Merkmale abgesehen werden. Auf diese Weise ist es YellowSin-Forschern gelungen, einen wichtigen **QTL** für Samenfarbe-assozierte antinutritive Sameninhaltsstoffe mit dem korrespondierenden Genombereich in *Arabidopsis* abzugleichen und aussichtsreiche Kandidatengene zu identifizieren. Aus der entsprechenden Region konnten ebenfalls zahlreiche neue, QTL-gekoppelte Marker entwickelt werden, die fortan in Marker-gestützten Zuchtprogrammen der YellowSin-Partner eingesetzt werden können. Ein bisschen Glück gehört allerdings auch dazu: Erstens entstammt die Samenfarbe in deutschen Gelbsamigkeitsquellen dem A-Genom. Und zweitens befindet sich unter den A-Genom-Chromosomenbereichen, in denen bereits eine gute Genomabdeckung durch das Sequenzierungskonsortium erreicht wurde, ausgerechnet der Chromosomenabschnitt, in dem Schlüsselgene für die wichtigsten samenfarbe-assozierte Inhaltsstoffe vermutet werden. Somit ist der YellowSin-Verbund optimistisch, dass in absehbarer Zeit die Bezeichnung „gelber Raps“ nicht nur in der Blüte, sondern auch nach der Samenernte seine Berechtigung haben könnte.

### Partner im GABI-YellowSin-Verbund

- Justus-Liebig-Universität Gießen, Lehrstuhl für Pflanzenzüchtung (wissenschaftliche Koordination)
- Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie, Abteilung Sekundärstoffwechsel
- Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Lehrstuhl Pflanzenzüchtung
- Norddeutsche Pflanzenzucht H.-G. Lembke KG (wirtschaftliche Koordination)
- Deutsche Saatveredelung AG
- KWS Saat AG
- Saaten-Union Resistenzlabor GmbH

Das YellowSin-Vorhaben wird in Zusammenarbeit mit dem kanadischen Verbundprojekt "Designing Oilseeds for Tomorrow's Markets" (<http://www.dotm.ca/>) durchgeführt.

### Kontaktangaben der Autoren

Justus-Liebig-Universität Gießen,  
IFZ – Interdisziplinäres Forschungszentrum  
für biologische Grundlagen der Umweltsicherung,  
Professur für Pflanzenzüchtung  
Heinrich-Buff-Ring 26-32, 35392 Gießen  
E-Mail: Rod.Snowdon@agr.uni-giessen.de  
E-Mail: Wolfgang.Friedt@agr.uni-giessen.de

# Transgenes Obst

## Mit der Papaya wurde erstmals ein komplettes gentechnisch verändertes Genom entschlüsselt

Die komplette Genomsequenz der gentechnisch verbesserten Papaya Sorte „SunUp“ wurde kürzlich veröffentlicht. Papaya ist eine inzwischen auch in Europa sehr beliebte tropische Frucht. Die Papaya ist eine Staudenfrucht, die bekanntermaßen einen hohen Ernährungswert besitzt. Sie ist reich an den Vitaminen A und C, Kalium, Folat und anderen wichtigen Spurenelementen.



Die Papaya (*Carica papaya*) ist eine baumartige aufrechte Staude aus der Familie der Melonenbaumgewächse (*Caricaceae*). Am ganzen Stamm werden die Früchte gebildet (Kauliflorie), die in den Blattachsen wachsen. (Foto: Piyal Kundu).

Ein Konsortium aus amerikanischen und chinesischen Wissenschaftlern hat das Genom einer gentechnisch veränderten Papaya analysiert. Die Wissenschaftler aus Hawaii, Illinois und Tjianjin veröffentlichten ihre Ergebnisse in der *Nature* Ausgabe vom 24. April. Das Genom von Papaya ist nun die fünfte vollständig entschlüsselte Pflanzensequenz nach der Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*), dem Reis, der Pappel und dem Wein. Zur Sequenzierung wurde die Sorte ‚SunUp‘ benutzt, eine gentechnisch veränderte Sorte, die resistent gegen das Papaya Ringspot-Virus ist. Der Grund hierfür liegt darin, dass zur Sequenzierung ein genetisch homogenes Material vorliegen sollte. Durch eine über 25 Generationen durchgeführte Inzucht ist das Genom der Sorte SunUp sehr homogen. Es wird davon ausgegangen, dass nur etwa 0,06% des Genoms heterozygot ist. Zur Sequenzierung wurde eine weibliche Papayapflanze benutzt, so dass nun zusammen mit dem menschlichen weiblichen Genom beinahe zeitgleich zwei „Frauengenome“ veröffentlicht wurden.

Das Papaya Genom ist etwa dreimal so groß wie das der ersten sequenzierten Pflanze *Arabidopsis thaliana*. Papaya ist diploid und besitzt 9 Chromosomenpaare mit einer genetischen Information von 372 Megabasen. Damit gehört es in der Pflanzenwelt zu einer der kleineren Genome. Interessanterweise finden sich

trotz der dreifachen Größe mit etwa 25 000 etwas weniger Gene als in *Arabidopsis thaliana* mit ca. 31 000 Genen. Sowohl *Arabidopsis* als auch Papaya gehören zur gleichen Ordnung (Brassicales). Die Auftrennung der beiden Arten erfolgte vor etwa 72 Mio. Jahren.

Im direkten Vergleich mit *Arabidopsis thaliana* zeigt sich, dass Papaya bei den meisten Genfamilien weniger Mitglieder besitzt. Interessanterweise besitzt Papaya 30 Mitglieder in der Familie der Lignin Biosynthesegene. Das sind beinahe genauso viele wie in der Pappel (37) und fast doppelt so viele wie in *Arabidopsis thaliana* (18). Damit steht die Anzahl dieser Gene bei der holzigen Papaya zwischen dem Baum Pappel und der krautigen *Arabidopsis*.

Die Wissenschaftler verglichen außerdem die fünf veröffentlichten Pflanzengenome. In diesem enorm umfangreichen Datensatz wurden die Gene kategorisiert und die An- oder Abwesenheit von Genen in den verschiedenen Pflanzen analysiert. Aus dieser bioinformatischen Analyse schlossen die Wissenschaftler, dass ein Minimalgenom für Blütenpflanzen aus etwa 13 000 Genen bestehen müsste.

Da es sich um eine gentechnisch veränderte Pflanzensorte handelt, untersuchten die Wissenschaftler auch die Einbauorte der transformierten DNA. Die gentechnisch veränderte Papaya besitzt drei Insertionen. Interessant ist, dass vier der sechs flankierenden Regionen Ähnlichkeiten mit Erkennungssequenzen für die Topoisomerase I besitzen, die mit Bruchstellen in der genomischen DNA assoziiert sind.



### Die Papaya Sorte „SunUp“

Das Papaya Ringspot Virus ist ein Potyvirus, das neben Papaya selbst auch nah verwandte Pflanzen wie Melonen befallen kann. 1995 wurde das Virus auch auf Hawaii gefunden, woher 95% der US amerikanischen Papaya Produktion stammt. Im Jahr 1998 wurde die gentechnisch veränderte Sorte „SunUp“ kommerziell zugelassen. Schon nach kurzer Zeit wurde klar, dass das Virus durch den Anbau der gentechnisch veränderten Sorte nun kontrolliert werden konnte. Inzwischen werden auf Hawaii beinahe ausschließlich gentechnisch veränderte Papayas angebaut.

### Originalpublikation

Ming, R. et al. (2008) *The draft genome of the transgenic tropical fruit tree papaya (*Carica papaya* Linnaeus)*. *Nature* 452, 991-996. doi:10.1038/nature06856.

Die Frucht der Papaya wird bis zu 45 cm lang bei einem Gewicht von bis zu 6 kg. Charakteristisch sind die schwarzen Kerne, die große Mengen der Protease Papain enthalten, die heute als „Fleischzartmacher“ Verwendung findet (Abbildung aus Köhlers Atlas der Medizinpflanzen, 1887).

# Erbgut eines biologischen Kuriosums Schnabeltiergenom erstmals sequenziert

**Ein internationales Team von Wissenschaftlern hat erstmals das Genom des Schnabeltiers sequenziert und analysiert. Dies berichtet Nature in der Titelgeschichte ihrer Ausgabe vom 8. Mai 2008. Beteiligt waren auch Forscher der Universität Münster, die unter anderem die Position des Schnabeltiers im Stammbaum der Säugetiere eindeutig klären konnten. Die Ergebnisse der Studie legen viele genetische Besonderheiten offen, durch die sich das Schnabeltier – ein sehr ursprüngliches Säugetier – von anderen Säugern unterscheidet. Das sequenzierte Genom des Schnabeltiers eröffnet jetzt neue Perspektiven in der vergleichenden Genomforschung und ermöglicht eine lückenlose Rekonstruktion der genetischen Evolution der Säuger.**

Das Schnabeltier ist eine von fünf lebenden Arten der Kloakentiere, der ursprünglichsten, Eier legenden Säugetiergruppe. "Viele Merkmale, wie das Eierlegen und der Schnabel, lassen die Verwandtschaft zu Reptilien und Vögeln vermuten. Andere Merkmale, wie der Besitz eines Fells und die Aufzucht der Jungen mit Milch, deuten jedoch auf die Säugetierverwandtschaft hin", erklärt der Evolutionsbiologe Dr. Jürgen Schmitz, Leiter des münsterschen Teams.

Die Münsteraner vom Institut für Experimentelle Pathologie bilden im Genom-Konsortium eines der Kernzentren für die Analyse von "kleinen nicht-protein-kodierenden RNAs". Zudem sind sie federführend bei der Phylogenomik – also der Rekonstruktion von Verwandtschaftsbeziehungen durch den Vergleich von DNA-Sequenzen – sowie der Analyse von "springenden Genen" im Schnabeltier-Genom.

"Durch die Untersuchungen unseres Teams konnte nun die Position des Schnabeltiers im Stammbaum der Säuger eindeutig geklärt werden", so Dr. Schmitz. Nach phylogenomischen Analysen von Gennady Churakov und Dr. Jan Ole Kriegs hat sich die Linie der Kloakentiere vor rund 166 Millionen Jahren als erste Abzweigung der Säugetiere von einem reptilienähnlichen Vorfahren abgespalten.

Nach Untersuchungen von Anja Zemann aus dem münsterschen Team ist die Ausstattung des Schnabeltiers mit spezifischen kleinen RNA-kodierenden Genen, deren Genprodukte eine essenzielle Rolle in der Proteinbiosynthese spielen, einzigartig. Eines dieser Gene befindet sich im Genom vor einem Sequenzabschnitt, der einem springenden Gen ähnelt. Durch diese Kombination wird eine mehr als vierzigtausendfache Multiplikation des RNA-Gens verursacht. Für einige dieser Kopien konnte exprimierte RNA nachgewiesen werden. In Kooperation mit Dr. Frank Grützner (Universität von Adelaide, Australien) konnten die Münsteraner geeignetes Gewebematerial für ihre RNA- und DNA-Analysen gewinnen. Die genomweite Sequenzierung kleiner RNA-Gene wurde mit Unterstützung des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik in Berlin durchgeführt.

Das Genom des Schnabeltiers umfasst ca. 2,4 Milliarden Basenpaare. Davon wurden 1,84 Milliarden im Genomprojekt sequenziert. Zwar ist die Größe des Genoms vergleichbar mit denen anderer Säuger, jedoch ist die Aufteilung auf 52 Chromosomen eher ungewöhnlich und hat Reptiliencharakter, wie die Studie zeigt. Eine Besonderheit sind die Geschlechtschromosomen. Die männlichen Schnabeltiere besitzen fünf X-

und fünf Y-Chromosomen, die weiblichen zehn X-Chromosomen, die den Z-Chromosomen der Vögel ähnlich sind.

Bei der so genannten genomischen Prägung werden Gene abhängig von ihrer elterlichen Herkunft in aktiver oder inaktiver Form vererbt. Ursache sind Veränderungen an der DNA, die zusätzlich zur Informationsübertragung durch die Basenfolge des genetischen Codes vererbt werden. Genomische Prägung wurde zwar häufig bei Plazentatieren wie zum Beispiel Beuteltieren und Primaten beschrieben, konnte jedoch nicht im Schnabeltier nachgewiesen werden.

Mit diesen und vielen anderen Charakteristika nimmt das Schnabeltier eine Schlüsselrolle im Verständnis der Evolution der Säugetiere ein. "Das Schnabeltiergenom ist eine ideale 'Außengruppe' für vergleichende Untersuchungen konservierter Gene und bietet im Vergleich zu anderen Vertebraten zusammen mit dem menschlichen Genom eine maximale Variation innerhalb der Säuger", so Dr. Schmitz.

Die Ergebnisse des Schnabeltier-Genomprojekts, das von Dr. Wesley C. Warren vom "Genome Sequencing Center" der Universität St. Louis (USA) koordiniert wurde, sind nicht nur Titelgeschichte in Nature, sondern werden auch in der Juni-Sonderausgabe 2008 der Zeitschrift Genome Research veröffentlicht.

Quelle: IDW, 08.05.2008

*Das münstersche "Schnabeltier-Team":  
Prof. Dr. Jürgen Brosius und Dr. Jürgen Schmitz (sitzend)  
sowie Anja Zemann, Dr. Jan Ole Kriegs und Gennady Churakov  
(Foto: privat).*



# Wissenschaftlerportrait: Montezumas Rache steckt auch in der Blase

**Wehe wenn es losgelassen: Das Bakterium *Escherichia coli* kann von einem harmlosen Keim zu einem ernsthaften Krankheitsauslöser mutieren. Ulrich Dobrindt untersucht, warum das so ist.**



Die Zentrale für höchst unliebsame Bakterien steht knapp 600 Meter vom Würzburger Hauptbahnhof am Röntgenring Nummer 11. Eigentlich heißt es natürlich Zentrum für Infektionsforschung. Dort aber liegen in Eiskühlfächern, wachsen in Brutschränken oder schwimmen in großen Glasbehältern so viele der winzigen Keime, die verschiedene Formen von Durchfallerkrankungen oder Harnwegsinfekte, Neugeborenen-Meningitis und Sepsis auslösen können, dass sich ein gewisses Unbehagen kaum verhindern lässt.

Mitten in diesem Mikrobendschungel sitzt Ulrich Dobrindt in seinem Büro, das er sich mit zwei Kollegen teilt und macht einen erstaunlich gesunden Eindruck. Von seinem Monitor, der wie der Kopf einer Giraffe zwischen Ordnern und Publikationen von seinem Schreibtisch hervorlugt, blinzeln verwegen seine zwei Söhne entgegen. Magnus, mit fünf Jahren der ältere und dem Selbstbewusstsein eines „fast-schon-Schul“-Kindes, weiß genau, woran sein Vater arbeitet: „Es ist klein und macht krank“. Obwohl der Vater selbst hinzufügt, dass das jetzt nicht so ganz richtig sei, kann man es eigentlich nicht treffender ausdrücken.

Ulrich Dobrindt gehört dem Institut für Molekulare Infektionsbiologie an. Er ist Mikrobiologe und Experte für *Escherichia coli*, einem Bakterium mit den verschiedensten Eigenschaften. „Eigentlich sitzt es als Kommensal ganz einfach im menschlichen Darm“, sagt der Fachmann. Außerdem dient es der Wissenschaft sozusagen als bakterielle Labormaus – es wird gezüchtet und getrimmt, damit es etwa auch Insulin für Diabetiker herstellen kann. Letztlich aber hat es auch ein paar unangenehme Eigenschaften. Ein paar Kniffe im Erbgut und schon verursacht es Durchfälle und auch die in den westlichen Industrienationen am meisten verbreitete bakterielle Infektion: die Blasenentzündung.

## Bakteriendompteur

Obwohl er grundsätzlich keinen seiner *E. coli*-Stämme bevorzugen möchte, haben es ihm die Erreger der Blaseninfektion besonders angetan. „Harnwegskeime von *E. coli* lassen sich oft schwieriger charakterisieren als Durchfall-Vertreter“, sagt er respektvoll über seine Winzlinge.

Jahrelang war es an Jörg Hackers Lehrstuhl in Würzburg Dobrindts Aufgabe, das Täterprofil von *E. coli* zu beschreiben. Dabei stieß er auf viele Kleinigkeiten, die zusammengenommen eindeutig den friedlichen Mitbewohner vom Krankheitskeim unterscheiden. „Sie unterscheiden sich in ganz bestimmten Regionen ihres Erbguts“, sagt er und kramt eine Art genetischer Tabelle hervor. Darauf zu sehen sind ein schwarzes Feld mit vielen roten Strichen oder Flächen, die sich selbst für den ungeübten Betrachter klar in zwei bis drei Gruppen auf-

teilen lassen.

Und ganz richtig – mit diesem Bild präsentiert Ulrich Dobrindt die Grundlagen seiner Forschung: Es zeigt die Regionen, die *E. coli* zum Durchfall-, Blasenentzündungs- oder ungefährlichen Keim machen. Die meisten Harnkeime, so die einfachste Beschreibung, sind besonders rot. „Das hat aber nichts mit ihrer Gefährlichkeit zu tun, sondern zeigt nur, dass sie bestimmte Gene besonders oft aufgenommen haben“, erklärt Dobrindt.

## Fröhlicher Genaustausch

Diese „Gen-Einverleibung“ ist eine Eigenschaft, die Bakterien allgemein auszeichnet. Prinzipiell kann jedes Lebewesen irgendwann mal Gene mit anderen austauschen. Bakterien haben es in dieser Hinsicht jedoch zu Hochleistung gebracht. Auch die *E. coli*. Sie tauschen Gene mit Bakterien ihrer Artgenossen, aber auch mit völlig fremden Bakterien. Auf diese Weise können sie auch Gene für ihre Virulenzfaktoren aufsammeln, also die Erbgutbereiche, die sie nach und nach zu Krankheitserregern machen. „Sogar mit Erbgutbereichen des Pesterregers lassen sich bestimmte Übereinstimmungen ausmachen“, schmunzelt der Infektiologe. Aber keine Angst: Die Pest kann *E. coli* nicht auflösen.

Solche Risikogene übernehmen Bakterien auf verschiedene Arten. Sie können einfach als einzelne Erbgutringe, so genannte Plasmide, oder über Bakterienviren (Bakteriophagen) aufgenommen werden. Oder sie interagieren eben direkt mit anderen Bakterien, die ihre Schätze weitergeben. „Häufig hängen solche Krankheitsgene eng zusammen und bilden Einheiten, die man als Pathogenitätsinseln bezeichnet“, so Dobrindt.

Seine Harnkeime scheinen aber bevorzugt Gene aufzunehmen, die auf diesen genetischen „Zubringern“ liegen und die sie schließlich in ihr eigenes Erbgut integrieren. Dass die Mikroorganismen überhaupt die Blase erreichen, erscheint wie ein kleines Wunder. Denn gewöhnlich leben sie ja im Darm. Wenn ihnen der Weg in den Harnwegstrakt allerdings zufällig gebahnt wurde, „finden sie dort ihr persönliches Schlaraffenland“, sagt Dobrindt.

## Spitzenforschung in Würzburg

Trotz seiner wiederholten Aufenthalte als Postdoktorand und Gastwissenschaftler an der Umeå University in Schweden oder dem Pasteur Institut in Paris scheint es in der Tat kaum ein besseres *E. coli*-Zentrum zu geben als das am Institut für Molekulare Infektionsbiologie in Würzburg. Das würde er selbst natürlich nicht so ausdrücken wollen. Dobrindt sagt lieber: „die Forschungsbedingungen sind hier wirklich einzigartig.“

„Natürlich war ich nicht immer auf *E. coli* fixiert“, sagt er. Muss dann aber trotzdem grinsen und zugeben, dass ihn sein Schicksal nicht gerade überrascht. „Ich habe schon als Kind gern im Boden gegraben und geprüft, was da so krabbelt“, sagt er. Dieses Erdverbundene und den kindlichen Entdeckerdrang hat er sich über die Schul- und Studienzeit sorgsam gepflegt. Während andere die Mikrobiologie-Praktika mit einem erleichterten Seufzen verließen, stand Dobrindt noch da und nahm Hasenköttel auseinander und untersuchte die Keime im Heizungswasser genauso wie er nach Leuchtbakterien auf Heringen fahndete.

Aber schließlich hat nur, wer sich seine Neugier erhält, auch das Zeug zum erfolgreichen Wissenschaftler. Auf kaum einen anderen als Ulrich Dobrindt trifft diese Aussage wohl besser zu, wenn er sagt, „*E. coli* zu untersuchen gleicht manchmal einem sehr großen Puzzlespiel mit sehr kleinen Teilen“ und im Nebensatz erwähnt er, dass er mit 37 Jahren seine Habilitation längst beendet und bereits als Privatdozent für die Universität Würzburg arbeitet sowie den Förderpreis der Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie und den Postdoktoranden-Preis der Robert-Koch-Stiftung gewonnen hat.

**Gegen Blasenentzündung:  
*E. coli* versus *E. coli***

Und derzeit macht es den Anschein, als ob der Erfolg kein Ende nehmen will. Nur wenigen Forschern ist es vergönnt, zu erleben, dass ihre Arbeit direkt den Menschen helfen könnte. Noch seltener erleben sie, dass sie helfen, eine Therapie gegen Krankheiten zu entwickeln. Doch genau das könnte Ulrich Dobrindt bevor stehen.

„In Deutschland steht man dem therapeutischen Einsatz von *E. coli* skeptisch gegenüber“, sagt er. Das aber sei in anderen Ländern nicht so. Dort betrachte man das winzige Bakterium nicht nur als

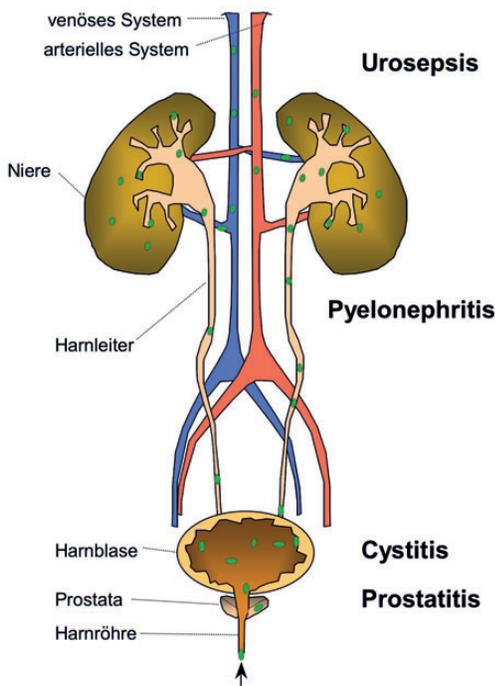
Schädling, sondern versucht im Gegenteil mit ihm Krankheiten zu heilen. Probiotisch nennt man diese guten Bakterien. „Es gibt bisher nur wenige etablierte Anwendungsgebiete für probiotische *E. coli*. Aber damit lassen sich z.B. sehr gut entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn behandeln“, sagt er.

Solch harmlosen Sorten gibt es manchmal auch in der Blase. Mehr noch: Eine Analyse Dobrindts zeigt, dass diese Blasenkeime nur wenig von den guten Vertretern trennt. An der Universität Lund beobachten Catharina Svanborg und Björn Wullt seit langem diese Erkenntnis mit großem Interesse. Denn dort sucht man nach einer Behandlung gegen chronische Blasenentzündung und nach Alternativen zu Antibiotika. Und seit dem man weiß, dass etwa 80 Prozent aller Harnwegsinfekte durch *E. coli* ausgelöst werden, setzte man viel auf seine Erforschung.

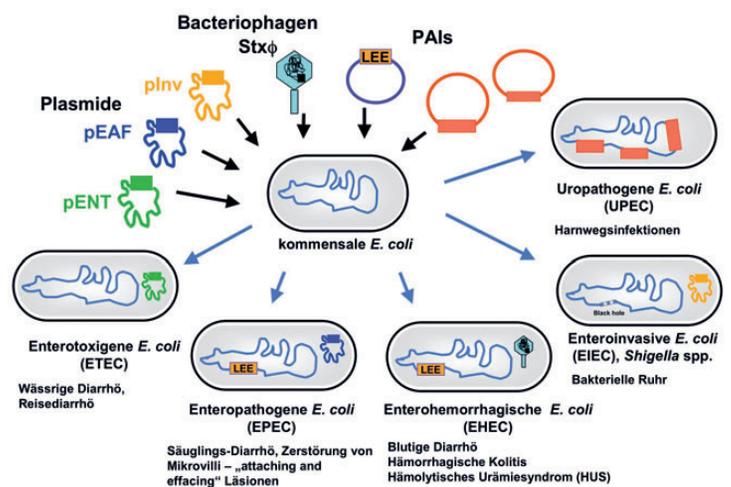
„Das Wissen, dass manche *E. coli*-Bakterien trotz erfolgreicher Besiedlung der Blase keine Symptome einer Blaseninfektion verursachen, brachte Björn Wullt auf eine einfache wie überzeugende Idee“, sagt Dobrindt. Er versucht sie einfach gegen die Bakterien, die eine schmerzhaft Blaseninfektion verursachen, auszutauschen. Dann kämpft in der Blase *E. coli* gegen *E. coli* um Nahrung und „Weideplätze“ – und wie bei Menschen allzu häufig, gewinnt derjenige, der in der Überzahl ist. Bislang deuteten die ersten Versuche daraufhin, dass das Verfahren funktioniert. „Die Patienten leben nach der erfolgreichen Verdrängung der krankmachenden Bakterien durch die harmlosen *E. coli* tatsächlich beschwerdefrei“, erzählt Dobrindt stolz. Und hofft, dass sich der Einsatz „seines“ Forschungskindes zukünftig etablieren wird.

**Buddelfreude weiter vererbt**

In seinem privaten Leben scheint er seinen Spaß am Entdecken übrigens weiter vererbt zu haben. Magnus, der ältere der beiden Söhne, buddelt genau so gern im Boden herum wie der Papa. Und auch auf Entdeckungsreise geht er schon. Ob seine Söhne nicht doch irgendwann eine fremde Sprache lernen müssen, weil das Ausland ruft? „Na ja“, drückt er ein wenig, die „Angebote kommen inzwischen vermehrt und sie sind auch recht gut“, aber eine Entscheidung hätte er noch nicht getroffen.



Über eine Schmierinfektion können *E. coli* Bakterien (grün) über die Harnröhre in die Harnblase aufsteigen und eine Blasenentzündung (Cystitis) auslösen. Von dort können sie sich weiter in die Nieren (Pyelonephritis) oder gar weiter in die Blutbahn ausbreiten (Urosepsis).



Durch die Aufnahme verschiedener mobiler genetischer Elemente wie Plasmide, Bacteriophagen oder Pathogenitätsinseln (PAIs) können Virulenzeigenschaften auf *E. coli*-Bakterien übertragen werden und zur Entstehung pathogener Varianten beitragen (Urheberrecht: J. Hacker und U. Dobrindt).

# Firmenportrait: greenovation Biotech GmbH – Biopharmazeutika gegen Krebs aus Moos

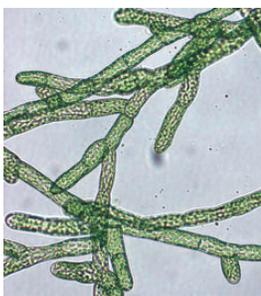
Biopharmazeutika aus Pflanzen –  
Medikamente der Zukunft

## greenovation

Biopharmazeutika sind im Kommen – sie zeichnen sich durch verbesserte Wirksamkeit und geringere Nebenwirkungen gegenüber konventionellen Medikamenten aus. Insbesondere im Bereich der Krebstherapie birgt die Behandlung mit Biopharmazeutika großes Potenzial, denn durch sie kann zum Beispiel die Chemotherapie in vielen Fällen reduziert und teilweise sogar vollständig ersetzt werden. Innerhalb der gesamten pharmazeutischen Industrie ist der Markt für Biopharmazeutika mit jährlichen Wachstumsraten von 18 Prozent der am schnellsten wachsende Bereich. Ungefähr ein Drittel aller in der Entwicklung befindlichen pharmazeutischen Wirkstoffe sind derzeit Biopharmazeutika. Um der steigenden Nachfrage nach therapeutisch wirksamen Proteinen für Biopharmazeutika gerecht zu werden, besteht Bedarf an neuen Technologien zur nachhaltigen und zugleich kostengünstigen Herstellung.

### Innovative Technologie aus Deutschland

Die greenovation Biotech GmbH aus Heilbronn ist als Anbieter von Dienstleistungen für die pharmazeutische Industrie und erfolgreicher Produzent von Wirkstoffen für Biopharmazeutika tätig. Das Besondere der Produktion bei greenovation: Das Unternehmen besitzt innovative Technologien zur Herstellung und Veredelung von komplexen, pharmazeutisch wirksamen Proteinen in Mooszellen und ist damit weltweit das einzige Unternehmen, das die



*Fällt eine Moosspore auf den Boden, wächst sie nicht sofort zu einem neuen Moospflänzchen aus, sondern bildet zunächst das Protoneuma, aus dem die Moospflanze wächst.*

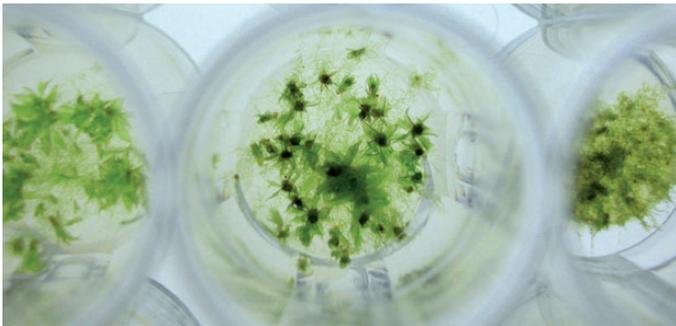
Moospflanze als Produktionswirt verwendet bzw. verwenden darf. Basis der Produktion ist die von der greenovation entwickelte Bryotechnologie (Bryophyten = Moose), die für die rekombinante bzw. gentechnische Herstellung von Proteinen das kleine Blasenmützenmoos (*Physcomitrella patens*) verwendet. Diese Technologie ist eine sichere Plattform zur Produktion effizienter Biopharmazeutika mit speziellen Eigenschaften. Der Produktionsprozess erfolgt in geschlossenen Photobioreaktoren und ist einfach, zuverlässig und kostengünstig. Es können therapeutische Biopharmazeutika mit verbesserter Wirksamkeit hergestellt werden wie beispielsweise Antikörper gegen Krebs. Durch die Produktion in geschlossenen Systemen im Labor können keine gentechnisch veränderten Zellen in die Umwelt gelangen.

### Bryotechnologie – Herstellung von Biopharmazeutika in Moospflanzen

Die Technologie der greenovation Biotech GmbH basiert auf der Kultivierung von Moos-Zellgewebe in so genannten Photobioreaktoren. Das Moosgewebe wird in geschlossenen Systemen in einem Medium, welches im Wesentlichen aus Wasser und Salzen besteht, aufgezogen. Licht und Kohlendioxid dienen als einzige Energie- und Kohlenstoffquellen. In diesem Medium wird das kleine Blasenmützenmoos zur rekombinanten Herstellung von Proteinen verwendet. Aufgrund seiner biologischen Eigenschaften eignet sich dieses Moos besonders gut zum gezielten Einfügen von Genen (Insertion), ebenso wie für das Ausschalten (Knock-Out) bestimmter Gene. Dieser als *Homologe Rekombination* bekannte Vorgang ist ein hochattraktives Werkzeug, um pflanzenspezifische Enzyme auszuschalten: Durch besondere genetische Veränderungen des Zellexpressionssystems Moos können die Zuckerstrukturen der produzierten Proteine nachhaltig denen des Menschen angepasst werden und sind erstmals weitaus verträglicher als durch herkömmliche Verfahren in Pflanzen produzierte Wirkstoffe. Den Vorgang der Veränderung der Proteinzuckerstrukturen bezeichnet man als Glyco-Engineering.

Die Bryotechnologie zeigt zudem große Vorteile beim Up-Scaling und bei der Reinigung der Zielproteine: Durch die Kultivierung in der Suspension ist das Up-Scaling der Kulturen in den Photobioreaktoren auf bis zu mehrere Tausend Liter möglich. Aufgrund der Perfusionstechnologie wird auch die Gewinnung der Produkte vereinfacht: Die Proteine werden in sehr reiner Form in das umgebende Medium abgegeben, so dass bestimmte kostenintensive Reinigungsschritte bisheriger Systeme umgangen werden können. Die Adaption der bereits existierenden Technologien auf die Kultivierung im großen Maßstab führt greenovation in Kooperation mit Sartorius Stedim Systems und der Technischen Universität Karlsruhe durch. Bisher wurde ein Bioreaktor mit einer Kapazität von 30 Litern eingesetzt, in Kürze wird ein neuer 100 Liter-Reaktor in Freiburg in Betrieb genommen.

Up-Scaling und Reingewinnung der Produkte in Moos-Bioreaktoren erfordern geringere Investitionskosten als bei Produktionssystemen, die auf tierischen Zellkulturen basieren. Auch die Effizienz und Qualität der Produkte kann durch die Herstellung in optimierten Moosstämmen verbessert werden. Die Bryotechnologie der greenovation entspricht aktuell nicht nur dem modernsten Stand der Technik, sie ist darüber hinaus mit der technologischen Umsetzung des Glyco-Engineerings in Pflanzen weltweit führend. Die Moos-Technologie ist bereits umfangreich patentgeschützt,



Moospflanzen



Verschiedene Mooslinien in Suspensionskultur



Probenvorbereitung



Photobioreaktor für die greenovation – 100 Liter-Volumen im Bau

zusätzlich besitzt greenovation Patente auf den Nachbau von humanen Zuckerstrukturen in Pflanzen für Europa und die USA.

### Produkte

Die greenovation Biotech GmbH bietet der pharmazeutischen Industrie verschiedene Dienstleistungen auf der Grundlage zweier unterschiedlicher Produktionssysteme: Mit dem Bryo-Speed™ Produktionssystem kann mit Hilfe von Moos-Protoplasten im Rahmen von Pilotstudien innerhalb von nur vier bis sechs Wochen ein nach Kundenwünschen maßgeschneidertes, qualitativ hochwertiges Glykoprotein in kleinen Mengen hergestellt und für erste Tests im Labor verwendet werden. Dies garantiert dem Kunden hohe Flexibilität und eine schnelle Umsetzung seiner Ideen.

Das Bryo-Master™ System steht für die langfristige Produktion von Glykoproteinen nach pharmazeutischen Standards zur Verfügung. Stabile Moos-Zelllinien werden für die Produktion von spezifischen Glykoproteinen in Photobioreaktoren zukünftig nach internationalen Standards (GMP) hergestellt. Das System garantiert dem Kunden eine günstige, robuste und zuverlässige Produktion in großem Maßstab.

Bis heute hat das Unternehmen im Kundenauftrag eine Reihe von Antikörpern, wie sie in der Krebstherapie verwendet werden, sowie verschiedene andere therapeutische Proteine für unterschiedliche Indikationen erfolgreich produziert und für funktionelle Studien ausgeliefert. Ein besonders interessantes Beispiel für das therapeutische Potenzial der Bryotechnologie ist der so genannte ADCC-vermittelnde Antikörper. Dieser Antikörper richtet sich gegen Krebszellen und vermittelt die gewünschte Zelltoxizität (die Zerstörung der durch Antikörper gekennzeichneten Zellen durch Killerzellen des Immunsystems) auf besonders effiziente Weise. Die Umwandlung der angehängten Zuckerstrukturen führt zu einer Verstärkung der Effektor-Funktion und so zu einer noch effektiveren Zerstörung der Krebszellen. Die am besten geeignete

Struktur der Zuckermoleküle kann durch Glyco-Engineering bestimmt und hergestellt werden. Besonders die Reproduzierbarkeit des gesteigerten ADCC-Effektes onkologischer Antikörper ist ein großer Erfolg für die greenovation.

### Entwicklung des Unternehmens

Die greenovation Biotech GmbH wurde im September 1999 als Spin-Off der Universität Freiburg gegründet. Das Unternehmen mit derzeit 18 Mitarbeitern hat heute seinen Hauptsitz in Heilbronn. In den Labors der Freiburger Niederlassung werden Entwicklungsleistungen für Kunden durchgeführt und Kleinmengen für die Pharma- und Biotechindustrie in Asien, Europa und den USA produziert. Aufgrund der langen Entwicklungszeiten für Medikamente ist noch kein Produkt der greenovation auf dem Markt verfügbar.

Seit Beginn der Vermarktung der Bryotechnologie im Jahr 2006 hat das Unternehmen bereits signifikante Umsätze durch die Herstellung und Wirkungsoptimierung von therapeutischen Proteinen, die für präklinische Studien eingesetzt werden, erzielt. Das Management-Team der greenovation um die Herren Hans-Bodo Hartmann (CEO), Andreas Kranzusch (CFO) und Dr. Gilbert Gorr (CSO) weist eine breite Expertise innerhalb der pharmazeutischen Industrie und biotechnologischen Forschung auf. Auch sind die Wissenschaftler der greenovation derzeit an mehreren, bedeutenden nationalen (BMBF) wie internationalen (EU) Forschungsprojekten beteiligt.

### Kontakt

**greenovation Biotech GmbH**

Andreas Kranzusch, CFO

Bötzing Str. 29b, 79111 Freiburg

Telefon: 0761 / 470 99-0

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

## Treffen

# Genomes 2008 – Functional Genomics of Microorganisms

**Rund 500 Wissenschaftler aus aller Welt trafen sich vom 8. bis 11. April in Paris anlässlich der Genomes 2008-Konferenz, welche vom Institut Pasteur gemeinsam mit dem NoE-EPG (Network of Excellence EuroPathoGenomics) mit der Unterstützung von FEMS (Federation of European Microbiological Societies) und EMBO (European Molecular Biology Organization) veranstaltet wurde. Die 4-tägige Veranstaltung zeigte eindrucksvoll, wie rasant sich das Gebiet der funktionellen Genomforschung derzeit entwickelt.**

Gabriele Gerlach

In den vergangenen Jahren hat die funktionelle Genomforschung zunehmend klar gemacht, dass trotz der stetig gestiegenen Anzahl sequenzierter Genome unser Wissen um die funktionalen Zusammenhänge immer noch äußerst lückenhaft ist. Daher sind im zunehmenden Maße neue Technologien gefragt, um möglichst effizient die Eigenschaften möglichst vieler Genprodukte, und hier vor allem die von Proteinen, sowie deren Funktion und Wechselwirkung in funktionalen Netzwerken zu untersuchen. Einen experimentellen Ansatz dazu bieten eine wachsende Anzahl neuartiger Hochdurchsatzverfahren, in denen in vielen parallelen Arbeitsschritten eine große Anzahl unterschiedlichster Eigenschaften bestimmt werden können.

Entsprechend stand die internationale Konferenz „Genomes 2008 – Functional Genomics of Microorganisms“, die vom 8. bis 11. April am Institut Pasteur in Paris stattfand, auch weitestgehend im Zeichen dieser neuen experimentellen Entwicklungen. Insgesamt wurde den rund 500 Teilnehmern in über 40 Vorträgen ein breiter Überblick über die aktuellen Forschungsergebnisse der funktionellen Genomforschung an Mikroorganismen geboten.

In zahlreichen Beiträgen wurde das Potential der neuesten DNA-Sequenzieretechnologien ausgeleuchtet, die eine dramatische Reduktion der Sequenzierkosten und der Sequenzierdauer bei gleichzeitiger Erhöhung der Sequenziergenauigkeit erlauben. Dies wiederum eröffnet vielen Forschungsgebieten wie z.B. der **Metagenomik** eine ganz neue Dimension, bei der es unter anderem um die Erfassung mehr oder minder aller Gene einer mikrobiellen Lebensgemeinschaft geht. Denn in der Natur findet man Bakterien selten in Reinkulturen, sondern meistens als Bestandteil einer komplexen Lebensgemeinschaft mit Bakterien anderer Spezieszugehörigkeit, so z. B. in Biofilmen wie dem menschlichen Zahnbelag oder in Form der mikrobiellen Flora des menschlichen Dickdarms. Alles in allem geht man davon aus, dass nur 10% aller Zellen unseres Körpers menschlichen und der Rest mikrobiellen Ursprungs ist. Die Gesamtheit unserer mikrobiellen Untermieter

wird auch als humanes Mikrobiom bezeichnet. Statt wie bisher sich zumeist damit begnügen zu müssen, welche Spezies in einer gemischten mikrobiellen Population vorkommen, erlauben diese Methoden nun eine unter Umständen sogar vollständige Sequenzierung aller in der Population vorkommenden Mikroorganismen. Wie sich das humane Mikrobiom zusammensetzt und welchen Einfluss es auf die menschliche Gesundheit und das Wohlbefinden hat, wird derzeit sowohl in einem amerikanischen Konsortium, dem „Human Microbiome Project“, als auch im dem von der EU geförderten MetaHIT-Projekt (Metagenomics of the human intestinal tract) untersucht. Beide Projekte wurden im Rahmen der Tagung vorgestellt. Derzeit sind die am MetaHIT-Projekt beteiligten Institutionen dabei, die nötige Infrastruktur aufzubauen, um metagenomische Analyse der menschlichen Darmflora voranzutreiben, so dessen Koordinator Stanislav Dusko Ehrlich von der Unité de Génétique Microbienne aus Jouy en Josas in Frankreich. Denn obwohl die kommensalen Bakterien des menschlichen Verdauungstrakts von immenser Bedeutung für unsere Gesundheit sind, sind sie bislang noch wenig charakterisiert. Neben der menschlichen Darmflora ist Georg Weinstock vom Baylor College in Huston im Rahmen des „Human Microbiome Project“ in Zusammenarbeit mit zahlreichen amerikanischen Genomzentren damit beschäftigt, das Mikrobiom auch von weiteren Körperregionen wie z.B. der Haut, des Dün- und Dickdarms, sowie der Vagina zu entschlüsseln. Man darf also in absehbarer Zeit auf die wahre Vollendung des „humanen“ Genomprojektes und damit auf die Entschlüsselung der Genome der restlichen 90% „unserer“ Zellen gespannt sein.

Allerdings scheint die mikrobielle Artenvielfalt des Menschen bedroht zu sein, wie Martin J. Blaser von der University School of Medicine aus New York in seinem Plenarvortrag feststellte. Im Gegensatz zu anderen Körperregionen ist der Magen eine ungewöhnliche ökologische Nische innerhalb des menschlichen Körpers, da dieser fast ausschließlich von der hoch angepassten Bakterienart *Helicobacter pylori* besiedelt wird. Während gut die Hälfte der Weltbevölkerung mit *H. pylori* infiziert ist, sind es beispielsweise in Deutschland nur noch rund zehn Prozent der Erwachsenen. Durch die in den Industrieländern immer besseren hygienischen Bedingungen sowie den stetig wachsenden Einsatz von Antibiotika könnte der Magenkeim, so Martin J. Blaser, in wenigen Generationen zumindest in den Industrieländern völlig verschwunden sein. Dass dies möglicherweise nicht nur von Vorteil für die menschliche Gesundheit ist, legte er an Hand einer klinischen Studie mit mehr als 7000 Teilnehmern dar. So ist eine chronische Infektion mit *H. pylori* zwar ein anerkannter Risikofaktor für die Entstehung des Magenkarzinoms im Erwachsenenalter. Doch deuten die Ergebnisse dieser Studie andererseits darauf hin, dass eine Besiedelung mit einem besonders aggressiven *H. pylori*-Stamm das Risiko für Asthma und Allergien im Kindesalter senken könnte. Sicherlich besteht in dieser Frage noch einiger Forschungsbedarf. Damit bot Martin J. Blaser ein Beispiel, wie wichtig es sein kann, nicht nur die reine Genomsequenz eines Organismus auszuwerten, sondern diese auch in einer breiteren ökologischen Perspektive zu analysieren.



Gruppenfoto mit den Teilnehmern der „Genomes 2008- Konferenz  
(Foto: Institut Pasteur, Paris)



Im Anschluss an die Vorträge luden Kaffee und französisches Gebäck zu intensiven Gesprächen und Ideenaustausch ein (Foto: Jürgen Kreft)

Die funktionelle Genomanalyse hat in den vergangenen Jahren auch zur Identifizierung von einer Reihe von mikrobiellen Faktoren geführt, welche für die verschiedenen Facetten des Zusammenspiels zwischen Wirt und Erreger von Bedeutung sind. Da eine Infektion jedoch auch das Resultat einer spezifischen Antwort von Seiten des Wirtsorganismus ist, ist es von zentraler Bedeutung, gerade die Rolle der Wirtszelle am Infektionsprozess besser zu verstehen, wie Thomas Meyer vom Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin in seinem Vortrag betonte. In dem ebenfalls durch die EU geförderten „RIGHT“-Projekt (RNA-Interference Technology as Human Therapeutic Tool) versucht er mit neuartigen Hochdurchsatzverfahren auf der Grundlage der so genannten RNA-Interferenz-Technik, durch das gezielte und vorübergehende Ausschalten von einzelnen Funktionen der Wirtszelle deren Bedeutung am Infektionsprozess aufzuklären. Die Medizin setzt enorme Hoffnungen in diese RNA-Interferenztechnik und so strebt Thomas Meyer auch langfristig deren Einsatz in neuartigen Therapien an. Gerade die Hoffnung auf neue therapeutische Ansätze im Kampf gegen Infektionskrankheiten ist ein zentraler Motor vieler, mit öffentlichen Geldern geförderter Forschungsvorhaben. Allerdings konnte Dirk Bumann vom Biozentrum in Basel mit Hilfe eines systembiologischen Ansatzes zeigen, dass zumindest in Salmonellen, die häufig Verursacher von schweren Durchfallerkrankungen auch in Industrienationen sind, keine einfachen Ansatzpunkte für neue Therapeutika im bakteriellen Stoffwechsel zu finden sein werden, die über die bereits bekannten hinaus gehen. So konnte er die relevanten Stoffwechselwege der Salmonellen während des Infektionsverlaufs aufklären und zeigen, dass diese Bakterien überraschenderweise unempfindlich sind gegen die Blockade einzelner zentraler Stoffwechselgene. Mit Hilfe eines eigens dafür etablierten „nutrient utilization assay“ testet er gegenwärtig Doppelmutanten in der Absicht, durch die gleichzeitige Blockade von mehreren, redundanten Stoffwechselwegen neue Angriffsziele für die Therapie zu finden.

Dass die stetige Weiterentwicklung von bereits etablierten Hochdurchsatztechnologien und deren Anpassung an neue Fragestellungen auch in der Transkriptom- und Proteomanalyse von immenser Bedeutung ist, demonstrierte eine Reihe von Vorträgen im Rahmen dieser Tagung. Entsprechend waren auf DNA-Chips bzw. -Arrays aufbauende Technologien auch auf dieser Konferenz ganz oben auf der Tagesordnung. So erlauben die Verwendung

von so genannten „Tiling“-Arrays im Gegensatz zu den Genexpressions-Arrays die Erfassung des gesamten Transkriptoms einer Zelle und demnach auch die Identifizierung von so genannten nicht-kodierenden RNA (ncRNA)-Molekülen. Im Gegensatz zu den herkömmlichen Genexpressions-Arrays decken diese „Tiling“-Arrays nämlich mehr oder minder das gesamte Genom ab und nicht nur die Bereiche, die aufgrund einer Genomannotation als proteincodierend annotiert wurden. Pascal Cossart vom Institut Pasteur Paris konnte mit dieser Methode zeigen, wie diese kleinen RNA-Moleküle in die bakterielle Genexpression eingreifen. In der Tat scheinen einige dieser ncRNAs für die Pathogenität des Bakteriums *Listeria monocytogenes*, welches bei Neugeborenen und Abwehrgeschwächten lebensbedrohliche Infektionen verursacht, von zentraler Bedeutung zu sein.

Neue Anwendungen der Hochdurchsatzverfahren in der Proteomforschung treibt Michael Hecker von der Ernst-Moritz-Arndt-Universität in Greifswald voran. In seinem Vortrag präsentierte er beeindruckend, wie durch den kombinierten Einsatz sich ergänzender Verfahren der Proteomanalyse bereits bis zu 80% des gesamten Proteoms einer Bakterienzelle dargestellt und dabei auch gleichzeitig Proteinmodifikationen nachgewiesen werden können. Er demonstrierte damit einen entscheidenden Schritt zum gesamtheitlichen biochemischen Verständnis einer Bakterienzelle, dessen Metabolom. Neben der Proteomik hilft auch die Metabolomik die Genomsequenz in die Physiologie der Zelle zu übersetzen. Die Massenspektrometrie ist dabei ein weiteres wichtiges Hilfsmittel. So zeigte Trent R. Northen vom Scripps Research Institute aus La Jolla, USA, in einem beeindruckenden Vortrag, wie mit Hilfe des von ihm mitentwickelten NIMS (Nanostructure-Initiator Mass Spectrometry)-Verfahrens, komplexe biologische Proben ohne zeitraubende Probenvorbereitungen untersucht werden können. Das Potential dieses hoch sensitiven Verfahrens ist immens, da nicht nur klinische Proben wie Blut und Urin, sondern auch einzelne Zellen, Gewebeschnitte und ebenso komplexe mikrobielle Gemeinschaften wie z. B. Biofilme zukünftig im Hochdurchsatzverfahren analysiert werden können. Das NIMS-Verfahren basiert auf der Verwendung einer speziellen Oberflächenstruktur, die im Nanometerbereich porös und mit so genannten „Initiatormolekülen“ imprägniert ist. Die zu untersuchenden Proben werden auf die Oberfläche aufgebracht, welche anschließend mit einem Laser bestrahlt wird. Dieser als „Trigger“ bezeichnete

Vorgang führt zu einer Art Verdampfung der Initiator-moleküle und quasi im Huckepackverfahren zur Ionisierung der Probe. Neben der Anwendung in dieser „on chip metabolomic“-Methode findet dieses Verfahren ebenfalls Anwendung als „on chip enzyme assay“, bei dem Enzymsubstrate auf die Oberfläche aufgebracht werden und so die Enzymaktivität von Zellysaten untersucht werden kann.

Auch die Struktur- und Funktionsanalyse von gereinigten Proteinen rückt als Hochdurchsatzverfahren in greifbare Nähe, wie Alexei Savchenko vom Zentrum für strukturelle und funktionelle Proteomics aus Toronto darlegte. Ein Großteil der Genomsequenzen kodiert für Proteine, deren Funktionen immer noch nicht bekannt sind. Durch die geschickte Kombination von zwei komplementären Ansätzen, der Strukturaufklärung von gereinigten

Proteinen mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse und dem direkten Screening nach enzymatischen Aktivitäten, gelang ihm bereits die Funktionsbestimmung und damit die experimentelle Annotation von zahlreichen bislang nicht charakterisierten Genen. Spezialisiert hat sich Alexei Savchenko dabei auf Effektorproteine von pathogenen Bakterien, welche über einen speziellen Transportmechanismus in die Wirtszelle transportiert werden, um dort deren Aktivität zu beeinflussen und daher für das Überleben dieser pathogenen Organismen und den Infektionsverlauf essentiell sind.

Man muss kein Prophet sein um vorhersehen zu können, dass die Entwicklung massiv-paralleler Hochdurchsatzverfahren auch in Zukunft weiter vorangetrieben und dass deren Einsatz nicht nur in der Genomforschung für noch manch überraschendes Ergebnis sorgen wird.

## Systems Genomics 2008 in Heidelberg

### Von Genomics zur „Systems Genomics“ von Krankheiten

Die NGFN Verbundprojekte SMP-Cell und IG-Cellular Systems Genomics veranstalteten gemeinsam mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum am 2. und 3. Mai die internationale Konferenz „Systems Genomics“. Sprecher aus den USA, Japan, England, Israel und Deutschland berichteten über neueste Entwicklungen in den Bereichen Genomics, Functional Genomics, Proteomics, Computational Biology, Systembiologie und schließlich der Translation von Erkenntnissen in die Klinik, alles Felder, die insbesondere auch im Verbund IG-CSG des NGFNplus abgedeckt werden. Das Konferenzzentrum des DKFZ lieferte den passenden Rahmen, um über Erfolge aus dem NGFN-2 und Strategien für NGFNplus zu diskutieren.

Stefan Wiemann, Heidelberg

Peter Sorger von der Harvard Medical School in Boston berichtete in seiner Keynote Lecture gleich zu Beginn, wie komplex biologische Systeme sind. Minimale Unterschiede in der Genexpression und der Proteinkonzentration sind etwa dafür verantwortlich, dass sich einzelne Zellen auch in homogenen Zellkulturen in ihrer Reaktion auf Stress unterscheiden. Caroline Shamu vom ICCB Longwood Zentrum in Boston sowie Sprecher des EMBL (Rainer Pepperkok) und des DKFZ (Stephanie Bechtel und Michael Boutros) stellten whole-genome screens vor, in denen sie etwa die Transportmaschinerie der Zellen und krebsrelevante Signalwege wie Wnt und p38 untersucht hatten. Ulrike Korf (DKFZ) berichtete über

zeitaufgelöste und quantitative Messungen der Aktivierung von Proteinen in Signalwegen, die sie in Lysaten mittels phosphospezifischer Antikörper auf Protein Arrays durchführt. Anne-Claude Gavin (EMBL) stellte mittels Tandem Affinity Purification (TAP) und Massenspektrometrie fest, dass über 80% der Proteine einer (Hefe)-Zelle in Komplexen vorliegen, und dass diese Komplexe sich dynamisch in ihrer Protein-Komposition verändern. Zudem scheinen viele Proteine in unterschiedlichen Komplexen Funktionen zu erfüllen. Wolfgang Huber (EBI) stellte Software zur Analyse von Screening-Daten vor. Dorit Arlt und Tim Beißbarth (DKFZ) arbeiten zusammen an dem systembiologischen Erstellen und Tes-



Prof. Wiestler eröffnet die Konferenz Systems Genomics



Peter Sorger, Caroline Shamu und Stefan Wiemann im Gespräch, vorn: Sumio Sugano



Yosef Yarden während seiner Keynote Präsentation



Joshua LaBaer erläutert die NAPPA Proteinarray-Technologie

ten von Interaktionsnetzen, um Mechanismen der Resistenzbildung bei Brustkrebs aufzuklären. Rolf Apweiler (EMBL-EBI), derzeit Präsident der HUPO Organisation, machte ein Plädoyer für ein humanes Proteom Projekt, für das die von Henning Hermjakob (EMBL-EBI) vorgestellten Ansätze zur Standardisierung der Beschreibung von Daten eine der vielen Voraussetzungen sind.

### Und welchen Einfluss haben Erkenntnisse aus Genomics etc. in der Klinik?

Norbert Frey (Universitätsklinikum Heidelberg) berichtete von seinem Ansatz zur Identifizierung von Mechanismen und Genen, die mit der Kardiomyopathie verknüpft sind. Die Klonierungspipeline der SMP-Cell wurde eingesetzt, um die Protein-kodierenden Sequenzen von Genen in verschiedenen zellulären Modellen zu untersuchen. Das Hefe-2-Hybrid-System und Zebrafisch Mutanten wurden hergestellt, um die Funktion der Proteine zu untersuchen. Bei Patienten wurden auch bereits Mutationen für einige der Gene gefunden. Damit hat Norbert Frey einige vielversprechende Kandidaten, die für die Ausbildung von Kardiomyopathie verantwortlich sein könnten und sich möglicherweise in Zukunft auch als Ansätze für Therapien anbieten könnten. Alexander Marmé (Universitätsklinikum Tübingen) stellte die Frage, welchen Einfluss die Genomik auf die Prognose und Therapie von Krebspatienten bisher genommen hat. Zunächst sprach er von den gegenwärtig verwendeten Markern aufgrund derer die Entscheidung für oder gegen eine Therapieform getroffen werden, und von der häufig nicht überzeugenden Erfolgsquote. Im Anschluss stellte er dann Gensignaturen vor, mit denen Brustkrebspatientinnen zum Einen höhere Erfolgsaussichten in der Therapie haben und zum Anderen der Einsatz von unwirksamen Therapien vermieden werden soll. In der abschließenden Keynote Präsentation informierte Yosef Yarden (Weizmann Institute of Science, Rehovot) über systembiologische Ansätze mit dem Ziel Angriffspunkte für Brustkrebstherapien zu entdecken. (Krebs)-Zellen können sich an veränderte Bedingungen sehr schnell anpassen, wodurch z.B. Resistenzen entstehen. So gäbe es für viele Prozesse Ersatz-Wege, die einen Großteil der beabsichtigten Wirkungen kompensieren könnten. Wenn aber, so Yossi Yarden, auch diese Umleitungen blockiert werden könnten, sollte es für die Zellen keine Möglichkeit mehr geben der Therapie zu entkommen. Er schlug eine Folge von kombinatorischen Therapien vor, die sich an molekularen Markern der jeweiligen Tumoren sowie an bereits erworbenen Resistenzen ausrichten, um jeweils flexibel gegen den Brustkrebs vorzugehen. Erste klinische Studien sind bereits im Gange und stärken die Hoffnung, dass durch die Kenntnis von Protein und Signalnetzwerken, wie sie auch in verschiedenen NGFN-Verbänden wie dem IG-CSG beforscht werden, neue und wesentlich verbesserte Therapien für Krebs und andere Krankheiten entwickelt werden.

Einig waren sich die Teilnehmer, Sprecher wie Diskussionsteilnehmer am Ende, dass die erfolgreiche Umsetzung von Erkenntnissen aus den Bereichen Genomik bis Systembiologie hinein in die Klinik nur durch unmittelbare Zusammenarbeit erzielt werden kann. Die verschiedenen „Communities“ müssen miteinander kommunizieren und gemeinsam an Fortschritten hin zu verbesserten diagnostischen und therapeutischen Ansätzen arbeiten. Schließlich sind Ergebnisse aus der *in vitro* Forschung unmittelbar *in vivo* zu überprüfen und zu validieren. Nur so kann letztlich ein Nutzen für den Patienten erzielt werden.

## Neue Partner im Osten

### Workshop zur Systembiologie in Moskau

**Der Aufbau und die Vertiefung von Kooperationen zwischen Russland und Deutschland auf dem Gebiet der Systembiologie und Bioinformatik war das Ziel des „Helmholtz Russian-German Workshop on Systems Biology“, der von 27. bis 29. Februar 2008 in Moskau stattfand. Auf deutscher Seite nahmen an dem Workshop Wissenschaftler aus fünf Helmholtz-Zentren sowie aus verschiedenen Universitäten teil. Sie trafen dort auf über 50 russische Wissenschaftler, ein Großteil davon Nachwuchswissenschaftler, vor allem aus dem Bereich Bioinformatik.**

Ursula Schöttler, Jan Eufinger und Bertram Heinze

Organisiert wurde der Workshop gemeinsam durch das Helmholtz Büro in Moskau, die Helmholtz Allianz Systembiologie und durch das Deutsche Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ) in Zusammenarbeit mit Partnern in Russland. Hervorzuheben ist das Engagement von Dr. Inna Lavrik, Wissenschaftlerin am DKFZ, deren gute Kontakte in die russische Wissenschaft maßgeblich dazu beitrugen, ein hochinteressantes Teilnehmerfeld zusammenzustellen, sowie des Helmholtz Büros in Moskaus unter Leitung von Dr. Bertram Heinze, für die ausgezeichnete Organisation vor Ort. Auf russischer Seite waren unter anderem Prof. Mikhail Gelfand, Vize-Direktor des "Institute for Information Transmission Problems" in Moskau und Prof. Nikolay Kolchanov, Leiter des Institutes für Zellbiologie und Genetik in Novosibirsk, an der Organisation beteiligt.

Finanziert wurde der Workshop durch eine Zuwendung des Internationalen Büros des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und über Mittel aus dem Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft, sowie durch den Russischen Fond für Grundlagenforschung (RFFI).

Das Forschungsgebiet der Systembiologie hat in den letzten Jahren große Beachtung gefunden und wird innerhalb der Helmholtz-



Besuch der deutschen Delegation an der Lomonossov Universität in Moskau. Die Lomonossov Universität ist die größte Universität Russlands. Während der Besichtigung einiger Institute auf dem Campus bekamen die Teilnehmer einen Eindruck über die Arbeitsbedingungen vor Ort.



Im Rahmen von zwei Postersessions hatten Doktoranden und Postdocs die Möglichkeit ihre Ergebnisse zu präsentieren und mit den Teilnehmern zu diskutieren.

Gemeinschaft seit Anfang 2007 gezielt über die Helmholtz Allianz Systembiologie gefördert. An der Allianz, die von Prof. Roland Eils am DKFZ in Heidelberg koordiniert wird, sind sechs Helmholtz-Zentren sowie zahlreiche Universitäten beteiligt. Wie von Dr. Sebastian Schmidt, Mitglied des Vorstandes des Forschungszentrums Jülich, bei der Eröffnung betont wurde, ist Russland aufgrund des enormen Potentials und der langen Tradition der russischen Wissenschaften in den Bereichen Mathematik und Bioinformatik ein wichtiger Partner für künftige Arbeiten im Bereich Systembiologie. Prof. Sergei Nedospasov, Gruppenleiter am Engelhardt Institut für Molekularbiologie und an der Lomonosov-Universität in Moskau und Mitglied der Russischen Akademie der Wissenschaften, hob die Chancen von bilateralen Kooperationen zwischen Deutschland und Russland hervor. Die Biowissenschaften in Russland können hiervon enorm profitieren und so dem Wegzug von jungen russischen Wissenschaftlern ins Ausland entgegen wirken.

Danach stellte Prof. Roland Eils in seiner Keynote-Lecture Schlüsselkonzepte der Systembiologie vor und präsentierte aktuelle Ergebnisse aus der Zusammenarbeit von experimentell und theoretisch arbeitenden Wissenschaftlern in der Biomedizin.

Während des Workshops stellten russische und deutsche Wissenschaftler ihre Arbeiten vor und diskutierten mögliche Kooperationen. Im Rahmen von zwei Postersessions hatten auch zahlreiche Nachwuchswissenschaftler Gelegenheit ihre Arbeiten zu präsentieren.

Zum Ende des Workshops wurden Möglichkeiten der Förderungen von bilateralen Kooperationen durch den DAAD, die DFG, das Internationale Büro des BMBF und die Helmholtz-Gemeinschaft vorgestellt. Die Helmholtz-Gemeinschaft ist sich des Potentials der russischen Wissenschaft bewusst und unterstützt gezielt bilaterale Kooperationen zwischen Helmholtz-Zentren und russischen Arbeitsgruppen im Rahmen der Förderung von sogenannten "Helmholtz-Russia Joint Research Groups".

In der anschließenden Diskussionsrunde wurden bereits die ersten konkreten Pläne für neue Kooperationen erörtert und auch die Herausforderungen künftiger Zusammenarbeiten gezielt angesprochen. Zum Abschluss des gelungenen Workshops hatte die deutsche Delegation die interessante Gelegenheit, einige der Arbeitsgruppen aus Moskau auf dem beeindruckenden Campus der Lomonosov-Universität, der größten Universität Russlands, zu besuchen und einen Eindruck von den dortigen Arbeitsbedingungen zu bekommen.

## Biotechnologie bei Nutztieren – heute und morgen

Facettenreiches Programm beim Biotechnologie-Workshop der DGfZ und des FLI

**„Die Biotechnologie eröffnet vielversprechende Anwendungsperspektiven für eine kostengünstige, qualitätssichernde und qualitätsverbessernde sowie diversifizierte, d.h. nachhaltige landwirtschaftliche Tierproduktion. Darüber hinaus beinhalten Bio- und Gentechnologie ein hohes Innovationspotential bei Nutztieren, beispielsweise durch die Produktion rekombinanter, pharmazeutischer Proteine oder die Erzeugung gesünderer tierischer Produkte. Die Sequenzierung und Annotierung der Genome wichtiger landwirtschaftlicher Nutztiere in Verbindung mit neuen effizienten Verfahren des Gentransfers wird die Entwicklung neuer Strategien für Diagnostik und Schaffung neuer genetischer Vielfalt erlauben. Angesichts der globalen Entwicklungen können diese neuen Erkenntnisse und Techniken wichtige Hilfsmittel sein, um zukünftigen Herausforderungen besser begegnen zu können.“**

Dies waren die einleitenden Worte in der Einladung zum Workshop „Biotechnologie bei Nutztieren – heute und morgen“, der am 13. und 14. März 2008 am Institut für Nutztiergenetik des Friedrich-Loeffler-Instituts (FLI) Mariensee, stattgefunden hat. Die Veranstalter, das FLI Mariensee und die DGfZ, hatten die jüngsten Entwicklungen im Bereich der Biotechnologie zum Anlass genommen, um über den aktuellen Stand zu informieren. Knapp 70 Personen folgten dieser Einladung und waren gespannt, was auf sie zukommen wird.

### Schon am ersten Veranstaltungstag

wurde den Zuhörern ein breites Spektrum an Informationen geboten. Mit dem ersten Vortrag von Prof. H. Niemann (FLI Mariensee), der einen „Überblick zur Bio- und Gentechnologie bei Nutztieren“ verschaffte, wurden die Teilnehmer mit Grundlagen und wichtigen Eckdaten zu dieser Thematik vertraut gemacht und Zukunftsszenarien der Tierproduktion, insbesondere der Einsatz von Produkten geklonter Tiere und Perspektiven für Stammzellen von Nutztieren wurden aufgezeigt. Herr Niemann betonte, dass anzunehmen ist, dass sich die deutsche Leistungszucht auf die Erkenntnisse der Bio- und Gentechnologie weiterhin stützen wird, um neue Herausforderungen besser meistern zu können.

Im Anschluss daran präsentierte Prof. R. Fries (TU München) in seinem Vortrag den „Stand der Genomsequenzierung bei Nutztieren“. Nach dem ersten Teil, in dem der Stand und die Nutzung der SNP-Maps bei den Nutztierarten Rind, Schwein, Huhn, Pferd und Biene vorgestellt wurde, betrachtete er den Bedarf von SNPs bei

der Genomischen Selektion. Abschließend wurden Assoziationsstudien bzw. die Anwendung von Kandidatengen in der Zucht vorgestellt.

Prof. E. Wolf (LMU München) referierte mit seinem Beitrag über die „Funktionelle Genomik und Expressionsanalysen bei Nutztieren“ und verwies u.a. darauf, dass mit systematischen Analysen von mRNA- und Proteinexpressionsprofilen sowie anderen molekularen Parametern eine exaktere Merkmalsbeschreibung möglich ist. Zudem spielt die funktionelle Genomanalyse für Merkmale mit niedriger Heritabilität (v.a. Stoffwechselstabilität, Fruchtbarkeit, Langlebigkeit) eine bedeutende Rolle, da sie die Wahrscheinlichkeit erhöht, quantitative Merkmalsloci für diese Merkmale zu finden. Auch auf der Basis von Expressionsprofilen, können die Konsequenzen der Selektion bzw. neuen Biotechniken besser abgeschätzt werden, welche für das Ziel einer nachhaltigen Tierzucht unverzichtbar sind.

#### In ihrem Vortrag

brachte Frau Dr. M. Paulsen (Uni Saarland) den Zuhörern näher, was man unter dem Begriff Epigenetik versteht. Anhand von Mausmodellen lassen sich u.a. genotypische Variabilität, Umwelteinflüsse und Transgenerationseffekte nachweisen. Mit Problemen sind allerdings Studien bei anderen Säugetieren und dem Menschen behaftet. Hier sind z.B. die ineffizienten Analyse-Methoden zu nennen, da sich in diesem Bereich die automatisierte Epigenom-Analyse noch im Aufbau befindet.

#### Zum Thema „Embryotechnologien und ihre Einsatzmöglichkeiten“

stellte Frau PD Dr. C. Wrenzycki (TiHo Hannover) einzelne Technologien mit ihren Vor- und Nachteilen vor. Dabei wurde besonders der bedeutende Beitrag zum Zuchtfortschritt durch Kombination von Reproduktionstechniken und molekularbiologischen Methoden hervorgehoben. Zum Abschluss stellte sie klar heraus, dass die Aufklärung des Verbrauchers notwendig ist, um die Sicherheit und Notwendigkeit der neuen Verfahren zu demonstrieren.

In seinem zweiten Vortrag über „Somatisches Klonen bei Nutztieren“, führte Herr Prof. H. Niemann (FLI Mariensee) Beispiele zurückliegender Forschungsarbeiten und den derzeitigen Stand des somatischen Klonens auf. Mit der Geburt von „Dolly“ im Jahr 1996 begann in diesem Bereich ein neues Zeitalter. Erstmals konnte gezeigt werden, dass auch eine hoch differenzierte adulte Zelle in einen totipotenten Zustand zurückprogrammiert werden kann. Des Weiteren betonte er, dass das somatische Klonen eine nach wie vor anspruchsvolle Technologie ist und nur weltweit wenige Labore in der Lage sind, gesunde Nachkommen mit dieser Technologie zu erzeugen. Weitere Verbesserungen dieser Methode werden aber die Probleme in der

Tierge-



sundheit und im Tierschutz verringern. Zum Abschluss zeigte er auf, wie die zukünftige Tierzucht aussehen könnte.

### In einem abschließenden Vortrag

von Frau Prof. A. Schnieke über „Transgene Tiere in der Praxis“ wurde der Zuhörer nach einer kurzen Einführung über den Stand der Wissenschaft, mit dem Stand der Praxis vertraut gemacht. Hierbei faszinierte die Zuhörer u.a. der in den USA entwickelte GloFish®, Dieser fluoreszierende Goldfisch wird zurzeit an Hobby-Aquaristen verkauft, soll aber in der Zukunft als Indikator für Gewässer-Verunreinigung dienen. In diesem Zusammenhang wurde deutlich, dass die gesetzliche Lage in Hinblick auf Umwelt und tierische Gesundheit sowie Verbraucherakzeptanz entscheidend für die Zulassung von transgenen oder klonierten Tieren in der Praxis ist.

Der Besuch einer Sektkellerei und ein anschließendes gemeinsames Abendessen, rundeten den ersten Veranstaltungstag

ab und gaben Gelegenheit in gemütlicher Runde fachliche und auch nicht-fachliche Diskussionen zu führen.

Den zweiten Veranstaltungstag startete Herr Prof. D. Rath (FLI Mariensee) und referierte zum Thema „Sperma-Sexing – Eine Methode der Zukunft?“. Auch bei dieser Methode ist eine Optimierung notwendig, um die Trächtigkeitsergebnisse mit gesextem Sperma auf ein gleiches Level wie bei herkömmlichen Sperma zu bekommen. Neben den höher ausfallenden Besamungskosten, dem geringeren Zuchtfortschritt und einem höheren Erstkalbealter, erlangt der Betrieb durch Jungkuhverkauf, Senkung der Totgeburtenrate, einer steigenden Milchleistung und steigenden Anzahl an weiblichen Kälbern eine Reihe an wirtschaftlichen Vorteilen. Anschließend appellierte er an die Teilnehmer, sich Gedanken über die bestehenden Strukturen im Hinblick auf die zukünftigen Herausforderungen zu machen.

Der Vortrag „Ethik und gesellschaftliche Akzeptanz“ von Dr. I.

## Veranstaltungen auf einen Blick

### 2008

12. – 17.07.2008

#### XX. International Congress of Genetics

Berlin, Deutschland

[www.geneticsberlin2008.com](http://www.geneticsberlin2008.com)

13. – 17.07.2008

#### 16th International Congress on Animal Reproduction

Budapest, Ungarn

[www.icar2008.org](http://www.icar2008.org)

19. – 24.07.2008

#### 15th European Bioenergetics Conference (ebec2008)

Berlin, Deutschland

[www.geneticsberlin2008.com](http://www.geneticsberlin2008.com)

23. – 27.07.2008

#### 19th Conference on Arabidopsis Research

Montreal, Kanada

[www.plantconferences.org/](http://www.plantconferences.org/)

[Arabidopsis2008/](http://Arabidopsis2008/)

28.07. – 03.08.2008

#### RNA 2008 – Thirteenth Annual Meeting of the RNA Society

Berlin, Deutschland

<http://rna2008.mpg.de>

05. – 09.08.2008

#### XIIth Int. Congress of Bacteriology and Applied Microbiology XIIth Int. Congress of Mycology

Istanbul, Türkei

[www.iums2008.org](http://www.iums2008.org)

10. – 15.08.2008

#### XIIth Int. Congress of Virology

Istanbul, Türkei

[www.iums2008.org](http://www.iums2008.org)

12. – 14.08.2008

#### Symposium "Solar Bio-Fuels 2008"

Bielefeld, Deutschland

[www.cebitec.uni-bielefeld.de/cebitec/symposium/sbf2008.html](http://www.cebitec.uni-bielefeld.de/cebitec/symposium/sbf2008.html)

16. – 20.08.2008

#### HUPO 7th World Congress

Amsterdam, Niederlande

<http://hupo2008.nl/>

17. – 22.08.2008

#### 16th Congress of the Federation of European Societies of Plant Biology (FESPB)

Tampere, Finland

[www.fespb2008.org/](http://www.fespb2008.org/)

22. – 28.08.2008

#### 9th International Conference on Systems Biology

Göteborg, Sweden

[www.icsb-2008.org/](http://www.icsb-2008.org/)

24. – 27.08.2008

#### 59. EVT-Tagung

Vilnius, Litauen

[www.eaap2008.org](http://www.eaap2008.org)

07. – 10.09.2008

#### 7th European Symposium on Biochemical Engineering Science (ESBES 7)

Faro, Portugal

[www.esbes2008.org/](http://www.esbes2008.org/)

16. – 18.09.2008

#### RNAi Europe

Stockholm, Schweden

[www.selectbiosciences.com/conferences/RNAiE2008/](http://www.selectbiosciences.com/conferences/RNAiE2008/)

17. – 18.09.2008

#### DGfZ/GfT Gemeinschaftstagung

Bonn, Deutschland

[www.dgfb-bonn.de](http://www.dgfb-bonn.de)

18. – 21.9.2008

#### RNA Biochemistry & Workshop "Single Molecule Techniques"

Kassel, Deutschland

[www.rna-biochemistry.de/conference.php](http://www.rna-biochemistry.de/conference.php)

22. – 26.09.2008

#### European Conference in Computational Biology

Cagliari/Sardinien, Italien

[www.eccb08.org](http://www.eccb08.org)

Hillebrand (DRZE Bonn), erläuterte den Themenbereich Biotechnologie aus ethischer Sicht. Nach Klärung der „Unnatürlichkeit“ bzw. des „Verstoßes gegen die göttliche Ordnung“, wurden die für die ethische Beurteilung maßgeblichen Kriterien, die Pflichten gegenüber Lebewesen, Lebenden und Weltlichen erläutert. Demzufolge bemisst sich der ethische Wert eines konkreten biotechnologischen Verfahrens daran, inwieweit dieses Verfahren gesundheitliche, ökologische und ökonomisch-soziale Belange des Menschen unter Beachtung der Gerechtigkeitspflichten fördert und dabei die dafür erforderlichen Eingriffe in die jeweils artspezifischen Interessenssphären der betroffenen Tiere bezüglich Häufigkeit und Tiefe auf das Nötigste beschränkt. Die zahlreichen Fragen ließen darauf schließen, dass dieses Thema einen wichtigen Stellenwert in der Diskussion um die Anwendung der biotechnologischen Methoden besitzt und viele Zuhörer zum Nachdenken angeregt hat.

Im letzten Vortrag klärte Frau Dr. P. Jorasch die immer wieder

aufkommenden Fragen; Was ist ein Patent, warum sind Patente erforderlich sowie was kann patentiert werden, wie sieht der Schutzzumfang eines Patentes aus und wie kann man mit Patenten umgehen. Die für die Tierzucht relevante Patentierungsgrundlage, stellen Erzeugnisse die aus biologischem Material bestehen oder diese enthalten (z.B. Tiere, Gene) bzw. Verfahren, mit denen biologisches Material hergestellt oder bearbeitet werden kann oder bei denen biologisches Material verwendet wird (z.B. Züchtungsverfahren, Analyseverfahren). Vor einer jeden Patentierung, ist jedoch die Recherche und Beobachtung der relevanten Patente notwendig und hilfreich dabei, die Aktivitäten der Wettbewerber zu beobachten.

Den Abschluss bildeten vier kurze Statements einiger Praktiker über die züchterischen Perspektiven der Biotechnologie. Der Workshop hat viele Bereiche dieser komplexen Thematik näher beleuchtet und somit nach Ansicht vieler Teilnehmer das nötige Know-how vermitteln und vertiefen können.

24. – 27.09.2008

### **7. Plant Genomics European Meeting (Plant-GEM)**

Albena, Bulgarien

[www.plant-gem.org](http://www.plant-gem.org)

27. – 30.09.2008

### **HGM 2008 – HUGO's 13th Human Genome Meeting**

Hyderabad, Indien

<http://hgm2008.hugo-international.org/>

1.10. – 4.10.2008

### **3rd ESF Conference on Functional Genomics and Disease**

Innsbruck, Austria

[www.esfg2008.org/](http://www.esfg2008.org/)

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)

03. – 05.11.2008

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

Brüssel, Belgien

[www.rightsymposium2008.eu](http://www.rightsymposium2008.eu)

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

[www.wcap2008.co.za](http://www.wcap2008.co.za)

## **2009**

10. – 14.01.2009

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

San Diego, USA

[www.intl-pag.org](http://www.intl-pag.org)

25. – 30.04.2009

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

Victoria, USA

[www.kestonesymposia.org/Meetings/viewMeetings.cfm?MeetingID=1002](http://www.kestonesymposia.org/Meetings/viewMeetings.cfm?MeetingID=1002)

03. – 05.03.2009

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

Potsdam, Deutschland

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

26. – 31.05.2009

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

Wisconsin, USA

<http://rnasociety.org>

28.06. – 02.07.2009

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

Göteborg, Schweden

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

24. – 28.08.2009

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

Barcelona, Spain

[www.eaap2009.com](http://www.eaap2009.com)

## **2010**

01. – 07.08.2010

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

Leipzig, Germany

[www.wcgalp2010.org/](http://www.wcgalp2010.org/)

## Aktuelles

# Nachruf auf Prof. Annemarie Poustka, Ph.D.



Die wissenschaftliche Laufbahn von Annemarie Poustka begann vor 25 Jahren auf eher ungewöhnliche Weise mit einer Halbtagsstelle als technische Assistentin in der Abteilung von Hans Lehrach am EMBL in Heidelberg. Auf der Grundlage eines Studiums der Medizin, das sie in Wien absolviert hatte bevor sie ihre Familie gründete, lag ihr Interesse primär im medizinischen Bereich. Sie hat sich jedoch in kürzester Zeit in die neuen Methoden der Genomforschung eingearbeitet und eigene, hoch innovative Technologien entwickelt. Auf Grund ihrer Intelligenz, ihres enormen Arbeitseinsatzes und ihrer kommunikativen Fähigkeiten war sie in der Lage, schnell eigene Projekte zu entwickeln, innovative Forschung auf höchstem Niveau zu betreiben und internationale Netzwerke zu knüpfen. Immer wieder war es dabei ihre Frage nach

der wissenschaftlichen Beweisführung – „woher wissen wir das eigentlich“ – die ihre eigene Arbeit und die ihrer Kollegen zu größter Sorgfältigkeit anhielt.

Annemarie Poustka arbeitete zunächst an der Entwicklung neuer Technologien für die damals beginnende Genomforschung. Zu diesem Zeitpunkt war die Zahl der Forscher, die sich mit genomweiten Ansätzen beschäftigten, noch gering und Genomics war noch ein exotisches Arbeitsgebiet mit wenigen Anknüpfungspunkten zu anderen Fachrichtungen. Zusammen mit Noreen Murray war sie entscheidend an der Entwicklung der Lambda EMBL Vektoren beteiligt, die erstmals die Klonierung längerer genomischer Regionen ermöglichten und die rasch zum Standardsystem für solche Arbeiten wurden. Um auch größere Fragmente selektiv klonieren zu können, ersann sie ein elegantes System, um mit Hilfe bakterieller Genetik spezifische Cosmide aus großen Bibliotheken zu selektionieren, ein Verfahren, das in ähnlicher Form noch heute zur Modifizierung von BACs durch homologe Rekombination verwendet wird.

Zur Expansion der klonierten Regionen entwickelte sie (parallel zu Francis Collins) das Konzept der ‚chromosome jumping‘ Bibliotheken, mit deren Hilfe es erstmals möglich war, Distanzen von vielen hunderttausend Basen in einem Schritt zu überbrücken. Sie verwendete als eine der Ersten das ganze damals existierende Instrumentarium der Genomforschung (Cosmid Bibliotheken und Cosmid Rekombination, linking und chromosome jumping Bibliotheken, „pulsed field“ Gelelektrophorese etc.) für die molekulare Analyse wichtiger humangenetischer Krankheiten (Mukoviszidose, Chorea Huntington, Fragiles X Syndrom u.a.) und trug dabei wesentlich zur Identifizierung der jeweiligen Krankheitsgene bei.

Als Hans Lehrach das EMBL Richtung Imperial Cancer Research Fund (London) verließ, gründete Annemarie Poustka ihre erste selbstständige Arbeitsgruppe am Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung und später am Zentrum für Molekulare Biologie Heidelberg (ZMBH). Während dieser Zeit promovierte sie an der Universität in London auf der Grundlage ihrer schon damals beeindruckenden wissenschaftlichen Leistungen.

Harald zur Hausen, damaliger wissenschaftlicher Vorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg, der die Bedeutung der Genomforschung sehr früh erkannt hatte, holte Annemarie Poustka 1990 zum Aufbau ihrer eigenen Abteilung für Molekulare Genomanalyse an das DKFZ. Durch ihre klugen und stets weit vorausschauenden strategischen Entscheidungen und ihre beispiellosen Erfolge in der Einwerbung von Drittmitteln auf nationaler und internationaler Ebene gelang es ihr innerhalb kür-

zester Zeit, eine große Abteilung zu etablieren, deren Arbeitsgruppen sich immer als Teil eines zusammenhängenden und systematischen Forschungsansatzes begriffen. Seit 1997 hatte sie zudem eine Professur an der Universität Heidelberg inne. Ihre Arbeit konzentrierte sich zunächst auf die detaillierte molekulare und genetische Analyse der Xq28 Region als einem Modell für eine systematische genomweite Analyse. Diese Region wählte sie aufgrund der medizinischen Relevanz der dort lokalisierten Gene für menschliche Erbkrankheiten. Folgerichtig und als Nachweis für die Richtigkeit ihres Ansatzes resultierten daraus die Identifizierung der X-chromosomalen Krankheitsgene für Adrenoleukodystrophie, Myotubuläre Myopathie, Dyskeratosis Congenita und Incontinentia Pigmenti 2 (*ALD*, *MTM1*, *DKC1*, *NEMO*) sowie die Assoziation des ribosomalen Proteins *RPL10* mit Autismus-Spektrum-Störungen. Durch Transfer der Genomtechnologie auch auf andere Bereiche des Genoms konnte sie mit ihrer Abteilung weitere krankheitsrelevante Gene identifizieren und funktionell charakterisieren, beispielsweise gelang ihr die Identifizierung des epithelialen Schutzfaktor-Gens *DMBT1* in der Region 10q25-q26. In vielen weiteren Publikationen von Annemarie Poustka ist darüber hinaus ihre erfolgreiche Etablierung und Anwendung von Hochdurchsatzmethoden (Erstellung von Genkarten, Transkript-Identifizierung, cDNA Sequenzierung, Microarrays, zelluläre Assays, quantitative Proteomik) und Bioinformatik zur Identifizierung und funktionel-

len Analyse von Krankheitsgenen sowie für die systematische und molekulare Genomforschung dokumentiert. Sie hat ihre Abteilung immer mit sehr viel Umsicht und Geschick geleitet und ihre Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter bis zuletzt mit all ihrer Kraft gefördert und unterstützt. Ihre zukunftsweisenden Visionen wurden auch vom jetzigen Vorstand des DKFZ, Otmar D. Wiestler aufgenommen, der ihr und ihrem wissenschaftlichen Beitrag ein ehrendes Andenken bewahren will, indem ihr Lebenswerk in ihrem Sinne fortgeführt werden kann.

Annemarie Poustka hatte insbesondere neben ihren Erfolgen am DKFZ auch entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung der Genom-Forschungslandschaft in Deutschland. Großprojekte wie das Deutsche Humangenomprojekt und das Nationale Genomforschungsnetz wurden von ihr mit initiiert und entscheidend geprägt; sie sind untrennbar mit ihrem Namen verbunden. Folgerichtig war sie auch in diesen Projekten nicht nur als Projektleiterin aktiv, sondern stets auch in den Gremien, wie dem Projektkomitee des NGFN, dessen Sprecherin sie lange Zeit war. So hat Annemarie Poustka über ihre wissenschaftlichen Erfolge hinaus die deutsche biomedizinische Genomforschung auf starke Beine gestellt und sie international sichtbar und kompetitiv gemacht. Annemarie Poustka erlag am 3. Mai 2008 ihrer schweren Erkrankung. Die Genomforschung in Deutschland und weltweit hat eine große Wissenschaftlerin und einen starken und wunderbaren Menschen verloren.

---

Dr. Markus Albertini, NGFN Projektmanagement (PM) im PT-DLR · Prof. Dr. Angel Alonso, DKFZ · Dr. Silke Argo, DKFZ, Abt. Poustka, NGFN Interim-Geschäftsstelle · Dr. Dorit Arlt, DKFZ, Abt. Poustka · Dr. Dr. Andreas Barner, Boehringer Ingelheim GmbH, Lenkungs-gremium (LG) NGFN-2 · Prof. Dr. Max P. Baur, Universität Bonn, NGFN Projektkomitee (PK) · Dr. Tim Beissbarth, DKFZ, Abt. Poustka · Dr. Hans-Michael Biehl, Projektträger Jülich · PD Dr. Ralf Bischoff, DKFZ · Dr. Michael Boutros, DKFZ · PD Dr. Frank Breitling, DKFZ · Prof. Dr. Trinad Chakraborty, Universität Giessen, NGFN PK · Prof. Dr. Dr. Henri-Jaques Delecluse, DKFZ, für den Schwerpunkt Infektionen und Krebs · Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Abteilung Poustka – Molekulare Genomanalyse, DKFZ · Dr. Bernd Drescher, ATLAS Biolabs GmbH · Prof. Dr. Gregor Eichele, MPI f. Experimentelle Endokrinologie Hannover, LG NGFN-2 · Prof. Dr. Roland Eils, DKFZ · Daniela Fischer, DKFZ, Abt. Poustka · Helga Frankenstein, NGFN PM im PT-DLR · GenomXPress, die gesamte Redaktion · Dr. Meinhard Hahn, DKFZ · Prof. Dr. Ute Hamann, DKFZ · Prof. Dr. Kari Hemminki, DKFZ, für den Schwerpunkt Krebsrisikofaktoren und Prävention · Dr. Anja Hillekamp, NGFN PM im PT-DLR · PD Dr. Ingrid Hoffmann, DKFZ · Dr. Jörg Hoheisel, DKFZ · Prof. Dr. Martin Hrabé de Angelis, Helmholtz Zentrum München, Sprecher NGFN PK · Prof. Dr. Dr. Peter Huber, DKFZ · Dr. Timm-H. Jessen, SCIENAMICS GmbH, LG NGFN-2 · Prof. Dr. Hugo Katus, Universitätsklinik Heidelberg, Sprecher NGFN PK · Prof. Dr. Petra Kioschis, Hochschule Mannheim · PD Dr. Sabine Klauck, DKFZ, Abt. Poustka · Dr. Ulrike Korf, DKFZ, Abt. Poustka · Dr. Bernd Korn, DKFZ, NGFN PK · Prof. Dr. Peter H. Kramer, DKFZ, für den Schwerpunkt Tumorummunologie · Dr. Olaf Krüger, NGFN PM im PT-DLR · Prof. Dr. Jörg Langowski, DKFZ · R.D. Prof. Dr. Frank Laplace, BMBF · Prof. Dr. Hans Lehrach, MPI f. Molekulare Genetik Berlin, NGFN PK · Prof. Dr. Peter Lichter, DKFZ, für den Schwerpunkt Funktionelle und Strukturelle Genomforschung, NGFN PK · Dr. Thomas Ludwig, DKFZ · Dr. Johannes Maurer, Imagenes GmbH · Dr. Cornelia Maurer, MDC · Dr. Daniel Mertens, DKFZ, Universitätsklinik Ulm · Prof. Dr. H.W. Mewes, Helmholtz Zentrum München, TU München, NGFN PK · Dr. Gisela Miczka, Projektträger Jülich · Prof. Dr. Jan Mollenhauer, DKFZ, Abt. Poustka, University of Southern Denmark, Odense · Prof. Dr. Christof Niehrs, DKFZ, für den Schwerpunkt Zell und Tumorbio-logie · Dr. Elmar Nimmesgern, BMBF · Prof. Dr. Markus Nöthen, Universitätsklinikum Bonn, NGFN PK · Dr. Yvonne Pfeiffenschneider, Projektträger Jülich · Prof. Dr. Peter Propping, Universitätsklinikum Bonn, NGFN PK · Dr. Josef Puchta, Administrativer Stiftungsvorstand des DKFZ · Dr. Hans-Richard Rackwitz, PSL GmbH Heidelberg · Dr. Richard Reinhardt, MPI f. Molekulare Genetik · Prof. Dr. Frank Roesl, DKFZ, Potsdam · Prof. Dr. Wolfgang Schlegel, DKFZ, für den Schwerpunkt Bildgebung und Radio-onkologie · Dr. Ulrich Schlüter, Projektträger Jülich · Prof. Dr. Wolff Schmiegel, Ruhr-Universität Bochum, LG NGFN-2 · Dr. Martina Schnölzer, DKFZ · Prof. Dr. Stefan Schreiber, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Sprecher NGFN PK · Prof. Dr. Heribert Schunkert, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, NGFN PK · Prof. Dr. Manfred Schwab, DKFZ · Prof. Dr. Dr. Wolfhard Semmler, DKFZ · Dr. Volker Stadler, DKFZ · Dr. Christian Stein, für Ascenion GmbH · Dr. Uta Straßer, NGFN PM im PT-DLR · Dr. Peter Südbeck, Projektträger im DLR · Dr. Ralf Sudbrack, MPI f. Molekulare Genetik · Prof. Dr. Sandor Suhai, DKFZ · PD Dr. Holger Sültmann, DKFZ, Abt. Poustka · Prof. Dr. Chris Turck, MPI für Psychiatrie München, NGFN PK · Dr. Carl Verkoyen, Projektträger im DLR · Prof. Dr. Christof von Kalle, NCT, DKFZ, für den Schwerpunkt Translationale Krebsforschung · Dr. Isabell von Korff, Ascenion GmbH · Prof. Dr. Erich E. Wanker, MDC, NGFN PK · Dr. Andreas Weller, Projektträger im DLR · Dr. Christoph Wennemann, Projektträger Jülich · PD Dr. Stefan Wiemann, DKFZ, Abt. Poustka, NGFN PK · Prof. Dr. Otmar D. Wiestler, Wissenschaftlicher Stiftungsvorstand des DKFZ · Prof. Dr. mult. Harald zur Hausen, ehemaliger Wissenschaftlicher Stiftungsvorstand des DKFZ ...

**und Viele mehr, die gern unterzeichnet hätten, aber in der verfügbaren Zeit nicht erreichbar waren.**

# Aktuelles vom Human Frontier Science Program

Ulrich Schlüter

## Ernst-Ludwig Winnacker neuer Generalsekretär des HFSP

Am 31. März 2008 hat das Aufsichtsgremium des Human Frontier Science Program (HFSP) auf seiner 40. Sitzung Prof. Dr. Ernst-Ludwig Winnacker zum neuen Generalsekretär gewählt. Es entsprach damit einem Vorschlag von Bundesministerin Dr. Annette Schavan, die sich persönlich für die Kandidatur Winnackers eingesetzt hatte. Durch das Programm habe die deutsche Wissenschaft bisher in nicht unerheblicher Weise profitiert, stellte Ministerin Schavan in Ihrem Schreiben an HFSP-Präsident Masao Ito fest. Die Exzellenz der Wissenschaft und die Einzigartigkeit der internationalen Zusammenarbeit in den Lebenswissenschaften ist für Deutschland Grund genug, das Programm auch in Zukunft weiter zu unterstützen. Frau Schavan stellte die besondere Eignung Professor Winnackers für diese Position heraus, der sich als Wissenschaftler und Wissenschaftsmanager auf nationaler und auch auf internationaler Ebene einen guten Ruf erworben hat.

Prof. Winnacker, der zuvor 8 Jahre Präsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft und davor 6 Jahre lang deren Vizepräsident war, ist derzeit Generalsekretär des European Research Council in Brüssel. Er wird voraussichtlich im Juli 2009 den amtierenden HFSP-Chef Torsten Wiesel ablösen.

Zur Erinnerung: Das Human Frontier Science Program wurde auf Betreiben Japans 1989 auf dem Weltwirtschaftsgipfel in Venedig gegründet; Deutschland ist von Beginn an dabei. Mittlerweile gehören 13 Staaten und die EU-Kommission zu den Trägern des Programms, das die lebenswissenschaftliche Forschung unterstützt. Mit jährlich fast 60 Millionen US \$ werden international zusammengesetzte Forschergruppen und Stipendien für Auslandsaufenthalte finanziert. Gefördert werden Projekte, die die Aufklärung komplexer Mechanismen lebender Organismen zum Ziel haben. Seit 1990, dem ersten operativen Jahr von HFSP, sind weit über 5000 Wissen-

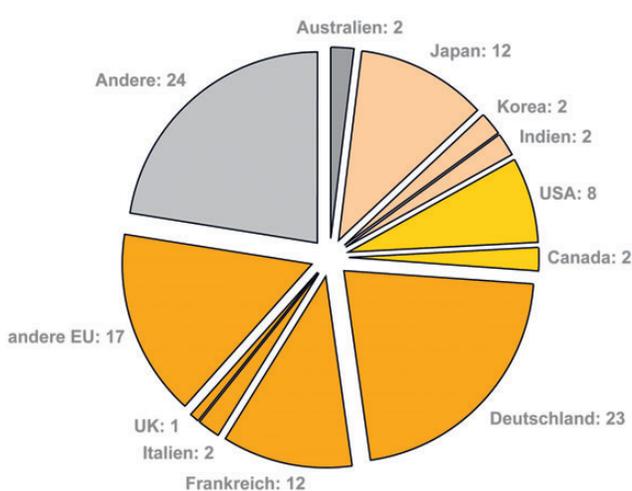
schaftler/innen aus mehr als 60 Ländern in den Genuss einer Förderung über dieses Programm gekommen. Der deutsche Finanzbeitrag kommt aus dem Etat des Bundesministeriums für Bildung und Forschung. Weitere Informationen zum HFSP finden Sie auf der Webseite [www.hfsp.org](http://www.hfsp.org).

## Norwegen als 14. Mitglied aufgenommen

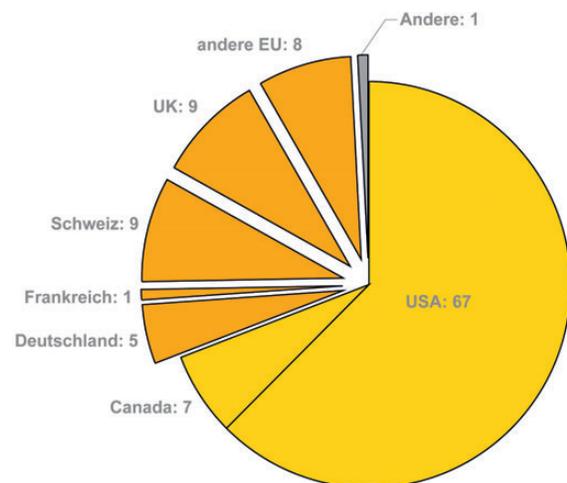
Nach Indien und Neuseeland im Jahre 2006 ist jetzt Norwegen als 14. Mitglied in den Kreis der sogenannten Management Supporting Parties des HFSP aufgenommen worden. Ein entsprechendes Memorandum of Understanding ist am 31. März 2008 von einem Vertreter des Research Council of Norway in Straßburg unterzeichnet worden. Norwegens Ausgaben für Forschung und Entwicklung haben in den letzten Jahren mit einem Wachstum von 4,7% jährlich kräftig zugelegt. In den Lebenswissenschaften hat Norwegen einige strategische Initiativen ergriffen. Der Kern dieser Initiative bildet die Förderung nationaler Exzellenzzentren über einen Zeitraum von etwa 10 Jahren. Sechs dieser 22 Exzellenzzentren haben einen inhaltlichen Bezug zu den Zielen des HFSP. Themen wie Krebsforschung, Biomedizin, Immunregulation, Gedächtnisforschung, ökologische und evolutionäre Synthese und Proteinforschung im Rahmen der Aquakultur gehören dazu. Sie werden vom Research Council mit jährlich 73 Millionen NOK (nach aktuellen Wechselkursen etwa 9 Mio €) gefördert. Dazu hat Norwegen im Jahr 2002 ein Programm zu Functional Genomics mit jährlichen Fördermitteln in Höhe von 170 Millionen NOK (derzeit etwa 21 Mio €) aufgelegt.

## Forschergruppen und Stipendien: Ergebnisse der Auswahlrunde 2008

Die diesjährige Auswahlrunde war für uns besonders erfreulich. In beiden Feldern waren deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wieder sehr erfolgreich.



Stipendien nach Nationalität



Stipendien nach Gastland

32 Forschergruppen, davon 14 „Nachwuchsgruppen“ (Young Investigator Grants), etablieren sich jetzt länderübergreifend. Diese Forschergruppen bestehen im Mittel aus 3 Partnern, von denen jeder etwa 330 000 US \$ über 3 Jahre zur Verfügung hat. 13 der insgesamt 99 Partner in den neuen Forschergruppen sind deutscher Nationalität. Wie man der Abbildung unschwer entnehmen kann, besetzen wir hier den zweiten Rang direkt nach den Amerikanern. Mit einer Erfolgsquote (Verhältnis Aufforderung zur Antragstellung zu bewilligten Projekten) von fast 40% lassen wir die USA allerdings (mit 29% Erfolgsquote) weit hinter uns.

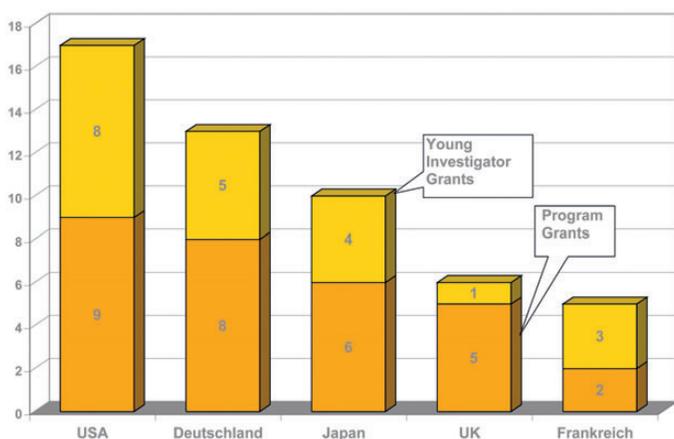
Noch positiver ist in diesem Jahr für uns die Stipendienvergabe ausgefallen. Hier sind deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler am erfolgreichsten gewesen: Von 107 vergebenen Stipendien gingen allein 23 an Deutsche, was einem Anteil von 21% entspricht.

Auch diesmal sind die USA wieder das Gastland Nummer eins für ausländische Wissenschaftler. Es erscheint wie „in Stein gemeißelt“: die relativen Werte ändern sich seit Jahren praktisch nicht. Während der Anteil der Stipendiaten mit Ziel USA immer irgendwo oberhalb von 60% liegt, hinkt Europa in der Attraktivität deutlich hinterher. Auch diesmal werden nicht mehr als 30 % in europäischen Institutionen zu Gast sein.

Einen Erfolg konnten wir immerhin verbuchen: nachdem in den vergangenen Jahren jeweils nur ein oder zwei Stipendiaten über das HFSP den Weg nach Deutschland gefunden haben, sind es in diesem Jahr immerhin 5; 26 hatten sich für Deutschland gemeldet. Bei den Deutschland-Stipendiaten handelt es sich mit einer Ausnahme um Forscher aus Europa.

Insgesamt also: das ist noch kein voll befriedigendes Ergebnis; wir sind aber auf dem richtigen Wege. Daher nochmals unser Appell besonders an die großen Einrichtungen der Lebenswissenschaften (insbesondere HGF, Max-Planck-Gesellschaft usw.), verstärkt um Gastwissenschaftler/innen aus dem Ausland zu werben, ihnen bei der Antragstellung zu helfen und, wenn sie erfolgreich war, ihnen bei den alltäglichen Problemen unter die Arme zu greifen.

Wichtige Termine, wie z.B. Einreichungsfristen, finden Sie auf der Homepage des HFSP.



Forschergruppen: Partner nach Nationalitäten

## Fotowettbewerb: Bilder der Forschung 2008

**FOCUS und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. zeichnen herausragende Wissenschaftsfotografien aus.**

Fotos sind Vermittler zwischen Wissenschaftlern und Laien, sie wecken das Interesse von Menschen aller Berufs- und Altersgruppen und gewähren einen Blick in das Innere sonst verschlossener Labore. Um die faszinierende Welt der Forschung einem breiten Publikum nahe zu bringen, haben das Nachrichtenmagazin FOCUS und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) 2005 den Fotowettbewerb "Bilder der Forschung" ins Leben gerufen. Gesucht werden die spektakulärsten und schönsten Bilder aus allen Sparten der Wissenschaft – aus Biologie, Medizin, Physik und Astronomie. Wissenschaftler, professionelle Fotografen und ambitionierte Amateure können ab sofort ihre Aufnahmen bei „Bilder der Forschung 2008“ einreichen – einem der größten Wettbewerbe für Wissenschaftsfotografie Deutschlands. Die Veranstalter zeichnen gemeinsam Fotografien aus, die das Faszinierende an der Forschung zeigen. Der Wettbewerb ist in zwei Kategorien unterteilt: In der Kategorie „Faszination Forschung“ werden Bilder ausgezeichnet, die naturwissenschaftliche Abläufe und Phänomene in den Mittelpunkt stellen. In der Kategorie „Bilder der Forschung“ sollen vielmehr die Menschen innerhalb der Forschung im Mittelpunkt stehen.

Die Preise sind mit jeweils 10.000 Euro dotiert. Forschungseinrichtungen, Institute, Mitarbeiter in forschenden Unternehmen und ambitionierte Amateure sind eingeladen, sich dem Urteil einer hochkarätigen Jury zu stellen. Die Aufnahmen für den diesjährigen Wettbewerb müssen nach dem 1. September 2007 entstanden sein. Vom 13. bis zum 27. August haben auch die Leser des Magazins FOCUS die Möglichkeit, aus den von einer Kommission nominierten Bildern den Publikumspreis zu wählen. Die Bewertung erfolgt wie in den vergangenen Jahren über das Internet und unterliegt nicht der Qualitätsbeurteilung der Jury. Seit 2005 beteiligten sich mehr als 20.000 Leser an der Publikumswahl, ca. 300 Fotografen sandten ihre Werke ein und zahlreiche überregionale Medien berichteten mehrfach über die Auszeichnungen. Die diesjährige Preisverleihung findet am 17. September in München statt. Alle Siegerfotos werden im Nachrichtenmagazin FOCUS, auf FOCUS Online sowie online (<http://www.bilder-der-forschung.de>) veröffentlicht. In einer anschließenden Wanderausstellung werden die nominierten Bilder nach Abschluss des Fotowettbewerbs gemeinsam mit Werken der vergangenen Jahre einer breiten Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

Einsendeschluss für den diesjährigen Wettbewerb ist der 25. Juli 2008. Weitere Informationen zum Wettbewerb finden Sie auf der Webseite des Wettbewerbes unter <http://www.bilder-der-forschung.de>.

# Beirat für den Europäischen Forschungsraum benannt

**Die Europäische Kommission hat die Namen der 22 Männer und Frauen, aus denen der neue Beirat des Europäischen Forschungsraums (European Research Area Board, ERAB) besteht, angekündigt. Die Mitglieder sind bekannte Persönlichkeiten aus den Bereichen Wissenschaft, Hochschulen und Wirtschaft und werden die Kommission bei der Gestaltung und Verwirklichung des Europäischen Forschungsraums mit fachkundiger Beratung unterstützen.**

Der im Dezember 2007 gegründete ERAB ist die Nachfolgeorganisation des erfolgreichen Europäischen Forschungsbeirats (European Research Advisory Board, EURAB). Während der sechsjährigen Dauer seines Mandats – von 2001 bis 2007 – hat er mehr als 30 Berichte und Empfehlungen zu einer Vielfalt von forschungspolitischen Themen vorgelegt.

In ihrem Grünbuch "Europäischer Forschungsraum: Neue Perspektiven" kündigte die Europäische Kommission außerdem an, dass sie "den Europäischen Forschungsbeirat (EURAB) reformieren will, um seine Rolle bei der Verwirklichung des Europäischen Forschungsraums zu stärken".

Der neue ERAB soll deshalb politische Initiativen und Maßnahmen entwickeln und bewerten, mit denen die Ziele des EFR verwirklicht werden. Eine der Hauptaufgaben des ERAB wird die Erstellung eines jährlichen Berichts zum "Stand des Europäischen Forschungsraums" sein. Er soll weiterhin Gutachten zu den Elementen des EFR liefern, die Meinungen der Beratergremien zu Forschung und Technologie der Mitgliedstaaten sammeln und Workshops sowie halbjährliche Versammlungen organisieren.

"Die Diskussion über das Grünbuch zur Zukunft der Wissenschaft in Europa hat gezeigt, dass bei der Forschung in Europa mehr europäische Akzente gesetzt werden müssen und dass dieses Vorhaben auch weithin befürwortet wird", sagt Janez Potocnik, der für Wissenschaft und Forschung zuständige Kommissar. "Das ist aber nur in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten, der Forschungsgemeinschaft, der Wirtschaft und vielen anderen Betroffenen möglich. Ich bin zuversichtlich, dass der neu eingesetzte Forschungsbeirat mich und die Kommissionsdienststellen bei der Förderung der Entwicklung eines wahrhaft Europäischen Forschungsraums mit sachkundiger Beratung unterstützen wird."

## Um dieses Mandat zu erfüllen, wird sich der Beirat auf den Sachverstand seiner Mitglieder stützen,

die aus allen Ecken Europas stammen und in ihren jeweiligen Fachbereichen anerkannte Persönlichkeiten sind. Liste der 22 designierten Mitglieder des Beirats für den Europäischen Forschungsraum:

- **Dr. Reinhold Achatz**, Vizepräsident und Leiter von Siemens Corporate Research and Technologies, Deutschland
- **Dr. Robert Aymar**, Generaldirektor des Europäischen Zentrums für Elementarteilchenphysik (CERN), Schweiz
- **Professor Lajos Balint**, für internationale Beziehungen zuständiger Direktor des National Information Infrastructure Development Institute, Ungarn
- **Dr. Jean J Botti**, technischer Leiter von EADS, Deutschland
- **Dr. Adelheid Ehmke**, Präsidentin der European Platform of Women Scientists (EPWS), Belgien

- **Mr Frank Gannon**, Generaldirektor der Science Foundation, Irland
- **Dr. Barbados Haering**, Geschäftsführerin von ECONCEPT, Schweiz
- **Professor David King**, Direktor der Smith School of Enterprise and the Environment, Vereinigtes Königreich
- **Dr. Leif Kjaergaard**, Forschungsdirektor von Danisco A/S, Dänemark
- **Professor Marja Makarow**, Vorsitzende der Europäischen Wissenschaftsstiftung, Frankreich
- **Professor Karol Musiol**, Rektor der Krakauer Uniwersytet Jagiello?ski, Krakow, Polen
- **Professor Zaneta Ozolina**, Universität von Lettland
- **Professor Maria Cristina Pedicchio**, wissenschaftliche Fakultät der Universität Triest, Italien
- **Professor Alain Pompidou**, Centre National de la Recherche Scientifique, (CNRS)
- **Dr. Carlos Maria Romeo-Casabona**, Direktor, Interuniversitärer Lehrstuhl "Law and the Human Genome", Universität Deusto, Spanien
- **Dr. Unni Steinsmo**, Vorstandsvorsitzende und Geschäftsführerin von SINTEF
- **Professor Lena Treschow Torell**, Präsidentin der Königlich Schwedischen Akademie der Ingenieurwissenschaften, Schweden
- **Dr. Jan Van Den Biesen**, Vizepräsident von Philips Research, Niederlande
- **Dr. Georgien Winckler**, Präsident der European University Association, Belgien
- **Professor John Wood**, Leiter der ingenieurwissenschaftlichen Fakultät des Imperial College London, Vereinigtes Königreich
- **Dr. Ingrid Wünnig Tschol**, Leiterin des Programmbereichs "Wissenschaft und Forschung" der Robert Bosch Stiftung, Deutschland
- **Professor Nüket Yetis**, amtierender Präsident von TÜBITAK, Türkei

Die Mitglieder der ERAB-Expertengruppe wurden von einem dreiköpfigen, unabhängigen hochrangigen Ausschuss ausgewählt, der sich aus Claudie Haigneré, ehem. französische Ministerin für Forschung und neue Technologien bzw. für europäische Angelegenheiten und erste europäische Frau in der Internationalen Weltraumstation (2001), Vaira Vike-Freiberga, ehem. Präsidentin der Republik Lettland und Psychologieprofessorin, sowie Dr. Andrew Dearing, Generalsekretär der European Industrial Research Management Association (EIRMA), zusammensetzte.

Quelle: CORDIS, 16.04.2008

# Neue Methoden in der Systembiologie

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



Die Genom-, Proteom- und Metabolomforschung hat in den vergangenen zehn Jahren zu einem großen Erkenntnisgewinn über den molekularen Aufbau der Zellstruktur und der Funktion einzelner Komponenten lebender Zellen geführt. Die bisher ermittelten Daten waren hauptsächlich statischer Natur. Das Wesen biologischer Prozesse liegt jedoch in ihrer Dynamik. Diese zu erschließen ist das übergeordnete Ziel des neuen konzeptionellen Forschungsansatzes der Systembiologie.

## Der Forschungsansatz der Systembiologie

ist gekennzeichnet durch die quantitative Analyse dynamischer Interaktionen der Komponenten eines biologischen Systems mit dem Ziel, das Verhalten des Systems als Ganzes zu verstehen und Vorhersagen zu seinem Verhalten unter der Einwirkung interner und externer Faktoren zu ermöglichen. Mathematische Konzepte werden dabei auf biologische Systeme angewandt und in einem iterativen Prozess aus Laborexperiment und Computersimulation überprüft und verbessert. Dazu ist die interdisziplinäre und arbeitsteilige Zusammenarbeit zwischen Biologen, Medizinern, Mathematikern, Physikern, Informatikern, Chemikern und Ingenieuren notwendig. Diese Definition der Systembiologie liegt der vorliegenden Bekanntmachung zugrunde.

Der systembiologische Forschungsansatz besitzt eine enorme Schubkraft für den Erkenntnisfortschritt in den Lebenswissenschaften. Er bietet die Möglichkeit, neue Erkenntnisse für die Erschließung von Innovationspotenzialen in der Medizin, der Pharmaindustrie, der chemischen Industrie oder der biotechnologischen Industrie – also in den zur "Wissensbasierten Bio-Industrie" gehörenden Branchen – zu erschließen. Zu erwarten sind beispielsweise ein umfassenderes Verständnis komplexer Erkrankungen und damit neue Ansätze für effizientere Therapien, ebenso wie neue Erkenntnisse für eine gezielte Pflanzenzüchtung oder die industrielle Nutzung biologischer Systeme.

Dieser Forschungsansatz ist vom BMBF bereits frühzeitig aufgegriffen und im Rahmen einer Reihe von Fördermaßnahmen unterstützt worden, so durch die Fördermaßnahme "Systembiologie der Leberzelle - HepatoSys", die Maßnahmen FORSYS und FORSYS-Partner oder die Fördermaßnahme QuantPro.. Letztere Fördermaßnahme verfolgte das Ziel, aufbauend auf den Plattfortschritten der Genom-, Proteom- und Metabolomforschung sowie der Bioinformatik eine Brücke zwischen den "Omics-Technologien" und der Systembiologie zu schlagen. Im Zuge der Etablierung systembiologischer Forschungsansätze wurde deutlich, dass die Weiterentwicklung bzw. Neuentwicklung von Methoden erforderlich ist, mit deren Hilfe der Zugang zu neuen Daten über dyna-

mische Prozesse ermöglicht wird. Weiterhin ist die Erarbeitung neuer theoretischer Ansätze und mathematischer Modelle notwendig, um Zustände biologischer Systeme (z.B. Zellen) zu beschreiben und so ein besseres Verständnis biologischer Prozesse zu ermöglichen. Allen methodischen und technologischen Entwicklungen muss der Gedanke einer standardisierten Datenerhebung zugrunde gelegt werden.

## Vor diesem Hintergrund

zielt die vorliegende Förderinitiative darauf ab, neue experimentelle und theoretische Ansätze zu entwickeln, mit deren Hilfe komplexe biologische Netzwerke besser beschrieben und quantitativ erfasst werden können. Für beide Zielsetzungen ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Experimentatoren und Theoretikern Voraussetzung für eine Förderung. Die biologischen Fragestellungen sind an geeigneten Objekten zu bearbeiten.

## Gefördert werden im Rahmen dieser Richtlinien Verbundprojekte,

die in einem interdisziplinären Ansatz aus Theorie und Experiment das Ziel verfolgen, innovative Methoden von grundlegender Bedeutung für die Systembiologie zu entwickeln. Die Entwicklung der Methoden soll anhand relevanter biologischer oder medizinischer Fragestellungen an geeigneten Untersuchungsobjekten erfolgen. Dabei soll im Sinne der Definition der Systembiologie ein breites Spektrum an Expertise in die Konsortien eingebunden werden, bestehend aus z. B. Biologie, Chemie, Medizin, Physik, Mathematik, Bioinformatik, Ingenieurwissenschaften. In den geförderten Verbundprojekten müssen Experimentatoren und Theoretiker eng zusammenarbeiten. Angestrebt werden Kooperationen zwischen Arbeitsgruppen aus Academia und Industrie. Angestrebt wird außerdem die Standardisierung experimenteller Daten und mathematischer Methoden, mit dem Ziel ihrer möglichst breiten Anwendung. In jedem Projektantrag ist daher darzulegen, wie innerhalb eines Verbundprojekts die Standardisierung erfolgen soll. Eine Standardisierung der Daten der Verbundprojekte untereinander wird angeregt. Weiter wird eine Anbindung an bestehende Managementsysteme der Systembiologie begrüßt.

## Das Förderverfahren

ist zweistufig angelegt. In der ersten Verfahrensstufe sind dem Projektträger Jülich bis spätestens **31.08.2008** zunächst Projektskizzen in schriftlicher und elektronischer Form auf dem Postweg vorzulegen. Weitere Informationen sind dem Ausschreibungstext (<http://www.bmbf.de/foerderungen/12463.php>) oder der Webseite des Projektträgers ([www.fz-juelich.de/ptj/systembiologie](http://www.fz-juelich.de/ptj/systembiologie)) zu entnehmen. **Quelle: BMBF, 09.05.2008**

# Deutsches Demenzzentrum in Bonn

## Forschung soll in neuem Helmholtz-Zentrum gebündelt werden

"Wir bündeln unter dem Dach des neuen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen internationale führende Forschung zu Krankheiten wie Alzheimer oder Parkinson. Durch Erforschung von Krankheitsursachen, neue Möglichkeiten der Prävention und Früherkennung, die Entwicklung wirksamer Therapien und die besten Formen der Pflege und Versorgung wollen wir den Menschen ein besseres Leben ermöglichen", so Bundesforschungsministerin Annette Schavan am 11. März 2008 in Berlin. Nachdem die von ihr eingesetzte Gründungskommission zu einer Entscheidung gekommen ist, steht fest: Das Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen wird in Bonn angesiedelt – unter Einbindung des Universitätsklinikums Bonn, der Forschungseinrichtung CAESAR, des Max-Planck-Instituts für Altersforschung in Köln und der neurowissenschaftlichen Forschung des Helmholtz-Forschungszentrums Jülich. Das Zentrum wird "Helmholtz-Zentrum Bonn – Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen" heißen. Dem Kernzentrum werden zunächst sechs Partnerstandorte in Göttingen, München, Tübingen, Magdeburg, Witten und Rostock/Greifswald an die Seite gestellt. Außerdem wird Dresden mit einer Anschubfinanzierung ausgestattet, um künftig Partnerinstitut zu werden. Es ist beabsichtigt, dass künftig weitere Partner dazukommen. "Wir stärken die exzellente neurowissenschaftliche Forschung in Deutschland und stellen für das Kernzentrum und die Partnereinrichtung Mittel in Höhe von insgesamt 60 Millionen Euro pro Jahr zur Verfügung", sagte Schavan.

Neurodegenerative Erkrankungen, zu denen Parkinson und Demenzen wie Alzheimer gehören, stellen eine extrem hohe Belastung für Betroffene und Angehörige dar und führen zu außerordentlich hohen Kosten im Gesundheitssystem. In Deutschland leiden derzeit rund eine Million Personen über 65 Jahren an den Folgen einer Demenz, und die Zahl der Neuerkrankungen liegt bei rund 200 000 Neuerkrankungen pro Jahr. Aufgrund des demografischen Wandels wird sich diese Situation weiter verschärfen. Ohne neue Präventionsmaßnahmen und ohne die Entwicklung von neuen Therapieverfahren wird sich die Zahl der Demenzerkrankten auf über vier Millionen erhöhen, wovon 40 Prozent so schwer erkrankt sein werden, dass sie nur in Pflegeheimen betreut werden können.

Daher hatte die Bundesregierung auf der Klausurtagung in Meseberg im August 2007 beschlossen, ein Institut für Neurodegenerative Erkrankungen zu gründen. Schavan beauftragte den Präsidenten der Helmholtz-Gemeinschaft Prof. Jürgen Mlynek mit der Einsetzung einer Gründungskommission unter Vorsitz von Prof. Johannes Dichgans von der Universität Tübingen und Prof. Otmar Wiestler vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg.

Auf eine bundesweite Ausschreibung, in der alle 36 Universitäten mit Medizinischer Fakultät aufgefordert waren, einen Vorschlag für einen Kern- oder Partnerstandort zu unterbreiten, hat die Kommission 23 Anträge erhalten. Davon bezogen sich acht auf ein Kern-

zentrum und 15 auf einen Partnerstandort. Nach einer gründlichen Vorauswahl waren zehn Standorte zu einer mündlichen Anhörung am 6. und 7. März 2008 in Heidelberg eingeladen.

Nach Einschätzung der Kommission besteht am Standort Bonn eine exzellente Basis in den Klinischen Neurowissenschaften. Daneben gelingt es dem Standort Bonn in besonderer Weise, die Umsetzung interessanter Forschungsbefunde in die klinische Praxis voranzutreiben. Beeindruckt hat die Auswahlkommission weiterhin das wissenschaftliche Umfeld mit der Universität Bonn, dem Forschungszentrum Caesar, dem neu gegründeten Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns in Köln, dem DFG-geförderten Exzellenzcluster Altersforschung an der Universität zu Köln und dem Forschungszentrum Jülich mit seinen exzellenten Möglichkeiten der Bildgebung des menschlichen Körpers. Dabei erschien der Expertengruppe die molekulare Altersforschung als besonders attraktives Zukunftsgebiet. [Quelle: BMBF, 11.03.2008](#)

## Biosprit mit Zukunft – dank Forschung

### Das BMBF fördert Forschung für Biomasse-Nutzung mit 50 Mio. €

Biokraftstoffe bleiben ein wichtiges Thema für die Forschung – das zeigt nicht zuletzt die aktuelle Debatte über den Einsatz von Biosprit in Deutschland. Wissenschaftler und Ingenieure sind in den nächsten Jahren verstärkt gefragt, damit der Einsatz solcher Kraftstoffe technisch verträglich und zugleich umweltschonend ermöglicht wird. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat deshalb im Rahmen seines Förderkonzepts "Grundlagenforschung Energie 2020+" die energetische Nutzung von Biomasse zu einem Schwerpunkt gemacht. Dazu hat das Ministerium die Förderinitiative "BioEnergie 2021 – Forschung für die Nutzung von Biomasse" ausgeschrieben. Für diese Initiative sind 50 Millionen Euro für einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren eingeplant.

"Forschung ist der Schlüssel dafür, dass Biokraftstoffe in Zukunft einen wesentlichen Beitrag für die Energieversorgung leisten können", sagte Staatssekretär Thomas Rachel. Forscherteams aus Hochschulen, außeruniversitären Einrichtungen und aus der Wirtschaft sollen gemeinsam an neuen Prozessen für die Umwandlung von Biomasse arbeiten, damit aus pflanzlichen und sonstigen biologischen Abfällen Kraftstoffe der so genannten zweiten Generation werden. "Diese Kraftstoffe lassen sich sowohl als Treibstoff im Auto als auch zum Gewinnen von Strom und Wärme nutzen", sagte Rachel. Weil Bio-Abfälle zum Einsatz kommen, würde die Produktion von Biosprit nicht zu Lasten des Anbaus von Nahrungsmitteln gehen. "Das Potenzial der Kraftstoffe ist riesig", betonte der Staatssekretär.

Ziel ist es, durch ausgewählte Forschung und Entwicklung bereits vorhandene Technologien zur Biomassennutzung zu optimieren, Verfahren miteinander zu verknüpfen (Kaskadennutzung) und neue Verfahren zu entwickeln, um den begrenzt verfügbaren Rohstoff Biomasse so effizient und nachhaltig wie möglich energetisch zu nutzen.

Ein besonderes Förderangebot richtet sich an Arbeitsgruppen

unter Leitung von jüngeren Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, die langfristig angelegte Forschungsvorhaben mit völlig neuen Ansätzen zur Nutzung von Biomasse verfolgen wollen. Die Arbeiten der BMBF-Förderinitiative werden eng verzahnt mit laufenden Aktivitäten in den Forschungszentren der Helmholtz-Gemeinschaft, zum Beispiel im Forschungszentrum Karlsruhe. Hier wird derzeit an einem Verfahren gearbeitet, mit dem durch Pyrolyse sowie Vergasung von Biomasse synthetische Kraftstoffe mit gezielt einstellbaren Eigenschaften oder chemische Grundstoffe gewonnen werden können. Das Helmholtzzentrum für Umweltforschung (UFZ) beschäftigt sich in Forschungsarbeiten auch mit Aspekten einer agrarökonomischen- und ökologischen Betrachtung von Biomasseerzeugung. *Quelle: BMBF, 08. April 2008*

## Wissen schaffen für den Erhalt der Artenvielfalt

### BMBF fördert Forschungen zur Biodiversität in Europa und in Afrika

Jedes Jahr verschwinden rund 27.000 Tier- und Pflanzenarten von der Erde. Dieser Verlust ist unwiederbringlich und gefährdet die Lebensgrundlagen des Menschen. Ein besseres Verständnis für die Rolle der biologischen Vielfalt in Ökosystemen ist Voraussetzung dafür, die Ursachen für diesen Artenrückgang zu erkennen und zu stoppen. Im Rahmen des Forschungsprogramms "Biodiversity and Global Change" (BIOLOG) unterstützt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) Projekte, die diese Zusammenhänge untersuchen und den Einfluss menschlicher Nutzung der natürlichen Ressourcen erforschen. Pro Jahr fördert das BMBF das Forschungsprogramm BIOLOG mit 7,5 Millionen Euro.

Die Erkenntnisse aus diesen Projekten tragen zur nachhaltigen Nutzung von Biodiversität bei. Nachhaltig bedeutet hier auch, durch angepasste Nutzungsformen die Lebensgrundlage für die lokale



Darstellung der Biodiversität in einer Vitrine im Berliner Museum für Naturkunde (Foto: Axel Mauruszat)

Bevölkerung sicherzustellen, ohne die biologische Vielfalt zu verringern. Die Entstehungsgeschichte von BIOLOG ist eng mit dem Umwelt- und Entwicklungsgipfel im Jahr 1992 in Rio de Janeiro verbunden. Dort haben sich zahlreiche Staaten verpflichtet, eine umfassende Strategie für eine nachhaltige Entwicklung zu erarbeiten.

Vier Leitfragen definieren die Forschungsziele von BIOLOG: Welche Arten existieren im Ökosystem? Welche Funktion haben die Arten innerhalb des Ökosystems? Wie entwickelt sich das Ökosystem? Und: Wie lässt sich das Ökosystem nachhaltig nutzen?

Die Forschungsarbeit im Rahmen von BIOLOG findet auf zwei Kontinenten statt: Europa und Afrika. BIOLOG Europa und BIOLOG Afrika suchen Antworten auf die gleichen Leitfragen, gehen dabei aber unterschiedlich vor. In Afrika standen anfangs die Inventur der biologischen Vielfalt und die Einrichtungen von Forschungsstrukturen im Vordergrund. Der engen Kooperation mit afrikanischen Partnern ist es zu verdanken, dass inzwischen darüber hinausgehende Forschungsziele in Angriff genommen werden können. Da die in Europa heimische Flora und Fauna weitgehend beschrieben ist, stehen hier seit dem Start von BIOLOG im Jahr 1999 die weiterführenden Fragen nach der Entwicklung und den nachhaltigen Nutzungsmöglichkeiten von Ökosystemen und ihrer Biodiversität im Zentrum.

Unter dem Dach von BIOLOG sind zehn größere Forschungsprojekte versammelt, die sich auf einzelne Aspekte der übergeordneten Fragen konzentrieren. Beispiel BIOPLEX: In diesem Programm untersuchen Wissenschaftler in niedersächsischen und hessischen Modellregionen, wie Landwirte ihre Felder sowohl ökologisch als auch ökonomisch effizient bewirtschaften können. Im Rahmen des Projektes BIOTA AFRICA werden beispielsweise die Einflüsse von Landnutzung und Klimawandel auf die Natur analysiert.

Informationen zum Thema finden Sie unter [www.bmbf.de](http://www.bmbf.de) und unter [www.dlr.de](http://www.dlr.de) sowie beim Redaktionsbüro Forschung für Biodiversität (Telefon: 030 700 186 677, E-Mail: [forschung.biodiversitaet@s-f.com](mailto:forschung.biodiversitaet@s-f.com)). *Quelle: BMBF, 09.05.2008*

## BMBF startet Webseite zur Energieforschung

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) baut die Förderung der Energieforschung massiv aus. Um allen Interessierten einen einfachen und schnellen Zugang zu Informationen zur Energieforschung zu ermöglichen, hat das Ministerium am Montag eine neue Website gestartet: Unter [www.energieforschung-bmbf.de](http://www.energieforschung-bmbf.de) gibt es ab sofort im Internet einen Überblick über die vom BMBF geförderte Energieforschung. Neben Solarenergie, Kernfusion und Einsparungspotential für CO<sub>2</sub> geht es dabei auch um die Bioenergiekonversion. Außerdem hält die neue Website Informationen über energierelevante Forschungsaktivitäten verschiedener Fachabteilungen des Ministeriums sowie verschiedene Links zur Energieforschungsförderung anderer Bundesministerien bereit. Das BMBF will mit der Website sein Kommunikationsangebot für die interessierte Öffentlichkeit erweitern und die Zusammenhänge in der Energieforschungsförderung besser sichtbar machen. *Quelle: BMBF, 28.04.2008*

# Patent Award 2008

## Bewerbungsfrist für den Zukunftspreis der IP Bewertungs AG (IPB)



Eine gute Idee, die Entwicklung einer neuen Technologie oder innovative Verfahren und Produkte, die zum Patent angemeldet oder bereits patentiert sind, können zum Sieger des erstmalig ausgeschriebenen Patent Award 2008 werden. Am 26. April 2008, dem internationalen Tag des geistigen Eigentums, startet der Zukunftspreis der IP Bewertungs AG (IPB). Über drei Monate können sich Inhaber von Schutzrechten aus Wirtschaft, Hochschulen, Forschungsinstituten und -teams sowie freie Erfinder anmelden. Eine Jury bestehend aus hochrangigen Vertretern der deutschen Intellectual Property (IP)-Szene bewertet die eingereichten Patente nach einem festgelegten Kriteriensystem. Der Gesamtpreis für die drei werthaltigsten Patente beläuft sich auf 40.000 Euro.

„Bei unserem Wettbewerb stehen vor allem die Innovationen und Forschungsleistungen im Vordergrund, nicht die Unternehmen“, sagt Karsten Müller, Vorstand der IPB. Die Gewinner des Patent Award, die drei besten Erfindungen, erhalten folgende Geldpreise: 1. Preis 25.000 Euro, 2. Preis 10.000 Euro, 3. Preis 5.000 Euro. „Mit dem Zukunftspreis verfolgen wir das Ziel, Patente in Wissenschaft, Wirtschaft und Gesellschaft als das wahrnehmbar zu machen, was sie sind – ein Vorteil im nationalen und globalen Wettbewerb, sowohl für

Unternehmen als auch für den Wissensstandort Deutschland an sich“, sagt Müller weiter. Neben dem ökonomischen Verwertungspotential, dem Hauptkriterium des Zukunftspreises, gehört auch der

Innovationsgehalt der Erfindung zu den Auswahlkriterien. Eine qualifizierte Bewertung der eingereichten Patente und Patentanmeldungen gewährleistet eine Jury aus erfahrenen Branchenexperten. Die Juroren sind unter anderem der Vizepräsident der Deutschen Vereinigung für gewerblichen Rechtsschutz und Urheberrecht e.V. (GRUR), Rolf W. Einsele, Dr. Klaus Langfinger von LES Deutschland und der Präsident der Patentanwaltskammer, Dr. Eugen Popp. Ebenfalls in der Jury sind Nikolaus Thumm, Chefökonom des Europäischen Patentamts und der Leiter Kommunikation und Medien bei der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren, Thomas Gazlig.

Bewerben können sich alle Teilnehmer unverbindlich und kostenfrei auf der Homepage des Patent Awards unter [www.patentaward.de](http://www.patentaward.de). Nach Eingabe von personen- und patentbezogenen Daten in die Onlinemaske können im zweiten Schritt der Patent Check sowie gegebenenfalls die Geheimhaltungserklärung des Patent Awards 2008 heruntergeladen, vollständig ausgefüllt und per E-Mail an [teilnahme@patentaward.de](mailto:teilnahme@patentaward.de) gesendet werden. Eingereicht werden können Patente und Patentanmeldungen, deren territorialer Schutzbereich sich zumindest auf das Gebiet der Bundesrepublik Deutschland erstreckt und deren Anmeldedatum nicht weiter zurückliegt als der 1. Januar 2000. Die vollständigen Ausschreibungsdetails sind über die Webseite des Patent Awards abrufbar ([www.patentaward.de/Ausschreibungsdetails.htm](http://www.patentaward.de/Ausschreibungsdetails.htm)). **Quelle: IP Bewertungs AG, 25.04.2008**

# Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für chronische Immundefizienz

## BMBF fördert Medizinisches Zentrum in Freiburg

Für die enge Verknüpfung von exzellenter klinischer Forschung und Patientenversorgung wird das Freiburger Zentrum für chronische Immundefizienz (CCI) künftig vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Das Zentrum gehört zu den Gewinnern im BMBF-Wettbewerb zu Integrierten Forschungs- und Behandlungszentren und erhält in den nächsten fünf Jahren bis zu 25 Millionen Euro. "Wir wollen Forschungsergebnisse schnell zum Wohl der Patientinnen und Patienten nutzen. Dazu tragen die Integrierten Forschungs- und Behandlungszentren bei. Freiburg zeigt hier einen hervorragenden Weg." lobte Bundesforschungsministerin Annette Schavan. Die Stärke des Freiburger Zentrums liegt in der intensiven Zusammenarbeit von Universitätsklinikum, Medizinischer und Biologischer Fakultät der Universität Freiburg sowie dem Max-Planck-Institut für Immunbiologie. Gemeinsam erforschen sie die Vielfalt der chronischen Erkrankungen bei denen das Immunsystem nur unzureichend arbeitet (Immundefizienz). Ziel ist es, die individuelle Versorgung der betroffenen Patienten zu

verbessern. Hierzu zählen etwa das Verkräften einer Krebsterapie oder die erhöhte Anfälligkeit für Infektionen. Oftmals ist eine Diagnose in diesem Krankheitsbereich sehr schwer. Das neue Freiburger Zentrum gibt jedoch vielen Patienten die Hoffnung, demnächst eine konkrete Diagnose zu erhalten und von neuen Behandlungsmöglichkeiten zu profitieren. Auch für den wissenschaftlichen Nachwuchs bietet das Freiburger Zentrum attraktive Berufsperspektiven.

In der ersten Runde des BMBF-Wettbewerbs zu Integrierten Forschungs- und Behandlungszentren waren neben Freiburg auch Anträge aus Berlin und Hannover von einer international besetzten Jury ausgewählt worden: Die Berliner Charité richtet ein Zentrum für Schlaganfallforschung ein, an der Medizinischen Hochschule Hannover entsteht ein Zentrum für Transplantationsforschung. Beide Universitäten erhalten dafür vom Bundesforschungsministerium ebenfalls bis zu 25 Millionen Euro für fünf Jahre. **Quelle: BMBF, 09.05.2008**

# Aventis stiftet zwei Professuren für chemische Biologie

Aventis foundation



Die Universität Frankfurt freut sich, die Einrichtung zweier neuer Stiftungsprofessuren aus dem Bereich der chemischen Biologie bekannt geben zu dürfen: Im Fachbereich Biowissenschaften wird künftig Prof. Beatrix Süß den Bereich der RNA-Biochemie vertreten, Prof. Jens Wöhnert den der RNA-Strukturbiologie.

Die neuen Professuren gründen auf der Zusammenarbeit der Goethe-Universität und der Aventis Foundation, die für die Professuren 1 Million Euro über einen Zeitraum von fünf Jahren bereit stellt.

Beatrix Süß studierte an den Universitäten Greifswald und Erlangen Biologie und wurde 1989 an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) zum Thema 'Analyse struktureller Änderungen im Tetracycline-Repressor' promoviert. 2007 habilitierte sie sich ebendort über regulatorisch aktive RNA-Moleküle. Für diese Arbeiten erhielt sie den Emmy-Noether-Habilitationspreis der FAU. Im Mittelpunkt ihrer Forschung steht die strukturelle und funktionale Charakterisierung von RNA-Molekülen, die in der Zelle regulatorische Funktionen ausüben können.

Jens Wöhnert studierte an der Martin-Luther-Universität Halle, wo er 1996 sein Diplom in Biochemie erwarb. Im Jahr 2001 wurde er in der Abteilung für molekulare Biophysik und NMR-Spektroskopie der Friedrich-Schiller-Universität Jena ebenfalls in Biochemie promoviert. Vor seinem Wechsel auf die Aventis-Stiftungspro-

fessur war er an der Hebrew University Jerusalem, am Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, sowie dem University of Texas Health Science Center San Antonio tätig. An der Goethe-Universität forschte Wöhnert bereits von 2002 bis 2006, zuletzt als Gruppenleiter im Sonderforschungsbereich 579 (RNA-Liganden-Interaktionen) am selben Institut.

Die Aventis Foundation ist eine gemeinnützige Stiftung mit Sitz in Frankfurt und dient der Förderung von Projekten im gesellschaftlichen, kulturellen und wissenschaftlichen Bereich. Sie wurde 1996 als Hoechst Foundation gegründet und mit einem Stiftungskapital von 50 Millionen Euro ausgestattet. Im Jahr 2000 wurde die Stiftung in Aventis Foundation umbenannt.

## Informationen

Prof. Beatrix Süß

[Aventis Stiftungsprofessur RNA-Biochemie, Institut für Molekulare Biowissenschaften.](#)

Tel: (069) 798-29785, E-Mail: [suess@bio.uni-frankfurt.de](mailto:suess@bio.uni-frankfurt.de)

Prof. Jens Wöhnert

[Aventis Stiftungsprofessur RNA-Strukturbiologie, Institut für Molekulare Biowissenschaften](#)

Tel: (069) 798-29271, E-Mail: [woehnert@bio.uni-frankfurt.de](mailto:woehnert@bio.uni-frankfurt.de)

Quelle: IDW, 6.5.2008

# Gauß-Medaille für Professor Dr. Rudolf Thauer



Der Marburger Mikrobiologe Professor Dr. Rudolf Thauer ist mit der Carl Friedrich Gauß-Medaille geehrt worden. Die Braunschweigische Wissenschaftliche Gesellschaft (BWG) verlieh die Auszeichnung am vergangenen Freitag. Sie würdigte damit die "außergewöhnlichen Leistungen in der Mikrobiologie und Biochemie" des Max-Planck-Direktors. Thauer hatte von 1976 bis 2005 eine Professur für Mikrobiologie an der Philipps-Universität Marburg inne; bis 2007 war er Direktor am hiesigen Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie (MPI). Mit seinen wissenschaftlichen Arbeiten hat er wesentlich zur Aufklärung der Biochemie der Methanbildung bei Archaeobakterien beigetragen. Dieser Prozess findet unter anderem in Kläranlagen und im Rindermagen statt. Er trägt massiv zum Treibhauseffekt und auf diesem Weg zur Klimaveränderung bei. Thauer hat durch seine Forschung mehrere neuartige

biochemische Prinzipien entdeckt und bis ins molekulare Detail aufgeklärt. Dazu gehören ungewöhnliche Enzyme, die Nickel enthalten. Die Ergebnisse des Mikrobiologen, der sich der biochemischen Grundlagen ökologischer Prozesse gewidmet hat, seien in Zeiten der globalen Erwärmung "von besonderer Bedeutung", so die BWG. Der weltweit angesehene Wissenschaftler hat bereits zahlreiche Ehrungen empfangen, unter anderem die Otto-Warburg-Medaille und die Ehrendoktorwürde der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich. Im Jahr 1987 erhielt Thauer die am höchsten dotierte wissenschaftliche Auszeichnung Deutschlands, den Leibnizpreis der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Außerdem wurde im Jahr 1993 die Bakteriengattung *Thaueria* Macy *et al.* aus der Familie der *Rhodocyclaceae* nach ihm benannt.

Quelle: IDW, 19.05.2008

# „GENial einfach!“

## Neues Unterrichtsmaterial des Nationalen Genomforschungsnetzes auf CD-ROM



Das komplexe Wissen zur Humangenomforschung fundiert und trotzdem anschaulich und spannend zu vermitteln, ist eine Herausforderung für jeden Lehrer. Damit dieses Kunststück noch besser gelingt, hat das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) das Unterrichtsmaterial „GENial einfach!“ entwickelt. Themen

der auf CD-ROM erhältlichen Arbeitsblätter sind die **Grundlagen der Genetik**, die **Entwicklung der weltweiten Genomforschung** sowie die **krankheitsorientierte Genomforschung** im Rahmen des NGFN. Das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN, [www.ngfn.de](http://www.ngfn.de)) wird seit 2001 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert, um die Funktion der menschlichen Gene und ihre Rolle bei der Entstehung von Krankheiten aufzuklären. Die Wissenschaftler des NGFN – führende Experten vieler Fachrichtungen – standen bei der Erstellung des Unterrichtsmaterials beratend zur Seite und ermöglichen einen einzigartigen Einblick in aktuelle Forschungsthemen. Schüler und Lehrer können nun den NGFN-Wissenschaftlern bei der Suche nach krankmachenden Genen sozusagen „über die Schulter schauen“.

### Das Unterrichtsmaterial „GENial einfach!“

wurde in Abstimmung mit Didaktikern und Lehrern erstellt und besteht aus insgesamt drei Modulen. Die Inhalte sind auf die Rahmenlehrpläne Biologie abgestimmt und bieten Lehrplanbezüge zu den Pflichtthemen „grundlegende Prinzipien der Gentechnik“, „Möglichkeiten und Grenzen gentherapeutischer Verfahren“, „Gen-, Chromosom-, Genommutationen“, „genetisch bedingte Erkrankungen“, „genetischer Code und Proteinbiosynthese“ sowie „Bau und Replikation der DNA“. Mögliche geforderte Kontexte wie Gendiagnostik und das Humangenomprojekt werden ebenfalls behandelt.

### Modul 1 „Chemie der Vererbung“

vermittelt die Grundlagen der Genetik. Die Schüler lernen beispielsweise, wie erstaunlich gut der DNA-Faden verpackt wird, damit er sich nicht verwirrt sondern nach jeder Zellteilung transkribiert werden kann. Anhand einfacher Experimente wird erklärt, wie die DNA identisch verdoppelt (Replikation) und die genetische Information realisiert wird (Transkription und Translation). Eine Zeitleiste mit den „Meilensteinen der Genetik“ sowie Lebensläufe bedeutender Forscher, die auch ausgedruckt und an die Schüler verteilt werden können, helfen die wichtigsten Entdeckungen übersichtlich zu präsentieren.

### Im Modul 2 „TAT AGA CAG?“

#### – Das Alphabet des Lebens lesen lernen“

nehmen Lehrer und Schüler an dem spannenden Wettkampf teil, der sich bei der Sequenzierung des menschlichen Erbguts zwischen öffentlich geförderten und privat finanzierten Forschern entwickelt hat, und sie lernen, wie die Ergebnisse des Genomprojekts die Vorstellungen über den Aufbau des Genoms revolutionierten. Ein

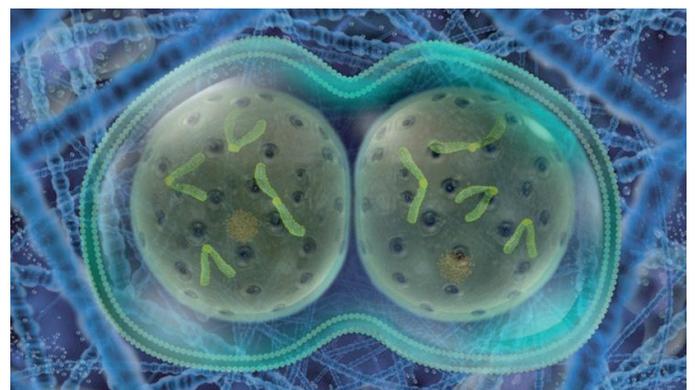
Arbeitsblatt zum Thema Ethik soll die Schüler zu Diskussionen anregen – und ihnen zeigen, dass die Erkenntnisse der Genomforschung auch in ihren Alltag reichen. Der Brief eines fiktiven Forschungslabors mit dem Angebot, kostenlos das gesamte Genom zu sequenzieren, um alle Krankheitsgene identifizieren zu können, soll die Schüler schließlich aus der Reserve locken. Sie sollen sich fragen: Würde ich das Angebot annehmen oder nicht?

### Im Modul 3 „Gute Gene, schlechte Gene: Krankheitsorientierte Genomforschung“

werden grundlegende Begriffe zum Thema „Krankheiten und Gene“ geklärt. Anhand konkreter Beispiele wird veranschaulicht, welche Bedeutung die Zwillingsstudien, die genetische Untersuchung großer Familien mit Erbkrankheiten oder das Arbeiten mit Tiermodellen bei der Aufklärung von genetischen Krankheitsursachen haben. Die Schüler sollen aber auch erkennen, dass eine bestimmte genetische Veranlagung nicht zwangsläufig den Ausbruch der Krankheit zur Folge hat. Dazu bearbeiten sie das Hintergrundmaterial zu den verschiedenen Krankheitsbeispielen und erstellen eine Liste mit Risikofaktoren, welche – unabhängig von den Genen – die Entstehung der jeweiligen Krankheiten beeinflussen können. Die Schüler erfahren, mit welchen Strategien die NGFN-Forscher nach den genetischen Ursachen von Krankheiten fahnden, und wie die Ergebnisse der Genomforschung zur besseren Diagnose und medizinischen Behandlung dieser Krankheiten beitragen.

Zu jedem Modul gibt es **Arbeitsblätter** und eine **Lernkontrolle** mit Multiple-Choice-Aufgaben, einem Kreuzworträtsel und spielerischen Elementen. Die Biologielehrer können die Arbeitsblätter unter Zuhilfenahme bereits vorhandener Unterrichtsmaterialien gemeinsam mit ihren Schülern erarbeiten, als Hausaufgabe vergeben oder als Übungsaufgaben in Gruppen diskutieren. Besonders bei den Modulen zwei und drei werden über das Fachwissen hinaus der Kommunikation und der Reflektion besondere Bedeutung beigemessen. Die Prinzipien der Problemorientierung und der Wissenschaftsorientierung werden ebenfalls durchgängig beachtet. Das Unterrichtsmaterial beinhaltet auch Fragestellungen, die fachübergreifendes und fächerverbindendes Arbeiten ermöglichen.

Das Projekt „Naturwissenschaften entdecken!“ des Vereins Schulaner-Netz konnte für die **multimediale Aufbereitung des Moduls 1** gewonnen werden. Dynamische Arbeitsblätter, Animationen, Filme sowie der Besuch einer online-Vorlesung erleichtern den Zugang der



Animation der Zellteilung: Mithilfe einer Animation können die Schüler direkt in eine Zelle hineinzoomen und dort verfolgen, wie sich die Struktur der DNA ändert, wenn die Zelle sich teilt.

Schüler zu den komplexen und vielschichtigen Inhalten der Genetik und Genomforschung. So können die Schüler z.B. mithilfe einer Animation direkt in eine Zelle hineinzoomen und dort verfolgen, wie sich die Struktur der DNA ändert, wenn die Zelle sich teilt. Die online-Lernumgebung ist besonders für das Blended-Learning geeignet, d.h. zur Unterstützung, Vor- oder Nachbereitung des Unterrichts.

#### Zu einer Reise durch den Körper

können die Schüler mit dem Raumschiff „Genomic Explorer“ aufbrechen, ein interaktives Wissensspiel, das nun bereits in der zweiten Auflage als CD-ROM vorliegt. Während des Flugs lernt man die grundlegenden molekularen Lebensvorgänge aus einer animierten Spielperspektive kennen. Um die Mission erfolgreich zu bestehen, muss der Spieler mit Geschick und Köpfchen knifflige Fragen beantworten und

interaktive Hürden nehmen, die zugleich ihre Geschicklichkeit, ihre Wahrnehmung und ihre Biologie-Kenntnisse in Anspruch nehmen.

Das Unterrichtsmaterial wird digital auf einer CD-ROM bundesweit an alle Fachbereichsleiter Biologie der gymnasialen Oberstufe verschickt sowie auf Anfrage an weitere Interessenten. Seit Erscheinen im April 2008 sind so bereits 6.000 CDs „GENial einfach!“ versendet worden. Beide CDs können über die Geschäftsstelle des NGFN unter [s.argo@dkfz.de](mailto:s.argo@dkfz.de) kostenfrei bestellt werden. Das Unterrichtsmaterial "GENial einfach!" (ausgenommen die Lösungsblätter zu den Aufgaben) und das Wissensspiel „Genomic Explorer“ stehen auf den Webseiten des NGFN zum Download zur Verfügung ([www.ngfn.de/genialeinfach](http://www.ngfn.de/genialeinfach) bzw. [www.ngfn.de/index\\_29.htm](http://www.ngfn.de/index_29.htm)). Die multimediale Lernumgebung zu Modul 1 können Schüler und Lehrer unter [www.ngfn.de/unterrichtsmaterial/](http://www.ngfn.de/unterrichtsmaterial/) nutzen.

## VIRLIS-Konsortium erhielt die Europäische Wissenschaftsauszeichnung 2007 – Descartes-Preis für transnationale Verbundforschung

**Der Descartes-Wissenschaftspreis 2007 der europäischen Kommission wurde am 12. März 2008 in Brüssel auch an das europäische VIRLIS-Konsortium verliehen, für das Projekt „Molecular and Cellular Basis of the Virulence of the Food Borne Pathogen *Listeria monocytogenes*“.**

Im transnationalen VIRLIS-Verbund, koordiniert von Pascale Cossart vom Pasteur-Institut in Paris, haben Forschergruppen aus Deutschland, Frankreich und Spanien seit über zwölf Jahren gemeinsam über die biologischen Grundlagen einer Infektion mit *Listeria monocytogenes* gearbeitet. Dieses Bakterium gehört zu den Lebensmittelkeimen und gelangt über den Verzehr von kontaminierten Fleisch-/Fisch- oder Milchprodukten sowie über rohe pflanzliche Nahrung in den menschlichen Körper. Während bei gesunden Erwachsenen die Aufnahme von Listerien in der Regel folgenlos bleibt oder einen harmlosen Verlauf mit grippeähnlichen Symptomen nimmt, kommen bei bestimmten Risikogruppen wie Schwangeren und Neugeborenen oder aber immungeschwächten Personen auch schwere und sogar tödlich verlaufende Infektionen wie z.B. Blutvergiftungen und Gehirnhautentzündung vor.

Gemeinsam haben die ausgezeichneten Forscher u.a. die komplette Genomsequenz mehrerer *Listeria*-Arten, darunter auch die von *Listeria monocytogenes*, bestimmt. Diese und weitere Ergebnisse haben wesentlich dazu beigetragen, die molekularen Mechanismen der Listerien-Infektion aufzuklären, das Bakterium gilt mittlerweile als Modellorganismus. Durch ihre weltweit führenden Forschungsarbeiten haben die Projektteilnehmer einen wichtigen Beitrag für die Entwicklung neuer Strategien zur Diagnose, Therapie und Prävention geleistet.

An dem grenzüberschreitenden Projekt waren neben dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig die Universitäten in Gießen, Würzburg und León, das Pasteur-Institut in Paris sowie das Nationale Zentrum für Biotechnologie und das Hospital Ramon y Cajal, beide in Madrid, beteiligt. Nahezu alle VIRLIS-Partner sind seit 2007 im ERA-NET PathoGenoMics-Projekt SPATELIS (Spatio-temporal analysis of *Listeria*-host protein interactions) zusammengeschlossen. In diesem Rahmen werden die deut-

schen Forschergruppen vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.

Der Descartes-Preis wird jedes Jahr an bis zu vier europäische Verbundforschungsprojekte vergeben, die hervorragende wissenschaftliche oder technologische Ergebnisse und außergewöhnliche Leistungen der Spitzenforschung erzielt haben. Das VIRLIS-Konsortium teilt sich den mit insgesamt 1,36 Millionen Euro dotierten Preis mit zwei anderen europäischen Forschergruppen aus den Bereichen Nanotechnologie und Geowissenschaften.



Für ihre Forschungsgruppen nahmen (v.li. n. re.) Trinad Chakraborty (Universität Gießen), Francisco Garcia del Portillo (Nationales Zentrum für Biotechnologie Madrid), Pascale Cossart (Institut Pasteur Paris), Jürgen Kreft (Universität Würzburg), Carmen Buchrieser (Institut Pasteur Paris), Jürgen Wehland (Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig), Fernando Baquero (Hospital Ramon y Cajal Madrid), José-Antonio Vazquez-Boland (Universität Leon) den Descartes-Preis 2007 in Brüssel von der europäischen Kommission in Empfang. (Foto: C. Buchrieser)

# Wissenschaft kompakt

## Genom eines Holzfressers

Lignocellulose aus landwirtschaftlichen Nutzpflanzen stellt eine wichtige Quelle verwertbarer Biomasse dar. In Zukunft könnte diese Biomasse als Biokraftstoff genutzt werden, zuvor müssen jedoch noch einige Hürden genommen werden. Bevor etwa Bioethanol aus Lignocellulose wirtschaftlich nutzbar sind, müssen die sehr hohen Energiekosten für die Hydrolyse drastisch reduziert werden. Diese Hydrolyse wird durch entsprechende Enzyme katalysiert, die den Preis des Produktes bestimmen, so dass neuer und preiswerte Quellen für diese Enzyme notwendig sind. Der zu den Ascomyceten gehörende Pilz *Trichoderma reesei* ist die Hauptquelle für industriell eingesetzte Zellulasen und Hemizellulasen die für einen solchen Aufschluss von Biomasse in einfache Zucker verwendet werden. Das Genom dieses „Holzfressers“ wurde nun entschlüsselt, wie die beteiligten Wissenschaftler in Nature Biotechnology berichteten. In der Genomsequenz von 34 Mio. Basenpaaren konnten die Forscher mehr als 9.100 potentielle Gene prognostizieren. Was überraschte: trotz der hohen Signifikanz von *T. reesei* in industriellen Fermentation fanden die Wissenschaftler weitaus weniger Gene für Enzyme, die am Zelluloseabbau beteiligt sind oder sein könnten als in anderen sequenzierten Pilzen. Diese Gene sind in Clustern organisiert, die in Regionen der Syntänie mit anderen Sordariomyceten liegen. Weiterhin konnten diverse Biosynthesewege des Sekundärmetabolismus gefunden werden. Die Genomsequenz wird helfen, optimierte Produktionsstämme für Lignozellulose-abbauende Enzyme zu entwickeln und damit die kosteneffektive Umsetzung von Lignocellulose in einfache Zucker und schließlich in Bioethanol zu ermöglichen.

Originalpublikation: Martinez, D. et al. (2008) Genome sequencing and analysis of the biomass-degrading fungus *Trichoderma reesei* (syn. *Hypocrea jecorina*). Nature Biotechnology Volume 26, Number 5, 553-560.

## Kleine Helfer im Genom koordinieren die Pflanzenabwehr

Ribonukleinsäuren (RNA) spielen als sogenannte Boten-RNA eine wichtige Rolle bei der Übertragung genetischer Information – sie liefern die Bauanleitung für die Herstellung der Proteine in der Zelle. Inzwischen weiß man jedoch, dass kleine RNA-Moleküle (small RNA = smRNAs) auch vielfältige regulatorische Aufgaben übernehmen: Sie steuern Art und Verlauf der Gen-Ausprägung und damit Entwicklungsvorgänge in Tieren und Pflanzen. Dass small RNAs in Pflanzen auch eingebunden sind in die Abwehr gegen Fraßfeinde, haben Wissenschaftler um Ian Baldwin vom Max-Planck-Institut für chemische Ökologie in Jena erforscht. Die Forscher sequenzierten alle smRNAs von Tabakpflanzen und entschlüsselten den Beitrag der kleinen Moleküle bei der Abwehr von Schadinsekten durch die Pflanze. Mittels RNA-Interferenz können diese kleinen Moleküle bestimmte Gene stumm schalten: sie binden dabei an die komplementäre Basensequenz der Boten-RNA und verhindern somit deren Übersetzung in das Protein. Durch diese Interaktion können smRNAs den Ablauf ganzer Signalketten verändern. Die chemischen Inhaltsstoffe von Raupenspeichel signalisieren den Pflanzen Schädlingsbefall. 43 Prozent der smRNAs, die die Wissenschaftler in attackierten Pflanzen fanden, waren in "gesunden" Pflanzen nicht vorhanden. Eine bioinformatische Analyse der gefundenen smRNA Sequenzen zeigte, dass ein

Teil von ihnen direkt jene Gene beeinflusst, die wiederum Enzyme des Pflanzenhormonstoffwechsels steuern. Über deren Signaltransduktion wird auch die Abwehr gegen Fraßfeinde gesteuert, indem Verdauungs- oder Entgiftungsgene im Tier stillgelegt werden.

Originalpublikation: Shree P. Pandey, Priyanka Shahi, Klaus Gase, Ian T. Baldwin; "Herbivory-induced changes in the small-RNA transcriptome and phytohormone signaling in *Nicotiana attenuata*"; Proceedings of the National Academy of Sciences USA, Early Edition, 13. März 2008.

## Genomstandards für die Zukunft

Die Geschwindigkeit, mit der die Wissenschaftler die Baupläne der belebten Natur, die Genome, entziffern, hat in den letzten Jahren dank technischer Weiterentwicklung auf dem Gebiet der DNA-Sequenzierung rasant zugenommen. Inzwischen sind in den weltweit öffentlich zugänglichen Sequenzdatenbanken wie GenBank und EMBL die kompletten Genome von mehr als 1000 Einzellern (Bakterien und Archaeen) und 100 Eukaryoten (z. B. Pflanzen, Tiere, Algen) gespeichert. Jetzt hat ein internationales Konsortium von Wissenschaftlern neue Regeln publiziert, welchen Qualitätskriterien diese Datensätze genügen sollten und welche Mindestinformationen anzugeben seien. Die neue Richtlinie des Genomics Standard Consortiums (GSC) nennt sich "Minimum Information about a Genome Sequence" (MIGS) und ist im Internet unter <http://gensc.org/> einsehbar. Die Urheber der neuen Standards haben sich viele Gedanken gemacht, denn Standards leben davon, dass sie aktiv genutzt werden und den Export in andere Programme vereinfachen. Ähnlich wie bei der Entwicklung der Web Standards, die vor einigen Jahren das Internet revolutionierten und die Weiterentwicklung ermöglichen, soll der MIGS-Standard den molekularen Informationsfluss in der Biologie erleichtern. Ziel des Konsortiums war es deshalb, mit den Betreibern der öffentlichen Sequenzdatenbanken wie z. B. GenBank und EMBL, die Genominformationen so zu standardisieren, dass diese auch mit vielen zukünftigen Anwendungen kompatibel sind. Diese Vorgaben sind erfüllt: Mit einem frei erhältlichen Internetbrowser hat jeder Zugang zu allen derzeit verfügbaren Informationen unserer Genome auf <http://gensc.org/>. Weitere Informationen, wie z.B. der genaue Lebensraum, sollen dort in Zukunft nach MIGS-Standard abgespeichert werden. Bisher sind diese Daten nur mühevoll aus der Fachliteratur zu gewinnen.

Originalpublikation: Field, D. et al. (2008) The Minimum Information about a Genome Sequence. Nature Biotechnology 26, 541 – 547.

## Biosensor für gestresste Zellen

Krebs, Nervenkrankheiten wie Parkinson, Herz-Kreislauf-Störungen und das Alter haben eines gemein: Im erkrankten Gewebe wie auch in alternden Zellen beobachten Wissenschaftler oxidative Veränderungen an wichtigen Biomolekülen. Verursacht werden sie durch reaktive Sauerstoffmoleküle – darunter die berühmten "freien Radikale" -, die als Nebenprodukt der Zellatmung entstehen und Proteine, Nuclein- und Fettsäuren in der Zelle angreifen. Heute gelten die reaktiven Sauerstoffmoleküle nicht mehr pauschal als Übeltäter, zeigte sich doch, dass sie auch zur Regulation wichtiger Lebensprozesse wie

Wachstum und Zelltod dienen. Die richtige Balance zwischen Oxidation und dem umgekehrten Prozess, der Reduktion, entscheidet über Gesundheit und Krankheit. "Oxidativer Stress" entsteht dann, wenn sich dieses Gleichgewicht in Richtung oxidationsfördernder Prozesse verschiebt. Bislang hatten die Wissenschaftler kaum Möglichkeiten, den Oxidationsgrad und damit den Stresszustand einer lebenden Zelle zu ermitteln. Dies soll nun ein hochempfindlicher Biosensor ändern, der spezifisch den Oxidationszustand von Glutathion erfasst. Dieses wichtige Schutzmolekül fängt in der Zelle einen großen Teil der reaktiven Sauerstoffmoleküle ab, indem es selbst oxidiert wird. Liegt viel Glutathion in der oxidierten Form vor, ist dies ein wichtiger Indikator für den Oxidationsgrad der ganzen Zelle. Die Forscher stateten Testzellen mit einem fluoreszierenden Protein aus, das auf Veränderungen des Oxidationsgrads mit Leuchtsignalen reagiert. Das Leuchtprotein allein ist aber nicht empfindlich genug, daher wurde es mit dem Enzym Glutaredoxin gekoppelt. Glutaredoxin "misst" den Oxidationszustand des Glutathions und überträgt den Wert auf das fluoreszierende Eiweiß. Der Stress-Biosensor von Dick und Kollegen misst geringste Veränderungen im Oxidationszustand des Glutathions, ohne die Zelle zu zerstören. Noch wichtiger aber ist die präzise zeitliche Auflösung. Der Biosensor erlaubt es auch kurzzeitige Schwankungen zu erfassen, die auftreten, wenn reaktive Sauerstoffverbindungen als Signalmoleküle ausgeschüttet werden. Ebenso eignet sich der Biosensor aber für die pharmazeutische Forschung, um etwa den Effekt neuer Wirkstoffe oder pflanzlicher Nahrungsinhaltsstoffe auf die oxidativen Prozesse und damit auch auf den Stresszustand der Zelle zu bestimmen.

**Originalpublikation:** Gutsche, M. *et al.* (2008) Real-time imaging of the intracellular glutathione redox potential. *Nature Methods*: DOI: 10.1038/nmeth.1212.

### Vom Schweigen und Sprechen der Gene

Das menschliche Erbgut enthält eine Vielzahl von Genen als Informationseinheiten, die im Verlauf der Entwicklung eines Menschen durch die Genregulation gezielt aktiviert und deaktiviert werden. Die Enzyme, die für die Aktivitätsregulation verantwortlich sind, sogenannte DNA-Methyltransferasen, können bestimmte Zielsequenzen im Erbgut erkennen und durch die Anlagerung von Methylgruppen an Schlüsselpositionen das Ablesen der nachfolgenden Gensequenz und somit ihre Aktivierung verhindern. Genexpression kann auch durch andere Proteine im Zellkern, die Histone, beeinflusst werden, die für eine enge räumliche Bündelung des Erbgutes in der Zelle sorgen. Ähnlich wie die DNA selbst können Histon-Proteine durch die Anlagerung von Methylgruppen so modifiziert werden, dass sich ihr regulatorischer Einfluss auf Genaktivität verändert. Da Störungen der Genregulation Krankheiten und Entwicklungsdefekte auslösen können, ist das Funktionsspektrum der beteiligten Enzyme in vielen Fällen ebenso entscheidend für die Genexpression, wie die Erbinformation selbst. Man fand nun heraus, dass die menschliche Methyltransferase G9a, von der bisher nur bekannt war, dass sie die Aminosäure Lysin 9 in Schlüsselsequenzen von Histonen methylieren kann, auch Proteine außerhalb von Histonen durch Anlagerung von Methylgruppen modifizieren und so deren Funktion beeinflussen kann. Dies legt nahe, dass der Prozess der Methylierung von Biomolekülen als Signalsystem zur Steuerung von enzymatischen Prozessen in Zellen weit über die sehr spezifische Wirkung der Genregulation hinaus eine wichtige Rolle spielt. Die Forscher verwendeten die sogenannte Peptid SPOT Synthese, um weitere menschliche Zielproteine außerhalb

von Histonen zu identifizieren. Mit dem Verfahren, dass der gleichzeitigen künstlichen Synthese von systematischen Variationen eines Proteins dient, erzeugten sie insgesamt 420 Varianten des ursprünglich bekannten Enzymsubstrates. Anhand der Reaktionskinetiken dieser künstlichen Testsubstrate mit der Methyltransferase G9a konnten insgesamt 8 alternative Zielsequenzen identifiziert werden, an denen eine schnelle und effektive Methylierung erfolgt und die darüber hinaus als potentielle Zielproteine tatsächlich in menschlichen Zellen auftreten.

**Originalpublikation:** Rahtert, P. *et al.* (2008) Protein lysine methyltransferase G9a acts on non-histone targets. *Nature Chemical Biology* 4, 344 – 346, doi: 10.1038/nchembio.88.

### Wohngemeinschaft der Methanfresser

Mikroorganismen sind die verborgene Mehrheit auf unserem Planeten. Zusammen bilden sie mehr als 90 Prozent der gesamten Biomasse auf der Erde. Doch wir wissen bisher nur sehr wenig darüber, was die meisten dieser Mikroorganismen eigentlich tun. Nicht nur ihre geringe Größe erschwert es, sie zu untersuchen. Die meisten Mikroorganismen wachsen im Labor nicht, was jegliche Untersuchung sehr erschwert bzw. unmöglich macht. Die Entwicklung neuer molekularer Techniken erlaubt jetzt die Erforschung von mikrobiellen Gemeinschaften dort wo sie leben: in der Natur. Wissenschaftler aus Leipzig und Pasadena (Kalifornien) untersuchten Mikroorganismen, die unter Ausschluss von Sauerstoff (anaerob) Methan oxidieren und damit einen wichtigen Baustein im globalen Kohlenstoffkreislauf darstellen. Diese Methan oxidierenden Mikroorganismen "fressen" mehr als 80 Prozent des Methans, das sich kontinuierlich aus riesigen Methanhydrat-Lagern im Ozeanboden löst und ist ein 20fach stärkeres Treibhausgas als Kohlendioxid. Die Bedeutung dieser Mikroorganismen für das Klima der Erde ist seit 1999 bekannt jedoch ist es erst jetzt gelungen, Mikroorganismen, die den Austrag von Methan aus dem Ozeanboden in die Atmosphäre entscheidend verringern, aufzureinigen und ihre Genome zu sequenzieren. Die Forscher entwickelten dazu ein neues molekularbiologisches Verfahren, um ausgewählte Spezies an Mikroorganismen von hochkomplexen natürlichen Gemeinschaften zu trennen, um diese dann isoliert genauer zu untersuchen. Dazu markierten sie die gewünschten Spezies mit Eisenkügelchen und zogen sie mit einem Magneten aus dem Tiefseesediment heraus. Diese Mikroorganismen sind syntrophisch lebende (also sich gegenseitig fütternde) Tiefsee-Archaeen, die mit Sulfat reduzierenden Bakterien zusammen leben, um gemeinsam einen thermodynamisch komplizierten Prozess auszuführen: die anaerobe Oxidation von Methan (AOM). Neben der Identifizierung aller für die anaerobe Methanoxidation verantwortlichen Gene, wurden neue bakterielle Partner dieser syntrophischen Mikroorganismen entdeckt, die „huckepack“ auf den Archaeen leben. Außerdem konnte die Fähigkeit zur Stickstoff (N<sub>2</sub>) Fixierung demonstriert werden. Die Ergebnisse überraschten, da angenommen wird, dass diese Archaeen Energie limitiert sind, die Fixierung von N<sub>2</sub> aber sehr viel Energie verbraucht. Die Fähigkeit, Partnerschaften mit anderen Mikroorganismen zu bilden, kombiniert mit einem vielseitigen Stoffwechsellpotenzial, könnte das Geheimnis der weiten Verbreitung dieser bedeutenden Gruppe von Mikroorganismen sein.

**Originalpublikation:** Pernthaler, A. *et al.* (2008) Diverse syntrophic partnerships from deep-sea methane vents revealed by direct cell capture and metagenomics. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* Vol. 105 No. 19: 7052-7057

### Viruswelten und die Evolution der Zelle

Ein Blick in vergangene Viruswelten gelang Forschern am MPI für chemische Ökologie in Jena, die im Genom der braunen Meeresalge *Ectocarpus siliculosus* komplette Abschnitte viralen Erbgutes entdeckten. Die Sequenz der DNA-Abschnitte zeigt Ähnlichkeiten zum Genom des Ectocarpus-siliculosus-Virus-1 (EsV-1), einem rezenten Virus, das Braunalgen infiziert und zur Familie der "nukleocytoplasmatischen großen DNA-Viren" (NCLDV) gehört. Die sich im Algengenom befindende Virus-DNA ist interessanterweise durchsetzt von Gensequenzen anderer NCLD-Viren. Diese kodieren Enzyme zur DNA Replikation, Transposition und Integration, also Werkzeuge, die Viren benutzen, um in das Genom ihrer Wirte einzudringen oder wieder zu verlassen. Wahrscheinlich ermöglicht ein als horizontaler Gentransfer bezeichneter Vorgang die Neukombination bestimmter DNA-Abschnitte. Die Viren dienen dabei als Vehikel für die Erbgutabschnitte und stellen einen Motor der Evolution dar. Viren aus der Gruppe der "nukleocytoplasmatischen großen DNA-Viren" (NCLDV), zu der EsV-1 gehört, besitzen ein für Viren außergewöhnlich großes Genom von bis zu 1,2 Mio. Basenpaaren. Auch die Pockenviren gehören zu dieser Gruppe. Das EsV-1 Genom, das von den Wissenschaftlern vollständig kloniert und sequenziert wurde, umfasst 335.593 Basenpaare. Frühere Studien wiesen darauf hin, dass Virus-Genom im Wirts-Genom der Braunalge *Ectocarpus siliculosus* integriert vorliegt. Eine detaillierte Untersuchung sollte nachfolgend zeigen, an welcher Position sich die Virus-

DNA in den Chromosomen der Alge befindet. Dazu wurde eine Genbank aus der Algen-DNA hergestellt, und mit Hilfe von EsV-1 DNA-Sonden wurden 200 verschiedene, je etwa 35000 Basenpaare große Abschnitte aus der Genbank isoliert und sequenziert. Die Sequenzierung ergab, dass auf diesen Genomabschnitten tatsächlich der genetische Informationsfluss der Braunalge von Kopien viraler DNA unterbrochen war, die große Ähnlichkeit mit Genomabschnitten von EsV-1 zeigten. Diese "virusinfizierten" Genomabschnitte der Alge, so zeigte sich jedoch, sind aber auch noch durchsetzt von DNA-Bereichen, auf denen sich virustypische Gene für Erbgut-Replikation, Integration und Transposition befinden – diese jedoch sind gar nicht im EsV-1 Genom vorhanden. Allerdings: Sie finden sich in ganz anderen Viren aus der Gruppe der NCLD-Viren wieder, beispielsweise in den Mimiviren, wie der darauf folgende bioinformatische Abgleich mit öffentlich zugänglichen Gendatenbanken zeigte. Dieses Ergebnis bedeutet, dass das Genom von *Ectocarpus siliculosus* Überbleibsel des Genoms entweder eines großen, ursprünglichen DNA-Virus oder vielleicht eines ganz ursprünglichen Einzellers trägt, welcher der Vorfahre der heutigen NCLD-Viren gewesen sein könnte.

Originalpublikation: Delaroque, N. et al. (2008) The genome of the brown alga *Ectocarpus siliculosus* contains a series of viral DNA pieces, suggesting an ancient association with large dsDNA viruses. BioMed Central – Evolutionary Biology 8:110, doi: 10.1186/1471-2148-8-110.

## Stellenmarkt

The "Genetic Variation, Haplotypes & Genetics of Complex Disease" Group invites applications for the following open positions:

### 2 Bioinformaticians (TVöD 13) 1 Postdoctoral Scientist - Molecular Geneticist (TVöD 13)

Funded by the BMBF NGFNplus Program, we conduct a central research project "MHC haplotype sequencing: An integrated approach to common disease". This project involves selection and assembly of haploid clones from fosmid libraries, application of high throughput genotyping, 2nd generation sequencing and advanced bioinformatic technologies to analyse MHC haplotype sequences at large scale and establish a database to prepare the ground for disease gene identification.

Positions are available immediately, for up to three years with the possibility of extension. Detailed job descriptions and required qualifications at <http://www.molgen.mpg.de>, for more information see also [www.molgen.mpg.de/~genetic-variation/](http://www.molgen.mpg.de/~genetic-variation/) and p. 48ff, [www.molgen.mpg.de/institute/research-reports/2006/MPIMG-Report2006.pdf](http://www.molgen.mpg.de/institute/research-reports/2006/MPIMG-Report2006.pdf)

The Max Planck Society is committed to employing more handicapped individuals and especially encourages them to apply. The Max Planck Society seeks to increase the number of women in those areas where they are underrepresented and therefore explicitly encourages women to apply.

Applications including the usual documents and two references should be directed at the very latest until June 30th to the

#### Max Planck Institute for Molecular Genetics

Ihnestraße 63 - 73, D-14195 Berlin, Germany  
or via email to [hoehne@molgen.mpg.de](mailto:hoehne@molgen.mpg.de)

**dkfz.**

DEUTSCHES  
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

### 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\\_epidemiology/index.html](http://www.dkfz.de/de/molgen_epidemiology/index.html).

Applications in English including a full CV and contact information of 2 referees should be sent by mail or electronically to

#### German Cancer Research Centre (DKFZ)

Personnel Department, Im Neuenheimer Feld 280,  
69120 Heidelberg, Germany,  
E-Mail: [personalabteilung@dkfz.de](mailto:personalabteilung@dkfz.de)

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

**The University of Bonn,  
Institute of Human Genetics  
and Department of Genomics  
at the Life & Brain Center,**

invites applications for  
the following positions:



## 2 postdoctoral positions (PhD/MD) in Human Molecular Genetics and

### 1 postgraduate (PhD student)

The projects are funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) and are embedded in an integrated genome research network (NGFNplus) aiming at the identification of genes contributing to the development of psychiatric disorders (bipolar disorder, unipolar disorder, and schizophrenia).

One post doctoral researcher and the postgraduate student will specifically work on the identification of susceptibility genes for bipolar disorder. Another postdoctoral researcher will work within a subproject aiming at the characterization of allele-specific expression differences of genes at disease-associated loci using state of the art technology.

The positions start July 1, 2008 or later and are for a period of 3 years.

Please contact: Postdoc-NGFNplus@uni-bonn.de and PhD-NGFNplus@uni-bonn.de

### 1 postdoctoral position in Bioinformatics

The primary focus of our Department is on gene identification in complex diseases using high through-put technology. Ongoing projects include genomewide association studies in a variety of diseases including psychiatric and dermatological disorders.

We are looking for a dedicated scholar (PhD or MD), keen to integrate know-

ledge in modern biology, genomic technologies and biostatistics in a high through-put genotyping environment, and to pursue cutting edge research. Advanced computer skills (knowledge of programming languages and experience with databases) are of advantage.

The position starts August 1, 2008 or later and is for a period of 3 years. Please contact: Postdoc-NGFNplus@uni-bonn.de

### 1 postgraduate (PhD student)

The project is funded by the European Commission under the Sixth Framework Program ERA-Net scheme and the aim is to foster research on rare diseases in Europe.

The PhD student will analyze the genetic basis and pathophysiology of hereditary angioedema type III (HAE type III in a collaborative effort between research groups from Germany, France, and Italy. He/she will also have administrative duties related to the coordination of the participating groups, such as organization of regular meetings, presentation and integration of research results.

The position starts July 1, 2008 or later and is for a period of 3 years.

Please contact: PhD-ERARE@uni-bonn.de

We offer an excellent multidisciplinary team-oriented research environment and opportunities. They are further enhanced by extensive collaboration with the Institute for Medical Biometry, Informatics and Epidemiology (University of Bonn) and leading research institutes.

Please send a letter of application, a CV, and the names and contact information of three references to

PD Dr. rer. nat. Sven Cichon

**Department of Genomics, Life & Brain Center, University of Bonn**

Sigmund-Freud-Strasse 25, D-53127 Bonn, Germany

Tel.: +49 (0) 228 6885 400, Fax: +49 (0) 228 6885 401

**Die Rheinische Friedrich-  
Wilhelms-Universität Bonn**  
sucht für das **Institut für  
Nutzpflanzenwissenschaften  
und Ressourcenschutz** einen/ eine



## Wissenschaftliche/-n Mitarbeiter/-in

Die Stelle ist zum 23. 9. 2008 zu besetzen und zunächst befristet auf 3 Jahre mit der Möglichkeit einer Verlängerung um weitere drei Jahre. Das Tätigkeitsfeld umfasst Mitarbeit in Forschung und Lehre (Molekulare Pflanzenzüchtung).

### Sie haben:

- einen Hochschulabschluss in Agrarwissenschaft, in Biologie oder einem verwandten Fach
- Kenntnisse und Erfahrungen in molekularen und genetischen Grundlagen für die Züchtung von Kulturpflanzen und der modernen Züchtungsforschung
- eine Promotion mit vertieften Kenntnissen in den Bereichen der Züchtungsforschung

### Wir bieten:

- die Gelegenheit zur Habilitation
- Entgelt nach Entgeltgruppe 13 TV-L (bei entspr. Qualifikation ggf. Ernennung zum Akademischen Rat auf Zeit)

Frauen werden nach Maßgabe des Landesgleichstellungsgesetzes bei gleicher Qualifikation bevorzugt berücksichtigt. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt eingestellt. Interessenten werden gebeten, ihre **vollständigen und aussagekräftigen** Bewerbungsunterlagen bis zum **15.07.2008** an das Institut für Nutzpflanzenwissenschaften und Ressourcenschutz,

**Herrn Prof. Dr. J. Léon, Katzenburgweg 5, 53115 Bonn** zu senden.

Für nähere Auskunft steht Herr Prof. Dr. J. Léon telefonisch (0228/73-2877) oder per Mail j.leon@uni-bonn.de zur Verfügung.

**Die Bewerbung hat ausschließlich auf schriftlichem Wege zu erfolgen. E-Mail Bewerbungen können nicht berücksichtigt werden. Bewerbungsunterlagen werden nur dann zurückgesandt, wenn ein adressierter und ausreichend frankierter Rückumschlag beigelegt ist.**

Im Rahmen mehrerer durch das BMBF geförderter Verbund-Projekte des deutschen Pflanzengenomprogramms GABI-FUTURE sind in der Abteilung Molekulare Genetik der IPK Gatersleben ab dem frühest möglichen Zeitpunkt die folgenden Stellen zu besetzen:

1. Im Projekt GABI-TILL:

#### **Technische/r Assistent/in**

(bis zu Entgeltgruppe E 9 TV-L, Vollzeit bis 31.3.2011)  
(Stellenummer: 30/05/08)

Die Aufgaben der einzustellenden Person umfassen die Mitwirkung bei der Erstellung von Arabidopsis-Mutantenpopulationen, bei der Weiterentwicklung und Anwendung der TILLING-Technologie bei Arabidopsis und anderen Pflanzenarten, bei der Datenaufnahme und -speicherung und bei der Erstellung von Materialsammlungen und dem Austausch mit anderen Projektpartnern.

#### **Gärtner/in**

(bis zu Entgeltgruppe E 5 TV-L, Vollzeit bis 31.3.2011)  
(Stellenummer: 31/05/08)

Die Aufgaben der einzustellenden Person umfassen die Kultivierung von Pflanzen, insbesondere Arabidopsis (u.a. nach Mutagenese), mit allen dazu erforderlichen Pflegemaßnahmen von der Aussaat bis zur Ernte, Vermehrung und der Erweiterung von TILLING-Populationen.

2. Im Projekt GABI-ENERGY:

#### **Technische/r Assistent/in**

(bis zu Entgeltgruppe E 9 TV-L,  
18 Monate Vollzeit oder Teilzeit bis max. 31.03.2011)  
(Stellenummer: 32/05/08)

Die Aufgaben der einzustellenden Person umfassen die Mitwirkung bei der Kultivierung von großen Populationen von Maispflanzen unter Glas und deren Untersuchung bzgl. des Wachstumsverhaltens, ihre Genotypisierung und ihre Genexpressionsanalyse u.a. unter Anwendung von GenChip-Hybridisierungen, sowie Datenaufnahme und -speicherung und Materialaustausch mit den anderen Projektpartnern.

Bewerbungen sind möglich bis die Positionen besetzt sind. Bitte richten Sie Ihre Bewerbungen unter Angabe der o. g. Stellenummer an das:

**Leibniz Institute of Plant Genetics and Crop Plant Research (IPK)** Personalwesen, Corrensstraße 3, D-06466 Gatersleben, Germany  
Tel.: +49-39482-5327, Fax: +49-39482-5286, beckerj@ipk-gatersleben.de

3. Im Projekt GABI-GNADE:

#### **Technische/r Assistent/in**

(bis zu Entgeltgruppe E 9 TV-L, Vollzeit bis 31.3.2011)  
(Stellenummer: 33/05/08)

Die Aufgaben der einzustellenden Person umfassen die Mitwirkung bei der Kultivierung von diversen Arabidopsis-Populationen in Phytokammern und unter Glas, deren Wachstumsuntersuchung und ihre Genotypisierung, die Durchführung molekularer Klonierungen und Erzeugung transgener Pflanzen sowie deren morphologische und molekulare Charakterisierung und ihre Genexpressionsanalyse u.a. unter Anwendung von GenChip-Hybridisierungen, sowie Datenaufnahme und -speicherung und Materialaustausch mit den anderen Projektpartnern.

4. Im Projekt GABI-FUNCIN:

#### **Technische/r Assistent/in**

(bis zu Entgeltgruppe E 9 TV-L, Vollzeit bis 30.4.2011)  
(Stellenummer: 34/05/08)

Die Aufgaben der einzustellenden Person umfassen die Mitwirkung bei der Kultivierung von Arabidopsispflanzen in Phytokammern und unter Glas und deren Untersuchung auf DNA-, RNA- und Protein-Ebene mittels GenChip-Hybridisierungen, qRT-PCR und Proteingelen, sowie deren Genotypisierung, die Durchführung molekularer Klonierungen und Erzeugung transgener Pflanzen sowie deren Analyse, Datenaufnahme und -speicherung und Materialaustausch mit den anderen Projektpartnern.

Projektleiter ist Prof. Dr. T. Altmann (altmann@ipk-gatersleben.de). Die Tätigkeiten werden in enger Zusammenarbeit mit den an den Projekten beteiligten Wissenschaftlern und Mitarbeitern ausgeführt und die Arbeiten erfolgen in Kooperation mit Partnern an anderen öffentlichen Forschungseinrichtungen sowie mit Industriepartnern. Für eine erfolgreiche Bewerbung sind einschlägige Erfahrungen und Kenntnisse auf den genannten Arbeitsfeldern vorteilhaft und es sind gute Englischkenntnisse wünschenswert. Qualifizierte Frauen werden besonders aufgefordert, sich zu bewerben.

### **Postdoctoral position**

available in the laboratory of Dr. Ute Krämer, **University of Heidelberg**, Germany, on Comparative genomics in Arabidopsis-related Brassicaceae species.

The aim of the project is the development of genome-wide phylogenetic footprinting approaches for the identification of novel cis-regulatory elements. Applicants should have a strong interest in evolutionary questions and/or the regulation of gene expression, as well as in computational microarray data and sequence analysis.

Past and ongoing microarray-based cross-species comparative genome hybridization and transcript profiling approaches (Becher *et al.*, 2004; Talke *et al.*, 2006; unpublished) will be expanded using a selected set of stimuli. The microarray data will then be used for phylogenetic footprinting, together with emerging genome sequence data and complementary experimental approaches. The results will be combined with results from conventional *in silico* and experimental approaches for cis-regulatory element identification and validation. The project will also address molecular mechanisms of naturally selected metal hyperaccumulation and associated hypertolerance in Arabidopsis halleri (Hanikenne *et al.*, 2008, Nature doi: 10.1038/nature06877).

Applicants should have very good English language skills (German not essential), a PhD in plant molecular biology or a related subject and practical experience in several of the following fields: plant molecular biology, microarray-based transcriptomics or comparative genome hybridization, growth of Arabidopsis relatives in hydroponic culture, microarray data analysis (e.g. using the software Genespring, R and/or BioConductor), *in silico* and experimental promoter analysis, regulation of gene expression, phylogenetic footprinting.

The position is funded within the GABI-FUTURE initiative of the German Federal Ministry of Education and Research for 24 months. Project partners are Dr. Imre Somssich and Dr. Mario Roccaro, MPI-Z Cologne (functional screening of libraries of synthetic promoter elements), and Dr. Lorenz Bülow, TU Braunschweig (database, bioinformatics and web interface) ([www.gabi-advancis.de](http://www.gabi-advancis.de)).

Further information is available at [www.bot.uni-heidelberg.de/?u=ukraemer&l=e](http://www.bot.uni-heidelberg.de/?u=ukraemer&l=e). Please send applications including a CV, list of publications, a 1/2-page statement of research interests and addresses of three referees to:

Dr Ute Krämer **University of Heidelberg, BIOQUANT BQ 23**, Im Neuenheimer Feld 267, D-69120 Heidelberg, Germany, [ute.kraemer@bioquant.uni-heidelberg.de](mailto:ute.kraemer@bioquant.uni-heidelberg.de)

Applications will be accepted until 30 June 2008, or until the position is filled.



The **IPK in Gatersleben** ([www.ipk-gatersleben.de](http://www.ipk-gatersleben.de)) invites applications for four Postdoc positions currently available in the department Molecular Genetics, for periods of up to 3 years, starting immediately.

### **Position 1: Postdoc TILLING in Arabidopsis** (reference number: 26/05/08)

The successful candidate will participate in a collaborative project funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) in the frame of the GABI-FUTURE program on "Expansion and use of the GABI-TILLING platform for crop gene function analysis" (GABI-TILL). The consortium includes 12 partners of academic and industrial organisations working on 7 different plant species. The candidate will be responsible for co-ordination of the consortium and for further development of the TILLING technology in Arabidopsis including the evaluation of novel applications. A PhD in plant molecular genetics, molecular biology, or molecular breeding, experience in advanced DNA analysis and mutation detection, and good communication skills will be required. The position will be available until March 31st 2011.

### **Position 2: Postdoc Systems-oriented analysis of biomass accumulation in maize** (reference number: 27/05/08)

The successful candidate will participate in a collaborative project funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) in the frame of the GABI-FUTURE program on "Biomass production in maize – genomics guided breeding of energy maize and a systems-oriented analysis" (GABI-ENERGY) being conducted in close collaboration with KWS Saat AG, University of Düsseldorf, University of Hohenheim, and Max-Planck-Institute of Molecular Plant Physiology, Potsdam-Golm. The project involves deep genotyping and detailed phenotyping including monitoring of growth and analysis of molecular and biochemical parameters. It aims at elucidation of the genetic, biochemical and physiological basis of variation in growth rate and the identification of genetic markers and biomarkers for high biomass accumulation. The candidate will be responsible for the development and application of deep genotyping methods, growth monitoring, transcript profiling, and data analysis including association testing. Experience in the aforementioned methods including statistics and bioinformatics and analyses in maize will be highly advantageous. The position will be available until March 31st 2011.

### **Position 3: Postdoc Molecular identification and characterization of growth QTL in Arabidopsis** (reference number: 28/05/08)

The successful candidate will participate in a collaborative project funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) in the frame of the GABI-FUTURE program on "Genome-wide natural diversity exploitation in the

Arabidopsis Population" (GABI-GNADE) being conducted in close collaboration with the Max-Planck-Institutes of Breeding Research, Cologne, of Developmental Biology, Tübingen, and of Molecular Plant Physiology, Potsdam-Golm, and with the University of Tübingen. The project aims at using the hitherto unprecedented wealth of genome-wide polymorphism and sequence information in Arabidopsis accessions to isolate and characterise at the molecular level growth QTL previously identified through linkage and association mapping using natural and experimental populations. Experience in QTL analysis, map-based cloning, developmental genetics, and molecular biology will be highly advantageous. The position will be available until March 31st 2011.

### **Position 4: Postdoc Genotyping and array technologies** (reference number: 29/05/08)

The successful candidate will join a team of molecular biologists, geneticists, and bioinformaticians working on model and crop plant genomics and will be responsible to set up, further develop, and apply high-throughput genotyping, nucleic acid array technologies, and ultra-high-throughput sequencing applications in plants. The candidate is expected to implement state-of-the-art methods and to perform research on the improvement of the techniques as well as the development of novel procedures and will closely collaborate with molecular and developmental biologists, molecular physiologists and biochemists to identify and characterise functionally relevant genetic diversity in plants. Advanced practical experience in the aforementioned DNA- and RNA-analysis techniques will be required and experience in programming and handling of large datasets would be advantageous. The position will initially be available for two years.

Candidates for all four positions need a strong background in molecular genetics, molecular biology, and/or molecular breeding in plants and a PhD in one of these areas. Salaries will be according to TV-L EG 13-O or EG 14-O depending on qualification and tasks to be performed. All projects will be supported by technical staff and will have access to the excellent infrastructure of the institute. For details on positions 1-3, please contact Dr. Rhonda Meyer ([meyer@ipk-gatersleben.de](mailto:meyer@ipk-gatersleben.de)) or Prof. Dr. Thomas Altmann ([altmann@ipk-gatersleben.de](mailto:altmann@ipk-gatersleben.de)), for information on position 4 please contact Dr. Lothar Altschmied ([lothar@ipk-gatersleben.de](mailto:lothar@ipk-gatersleben.de)) or Prof. Dr. Thomas Altmann ([altmann@ipk-gatersleben.de](mailto:altmann@ipk-gatersleben.de)). Applications are accepted until positions are filled. Please send your application including curriculum vitae, a statement on research experience and two references to:

#### **Leibniz Institute of Plant Genetics and Crop Plant Research (IPK)**

Personalwesen, Corrensstraße 3, D-06466 Gatersleben, Germany  
Tel.: +49-39482-5327, Fax: +49-39482-5286, [beckerj@ipk-gatersleben.de](mailto:beckerj@ipk-gatersleben.de)



## Wissenschaftliche/r Koordinator/in

Die zu besetzende Stelle ist im Arbeitsbereich Geschäftsstelle für das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN), Bereich NGFNplus / NGFNtransfer im Programm zur Medizinischen Genomforschung, angesiedelt. NGFNplus / NGFNtransfer ist ein durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördertes Großprojekt. Die Geschäftsstelle ist zuständig für operative Koordination, Öffentlichkeitsarbeit und Veranstaltungsorganisation im Auftrag des internen Steuerungsgremiums. Die Geschäftsstelle ist am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg lokalisiert. Wir bieten abwechslungsreiche und vielfältige Aufgaben und Kontakte im wissenschaftlichen Umfeld sowie eine angenehme und kollegiale Arbeitsatmosphäre.

### Tätigkeitsbeschreibung:

Zu Ihren Aufgaben zählen die eigenverantwortliche Durchführung koordinativer und kommunikativer Tätigkeiten in Abstimmung mit der Geschäftsstellenleitung, Unterstützung der Geschäftsstellenleitung bei der Durchführung von Steuerungsaufgaben, Erstellen von Statusberichten, Terminkoordination und Kommunikation, selbstständige Vorbereitung und Begleitung von Sitzungen, Organisation von Veranstaltungen und Tagungen sowie Durchführung und aktive Mitgestaltung umfassender Tätigkeiten in der Öffentlichkeitsarbeit und inhaltliche Betreuung der Web-Präsenz.

### Gewünschte Qualifikationen:

Ihre Qualifikationen sind ein Naturwissenschaftlicher Hochschulabschluss (Promotion), Fachrichtung Biologie/Medizin mit fundierten praktischen und theoretischen Kenntnissen auf dem Gebiet der Molekulargenetik, gutes Organisationsvermögen, hohe Kommunikationsfähigkeit, Erfahrung und Geschick bei der Organisation von Veranstaltungen, Fähigkeit zur eigenständigen, termingebundenen Erledigung von Aufgaben, Verhandlungssicheres Englisch in Wort und Schrift, sichere EDV-Kenntnisse, Bereitschaft zu überdurchschnittlichem Engagement, Kooperation und selbstständigem Arbeiten. Erfahrung in Organisation und Management in der wissenschaftlichen / medizinischen Forschung und / oder Öffentlichkeitsarbeit ist erwünscht.

Weitere Informationen finden Sie unter <http://www.dkfz.de/de/stellenangebote/> sowie bei Frau Dr. Silke Argo, E-Mail [s.argo@dkfz.de](mailto:s.argo@dkfz.de), Tel.: 06221-424743

Die Stelle ist grundsätzlich teilbar, sie ist ab sofort zu besetzen und zunächst auf zwei Jahre befristet, eine Verlängerung ist möglich. Die Stelle wird nach TV-L E13 vergütet.

Ihre Bewerbung richten Sie bitte unter der Kennziffer 111/2008 mit den üblichen Unterlagen und Lichtbild an:

### Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Verwaltung, Personal- und Sozialwesen,  
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg  
oder per E-Mail an: [personalabteilung@dkfz.de](mailto:personalabteilung@dkfz.de)



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

### 1 Postdoctoral Scientist (Verg.-Gr. IIa BAT, full time position)

for functional genome analyses. Research topics will include the functional characterization of candidate genes as well as the development of molecular diagnostic approaches for the differentiation of pancreatic tumors based on DNA microarray and TaqMan® Low Density Array profiles.

Candidates are expected to be well versed in molecular biology and to have experience in the abovementioned methods.

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

Research topic: Functional characterization of candidate genes in pancreatic cancer using Transfected Cell Microarrays' as well as single gene functional assays.

Candidates are expected to have a profound background in molecular biology as well as cell culture and siRNA methods.

Pending final approval by the funding authority, positions will be available for three years starting immediately

The Integrated Genome Research Network **Translational Genome Research Network in Pancreatic Cancer** is a national collaborative research project funded by the BMBF within the NGFNplus program. The aim of the consortium is to foster the rapid development and transfer of novel genome-based, molecular targeted approaches for diagnosis and therapy of pancreatic cancer from basic research over preclinical testing into clinical applications. The Philipps University Marburg seeks to increase the percentage of women in scientific careers. Women are therefore especially encouraged to apply. Applicants with children are welcome – the Philipps-Universität embraces the concept of a family-friendly University. In case of equal qualifications, disabled persons will be given preference.

Applications should be sent until 18. July 2008 to Prof. Dr. Thomas M. Gress,

**Klinik f. Gastroenterologie u. Endokrinologie**  
Baldingerstraße, 35033 Marburg/Lahn, Germany

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



**Eidgenössische Technische Hochschule Zürich**  
**Swiss Federal Institute of Technology Zurich**

### Postdoctoral positions

in Yeast Systems Biology and Metabolomics

Open for (bio)chemical engineers, analytical chemists, biotechnologists, and (preferably yeast) biologists. Three open postdoctoral positions in the context of two large yeast systems biology projects – EU ([www.unicellsys.eu/](http://www.unicellsys.eu/)) and Swiss SystemsX ([www.systemsx.ch/index.php?id=152](http://www.systemsx.ch/index.php?id=152)). To further develop these close collaborations, good communication skills and a deep interest in interactions with onsite computer scientists, biochemists, proteomics and physiology groups are mandatory.

For the first position, we seek a candidate with strong analytical chemistry background to drive method development in several ongoing mass spectrometry-based fluxomics and metabolomics projects. The other two positions focus on solving relevant biological problems such as unraveling the network of active, flux relevant metabolic control, discovery of novel regulatory interactions by screening approaches, or quantitative understanding of particular signal transduction pathways through highly quantitative and dynamic data in collaboration with modeling groups. For this purpose, we use and develop methods of systems biology including metabolomics and fluxomics, a unique mini-scale, high-throughput metabolomics method, quantitative physiology in bioreactors and in microtiter plates, on-line GFP recording, and mathematical modeling. Depending on candidate skills and interest, these positions involve various degrees of computational and experimental methods. One of these positions could develop into project leadership.

The working language in the lab is English. We are looking for individuals who received their PhDs within the last five years, are highly self-motivated, and enjoy independent work in an interdisciplinary team. To be considered, please send a CV including publication list, a statement of research interests not exceeding three pages, and three academic references. The positions are available as of August 1, 2008. The initial appointment is for one year with an extension up to 5 years.

Generally, there are also several openings for PhD positions ranging from experimental to computational systems biology and mass spec method development.

#### Selected references

E. Fischer & U. Sauer (2005). Large-scale in vivo fluxes shows rigidity and suboptimal performance of *B. subtilis* metabolism. *Nature Genetics* 37: 636-640. • U. Sauer (2006). Metabolic networks in motion: 13C-based flux analysis. *Mol. Sys. Biol.* 2: 62 • L. Küpfer, M. Peter, U. Sauer & J. Stelling (2007). Ensemble modeling as a novel concept to analyze cell signaling dynamics. *Nature Biotechnol.* 25: 1001-1006 • U. Sauer, M. Heinemann & N. Zamboni (2007). Getting closer to the whole picture. *Science* 316: 550

Prof. Dr. Uwe Sauer

#### Institute for Molecular Systems Biology

Wolfgang Pauli Strasse 16, ETH Zurich, 8093 Zurich  
 +41-44-633 3672, +41-44-633 1051

sauer@imsb.biol.ethz.ch, www.imsb.ethz.ch, 13 May 2008

Job advertisement  
 Reference-No. 89/2008



**The Helmholtz International Graduate School for Cancer Research** at the DKFZ invites applications for a

### Ph.D. Program Manager (Ref.-No. 89/2008)

The Helmholtz International Graduate School for Cancer Research is a newly established training center to unify graduate student education at the German Cancer Research Center (DKFZ). The Graduate School aims at becoming one of the leading programs for graduate education in basic and translational cancer research.

The Ph.D. Program Manager will be responsible for the day-to-day organization of the Graduate School. The Program Manager will develop marketing material and brochures, organize the selection procedures, communicate with students and faculty and continuously monitor the progress in the development of student recruitment and performance.

The applicant should be highly motivated and efficient, should have a strong interest in graduate education, and hold a Ph.D. in biology, medicine or equivalent degree. The position requires excellent organizational capabilities and very good English communication and writing skills. Experience in graduate education or science management is an advantage, but not required.

The German Cancer Research Center is a member in the Helmholtz Association of National Research Centers and performs research in the areas of basic and translational cancer biology. The center has strong interactions with Heidelberg University and other research institutions in the Rhein-Neckar area. We offer an international and dynamic work environment, access to a broad range of continuing education courses and the possibility to contribute to an education program at the frontier of cancer research.

The position is initially limited to 2 years with the possibility for an extension. This position may also serve as an excellent starting point for a career in science management. Salary is according to TV-L depending on qualification and experience.

The German Cancer Research Center is committed to increase the representation of women in science and encourages applications from qualified female scientists. Persons with disabilities will be given preference among equally qualified candidates.

For further information please contact  
 Dr. Astrid Proksch, Stiftungsvorstand  
 phone 06221/42-2163, E-Mail: [a.proksch@dkfz.de](mailto:a.proksch@dkfz.de)

Please send a letter of application including a statement of purpose, curriculum vitae, and contact information of referees to the following address:

**Deutsches Krebsforschungszentrum** Personalabteilung  
 Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg  
 or via E-Mail: [personalabteilung@dkfz.de](mailto:personalabteilung@dkfz.de)

The European Technology Platform 'Plants for the Future' is looking to employ a

### Coordinator

**The European Technology Platform 'Plants for the Future' (Plant ETP)** is a stakeholder forum of the plant sector. It was launched in 2004 with the publication of its vision paper '2025, a European vision for plant genomics and biotechnology' and consists of members from three stakeholder groups: industry, farmers and academia.

The Plant ETP has developed a Strategic Research Agenda (SRA) identifying five challenges for Europe's society and economy to which the plant sector wishes to contribute:

- Healthy, safe and sufficient food and feed
- Plant-based products – chemical and bioenergy
- Sustainable agriculture, forestry and landscape
- Vibrant and competitive basic research
- Consumer choice and governance

In the coming three years the Plant ETP will focus on promoting and advocating strategic and internationally competitive research to tackle these five challenges. Education, communication and innovation embracement including general policy statements are complementary goals.

To do so, the Plant ETP is looking to employ a highly motivated and dynamic Brussels based Coordinator, initially until December 2010. Contract extension or a future role in a Plant ETP member organisation may be considered.

### Opportunities: You will work closely with the Plant ETP Executive Committee to lead, manage and carry out the Plant ETP tasks which are:

- Foster the implementation of the SRA by assuring that the 'Plants for the Future' strategy is reflected in existing research programmes and activities:
- European level: Framework Programmes, ERA-Networks programmes, Lead Markets initiative, European Institute of Innovation and Technology as triangle of education, knowledge and innovation.
- National level: The ETP coordinator will provide support to activities in countries most relevant to the platform. Advice to national programmes is mainly the task of national support groups.
- Increase resources and support available to the plant sector, e.g. educational programmes, structural funds, social funds, agricultural funds.
- Increase mutual support between the Plant ETP stakeholders in political discussions.

### Requirements: You should have the following skills and competencies:

- Good understanding of science, preferably with scientific background in plant sciences or biotechnology
- Excellent communication and impacting skills
- University degree
- Ability to act as an entrepreneur and acquire third party financing
- Ability to analyse complex situations, draw correct conclusions, develop strategies for solutions and their implementation
- Experience in advising policy makers on EU research activities or policies is desirable
- Language skills: excellent English is required, other European languages are a plus

For additional information on the Plant ETP please consult: [www.plantsforthefuture.eu](http://www.plantsforthefuture.eu)

### The European Technology Platform 'Plants for the Future' ([www.plantsforthefuture.eu](http://www.plantsforthefuture.eu))

has a job opening for a Coordinator in Brussels. Please send your CV and motivation letter in English including your salary expectations before 15 June to: [jobs@epsomail.org](mailto:jobs@epsomail.org). Your application will be kept strictly confidential. Candidates from industry, farmer organisations and academia are particularly invited to apply. Interviews will be held in Brussels on 4 and 7 July 2008. Work permit required for non-EU citizens. Only relevant applications will be considered. Documents will not be returned. For enquiries: [jobs@epsomail.org](mailto:jobs@epsomail.org); Reference: PlantTP-Job-Coordinator.

# Impressum

### GENOMXPRESS 2.08 · Ausgabe 2, Band 8 – März 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 3.08 ist der 15. August 2008.

### Herausgeber

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

### Redaktion

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

c/o MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie  
Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam

Dr. Silke Argo (NGFN)

NGFN Interim-Geschäftsstelle, c/o DKFZ, B080  
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 Schmidtke (FUGATO)  
FUGATO Sekretariat  
Adenaueralle 174, 53113 Bonn

Dr. Ute Heisner (HepatoSys)  
c/o Institut für Physik – Universität Freiburg  
Hermann-Herder-Str. 3, 79104 Freiburg

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

### Gastmitglied der Redaktion

Dr. Joachim Klein (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)

# Glossar

**00-Raps (Englisch: Canola)** Als 00-Raps (Doppelnull-Raps) bezeichnet man Raps ohne Erucasäure und mit nur geringen Mengen an Glucosinolaten in den Samen.

**Atmungskette** Die Atmungskette, auch Elektronentransportkette, ist ein wichtiger Teil des Energiestoffwechsels und findet in den Mitochondrien statt. Sie besteht aus einer Kette von nacheinander stattfindenden biochemischen Reaktionen, die der Energiegewinnung dienen.

**Autosomal dominant** Die Krankheit tritt in Erscheinung, wenn der Betroffene ein verändertes Gen von seinem Vater oder von seiner Mutter geerbt hat. Die Veränderung (Mutation) liegt auf einem Chromosom vor.

**Autosomal rezessiv** Die Krankheit tritt nur dann in Erscheinung, wenn der betreffende Mensch jeweils eine Veränderung (Mutation) von seinem biologischen Vater und eine von seiner biologischen Mutter geerbt hat.

**Biofilme** Biofilme sind mikrobielle Lebensgemeinschaften, die Oberflächen aller Art überziehen – seien es Kanülen und Implantate, Schiffsrümpfe oder Wasserrohre.

**Doppelsträngige RNA-Interferenz** Die Doppelsträngige RNA-Interferenz ist eine gentechnische Methode zur Reduktion der Expression eines spezifischen Zielgens durch Transkription einer komplementären RNA-Sequenz.

**Embryo-Rescue** Unter „Embryo-Rescue“ versteht man ein Verfahren, bei dem lebensfähige Pflanzenembryonen, zum Beispiel aus Artkreuzungen, mittels Gewebekultur „gerettet“ werden können

**Expressed Sequence Tags (ESTs)** Expressed Sequence Tags sind kodierende Segmente von Genen, die aus einem bestimmten Gewebe isoliert und sequenziert werden

**Gen** Eine RNA kodierende Nukleotidsequenz auf einer DNA inklusive aller Regulationssequenzen. Die kodierte RNA kann eine mRNA, die eine Information für die Bauanleitung eines Proteins trägt aber auch jede andere

Art von RNA, wie z.B. eine nicht natürlich vorkommende therapeutische shRNA (engl.: short hairpin RNA).

**Glucosinolate** Glucosinolate sind Senfölglykoside, die den Blättern, Wurzeln und Samen von Kreuzblütlern den typischen, etwas bitteren Geschmack verleihen.

**Kinase** Kinasen sind Enzyme, die einen Phosphatrest auf andere Proteine übertragen. Proteinkinasen bilden in höheren Zellen die zweithäufigste Proteinklasse und spielen eine wichtige Rolle bei der Übertragung von Signalen in der Zelle.

**Knockout-Mutante** Als Knockout-Mutante bezeichnet man ein Genotyp, in dem die Expression eines bestimmten Gens ausgeschaltet ist.

**Kreuzblütler** Kreuzblütler sind eine Pflanzenfamilie mit kreuzförmigen Blüten, zu der u.a. alle Kohlarten sowie Rettich, Senf, Kresse, Raps und Arabidopsis gehören.

**Kreuzvalidierung** Eine spezielle Methode, um die Qualität eines Modells zu bewerten, ist die Kreuzvalidierung. Die Modelldaten werden in zwei sich gegenseitig ausschließende Mengen aufgeteilt, in eine größere (die Trainingsmenge) und eine kleinere (die Testmenge). Die größere Datenmenge wird dazu verwendet, ein Modell aufzustellen, während die kleinere Datenmenge dazu dient, das Modell zu bestätigen, indem man das Modell auf die kleinere Datenmenge anwendet und die Ergebnisse mit den tatsächlichen Werten vergleicht.

**Metagenomik** Die Metagenomik erschließt alle Mikroorganismen unabhängig ob sie kultivierbar sind, oder nicht.

**Nukleotide** Nukleotide sind die Bausteine von Nucleinsäuren, wie DNA oder RNA. Sie sind selbst aus einem Zuckerrest, einer stickstoffhaltigen heterozyklischen Base sowie einer Phosphatgruppe zusammengesetzt. Die Nukleotide unterscheiden sich im Wesentlichen durch die Base. Eine spezifische Nucleinsäuresequenz entsteht aufgrund der Reihenfolge der unterschiedlichen Nukleotide.

**Oxidativer Stress** Im Organismus sind auch reaktionsfreudige Formen des Sauerstoffs vorhanden. Diese reaktionsfreudigen Formen, auch freie Radikale genannt, schädigen die Zelle, da sie unkontrolliert mit Proteinen und DNA reagieren. Freie Radikale entstehen in den Mitochondrien, den „Kraftwerken“ der Zelle, wo in der Atmungskette ständig Nährstoffe mit Sauerstoff verbrannt werden.

**Quantitative Trait Locus (QTL)** Ein QTL ist einer von mehreren Genorten, die gemeinsam die Ausprägung eines komplexen (quantitativen) Merkmals beeinflussen.

**Quorum-Sensing (QS)** Unter „Quorum-Sensing“ versteht man die Kommunikation zwischen Mikroorganismen zum Zweck der Infektion, Biofilmbildung oder anderer wichtiger Prozesse.

**Quorum-Quenching** Quorum-Quenching ist die vollständige Unterbindung des QS-Signals.

**TILLING (Targeting Induced Local Lesions IN Genomes)** ist eine Methode zur Identifizierung von chemisch induzierten Mutationen in bestimmten Zielgenen.

**Transfettsäuren** Fettsäuren mit umkonfigurierten Kohlenstoff-Doppelbindungen, die besonders nach der Härtung von Pflanzenölen (zur Nutzung in der Nahrungsmittelindustrie) entstehen können, bezeichnet man als „Transfettsäuren“. Der Verzehr von Transfettsäuren steigert nach wissenschaftlichen Erkenntnissen den Cholesteringehalt im Blut.

**Transkription** Die Transkription ist ein biologischer Prozess, bei dem die kodierende Nukleotidsequenz einer DNA in die Nukleotidsequenz einer RNA „umgeschrieben“ wird.

**Translation** Die Translation ist ein biologischer Vorgang, bei dem die kodierende Nukleotidsequenz einer RNA in die Aminosäuresequenz eines Proteins „übersetzt“ wird.

# 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:

