

# GENOMXPRESS 4.07

Informationen aus der deutschen Genomforschung

Gersten-Genomforschung in Gatersleben · Geteilte Gene für vollen Ertrag · Kampf gegen Paprika-Pusteln · Genveränderung setzt Pflanzenschutzmittel außer Kraft · Vom Kriegsveteran zum Tumorkämpfer · Neues Tiermodell zur Erforschung von Diabetes · Infektionschallenge Plattform · Genomanalyse und komplexe Datenintegration · Qualitätsgene für Milch und Fleisch · Zukunft mit System – Systembiologie in Deutschland

**Von Bienchen und Blümchen,  
Hummeln und Genen**

Portrait: Michael Lattorff · Seite 25



## Inhalt

Inhalt .....	2
Editorial .....	3

## Forschung

### Der Countdown läuft

Wissenschaftler am IPK Gatersleben übernehmen führende Rolle in der Gersten-Genomforschung .....4

### Der „Split Gene Approach“ für Pflanzen

Mit geteilten Genen zum vollen Ertrag .....7

### Erfolg im Kampf gegen

Paprika-Pusteln .....10

### Genveränderung setzt

#### Pflanzenschutzmittel außer Kraft

Ursachen für rasche Resistenzentwicklung des Apfelwicklers gegen Viruspräparate aufgedeckt .....11

### E. coli Nissle 1917

Vom Kriegsveteran weiterentwickelt zum aktiven Kämpfer gegen Tumoren? .....12

### Betazell-Fehlfunktion und Diabetes mellitus bei Mäusen mit einer C95S Mutation im Insulin 2 Gen

.....15

### Analyse von Wirt-Pathogen

#### Interaktionen in Mausmodellen

Die Infektionschallenge Plattform am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung .....17

### Genomanalyse und komplexe

#### Datenintegration

Verfahren zur Standardisierung, Normalisierung und Integration komplexer Daten für eine vereinfachte Analyse und Vergleichbarkeit .....20

### QualIPID

Wie sich Gene des Lipidmetabolismus auf die Qualität von Milch und Fleisch auswirken .....23

## Portrait

### Von Blümchen und Bienen – und ihren Genen

Portrait: Michael Lattorff .....25

## Patente & Lizenzen

### Das Londoner Abkommen

wurde vom französischen Parlament verabschiedet .....27

## News & Confuse

### Info

#### Zukunft mit System

Entwicklung der Systembiologie in Deutschland .....28

#### Vorstellung der OECD-Veröffentlichung

„Bildung auf einen Blick 2007“ .....31

#### Exzellenzinitiative schreibt

Wissenschaftsgeschichte .....32

#### Weichen in der Innovationspolitik

sind richtig gestellt .....32

#### Flaggschiff der deutsch-israelischen

Forschungskooperation  
DFG übernimmt DIP-Programm  
vom Bundesforschungsministerium .....33

#### Vier neue Helmholtz-Allianzen

#### Dem Zelltod auf der Spur

4 Millionen Euro Fördergeld für europäisches Netzwerk in der Apoptose-Forschung .....34

#### Hochbegabte, auf ins Labor!

#### Haus der kleinen Forscher

Bildungs- und Forschungshaushalt  
um 7,8% aufgestockt .....35

Neues Forschungsprogramm  
für Biotechnologie .....36

### Ausschreibungen

BMBF stärkt Stammzellforschung .....36

Deutschland stärkt Spitzenforschung  
im Mittelstand .....36

Forschungsprämie  
für gemeinnützige Forschungs-  
einrichtungen gestartet .....37

### Innovationsallianz Molekulare

Bildgebung .....37

### Doktorandenprogramme in der

pflanzlichen Systembiologie .....38

### Preise

#### Bernstein Preis

1,25 Millionen Euro für jungen  
Berliner Neurowissenschaftler .....39

#### Wie die Zelle ihren

#### Proteinmüll entsorgt

Deutscher Neurobiologe im EMBO Young  
Investigators Programme geehrt .....39

### Treffen

#### Faszinierende Einblicke in die

#### Welt der Mikrobengenome –

3. Internationale Tagung  
„ProkaGENOMICS 2007“ in Göttingen ...40

#### 2. CeBiTec Symposium „The Future of Genome Research in the Light of Ultrafast Sequencing Technologies“

am Zentrum für interdisziplinäre Forschung  
(ZiF) der Universität Bielefeld .....42

#### 6. Plant-GEM auf Teneriffa

#### Erster TriticGen Workshop

Europäische Getreideforscher  
trafen sich auf Teneriffa .....45

#### Deutsche Genomforschungs-

#### netzwerke präsentieren sich

gemeinsam auf der BIOTECHNICA  
in Hannover .....46

### Bücher

#### Gendiagnostik in Deutschland

Status quo und Problemerkundung  
Supplement zum Gentechnologiebericht ...47

## Science Digest

.....52

Jobbörse .....52

Impressum .....56

# Editorial

## **Liebe Leserinnen und Leser,**

Ideen werden Wirklichkeit. Das ist die Motivationsgrundlage eines jeden Wissenschaftlers. Auch Sie haben sicher ein Bündel von Ideen, deren Umsetzung unsere Lebensqualität verbessern oder Probleme unserer Gesellschaft lösen könnte. Sicher ist, wir brauchen heute gute Ideen mehr denn je – sei es zum Schutz unseres Lebensraumes, zur Sicherung unserer Arbeitsplätze und unserer Lebensqualität oder zur Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten bisher unheilbarer Krankheiten. Es ist aber auch wichtig Rahmenbedingungen zu schaffen, die es den Wissenschaftlern erlauben, möglichst viele dieser Ideen in die Tat umzusetzen.

Vor einem Jahr hat die Bundesregierung mit der Hightech-Strategie für Deutschland (HTS) und einem zusätzlichen Budget von über 6 Mrd. Euro in dieser Legislaturperiode neue Impulse in der deutschen Forschungslandschaft gesetzt. Anfang November diesen Jahres wurde eine erste Jahresbilanz gezogen, unter eben diesem Titel „Ideen werden Wirklichkeit“. Demnach ist es gelungen, mit neuen Innovationsinitiativen zukunftsweisende Kooperationen von Wissenschaft und Wirtschaft anzustoßen, die Deutschland wieder an die Spitze der Technologienationen führen sollen. Entsprechend wird die Wirtschaft die FuE-Ausgaben von 38,7 Mrd. Euro im Jahr 2005 auf voraussichtlich 41,8 Mrd. Euro im Jahr 2007 gesteigert haben. Für die Genomforschung sollten sich insbesondere in den HTS-Sektoren Biotechnologie, Pflanzen, Gesundheit und Klinische Forschung weitere Aktivitätsräume eröffnen.

Mit der Roadmap für das Gesundheitsforschungsprogramm hat der Gesundheitsforschungsrat des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) im September eine Analyse vorgelegt, die erstmals langfristig und übergreifend Herausforderungen und Themenfelder aufzeigt, in denen gezielte Förderung den Transfer zwischen Grundlagenforschung, klinischer Forschung und Patientenversorgung besonders voranbringen kann. Zu diesen zählen die translationale Forschung, Ernährungsforschung, innovative Bildgebung, Biobanken, Tiermodelle, Impfstoffforschung, Hirnforschung – und auch die Genomforschung.

Im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) werden bereits seit 2001 jene Krank-

heitsbereiche intensiv erforscht, die in der Roadmap genannt werden und über die Sie an dieser Stelle regelmäßig lesen: Krebs, Herz-Kreislauf und Umweltbedingte Erkrankungen, solche des Nervensystems und Infektions- und Entzündungserkrankungen. Die Vielzahl an Erfolgen spiegelt sich nicht zuletzt in den im GenomX-Press veröffentlichten Artikeln wider. Tiefere Einblicke in die Arbeit des NGFN ermöglichen Ihnen jetzt das beiliegende „GenomXPress Spezial NGFN“ sowie die Broschüre „Science Inside 2“, die viele der über 300 Projekte aus dem NGFN vorstellt. Das BMBF hat mit dem NGFN damit schon frühzeitig wichtige Rahmenbedingungen gesetzt, um Deutschland in der Genomforschung international an die Spitze zu bringen. Die zweite sehr erfolgreiche Förderphase wird in diesen Monaten beendet. Das BMBF hat mitgeteilt, für die medizinische Genomforschung in den nächsten drei Jahren mehr als 125 Mio. Euro bereitzustellen. Im Zentrum soll der Nutzen für die Krankenversorgung stehen. Das Programm besteht aus zwei Bereichen: In *NGFNplus* untersuchen Forscher in 25 Verbänden gesundheitspolitisch relevante Krankheitsbereiche mit Methoden der Humangenomforschung sowie angrenzender Disziplinen. Ziel ist, ein umfassendes molekulares Verständnis von Krankheitsmechanismen zu gewinnen. *NGFNtransfer* umfasst derzeit acht Allianzen aus Akademia und Industrie, deren Ziel es ist, den Transfer wissenschaftlicher Ergebnisse in marktfähige klinische und industrielle Anwendungen zu verbessern.

In der Genomforschung spielt die Entwicklung und Optimierung von Technologien eine große Rolle. So ist eine innovative Methode, mit der in kürzester Zeit ganze Genome sequenziert werden können eine Chance, das riesige Genom der Gerste, zweitwichtigste Ackerfrucht der EU, endlich agronomisch nutzbar zu machen. Mit dem internationalen Projekt GABI-BARLEX übernehmen Forscher des Genomnetzes GABI hier eine führende Rolle. Spannendes wird auch über ganz neue Tricks berichtet, die dem Weizen endlich sein Dasein als „Single“ austreiben und ihn veranlassen, sich auf sichere Weise zu verpaaren.

Die Rolle der – zumal tierischen – Fette ist in letzter Zeit besonders aus Sorge um die dem Nahrungsüberfluss mehr als der Bewegung fördernde Jugend in die Schlagzeilen gekommen. In einem Projekt der Fördermaßnahme FUGATO,



QualiPID, wird die Rolle der Gene des Lipidmetabolismus für die Qualität von Milch und Fleisch mithilfe neuester Technologien analysiert, um die Tierzucht und Tierernährung zu optimieren.

Und was ist sonst noch lecker, aber in Maßen zu genießen? Wer an *Diabetes mellitus* erkrankt ist, hat mit Zucker Probleme. Forscher im NGFN sind nun einer Veränderung im Insulingen auf die Spur gekommen, die die Funktion des Proteins stark beeinträchtigt und die möglicherweise die Betazellen in den Tod treibt. Das neue diabetische Mausmodell der Deutschen Mauslinik könnte zukünftig für neue therapeutische Entwicklungen hilfreich sein.

Mausmodelle sind von entscheidendem Wert, wo Untersuchungen am Menschen nicht möglich sind. Begleiten Sie die Forscher des NGFN durch die eigens etablierte „Infektionschallenge Plattform“, auf der unter extremen Hygienebedingungen für den Menschen relevante Infektionskrankheiten an Mäusen analysiert werden.

Dass Forschung auch manchmal ganz unerwartete Resultate hervorbringen kann macht die Entdeckung von *Escherichia coli* Nissle deutlich. Während des Ersten Weltkrieges wurde dieser Stamm aus dem Darm eines Soldaten isoliert und hat seitdem als probiotisches Bakterium und sogar in der Tumorthherapie Karriere gemacht. Forscher der GenoMik-Netzwerke zeigen die spezifische Besiedelung des Bakteriums in Tumoren und gehen der Idee nach, die Tumorthherapie mit Gensteuerung durch Zucker zu versüßen.

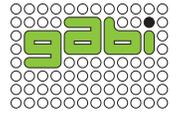
Dies sind nur einige der Ideen, an deren Verwirklichung die Genomforscher arbeiten. Begleiten Sie sie auf Ihrem spannenden Weg!

*Viel Spaß dabei wünscht Ihnen  
im Namen der gesamten Redaktion  
mit herzlichen Grüßen aus Heidelberg,  
Silke Argo*

# Der Countdown läuft –

## Wissenschaftler am IPK Gatersleben übernehmen führende Rolle in der Gersten-Genomforschung

Nils Stein



### Genomsequenzierung – Schlüssel für genomweite Ansätze zur Aufklärung biologischer / agronomischer Merkmale

Die vollständige Sequenzierung des Genoms eines Organismus bildet den Einstieg in die grundlegende, globale Analyse der Eigenschaften, die durch genetische Faktoren in diesem Organismus bestimmt werden. Sie liefert die Basis zur Bestimmung der Gesamtheit aller Gene sowie deren regulatorischer Elemente, zur Erfassung der Organisationsstruktur des Genoms einschließlich der Zusammensetzung nicht-codierender Bereiche und zur Aufklärung der Evolution von Genomen durch den Vergleich zwischen nah- und entfernt verwandten Arten. Die Verfügbarkeit einer Referenzgenomsequenz stellt die Grundlage für die kostengünstige Erfassung der genetischen Diversität mit Hilfe von Resequenzierungsansätzen dar. Auf diese Weise wird die Suche nach Sequenzunterschieden ermöglicht – eine wesentliche Voraussetzung zur Erfassung genomweiter Haplotypen (Gesamtheit der individualspezifischen Sequenzunterschiede zur Referenzsequenz). Deren Analyse wiederum stellt die Grundlage dar für die genomweite Korrelation zwischen Sequenz- und Merkmalsunterschieden zwischen Individuen und Populationen. Die Nutzung derartiger Ansätze in der Humangenetik hat beispielsweise zur Folge, dass nahezu täglich Sequenzunterschiede (Mutationen, Allele) als mögliche Ursache für Erbkrankheiten, Stoffwechselunterschiede und unterschiedliche Prädispositionen für medikamentöse Therapien identifiziert werden. Der Zugriff auf die Genomsequenz der wichtigsten landwirtschaftlichen Kulturarten liefert der Pflanzenzüchtung längerfristig den Schlüssel zur effizienten Durchmusterung und nachhaltigen Nutzung genetischer Ressourcen. Sie bildet eine wichtige Grundlage, um den Herausforderungen an die Pflanzenzüchtung, durch Zunahme der Weltbevölkerung, Klimaveränderung und der Anbauflächenverknappung wirkungsvoll begegnen zu können.

### Warum Gerste?

Gerste ist, gemessen an ihrer Gesamtanbaufläche, knapp hinter Weizen, die zweitwichtigste Ackerfrucht der erweiterten Europäischen Union (Abb. 1). Sie ist wichtiger und hochwertiger Rohstoff für die menschliche und tierische Ernährung. Die lange Tradition bei ihrer Nutzung als genetisches Modell in der Forschung, ihr diploides Genom und die hervorragende lineare Konservierung der Genomstruktur verglichen mit den deutlich grösseren und komplexeren Genomen des Weizen und des Roggens, machen Gerste ausserdem zu einem wichtigen Modellorganismus bei der

molekularen Analyse der Grundlagen bedeutender agronomischer Eigenschaften in den Triticeae Getreiden (Weizen Gerste, Roggen) und verwandten Gräsern. So wurde Gerste, neben Arabidopsis als zweite Modellpflanze für das Genomprogramm GABI („Genomanalyse im biologischen System Pflanze“) gewählt. In diesem Zusammenhang wurden auch wichtige Grundlagen und Ressourcen für die strukturelle und funktionelle Genomforschung an dieser Art entwickelt. Zusammen mit den technischen Fortschritten in der DNA Sequenzierung stellt die Entwicklung einer physikalischen Karte des Gerstengenoms nun die Grundlage für dessen

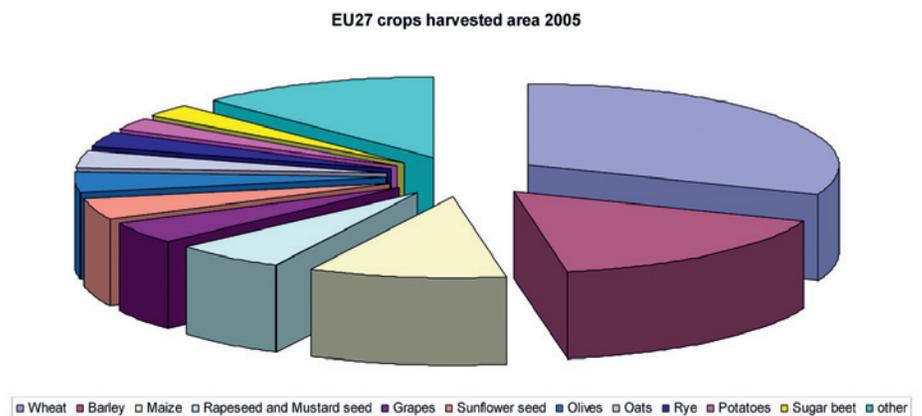


Abbildung 1: Anbaufläche der wichtigsten Kulturarten in Europa im Jahre 2005. Gerste ist hinter Weizen im Jahre 2005 die bedeutendste Kulturart in Europa gemessen an ihrer Anbaufläche von knapp 14 Mio Hektar. (Daten kopiert von: <http://faostat.fao.org/site/336/DesktopDefault.aspx?PageID=336>, FAOSTAT, Statistics Division, Food and Agriculture Organisation der UN)

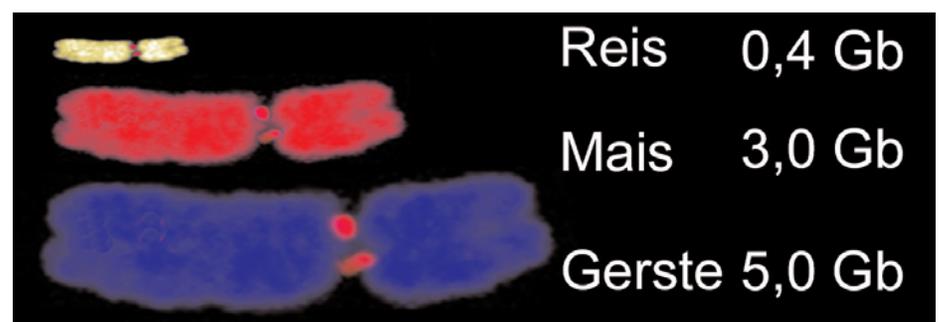


Abb. 2: Vereinfachtes Schema zur Genomgröße verschiedener Getreidespezies. Pflanzliche Genome können sehr unterschiedliche Größen besitzen ohne, dass sich ihr Gengehalt wesentlich unterscheidet. Gerste besitzt gegenüber Reis ein 12 mal grösseres Genom, was auf einen Anteil von über 90% repetitiver DNA zurückzuführen ist.

systematische Sequenzierung dar. Die Arbeiten innerhalb des GABI-Programmes werden dabei eine Schlüsselrolle einnehmen.

### A la carte zur Genomsequenz

Das Gerstengenom ist ungefähr 12 mal so gross wie das Reisgenom, ungefähr doppelt so gross wie das bisher grösste zur Sequenzierung, zumindest gentragender Bereiche, ausgewählte Maisgenom (Abb. 2). Genome, wie das der Gerste, mit einem hohen Anteil an repetitiver DNA, eignen sich nicht für die häufig genutzte Methode der „Whole-Genome-Shotgun“ Sequenzierung. Bei diesem Verfahren wird das Genom zunächst in kleine Schnipsel zerrissen, diese anschliessend sequenziert und die kleinen Fragmente werden dann anhand ihrer gemeinsamen Sequenz in überlappenden Bereichen zu der gesamten Sequenz aneinandergesetzt. In komplexen Genomen, wie dem der Gerste, verhindern repetitive Sequenzen die an vielen verschiedenen Orten des Genoms in fast vollständiger Identität vorkommen (können) ein sinnvolles Zusammensetzen der Shotgun-Sequenzen zu einer kohärenten genomischen Sequenz. Bei grossen Genomen ist daher ein anderer Ansatz erforderlich, um eine saubere hochqualitative Referenzsequenz zu erstellen. Zunächst rekonstruiert man das Genom und fertigt eine sogenannte physikalische Karte an (Abb. 3). Nach der Verankerung an eine hochdichte und hochauflösende genetische Karte dient diese einem einerseits als wichtige Ressource für die positionelle Klonierung von Einzelgenen, und andererseits als Ausgangsmaterial für die gesamte oder teilweise Sequenzierung des Genoms. Ein erstes Projekt zur Erstellung einer „High-Information-Content-Fingerprint“ physikalischen Karte des Gerstengenoms wird seit Juni 2006 am IPK, in Kooperation mit dem Adelaide Center of Plant Functional Genomics (ACPF), Australien und der TU München im Rahmen des „Pakt für Forschung und Innovation“ der Leibniz Wissenschaftsgemeinschaft (WGL) durchgeführt. Ziel ist hierbei die Analyse von ca. 350.000 Klonen, die zusammen eine ungefähr 10-fache Abdeckung des Gerstengenoms ergeben. Die daraus abgeleitete Rohfassung einer physikalischen Karte wird im Rahmen des Verbundprojektes GABI-BARLEX [IPK Gatersleben (Koordination), FLI Jena, BAZ Quedlinburg, MIPS Neuherrberg] durch das Fingerprinting von weiteren 200.000 Klonen weiter vervollständigt und verfeinert. Bei der Genomgrösse von rund 5 Gb und einer durchschnittlichen Klon-Insertlänge

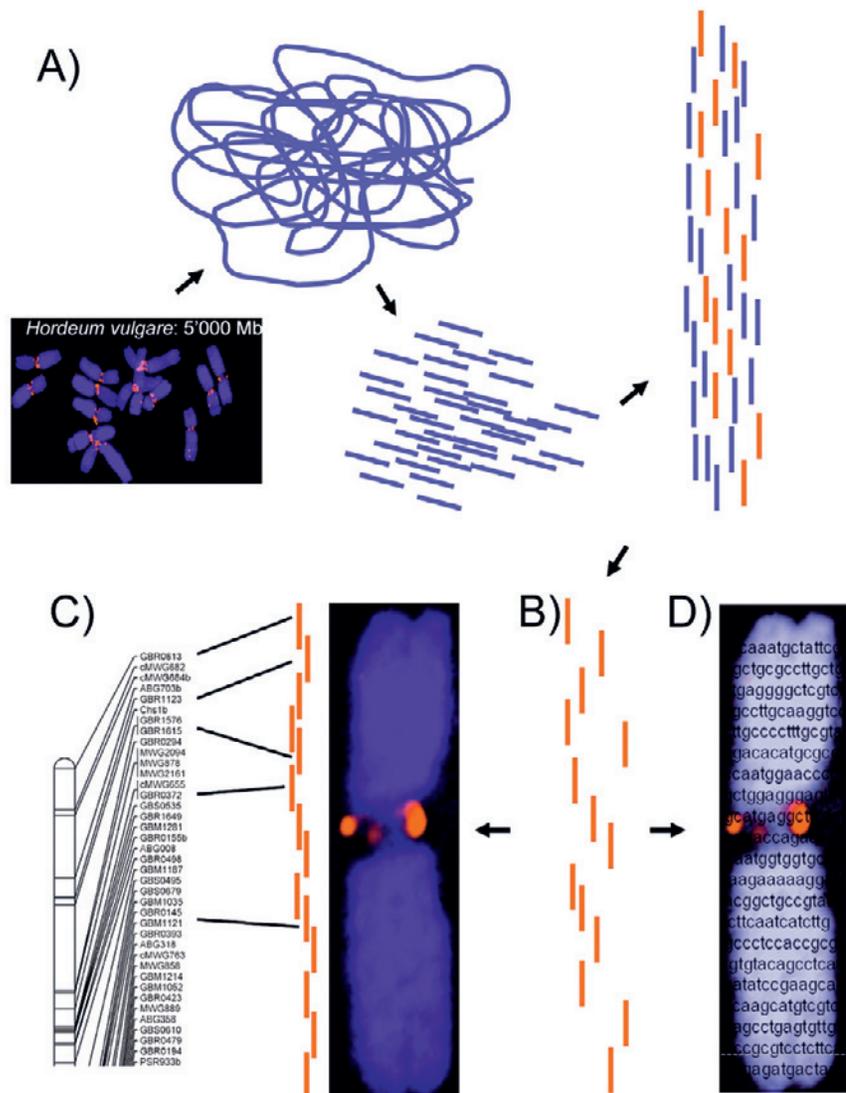


Abbildung 3: Erstellung einer physikalischen Karte: A) Genomische DNA wird fragmentiert (durchschnittliche Länge 100 – 150 kb) und in künstliche bakterielle Chromosomenvektoren (BAC) kloniert – es entsteht eine genomische BAC Bibliothek. Jeder Einzelklon trägt ein verschiedenes Fragment, das teilweise überlappende Enden zu anderen Klonen der Bibliothek besitzt. Anhand der überlappenden Bereiche lässt sich die lineare Abfolge der Klone, durch sogenanntes „High-Information-Content-Fingerprinting“ (HICF) rekonstruieren. B) Aus den aneinandergereihten Klonen wird ein nicht redundanter Satz (rote Fragmente) – ein sogenannter „Minimal Tiling Path“ (MTP) als physische Karte selektiert. C) Der MTP wird mit Hilfe molekularer Marker mit der genetischen Karte verankert und damit die Zuordnung zu einzelnen Chromosomen erreicht. D) Klone des MTP können gezielt für die Sequenzierung des gesamten Genoms oder selektierter Einzelbereiche ausgewählt werden.

von 125 kb sind am Ende des Projektes 5 – 7000 Contigs zu erwarten. Diese müssen dann mit der genetischen Karte der Gerste (gegenwärtig ca. 5000 einzelne Gene kartiert) verankert werden – ein Prozess, der ebenfalls im Rahmen des GABI-Projektes sowie internationaler Kooperationen (siehe unten) bearbeitet wird. Am Ende des Vorhabens wird ein sogenannter "Minimal-Tiling-Path" aus nichtredundanten, minimal überlappenden Klonen für die Genomsequenzierung ausgewählt.

### Innovative HT-Sequenzieretechnologien – Neue Möglichkeiten zur Sequenzierung grosser Genome?

Sequenzierung ist kostspielig. Für das Genom der Gerste lägen die Kosten für eine Sequenzierung mittels klassischer Technologie bei ca. 50 – 100 Mio Euro. Die Entwicklung moderner Hochdurchsatz (HT)- Sequenzieretechnologien ist ein extrem dynamischer Forschungszweig mit dem erklärten Ziel in Kürze

Tabelle 1: Standard- und HT-Sequenziertechnologie im Vergleich

Technologie	Kapazität pro Lauf	Dauer eines Laufes	Preis pro Base <sup>1</sup> [€cent]
Sanger Sequencing <sup>2</sup>	0,05 – 0,1 Mb	1 – 2 h	~0,2
Roche GS-FLX	bis 100 Mb	~8 h	~0,01
Illumina/Solexa 1G sequencer	bis 1000 Mb	2 – 3 d	~0,001

<sup>1</sup>Schätzungen, <sup>2</sup>bezogen auf das System Applied Biosystems 3730xl

die Sequenzierung des menschlichen Genoms für 1000 \$ zu erreichen. Diese Entwicklung, die vornehmlich von der Aussicht auf lukrative Anwendungen der medizinischen Diagnostik getrieben ist, wird auch die Genomanalyse von Kulturpflanzen revolutionieren, da damit zu rechnen ist, dass auch die Sequenzierung komplexer pflanzlicher Genome erschwinglich wird. Verschiedene kommerzielle Systeme zur HT-Sequenzierung sind auf dem Markt (Tabelle 1) und eignen sich zur Sequenzierung komplexer pflanzlicher DNA. Für Gerste sollen im Rahmen von GABI-BARLEX bis zu 3000 BAC Klone mittels neuer HT-Sequenziertechnologie, zur Identifizierung von Genen und für die Verankerung der physikalischen Karte, sequenziert werden.

### Internationale Verbünde als Voraussetzung für den Erfolg der Getreidegenomforschung

Die Entschlüsselung eines Genoms übersteigt in der Regel die Kapazität und Möglichkeiten einzelner Institutionen geschweige denn einzelner Labore. So waren bisher an der Sequenzierung der meisten pflanzlichen und tierischen Genome mehr oder weniger umfangreiche internationale Kooperationsgemeinschaften beteiligt. Das Gerstengenom ist bislang das grösste pflanzliche Genom, für das an der Erstellung einer genomweiten physikalischen Karte als Grundlage für die Genomse-

quenzierung gearbeitet wird. Zur Umsetzung der wissenschaftlichen Ziele wurde im Sommer 2006 das „International Barley Genome Sequencing Consortium“ (IBSC, <http://barleygenome.org>) ins Leben gerufen. Es umfasst 8 Gründerinstitutionen aus 6 Ländern und 4 Kontinenten. Diese Institution dient als Koordinations- und Kommunikationsforum für die Abstimmung und Vernetzung internationaler Aktivitäten und Ressourcen, die für das Gesamtziel von Bedeutung sind. Eine der wichtigsten Aufgaben besteht in der Erwirkung einer gut koordinierten, internationalen Forschungsförderung für das ambitionierte Unternehmen, basierend auf der Erkenntnis, dass nur eine internationale Förderung des Projektes die Realisierung der gesteckten Ziele erlauben wird.

Auf europäischer Ebene haben die Aktivitäten der letzten 2 – 3 Jahre eine effiziente Vernetzung der wissenschaftlichen Institutionen im Bereich der Getreidegenomforschung erbracht. Initiiert durch die „European Triticeae Genomics Initiative“ (ETGI, <http://www.etgi.org>) wurde eine COST Action FA0604 „Tritigen“ (<http://tritigen.ari.gov.cy>) zur Förderung der Vernetzung der europäischen Getreidegenomforschung ins Leben gerufen. Darüberhinaus stehen eine Reihe weiterführender Arbeiten bei Gerste und Weizen in einem Verbundprojekt des siebten Rahmenprogrammes der EU (EU FP7) zur Förderung an.

### Web Referenzen

- IBSC <http://barleygenome.org>
- ETGI <http://www.etgi.org>
- COST Action FA0604 „Tritigen“ <http://tritigen.ari.gov.cy>

### Literatur

1. Luo, M.-C., Thomas, C., You, F.M., Hsiao, J., Ouyang, S., Buell, C.R., Malandro, M., McGuire, P.E., Anderson, O.D. & Dvorak, J. (2003). High-throughput fingerprinting of bacterial artificial chromosomes using the snapshot labeling kit and sizing of restriction fragments by capillary electrophoresis. *Genomics* 82, 378.
2. Stein, N., Prasad, M., Scholz, U., Thiel, T., Zhang, H., Wolf, M., Kota, R., Varshney, R.K., Perovic, D. & Graner A (2007) A 1000 loci transcript map of the barley genome – new anchoring points for integrative grass genomics. *TAG* 114, 823-839.
3. Wicker, T., Schlagenhauf, E., Graner, A., Close, T.J., Keller, B., Stein, N. (2006) 454 sequencing put to the test using the complex genome of barley. *BMC Genomics* 7, 275.

### Kontakt

Dr. Nils Stein

Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK), Gatersleben

E-mail: [stein@ipk-gatersleben.de](mailto:stein@ipk-gatersleben.de)



Abb. 4: International Barley Genome Sequencing Consortium (IBSC, <http://barleygenome.org>). Das IBSC wurde im Sommer 2006 durch 8 Institutionen aus 6 Ländern ins Leben gerufen als Plattform für die effiziente Koordinierung internationaler Arbeiten zur physikalischen Kartierung und Sequenzierung des Gerstengenoms.

# Der „Split Gene Approach“ für Pflanzen: Mit geteilten Genen zum vollen Ertrag

## GABI-FUTURE-Brückenprojekt „Hybridweizen“: Die Etablierung eines neuartigen transgenen Systems zur Erzeugung von Hybridweizensaatgut

Mario Gils<sup>1\*</sup>, Katja Kempe<sup>1</sup>, Myroslava Rubtsova<sup>1</sup> und Ralf Schachschneider<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) Gatersleben, Corrensstr. 3 06466 Gatersleben

<sup>2</sup> Nordsaat Saatzucht GmbH, Saatzucht Langenstein, Hauptstr. 1, 38895 Böhnshausen

**„Wir können die Uhr nicht zurückdrehen. Mit der Agrartechnik, die 1950 üblich war und die ziemlich dem Bio-Landbau von heute entspricht, bräuchten wir 1,1 Milliarden Hektar Ackerfläche mehr, um die 2,2 Milliarden Tonnen Getreide zu erzeugen, die 70 Prozent der Welternährung sicherstellen“**

Norman Borlaug, Friedensnobelpreisträger

### Hybride Saatgutproduktion und der Heterosiseffekt

Angesichts der rapide anwachsenden Erdbevölkerung (UN-Prognose für das Jahr 2025: 8,5 Milliarden, 2050: 11 Milliarden; <http://esa.un.org/unpp/>) und der Beschränkung agrartechnisch nutzbarer Fläche sind Maßnahmen zur Steigerung der landwirtschaftlichen Produktivität in Zukunft von größter Bedeutung. Durch die Verwendung von Hybridzuchtverfahren ist man seit längerem in der Lage, eine Verbesserung der pflanzlichen Eigenschaften zu erzielen. Dabei werden zwei genetisch unterschiedliche Pflanzenlinien miteinander gekreuzt. In der Nachkommenschaft treten Merkmalsverbesserungen wie ein optimierter Wuchs, eine erhöhte Fruchtausbeute oder eine erhöhte Toleranz gegenüber Stressfaktoren (Trockenheit, Hitze etc.) auf. Dieser Effekt wird als **Heterosis** bezeichnet. Bei Mais, Raps, Sonnenblumen und Roggen konnten die Ernteträge mit Hilfe dieser Technologie deutlich erhöht werden.

### Technische Probleme der Hybridzucht

Im Falle von selbstbestäubenden („autogamen“) Pflanzen müssen bei der Hybridzucht zwei technische Hürden überwunden werden. Um eine gerichtete Kreuzung durch Fremdbestäubung zu gewährleisten, muss ein Kreuzungspartner (der „weibliche“) kastriert werden. Darüber hinaus muss ein geeigneter

„männlicher“ Kreuzungspartner mit exzellenten Bestäubereigenschaften zu Verfügung stehen. Beide Parameter finden sich in der Regel nicht in konventionellen Linien.

Lediglich im Falle von Mais, der die wichtigste Hybridzuchtart darstellt, kann eine Hybridkreuzung durch mechanische Entfernung der Antheren (männliche Fortpflanzungsorgane, enthalten Pollen) und anschließende Bestäubung durch einen Kreuzungspartner erfolgen. Bei allen anderen bedeutenden Kulturpflanzen tritt die Selbstbefruchtung bereits vor Öffnung der Blüten auf („Kleistogamie“). Dies

trifft auch für Weizen zu. Diese Spezies weist darüber hinaus auch noch ausgesprochen schlechte Bestäubereigenschaften (z.B. schlechten Pollenflug) auf.

### CMS, NMS und der Einsatz toxischer Chemikalien: Weizen und seine Tendenz zum „Single“

Bei Pflanzenarten, deren Blütenmorphologie eine mechanische Kastration verhindert, müssen zur Vermeidung von Selbstbefruchtung genetische oder chemische Sterilitätssysteme herangezogen werden.

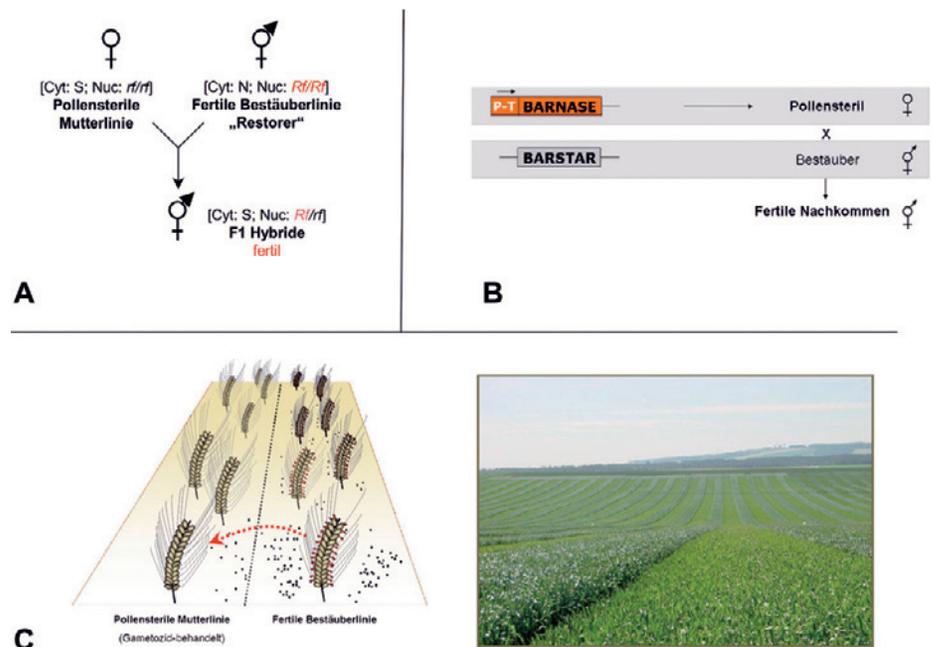


Abb. 1: Verschiedene Verfahren zur Hybridzucht: A: CMS-Hybridkreuzung. Der weibliche Kreuzungspartner besitzt ein sterilitätsinduzierendes Cytoplasma („Cyt: S“) sowie ein neutrales Kerngenom („Nuc: r/rf“). Kreuzungspartner: „Restorer“-Linie mit neutralem Cytoplasma; („Cyt: N“); Kern mit dominanten Restorer-Genen („Nuc: Rf/Rf“). Die Nachkommenschaft dieser Kreuzung ist aufgrund der kerncodierten und dominanten Rf-Funktion vollständig fertil. B: System zur Induktion von Pollensterilität durch Expression eines toxischen Gens (Barnase) unter Kontrolle eines Tapetum-spezifischen Promotors (P-T). Die Reversion der Sterilität erfolgt durch das Einkreuzen eines antagonistisch wirkenden Gens (Barstar). C: Streifenanbau in der Hybridweizenzucht nach Kastration eines Kreuzungspartners durch den Einsatz von Gametozid.

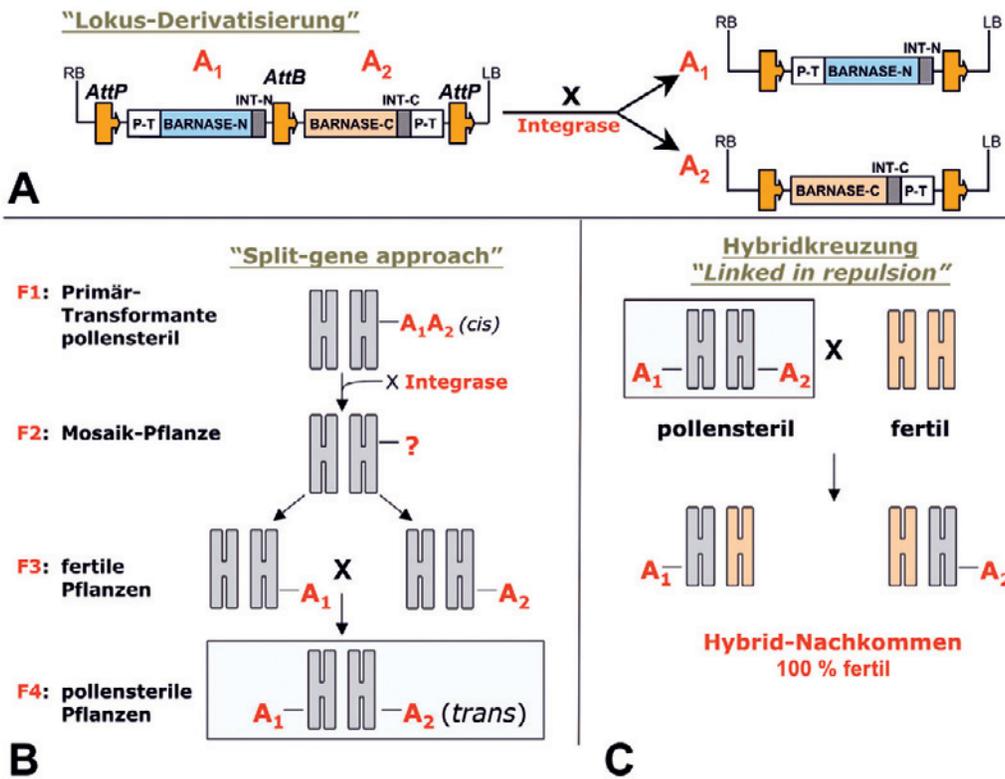


Abb. 2: Molekulare Komponenten des Systems und Versuchsablauf:  
**A:** Derivatisierung des Provektors: Die eingekreuzte Integrase schneidet die zwischen AttB und AttP liegende Sequenz aus dem Provektor heraus. Es verbleiben (nach dem Zufallsprinzip) entweder A<sub>1</sub> oder A<sub>2</sub>. Abkürzungen: P-T: Tapetum spezifischer Promotor; Int-N, Int-C: Inteine-N und -C (schraffiert), LB und RB: Linke und rechte Grenzen der T-DNA.  
**B:** Erzeugung der weiblichen, pollensterilen Linie für die Hybridkreuzung. Die Überführung der Loci von einer cis in eine trans-Konfiguration erfolgt lediglich durch Kreuzung und Selektion (die Identifizierung der Loci A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> in der F<sub>3</sub> erfolgt mittels molekularer Methoden).  
**C:** Hybridkreuzung: Durch die erzwungene Aufspaltung der Loci A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> ist die gesamte hybride Nachkommen-schaft fertil.

In den letzten Jahrzehnten (insbesondere zwischen 1965 und 1985) wurde umfangreiche Forschungsarbeit in die Entwicklung von cytoplasmatischen Sterilitätssystemen (**CMS**) investiert (Abb. 1 a). CMS Pflanzen sind aufgrund von Mutationen im Mitochondrien-Genom unfähig, funktionsfähigen Pollen zu produzieren. Die weibliche Fertilität ist hingegen nicht beeinträchtigt. CMS ist ein komplexes System, dessen Funktionalität vom optimalen Zusammenspiel mehrerer genetischer Faktoren abhängt. Diese müssen für jede Pflanzenart über langwierige klassische Züchtungsmethoden entwickelt werden. Ein wichtige Komponente des Systems sind „Restorer“- (Instandsetzungs-) Linien. Diese werden als männlicher Kreuzungspartner in der Hybridkreuzung eingesetzt. Ihre genetischen Faktoren gewährleisten, dass alle Nachkommen fertil sind. Dieser Prozess ist von größter Bedeutung, da ansonsten eine Befruchtung der hybriden Nachkommen unterbleibt und kein Ertrag entsteht. Obwohl in Mais, Reis und einigen anderen Arten erfolgreich CMS etabliert werden konnte, blieb dieser Technologie der Durchbruch bei Weizen versagt. Die Gründe dafür lagen in einer unvollständigen Sterilität und mangelnder Restorerleistung. Diese funktionale Instabilität führte zur Verunreinigung des hybriden Saatgutes mit Inzuchtsamen bzw. zu Ertragsausfällen. Zudem wiesen Pflanzen, die mittels

dieser Technologien produziert wurden, häufig eine erhöhte Krankheitsanfälligkeit oder eine Beeinträchtigung agronomischer Eigenschaften auf.

Abb. 1 b beschreibt ein Beispiel für kerncodierte Sterilität („nuclear male sterility“, **NMS**). In solchen Systemen wird ein Transgen in die Pflanze eingeschleust, das für ein toxisches Produkt (Barnase) kodiert. Durch den Einsatz eines antherenspezifischen Promotors wird gewährleistet, dass lediglich ein bestimmtes, zur Pollenentwicklung essentielles Gewebe (Tapetum) vergiftet und damit die Bildung funktionsfähigen Pollens verhindert wird. Die Fertilität der F<sub>1</sub> Hybride wird, ähnlich wie im Falle der CMS, über das Einkreuzen eines antagonistisch wirkenden Faktors (Barstar; Mariani *et al.*, 1990, 1992) erzielt. Obwohl dieses Konzept in seiner kommerziellen Version (SeedLink™) erfolgreich zur Erzeugung von Hybridraps eingesetzt wird, weist es als Multikomponenten-System ähnliche Nachteile wie die CMS-Methode auf (zusammengefasst in Gleba *et al.*, 2004).

Die einzige Methode, die z. Zt. zur industriellen Produktion von hybridem Weizensaatgut verwendet wird, beruht auf der chemischen Kastration der weiblichen Kreuzungspartner mit Hilfe eines toxischen Reagenzes (**Gameto- zid**). Der dadurch erzeugte pollensterile Kreuzungspartner wird im Streifenanbau neben unbehandelten Bestäuberpflanzen angebaut

(Abb. 1 c). Derart produzierter Hybridweizen hat hervorragende Anbaueigenschaften wie eine deutlich erhöhte Trockenresistenz. Die Methode birgt allerdings erhebliche Probleme: So ist das toxische Kastrationsreagenz ausschließlich in Frankreich zugelassen. Zudem ist die erfolgreiche Anwendung von optimalen Witterungsverhältnissen sowie einem exakten „Timing“ abhängig.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass dem erhöhten Bedarf an hybridem Weizensaatgut mit keiner der aktuell auf dem Markt vorhandenen Technologien effizient zu begegnen ist. Weizen bleibt nach wie vor ein hartnäckig selbstbestäubender „Single“.

### Der „Split Gene Approach“: Das Prinzip der konditionalen Sterilität

Im Mittelpunkt unseres Projektes steht die Etablierung eines neuartigen Systems zur Erzeugung von Hybridweizensaatgut. Ziel ist es, die chemische Kastration von Weizen durch einen gentechnologischen Ansatz zu ersetzen.

Es handelt sich bei diesem Projekt um ein GABI gefördertes Forschungsvorhaben, das in enger Zusammenarbeit mit dem Industriepartner NORDSAAT GmbH (Böhnshausen) durchgeführt wird.

Der „split gene approach“ basiert auf einer Spaltung („Split“) des Transgens, das

die Pollensterilität hervorruft (Barnase). Die verwendeten Barnase Genfragmente werden als Loci (genetische Orte) A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> bezeichnet. Sie werden gemeinsam auf einer T-DNA („Prolokus“, s. Abb. 2 a) in eine Pflanze transformiert und als Vorläuferprodukte unabhängig voneinander im Tapetum synthetisiert. Ihre funktionale Ergänzung erfolgt über sogenannte Inteinsequenzen (zusammengefasst in Saleh und Perler, 2006), die an die Barnasefragmente kloniert werden und diese miteinander verknüpfen („Trans-splicing“-Reaktion, s. Abb. 3). Da als Resultat das vollständige und funktionale Enzym Barnase entsteht, ist eine Pflanze, die einen Provektor trägt, pollensteril (F<sub>1</sub>, s. Abb. 2 b).

Der erste Schritt zur Systemetablierung besteht im Einkreuzen einer viralen Rekombinase (s. Abb. 2 a, b). Durch die Aktivität dieses Enzyms werden Deletionen (Beseitigungen von Sequenzen) am Prolokus erzeugt. Als Resultat entstehen in den F<sub>2</sub>-Pflanzen ab einem nicht vorhersehbaren Punkt der Entwicklung in einem sterilen Hintergrund fertile Sektoren. Alle Nachkommen dieser „Mosaikpflanzen“ tragen lediglich die Barnase Fragmente A<sub>1</sub> oder A<sub>2</sub> (s. Abb. 2 b) und sind somit vollständig fertil.

Durch das Kreuzen dieser F<sub>3</sub>-Linien erhält man u. a. Nachkommen, in denen beide Barnase Fragmente A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> vereint sind. Deren Wechselwirkung führt, wie in der F<sub>1</sub>, zur Pollensterilität. Der entscheidende Unterschied ist, dass sich die Loci in den F<sub>4</sub>-Pflanzen auf verschiedenen (homologen) Chromosomen befinden. Die Loci A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> gehen aus einer T-DNA-Integration („Prolokus“) durch Verlust des jeweils anderen Locus hervor. Aus diesem Grund befinden sie sich zwangsläufig am gleichen Ort des Genoms und werden als „Isoloci“ bezeichnet.

### „Linked in repulsion“: Die Aufspaltung der Barnase Fragmente in der Hybridkreuzung führt zu vollständig fertilen Nachkommen

Die Loci A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> werden nach Kreuzung einer pollensterilen Heterozygoten mit einem Hybridisierungspartner durch Segregation (Aufspaltung) in der hybriden Nachkommenschaft zwangsläufig getrennt (s. Abb. 2 c). Jedes Individuum der hybriden Nachkommenschaft erhält somit nur eines der beiden Barnase Genfragmente (A<sub>1</sub> oder A<sub>2</sub>), ist somit vollständig fertil und liefert Ernteertrag. Dieses Prinzip der erzwungenen Aufspaltung wird auch als „lin-

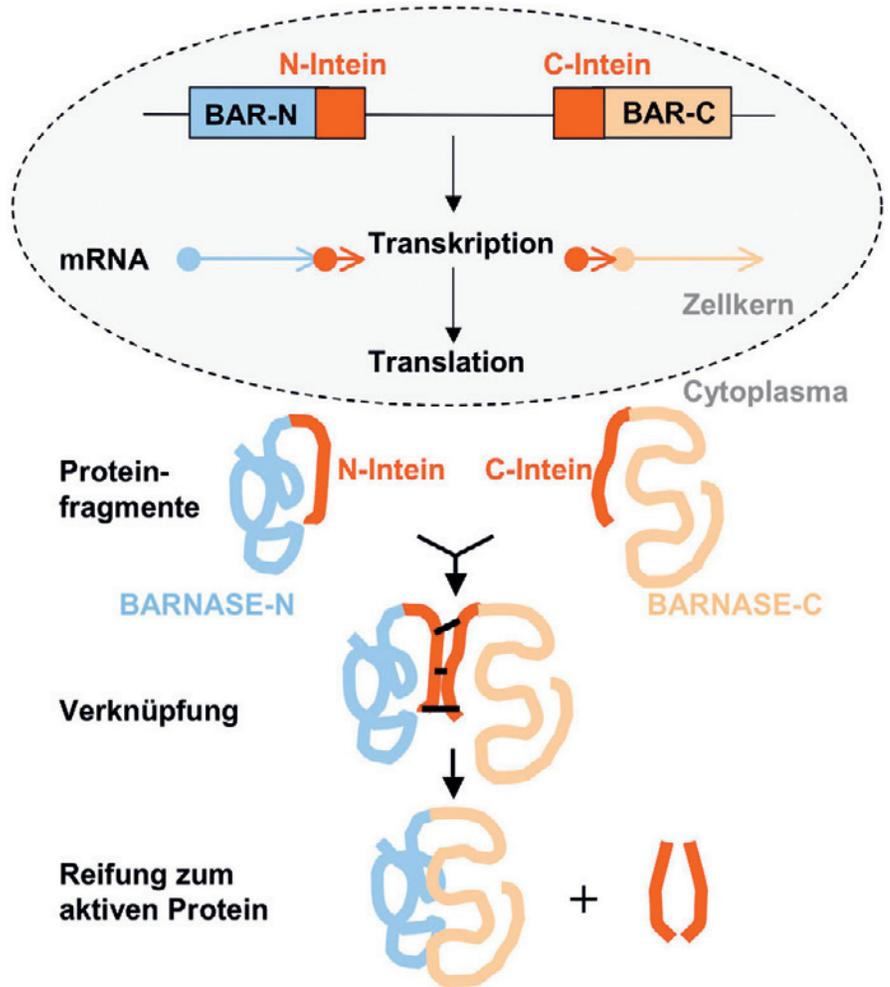


Abb. 3: Intein vermitteltes „trans-splicing“ von Proteinfragmenten

kage in repulsion“ bezeichnet. Man beachte, dass dieser „Switch“ der Genaktivität systeminhärent ist, d. h. es werden keine Restorerene oder antagonistischen Faktoren zur Wiederherstellung der Fertilität benötigt.

### Zusammenfassung:

Ein potentieller und sinnvoller Einsatz eines GMO in der Landwirtschaft

1. Im Gegensatz zu bisherigen Sterilitätssystemen muss nur ein Hybridkreuzungspartner manipuliert werden.
2. Zur Reversion der Sterilität in der hybriden Nachkommenschaft werden keine Fertilitäts- oder Restorerene benötigt.
3. Die Isoloci können in Laborlinien produziert und anschließend durch markergestütztes Einkreuzen in Elite-Züchtungslinien eingeführt werden.
4. Durch den „split-gene-approach“ ist die unerwünschte Verbreitung von funktionsfähigen Transgenen *per se* ausgeschlossen.

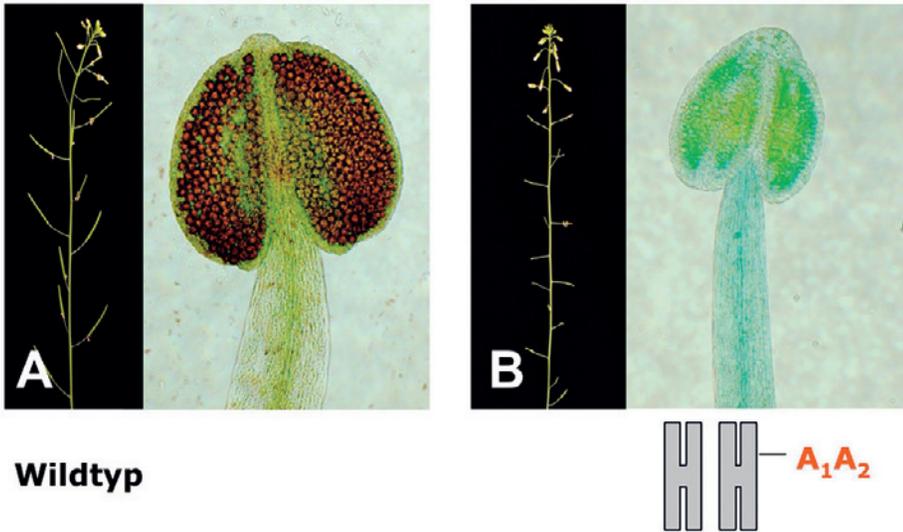
5. Die Technologie ist mit hoher Wahrscheinlichkeit in allen wichtigen Kulturpflanzen durchführbar.

### Systemerprobung an Modellspezies

Begleitend zu den Forschungsarbeiten an Weizen wird die Funktionalität der molekularen Komponenten des Systems an verschiedenen Modellspezies getestet. So konnte durch die Transformation der Provektoren Pollensterilität in *Arabidopsis thaliana*, Tabak, Reis, Hirse und Mais induziert werden. Im Falle von *Arabidopsis* gelang es, hybride Pflanzen zu erzeugen (Abb. 4: Mikroskopische Analyse einer pollensterilen *Arabidopsis* Pflanze).

### Ziele und Ausblick

Unsere Forschungsaktivitäten konzentrieren sich zunächst darauf, im Labormaßstab einen „Proof of concept“ für das beschriebene Verfahren in Weizenpflanzen zu erbringen.



### Wildtyp

Abb. 4: Pollensterilität bei *Arabidopsis thaliana* infolge der Prolokus-Transformation A: Wildtyp-Pflanze. Mit Hilfe einer histochemischen Methode werden die vitalen Pollen rot angefärbt. Diese Strukturen fehlen in der pollensterilen Transformanten (B). Man beachte zudem die für männliche Sterilität typischen degenerierten Schoten.

Parallel dazu werden vom Industriepartner NORDSAAT GmbH neue Genpools für die effiziente Züchtung von verbesserten männlichen Kreuzungspartnern etabliert. Die Verknüpfung der Aktivitäten beider Kooperationspartner besteht in der Einkreuzung der Isoloci in Winterweizen-Elitelinien und der anschließenden Hybridsaatgutproduktion.

Unsere innovative und bedienerfreundliche Methode bietet die Möglichkeit, Hybridweizen zu einer dominierenden Position innerhalb der Saatzucht zu verhelfen. Bei einer Ausschöpfung des vorhandenen Marktpotentials könnte Hybridweizen einen wesentlichen Beitrag zu einer leistungsfähigen und umweltverträglichen Getreideproduktion leisten.

### Originalpublikation

Gils, M., Marillonnet, S., Werner, S., Grützner, R., Giritch, A., Engler, C., Schachschneider, R., Klimyuk, V. and Gleba, Y. A novel hybrid seed system for plants. *Plant Biotechnology Journal* (in print)

### Referenzen

- <http://esa.un.org/unpp> (United Nations world population prospects: The 2006 Revision Population Database)
- Gleba, Y., Marillonnet, S. and Klimyuk, V. (2004) Design of safe and biologically contained transgenic plants: tools and technologies for controlled transgene flow and expression. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 21, 325-367.
- Mariani, C., De Beuckeleer, M., Truettner, J., Leemans, J. and Goldberg, R.B. (1990) Induction of male sterility in plants by a chimaeric ribonuclease gene. *Nature*, 347, 737-741.
- Mariani, C., Gossele, V., De Beuckeleer, M., De Block, R. B., Goldberg, W., De Greef and Leemans, J. (1992) A chimaeric ribonuclease-inhibitor gene restores fertility to male sterile plants. *Nature*, 357, 384 – 387.
- Saleh, L. and Perler, F.B. (2006) Protein splicing in cis and in trans. *Chem Rec*, 6, 183-193.

### Kontakt

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

## Erfolg im Kampf gegen Paprika-Pusteln

Ulla Bonas und Thomas Lahaye

Wie funktioniert ein für Tomaten- und Paprika-Pflanzen spezifischer Krankheitserreger und welchen Mechanismus nutzen Pflanzen, um diesen Krankheitserreger zu beseitigen? Dies sind Fragen, mit denen wir uns seit geraumer Zeit beschäftigen. Ziel unserer Forschung ist es, grundlegende biologische Erkenntnisse darüber zu gewinnen, wie ein bakterieller Erreger, der in Paprika- und Tomaten-Kulturen grosse Schäden anrichtet, mit der Pflanze in Wechselwirkung tritt. Dass solche Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung praxisrelevante Fragen berühren, zeigen unsere Kontakte zu Firmen, die unsere Forschung mit Interesse verfolgen und die neuen Erkenntnisse nutzen wollen. Voraussetzung für eine nachhaltige Optimierung des Pflanzenanbaus in der Landwirtschaft ist

ein detailliertes Verständnis der komplexen Wechselwirkungen und Mechanismen.

Die entscheidende Rolle in unseren beiden im Wissenschaftsmagazin Science veröffentlichten Artikel spielt ein Protein namens AvrBs3. Das Gen, das für dieses Protein kodiert, wurde bereits vor rund 20 Jahren in der Postdoc-Zeit von Ulla Bonas isoliert. Ein langer Atem und eine nachhaltige Forschungsförderung sind also wichtig in der Forschung. In den letzten Jahren haben wir Stück für Stück herausbekommen, wie das AvrBs3 Protein funktioniert.

### Gram-negative Bakterien, die Pflanzen befallen,

injizieren über eine nadelartige Struktur einen Protein-Cocktail in Pflanzenzellen hinein.

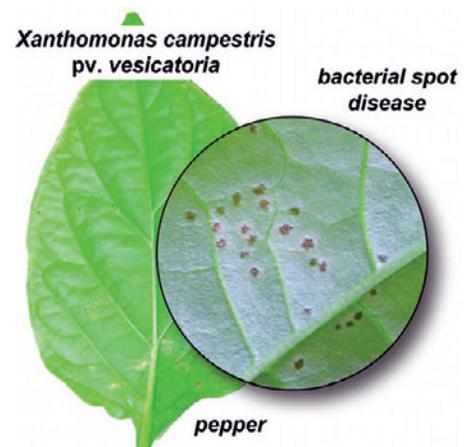


Abb.: Die typischen Krankheitssymptome auf Blättern der mit *Xanthomonas* infizierten Paprika-Pflanze. (Grafik: Martin-Luther-Universität, S. Schornack)

Der wenig bekömmliche Cocktail bewirkt, dass die befallenen Pflanzen schneller altern und weniger Früchte tragen. AvrBs3 ist ein Protein dieses Cocktails und führt zu charakteristischen Pusteln auf den Blättern der anfälligen Paprika-Pflanze. Der von uns bearbeitete spezielle bakterielle Krankheitserreger ist in hiesigen Klimazonen nicht von Bedeutung, da er nicht frostresistent ist. Aber in Regionen mit warmem und feuchtem Klima, zum Beispiel Florida und Israel, führt der Krankheitserreger zu immensen Verlusten in Paprika- und Tomatenkulturen.

### Wie wirkt das AvrBs3-Protein?

Das AvrBs3 Protein wandert in den Kern der Pflanzenzelle und weist als bakterielles Protein Eigenschaften wie ein Protein aus einem höheren Organismus auf. Aufgrund seiner Struktur ist AvrBs3 in der Lage, die Genregulation des pflanzlichen Wirtes zu verändern. Es wirkt dabei im Zellkern, der Schaltzentrale der Pflanzenzelle, und nutzt die Transkriptionsmaschinerie der Wirtspflanze zum eigenen Vorteil aus. Die Umprogrammierung bedingt, dass plötzlich Proteine in hoher Zahl produziert werden, die normalerweise nur auf niedrigem Niveau hergestellt werden.

Die meisten bakteriellen Proteine, die ihren Wirt manipulieren, greifen auf der Protein-Ebene an. Das AvrBs3 Protein dreht jedoch an Schaltern (Promotoren), die im Kern zu finden sind, also auf der Ebene der DNA, des Erbguts.

Pflanzen, die gegen den Erreger resistent sind, nutzen genau denselben Mechanismus. Nur schaltet hier das bakterielle AvrBs3 Protein ein Gen ein, das für einen lokalen Zelltod sorgt. Die Zellen, die mit dem Erreger infiziert sind, opfern sich sozusagen selbst. Dadurch wird die Vermehrung des bakteriellen Erregers gestoppt. Bei den bisher bekannten Resistenzmechanismen der Pflanze ermöglichen pflanzliche Proteine die Erkennung des Krankheitserregers. In dem von uns beschriebenen Fall erfolgt die Erkennung des Krankheitserregers über die DNA. Das Protein, das den Zelltod induziert, ist zunächst nicht vorhanden, sondern wird spezifisch durch AvrBs3-Aktivierung des Gens produziert. Außerdem weist das Resistenzprotein eine völlig neue Struktur auf. Der Wirkmechanismus von AvrBs3 und des Resistenzgens ist das bahnbrechend Neue an unseren Ergebnissen. Hiervon können auch Wissenschaftler, die bakterielle Erkrankungen anderer Nutzpflan-

zen, wie z. B. Reis, erforschen profitieren, da der von uns aufgeklärte molekulare Mechanismus vermutlich auf breiter Ebene gültig ist.

### Kontakt

Prof. Dr. Ulla Bonas

E-Mail: ulla.bonas@genetik.uni-halle.de

Dr. Thomas Lahaye

E-Mail: thomas.lahaye@genetik.uni-halle.de

### Originalveröffentlichungen

- *Science* 26 October 2007 318: 648-651: "A Bacterial Effector Acts as a Plant Transcription Factor and Induces a Cell Size Regulator"; Sabine Kay, Simone Hahn, Eric Marois, Gerd Hause, and Ulla Bonas [DOI: 10.1126/science.1144956]
- *Science* 26 October 2007 318: 645-648 "Plant Pathogen Recognition Mediated by Promoter Activation of the Pepper Bs3 Resistance Gene"; Patrick Römer, Simone Hahn, Tina Jordan, Tina Strauß, Ulla Bonas, and Thomas Lahaye; [DOI: 10.1126/science.1144958]

## Genveränderung setzt Pflanzenschutzmittel außer Kraft –

### Ursachen für rasche Resistenzentwicklung des Apfelwicklers gegen Viruspräparate aufgedeckt

S. Asser-Kaiser, E. Fritsch, K. Undorf-Spahn, J. Kienzle, K. E. Eberle, N. A. Gund, A. Reineke, C. P. W. Zebitz, D. G. Heckel, J. Huber, J. A. Jehle

**Viruspräparate werden schon seit Jahren als umweltfreundliche und ökologisch unbedenkliche biologische Pflanzenschutzmittel eingesetzt. Doch wie so oft, ist es den Schädlingen inzwischen gelungen nachzurüsten: Eine Genveränderung macht den Apfelwickler 100.000-fach unempfindlicher gegenüber einem im Ökolanbau bewährten Viruspräparat. Jetzt konnte herausgefunden werden, wie diese Virusresistenz bei den Insekten vererbt und weitergegeben wird. Eine Reaktion die ungewöhnlich rasch erfolgt.**

Baculoviren sind natürlich vorkommende Krankheitserreger von Insekten. Mit ihnen lassen sich einzelne Schadinsektenarten gezielt bekämpfen, ohne dass andere nützliche Insekten oder

Lebewesen Schaden nehmen. Im Apfelanbau bekämpfen Obstbauern mit dem Apfelwicklergranulosevirus (Abb. 1) die gefräßigen Larven des Apfelwicklers (Abb. 2). Doch inzwischen reagieren diese in einigen ökologischen Obstanlagen zunehmend unempfindlicher auf die biologischen Präparate. In insgesamt 13 Apfelanlagen in Südwestdeutschland sind virusresistente Apfelwickler nachgewiesen worden. Es handelt sich um die weltweit erste Feldresistenz gegenüber einem Baculoviruspräparat.

Nun konnte herausgefunden werden, wie diese Virusresistenz bei den Insekten vererbt wird. Das Resistenz-auslösende Gen befindet sich auf den Geschlechtschromosomen der Insekten – das ist ein entscheidender Faktor für die rasche Entstehung resistenter Apfelwickler. Während beim Menschen die Geschlechtsbe-



Abb. 1: Bisher sehr wirksam beim Pflanzenschutz: Granuloseviren (Bild: BBA, Darmstadt)

stimmung über die Chromosomen X und Y erfolgt – die Frauen besitzen zwei X-Chromosomen, die Männer ein X- und ein Y-Chromosom – ist es bei Apfelwicklern, deren geschlechtsbestimmende Chromosomen Z und W



Abb. 2: Gefürchteter Schädling im Obstanbau: die Larve des Apfelwicklers (Bild: DLR Rheinland)

heißen, genau umgekehrt: Hier haben die Insekten-Weibchen den geschlechtsbestimmenden ZW-Typ und die Männchen ZZ.

#### Wie eine einzige Genveränderung

auf dem Z-Chromosom der Apfelwickler-Weibchen genügt, um sie fast 100.000-fach weniger anfällig für die Infektion durch das Vi-

rus zu machen. Solche hochresistenten Weibchen geben bei der Paarung mit nichtresistenten Männchen das auf ihrem Z-Chromosom sitzende Resistenzgen an ihre männlichen Nachkommen weiter. In der ersten Folgegeneration gibt es nur Männchen, die auf einem ihrer beiden Z-Chromosomen die Resistenz tragen. Unsere Versuche haben nun gezeigt, dass solche Männchen bei einer niedrigen Virusdosis noch in der Lage sind, sich zu verpuppen. Sie überleben also den Einsatz des biologischen Pflanzenschutzmittels und geben ihr Resistenzgen an die nächste Generation weiter. In späteren Generationen entwickeln sich dann aber Männchen, die auf beiden Z-Chromosomen die Resistenz tragen und dadurch ebenso hohe Virusdosen überleben können wie die resistenten Weibchen. Dieser Vererbungsweg ist die denkbar effizienteste Form für die Insekten, um eine Resistenz möglichst schnell zu verbreiten. Wenn der Apfelbauer in solchen Anlagen einen zunehmenden Apfelwicklerbefall feststellt und die Virusmenge erhöht, bewirkt er fatalerweise das Gegenteil: Die Resistenzentwicklung wird beschleunigt und das Gen kann sich rasch in der Insektenpopulation verbreiten. Dank ande-

rer Forschungsprojekte kann aber aufgetatmet werden, denn parallel zur Aufklärung des Vererbungsmechanismus werden seit 2006 neue Virus-Isolate getestet, die die festgestellte Resistenz weitgehend brechen. In diesem Jahr wurden bereits vielversprechende Feldversuche in Deutschland, Italien, Frankreich und in der Schweiz durchgeführt. Um die Wirksamkeit dieser Viruspräparate möglichst lange zu erhalten, wird es wichtig sein, Strategien zum Resistenzmanagement zu entwickeln, wie man sie auch von chemischen Pflanzenschutzmitteln kennt.

#### Originalveröffentlichung

· S. Asser-Kaiser, E. Fritsch, K. Undorf-Spahn, J. Kienzle, K. E. Eberle, N. A. Gund, A. Reineke, C. P. W. Zebitz, D. G. Heckel, J. Huber, J. A. Jehle  
· Rapid emergence of baculovirus resistance in codling moth due to dominant, sex-linked inheritance; *Science*, 28. September 2007

#### Kontakt

Prof. Dr. David Heckel  
Max-Planck-Institut für chemische Ökologie, Jena  
E-Mail: heckel@ice.mpg.de

## E. coli Nissle 1917: Vom Kriegsveteran weiterentwickelt zum aktiven Kämpfer gegen Tumoren?

Jochen Stritzker und Aladar A. Szalay

Im Jahre 1917 erhielt der deutsche Arzt und Wissenschaftler Dr. Alfred Nissle ein Patent zum Einsatz des nach ihm benannten Stamms *Escherichia coli* Nissle 1917, den er zuvor aus dem Stuhl eines Soldaten isolierte. Während des Balkankrieges erkrankte dieser Soldat im Gegensatz zu seinen Kameraden nämlich nicht an Durchfall, was A. Nissle auf die von ihm isolierten Bakterien zurückführte. Seither werden diese probiotischen, also gesundheitsfördernden, Bakterien in Deutschland unter dem Namen ‚Mutaflor‘ zur unterstützenden Behandlung von chronischen Darmerkrankungen (z.B. Durchfall, Verstopfung, und *Colitis ulcerosa* in der Remissionsphase) verkauft und eingesetzt. Zudem steigern die Bakterien bei Neugeborenen die körpereigenen Abwehrkräfte und beugen einer Ansiedlung schädlicher Keime im Darm vor.

Seit Mitte der 90er Jahre hat *E. coli* Nissle

1917 auch wieder mehr Beachtung in der Grundlagenforschung bekommen. So wurden beispielsweise verschiedene Oberflächenmoleküle und die Mechanismen der Eisenaufnahme der Bakterien genauer charakterisiert, und der probiotische Charakter der Bakterien konnte in verschiedenen Zellkultur- und Tiermodellen genauer untersucht werden. Zudem wurden bereits erste Erkenntnisse aus der Genomsequenzierung veröffentlicht und mit Genomsequenzen anderer *E. coli* Stämme verglichen (Sun et al, 2005).

Bereits 1891, also einige Zeit bevor Alfred Nissle seinen Bakterienstamm isolierte, wurden von Dr. William Coley Tumorpatienten mit zunächst lebenden, später hitzegetöteten Bakterien behandelt und so teilweise beachtliche Therapie-Erfolge erzielt. Allerdings hat sich die von Coley beschriebene Behandlungsmethode

auch aufgrund der Erfolge von Chemo- und Radiotherapie nicht durchsetzen können. Dennoch sind später immer wieder Versuche durchgeführt worden, um mit Hilfe von Mikroorganismen Krebspatienten zu heilen, wobei der Hauptfokus in den letzten 10 Jahren sicherlich auf so genannten onkolytischen Viren lag. Doch auch Bakterien, und hier vor allem attenuierte *Salmonella typhimurium*-Stämme, haben wieder an Bedeutung gewonnen. So konnte gezeigt werden, dass sie sich nach intravenöser Injektion spezifisch in Tumoren ansiedeln und vermehren, wohingegen die Zahl lebender Bakterien in anderen Organen wie Milz und Leber um einen Faktor von mindestens 1.000 niedriger lag. Darüber hinaus konnten sie im Mausmodell bereits teilweise erfolgreich als Tumorthérapeutikum eingesetzt werden.



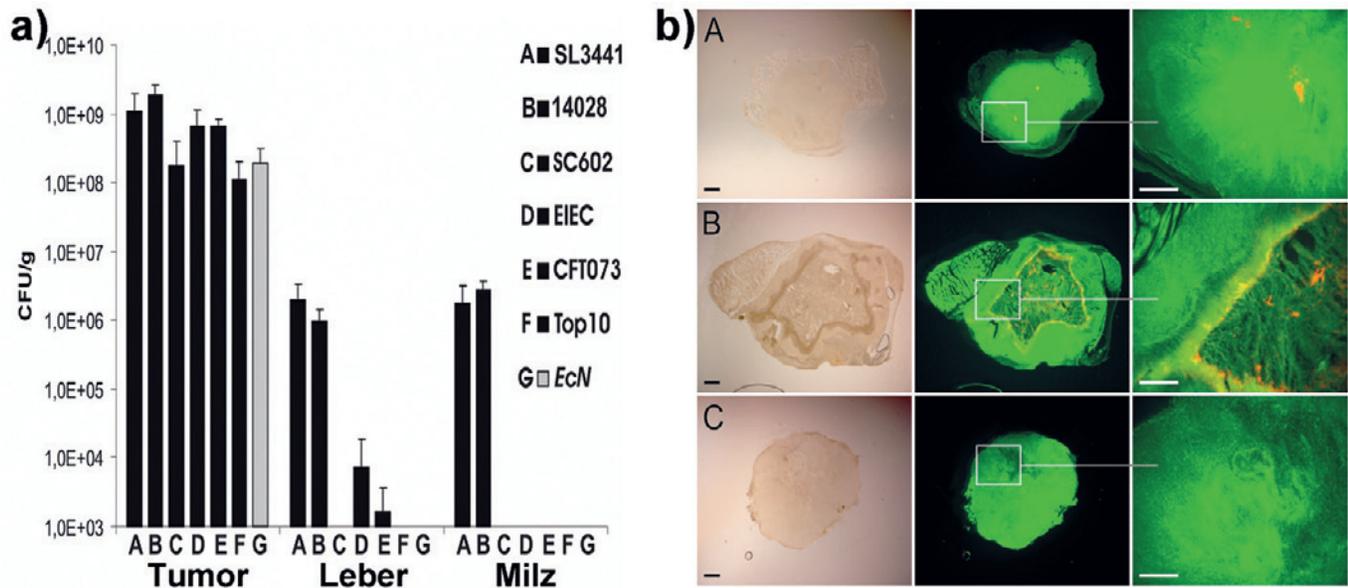


Abb. 1 (nach Stritzker et al, 2007): a) Anzahl der Kolonie bildenden Einheiten (CFU) pro Gramm Tumor-, Leber- und Milzgewebe für die angegebenen Bakterien-Stämme A-G. Tumoren können sowohl von krankheitserregenden (*S. typhimurium* SL1344, *S. typhimurium* 14028, *S. flexneri* SC602, enteroinvasiver *E. coli*-Stamm – EIEC, uropathogener *E. coli*-Stamm – CFT073), wie auch von nicht-pathogenen *E. coli*-Stämmen (*E. coli* Nissle 1917 – EcN und Top10) besiedelt werden. Letztere können in Leber und Milz bereits nach 2 Tagen nicht mehr nachgewiesen werden. b) Verteilungsmuster der Bakterien im Tumorgewebe. In der linken Spalte sieht man Durchlichtaufnahmen von Tumorschnitten einen Tag (A), und 3 Tage (B) nach Injektion von *E. coli* Nissle 1917. Mittlere Spalte: Die Bakterien wurden rot, das Aktinskelett der Tumorzellen grün dargestellt. Aufgrund der Überlagerung beider Aufnahmen erscheinen die Bakterien in der abgebildeten Fluoreszenzaufnahme gelb. Auffällig ist die Bildung einer zentralen nekrotischen Region (deutlich sichtbar als dunklerer Bereich in der mittleren Aufnahme). Diese nekrotische Region lässt sich bei Kontrolltumoren gleichen Alters ohne Bakterien (C) nicht erkennen. Die in der mittleren Spalte umrandeten Bereiche sind in der rechten Spalte in einer höheren Vergrößerung nochmals abgebildet.

### Welche Bakterien eignen sich zur bakteriellen Tumorthherapie?

Zur Untersuchung der Mechanismen, die für eine erfolgreiche und gezielte Kolonisierung von Tumoren durch Salmonellen verantwortlich sind, wurden zunächst Bakterien mit ähnlichen Eigenschaften verwendet (Abb. 1a). Bei enteroinvasiven *E. coli* (EIEC) und *Shigella flexneri* handelt es sich wie auch bei den Salmonellen um fakultativ pathogene Bakterien, die sich intrazellulär vermehren können. Im Gegensatz zu den Salmonellen vermehren sich diese jedoch nicht in einem intrazellulären Kompartiment, dem Phagosom, sondern im Zytosol der Wirtszelle. Im Bezug auf die Tumorkolonisierung hat dieser Unterschied aber keine negativen Auswirkungen, im Gegenteil: Sowohl der EIEC- wie auch der verwendete *S. flexneri*-Stamm können sich sehr gut im Tumor vermehren und zeigen darüber hinaus sogar wesentlich weniger „Hintergrundbesiedlung“ in Leber und Milz. Ähnliches gilt auch für den uropathogenen *E. coli* Stamm CFT073 (UPEC), der sich jedoch im Unterschied zu den bisher diskutierten Stämmen überhaupt nicht intrazellulär repliziert. Noch erstaunlicher sind die Ergebnisse, die mit den nicht-pathogenen Stämmen *E. coli* Top10 (ein typischer Laborstamm) und dem bereits erwähnten *E. coli* Nis-

1917 erzielt wurden. Beide Stämme sezernieren weder Toxine, noch verfügen sie über Virulenzfaktoren und sind trotzdem in der Lage, sich im Tumor anzusiedeln und dort zu vermehren. In Leber und Milz hingegen konnten bei geeigneter Dosis bereits nach 24 Stunden keine Bakterien mehr isoliert werden. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass eine erfolgreiche Tumorbeseidung unabhängig ist von den bekannten Virulenzeigenschaften der Bakterien oder ihrer Fähigkeit sich intrazellulär zu vermehren. Daher ist es auch nicht notwendig, auf potentielle Krankheitserreger wie *S. typhimurium* zurückzugreifen, weshalb weitere Untersuchungen mit dem probiotischen Stamm *E. coli* Nissle 1917 durchgeführt wurden. Von besonderem Interesse war dabei die Analyse derjenigen Faktoren, die einen Einfluss auf die Tumorkolonisierung der Bakterien haben.

### *E. coli* Nissle 1917 im Tumor

Unter anderem konnte man so die minimal notwendige Anzahl von etwa 20.000 Bakterien bestimmen, die für eine erfolgreiche Tumorbeseidung nötig sind. Von den injizierten Bakterien sind jedoch weniger als 0.1% in der Lage, sich im Tumorgewebe festzusetzen und zu vermehren. Aus dieser geringen Zahl entstehen dann

innerhalb von nur 1-2 Tagen etwa eine Milliarde lebensfähiger Keime pro Gramm Tumorgewebe. An dieser Konzentration ändert sich über die nächsten 3 Wochen kaum etwas, wobei es dabei keinen großen Unterschied macht, ob die tumortragenden Mäuse ein voll funktionsfähiges oder ein gehemmtes Immunsystem besitzen. Dies ist wahrscheinlich auf die im Tumor stark reprimierte Immunantwort zurückzuführen, die es auch so schwierig macht, erfolgreich mit einer Immuntherapie gegen Tumoren vorzugehen.

Interessant ist auch das Verteilungsmuster, das die Bakterien innerhalb des Tumors einnehmen (Abb. 1b). Zunächst reichern sich die Bakterien am ersten Tag nach der Injektion in kleinen, möglicherweise nekrotischen Zonen des Tumors an. Im Laufe der nächsten 2 Tage wird in den Zentren des kolonisierten Tumors eine große, nekrotische Region von absterbenden (Tumor-)Zellen ausgebildet, an deren Übergang zum lebenden Gewebe *E. coli* Nissle 1917 konzentriert vorliegt. In Kontrolltumoren, in denen keine Bakterien vorliegen, entsteht keine derartige nekrotische Region, so dass davon auszugehen ist, dass diese von den Bakterien verursacht wird. Möglicherweise handelt es sich einfach um eine Konkurrenz der Bakterien mit den Tumorzellen um vorhandenen Sauerstoff. Aufgrund der

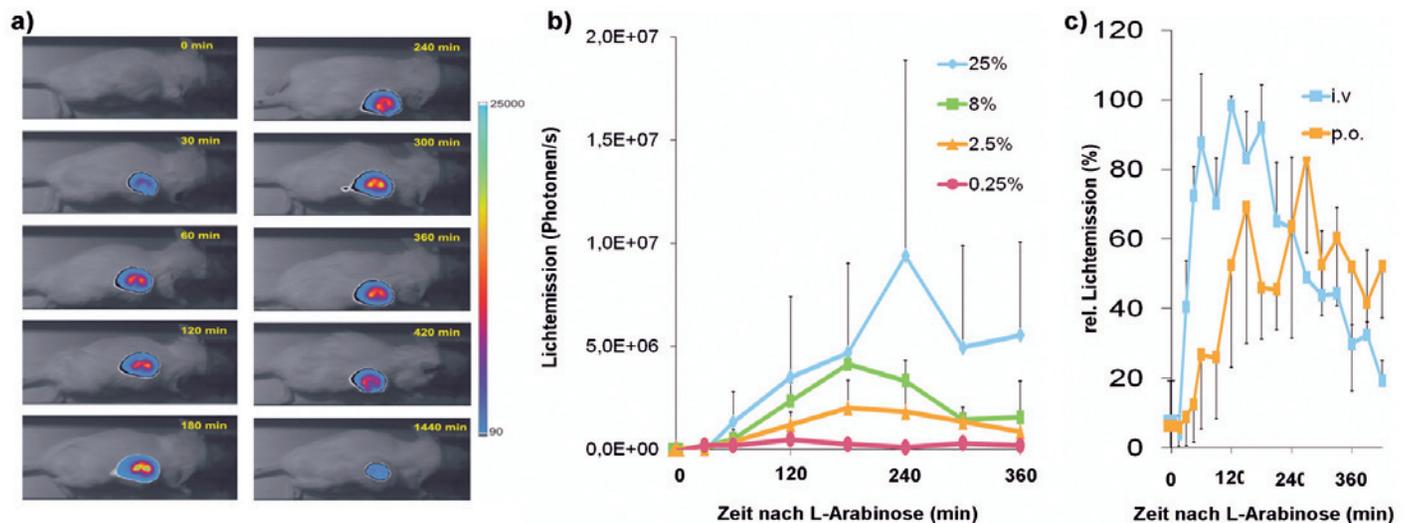


Abb. 2 (nach Stritzker et al, 2007): a) Mit *E. coli* Nissle 1917 besiedelte Tumoren senden nach der Gabe von L-Arabinose Licht aus, welches mit einer sensitiven CCD-Kamera detektiert und quantifiziert werden kann. Die so erhaltenen Bilder lassen sich dann mit „normalen“ Fotografien der gleichen Maus überlagern, um den Ort der Lichtemission genau festlegen zu können. Die angegebenen Zeitpunkte beziehen sich auf die verstrichene Zeit nach L-Arabinose Zugabe. b) L-Arabinose-induzierte Lichtemission. Unterschiedliche Konzentrationen von L-Arabinose bewirken unterschiedlich starke Genexpressionsraten – dies lässt sich anhand der Menge des ausgesendeten Lichts verdeutlichen. c) Unabhängig von der Verabreichungsart der L-Arabinose (i.v. – intravenös, oder p.o. – über den Verdauungstrakt) kann man die bakteriellen Gene anschalten. Die orale Gabe des Zuckers führt jedoch zu einer leichten Verzögerung im Vergleich zur intravenösen Injektion.

hohen Stoffwechselaktivität der Bakterien kommt es dann zu einem Abfall des Sauerstoffpartialdrucks, den die tierischen Zellen – im Gegensatz zu *E. coli* Nissle 1917 – nicht überleben können. Da sich die nekrotische Region nach 3 Tagen jedoch nicht weiter ausweitet, entsteht im Lauf der Zeit wahrscheinlich ein Gleichgewicht zwischen der Zufuhr von Sauerstoff (und anderen Metaboliten) durch die vorhandenen Blutgefäße und dem Verbrauch durch die Bakterien. Überraschenderweise hat die Ausbildung der nekrotischen Region jedoch keinen Einfluss auf das Tumorstadium und es konnte in dem verwendeten Tumormodell auch kein therapeutischer Effekt durch *E. coli* Nissle 1917 beobachtet werden. Dies mag daran liegen, dass das verwendete Tumormodell äußerst aggressiv ist. In zukünftigen Studien wird es daher interessant sein zu beobachten, ob beispielsweise mit *S. typhimurium* Behandlungserfolge erzielt werden können (so wie es in anderen Tumormodellen der Fall war). Wenn dies der Fall sein sollte, wird der Vergleich der Genomsequenzen möglicherweise weitere Aufschlüsse darüber geben, welche Gene für therapeutische Erfolge wichtig sind.

### Kontrollierte Steuerung der Genexpression durch Zucker

Alternativ kann man auch darüber nachdenken, therapeutisch wirksame Gene in *E. coli* Nissle 1917 einzubringen. Deren Funktion könnte dann so zur Tumorbekämpfung ausgenutzt wer-

den. Da eine zu hohe Expression solcher Gene sich ebenso negativ auf den gesamten Organismus auswirken könnte wie die Expression am falschen Ort, muss gewährleistet sein, dass diese Gene – am besten von außen – sehr gut reguliert werden können. Dies konnte durch die Zuhilfenahme des Arabinosepromotors erreicht werden. Dieser Promotor wurde bereits in früheren Studien an Bakterienkulturen zur Regulation von bakteriellen Genen eingesetzt und wurde deshalb auch in dem verwendeten *E. coli* Nissle 1917 in unserem Labor getestet. Zur Bestimmung der Genexpressionsrate in den genetisch veränderten Bakterien wurden als sogenannte Reportergene die Gene für die Luciferase aus dem Bakterium *Photobacterium luminescens* unter Kontrolle des Arabinosepromotors gestellt. Nach der Zugabe des Zuckers L-Arabinose in das Kulturmedium bewirkt die Expression dieser Gene das Aussenden von Licht, welches mit einer hochempfindlichen CCD-Kamera registriert werden kann. Wird der so veränderte *E. coli* Nissle 1917 Stamm in tumortragende Mäuse injiziert, sieht man zunächst keine Lichtemission. Wird den Mäusen jedoch L-Arabinose appliziert, so kann bereits 30 Minuten nach Verabreichung eine Lichtemission aus dem Tumorgewebe detektiert werden (Abb. 2a). Das Signal erreicht dann nach etwa 2-4 Stunden sein Maximum und wird anschließend langsam wieder schwächer. Es ist also möglich, ein Gen zu einem vom Experimentator festgelegten Zeitpunkt einzuschalten. Zudem lässt sich über die Menge der injizierten L-

Arabinose die Stärke und Dauer der Expression steuern, so dass eine Überexpression verhindert werden kann (Abb. 2b). Da L-Arabinose für den Menschen nicht giftig ist und auch kurz nach dem Verzehr in die Blutbahn gelangt, ist es sogar denkbar, später einmal die Genexpression mit Hilfe von mit L-Arabinose gesüßten Speisen oder in Form von Süßigkeiten zu steuern, sollten Bakterien wirklich einmal Einzug in die Krebstherapie erhalten.

### Originalpublikation

· Stritzker J, Weibel S, Hill PJ, Oelschlaeger TA, Szalay AA. Tumor-specific colonization, tissue distribution, and gene induction by probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 in live mice. *Int J Med Microbiol.* 2007 Jun;297(3):151-62.

### Referenz

· Sun J, Gunzer F, Westendorf AM, Buer J, Scharfe M, Jarek M, Gössling F, Blöcker H, Zeng AP. Genomic peculiarity of coding sequences and metabolic potential of probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 inferred from raw genome data. *J Biotechnol.* 2005 May 4;117(2):147-61.

### Kontakt

Jochen Stritzker und Aladar A Szalay, Biozentrum der Universität Würzburg, Raum B110, Am Hubland, 97074 Würzburg  
E-Mails: jochen.stritzker@biozentrum.uni-wuerzburg.de und aladar.szalay@virchow.uni-wuerzburg.de

# Betazell-Fehlfunktion und Diabetes mellitus bei Mäusen mit einer C95S Mutation im Insulin 2 Gen

## Neues Tiermodell zur Erforschung von Diabetes mellitus

Nadja Herbach, Martin Hrabé de Angelis, Eckhard Wolf, Bernhard Aigner, Rüdiger Wanke

Die genetische Variation von Individuen einer Spezies wird durch Spontanmutationen ausgelöst und kann durch physikalische und chemische Methoden (z.B. Anwendung von N-ethyl-N-nitrosourea; ENU) forciert werden. Im Rahmen des Münchener ENU-Mausmutagenese-projekts wurden Mausmutanten erstellt, die aufgrund ihres Phänotyps als Modell für menschliche Erkrankungen dienen und relevant für die Verhütung, Diagnose und Behandlung von Erkrankungen sein können (1).

### Mutation im Insulingen verursacht Funktionsstörung

Die diabetische Munich *Ins2*<sup>C95S</sup> Mausmutante ist aus dem Münchener ENU-Mausmutageneseprojekt hervorgegangen. Um die chromosomale Region, in der sich die Diabetes mellitus auslösende dominante Mutation befindet, einzugrenzen, wurde eine Kopplungsanalyse mit genetischen Markern durchgeführt. Diese Analyse ergab eine eindeutige Kopplung des diabetischen Phänotyps mit einem Marker auf Chromosom 7 in einem Bereich von 137 Megabasenpaaren. Aus diesem Bereich wurde das Insulin 2 (*Ins2*) Gen zur Sequenzanalyse ausgewählt. Im Vergleich zu Wildtyp Kontrolltieren wurde bei den Tieren mit Diabetes eine definierte Punktmutation an der Nukleotidposition 1903 identifiziert. Diese Punktmutation führt zu einem Aminosäureaustausch von Cystein nach Serin an der Aminosäureposition 95 (A6) und damit zum Verlust der A6-A11 Intraketten-disulfidbrückenbindung (DSB) des Insulins (Abb. 1).

Aktuelle *in vitro* Studien mit gestörter A6-A11 DSB belegen, dass eine derartige Mutation zum Teil zur Bildung von fehlgefalteten Proinsulin-Proteinen führt, die nur mit geringer Effizienz aus den Betazellen des Pankreas ausgeschüttet werden können (2). Fehlgefaltetes Proinsulin stört die Funktion des Endoplasma-

tischen Retikulums (ER) und verursacht den sogenannten ER-Stress. Höhergradiger und langandauernder ER-Stress kann zum Zelltod durch Apoptose führen.

### Untersuchungen zeigen interessante Geschlechterunterschiede

Heterozygote Munich *Ins2*<sup>C95S</sup> Mutanten und Wildtyp Wurfgeschwister-Kontrollen wurden vergleichend klinisch und morphologisch untersucht (3). Munich *Ins2*<sup>C95S</sup> Mutanten zeigen ab dem ersten Lebensmonat erhöhte Nüchtern-glukosespiegel und eine gestörte Glukosetoleranz. Männliche Mutanten entwickeln ab dem zweiten Lebensmonat einen offensichtlichen und progressiven Diabetes mellitus. Bei weiblichen Mutanten ist der Phänotyp hingegen nicht progressiv. Die postprandialen und nüchternen Insulinkonzentrationen im Serum unterscheiden sich nicht bei weiblichen Mutanten und Wildtyp-tieren. Die Insulinkonzentration nach oraler Glukosegabe ist bei männlichen und weiblichen Mutanten jedoch bereits im Alter von einem Monat hochgradig reduziert, was für eine Betazellfehlfunktion spricht. Bei männlichen Mutanten entwickelt sich ab dem dritten Lebensmonat zudem eine reduzierte Insulinsensitivität.

Quantitativ-stereologische Untersuchungen am endokrinen Pankreas (4) haben ge-

zeigt, dass das Gesamtinsel- und Gesamt-Beta-Zellvolumen bei männlichen Munich *Ins2*<sup>C95S</sup> Mutanten im Alter von sechs Monaten hochgradig reduziert ist (Abb. 2). Im Alter von drei Monaten finden sich noch keine Unterschiede im Gesamtinsel- und -betazellvolumen. Daher wird davon ausgegangen, dass der Verlust der Betazellen sekundär durch den Diabetes mellitus entsteht. Diese Annahme wird dadurch verstärkt, dass weibliche Tiere keinen schweren Diabetes mellitus und keinen Betazellverlust aufweisen. Eine mögliche Ursache für den milderen Phänotyp von weiblichen im Vergleich zu männlichen Mutanten, könnte der protektive Effekt des in den Ovarien produzierten Estradiols sein. Es verstärkt die Glukose-induzierte Insulinsekretion, verbessert die Insulinsensitivität und wirkt protektiv auf das Überleben der Betazellen.

### Schwere Strukturveränderungen der Betazellen

Mittels elektronenmikroskopischer Untersuchungen konnten wir zeigen, dass männliche Munich *Ins2*<sup>C95S</sup> Mutanten schwere Strukturveränderungen der Betazellen aufweisen. Die für Betazellen typischen Insulingranula fehlen nahezu vollständig, die Mitochondrien sind geschwollen, und das ER ist hochgradig erweitert (Abb. 3). Gleichartige Veränderungen wurden

Abb. 1. Aminosäuresequenz des murinen Insulinproteins. Der Aminosäureaustausch von Cystein nach Serin (S) der Mutante ist rot markiert. Die dadurch fehlende Disulfidbrückenbindung ist durch ein Kreuz gekennzeichnet.

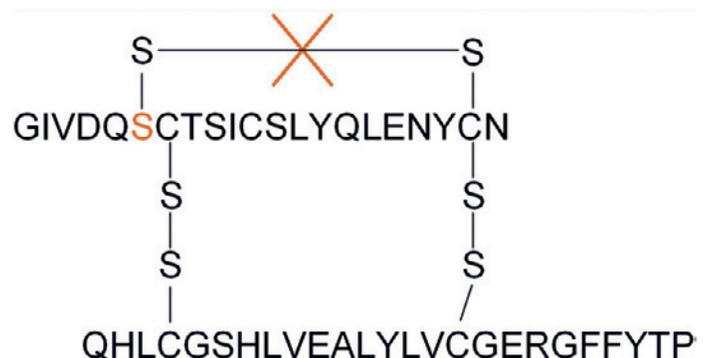


Abb. 2. Gesamtbetazellvolumen (VB-Zellen, Insel) bei männlichen Munich  $Ins2^{C95S}$  Mutanten und Wildtypmäusen im Alter von 3 und 6 Monaten. Das Gesamtbetazellvolumen von 6 Monate alten männlichen Mutanten ist hochgradig reduziert.

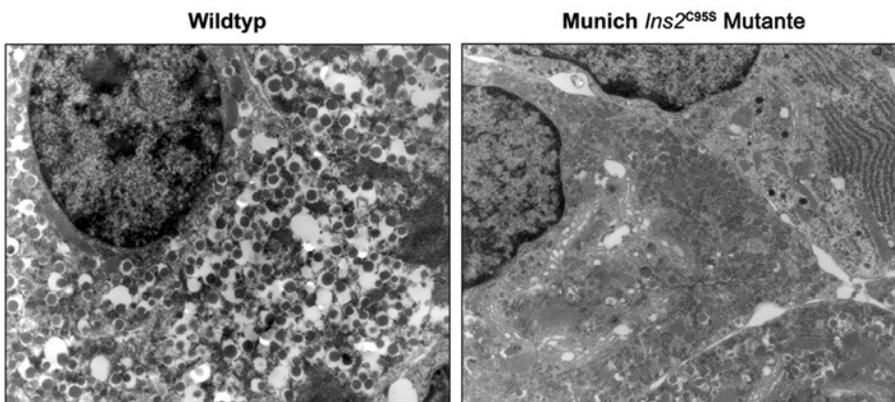
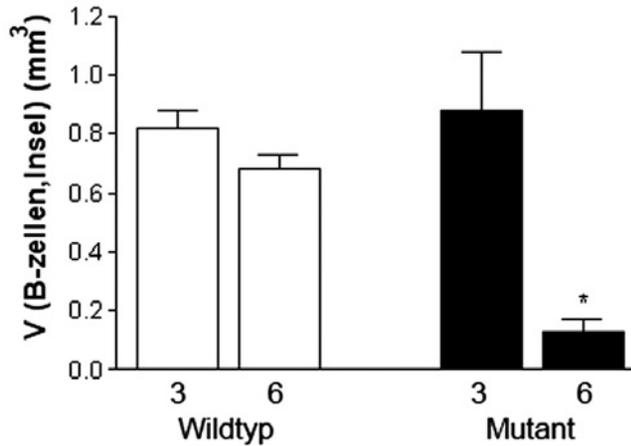


Abb. 3.: Transmissionselektronenmikroskopie von Betazellen. Die abgebildete Betazelle des Wildtypieres (links) enthält sehr viele sekretorische Insulingranula. Bei der Mutante fehlen diese Granula nahezu vollständig, das ER ist stark erweitert und die Mitochondrien sind vergrößert. Vergrößerung 8000x

bei anderen Tiermodellen mit ER-Stressbedingtem Betazellverlust beobachtet, wie z.B. der Akita Maus. Die Akita Maus weist eine Mutation im  $Ins2$  Gen auf, welche zum Verlust der A7-B7 Interkettendisulfidbrückenbindung des Insulins führt (5). Bei der Akita Maus wird angenommen, dass sich fehlgefaltetes mutiertes Insulin im ER anreichert und via ER-Stress den apoptotischen Untergang von Betazellen bewirkt.

Sowohl bei Typ 1 als auch bei Typ 2 Diabetikern ist die Betazellmasse reduziert. Die Mechanismen des Betazelluntergangs bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes sind weitgehend ungeklärt, es wird jedoch postuliert, dass ER-Stress bei beiden Diabetesformen zum Betazelltod via Apoptose beiträgt. Bei Typ 1 Diabetes werden Zytokine als Auslöser der ER-Stressantwort diskutiert; bei Typ 2 Diabetes spielen erhöhte Blutzuckerwerte und Dyslipidämie möglicherweise eine Rolle bei der Initiierung von ER-Stress. Diabetische Mausmodelle bieten wertvolle Möglichkeiten, um Veränderungen am endokrinen Pankreas zu charakterisieren und die Ursachen

des Betazellverlustes zu untersuchen. Mit der Munich  $Ins2^{C95S}$  Mutante steht ein viel versprechendes diabetisches Mausmodell mit reduzierter Betazellmasse zur Verfügung, das wesentlich zum Verständnis der Pathophysiologie und der Pathogenese des Betazellverlustes beitragen kann. Weiterhin erscheint dieses neuartige Diabetesmodell für die Entwicklung und Überprüfung von therapeutischen Interventionsstrategien (Inseltransplantation, Therapie mit Stammzellen) in besonderem Maße geeignet.

### Referenzen

1. Hrabe de Angelis MH, Flaswinkel H, Fuchs H, Rathkolb B, Soewarto D, Marschall S, Heffner S, Pargent W, Wuensch K, Jung M, Reis A, Richter T, Alessandri F, Jakob T, Fuchs E, Kolb H, Kremmer E, Schaeuble K, Rollinski B, Roscher A, Peters C, Meitinger T, Strom T, Steckler T, Holsboer F, Klopstock T, Gekeler F, Schindewolf C, Jung T, Avraham K, Behrendt H, Ring J, Zimmer A, Schughart K, Pfeffer K, Wolf E, Balling R: Genome-wide, large-scale production of mutant mice by ENU mutagenesis. *Nat Genet* 25:444-447, 2000

2. Liu M, Li Y, Cavener D, Arvan P: Proinsulin disulfide maturation and misfolding in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 280:13209-13212, 2005
3. Herbach N, Rathkolb B, Kemter E, Pichl L, Klasten M, Hrabe de Angelis M, Halban PA, Wolf E, Aigner B, Wanke R: Dominant negative effects of a novel mutated  $Ins2$  allele causes early onset diabetes mellitus and severe beta cell loss in Munich  $Ins2^{C95S}$  mutant mice. *Diabetes* 56: in press, 2007
4. Herbach N, Goetze B, Schneider M, Hermanns W, Wolf E, Wanke R: Overexpression of a dominant negative GIP receptor in transgenic mice results in disturbed postnatal pancreatic islet and beta-cell development. *Regul Pept* 125:103-117, 2005
5. Wang J, Takeuchi T, Tanaka S, Kubo SK, Kayo T, Lu D, Takata K, Koizumi A, Izumi T: A mutation in the insulin 2 gene induces diabetes with severe pancreatic beta-cell dysfunction in the Mody mouse. *J Clin Invest* 103:27-37, 1999

### Kontakt

Dr. Nadja Herbach  
 Institut für Tierpathologie  
 Ludwig-Maximilians-Universität München  
 Veterinärstr. 13, 80539 München  
 E-Mail: herbach@patho.vetmed.uni-muenchen.de

### Glossar

Eine **Dyslipidämie** ist charakterisiert durch hohe Triglyzerid- und niedrige HDL-Cholesterin-Werte, kleine, dichte LDL-Partikel und einen hohen Gehalt an freien Fettsäuren.

Das Hormon **Insulin** wird in den Betazellen der Bauchspeicheldrüse gebildet und reguliert die Konzentration von Traubenzucker (Glukose) im Blut. Steigt der Blutzuckerspiegel nach der Nahrungsaufnahme an, schütten die Betazellen Insulin ins Blut, um den Spiegel wieder zu normalisieren. Wird vom Körper zu wenig Insulin produziert, entsteht Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit).

**N-ethyl-N-nitrosourea (ENU)** ist eine chemische Substanz, die Mutationen in der DNA erzeugt

# Analyse von Wirt-Pathogen Interaktionen in Mausmodellen

## Die Infektionschallenge Plattform am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Bastian Pasche, Ursula Frischmann, Marina Greweling, Silke Mateika, Achim D. Gruber, Andreas Lengeling und Werner Müller

Die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (heute: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung) in Braunschweig hat im Jahr 2000 beschlossen, sich in Richtung Infektionsforschung weiterzuentwickeln. Als ein wesentlicher Baustein dieser Neuorientierung wurde eine „Infektionschallenge“ Plattform (ICP) aufgebaut, eine Infrastruktur, die sich nur mit Hilfe des Nationalen Genomforschungsnetzes realisieren ließ und die sowohl strukturell als auch inhaltlich eng mit der German Mouse Clinic (GMC) in München verbunden ist (Gailus-Durner *et al.*, 2005). Im Folgenden wird beschrieben, wie die Infrastruktur der ICP aufgebaut ist und welche wissenschaftlichen Fragestellungen mit Hilfe dieser in Europa einzigartigen Infrastruktur beantwortet werden können.

Infektionskrankheiten haben unsere Welt mehr beeinflusst, als wir auf den ersten Blick wahrnehmen. Durch die Entdeckung neuer Kulturen durch Europäer wurde zum Teil die einheimische Bevölkerung durch die mitgebrachten Infektionskrankheiten regelgerecht ausgerottet. Große Epidemien, wie zum Beispiel Influenza oder die Pest, haben bis zu einem Drittel der Bevölkerung in Europa ausgelöscht. Auch heute beeinflussen Infektionskrankheiten unser Leben und sind für mehr als ein Viertel aller Todesfälle weltweit verantwortlich. Die Interaktion zwischen Erreger und Wirt führt über lange Zeit zur Selektion von genetischen Merkmalen, die noch heute in unseren Genomen nachweisbar sind.

Um Ursachen und Pathogenese von Infektionskrankheiten besser untersuchen zu können, haben sich Tiermodelle bewährt. Insbesondere in der Maus konnten in der Vergangenheit Mechanismen aufgeklärt werden, die in der Folge auch in der Humanmedizin Einzug fanden und so Fortschritte in Diagnostik, Behandlung und Prävention ermöglichten.

### Die „Infection Challenge Plattform“ (ICP) in Braunschweig

In der ICP werden gezielt Wechselwirkungen zwischen Erreger und Wirt untersucht. Für die Funktionalität der ICP ist es von großer Bedeutung, dass möglichst gleiche Bedingungen von

Experiment zu Experiment sichergestellt werden. Nur so ist es möglich, die Ergebnisse von verschiedenen Experimenten miteinander zu vergleichen. Besonders wichtig für die Analyse von Immunfunktionen ist ein sehr hoher Hygienestatus in der Tierhaltung. Um den Einfluss von nicht erwünschten Erregern zu minimieren, werden alle Tiere in individuell belüfteten Käfigen gehalten, die ausschließlich unter speziellen Sterilbänken geöffnet werden dürfen. Der Hygienestatus wird regelmäßig durch interne und externe Kontrollen gemäß internationalen Vorgaben (Federation of European Laboratory Animal Science Associations; FELASA, <http://www.felasa.eu/>) überprüft. Der Zutritt zur ICP ist streng reglementiert und erfolgt durch eine Luftdusche, in der jede Person durch ein starkes Gebläse von kleinsten Partikeln befreit wird. Anschließend muss noch Schutzklei-

dung inklusive Kopfhaube und Mundschutz angelegt werden. Auf diese Weise konnte der Hygienestatus der Tierhaltung über die letzten fünf Jahre aufrechterhalten werden. Ein ebenso wichtiger Faktor in der ICP ist die native Keimbeseidlung des Wirtes, insbesondere im Darmtrakt. Die Flora des Darms ist von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung von Infektionskrankheiten. Wir arbeiten daher mit einer genau definierten Darmflora (der so genannten modifizierten Schaedler-Flora), um den Einfluss von Mikroorganismen auf die Experimente zu reduzieren. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die genaue Festlegung der Durchführung der Experimente. Wir haben sogenannte „Standardized Operating Procedures“ (SOPs) entwickelt und als Validierung Phänotypisierungsdaten von vier häufig verwendeten Maus-Inzuchtlinien aufgenommen (siehe

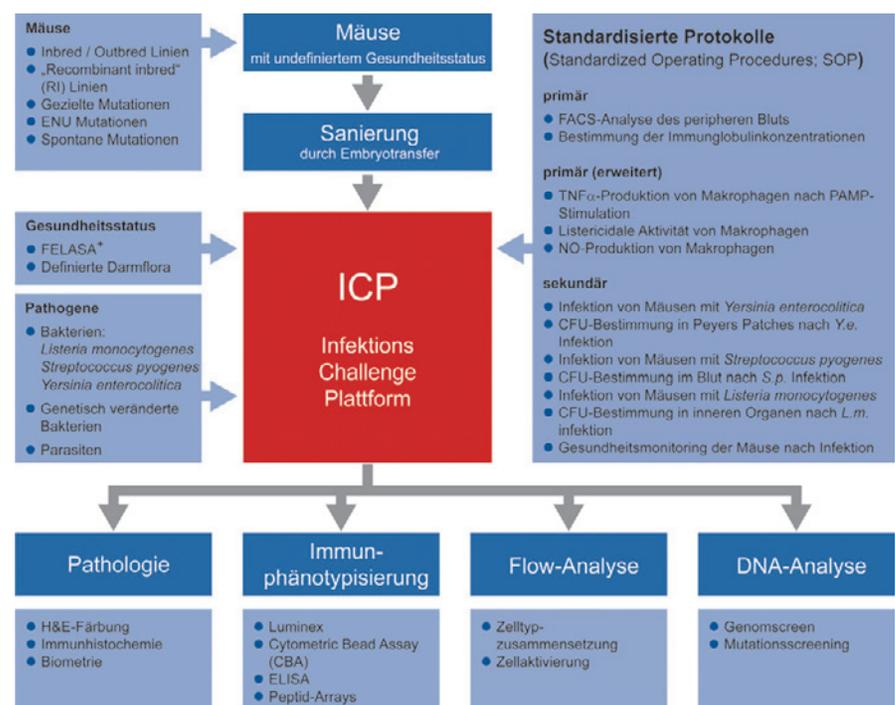


Abb. 1: Schematische Darstellung der Infektions-Challenge Plattform. In der ICP können Mäuse verschiedener Herkunft phänotypisiert werden. Bei der Sanierung per Embryotransfer wird eine definierte Darmflora generiert. Die eigentliche Phänotypisierung findet in drei Stufen statt. Die primären Screens sind blutbasierende Untersuchungen, mit den erweiterten primären Screens kann die Immunreaktion von Makrophagen näher untersucht werden. In den sekundären Screens wird schließlich der Verlauf von *in vivo* Infektionen genauer analysiert. Dazu werden die Tiere mit den verschiedenen Pathogenen infiziert und der Krankheitsverlauf mit verschiedenen Methoden aufgenommen und ausgewertet.

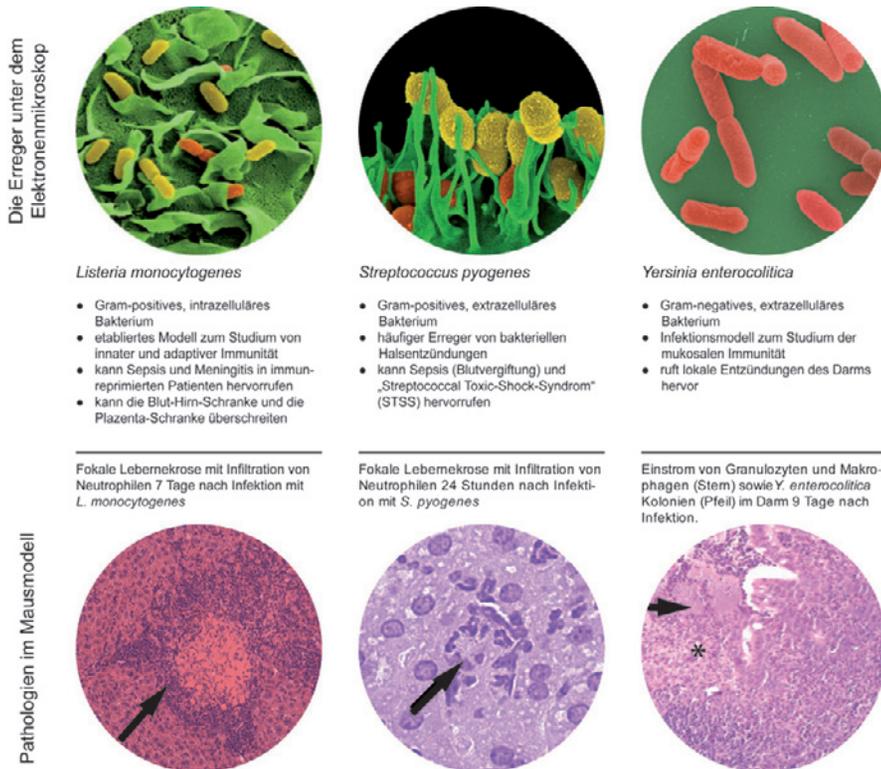


Abb. 2: Charakterisierung der verwendeten bakteriellen Erreger. Die zurzeit in der ICP verwendeten Bakterien unterscheiden sich in verschiedenen Eigenschaften voneinander. Dadurch deckt die Phänotypisierung ein breites Spektrum von Immunreaktionen ab. Jede Kurzbeschreibung eines Erregers wird durch eine elektronen-mikroskopische Aufnahme sowie einen typischen pathologischen Befund nach der entsprechenden Mausinfektion ergänzt.

Infobox). Diese Datenbasis ist unsere Grundlage für die Analyse von Mausmutanten und erlaubt uns, außergewöhnliche Resistenzen oder Empfindlichkeiten gegenüber Infektionserregern sicher zu entdecken.

Um die Verbindung von genetischen Faktoren und der Ausprägung der Immunantwort zu analysieren, gehen wir in der ICP zwei Wege.

### Vom Genotyp zum Phänotyp

Die vielfältigen Möglichkeiten, das Genom der Maus zu manipulieren, machen es möglich, die Funktion einzelner Gene aufzuklären. Ein klassischer Weg ist es, gezielt ein bestimmtes Gen in der Maus auszuschalten und die neu erhaltene Mausmutante anschließend genau zu untersuchen (zu phänotypisieren). Diese „Knockout“-Mäuse können beispielsweise in ihrer Empfindlichkeit gegenüber Pathogenen verändert sein oder eine abweichende Immunreaktion nach Infektion zeigen. Man kann auf diese Weise feststellen, welche Gene beim Infektionsgeschehen eine wichtige Rolle spielen. Mit Hilfe sogenannter „konditionaler Knockout“-Mäuse können Gene sogar nur in bestimmten Zellen, beispielsweise T-Zellen oder Makrophagen, ausgeschaltet werden,

während andere Körperzellen der Maus genetisch unverändert bleiben. Damit kann nicht nur die Rolle des entsprechenden Gens, sondern darüber hinaus auch der beteiligte Zelltyp näher untersucht werden.

Doch nicht nur die phänotypische Analyse einer gezielt generierten Mausmutante ist möglich, auch der umgekehrte Weg vom Phänotyp zum Genotyp wird in der ICP beschritten.

### Vom Phänotyp zum Genotyp

Die Analyse von Inzuchtstämmen zeigt, dass zwischen einzelnen Mausinzuchtstämmen oft große Unterschiede in der Infektionsempfindlichkeit bestehen. Diese Unterschiede kann man nutzen, um die genetische Ursache dafür zu finden. Durch Rückkreuzungen und die damit verbundenen Rekombinationsereignisse, aber auch durch Nutzung von bereits etablierten „Rekombinanten Inzuchtstämmen“ ist es möglich, sogenannte „Quantitative Trait Loci“ (QTL) zu identifizieren. Das sind chromosomale Regionen, die mit hoher statistischer Wahrscheinlichkeit mit einer bestimmten Merkmalsausbildung assoziiert sind.

Mit Hilfe einer Feinkartierung kann man anschließend herausfinden, welche Gene inner-

halb des QTLs für die Merkmalsausbildung verantwortlich sind und beispielsweise die Abwehr von Infektionen steuern können. In der Regel sind mehrere QTL an der Ausprägung einer Infektionsempfindlichkeit beteiligt. Hier bietet die Maus als Tiermodell mit ihrer gut etablierten Genetik viele Möglichkeiten, die Genvarianten zu identifizieren, die diesen QTLs zugrunde liegen. Zum Beispiel können speziell gezüchtete „Rekombinante Inzuchtstämmen“ verwendet werden, die in ihrem Genom mosaikartig verstreut kleine Anteile der resistenten und empfindlichen Elternstämme tragen. Die Feinkartierung dieser genetischen Mosaik zusammen mit der Korrelation zum Phänotyp erlaubt es, die Mechanismen komplexer Vererbung aufzuschlüsseln. Diese Arbeiten sind sehr wichtig, da sie nicht so leicht in heterogenen, menschlichen Populationen zu bewerkstelligen sind. Sehr wohl beruhen aber die meisten multifaktorellen Erkrankungen des Menschen auf der Kombination gerader solcher krankheitsprädisponierender Genvarianten. Dieses gilt insbesondere auch für Infektionserkrankungen, wo durch Interaktion von Umweltfaktoren mit genetischen Faktoren das individuelle Krankheitsrisiko bestimmt oder über die Schwere eines Krankheitsverlaufs entschieden wird.

### Männliche und Weibliche Mäuse unterscheiden sich

Bei der Erhebung von Basisdaten in verschiedenen Mausinzuchtstämmen beobachteten wir große Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Mäusen. Interessanterweise sind weibliche Mäuse in Infektionen mit dem intrazellulären Erreger *Listeria monocytogenes* viel stärker betroffen als männliche Mäuse (Pasche *et al.*, 2005). Weibchen verschiedener Mausinzuchtstämmen zeigen nach Infektion höhere Keimbelastrungen in betroffenen Organen und stärkere histopathologische Veränderungen im Vergleich zu den Männchen. Dies geht einher mit Veränderungen in der Anzahl und Zusammensetzung von Lymphozyten im peripheren Blut. So entwickeln weibliche Mäuse nach Infektion eine stärkere Lymphopenie (Mangel an Lymphozyten in Blut) als die Männchen. Überraschenderweise zeigen die Weibchen nach Infektion auch höhere Serumkonzentrationen des anti-inflammatorisch wirkenden Zytokins Interleukin-10. Durch seine immunsupprimierende Wirkung scheint dieses Zytokin geschlechtsspezifisch die mit der Infektion einhergehenden Entzündungsreaktionen zu unterdrücken (Pasche *et al.*, 2005). Folglich können die Weibchen den Erreger nicht so gut eliminieren wie die Männchen. Dieser Befund in der Maus kann

auch eine Bedeutung für humane Infektionserkrankungen haben. Auch hier gibt es Beispiele für geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz einiger Infektionserkrankungen.

### **Infektion in der Maus, möglichst nah an der Infektion beim Menschen**

Wir sind zunächst an den grundlegenden Mechanismen der Infektabwehr interessiert und können in der Maus sowohl die Antigenunabhängige Infektabwehr, z. B. durch Makrophagen, Neutrophile oder Granulozyten, als auch die Antigen-abhängige Immunantwort, getragen von B- und T-Lymphozyten, untersuchen. Die von uns gewählten Infektionsmodelle erlauben die Analyse beider Typen der Immunabwehr.

Die Erreger, die für uns Menschen relevant sind, sind in der Regel jedoch andere als die Erreger, die eine Maus natürlicherweise infizieren können. Manche dieser Erreger können auf Grund spezifischer Infektionswege und der dabei verwendeten Adaptermoleküle die Maus nicht infizieren. In der ICP ist uns aber daran gelegen Infektionsmodelle aufzubauen, die auch für den Menschen von Bedeutung sind. Aus diesem Grund verfolgen wir drei verschiedene Strategien: (1) die Verwendung von Mauspathogenen, die in der Maus ein vergleichbares Krankheitsbild hervorrufen wie das entsprechende Humanpathogen beim Menschen, (2) die Maus-Adaption humaner Erreger sowie (3) die Humanisierung von Mäusen, so dass die Verwendung von Humanpathogenen in diesem Tiermodell möglich wird.

So verwenden wir z. B. als parasitären Erreger den mauspathogenen Nematoden *Trichuris muris*. Beim Menschen gibt es eine weit verbreitete Erregergruppe, die in ihrer Biologie diesem Maus-Erreger sehr ähnlich ist. Die Untersuchung des Infektionsverlaufes in der Maus gibt uns somit Hinweise auf die Wirkung der entsprechenden Erreger auf den Menschen. Eine andere Strategie haben wir bei Listerien verfolgt. Eine Infektion der Maus auf der natürlichen Infektionsroute, nämlich oral, ist nicht möglich, da das Adaptermolekül Internalin-A der Listerien nicht an das Zielmolekül der Maus, das E-Cadherin, binden kann. Daher wurde das Internalin-A-Molekül in einer Weise verändert, die eine hochaffine Bindung an das murine E-Cadherin zulässt. Dies ermöglicht es jetzt, den natürlichen Infektionsweg der Listerien in der Maus im Detail zu untersuchen (Wollert et al., 2007).

Schließlich kann die Maus so verändert werden, dass sie empfindlich wird für Erreger des Menschen. Dieser experimentelle Ansatz steht

momentan noch am Anfang seiner Entwicklung. Ziel dieser Humanisierung ist es unter anderem, dass schwer therapierbare virale Infektionen des Menschen in der Maus studiert werden können. Diese Experimente finden am HZI als Teil der von der Bill und Melinda Gates-Stiftung ins Leben gerufenen „Grand Challenge“-Initiative statt (siehe Infobox).

### **Ausblick**

Die ICP ist durch substantielle Unterstützung des Nationalen Genomforschungsnetzes zur zentralen Forschungsstation am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung geworden. Das spezielle Design dieser Phänotypisierungsplattform und die unterschiedlichen, mit der ICP verbundenen Technologien (siehe Abbildung 1) erlauben die detaillierte Analyse von Infektionen in der Maus. Mit Hilfe verschiedener experimenteller Tools wird es in Zukunft möglich werden, Infektionserkrankungen des Menschen noch besser in der Maus nachzubilden. Zurzeit sind in der ICP Experimente bis zur Sicherheitsstufe 2 möglich, es ist aber bereits ein weiteres Tierhaus im Bau, das auch Infektionsexperimente bis zur Sicherheitsstufe 3 zulassen wird. Diese neue Einheit wird in der Zukunft sehr wichtig sein, um auch Erkrankungsmechanismen von kritischen humanen Infektionserregern in geeigneten Mausmodellen zu untersuchen (z.B. hochpathogene Influenza Viren). Mit der bisher geschaffenen speziellen Infrastruktur und den geplanten Erweiterungen ist die ICP zu einer sehr wichtigen Außenstation der German Mouse Clinic geworden. Hier können, in Kooperationen mit Partnern aus dem NGFN, Mechanismen zum Verständnis von Immunität und Erregerabwehr studiert werden.

### **Danksagung**

Unser spezieller Dank gilt Dr. Dave Monner und allen Tierpflegerinnen und Tierpflegern des HZI, ohne die der Betrieb der ICP nicht möglich wäre. Besonderer Dank gebührt auch Dr. Angela Schippers für die Unterstützung bei Mausphänotypisierungen. Dr. Valérie Gailus-Durner und Prof. Dr. Martin Hrabé de Angelis danken wir für die Unterstützung des Projekts im Rahmen des NGFN.

### **Referenzen**

1. Gailus-Durner, V., Fuchs, H., Brielmeier, M., Calzada-Wack, J., Elvert, R., Ehrhardt, N., Dalke, C., Franz, T.J., Grundner-Culemann, E., Hammelbacher, S., Hölter, S.M., Horsch, M., Javaheri, A., Kalaydjiev, S., Klemp, M., Kunder, S., Lengger, C., Lisse, T., Mijalski, T., Naton, B., Pedersen, V., Prehn, C., Racz, I., Reinhard, C., Reitmeier,

P., Schneider, I., Steinkamp, R., Zybill, C., Adamski, J., Beckers, J., Behrendt, H., Favor, J., Graw, J., Heldmaier, G., Höfler, H., Ivandić, B., Katus, H., Kirchhof, P., Klingenspor, M., Klopstock, T., Lengeling, A., Müller, W., Ohl, F., Ollert, M., Quintanilla-Fend, L., Schmidt, J., Schulz, H., Wolf, E., Wurst, W., Zimmer, A., Busch, D.H. and Hrabé de Angelis, M. (2005): Introducing the German Mouse Clinic: Open access platform for standardized phenotyping. *Nat. Methods* 2: 403-404.

2. Pasche, B., Kalaydjiev, S., Franz, T.J., Kremmer, E., Gailus-Durner, V., Fuchs, H., Hrabé de Angelis, M., Lengeling, A. and Busch, D.H. (2005): Sex dependent susceptibility pattern to *Listeria monocytogenes* infection is mediated by differential IL-10 production. *Infect. Immun.* 73: 5952-5960.

3. Wollert, T., Pasche, B., Rochon, M., Deppenmeier, S., van den Heuvel, J., Gruber, A.D. Heinz, D.W., Lengeling, A. and Schubert, W.-D. (2007): Extending the host range of *Listeria monocytogenes* by rational protein design. *Cell* 129: 891-902.

### **Kontakt:**

Dr. Bastian Pasche  
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung,  
Braunschweig  
AG Infektionsgenetik, Abteilung  
für Experimentelle Mausgenetik  
E-Mail: bastian.pasche@helmholtz-hzi.de

### **Info-Box mit Internet-Links**

#### **Assoziierte Projekte der ICP:**

**German Mouse Clinic:**

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

**MUGEN (Network of Excellence in Mouse Immunology):**

[www.mugen-noe.org/](http://www.mugen-noe.org/)

**EUMORPHIA:** [www.eumorphia.org](http://www.eumorphia.org)

**EUMODIC:** [www.eumodic.eu](http://www.eumodic.eu)

#### **Phänotyp-Datenbanken & SOPs:**

**EMPreSS:** [empress.har.mrc.ac.uk](http://empress.har.mrc.ac.uk)

**Europhenome:**

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

**Interphenome:**

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

#### **Humanisierungsprojekte:**

**Grand Challenges in Global Health:**

[www.gcgh.org/Projects/CreateNewVaccines/TestsForVaccineEvaluation/](http://www.gcgh.org/Projects/CreateNewVaccines/TestsForVaccineEvaluation/)

# Genomanalyse und komplexe Datenintegration

## Verfahren zur Standardisierung, Normalisierung und Integration komplexer Daten für eine vereinfachte Analyse und Vergleichbarkeit

Thomas Kreitler, Ralf Herwig

Die Analyse biomedizinischer Fragestellungen erfordert den Einsatz moderner Hochdurchsatzverfahren wie Sequenzierung, Expressions- und Strukturanalyse. Zahlreiche Technologien der funktionellen Genomik sind dazu in den letzten Jahren – insbesondere auch im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) entwickelt worden. Diese Technologien liefern große Mengen an zunächst unstrukturierten und heterogenen Daten, die nur schwer miteinander vergleichbar sind. Typischerweise werden diese Daten in großen Forschungsnetzwerken von verschiedenen Partnern erzeugt, was eine Labor übergreifende Analyse nötig macht. Ziel der bioinformatischen Datenintegration ist es, Verfahren zur Standardisierung, Normalisierung und Integration der Daten zu entwickeln, um sie somit vergleichbar zu machen und um eine nachfolgende Analyse und Interpretation zu ermöglichen.

In diesem Artikel beschreiben wir eine Datenintegrationslösung, die geeignet ist, große, heterogene Mengen von genomischen Daten verschiedener Technologien strukturiert abzulegen und für Forschungsnetzwerke über eine Internet Schnittstelle zugänglich zu machen, was eine notwendige Voraussetzung für eine systematische Analyse komplexer biologischer Fragestellungen darstellt.

### SMP Protein – systematische Analyse von Proteininteraktionen

Ein wichtiges Ziel der Genomforschung ist die systematische Erfassung der humanen Proteininteraktionen, ihre funktionelle Charakterisierung sowie ihre Analyse im Kontext von Krankheiten. Proteininteraktionen sind wesentliche Komponenten biochemischer Dynamik und steuern fundamentale zelluläre Prozesse, z.B. bei der Signaltransduktion, der Genregulation und der Verarbeitung und Prozessierung von Wirkstoffen. Die systematische Analyse der verschiedenen Proteininteraktionen ist Ziel der SMP (Systematisch Methodische Plattform) Protein des NGFN ([www.smp-protein.de](http://www.smp-protein.de)). Die SMP Protein ist ein nationaler Projektverbund mit insgesamt 10 Arbeitsgruppen (Abbildung 1). Interaktionen wichtiger Signalproteine und Transkriptionsfaktoren werden hier mit ver-

schiedenen Proteomics Technologien (Yeast-2-Hybrid, Strukturanalyse, Protein-DNA Arrays, Protein-Compound Arrays, MS) identifiziert und charakterisiert, um so eine Analyse ihrer Funktion zu ermöglichen.

Um einen umfassenden Datenfluss, Datenmanagement und Qualitätskontrolle zu ermöglichen und eine integrierte Analyse durchführen zu können, mussten die heterogenen experimentellen Daten standardisiert abgelegt, integriert und somit die Experimente und Resultate für alle Partner transparent dokumentiert und zugänglich gemacht werden. In diesem Zusammenhang war auch die Hinterlegung von Standard Operating Procedures (SOPs) obligatorisch. Zentrale Schnittstelle der SMP Protein ist daher ein Projekt Server, der über eine gesicherte Internet Verbindung (https) allen Projektpartnern entsprechenden Zugriff gewährleistet. Die einzelnen Komponenten der Datenintegration werden im folgenden beschrieben.

### XML Projektdatenbank

Moderne Netzwerke benötigen eine flexible Datenintegrationslösung, da der Datenumfang bei der Planung des Projekts nur geschätzt werden kann und sich zudem experi-

mentelle Erfordernisse ändern können, so dass z.B. neue Techniken integriert werden müssen. Daher wurde auf die Entwicklung eines starren Datenbankschemas verzichtet und zur Verwaltung und Verknüpfung der einzelnen Experimente eine leistungsfähige Meta-Datenbank für XML-Dateien entwickelt.

Ein großer Vorteil XML-basierter Datenintegration ist die Tatsache, dass für wichtige Experimenttypen bereits international akzeptierte Formate entwickelt worden sind, wie z.B. MAGEML für Arraydaten und PDBML für Proteinstrukturen [1]. Andere Formate befinden sich im Zustand der geordneten Weiterentwicklung, z.B. SBML und BIOPAX im Bereich der Modellierung und das HUPO PSI-MI Format für Molekülinteraktionen. Für MS(Massenspektrometrie)daten existieren zwei nahezu identische Formate: mzData und mzXML [2,3]. Weiterhin existiert bereits eine Vielzahl von frei verfügbaren Programmen wie auch von echten Open Source Software Bibliotheken und Anwendungen, die Daten in den jeweiligen Formaten verarbeiten können.

Alle Projektdaten werden in den entsprechenden XML-Formaten verwaltet, und für die Experimente, für die bislang keine tauglichen

SMP-Protein
Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH - RZPD Subklonierung von ORFs in Expressionsplasmide - Dr. Uwe Radelof
Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung - HZI Etablierung und Anwendung von chemischen Mikro-Arrays - Dr. Ronald Frank
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin - MDC Kristallisation und Röntgenstrukturanalyse - Dr. Yvette Roske*) Projektmanagement - Dr. Patrick Umbach / Prof. Erich Wanker Y2H Analyse von Proteinnetzwerken - Dr. Ulrich Stelzl
Max-Planck-Institut für molekulare Genetik - MPIMG Analyse von Proteinen und Transkriptionsfaktoren - Dr. Johan Gobom Datenintegration und -analyse - Dr. Ralf Herwig Expression menschlicher Proteine - Dr. Konrad Büsow*) Identifikation von Protein-DNA Interaktionen - Dr. Jürgen Kreuzberger Isolation und Charakterisierung von Proteinkomplexen - Dr. Bodo Lange
Universität Rostock Modellierung und Simulation von Signalübertragungswegen - Prof. Olaf Wolkenhauer

Abb. 1: Übersicht der Teilprojekte der SMP-Protein ([www.smp-protein.de](http://www.smp-protein.de)). \*) Proteinstrukturfabrik – PSF

XML-Schemata vorliegen, wurden entsprechende Formate entworfen, z.B. für Antikörper Experimente, Klonexpression sowie die allgemeine Verwaltung von klonierten Sequenzen.

**Dateneingabe, Standardisierung und Datenabfrage**

Die Eingabe von Rohdaten erfolgt über eine Web Schnittstelle. Die jeweiligen XML-Formate werden dabei automatisch erkannt. Ein nachfolgender Normalisierungsschritt – ähnlich einer automatischen Schlagworterzeugung bei Textdokumenten – ermöglicht die Abbildung der heterogenen XML Formate auf ein einheitliches Schema. Hierbei erweist sich XML als äußerst vorteilhaft, da die interessierenden Daten bereits durch das im Schema definierte Markup explizit ausgewiesen sind (Abbildung 2A/2B). Die Metadaten werden dann mittels einer schnellen Indexierung gespeichert (Lucene), die ähnliche Indizialgorithmen verwendet wie verbreitete Internetsuchmaschinen [4].

Durch den im Index gespeicherten Verweis auf die Quelldaten kann gezielt auf die Originaldaten zugegriffen werden (z.B. über gegebene Schlüsselwörter). Eine weitaus anwenderfreundlichere Variante ist allerdings die 'unscharfe' Suche über Stichworte aus den Annotationen, wobei eine nach Relevanz sortierte Liste von verlinkten Treffern angezeigt wird (Abbildung 2C).

**Web 2.0 Techniken**

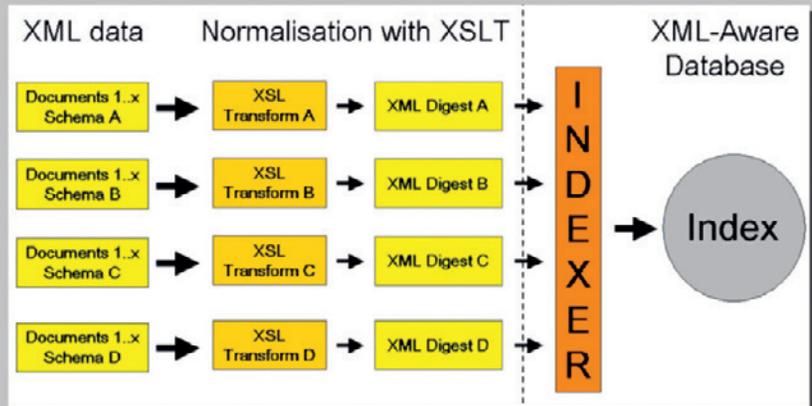
Die Einbettung der Suchmaschine und der Projektdatenbank in ein Internetportal, durch das jeder Projektpartner Zugriff erhält, erfolgt über ein Wiki System – die in Perl geschriebene TWiki Implementierung, die sich durch eine weite Verbreitung und eine ausgereifte Programmierung auszeichnet. Wikis erfreuen sich einer wachsenden Popularität und werden erfolgreich zur Planung und Diskussion von betriebsinternen Projekten genutzt. In einem Wiki können die einzelnen Anwender gleichberechtigt Inhalte bereitstellen und verändern. Dabei können Wissenssammlungen von hoher Qualität entstehen, wie Wikipedia eindrucksvoll beweist.

Sowohl die Funktionen zur Revisionskontrolle, als auch die Möglichkeit wahlfreie Daten in einem strukturierten Kontext zu speichern, sowie die gegebene Plattformunabhängigkeit eines Wikis machen diese Software für die Datenintegration äußerst attraktiv. Dokumententwürfe oder Laborprotokolle können von mehreren Personen geschrieben und erweitert werden, wobei die einzelnen Revisionen jeder-

**A) XML - Dokument**

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8" ?>
<PDBx:datablock datablockName="2CI9"
  xmlns:PDBx="http://deposit.pdb.org/pdbML/pdbx.xsd"
  xmlns:xsi="http://www.w3.org/2001/XMLSchema-instance"
  xsi:schemaLocation="http://deposit.pdb.org/pdbML/pdbx.xsd pdbx.xsd">
  <PDBx:structCategory>
    <PDBx:struct_entry_id="2CI9">
      <PDBx:title>NCK1 SH2-DOMAIN IN COMPLEX WITH A DODECAPHOSHOPEPTIDE FROM EPEC PROTEIN TIR</PDBx:title>
      <PDBx:pdbx_descriptor>CYTOPLASMIC PROTEIN NCK1, TRANSLOCATED INTIMIN RECEPTOR</PDBx:pdbx_descriptor>
    </PDBx:struct>
  </PDBx:structCategory>
  <PDBx:exptlCategory>
    <PDBx:exptl_entry_id="2CI9">
      <PDBx:method>X-RAY DIFFRACTION</PDBx:method>
      <PDBx:crystals_number>1</PDBx:crystals_number>
    </PDBx:exptl>
  </PDBx:exptlCategory>
  :
  :
</PDBx:datablock>
```

**B) Normalisierung**



**C) Suchergebnisse**

18 Results from Lucene-Index search		retrieved in 0.241 sec.
1: <a href="#">2CI8 - SH2 DOMAIN OF HUMAN NCK1 ADAPTOR PROTEIN- UNCOMPLEXED</a>	XML	score: 100
2CI8 CYTOPLASMIC PROTEIN NCK1		
2: <a href="#">2CUB - Solution structure of the SH3 domain of the human cyt...</a>	XML	score: 100
2CUB Cytoplasmic protein NCK1		
3: <a href="#">2CI9 - NCK1 SH2-DOMAIN IN COMPLEX WITH A DODECAPHOSHOPEPTID...</a>	XML	score: 85
2CI9 CYTOPLASMIC PROTEIN NCK1, TRANSLOCATED INTIMIN RECEPTOR		
4: <a href="#">ENSEMBL : ENSG00000158092</a>	XML	score: 76
ENSEMBL : ENSG00000158092 Cytoplasmic protein NCK1 (NCK adaptor protein 1 RefSeq_dna : NM_006153.3 RefSeq_peptide : NP_006144.1 UniGene : Hs.477693 HUGO : NCK1 7664 EntrezGene : 4690 Uniprot/SWISSPROT : NCK1_HUMAN P16333		
5: <a href="#">Molecular Interaction - P16333 Q05193</a>	XML	score: 33
nck1_human - Cytoplasmic protein NCK1 intact - EBI-309903 dyn1_human - Dynamin-1 intact - EBI-713135		

Abb. 2:

A) relevante Informationen in einem XML-Dokument, anhand eines PDBML-Dokuments

B) Normalisierung verschiedener Dokumentklassen

C) Nach Relevanz geordnete Suchergebnisse für das Protein 'NCK1'

zeit verfügbar bleiben. So lassen sich auch Rechenblätter (Spreadsheets), die üblicherweise schwach oder fehlerhaft strukturierte Daten enthalten, an Themenseiten (Topics) anhängen, und stehen allen Projektpartnern in genau einer Version zur Verfügung, was die ersten Schritte zur Integration von Projektdaten erleichtert.

**Web Applikationen**

Eine weitere Stärke des Integrationsystems ist das Vorhandensein und der erleichterte Einbau von Applikationen für die einzelnen Datentypen. Durch Plugin-Technologie können Wikis um zusätzliche Funktionen erweitert werden. Eine wichtige Anwendung ist die Web-taugliche Variante des Pedro Editors [5],

**Glossar**

**Wiki-System** Ein Wiki-System stellt dem Nutzer Informationen im Rahmen einer Website zur Verfügung. In einem Wiki kann der Anwender Inhalte mittels des Webbrowsers selbständig verändern und erweitern. Dazu sind keine speziellen HTML oder Programmierkenntnisse erforderlich. Die üblichen Zeichenformate sowie Listen und Tabellen werden durch einfache Zeichenkombinationen erzeugt.

**XML-Dateien** beinhalten hierarchisch strukturierte Daten, die mittels XML (engl. für eXtensible Markup Language) beschrieben werden. XML verwendet wie HTML Auszeichnungselemente (Tags), um Dateneinträge abzugrenzen. XML-Dateien bestehen aus reinem Text und können somit leicht verarbeitet werden. Weitere Vorteile einer Daten-Repräsentation in XML sind die Überprüfbarkeit auf Gültigkeit und die Vereinfachung des Datenaustauschs zwischen unterschiedlichen Computer- und Anwendungsplattformen.

Der **Pedro-Editor** wurde an der Universität Manchester entwickelt. Es handelt sich um ein plattformunabhängiges Java Programm, das basierend auf einer Datendefinition automatisch übersichtliche graphische Eingabemasken für XML-Daten generiert. Der Anwender kann sowohl über eine Baumdarstellung, als auch mittels einer Suchfunktion in den Daten navigieren. Weiterhin prüft der Editor die Gültigkeit von Eingaben und weist den Anwender auf Unstimmigkeiten hin.

**Perl** ist eine bewährte und universelle Programmiersprache, die den Bereich von systemnaher bis hin zu objektorientierter Programmierung abdeckt. Perl steht für 'Practical Extraction and Report Language'. Das Design der Sprache ermöglicht insbesondere ein effizientes Verarbeiten von Text basierten Daten. Andere häufige Anwendungsbereiche sind die serverseitige Erzeugung von Webinhalten (CGI-Scripte) und die Automatisierung von Systempflege Abläufen.

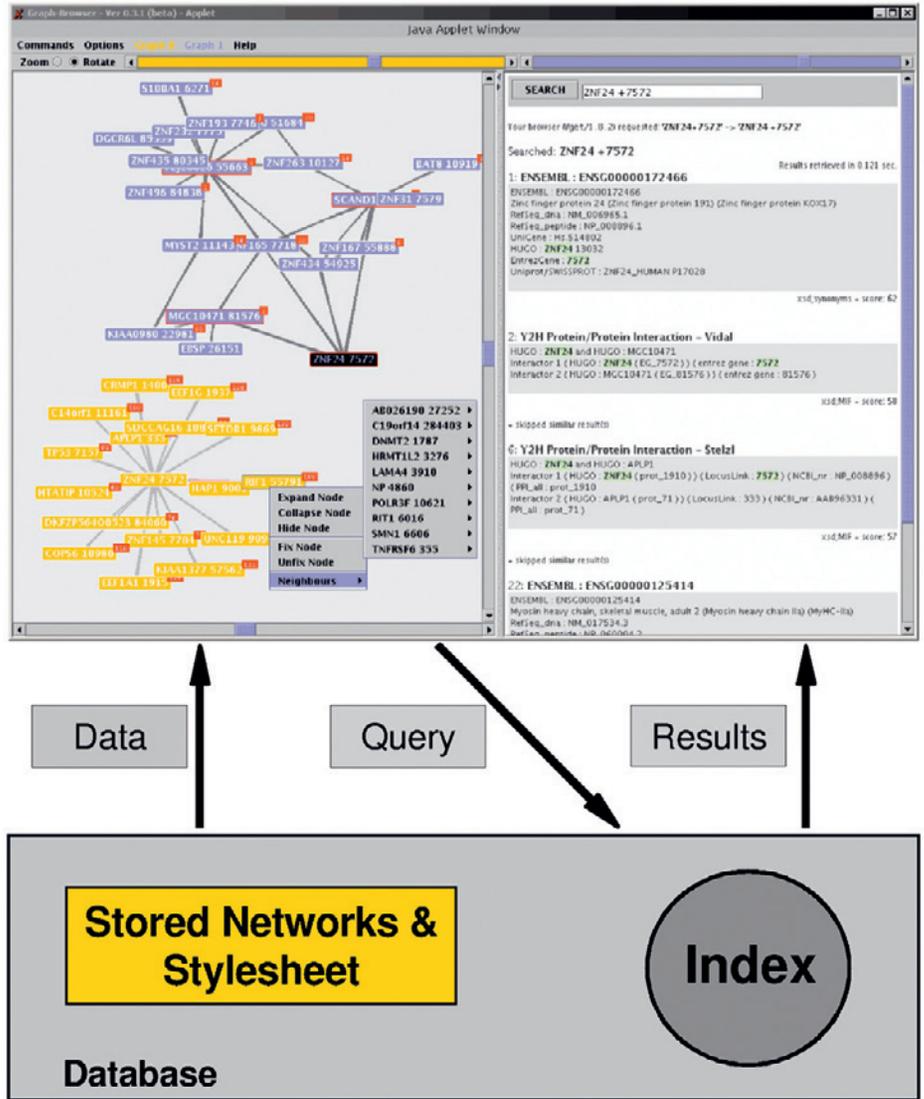


Abb. 3: Web Applikation zur Visualisierung von Protein-Protein Interaktionen, mit integrierter Suchabfrage.

der es ermöglicht, XML Dateien online zu editieren, wobei auch von den Möglichkeiten der Validierung und der Einbringung von Schlüsselwortkatalogen Gebrauch gemacht wird. Der Pedro Editor ermöglicht sowohl eine flexible Annotation von Experimenten auf dem Projekt Server, als auch ein autonomes Arbeiten im Labor. Einzige Voraussetzung ist das Java™ Plugin auf dem Klientrechner, das für alle gängigen Computerplattformen verfügbar ist.

Ebenfalls als Java-Applets wurden Anwendungen zur 3D Visualisierung von Molekülen, Anzeige von MS Daten (Peaklisten, Spektren und 3D Peakwiesen) und Interaktionsgraphen in den Web Kontext eingebunden (Abbildung 3).

**Fazit und Ausblick**

Die Datenintegrationslösung der SMP Protein ist ein flexibles System, daß Daten aus

wichtigen Proteomics Technologien speichert, verfügbar macht und abfragt. Eine TWiki Plattform ermöglicht Import/Export von Daten sowie ein effizientes Projektmanagement. Neben den experimentellen, molekularen Daten ist das System in der Lage, auch öffentliche Datenbanken (PDB, Ensembl, UniProt, Pubmed) sowie Schemata zur Phänotypinformation (klinische, physiologische Daten) und damit verbundene Applikationen zur Visualisierung und Analyse zu integrieren, was auch eine Erweiterung auf andere Plattformen wie z.B. klinische Netzwerke ermöglicht. Die Systemdatenbank ist sehr flexibel und durch das zugrunde liegende Metadatenmodell jederzeit erweiterbar und auf ähnliche Projekte übertragbar.

Die Funktionalität der Suchmaschine wurde auch auf die im TWiki gespeicherten Seiten, angehängte PDF-Dokumente und Rechenblät-

ter erweitert, somit kann über eine einheitliche Oberfläche gezielt nach Informationen im System gesucht werden, was ein komplexes Management für große Projektverbünde ermöglicht. Somit ist das System eine ideale Lösung für Projekte der Systembiologie.

#### Referenzen:

1. <http://pdml.rcsb.org> – Ressourcen Seite der Protein Data Bank
2. <http://www.psidev.info> – Web Präsentation der Proteomics Standard Initiative
3. <http://sashimi.sourceforge.net> – Web Präsentation für mzXML Entwicklung
4. <http://lucene.apache.org> – Web Präsentation des Lucene Projekts

5. <http://pedrodownload.man.ac.uk> – Ressourcen Seite für den Pedro Editor

#### Kontakt

Ralf Herwig  
 Max Planck Institut für Molekulare Genetik,  
 Abteilung Vertebratengenomik  
 Ihnestr. 73, D-14195 Berlin  
 E-Mail: herwig@molgen.mpg.de

## QuaLIPID: Wie sich Gene des Lipidmetabolismus auf die Qualität von Milch und Fleisch auswirken

Ruedi Fries



Die Qualität tierischer Produkte wird maßgeblich durch die Lipidfraktion bestimmt. Das Fettsäuremuster ist z.B. entscheidend für die Haltbarkeit von Fleisch- und Fleischprodukten oder die Streichfestigkeit von Butter und gleichzeitig auch von ernährungsphysiologischer Bedeutung für den Konsumenten. Das Ausmaß der intramuskulären Lipideinlagerung hat einem wesentlichen Einfluss auf den Geschmack und die Zartheit des Fleisches. Mehrfach ungesättigten Fettsäuren, speziell denjenigen der n-3 Familie (Omega-3-Fettsäuren), und den so genannten konjugierten Linolsäuren (conjugated linoleic acids, CLA), die vor allem in Milch und Fleisch von Wiederkäuern vorkommen, wird eine gesundheitsförderliche Wirkung zugesprochen.

Nachdem tierische Fette in den letzten Jahren von den Ernährungsphysiologen in erster Linie als Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen angesehen wurden, ist seit kurzem eine differenziertere Betrachtungsweise zu beobachten. Nach wie vor wird auf den Anteil der tierischen Fette an der kalorischen Überversorgung und an der Aufnahme von gesättigten Fettsäuren hingewiesen. Gleichzeitig wird aber auch die Bedeutung der tierischen Fette für die Grundversorgung mit essentiellen und die Gesundheit fördernden Fettsäuren betont. In dem Spannungsfeld "gute" und "schlechte" tierische Fette müssen sich die Tierzüchtungs- und Tierernährungsforschung sowie die Produzenten und Verarbeiter tierischer Lebensmittel neuen Herausforderungen stellen. Im Rahmen von QuaLIPID sollen

die Grundlagen für die Optimierung von Fettparametern durch koordinierte Maßnahmen der Tierzucht und -Tierernährung erarbeitet werden.

Der Forschungsverbund QuaLIPID im Rahmen der Fördermaßnahme FUGATO (Abb. 1) ist so zusammengesetzt, dass die kompetente und umfassende Untersuchung der funktional genomischen Grundlagen des Lipidstoffwechsels, die effiziente Erhebung von möglichst vielen Lipidparametern, die gezielte Suche nach Variation in Genen des Lipidstoffwechsels, die Suche

nach Assoziation dieser Variation mit Lipidparametern sowie die Untersuchung von Genotyp-Ernährungsumwelt-Interaktion gewährleistet sind.

Mit bioinformatischen Methoden werden die wichtigsten Gene des Fettstoffwechsels identifiziert. Gene, deren Produkte ratenlimitierende Funktion aufweisen und / oder Gene, die im Bereich eines Quantitative Trait Locus (QTL) liegen, werden einer eingehenden Polymorphismus-Analyse unterzogen. Beim Schwein

#### Beteiligte Forschungseinrichtungen

##### Technische Universität München

- Lehrstuhl für Tierzucht (Fries, Flisikowski, Schwarzenbacher, Lin)
- Fachgebiet Tierernährung (Schwarz, Reicheneder)

##### GSF Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

- Institut für Bioinformatik (Mewes, Suhre, Altmaier)

##### Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft

- Institut für Tierzucht (Götz, Buitkamp)
- Abteilung Qualitätssicherung und Untersuchungswesen (Schuster, Kämmerer)

##### Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung

- Sektion für Genomanalyse (Blöcker, Scharfe, Severitt)

##### Forschungsinstitut für die Biologie landwirtschaftlicher Nutztiere

- Forschungsbereich Molekularbiologie (Kühn, Eberlein)
- Forschungsbereich Muskelbiologie und Wachstum (Nürnberg, Diederich)

#### Beteiligtes Unternehmen

##### Aktiengesellschaft für Dienstleistungen in der Schweineproduktion (SUISAG, Schweiz)

- Geschäftsbereich Zucht (Hofer, Schwörer, Luther)

#### Wirtschaftspartner

- BASF Feinchemikalien Aktiengesellschaft
- Zentralverband der Milcherzeuger in Bayern e.V.
- BFB Förderverein Biotechnologieforschung e.V.

Abb. 1. Das QuaLIPID-Konsortium

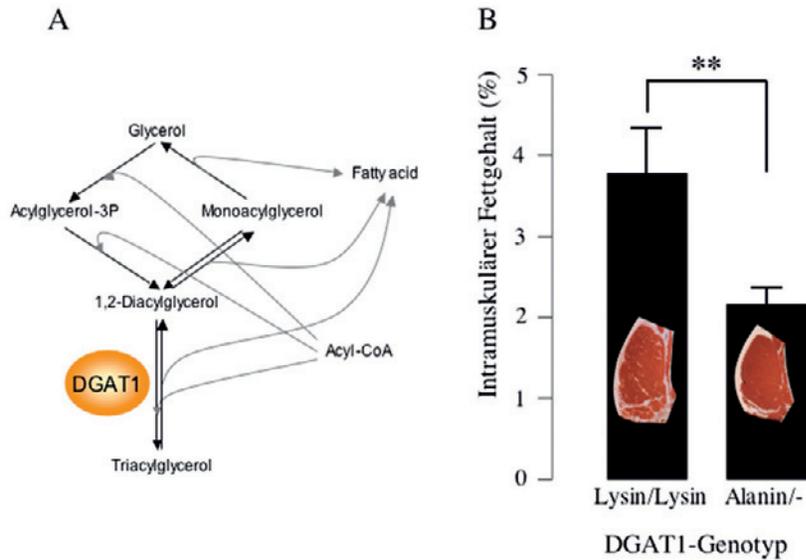


Abb. 2. DGAT1 kodiert für ein ratenlimitierendes Enzym der Triglyceridsynthese (Diacylglycerolacyltransferase) (A). DGAT1-Allele wirken sich unterschiedlich auf die als Fettäckerchen sichtbare intramuskuläre Lipideinlagerung (Marmorierung) des Rindfleisches aus (B).

mussten dazu sechs Millionen Basenpaare neu sequenziert werden und anschließend resequenziert werden. Beim Rind konnte die weitgehend fertig gestellte Genomsequenz für die Resequenzierung verwendet werden. In experimentellen Ressourcenfamilien des Rindes und des Schweins und bei Tieren mit extremen Zuchtwerten aus den Landeszüchten wird nach Assoziation von DNA- mit Lipidparametervariation gesucht. Es werden möglichst viele Lipidmetaboliten mittels Gaschromatographie (GC), Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) und Massenspektrometrie (MS) in Milch und Fleisch untersucht. Die Identifizierung genetisch extremer Tiere basiert auf der im Bereich der Tierzucht etablierten Varianzkomponentenanalyse und der Zuchtwertschätzung. Dieser Ansatz erlaubt besonders kostengünstige Assoziationsstudien, da nur relativ wenige Tiere genotypisiert werden müssen.

In einer vorhergehenden Studie konnte

bereits gezeigt werden, dass eine Lysin-Alanin-Substitution in einem ratenlimitierenden Enzym der Triglyceridsynthese die Variation der intramuskulären Fetteinlagerung und damit der Marmorierung des Rindfleisches zu einem maßgeblichen Teil erklärt (Abb. 2). Der entsprechende Gentest wird bereits im großen Rahmen zur Verbesserung der Zartheit des Rindfleisches eingesetzt.

Die Fettsäurezusammensetzung von Fleisch und Milch wird bis anhin vor allem mittels HPLC ermittelt. HPLC ist ein aufwändiges Verfahren und nur bedingt für einen hohen Probendurchsatz geeignet. Im Rahmen von *QualIPID* sollen deshalb auch für einen hohen Durchsatz geeignete Methoden erprobt werden. Besonders viel versprechend ist dabei die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS), mit der nach entsprechender Kalibrierung einzelne Fettsäuren sehr schnell und hochreproduzierbar quantifiziert werden können. Ein wichtiger Lipid-

Parameter, der inzwischen mit NIRS untersucht werden kann, ist der Gehalt des Linolsäure-Isoomers *cis*-9 *trans*-11 (*c9,11t*) Conjugated Linoleic Acid (CLA) in Milch und Fleisch. In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass *c9,11t* CLA vor allem durch die Kuh aus Vaccensäure, einem Produkt der Pansenmikroben, hergestellt wird. Es ist bekannt, dass z.B. die Verfütterung von frischem Gras oder die Weidehaltung zu hohen *c9,11t* CLA-Gehalten in Milch und Fleisch führen. Wir konnten aber feststellen, dass auch bei Stallhaltung und der Verfütterung von Silage plus Kraftfutter die individuelle Variation des *c9,11t* CLA-Gehaltes im Fleisch beträchtlich ist und der Gehalt sehr hoch sein kann (Abb. 3). Die individuelle Variation dürfte zu einem maßgeblichen Teil genetische Ursachen haben. Um diese Ursachen molekulargenetisch zu erfassen, werden systematisch Gene untersucht, deren Produkte die endogene *c9,11t* CLA-Synthese modulieren.

Das Verbundprojekt ist so konzipiert, dass die Resultate möglichst schnell in die praktische Tierzucht und Tierernährung umgesetzt werden können. Die Resultate sind aber auch die Grundlage für die systematische Untersuchung von Genotyp-Ernährungsumwelt-Interaktionsphänomenen. Fettsäuren spielen als Signalmoleküle mit einer relativ direkten Wirkung auf die Genregulation eine wichtige Rolle. In einem Folgeprojekt könnten deshalb gezielt Untersuchungen zur Auswirkung bestimmter Genvarianten und von Nahrungsfettsäuren auf die globale Genregulation durchgeführt werden.

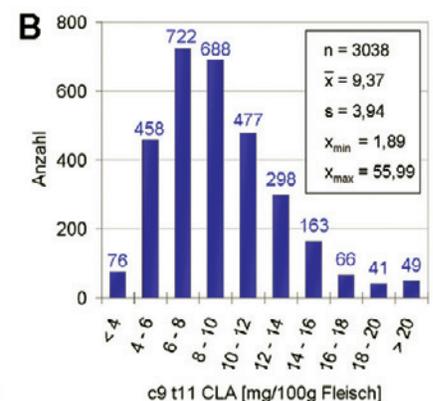
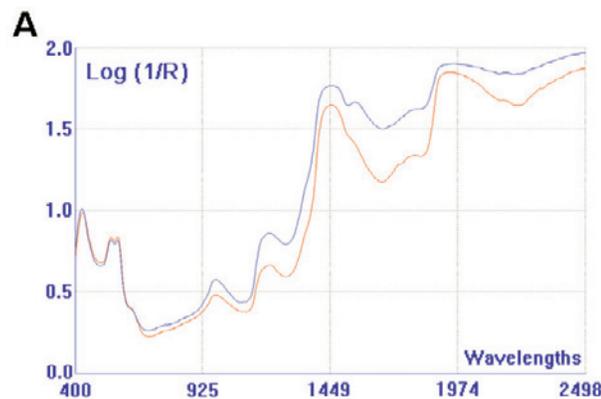
### Kontakt:

Prof. Dr. Ruedi Fries

Lehrstuhl für Tierzucht der  
Technischen Universität München

Email: Ruedi.Fries@tum.de

Abb. 3. Nahinfrarot-Spektren spezifisch für hohen *c9,11t* CLA-Gehalt (55,99 mg / 100 g Fleisch, rot) bzw. niedrigen Gehalt (1,89 mg / 100 g Fleisch, blau) (A). *c9,11t* CLA-Werte im Muskelfleisch von Bullen der Rasse Fleckvieh (B). Die Abbildung wurde von S. Kämmerer und M. Schuster (Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft) erstellt.



## Portrait

# Von Blümchen und Bienchen – und ihren Genen

**Die Verhaltensforschung schlägt neue Wege ein. Am Institut für Biologie und Molekulare Ökologie forscht Michael Lattorff, welche Gene Königinnen machen und wie sich Hummeln gegen Krankheiten wehren – zum Wohle von Wissenschaft und Wirtschaft.**

Edda Grabar

Michael Lattorff hat einen Sohn. Konstantin ist neun Jahre und damit gerade ebenso in dem Alter, in dem er seine Eltern mit unermüdlichen Fragen plagt. In Erklärungsnotstand ist Lattorff schon manches Mal gekommen. Zur Bienchen-und-Blümchen-Erklärung habe er noch nie greifen müssen. Das weiß er bestimmt, und nicht nur, weil sie auf der Peinlichkeitsskala elterlicher Antworten ganz oben zu finden ist.

„Die Blümchen haben mit der Fortpflanzung von Bienen denkbar wenig zu tun“, sagt Lattorff. Er muss es wissen: Schließlich kennt er die Insekten, die es als vorwitzige kleine Maja und schusseligem Willi zu weltweiter Berühmtheit gebracht haben, wohl besser als sie sich selbst. Seit gut zehn Jahren sucht Lattorff am Institut für Molekulare Ökologie in Halle nach Genen, die so einige Eigenarten der nimmermüden Honiglieferanten beeinflussen. Neuerdings untersucht er auch ihre pelzigen Verwandten: die Hummeln. Das alles soll ab nächstem Frühjahr unter dem Dach der Fördermaßnahme FUGATO-plus laufen, die für „Funktionelle Genomanalyse im tierischen Organismus“ steht. Und darunter fallen nun mal auch Bienen und Hummeln.

Dass die kleinen Insekten nicht nur der akademischen Wissenschaft zum Opfer fallen, sondern immense wirtschaftliche Bedeutung haben, erschließt sich spätestens, wenn man einen Blick auf die unzählbaren Honigsorten im Supermarkt wirft. Nicht ganz so offensichtlich ist aber, dass Hummeln ihre kleineren Schwestern in Sachen Marktführung längst hinter sich gelassen haben. „Die Tomaten, die sie heute im Supermarkt kaufen ist unter Garantie von einer Hummel bestäubt worden“, sagt Michael Lattorff. Dass er einmal unter wirtschaftlichen Aspekten forscht, hätte er nicht gedacht.

### Gute Lehre – Gute Forschung

Dabei begann sein Verhältnis zu den Bienen nun wirklich nicht aus Liebe zu Insekten. Vielmehr faszinierte das Praktikum unter der Leitung des

Insektenforschers Robin Moritz. „In allen anderen Kursen hat man lediglich nachgekocht“, erinnert er sich an seine Studienzeit. Moritz aber ließ ihn forschen. Damals ging es um die Interaktion zwischen Bienen, „wer wen füttert und so“, sagt er lakonisch.

Gefüttert wird vor allem eine: die Königin. Spätestens seit der ersten Biene Maja-Folge weiß jedes Kind, dass Bienen in einer strengen Monarchie leben. Die Königin wacht über hunderttausende von Arbeiterinnen, die entweder umherfliegen und Pollen in kleinen Tragesäckchen an den Beinen sammeln, am Stock bauen oder aufräumen. „Es gibt sogar eigens Totengräber, die verendete Tiere aus dem Stock schaffen“, erzählt Lattorff. Bienen, so sagt er, seien ein sehr sauberes Volk. Ein paar Arbeiterinnen stehen parat, um ihrer Monarchin jeden Wunsch von den Augen abzulesen. Ihre Hoheit selbst hat nur einen Job: Eier legen, um für einen fitten und möglichst umfangreichen Nachwuchs zu sorgen.

Welche Larve im Bienenstock aber Königin wird, entscheidet allein das Futter. Arbeiterinnen setzen dem so genannten Gelee Royal ganz bestimmte Eiweiße zu. „*Drosophila*, die Taufliege, verfügt über ganz ähnliche Proteine“, erklärt Lattorff. Dort sind sie allerdings für die Farbgebung verantwortlich – füttert man sie an Bienenlarven, entwickeln sie sich zur Königin. Als „ausgesprochen flexiblen Umgang mit Ressourcen“ bezeichnet Lattorff das natürliche Genmanagement.

Und macht damit deutlich, dass Verhaltensforschung heute längst nicht mehr nur mit Beobachtungen oder Tierpsychologie zu tun hat. Sehr viel eindeutiger als beim Menschen, finden Forscher bei niederen Tieren, dass ihre Eigenheiten genetisch determiniert sind. So muss sich die Bienenkönigin nicht etwa ihren Platz erarbeiten – sieht man von den Königinnenkämpfen innerhalb eines Stocks ab. Sie wird dazu geboren. Welche Larven in den Genuss des Gelee Royal kommen, können die Wissenschaftler noch nicht sagen. Lattorff und seine Kollegen fanden aber – einige



Jahre nach dem Praktikum – heraus, dass es tatsächlich königliche Familien gibt. Die überwiegende Zahl der Thronanwärterinnen stammt aus wenigen Familien.

### Anti-Look im Labor

In Sachen Familiengründung allerdings hat sich Michael Lattorff den Bienen etwas abgeguckt. Obwohl gerade 33 Jahre alt, kann er sich stolzer Vater von fünf Kindern nennen. Neben Konstantin gibt es noch den zwölfjährigen Jonathan, die zehnjährige Charlotte sowie Raphael, der gerade eben seinen ersten Geburtstag hinter sich hat. Und der nächste Lattorff junior (Johanna) erblickte gerade erst das Licht der Welt. Welcher Akademiker hat heute schon noch fünf Kinder?

Das kümmert Lattorff selbst wenig. In ein Klischee lässt er sich nicht pressen. Er entspricht weder dem Konrad Lorenz'schen Verhaltensforscher, der sich als Gänse-, respektive, Bienenvater versteht, noch dem wühlenden Laborwissenschaftler. Und schon einmal gar nicht ist er der smarte Forschungsmanager. Mit seinem leicht schlurfenden Gang, der strubbeligen Nicht-Frisur und einer Zusammenstellung zwischen Hose, Hemd und Jacke, die andere vielleicht als fragwürdig empfinden würden, passt er aber wunderbar in den „stalinistischen Bau“, wie er seine Forschungsstätte im Hohen Weg 4 in Halle gerne



Honigbienen: Königin mit Hofstaat  
(Photo S. Härtel).



Pseudokönigin (dominante Arbeiterin) induziert einen Hofstaat durch die königinnenähnlichen Pheromone (Photo S. Härtel).

nennt, – wäre sie eine verrauchte übergroße Free-Style-Jazz-Rock-Kneipe und nicht gerade das Institut für Molekulare Ökologie.

Ist es aber. *Quod erat demonstrandum*: Forschung braucht Freiheit. Und wenn man, wie es üblich ist, die Liste wissenschaftlicher Publikationen als Maßstab für Erfolg nimmt, dann macht Michael Lattorff einen verdammten guten Job. Allein 21 Poster und Präsentationen sowie 12 Veröffentlichungen zieren seine Publikationsliste. Darunter eine im renommierten Fachmagazin Nature, „eine internationale Zusammenarbeit, die das Erbgut der Honigbiene entschlüsselte“, setzt er auf Nachfragen hinzu. In Zahlen ausgedrückt heißt das: Auf 16 Chromosomen der Biene liegen 10.157 Gene, die sich aus 238 Millionen Basen, den Bausteinen der Gene, zusammensetzen. Andere hätten sich mit dieser Veröffentlichung gebrüht.

### Zurück in Halle

Die Männer unter den Bienen verfügen übrigens nur über einen Chromosomensatz, während Königinnen und Arbeiterinnen die doppelte Anzahl in sich tragen. Auch in anderer Hinsicht sind Drohnen erheblich im Nachteil, findet Lattorff ganz Mann. Denn diejenigen, die eine Königin ergattern, erwartet kein glückliches Schicksal: Sie überleben es nicht. Mit einem betörenden Duft lockt sie Drohnen auf ihrem Hochzeitsflug an – übrigens das einzige Mal, dass sie ihren Stock verlässt. Während der sinnlich Verwirrte „seine“ Königin in 25 Meter Höhe noch im Flug begattet, werden ihm brutal die Eigenweide ausgerissen. Schlimmer noch: Der Todgeweihte sendet Signale aus, die anderen Bienenmännchen ungeheuer attraktiv erscheinen. Das wenigstens vermutet Lattorff, denn ist erst ein Männchen dem Ge-

schlechtsakt zum Opfer gefallen, wollen andere gleich hinterher. In der Psychologie spricht man von Gruppendynamik oder gleich von kollektivem Selbstmord. Für die Königin aber lohnt sich der Ausflug. Innerhalb weniger Minuten hat sie von ihnen rund 10 Millionen Spermien erhalten, von denen sie innerhalb der nächsten drei Jahre täglich bis zu 2000 Eier legt. Kein Wunder, dass die Biene bei den Griechen als Symbol für Fruchtbarkeit galt.

Doch anders als der Volksmund meint, ist sie keines Falls allein für den Nachwuchs verantwortlich. „Es gibt tatsächlich auch Arbeiterinnen, die ebenfalls Eier legen können“, sagt Michael Lattorff und kommt damit zu dem Forschungsprojekt, mit dem er promovierte. Auch bei Robin Moritz. Ihm ist er über die ganzen Jahre treu geblieben – und Halle. Obwohl er doch im Harz geboren wurde, „auf der falschen Seite“ fügt er hinzu. Was ist denn die falsche Seite? – „Na ja, die demokratische Republik.“ – Wieso falsch? – „Gegenfrage: Würden Sie eine Diktatur als richtig empfinden?“ – Nein, natürlich nicht. Lattorffs Familie gehört zu denen die noch kurz vor der Wende ausreisten – und damit in den zweifelhaften Genuss der Repressalien in Beruf und Schule kamen. Ihr Weg führte sie nach Hamburg, der Lieblingsstadt der Deutschen. Eigentlich wollte auch Michael Lattorff dort nicht mehr weg.

### NIAG – Niemals in Amerika gewesen

Dann aber hat er doch in Halle studiert, „weil es dort weniger Studenten und mehr Professoren gab“; danach Examen gemacht, Doktor und nun arbeite er weiter dort. „Ich bin ein NIAG, ein Niemals-in-Amerika-gewesen-er“, grinst er. Das wäre mit fast fünf Kindern auch schlecht möglich.

Forschungsaufenthalte, die sich kinderlose Wissenschaftler erlauben können, kommen für Großfamilien eben nicht Frage. Im Rahmen seiner Untersuchungen sei er in Südafrika, Frankreich, „ja, und auch in den Staaten“ gewesen, aber nicht für lange. Als Nachteil empfindet er das nicht wirklich. Und wenn er noch einmal entscheiden könnte, er würde wohl die selbe Wahl treffen. Michael Lattorff ist pragmatisch und zu diesem Zeitpunkt hatte ihn der Forscherdrang längst gepackt. Und dabei ging es über Jahre um Arbeiterinnen, die durch eine gute Dröhnung Geruchsstoffe festlegen, wer die schönste im Stock ist – neben der Königin natürlich.

Dass Arbeiterinnen Eier legen kommt bei den heimischen Honigsammlern vor, besonders ausgeprägt ist dieses Verhalten jedoch bei den südafrikanischen Kap Honigbiene, den *Apis mellifera capensis*. Was sie dazu bringt, die gesellschaftlichen Regeln des Bienenstocks zu missachten, ist nicht so recht klar. Ausgangspunkt für diese Fähigkeit ist aber 9ODA. Die kryptische Abkürzung steht für 9-oxo-e-(E)-decanoic acid oder einfacher die Königinnensubstanz. Aus einer Duftdrüse, die direkt an den Mandibeln sitzt, den Esswerkzeugen der Biene, gibt sie das Sekret ab, dass ihren Mitbewohnerinnen signalisiert, dass sie die erste Dame des Staates ist, sorgt aber auch für den Zusammenhalt des Volkes. Doch anscheinend ist Arbeiterin nicht gleich Arbeiterin – es gibt einige dominante unter ihnen, die ebenfalls Königinnensubstanz produzieren.

Um das zu untersuchen, setzte Lattorff zwei Arbeiterinnen zusammen und maß ihre Duftproduktion. Das sei schon ein wenig „experimentell“, meint er, schließlich lebten in einem Stock ja nicht nur zwei Bienen. Doch das Resultat seiner Beobachtungen war eindeutig: Die Arbeiterinnen



Arbeiterin der Erdhummel (*Bombus terrestris*) beim Nektarsammeln auf einer Klee-Blüte (Photo S. Wolf).



Jung-Königin der Erdhummel auf den Wachstöpfen, die einmal den aus Nektar hergestellten Honig enthalten werden (Photo S. Wolf)

wickeln kann. „Ein echter Klon ist das“, fügt Lattorff hinzu.

### **Wirtschaftsfaktor: Hummel**

Nun hat er die Hummeln für sich entdeckt. Sie übernehmen in Gewächshäusern das Bestäubungskommando. Die kleinen Brummer sind ähnlich effizient wie ihre schlanken Verwandten, „aber viel einfacher zu halten.“ Heutzutage werden allein in Westeuropa mehr als 1.000.000 Hummelkolonien vermarktet. Sie haben allerdings auch einen Nachteil: Sie werden viel schneller krank. Bienen, so Lattorff, hätten zwar kaum Abwehrgene, aber seien ein ausgesprochen sauberes Volk, das sich durch seine Reinlichkeit viele Erreger vom Leibe hält. Das zeigen die erdverbundenen Hummeln nicht. Zumal Unternehmen vermehrt ihre türkischen und griechischen Schwestern und Brüder ins Land holen und mit ihnen Erreger, denen die heimischen Hummeln bislang nicht ausgesetzt waren. In den nächsten Jahren wollen die Wissenschaftler um Michael Lattorff eine Resistenzkarte aufstellen, die ihnen Aufschluss darüber gibt, welche Hummelarten sich gegen welche Erreger erfolgreich wehren können. „Mit dieser Karte können sich Agrarunternehmen den für sie geeigneten Vertreter züchten“, erklärt Lattorff. Das Projekt steht jedoch erst ganz am Anfang. So wie Kostantin, der jüngste Schulbesucher der Familie Lattorff. Denn der muss gegen 16 Uhr vom Hort abgeholt werden. „Das hat die DDR wenigstens gebracht“, sagt der Papa. Falsch. Horte gab es auch im Westen.

tragen einen unerbittlichen Duftkampf um die Vorherrschaft aus. Bis eine nachgibt, soll heißen die Produktion von 90DA langsam einstellt. „Weiber eben“, kann sich Lattorff nicht verkneifen.

Die Siegerinnen bezeichnen Wissenschaftler als Pseudoköniginnen, deren stillgelegte Eierstöcke reanimiert werden. Sie können sogar einen eigenen Hofstaat bilden, um von den anderen Arbeiterinnen umsorgt werden. Allerdings gehen die Pseudoherrscherinnen nicht auf Hochzeitsflug und werden auch niemals von einem Drohn begattet. „Arbeiterinnen“, erklärt Lattorff, „haben die ungewöhnliche Fähigkeit, sich unbefruchtet zu vermehren.“ Jungferzeugung oder

Parthenogenese nennt man diesen Vorgang und gesteuert wird dies nur durch ein einziges Gen, das Lattorff und seine Mitarbeiter entdeckten: das th-Gen. Seine Aufgabe erfüllte es aller Wahrscheinlichkeit nach während der Eizellenentwicklung. Gewöhnlich werden pro Meiose vier Kerne gebildet, von denen sich einer zum Ei entwickelt, das durch ein Spermium befruchtet wird. Die restlichen drei Kerne ernähren das Ei und verkümmern schließlich. „Nur bei th-positiven Arbeiterinnen passiert das nicht“, sagt Lattorff. Bei ihnen stehen die Spindeln, die Haltegriffe der Chromosomen, in den Eizellen verkehrt – und führen dazu, dass zwei Kerne fusionieren und sich damit eine genetische identische Bienenlarve ent-

## Patente & Lizenzen

### Das Londoner Abkommen wurde vom französischen Parlament verabschiedet

Die französischen Abgeordneten haben am 26.09.2007 grünes Licht für ein Gesetz zur Ratifizierung des Londoner Abkommens gegeben, durch das die Übersetzungspflicht europäischer Patente ins Französische entfällt. Das im Jahr 2000 verabschiedete Londoner

Abkommen zielt auf eine Reduzierung der Übersetzungspflicht im europäischen Patentsystem ab. Bereits von 13 Staaten (außer Frankreich) unterzeichnet und darunter von 7 ratifiziert (wie Großbritannien und Deutschland), war die fran-

zösische Ratifikation eine Voraussetzung des Inkrafttretens der Vereinbarung. Am 10. Oktober wurde der Gesetzentwurf vom französischen Senat geprüft und verabschiedet. Das wichtigste Ziel dieser Vereinfachung besteht darin, die Kosten für eine Patentanmeldung in Europa zu reduzieren. Gegenwärtig belaufen sich die Kosten auf etwa 30.000 Euro im Vergleich zu 7.600 Euro in den USA und 10.600 Euro in Japan. Die geforderten zahlreichen Übersetzungen sind verantwortlich für diese bedeutenden Unterschiede.

Derzeit verlangt das Europäische Patentamt (EPA) bei der Beantragung eines Patents die Übersetzung in eine der 3 offiziellen Sprachen – Deutsch, Englisch oder Französisch – und für die Validierung des Patents wurde eine Übersetzung in alle Sprachen der 32 Mitgliedsländer verlangt. Durch das Londoner Abkommen sollen die Staaten künftig auf die Übersetzung der vom EPA erteilten Patente verzichten.

Quelle: *Wissenschaft Frankreich Nr. 129, 17.10.2007*

## News & Confuse Info

# Zukunft mit System Entwicklung der Systembiologie in Deutschland

Das vergleichsweise neue Forschungsgebiet der Systembiologie wird in Deutschland bereits seit 2004 durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. *HepatoSys* (Kompetenznetz Systembiologie der Leberzelle) war auf diesem Gebiet das erste bundesweit organisierte Forschungsprojekt.

Seit Januar 2007 unterstützt das BMBF die deutsche Systembiologie nachhaltig. Die Pilotmaßnahme *HepatoSys* geht in die zweite Förderphase, die neben der Fortsetzung der Bearbeitung vielfältiger biologischer Fragestellungen zur Leberzelle auch auf eine stärkere Internationalisierung sowie die verstärkte Einbindung von potentiellen Industriepartnern abzielt. Mit dem Förderprogramm FORSYS - FORschungseinheiten der SYStembilogie wurde der systembiologische Ansatz durch Aufbau einer systembiologischen Infrastruktur auf nationaler Ebene ergänzt. Es wurden vier FORSYS-Zentren in Freiburg, Heidelberg, Magdeburg und Potsdam ins Leben gerufen. Zum wissenschaftlichen Sprecher des FORSYS-Programms wurde Prof. Dr. Roland Eils gewählt. Durch FORSYS werden Forschungseinrichtungen gefördert, welche die interdisziplinäre Vernetzung der unterschiedlichen Forschungsdisziplinen der Systembiologie unter einem Dach gewährleisten und sich darüber hinaus stark in der Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Bereich der Systembiologie engagieren.

Ein weiterer Verbund von Forschungsprojekten zur Systembiologie wird seit 2007 durch die Helmholtz-Gemeinschaft gefördert. Der "Helmholtz-Verbund Systembiologie" beschäftigt sich vor allem mit der Erforschung von Ursachen komplexer Erkrankungen. Hierzu gehört die im Mai 2007 gestartete Initiative SBCancer.

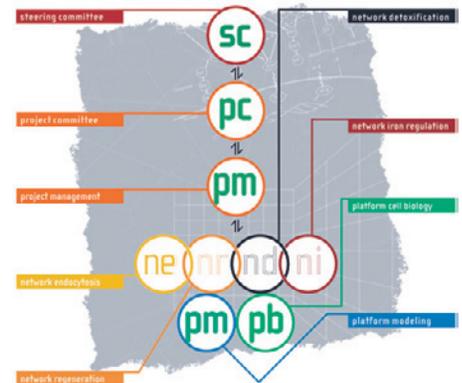
Mit der transnationalen Fördermaßnahme SysMO beteiligt sich Deutschland darüber hinaus gemeinsam mit 5 weiteren europäischen Partnern an einer Fördermaßnahme zur Systembiologie an Mikroorganismen. Im Rahmen dieser Maßnahme werden 11 international zusam-

mengesetzte Konsortien unterstützt, 3 davon unter deutscher Koordination.

### **HepatoSys – das erste Kompetenznetzwerk für Systembiologie in Deutschland**

Die Systembiologie ist nach der breiten Einführung molekularbiologischer Methoden in Medizin und Biologie eine entscheidende Schlüsseltechnologie für den Erkenntnisfortschritt in den Lebenswissenschaften. Mit der Fördermaßnahme „Systeme des Lebens – Systembiologie“ konzipierte das BMBF deshalb schon im Jahr 2004 das erste deutsche systembiologische Kompetenznetzwerk *HepatoSys* (Wortbildung aus Hepatozyt – für Leberzelle – und Systembiologie) zur Erforschung der Leberzelle. Generelles Ziel des Forschungsverbundes ist es, eine quantitative Beschreibung der biologischen Abläufe in Hepatozyten durch mathematische Modelle zu entwickeln. Leberzellen stellen ein methodisch sehr anspruchsvolles Modellsystem dar, das sowohl für die Medizin als auch die Industrie große Bedeutung hat. Insbesondere die Pharmaindustrie verspricht sich ein hohes Werteschöpfungspotential.

*HepatoSys* ist sehr daran interessiert, seine neu gewonnenen Erkenntnisse klinisch und pharmazeutisch in die Praxis umzusetzen. Das setzt exzellente Planung und Vorbereitung voraus. In der ersten Förderphase (2004-2006) richteten sich die über ganz Deutschland verteilten 30 an *HepatoSys* beteiligten Forschergruppen eine funktionierende Infrastruktur ein. Heute arbeiten die Wissenschaftler alle an den gleichen Zellen der Leber und richten sich nach dem gleichen Laborprotokoll. Sie speisen Ihre Ergebnisse in eine gemeinsame Datenbank ein, um auch von den Forschungen anderer Mitglieder profitieren zu können, eine wertvolle Quelle neuer Erkenntnisse und Synergien. Ein internationales, hochkarätig besetztes Expertengremium begleitet die Arbeit des Netzwerks von Anfang an und gibt wertvolle Impulse zur weiteren Entwicklung.



*HepatoSys Organigramm*

International machte *HepatoSys* 2006 als Organisator der Konferenz 'Systems Biology of Mammalian Cells' (SBMC) erstmals auf sich aufmerksam. Den über 300 Teilnehmern aus 16 Ländern konnten neben Vorträgen von Experten auf dem Gebiet der Systembiologie auch erste Früchte eigener Arbeiten vorgestellt werden.

Mit Beginn des Jahres 2007 startete *HepatoSys* in die zweite Förderperiode. Die nächsten drei Jahre stehen ganz im Zeichen der Forschung. Neben innovativen Entwicklungen zur Bekämpfung von Krebs werden neue bahnbrechende Erkenntnisse im Bereich des Leberstoffwechsels erwartet. Um diese der breiten Öffentlichkeit zu präsentieren, veranstaltet *HepatoSys* vom 22.-24. Mai 2008 die zweite internationale Konferenz ([www.sbcm08.de](http://www.sbcm08.de)). „Bis zu einem klinischen oder pharmazeutischen Einsatz unserer Erkenntnisse ist es ein langer Weg“, meint Prof. Jens Timmer, der wissenschaftliche Sprecher von *HepatoSys*. „Unsere Forschungen sind jedoch so vielversprechend, dass wir bei der nächsten SBMC die Industrie gezielt über unsere jüngsten Arbeiten informieren werden“.

### **Wissenschaftliche Koordination**

**Prof. Jens Timmer**

*Universität Freiburg*

Kontakt: Dr. Ute Heisner

<http://www.hepatosys.de>

<http://www.sbcm08.de>

### **GoFORSYS: Photosynthese und Wachstum – ein systembiologischer Ansatz**

Auf Basis einer Kooperation zwischen der Universität Potsdam, dem Max-Planck-Institut für molekulare Pflanzenphysiologie und dem Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung bildete sich ein deutschlandweit einzigartiges Team von Experten im Bereich Systembiologie der Pflanzen. Das Ziel der Wissenschaftler der Golmer Forschungseinheit zur Systembiologie (GoFORSYS) ist die Analyse der Photosynthese und ihrer Regulation in Abhängigkeit von verschiedenen Umweltfaktoren und der daraus resultierenden Einflüsse auf das Wachstum der Pflanze.

Das Experten-Team besteht aus 18 Arbeitsgruppen aus den Fachgebieten Biologie, Chemie, Bioinformatik, Physik und Mathematik sowie einer theoretisch und einer experimentell orientierten Nachwuchsgruppe. Die Forschungseinheit wird ergänzt durch den Industriepartner Metanomics GmbH & Co KGaA.

Als Modell wurde die hervorragend charakterisierte einzellige Alge *Chlamydomonas reinhardtii* ausgewählt.

Die hohe evolutive Konservierung der Photosynthese bei *Chlamydomonas* wird die Übertragung gewonnener Erkenntnisse auf Höhere Pflanzen wie *Arabidopsis thaliana* und Tomate vereinfachen. Auf diese Weise sollen durch den systembiologischen Ansatz neue Möglichkeiten zur Optimierung von Nutzpflanzen geschaffen werden. Das Thema der Energiegewinnung durch pflanzliche Rohstoffe steht dabei im Mittelpunkt der Forschung.

Um eine exzellente Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses auf dem Gebiet der Systembiologie zu etablieren wird ein strukturiertes Doktorandenprogramm in das wissenschaftliche Forschungsprogramm integriert. Ein Studiengang Bioinformatik mit dem Schwer-



*Chlamydomonas reinhardtii*

punkt Systembiologie (Master) an der Universität Potsdam ist Teil des Ausbildungsplanes. (s. Beitrag auf Seite 38)

### **Wissenschaftliche Koordination**

**Prof. Dr. Lothar Willmitzer**

*Max-Planck-Institut für molekulare Pflanzenphysiologie*

**Prof. Dr. Bernd Müller-Röber**

*Universität Potsdam*

Kontakt: Dr. Claudia Falter

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



### **FORSYS-VIROQUANT: Systembiologie der Virus-Zell Interaktionen**

Im Rahmen des Heidelberger Forschungskonsortiums VIROQUANT arbeiten Wissenschaftler der Universität Heidelberg, des Universitätsklinikums Heidelberg, des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), der European Molecular Biology Laboratories (EMBL), disziplin-übergreifend zusammen, um die zellulären Netzwerke umfassend zu charakterisieren, die für Virusreplikation und –vermehrung innerhalb der Zelle maßgeblich verantwortlich sind.

VIROQUANT konzentriert sich dabei vor allem auf die Erreger von AIDS (Human Immunodeficiency Virus HIV) und Hepatitis C (Hepatitis C Virus HCV).

Auf der Basis von Hochdurchsatzverfahren sollen dynamische Modelle der zellulären Netz-

werke entwickelt werden, die für die Infektion mit HIV und HCV eine kritische Rolle spielen. Ein umfassendes Verständnis über einen kompletten Infektionszyklus dieser Viren wird auch weitreichende Folgen für die biomedizinische Anwendung haben.

Der Forschungsstandort Heidelberg zeichnet sich durch eine einzigartige Kombination an vorhandener Expertise aus, die von der Virologie und Hochdurchsatzverfahren über die hochauflösende Mikroskopie bis zur mathematischen Modellierung und Simulation biologischer Prozesse reicht. Im VIROQUANT-Konsortium arbeiten diese Forschungsgruppen zusammen, um Virus-Zell-Interaktionen im Detail zu analysieren und zu modellieren.

VIROQUANT ist integraler Bestandteil von BIOQUANT, dem neuen wissenschaftlichen Zentrum für „Quantitative Analyse molekularer und zellulärer Biosysteme“ an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.

Neben seinen Forschungsvorhaben verfolgt VIROQUANT die Einrichtung einer dauerhaften Infrastruktur für die Ausbildung (Bachelor, Master und PhD Studiengängen) im Bereich Systembiologie am Standort Heidelberg.

### **Wissenschaftliche Koordination**

**Prof. Dr. Roland Eils**

*Universität Heidelberg/DKFZ*

Kontakt: Prof. Jürgen Wolfrum

Universität Heidelberg

[www.bioquant.uni-heidelberg.de/viroquant/](http://www.bioquant.uni-heidelberg.de/viroquant/)

### **MaCS – Magdeburg Centre for Systems Biology**

MaCS ist eine Initiative der Universität Magdeburg in Kooperation mit dem Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme. Das FORSYS-Zentrum verknüpft die Magdeburger Expertise auf dem Gebiet der Systemwissenschaften und der Mathematik mit systemorientierten experimentellen Arbeiten.

Wichtigster Bestandteil der Magdeburger Forschungsvorhaben ist die Entwicklung neuer systembiologischer Ansätze und deren Anwendung zur Analyse und Rekonstruktion molekularer Netzwerke der Signalverarbeitung und Regulation bei der Steuerung zellulärer Prozesse. Als Modellorganismen dienen verschiedene prokaryotische und eukaryotische Spezies, darunter Zellen des menschlichen Immunsystems, sowie Säugerzellen, die auf virale oder bakterielle Infektion reagieren. Mit Hilfe der experimentellen Daten und verschiedener Ansätze

aus der Systemtheorie, der Regelungstechnik sowie der kontinuierlichen und diskreten Mathematik sollen neue Methoden für die Systembiologie entwickelt werden. Ziel ist die Etablierung neuer, breit anwendbarer Konzepte zur Modellierung und Systemanalyse, die zuverlässig auf verschiedenen Ebenen molekularer und funktioneller Komplexität arbeiten.

Das Ausbildungsprogramm: „Biosystems Engineering (Biosystemtechnik)“ für Diplom-Studenten wurde im Rahmen des Forschungsprogramms für Nachwuchsforscher aus dem Bereich Systembiologie erweitert.

Die systembiologische Forschungseinheit MaCS ist Bestandteil des Forschungszentrums "Dynamische Systeme in Biomedizin und Prozeßtechnik", einer Exzellenzinitiative des Landes Sachsen-Anhalt.

### **Wissenschaftliche Koordination**

**Prof. Dr. Wolfgang Marwan**

*Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg*

[www.mpi-magdeburg.mpg.de/MaCS](http://www.mpi-magdeburg.mpg.de/MaCS)

### **Die Freiburger Initiative für Systembiologie – FRISYS**

Die zelluläre Signaltransduktion und die daran angeschlossene Genregulation bestimmen, wie Zellen auf äußere Stimuli reagieren. Fehlverhalten in diesen informationsverarbeitenden Systemen ist die Ursache von Erkrankungen wie z.B. Krebs. Die Freiburger Initiative für Systembiologie (FRISYS) untersucht in ihrem Projekt „Signalling in Growth and Differentiation“ spezifische Aspekte der zellulären Signalprozessierung in den Bereichen der Kinase-Signalnetzwerke, der regulatorischen RNAs und der Transkriptionsfaktor-Netzwerke. Hierbei untersuchen die Freiburger Systembiologen pro- und eukaryotische Modellorganismen, die an Schlüsselstellen des Stammbaumes des Lebens sowohl des Tier- als auch des Pflanzenreiches stehen. Diese verschiedenen Modellorganismen bieten die einzigartige Möglichkeit, die signalverarbeitenden Systeme und ihre Entwicklung im Laufe der Evolution zu untersuchen.

Als Modellsysteme werden die Ackerschmalwand *Arabidopsis thaliana*, das Blasenmützenmoos *Physcomitrella patens*, das Cyanobakterium *Synechocystis*, der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*, der Zebrafisch *Danio rerio* sowie Zell- bzw. Organkulturen verwendet.

Die Forschung im FRISYS-Verbund wird von zehn, teils experimentell teils theoretisch arbeitenden, bereits existierenden Arbeitsgruppen

durchgeführt, die durch drei neu eingerichtete Nachwuchsgruppen im Bereich der Medizin, Mathematik und Biologie ergänzt werden, welche in einem „tenure-track“ Verfahren nach angelsächsischem Vorbild besetzt werden.

FRISYS arbeitet eng mit dem Freiburger Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA) zusammen. Das ZBSA stellt einerseits zentrale Einrichtungen für Genomik, Proteomik, Metabolomik und ein Life Imaging Center zur Verfügung, andererseits bietet es die Räumlichkeiten für die enge Kooperation von experimentellen und theoretischen Arbeitsgruppen aus den Fakultäten für Medizin, Biologie, Angewandte Wissenschaften, Mathematik und Physik.

Der Austausch der Forschungsdaten im Rahmen von FRISYS wird von einer zentralen Einheit für Datenmanagement koordiniert.

Als einziges der vier FORSYS-Zentren erhält FRISYS Zuwendungen für den Aufbau und die Ausstattung eines neuen, interfakultären Studienfaches Systembiologie im Rahmen der Graduierten- und Masterausbildung. Um das ehrgeizige Ziel der Etablierung dieses neuen Studienfachs zu erreichen, wurden zwei komplementär ausgerichtete Lecturerstellen nach angelsächsischem Vorbild geschaffen. Die beiden Lecturer werden sowohl die theoretische als auch die experimentelle Seite der Systembiologie im neuen Studienfach lehren.

### **Wissenschaftliche Koordination**

**Prof. Dr. Wolfgang Hess**

*Albert-Ludwigs-Universität Freiburg*

Kontakt: Dr. Sabine Stebel

<http://www.frisys.de/>

Ansprechpartner für diese vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Projekte:

*Projektträger Jülich (PTJ)*

Dr. Gisela Miczka, [www.fz-juelich.de/ptj](http://www.fz-juelich.de/ptj)



**Verbund Systembiologie**

### **Helmholtz-Verbund Systembiologie: Vernetzung der Forschung zur Entstehung von komplexen Krankheiten**

Entstehung und Verlauf von komplexen Krankheiten sind häufig von Störungen in molekularen Interaktionen und Netzwerken der

Zellen begleitet. Die Erfassung und Modellierung dieser Störungen bilden den wissenschaftlichen Schwerpunkt des Anfang 2007 gestarteten Helmholtz-Verbund Systembiologie.

Der Verbund ist ein zentral gefördertes, interdisziplinäres Forschungsnetzwerk der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren im Bereich der Systembiologie, an dem sich insgesamt sieben Helmholtz-Zentren und zahlreiche universitäre und andere Partner beteiligen. Die Arbeiten werden zentral mit 24 Millionen Euro aus dem Impuls- und Vernetzungsfond der Helmholtz-Gemeinschaft für fünf Jahre gefördert, die beteiligten Partner investieren noch einmal eigene Mittel in ähnlicher Höhe.

Neben komplexen Krankheiten des Herzkreislauf-Systems, des Nervensystems und Krebs werden auch der Einfluss von Schadstoffen auf den Zellstoffwechsel und die Rolle von nicht-kodierenden, kleinen RNAs in regulatorischen Netzwerken untersucht.

Ziel des Verbundes ist es, das in den verschiedenen Helmholtz-Zentren vorhandene exzellente Know-how aus den Bereichen der Grundlagenforschung, sowie den Technologieplattformen der Genomik, Proteomik und Bioinformatik zu nutzen und in innovativen, systembiologisch orientierten Projekten gemeinsam weiter zu entwickeln. Ein Schwerpunkt bei der Auswahl der Projekte galt insbesondere der Interaktion mit universitären und nicht universitären Forschungseinrichtungen. Der Verbund stellt allen beteiligten Partnern gemeinsame Technologieplattformen sowohl im experimentellen Bereich (u.a. Genom-weite RNAi und Protein-Protein-Interaktions-Screenings) als auch im theoretischen Bereich (Plattformen zum standardisierten Informationsaustausch und zur Modellierung und Simulation) zur Verfügung und bietet intensive Ausbildungsmöglichkeiten für den wissenschaftlichen Nachwuchs in enger Zusammenarbeit mit verschiedenen Universitäten.

An dem von Prof. Dr. Roland Eils, Abteilungsleiter am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), koordinierten Verbund beteiligen sich die Helmholtz-Zentren in Heidelberg (DKFZ), München-Neuherberg (GSF), Berlin-Buch (MDC), Jülich (FZJ), Karlsruhe (FZK), Braunschweig (HZI) und Leipzig (UFZ).

### **Wissenschaftliche Koordination**

**Prof. Dr. Roland Eils**

*Deutsches Krebsforschungszentrum*

Kontakt: Dr. Jan Eufinger

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

# Vorstellung der OECD-Veröffentlichung "Bildung auf einen Blick 2007"

Mitte Septembr wurde in Berlin die neue Ausgabe des OECD-Berichts "Bildung auf einen Blick" vorgestellt. Die Veröffentlichung thematisiert bildungspolitisch wichtige Fragen anhand von Kernindikatoren im internationalen Vergleich der 30 OECD-Mitgliedsländer sowie einiger Partnerländer. Schwerpunktbereiche der dargestellten Kennzahlen sind Bildungsbeziehung und Bildungserfolg, öffentliche und private Bildungsausgaben, Bildung und Beschäftigung sowie Lehr- und Lernbedingungen an Schulen. Die im diesjährigen Bericht verwendeten Basisdaten stammen überwiegend aus den Jahren 2004 und 2005. Die OECD-Studie "Bildung auf einen Blick" hat sich in den letzten Jahren zu einem bedeutenden Bezugspunkt für die bildungspolitische Diskussion in Deutschland entwickelt und gibt wichtige Impulse für Analysen und Reformstrategien zum nationalen Bildungssystem.

## **Bildungsinvestitionen sind Zukunftsinvestitionen**

Die Herausforderungen unserer Zeit wie die Globalisierung, höhere Anforderungen am Arbeitsmarkt und die demographische Entwicklung erfordern es, das Potential an Qualifikationen in unserem Land voll auszuschöpfen. Wir müssen alles tun, um dem absehbaren Fachkräftemangel vor allem in den technischen Berufen vorzubeugen. Das BMBF startete aus diesem Grund in diesem Herbst eine Nationale Qualifizierungsinitiative, bei der unter anderem Schwerpunkte bei der frühkindlichen Bildung, bei der Integration und bei der deutlichen Reduzierung der Schulabbrecherquote liegen. Für den Einzelnen und die Gesellschaft lohnen sich Investitionen in Bildung. Personen mit höheren Bildungsabschlüssen sind seltener arbeitslos als Personen mit geringer Qualifikation und weisen höhere Erwerbstätigkeitsquoten auf. So lag im Jahr 2005 in Deutschland die Erwerbstätigenquote der 25- bis 64-Jährigen Männer mit einem Hochschul- oder vergleichbaren -Abschluss bei 86%, die für Frauen bei 79% (OECD-Mittel: Männer 89%, Frauen 79%). Deutlich niedriger liegen die Beschäftigungsquoten bei denen, die über einen berufli-

chen Abschluss im Sekundarbereich II (z.B. abgeschlossene Lehre) oder darunter verfügen. Mit Sekundar II-Abschluss sind in Deutschland 76% der Männer und 65% der Frauen beschäftigt. Mit einem Abschluss unterhalb des Sekundarbereichs II beträgt die Beschäftigungsquote bei den Männern 62% und bei Frauen 45%. Zugleich gibt es einen starken positiven Zusammenhang zwischen Bildungsstand und Durchschnittseinkommen. In allen OECD-Ländern verdienen Personen mit einem Hochschulabschluss deutlich mehr als Absolventen des Sekundarbereichs, in der Regel sind es mehr als 50%. In Deutschland liegt der Einkommensvorteil für 25- bis 64-Jährige mit einem Abschluss des Tertiärbereichs im Verhältnis zum Einkommen aus einer Ausbildung im Sekundarbereich II bei 51% und nimmt damit international eine mittlere Position ein.

## **Zahl der Akademiker in der OECD steigt**

Steigende Anforderungen des Arbeitsmarkts, der Übergang in die Informations- und Wissensgesellschaft sowie höhere Bildungsansprüche des Einzelnen und der Gesellschaft haben international den Anteil junger Menschen, die einen Hochschulabschluss erwerben, ansteigen lassen. Durchschnittlich verfügen in den OECD-Ländern 19% der 25- bis 64-Jährigen über einen Hochschulabschluss, in der Altersgruppe der 25- bis 34-Jährigen liegt der OECD-Durchschnitt hingegen bei 24%. Nur wenige Länder weisen für beide Altersgruppen denselben Anteilswert auf (z.B. USA jeweils 30%, Deutschland jeweils 15%).

Parallel ist die Studienanfängerquote im OECD-Mittel von 37% im Jahr 1995 über 47% im Jahr 2000 auf 54% in 2005 angestiegen. In Deutschland ist sie im selben Zeitraum von 26% über 30% auf 36% im Jahr 2005 gestiegen. Bund und Länder streben eine deutliche Steigerung der Studienanfängerquote an. Die Zahlen für Deutschland belegen, dass es jetzt darauf ankommt, die gemeinsamen Anstrengungen zu intensivieren, um die selbst gesteckten Ziele zu erreichen. Um einer wachsenden Zahl von Studienberechtigten die Aufnahme

eines Studiums zu ermöglichen, haben sich Bund und Länder auf einen Hochschulpakt verständigt. Der Hochschulpakt versetzt die Hochschulen finanziell in die Lage, bis zum Jahr 2010 insgesamt mehr als 90.000 zusätzliche Studienanfängerinnen und Studienanfänger gegenüber dem Jahr 2005 aufzunehmen. Der Bund stellt hierfür in den Jahren 2007 bis 2010 rund 565 Mio. Euro zu Verfügung, und die Länder stellen die Gesamtfinanzierung sicher. Um die Chancengleichheit beim Zugang zum Hochschulstudium zu sichern, hat die Bundesregierung Verbesserungen beim BAföG beschlossen. Neben der Anpassung der Bedarfssätze (eine 10%iger Erhöhung wurden mittlerweile beschlossen) und eine Erhöhung der Freibeträge wird erstmals ein Betreuungszuschlag für Studierende mit Kindern eingeführt. Mit diesen Maßnahmen trägt die Bundesregierung entscheidend dazu bei, dass mehr junge Leute ein Studium aufnehmen, und wir unser 40%-Ziel erreichen. Bei der Vorstellung der Studie wiesen das BMBF und die Kultusministerkonferenz darauf hin, dass beim internationalen Vergleich der Studienanfängerquoten berücksichtigt werden muss, dass in Deutschland viele Qualifikationen im System der beruflichen Bildung erworben werden, die in den meisten anderen Staaten an Hochschulen vermittelt werden.

## **Schulevaluation und Bildungsmonitoring zur Verbesserung der Schulqualität**

Zur systematischen Beobachtung und Weiterentwicklung von Bildungsprozessen hat die Kultusministerkonferenz eine Gesamtstrategie zum Bildungsmonitoring beschlossen. Der Grundsatz des föderalen Bildungssystems in Deutschland lautet: Auch wenn sich die Wege dahin unterscheiden, die Bildungsziele sind in allen Ländern einheitlich. Die von den Ländern beschlossenen und eingeleiteten Reformen führen zu einer spürbaren Qualitätsentwicklung in den Schulen. Die bereits eingeführten nationalen Bildungsstandards sorgen für mehr Vergleichbarkeit. Die Selbstständigkeit und Eigenverantwortung der einzelnen Schulen soll weiter ausgebaut werden. Transparenz und Re-

chenschaftslegung gewinnen an Bedeutung. Maßnahmen der externen und internen Evaluation sind ein integraler Bestandteil unseres Bildungssystems. Wie in vielen anderen OECD-Mitgliedstaaten hat auch in Deutschland die Schulevaluation an Bedeutung gewonnen. Kernbestandteile sind zentrale Prüfungen, die

regelmäßige Überprüfung der nationalen Bildungsstandards sowie länderspezifische und länderübergreifende Vergleichsarbeiten im Pflichtschulbereich, systematische Schulevaluation sowie die Rückmeldung der Evaluationsergebnisse für die Schul- und Unterrichtsentwicklung.

Eine Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen der Studie ist im Internet auf der Homepage des BMBF sowie der KMK abrufbar: [www.bmbf.de/de/10841.php](http://www.bmbf.de/de/10841.php) und [www.kmk.org](http://www.kmk.org)  
*BMBF: 18.09.2007*

## Exzellenzinitiative schreibt Wissenschaftsgeschichte



Die Gewinner der zweiten Förderrunde der Exzellenzinitiative wurden Mitte Oktober benannt. Insgesamt 28 Hochschulen erhalten in den kommenden fünf Jahren zusätzliche Mittel in Höhe von insgesamt rund einer Milliarde Euro. Besonders erfolgreich sind die Universitäten RWTH Aachen, FU Berlin, Freiburg, Göttingen, Heidelberg und Konstanz. Sie erhalten den Elitestatus für die besten institutionellen Zukunftskonzepte. Insgesamt wurden 20 Exzellenzcluster und 21 Graduiertenschulen ausgezeichnet. Die Exzellenzinitiative soll jedoch keine Episode bleiben, sondern langfristig bestehen. Bund und Länder werden die Exzellenzinitiative gemeinsam weiterentwickeln und über eine Verstärkung dieses Förderinstru-

ments entscheiden.

Das vorliegende Ergebnis ist nicht überraschend: Es macht die bereits vorhandenen Forschungsstärken an den Universitäten sichtbar. Besonders erfreulich ist, dass sich auch kleinere Universitäten wie beispielsweise die Universität Konstanz und einige geisteswissenschaftliche Projekte durchsetzen konnten. Die Exzellenzinitiative umfasst eine Förderung von insgesamt 1,9 Milliarden Euro für den Zeitraum von 2006 bis 2011. In der ersten Förderrunde haben bereits 17 Exzellenzcluster, 18 Graduiertenschulen und drei Zukunftskonzepte den Zuschlag erhalten. Die Exzellenzcluster zur Förderung der Spitzenforschung werden mit durchschnittlich 6,5 Millionen Euro pro Jahr gefördert, die Gra-

duiertenschulen zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses mit rund einer Millionen Euro. Zusätzlich wird ein pauschaler Zuschlag in Höhe von 20 Prozent der Fördersumme für indirekte Projektkosten bereitgestellt. Für die dritte Förderlinie, die Zukunftskonzepte, sind je Universität Mittel von durchschnittlich 21 Millionen Euro pro Jahr einschließlich der Förderung in den ersten beiden Förderlinien vorgesehen. Voraussetzung dafür ist, dass eine Hochschule mindestens ein Exzellenzcluster und eine Graduiertenschule hat.

Weitere Informationen finden Sie unter: [www.dfg.de](http://www.dfg.de), [www.wissenschaftsrat.de/](http://www.wissenschaftsrat.de/) und <http://www.bmbf.de/de/1321.php>  
*BMBF: 19.10.2007*

## Weichen in der Innovationspolitik sind richtig gestellt

Mit der Hightech-Strategie hat die Bundesregierung im August 2006 erstmals ein übergreifendes Konzept zur Förderung von Forschung und Innovation vorgelegt. Am 5. November zog das Bundeskabinett mit einem Fortschrittsbericht eine erste Bilanz. Im ersten Jahr der Umsetzung wurde eine große Zahl neuer Forschungs- und innovationspolitischer Initiativen auf den Weg gebracht. Dazu zählen beispielsweise der Clusterwettbewerb, spezielle Maßnahmen zur Forschungsförderung für kleine und mittlere Unternehmen oder der verbesserte Schutz geistigen Eigentums. Die Bundesregierung stärkt Forschung und Entwicklung, um globalen Herausforderungen zu begegnen, die von besonderer Bedeutung für die Bürgerinnen

und Bürger sind: Klima- und Ressourcenschutz, Gesundheit, Mobilität und Sicherheit. Auf diesen Feldern hat Deutschland herausragende Potenziale und eine hervorragende Ausgangsposition im internationalen Innovationswettbewerb. Eine aktuelle Umfrage unter Spitzenmanagern ergab, dass nahezu 80 Prozent von Ihnen das Innovationsklima in Deutschland positiv bewerten. Im Jahr 2004 hatten die Manager das Klima als eher schlecht eingeschätzt. Die Bilanz zeigt klar, dass die Hightech-Strategie greift. Die Weichen in der Forschungs- und Innovationspolitik sind richtig gestellt. Die Bundesregierung hält Kurs auf das Ziel, 3 Prozent des Bruttoinlandsproduktes für Forschung und Entwicklung auszugeben. Bis Ende der



Legislaturperiode stellt sie nahezu 6,5 Milliarden Euro zusätzlich für Forschung und Innovation bereit. Seit 2006 steigen auch private Investitionen in Forschung und Entwicklung stark an. Die Bedeutung von Forschung und Innovation in der Geschäftspolitik der Unternehmen

wächst. Dabei profitieren sie von einem nachhaltig verbesserten Innovationsklima. Der Bedarf an hochqualifizierter Arbeit nimmt zu.

Die Hightech-Strategie macht die Wege frei für künftige Erfolge deutscher Unternehmen auf Technologiemarkten – nicht nur auf traditionellen starken Feldern, sondern auch auf neuen Anwendungsfeldern wie der Photovoltaik, der weißen

Biotechnologie, neuer Technologien zu einer genaueren medizinischen Diagnose oder bei der Entwicklung intelligenter Energienetze. In strategischen Partnerschaften arbeiten Unternehmen und Wissenschaft Hand in Hand, um in Deutschland Leitmärkte zu erschließen. In den kommenden Jahren wird die Hightech-Strategie konsequent weiter entwickelt. Auf dem Innova-

tionskongress am 5. November 2007 in Berlin wurden die bisherigen Ergebnisse, neue Perspektiven sowie Fahrpläne der weiteren Umsetzung mit führenden Experten aus Wissenschaft und Wirtschaft diskutiert.

Weitere Informationen und Anmeldung unter <http://www.hightech-strategie.de>  
*BMBF: 24.10.2007*

## Flaggschiff der deutsch-israelischen Forschungs Kooperation

### DFG übernimmt DIP-Programm vom Bundesforschungsministerium

Zum 1. Januar 2008 übernimmt die DFG das Programm der Deutsch-Israelischen Projektkooperation (DIP). Das 1997 eingerichtete Förderprogramm wurde bisher vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und dessen Internationalem Büro verantwortet. Mit ihm werden jährlich drei bis vier herausragende Kooperationen zwischen Forschern aus Deutschland und Israel ausgewählt und fünf Jahre lang unterstützt. Ende Oktober fand aus Anlass des 10. Geburtstags des Programms ein Symposium in Jerusalem statt. Auf der vom BMBF und der DFG organisierten Tagung diskutierten Vertreter israelischer und deutscher Wissenschaftsorganisationen sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus beiden Ländern über die Entwicklung des DIP in den vergangenen zehn Jahren und die Perspektiven der Zusammenarbeit. Bei dieser Gelegenheit wurden auch mehrere Projekte, die bislang aus

dem Programm gefördert wurden, von den Leitern beider Seiten vorgestellt.

Im DIP finden seit 1997 jährliche Ausschreibungen statt, in denen von israelischer Seite Vorschläge für gemeinsame Forschungsprojekte eingereicht werden können. Vorschlagsberechtigt sind die sechs führenden israelischen Universitäten und das Weizmann-Institut mit jeweils zwei Vorschlägen. Die vorgeschlagenen Projekte werden von Experten begutachtet, die von der DFG benannt werden. Der Projektausschuss wählt daraus pro Jahr drei bis vier Projekte zur Förderung aus. Seit 1997 sind 38 deutsch-israelische Gemeinschaftsprojekte gefördert worden. Die Schwerpunkte lagen dabei in den Lebenswissenschaften sowie in der Physik und Chemie. In der derzeit laufenden 11. Förderrunde werden bis 2011 drei Projekte unterstützt, die in den Bereichen Alzheimer-Forschung, Biochemie und Mikro-

strukturphysik angesiedelt sind.

Das Symposium zum zehnjährigen Bestehen des DIP ist zugleich der Startschuss für die 12. Ausschreibungsrunde. In ihr können die sieben israelischen Wissenschaftseinrichtungen bis zum 31. März 2008 wiederum ihre Vorschläge einreichen. Die ausgewählten Projekte werden im Oktober 2008 bekannt gegeben und ab Januar 2009 gefördert. Für das gesamte Programm stellt das BMBF etwa 4,25 Millionen Euro der DFG zur Verfügung.

#### Weitere Informationen unter

**DFG:** [http://www.dfg.de/aktuelles\\_presse/information\\_fuer\\_die\\_wissenschaft/ausschreibungen\\_mit\\_internationalem\\_bezug/info\\_wissenschaft\\_46\\_07.html](http://www.dfg.de/aktuelles_presse/information_fuer_die_wissenschaft/ausschreibungen_mit_internationalem_bezug/info_wissenschaft_46_07.html)

**BMBF:** <http://www.internationales-buero.de/de/787.php>  
*IdW 25. 10. 2007*

## Vier neue Helmholtz-Allianzen

Der Senat der Helmholtz-Gemeinschaft hat vier weitere Helmholtz-Allianzen ausgewählt. In diesen Allianzen arbeiten Wissenschaftler aus Helmholtz-Zentren mit Universitäten und in- und ausländischen Forschungseinrichtungen zusammen, um Zukunftsthemen gemeinsam voranzutreiben. Dafür stehen ihnen bis zu 37,5 Millionen Euro für fünf Jahre zur Verfügung.

Mit den Helmholtz-Allianzen wird eine kritische Masse, sowohl über die finanzielle Ausstattung als auch durch die gebündelten Kom-

petenzen der beteiligten Partner erreicht. Etwa die Hälfte der Mittel kommt aus dem Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft, die andere Hälfte wird von den beteiligten Helmholtz-Zentren und den Partnern der Allianz getragen.

So schließen sich Wissenschaftler der Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) und des Forschungszentrums Jülich zur Allianz: "Kosmische Materie im Labor" zusammen, um mit mehreren Universitäten, dem MPI für Kernphysik

und vier Forschungseinrichtungen aus den USA und Japan Materie unter extremen Bedingungen, wie sie kurz nach dem Urknall herrschten, zu erforschen. Damit leistet diese Allianz auch einen wichtigen Beitrag bei der Planung von Experimenten an den neuen Großgeräten, die an der GSI, am Deutschen Elektronen-Synchrotron und am CERN aufgebaut werden.

Wie sich Planeten gebildet haben und unter welchen Bedingungen Leben entstehen kann, untersucht die Helmholtz-Allianz "Plane-

tenentwicklung und Leben". Gab oder gibt es Leben auf anderen Himmelskörpern? Welche Rolle spielen Plattentektonik und Magnetfeld? Beteiligt sind das Deutsche Zentrum für Luft- und Raumfahrt und das Alfred-Wegener-Institut für Polar- und Meeresforschung, sieben Universitäten und vier außeruniversitäre Forschungseinrichtungen aus dem In- und Ausland sowie weitere große Partnerorganisationen.

An Modellerkrankungen wie Leukämie, Hepatitis und Hautkrebs untersucht die Allianz "Immuntherapie von Krebserkrankungen", wie sich die jüngsten Erkenntnisse in der Immunodiagnose und Immuntherapie zum Nutzen der Patienten anwenden lassen. Vier Helmholtz-Zentren, DKFZ, GSF, HZI und MDC, vereinen ihre Kräfte mit neun Instituten an verschiedenen Universitäten und zahlreichen weiteren Part-

nern. Die Allianz will damit Lücken schließen, die zwischen Grundlagenforschung und der Forschung an Tiermodellen einerseits und vor-klinischen Studien bzw. anwendungsnahe Forschung andererseits klaffen.

Als vierte Allianz wird das Forschungsvorhaben "Das alternde Gehirn" gefördert. Im Mittelpunkt stehen alterstypische Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson. Die Helmholtz-Zentren DKFZ, GSF, MDC und FZJ haben sich mit fünf Universitäten, dem MPI für Psychiatrie und zwei Pharma-Unternehmen zusammengeschlossen, um neue Ansätze für Therapie und Pflege zu entwickeln. Langfristig soll diese Allianz mit dem neu zu gründenden Helmholtz-Zentrum für Demenzforschung verschmelzen, empfiehlt der Senat der Helmholtz-Gemeinschaft.

Die Helmholtz-Gemeinschaft leistet Beiträge zur Lösung großer und drängender Fragen von Gesellschaft, Wissenschaft und Wirtschaft durch wissenschaftliche Spitzenleistungen in sechs Forschungsbereichen: Energie, Erde und Umwelt, Gesundheit, Schlüsseltechnologien, Struktur der Materie, Verkehr und Weltraum. Die Helmholtz-Gemeinschaft ist mit 25.700 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in 15 Forschungszentren und einem Jahresbudget von rund 2,3 Milliarden Euro die größte Wissenschaftsorganisation Deutschlands. Ihre Arbeit steht in der Tradition des großen Naturforschers Hermann von Helmholtz (1821-1894).

#### Weitere Informationen

<http://www.helmholtz.de>  
HGF 14.11.2007

## Dem Zelltod auf der Spur –

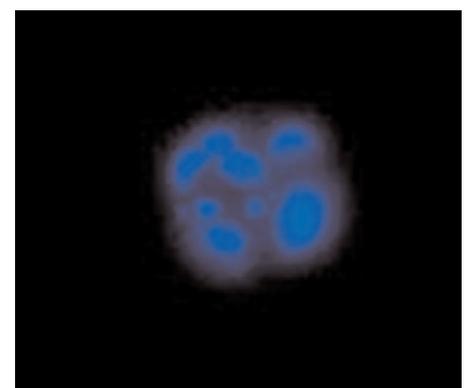
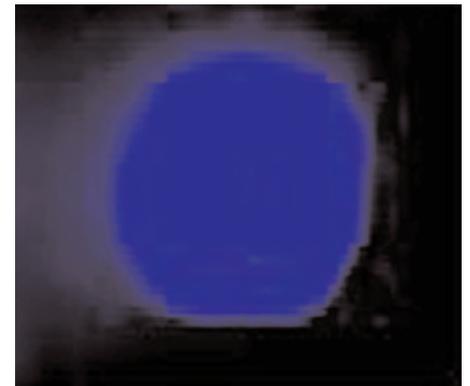
### 4 Millionen Euro Fördergeld für europäisches Netzwerk in der Apoptose-Forschung

Die EU-Kommission fördert ein neues Marie-Curie-Forschungsnetzwerk zur Ausbildung von Nachwuchswissenschaftlern an der Universität Ulm. Die Wissenschaftler erforschen dabei Grundlagen, die zur Entwicklung neuer Krebsmedikamente dienen können.

Das Projekt "DeathTrain" konnte sich in einem zweistufigen Bewerbungsverfahren erfolgreich gegen 900 weitere Projektvorschläge behaupten und ist eines von rund 70 neuen Marie-Curie-Netzwerken, die derzeit ihre Arbeit aufnehmen. Das Vorhaben umfasst insgesamt 15 renommierte Partner aus 9 europäischen Ländern, darunter ein Team vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg oder die Bayer Schering Pharma AG in Berlin. Die Förderung aus dem sechsten Forschungsrahmenprogramm der EU erstreckt sich auf vier Jahre. Die Forscher werden an einem gemeinsamen Projekt zum Thema Apoptose arbeiten. Apoptose ist ein genetisches Programm, das jeder Zelle innewohnt und dazu dient, entartete, schlecht funktionierende oder überalterte Zellen gezielt zu entfernen. Dieser Prozess spielt bereits in der Embryonalentwicklung eine bedeutende Rolle und dient im erwachsenen Organismus dazu, das zelluläre Gleichgewicht

in Organen und Geweben aufrecht zu erhalten. Besonders interessant für die Forscher in Ulm ist, dass Fehler in der Zelltodkontrolle zur Entstehung von Tumoren beitragen können. Die Wissenschaftler versuchen, die molekularen Grundlagen dieser Prozesse zu verstehen, und hoffen, dass diese Erkenntnisse zur Entwicklung von neuen Krebsmedikamenten herangezogen werden können.

Der Name "DeathTrain" setzt sich aus dem englischen Wort für Zelltod (Cell Death) und dem Begriff Training zusammen. Die internationalen Nachwuchswissenschaftler werden sich bei Netzwerktreffen und Summer Schools fortbilden und über ihre Forschungen austauschen. Die Europäische Union will mit Hilfe der Marie-Curie-Netzwerke den Kontakt zwischen multidisziplinär arbeitenden Forschergruppen in Europa vertiefen, die Mobilität junger Forscher fördern und das Forschungsniveau in Europa weiter anheben. Das Bewerbungsverfahren für die insgesamt 20 Doktoranden- und Postdoktorandenstellen läuft zurzeit. Interessierte erhalten Informationen auf der Internetseite des Projektes unter <http://www.deathtrain.eu>.  
Quelle: *IdW* 28.09.2007



O.: Intakte Krebszelle; U.: Krebszelle, bei der Apoptose ausgelöst wurde und die die dafür typischen morphologischen Veränderungen zeigt (Fragmentierung des Zellkerns). UK Ulm

## Hochbegabte, auf ins Labor!

### **sanofi-aventis fördert im Verbund mit einem führenden Schülerlabor und den Schulministerien zweier Bundesländer besonders begabte Schüler**

Insgesamt 30 begabte Schülerinnen und Schüler aus Hessen und Berlin konnten im Schülerlabor XLAB in Göttingen ein einwöchiges Experimentallabor durchführen. Eingeladen vom forschenden Pharmaunternehmen sanofi-aventis, werden sie ein Antibiotikum und ein Stoffwechsellzym untersuchen, eigenhändig einen pharmazeutischen Wirkstoff herstellen und mit molekularbiologischen Methoden nach dem genetischen Muster der „Urmutter“ fahnden. Wissenschaftler des XLAB leiten sie beim Experimentieren an. Ein Wissenschaftler von sanofi-aventis vermittelt Einblicke, wie angewandte Wissenschaft in einem Arzneimittelunternehmen eingebettet ist. Zum Programm gehört auch der Besuch von Vorträgen an der Universität Göttingen und am Max-

Planck-Institut für Biophysikalische Chemie. Das XLAB, Experimentallabor für junge Leute e.V. in Göttingen ([www.xlab-goettingen.de](http://www.xlab-goettingen.de)), ist ein führendes deutsches Schülerlabor, in dem die Schüler unter optimalen Bedingungen und inmitten des Campus der Universität Göttingen experimentieren und lernen können.

Mit dem Projekt „Junior Lab“ fördert sanofi-aventis seit dem Jahr 2002 besonders begabte und naturwissenschaftlich interessierte Schülerinnen und Schüler aus Hessen und Berlin. In diesen beiden Bundesländern liegen die großen Standorte des Unternehmens. Projektpartner sind das Hessische Kultusministerium (seit 2002) und die Berliner Senatsverwaltung für Bildung, Jugend und Sport (seit 2006), die die Auswahl der Teil-

nehmerinnen und Teilnehmer koordiniert haben.

Überdurchschnittlich begabte Schüler finden häufig zu wenig geeignete Förderangebote, die sie dabei unterstützen, ihre Begabung voll zu entfalten. XLAB bietet diesen Schülern Professionalität beim Experimentieren in gut ausgestatteten Laboren. Unter Anleitung von spezialisierten wissenschaftlichen Mitarbeitern vertiefen diese hochmotivierten Schülerinnen und Schüler ihr Wissen. Seit 2000 bietet das XLAB Experimentalkurse für Schüler an, viele Teilnehmer haben sich später für ein naturwissenschaftliches – oder ein Medizinstudium entschieden.

Universität Göttingen: 15.10. 2007  
<http://www.xlab-goettingen.de>

## Haus der kleinen Forscher

„Wir können nicht früh genug damit beginnen, bei Kindern Interessen zu wecken und Begabungen zu fördern. Die Initiative 'Haus der kleinen Forscher' leistet dazu einen wertvollen Beitrag. Hier wird der Forschergeist von Kindern entfacht“, so Annette Schavan Mitte Oktober in Berlin. Die Ministerin für Bildung und Forschung ist Schirmherrin der Initiative, die vor einem Jahr gegründet wurde, und an der sich heute bereits 1.500 Kindertagesstätten in ganz Deutschland beteiligen. Ziel ist es, Kinder mit einfachen Experimenten an Naturwissenschaften und Technik heranzuführen und sie dafür zu begeistern. Schavan kündigte eine Förderung der Initiative

durch das BMBF an. Damit das 'Haus der kleinen Forscher' weiter wachsen kann, wird das BMBF in den nächsten drei Jahren rund 3,5 Millionen Euro für die Initiative zur Verfügung stellen. Die Kooperation der beteiligten Partner Helmholtz-Gemeinschaft, McKinsey, Siemens und Dietmar Hopp Stiftung ist eine gelungene Verbindung von öffentlichem und privatem Engagement. Das 'Haus der kleinen Forscher' ist ein gutes Beispiel dafür, wie Forschungsorganisationen und Wirtschaft sich gemeinsam für junge Talente engagieren können. Hier ist man auf dem richtigen Weg. Forschungseinrichtungen müssen es zu ihren grundsätzlichen Aufgaben

zählen, wissenschaftlichen Nachwuchs zu gewinnen und zu fördern. Dass man hier frühzeitig beginnen kann, zeigt uns der Erfolg des 'Hauses der kleinen Forscher'.

Die Initiative ist bereits – organisiert in lokalen Netzwerken – in zwölf Bundesländern aktiv. Das Angebot reicht von Fortbildungsveranstaltungen für Erzieherinnen und Erzieher über Arbeitsmaterialien, ein umfangreiches Webangebot bis zum Besuch von Patinnen und Paten aus Naturwissenschaft und Technik in den Kindertageseinrichtungen. Weitere Informationen zur Initiative unter [www.haus-der-kleinen-forscher.de](http://www.haus-der-kleinen-forscher.de) *BMBF: 22.10.2007*

## Bildungs- und Forschungshaushalt um 7,8% aufgestockt

In Frankreich erfuhr der Haushalt für Bildung und Forschung für 2008 zum ersten Mal eine überdurchschnittliche Erhöhung von 1,8 Milliarden Euro, was einem Anstieg um 7,8% entspricht. Das Bildungs- und Forschungsministerium möchte mit dieser finanziellen Unterstützung der französischen Regierung in den kommenden 5 Jahren 4 Ziele verwirklichen:

- 50% der Studenten einer Altersklasse sollen das Bachelor erreichen,
- größere Autonomie, mehr Verantwortung

und Anreize für die Hochschulen,

- 2 Universitäten sollen zu den 20 besten Universitäten weltweit zählen und 10 zu den ersten 100,
- 3% des BIP für Forschung.

Das Geld stammt aus verschiedenen Fonds: aus dem Staatshaushalt (+5,8%), darunter der Nationalen Forschungsagentur ("Agence Nationale de la Recherche"), von der Steuerbeihilfe für Forschung und Bildung (+50%) und der Projektförderung der Behörde "Oseo- Innovation"

(+37%). Die Erhöhung wird zwischen dem Hochschulwesen und der Forschung, die jeweils 1 Milliarde Euro und 880 Millionen Euro erhalten, zu fast gleichen Teilen aufgliedert. Dieses Budget konsolidiert die Personalkosten bezüglich der Lohn- und Rentenkosten, die einem finanziellen Aufwand von 470 Millionen Euro entsprechen. Aus diesem Grund kann das Ministerium ab 2008 Prioritäten setzen.

*Quelle: Wissenschaft-Frankreich Nr. 129 17. Oktober 2007*

## Neues Forschungsprogramm für Biotechnologie

Die französische Regierung will eine Industrieanalyse zur Biotechnologieforschung mit rund 31 Mio. € unterstützen und hat jetzt von der EU-Kommission die Genehmigung erhalten. Die französische Industrieagentur für Innovationen hat ein Forschungs- und Entwicklungsprogramm namens Osiris ins Leben gerufen, das von der Soufflet-Gruppe koordiniert wird, berichtet Agra

Europe London. Für das Programm stehen über acht Jahre insgesamt 77 Mio. € zur Verfügung. Ziel der Forschungen ist die Entwicklung von Selektionsmethoden für Mikroorganismen und Technologien zur Feststofffermentation sowie von Prozesstechnik zur Optimierung der Biotreibstoffproduktion auf Basis von Mais und Weizen. Darüber hinaus sollen auch die Eigenschaf-

ten von Getreide, Ölsaaten und anderen Proteinpflanzen für die Verwendung als Futtermittel verbessert und Getreide vor Befall mit Fusarium geschützt werden.

Quelle: [www.ernaehrungsdienst.de](http://www.ernaehrungsdienst.de)  
23.10.2007

## BMBF-Ausschreibungen



### BMBF stärkt Stammzellforschung

Neuer Förderschwerpunkt des Bundesforschungsministeriums setzt auf Alternativen zur Gewinnung pluripotenter Stammzellen. Das BMBF gab Anfang September eine neue Initiative zur "Förderung von Forschungsprojekten zur Gewinnung pluri- bzw. multipotenter Stammzellen" bekannt. Der Förderschwerpunkt ist in einer ersten Förderphase mit fünf Millionen Euro für drei Jahre dotiert. Darüber hinaus sind weitere Antragstermine vorgesehen, für die finanzielle Vorsorge getroffen ist. Die Stärken der Stammzellforschung in Deutschland liegen sowohl in der angewandten Forschung als auch in der Grundlagenforschung an adulten Stammzellen. Das BMBF möchte mit seiner Förderinitiative die gute Position der Stammzellforschung und der Regenerativen Medizin im Rahmen der geltenden rechtlichen Regelungen in Deutschland zum Embryonenschutz und zur Stammzellforschung weiter ausbauen und zukunftsfähig machen. Dazu sollen Forschungsarbeiten stärker unterstützt werden, die das Ziel verfolgen, pluripotente embryonale Stammzellen zu ersetzen durch pluripotente oder multipotente Stammzellen, die mit alternativen Verfahren generiert wurden und aus nicht-embryonalen Quellen stammen. Das sind Stammzellen, die verschiedene Zelltypen ausbilden können, sich selbst aber nicht in einen lebensfähigen Organismus entwickeln können.

In dem neuen Förderschwerpunkt sollen verschiedene Versuchsansätze gefördert werden:

1. Isolierung von natürlich vorkommenden menschlichen multi/pluripotenten Zellen und Charakterisierung ihres Differenzierungspotenzials.
2. Erweiterung des Potenzials adulter menschlicher Zellen
3. Entwicklung sonstiger Verfahren zur Herstellung pluripotenter Stammzellen, insbesondere durch Verfahren der Reprogrammierung wie Zellfusion und Kerntransfer. Hier geht es zunächst um Methodenentwicklung in Tiermodellen.

Stammzellforschung zeigt für die Zukunft ein Potenzial zur Behandlung

von bisher unheilbaren Krankheiten auf. Insbesondere beinhalten die neuen Konzepte der Regenerativen Medizin die Perspektive einer Beseitigung der Krankheitsursachen und damit eine echte Heilung – im Gegensatz zu bisherigen Therapien, die oft nur Krankheitssymptome lindern. Der neue Förderschwerpunkt ist wissenschaftlich ambitioniert. Er ist medizinisch von großer perspektivischer Bedeutung, insbesondere wenn für die individuelle Therapie eines bestimmten Patienten genetisch passende Zelllinien gewonnen werden sollen. Und er entspricht ethischen Grundpositionen, die unser Land auch international vertritt.

Vorhabenbeschreibungen können bis spätestens zum 15.01.2008 beim Projektträger DLR eingereicht werden. Die Bekanntmachung finden Sie unter: <http://www.bmbf.de/foerderungen/10757.php>

BMBF: 10.09.2007

### Deutschland stärkt Spitzenforschung im Mittelstand

Das BMBF macht den Weg frei, um Deutschland an die Weltspitze der wichtigsten Zukunftsmärkte zu führen. Für kleine und mittlere Unternehmen (KMU) als Schrittmacher der Spitzenforschung wird daher ein bevorzugter und vereinfachter Zugang zur Forschungsförderung eingerichtet. Anfang September wurde hierfür in Berlin die Förderinitiative "KMU-innovativ" des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) vorgestellt. Forschungspolitik muss Innovationshemmnisse abbauen und Wege zeigen, wie alle Potenziale ausgeschöpft werden können. Deshalb ist KMU-innovativ ein zentrales Instrument der Hightech-Strategie für Deutschland zur stärkeren Innovationsbeteiligung von kleinen und mittleren Unternehmen. Unter dem Motto "Vorfahrt für Spitzenforschung im Mittelstand" wird die Initiative dazu beitragen, die Beteiligung von KMU an der fachspezifischen Förderung des BMBF deutlich zu erhöhen. Insbesondere Unternehmen, die bisher wenig Erfahrungen mit den Instrumenten der Forschungsförderung haben, werden so schneller die Möglichkeit bekommen, alleine oder im Verbund anspruchsvolle Forschungsvorhaben

zu verwirklichen. Mit KMU-innovativ vereinfacht und beschleunigt das BMBF spürbar die Beantragung und Bewilligung von Fördermitteln. Ein Lotsendienst bei der Förderberatung des BMBF berät interessierte Unternehmen in allen Fragen und vermittelt verlässlich zur richtigen Antragsstelle. Zwei regelmäßige Stichtage im Frühjahr und Herbst und die verbindlichen und kurzen Bearbeitungszeiten für Anträge geben Planungssicherheit. Besonders KMU-freundliche Förderkriterien wie die Möglichkeit einer vereinfachten Bonitätsprüfung sorgen dafür, dass auch Spitzenforscher in jungen Unternehmen ihre Ideen unbürokratisch verwirklichen können. Manfred Wittenstein, Vorstandsvorsitzender der Wittenstein AG sowie Mitglied der Forschungsunion Wirtschaft – Wissenschaft, gab gemeinsam mit Bundesforschungsministerin Schavan den Startschuss für diese mit insgesamt 300 Millionen Euro dotierte Initiative. Mit KMU-innovativ fördert das BMBF Spitzenforschung in wichtigen Zukunftsbereichen – Biotechnologie, Nanotechnologie, Informations- und Kommunikationstechnologien, Produktionstechnologie und Technologien für Ressourcen- und Energieeffizienz, die für Deutschland besondere Priorität haben. KMU-innovativ wird schrittweise in weiteren Technologiefeldern eingeführt. Die Förderung erfolgt jeweils themenoffen: Wichtiger als die exakte Einordnung in ein spezifisches Themengebiet sind Exzellenz und Innovationsgrad des geförderten Projektes sowie hohe Verwertungschancen.

Weitere Informationen zur Förderinitiative KMU-innovativ finden Sie im Internet unter: [www.kmu-innovativ.de](http://www.kmu-innovativ.de).

*BMBF: 13.09.2007*

## Forschungsprämie für gemeinnützige Forschungseinrichtungen gestartet

Die Zusammenarbeit mit kleinen und mittleren Unternehmen lohnt sich für Forscher und soll stimuliert werden. Das BMBF geht jetzt einen weiteren wichtigen Schritt, um Wirtschaft und Wissenschaft besser zu vernetzen und für einen schnelleren Technologietransfer in Deutschland zu sorgen. Sie wird an gemeinnützige Forschungseinrichtungen gezahlt, die Forschungs- und Entwicklungsaufträge von kleinen und mittleren Unternehmen durchführen. Die gemeinnützigen Forschungseinrichtungen sind für den Wissens- und Technologietransfer im deutschen Innovationssystem eine starke Kraft. Das gilt insbesondere in den neuen Bundesländern.

Die ForschungsprämieZwei setzt die Idee der im Februar 2007 gestarteten Forschungsprämie fort, die sich an öffentliche und staatlich anerkannte Hochschulen sowie die gemeinsam von Bund und Ländern finanzierten Forschungseinrichtungen richtet. Jetzt gilt auch für die gemeinnützigen Forschungseinrichtungen: Für jeden Forschungs- und Entwicklungsauftrag ab dem 1. Januar 2007, den sie für ein Unternehmen mit bis zu 1.000 Mitarbeitern durchführen, können sie eine Forschungsprämie beantragen. Die Höhe beträgt 25% des Auftragsvolumens mit einer Untergrenze von 2.500 Euro und einer Obergrenze von 100.000 Euro pro F&E-Auftrag. Anträge auf eine Prämie können nun auch rechtlich selbständige, gemeinnützige, außerhochschulische Forschungseinrichtungen – wie beispielsweise gemeinnützige externe Industrieforschungseinrichtungen, An-Institute an Hochschulen oder Landesforschungseinrichtungen – stellen. Vergleichbar der gestarteten For-

schungsprämie für die öffentliche Forschung können die Prämienmittel sehr flexibel zur Stärkung des Wissens- und Technologietransfers eingesetzt werden. Damit kann die Prämie sowohl für Forschung und Entwicklung, Validierung von FuE-Ergebnissen als auch für Strategieentwicklungen im Technologietransfer, Weiterbildungs- oder Kommunikationsvorhaben verwendet werden. Für die Forschungsprämie und die ForschungsprämieZwei stellt das Bundesforschungsministerium für Anträge bis Ende 2009 insgesamt 125 Millionen Euro zur Verfügung.

Weitere Informationen zur ForschungsprämieZwei finden Sie im Internet unter: [www.forschungspraemie.de](http://www.forschungspraemie.de) oder <http://www.hightechstrategie.de/de/131.php>

*Quelle: BMBF 01.10.2007*

## Innovationsallianz Molekulare Bildgebung

Ärzte werden künftig noch viel genauer in den menschlichen Körper blicken, Krankheiten früher erkennen und besser behandeln können als bisher. Dafür wird die Molekulare Bildgebung sorgen. Die Innovationsallianz Molekulare Bildgebung ist eine gemeinsame Initiative des BMBF mit Bayer-Schering Pharma, Boehringer Ingelheim, Carl Zeiss, Karl Storz und Siemens. Damit sollen die Kräfte aus Wissenschaft und Wirtschaft besser gebündelt werden, um diese Technologien schnell zum Wohl der Patienten einsetzen zu können. Die Innovationsallianz wird durch außerordentlich erfolgreiche Unternehmen getragen und kann auf einer exzellenten Forschungslandschaft in Deutschland aufbauen.

In den kommenden Jahren werden die Partner dazu 900 Millionen Euro in die Molekulare Bildgebung investieren: Das Bundesforschungsministerium wird Verbundprojekte zwischen Industrie und Wissenschaft mit 150 Millionen Euro in den nächsten sechs Jahren fördern. Die beteiligten Unternehmen planen Investitionen in Höhe von 750 Millionen Euro. Damit wird ein Ziel der Hightech-Strategie vorbildlich erfüllt: Für jeden Euro der öffentlichen Forschungsförderung investiert die Wirtschaft fünf Euro.

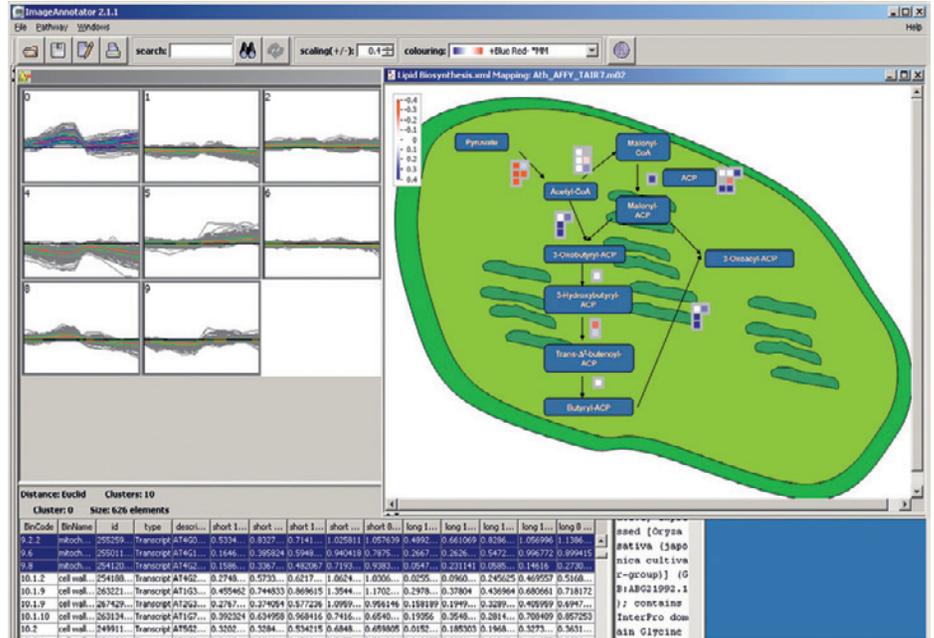
Die Molekulare Bildgebung soll zukünftig gerade bei den Volkskrankheiten Krebs, bei Herz-Kreislauf- und Demenzerkrankungen frühere Diagnosen und bessere Therapien möglich machen. Denn mit ihrer Hilfe können Mediziner krankhafte Vorgänge bereits in der Zelle sichtbar machen und Krankheiten diagnostizieren, bevor die Symptome sichtbar werden. Die Molekulare Bildgebung wird Therapien verbessern und die Arzneimittelentwicklung beschleunigen. So kann beispielsweise bei einem Tumor genau beobachtet werden, ob eine Chemotherapie anschlägt oder nicht. Bei der Initiative geht es jetzt darum, neue Kontrastmittel, die Gerätetechnologie und notwendige Software für die Molekulare Bildgebung zu entwickeln.

Die Innovationsallianz "Molekulare Bildgebung" ist wichtiger Bestandteil der Hightech-Strategie, in der die Bundesregierung Schwerpunkte auf Zukunftstechnologien setzt. Dazu gehört das Thema Medizintechnik. Durch die gemeinsamen Investitionen in diese Technologie soll für die Gesundheit der Menschen und für den Standort Deutschland der größtmögliche Nutzen erzielt werden. Zusammen mit den Maßnahmen, die das BMBF in der medizinischen Bildgebung bereits unterstützt, steht für dieses Feld in den nächsten Jahren mehr als 1 Milliarde Euro zur Verfügung

*Quelle: BMBF 09.10.2007*

# Doktorandenprogramme in der pflanzlichen Systembiologie

Im Wissenschaftszentrum Potsdam-Golm sind 2007 kurz nacheinander zwei strukturell verknüpfte und inhaltlich verwandte Graduiertenprogramme entstanden, das Doktorandenprogramm in GoFORSYS und die International Max-Planck-Research-School „Primary Metabolism and Plant Growth“ (IMPRS-PMPG). In beiden Programmen werden systembiologische Ansätze verfolgt, um zum einen die Photosynthese und ihre Regulation in der einzelligen Grünalge *Chlamydomonas reinhardtii* (GoFORSYS) und zum anderen die Photosyntheseleistung und metabolische Kapazität bezüglich des Wachstums in *Arabidopsis thaliana* (IMPRS-PMPG) zu untersuchen. Den 16 internationalen und deutschen Doktoranden, die in diesem Jahr in diesen Programmen ihre Promotion begonnen haben und die zuvor ganz unterschiedliche Fachrichtungen studierten, wird ein interdisziplinäres Curriculum geboten, das Genetik, Analytik, Bioinformatik und Modellierung umfasst. Eine Vielzahl von Professoren und Gruppenleitern der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Potsdam, des Max Planck Instituts für Kolloid- und Grenzflächenforschung und des Max-Planck-Instituts für Molekulare Pflanzenphysiologie vermitteln Schlüsselqualifikationen in speziell zugeschnittenen Vorlesungen, Seminaren und Praktika. Diverse ergänzende und sogenannte „soft skill“-Kurse können belegt werden. Zur weiteren Sicherstellung einer erfolgreichen Promoti-



Visualisierung der Expression von Genen des plastidären Fettsäurebiosyntheseweges und gleichzeitige Darstellung von Clustern aller gemessenen Gene in MapMan.

on werden die Doktoranden sowohl vom direkten Betreuer als auch von einem dreiköpfigen Promotionskomitee betreut. Vielfältige Hilfestellungen für Doktoranden im Umgang mit Behörden und Universitäten und die individuelle Beratung bezüglich des Curriculums bietet das im Zentralgebäude der Max-Planck-Institute lokalisierte GoFORSYS/IMPRS – Doktorandenbüro. Weitere Informationen können auf

folgenden Internetseiten gefunden werden:  
[http://www-en.mpimp-golm.mpg.de/IMPRS\\_GoFORSYS/index.html](http://www-en.mpimp-golm.mpg.de/IMPRS_GoFORSYS/index.html)  
<http://www.goforsys.de/>  
 Die IMPRS-PMPG hat zur Zeit sechs Doktorandenstellen ausgeschrieben. Bewerbungsschluss ist am 29. Februar 2008 (siehe auch die Anzeige in dieser GenomExpress Ausgabe).

## GENOMXPRESSPORTAL

Der GenomXPress ist nun über eine zentrale Website erreichbar. Das Portal bietet neben Informationen zum Heft und zu den Netzwerken auch eine umfangreiche Suchfunktion im Archiv.

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



## News & Confuse Preise

# Bernstein Preis – 1,25 Millionen Euro für jungen Berliner Neurowissenschaftler

BMBF fördert mit dem international ausgeschriebenen Bernstein Preis herausragende Nachwuchsforscher/Geld für Forschung mit eigener Arbeitsgruppe in Deutschland Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat den mit 1,25 Millionen Euro dotierten Bernstein Preis 2007 an den 36-jährigen Neurowissenschaftler Dr. Jan Benda von der Humboldt Universität zu Berlin vergeben. Mit dem international ausgeschriebenen Bernstein Preis zeichnet das Bundesforschungsministerium jährlich exzellente Nachwuchsforscher mit herausragenden Forschungsideen im Bereich Computational Neuroscience, also der rechnergestützten Hirnforschung, aus. Zum ersten Mal wurde der Preis im vergangenen Jahr verliehen. Mit dem Preisgeld sollen die geförderten Hirnforscher eine eigene Arbeitsgruppe an einer deutschen Forschungseinrichtung aufbauen. Die diesjährige Verleihung fand anlässlich des dritten Bernstein Symposiums in Göttingen statt.

Jan Benda wurde von einer internationalen Jury für seine herausragenden Leistungen auf dem

Gebiet der Computational Neuroscience und sein innovatives Forschungsprogramm ausgewählt. Sein Forschungsprojekt untersucht die Rolle des Rauschens in der frühen sensorischen Verarbeitung und verspricht grundlegend neue Erkenntnisse über die Funktionsprinzipien des Nervensystems.

Im Rahmen des Nationalen Netzwerks Computational Neuroscience fördert das BMBF seit 2004 vier Bernstein Zentren für Computational Neuroscience mit 36 Millionen Euro für einen Zeitraum von fünf Jahren. Die Zentren in Berlin, Freiburg, Göttingen und München, die nach dem deutschen Physiologen Julius Bernstein (1839-1917) benannt sind, bilden den Kern des jungen Forschungsfeldes Computational Neuroscience in Deutschland. Informatiker, Biologen und Mediziner kooperieren in den Zentren und steigern so die internationale Sichtbarkeit des Forschungsstandorts Deutschland in den Neurowissenschaften. Anfang 2007 wurde das Netzwerk erweitert und soll im kommenden Jahr über die Neurotechnologien



Brücken in die Anwendung schlagen.

Das Nationale Netzwerk verknüpft die theoretischen und experimentellen Neurowissenschaften und erforscht die neuronalen Grundlagen von Hirnleistungen. Die Forschung soll ein besseres Verständnis der Gehirnfunktionen ermöglichen und so dazu beitragen, Anwendungen in den Bereichen Informationstechnologien, Gesundheit und Bildung zu befördern. Neben hochkarätigen wissenschaftlichen Projekten ist eine erstklassige Ausbildung für junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wesentliches Ziel des Netzwerks.

Weitere Informationen finden Sie unter [www.bernstein-zentren.de](http://www.bernstein-zentren.de)  
*BMBF: 24.09.2007*

## Wie die Zelle ihren Proteinmüll entsorgt –

### Deutscher Neurobiologe im EMBO Young Investigators Programme geehrt

Dr. rer. nat. Thorsten Hoppe vom Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg (ZMNH) wurde von der Europäischen Molekularbiologischen Organisation (EMBO) mit der Aufnahme in deren renommiertes "Young Investigator Programme" als einer der besten europäischen Nachwuchsforscher im Bereich der Lebenswissenschaften ausgezeichnet. Der 37-jährige Leiter der Forschergruppe "Neuronaler Proteinabbau" am ZMNH wurde für seine Arbeiten zum zellulären Abfallentsorgungssystem für Proteine geehrt. Die Auszeichnung ist mit einem Preisgeld von 45.000 Euro verbunden. Beim Abfallentsorgungsprozess in der Zelle werden ausgediente oder geschädigte Proteine zunächst von einer Vielzahl von Enzymen erkannt und mit einem weiteren Protein, dem Ubiquitin, verknüpft. Die mit

Ubiquitin markierten Proteine werden dann zum "Fleischwolf" der Zelle, dem Proteasom, transportiert und dort in ihre einzelnen Aminosäuren zerlegt. Bei seinen Untersuchungen am nur einen Millimeter langen Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* fand Hoppes Team unter anderem heraus, dass bestimmte am Ubiquitin-Proteasom-System beteiligte Enzyme eine wesentliche Rolle bei der Regulation der Muskelentwicklung spielen. Sind sie nicht vorhanden oder fehlerhaft, ist das zelluläre Abfallentsorgungssystem gestört. Dies führt zu einer erblich bedingten Muskelerkrankung, der Einschlusskörpermyopathie. Bei dieser Krankheit treten die ersten Symptome im Alter von circa 40 bis 45 Jahren auf. Nach etwa fünf bis sechs Jahren stirbt der Patient an Muskelschwäche. Die Erkenntnisse der ZMNH-Forschergruppe bieten

neue Forschungsansätze auf der Suche nach Diagnose- und Therapiemöglichkeiten für diese Erkrankung. Jährlich bewerben sich rund 200 bis 250 Kandidaten um die begehrte EMBO-Förderung, die eingerichtet wurde, um junge Wissenschaftler in deren ersten Jahren als selbstständige Gruppenleiter zu unterstützen. In diesem Jahr wurden insgesamt 18 Kandidaten, darunter drei Forscher aus Deutschland, ausgewählt. Außer dem Preisgeld erhalten sie und die Mitglieder ihrer Arbeitsgruppen zum Beispiel Hilfe beim Kontaktaufbau zu anderen Forschern und beim internationalen wissenschaftlichen Austausch, Gelder für die Teilnahme an internationalen Symposien sowie Kurse in Labormanagement. Außerdem steht ihnen ein EMBO-Mitglied als Mentor zur Seite. *Quelle: IdW 01.11.2007*

## News & Confuse Treffen

# Faszinierende Einblicke in die Welt der Mikrobengenome – 3. Internationale Tagung “ProkaGENOMICS 2007” in Göttingen

Petra Ehrenreich, Gaby Gerlach, Werner Selbitschka

Strahlender Sonnenschein empfing die rund 400 Teilnehmer der internationalen Tagung zur Genomforschung an Mikroorganismen „ProkaGENOMICS 2007 – 3rd European Conference on Prokaryotic Genomics“, die vom 7. bis 10. Oktober an der Georg-August Universität in Göttingen stattfand. In bereits bewährter Weise wurde die diesjährige ProkaGENOMICS 2007 von den GenoMik-Plus Netzwerkzentren unter Federführung von Prof. W. Liebl (Göttingen) und in Zusammenarbeit mit der Dechema – Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V. – organisiert. Zentrales Thema des hochkarätigen Vortragsprogramms sowie mehr als 160 Posterpräsentationen war die funktionelle Genomforschung an Mikroorganismen mit Bedeutung für Biotechnologie, Landwirtschaft, Umwelt und Gesundheit. Nachdem dies bereits die dritte Veranstaltung dieser Reihe nach 2003 und 2005 war, hat diese Tagung in Göttingen mittlerweile bereits eine kleine „Tradition“. Ein kurzer Blick zurück reflektiert deutlich die Weiterentwicklung der Forschungsschwerpunkte – von der Vorstellung von neuen Genomsequenzen in 2003 hin zu Fragestellungen der funktionellen Genomik in 2007. Waren es im Herbst 2003 weltweit noch ca. 150 veröffentlichte komplette Genome von Mikroorganismen, so verdoppelte sich diese Zahl nahezu auf 281 im November 2005. Zum heutigen Zeitpunkt sind

es 597 Sequenzen (550 Eubakterien und 47 Archaea; Quelle: [www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/lproks.cgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/lproks.cgi); Stand: 6.11.2007) – also wiederum ungefähr eine Verdopplung der Anzahl innerhalb von zwei Jahren. Aufgrund der sich derzeit rapide entwickelnden neuen Sequenzieretechniken sind die Sequenzierungskosten und vor allem der zeitliche Aufwand deutlich gesunken. Dadurch wird die Zahl an entschlüsselten Genomsequenzen wohl auch weiter schnell anwachsen.

Die neuen Sequenziermethoden werden nun auch verstärkt für die vergleichende Genomik („Comparative Genomics“) genutzt, ein Forschungsansatz, der in vielen Vorträgen auf der Tagung vorgestellt wurde und völlig neue Erkenntnisse liefert gerade was die sich abzeichnende enorme Dynamik mikrobieller Genome anbelangt. Ed DeLong (MIT Cambridge, MA, USA) hat diesen Aspekt in seinem beeindruckenden Eröffnungsvortrag anhand von Metagenom-Daten aus marinen Mikrobengemeinschaften verdeutlicht. Mikrobielle Genome sind weder statisch noch evolvieren sie in einer isolierten Umgebung, vielmehr nehmen so diverse Prozesse wie beispielsweise der laterale Gentransfer, Intra- und Interspezies-Kommunikation und – Interaktionen, Konkurrenzsituationen oder auch „cross-feeding“ hier entscheidenden Einfluss. Selbst zwischen industriellen Produktionsstämmen und den

zugehörigen Typstämmen zeigen sich teilweise unerwartet hohe Unterschiede in den Genomsequenzen – dies der einhellige Tenor der Plenarvorträge innerhalb des Schwerpunktthemas „Industrial Genomics“. Diese enorme mikrobielle Genomplastizität und Dynamik erfordert womöglich ein Umdenken was den Begriff des mikrobiellen Genoms betrifft.

Eine gelungene Demonstration des Zusammenspiels zwischen Genomforschung und Bioenergetik gelang Rolf Thauer vom MPI für Terrestrische Mikrobiologie, Marburg, in seiner „Distinguished Lecture“. Am Beispiel von *Clostridium kluyveri* lieferte er erstmals eine Erklärung für die Gewinnung von Energie aus dem fermentativen Wachstum auf Ethanol und Acetat unter Bildung von Wasserstoff. In die spannende Welt der Strukturbiologie entführte der zweite Eröffnungsvortrag von Hartmut Michel (MPI für Biophysik, Frankfurt/M.) die Tagungsteilnehmer. Am Beispiel des hyperthermophilen Bakteriums *Aquifex aeolicus* wurden Einblicke in die Untersuchung von Membranproteinen mittels „Membranstruktur-Proteomics“ und „Membranstruktur-Genomics“ gewährt.

In dem Umfang, in dem sich die Technik der Genomsequenzierung fortentwickelt, entwickeln sich auch die Fragestellungen der Genomforschung weiter, weg vom einzelnen Genom und hin zu populationsgenetischen und evolutions-



Das Rahmenprogramm der Tagung bot Raum für intensive Gespräche ...

biologischen Fragestellungen. Dabei wird der Blick frei auf eine bisher ungeahnte Vielfalt im Aufbau und der Feinstruktur bakterieller Genome selbst innerhalb ein und derselben Spezies. Dies war dann auch ein Generalthema des Abschnitts der ProkaGENOMICS 2007, der sich den humanpathogenen Bakterien widmete.

So findet sich zum Beispiel im Erbgut bestimmter *Escherichia coli*-Stämme ein Bereich, eine so genannte Genominsel, der ihnen die Synthese der Substanz Colibactin erlaubt. Wie Eric Oswald von der Universität Toulouse in seinem Plenarvortrag darlegte, erleichtert ihnen diese Substanz einerseits die Besiedlung des menschlichen Wirtes als Kommensale des Dickdarms, andererseits schädigt sie aber auch die Erbsubstanz der Darmschleimhautzellen und leitet damit möglicherweise einen ersten wichtigen Schritt auf dem Weg zum malignen Wachstum ein.

Über einen ähnlichen „Kollateralschaden“ im Zusammenleben von Mensch und Mikrobe berichtete dann auch Gerhard Gottschalk von der Universität Göttingen. *Clostridium tetani*, der Erreger des gefürchteten Wundstarrkrampfs (Tetanus) des Menschen, produziert ein Toxin, mit dem es sich im Erdreich durch Abtöten niederer Organismen einen anaeroben Lebensraum schafft. Aufgrund der ausgeprägten molekularen Verwandtschaft von Mensch und vielen niederen Organismen ist der Tetanus beim Aufeinandertreffen von Mensch und Bakterium als evolutionärer Unfall anzusehen, bei dem dieses Neurotoxin eben auch die Nervenzellen des Menschen schwer schädigt.

Die zunehmende Verfügbarkeit von DNA-Sequenzen aus geographisch weit verteilten Stämmen einer Spezies erlaubte es Sebastian Suerbaum von der Medizinischen Hochschule Hannover mit Hilfe von *Helicobacter pylori* die Völkerwanderungsbewegungen des Menschen nachzuvollziehen. Die Magenschleimhaut von etwa der Hälfte der Weltbevölkerung ist lebenslang mit *H. pylori* besiedelt, der dabei eine chro-

nische Magenschleimhautentzündung und bei ca. 500.000 Menschen weltweit pro Jahr auch Magenkrebs verursachen kann. Dabei hat jeder Mensch aufgrund der ausgeprägten genetischen Vielfalt von *H. pylori* seinen „eigenen“ Stamm, was dann auch als Ausgangspunkt der Untersuchungen diene. Interessanterweise hatten offensichtlich unsere Vorväter und -mütter diesen ungebetenen Mitbewohner bereits „im Gepäck“, als sie vor über 58.000 Jahren ihre Wanderung aus Afrika in den Rest der Welt antraten.

Ein weiterer Schwerpunkt der Tagung behandelte die Genomforschung an ausgewählten landwirtschaftlich relevanten Bakterien. Diese können einen positiven Effekt auf das Wachstum von Nutzpflanzen ausüben indem sie wie *Bradyrhizobium japonicum* oder *Sinorhizobium meliloti* eine Symbiose mit den Nutzpflanzen Sojabohne bzw. Luzerne eingehen. Im Gegensatz dazu können Pflanzenschädlinge der Gattung *Xanthomonas* bei wichtigen Nutzpflanzen wie Reis enorme Ernteverluste verursachen. Das Verständnis der genetischen Grundlagen der Bakterien-Pflanzen Wechselwirkung kann daher einen wichtigen Beitrag zur Optimierung der symbiontischen Stickstofffixierung oder der Bekämpfung von phytopathogenen Bakterien leisten. Adam Bogdanove von der Iowa State University, USA demonstrierte anhand des Pflanzenschädling *Xanthomonas* die Relevanz der vergleichenden Genomforschung bei der Identifizierung Pathogenitäts-relevanter Gene. Eine wichtige adaptive Rolle kommt demnach den Lipopolysacchariden bei der Wirtsspezifität verschiedener Spezies von *Xanthomonas* zu.

Der abschließende Themenbereich der ProkaGENOMICS 2007- befasste sich mit der relativ neuen Disziplin der Systembiologie. Ziel ist dabei, anhand quantitativer Daten biologische Prozesse zu modellieren und so letztlich eine Vorhersagbarkeit von biologischen Abläufen zu erzielen. In seinem Vortrag mit dem Titel „Verti-

cal genomics“ demonstrierte Hans V. Westerhoff vom Manchester Center for Integrative Systems Biology and Netherlands Institute for Systems Biology die Notwendigkeit, die verschiedenen Ebenen biologischer Prozesse innerhalb einer Zelle, nämlich die der Informationsspeicherung und des Stoffwechselumsatzes miteinander zu verknüpfen.

Der bereits oben bemühte Blick in die öffentliche NCBI-Genomdatenbank verdeutlicht die unbestreitbare (quantitative) Übermacht der großen amerikanischen Sequenzierzentren. Es ist der kontinuierlichen Unterstützung durch das BMBF in den vergangenen Jahren zu verdanken, dass Deutschland auf dem Gebiet der mikrobiellen Genomforschung international weiterhin sichtbar und beachtet bleibt. Das Förderprogramm GenoMik-Plus unterstützt deutschlandweite Forschungsnetzwerke und Technologiezentren, deren Zusammenarbeit sich durch die Jahre immer weiter intensiviert und bereits einen beachtlichen Output sowohl an wissenschaftlicher Reputation als auch an greifbaren, anwendungsorientierten Ergebnissen geliefert hat. Auch die Tagungsreihe ProkaGENOMICS gehört zu den international sichtbaren Zeichen deutscher Aktivität auf dem Gebiet mikrobieller Genomforschung. Immerhin kamen mehr als ein Viertel der Tagungsteilnehmer aus dem europäischen und außereuropäischen Ausland. Der immer wieder gelobte Charakter dieser Tagung mit einem überschaubaren Umfang von Programm und Teilnehmerzahl sowie einem ansprechenden Rahmenprogramm war wiederum eine gute und gern genutzte Gelegenheit für Treffen, Diskussionen und Planungen mit derzeitigen und auch möglichen neuen Kooperationspartnern – ein nicht zu unterschätzender Aspekt einer derartigen Veranstaltung. Wie bereits vor zwei Jahren stand dabei auch die Frage „Wie geht's weiter?“ im Raum. Die Förderung der GenoMik-Plus Netzwerke läuft bis Mitte 2009. Es bleibt zu hoffen, dass die parallel zur Tagung



... zwischen den verschiedenen Nationalitäten ...



... und zwischen den Generationen!

erfolgte Evaluierung der Netzwerke genügend schlagkräftige Argumente geliefert hat, so dass es auch in zwei Jahren wieder heißt: „Auf zur „ProkaGENOMICS 2009“ nach Göttingen!“

Das komplette Tagungsprogramm kann unter <http://events.dechema.de/Tagungen/ProkaGENOMICS+2007/Programme.html> abgerufen werden.

#### **Kontakt**

Dr. Petra Ehrenreich  
*BiotechGenoMik Netzwerk Göttingen*  
 E-Mail: [pehrenr@gwdg.de](mailto:pehrenr@gwdg.de)

## 2. CeBiTec Symposium "The Future of Genome Research in the Light of Ultrafast Sequencing Technologies"

**am Zentrum für interdisziplinäre Forschung (ZiF) der Universität Bielefeld**

*Werner Selbitschka und Alfred Pühler*

Vom 04. bis 06. Juli 2007 fand am Zentrum für interdisziplinäre Forschung (ZiF) der Universität Bielefeld das wissenschaftlich erstklassig besetzte 2. Symposium des Centrums für Biotechnologie (CeBiTec) der Universität Bielefeld statt, das sich dem hochaktuellen Thema der neuen, ultraschnellen Sequenziertechnologien widmete. Ausgerichtet wurde die Veranstaltung von Prof. Dr. Alfred Pühler und Dr. Werner Selbitschka, dem Netzwerkkoordinator und dem Geschäftsführer des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten, bundesweiten Forschungsnetzwerks „Funktionelle Genomforschung an Bakterien für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechnologie“.

Als eingeladene Sprecher fanden neben Wissenschaftlern aus Deutschland auch Kollegen aus England, Italien, den Niederlanden, den USA und Singapur den Weg nach Bielefeld. Mit insgesamt mehr als 150 Teilnehmern, die aus Ländern wie den Niederlanden, Belgien, Finnland, Schweden, der Schweiz, Kanada, Mexiko und Südafrika nach Bielefeld anreisten, stieß das Symposium auch bei der internationalen „Scientific community“ auf eine erfreulich positive Resonanz.

Das wissenschaftliche Programm des Symposiums begann mit einer Eröffnungssitzung. An diese schlossen sich die thematischen Schwerpunkte „Ultraschnelle Sequenziertechnologien“, „Bioinformatische Auswertung erarbeiteter Datensätze“ sowie die Anwendung

der neuen Technologien bei der „Mikrobiellen Genomforschung und Metagenomforschung“, der „Pflanzengenomforschung“ und der „Human- und Tiergenomforschung“ an. Im folgenden sollen einige ausgewählte Beiträge aus den genannten Themenbereichen schlaglichtartig beleuchtet werden.

Den Eröffnungsvortrag des Symposiums hielt Stephan Schuster von der Pennsylvania State University, USA. Der Vortrag behandelte das Thema der Genomsequenzierung einer ausgestorbenen Spezies, nämlich des Mammuts. Ein Durchbruch bei diesem Projekt ergab sich nach Einführung der neuen 454-Sequenzier-technologie, da diese Methode keine vorgeschaltete DNA-Klonierung benötigt. Im Zuge des Projekts wurde DNA zunächst aus Knochen gewonnen, später dann aus Fellhaaren. Dieser Wechsel von Knochen auf Haare war für die Durchführung des Projekts von großer Bedeutung, da DNA in Haaren offenbar sehr viel besser vor chemischen Abbau geschützt ist als in Knochen.

Der Bereich „Ultraschnelle Sequenzier-technologien“ stellte die aktuellen Hochdurchsatz-Sequenziertechnologien vor, die von den Firmen Roche Diagnostics, Applied Biosystems und Illumina Inc. angeboten werden. Marcus Dröge von der Firma Roche Diagnostics, welche die von der Firma 454-Life Sciences entwickelte Sequenzier-technologie anbietet (siehe GenomXPress 2.2006) berichtete, dass im kommenden Jahr die Leseweite von ca. 250 Basen



*Prof. Pühler eröffnet das 2. CeBiTec Symposium*

auf etwa 500 Basen pro Einzelsequenzierung gesteigert werden soll. Für die Zukunft ist darüber hinaus geplant, die Anzahl der Sequenzierreaktionen pro Lauf von gegenwärtig ca. 400.000 auf mehr als 1.000.000 zu erhöhen. Damit würde sich die aus einem Sequenzierlauf resultierende Datenmenge in absehbarer Zeit von ca. 100 Megabasen auf mindestens 500 Megabasen mehr als verfünffachen.

Kevin Hall von Illumina Inc. berichtete über die von der Firma Solexa entwickelte Sequenzier-technologie. Diese Technologie erzielt nach momentanen Stand eine Leseweite von ca. 30 Basen und produziert somit eine Datenmenge von ca. einer Gigabase pro Sequenzierlauf. Mittelfristig soll die Leseweite auf bis zu 50 Basen erhöht sowie die Anzahl paralleler Sequenzierreaktionen weiter gesteigert werden, so dass in Zukunft zunächst drei und später 6 Gigabasen Sequenzierinformation pro Lauf möglich werden.

Im Gegensatz zu den ersten beiden genannten Technologien, welche auf der Sequenzierung von Molekülen aufgrund DNA-Synthese beruhen, setzt die Technologie der Firma Applied Biosystems auf die Sequenzierung mittels DNA-Ligation (siehe GenomXPress 3.2007). Michael Rhodes von Applied Biosystems stellte die neue SOLiD Technologie vor,

deren Stärke neben dem hohen Durchsatz von ca. zwei Gigabasen Sequenzinformation pro Lauf auch in einer hohen Zuverlässigkeit der Validierung der Basen besteht. Ein Nachteil des Systems besteht in der kurzen Leseweite, die bei 25 Basen liegt. Das SOLiD-System ist seit Herbst dieses Jahres kommerziell erhältlich.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die präsentierten Hochdurchsatztechnologien auf verschiedene Anwendungsbereiche der Genomforschung abzielen und sich somit eher ergänzen als konkurrieren. Während die Stärke der 454-Sequenziertechnologie aufgrund der höheren Leseweite eindeutig auf dem Gebiet der *de novo* Sequenzierung von Genomen liegt, sind die Vorteile der beiden anderen Technologien im Bereich der Resequenzierung bereits bekannter Genome zu sehen. Es ist auch zu erwarten, dass die neuen Technologien tiefgreifende Auswirkungen auf zukünftige Transkriptomanalysen haben werden. Die vorgestellten Technologien besitzen die Potenz, mittel bis langfristig die gegenwärtig auf Microarray-Hybridisierung beruhende Transkriptomik durch die Sequenzierung entsprechender cDNA abzulösen.

Neben den drei genannten Sequenziertechnologien wurde auch das visionäre Konzept der Echtzeit-Sequenzierung eines einzigen, langen DNA-Stranges vorgestellt, das u.a. von der Firma VisiGen Inc., Huston, Texas, USA verfolgt wird. Die Technologie beruht auf der Synthese eines komplementären DNA-Stranges an einer Glasoberfläche immobilisierten, modifizierten DNA-Polymerase mittels fluoreszenzmarkierter Basen und der Detektion des jeweils ausgesandten, spezifischen Fluoreszenzsignals. Nach Aussage von Dr. Susan Hardin, Geschäftsführerin von VisiGen Inc., soll bereits im nächsten Jahr 2008 ein Prototyp des Sequenziergeräts existieren. Ein in-house Sequenzierservice mit Hilfe dieses Prototyps ist für die Jahre 2009/2010 geplant. Auf den Markt erhältlich sein soll die neue Sequenziertechnologie schließlich im Jahre 2011. Ein Hauptproblem der Technologie stellt momentan die Detektion der Fluoreszenzsignale im Hintergrundrauschen dar. Falls diese Schwierigkeiten überwunden werden können, steht der Genomforschung in relativ kurzer Zeit ein Quantensprung bevor.

In der Sitzung „Bioinformatik“ erläuterte Darren Platt vom Joint Genome Institute, USA, Modifikation am Assemblierungsprogramm „Forge“. Das Assemblierungsprogramm wurde erweitert, so dass es neben Sanger-Sequenzda-

tensätzen, die in der Regel bis 1000 Basen pro Sequenzierread beinhalten, auch kurze DNA-Fragmente von etwa 30 Basen verarbeiten kann, wie sie mit den neuen Sequenziertechnologien entstehen. Somit ist das Programm in der Lage, gemischte Datensätze, die aus Sequenzierungen mittels der Sanger, der 454-der Solexa- sowie der SOLiD-Technologie resultieren, für die Erstellung von Contigs zu verwenden.

Innerhalb des Themenbereichs „Mikrobielle Genomforschung und Metagenomforschung“ behandelten zwei Beiträge von eingeladenen Sprechern der Universität Bielefeld den Einsatz der 454-Technologie auf den Gebieten der bakteriellen Genomforschung und der Metagenomforschung. Andreas Tauch berichtete über die *de novo* Sequenzierung des Genoms des humanpathogenen *Corynebacterium urealyticum* (siehe GenomXPress 1.2007) während Andreas Schlüter die Sequenzierung des Metagenoms einer Kläranlage vorstellte (siehe GenomXPress 2.2007). Da über beide Arbeiten bereits berichtet wurde, soll an dieser Stelle nur darauf hingewiesen werden, dass die angewandte 454-Sequenziertechnologie bei beiden Projekten mit durchschlagendem Erfolg eingesetzt wurde. Paul Richardson vom Joint Genome Institute, Walnut Creek, USA präsentierte in seinem Vortrag mit dem Titel „New sequencing strategies for microbes“ unter anderem einen detaillierten Vergleich von Sequenzdaten, die mit Hilfe der neuen 454-Technologie und der Sanger-Sequenziertechnik ermittelt wurden. Ziel war dabei die Ermittlung von Sequenzierfehlern der 454-Technologie. Die Analyse ergab eine Rate von lediglich einem Fehler pro 4 Kilobasen. Interessanterweise lagen über 95% aller Fehler in Homopolymersequenzen, ein bekanntes intrinsisches Problem der 454-Sequenziertechnologie. Als vielversprechender Ansatz zukünftiger Sequenzierstrategien bei Mikroben wurde eine Verknüpfung von Datensätzen von Sanger- und 454-Technologie unter Einbeziehung von Sequenzdaten aus Solexa-Sequenzierläufen hervorgehoben.

Im Bereich der Pflanzengenomforschung stellte Michela Troggo vom Instituto Agrario San Michele all'Adige aus Italien die Genomsequenzierung von *Vitis vinifera* cv. Pinot Noir vor. Hier wurde die Genomsequenz ebenfalls mittels einer Kombination aus Sanger- und 454-Sequenziertechnik ermittelt. Insbesondere die 454-Datensätze trugen dabei entscheidend zum Fortschritt des Genomprojekts bei.

In der Sektion Human- und Tiergenomforschung präsentierte Johannes Krause vom Max-Planck Institut für Evolutionäre Anthropologie in Leipzig neue Ergebnisse zur Sequenzierung des Neandertaler-Genoms, die mit Hilfe der 454-Technologie erzielt wurden. Als ein Hauptproblem bei der Sequenzauswertung erwies sich dabei neben der natürlichen Degradation der Neandertaler DNA, die aus Knochenmaterial gewonnen wurde, die Kontamination mit DNA einfacher Organismen wie Mikroben aber auch höherer Organismen wie der des modernen Menschen. Insbesondere die kontaminierende bakterielle DNA könnte sich allerdings als eine wahre Fundgrube erweisen, da damit prinzipiell auch Aspekte der Evolution von Bakterien adressiert werden könnten. Die phylogenetische Auswertung der bisher erarbeiteten Neandertaler-Genomsequenzen ergab, dass die Trennung des Neandertalers und des modernen Menschen vor etwa 860.000 Jahren stattgefunden haben könnte.

Während des Symposiums präsentierten die Firmen Applied Biosystems, Illumina Inc. und Roche Diagnostics ihre jeweiligen ultraschnellen Sequenziersysteme den Symposiumsteilnehmern. Ebenfalls als Aussteller bei der Tagung vertreten war der Sequenzierdienstleister GATC Biotech AG. Alle Präsentationen stießen auf enormes Interesse seitens der Tagungsteilnehmer.

Einig waren sich die Teilnehmer des Symposiums in der Erkenntnis, dass die neuen Sequenziertechnologien momentan die Genomforschung revolutionieren und weitreichende Konsequenzen für unser tägliches Leben wie beispielsweise in der Medizin haben werden. Die Realisierung des 1000 Dollar Humangenoms ist in Griffweite gerückt, eine personalisierte Medizin wird so in naher Zukunft möglich werden. Das Format der Tagung wurde von den Teilnehmern, insbesondere von den ausstellenden Firmen als nicht nur für Deutschland sondern auch für Europa herausragend und wegweisend auf diesem Sektor wahrgenommen. Eine Nachfolgeveranstaltung für das kommende Jahr ist im Gespräch.

### **Kontakt**

Werner Selbitschka  
Universität Bielefeld  
Postfach 100131, 33501 Bielefeld  
Werner.Selbitschka@Genetik.Uni-Bielefeld.DE

## 6. Plant GEM auf Teneriffa

Matthias Arlt

Am Fuß von Spaniens höchstem Berg, dem 3.718 Meter hohen Vulkan Teide, fand Anfang Oktober die sechste europäische Konferenz zur Pflanzengenomforschung, der 6. Plant GEM („Plant Genomics European Meeting“) statt. Auf einem Hügel in mitten der Hafenstadt Puerto de la Cruz gelegen, tagten über 400 Wissenschaftler aus mehr als 30 Ländern. Vom 03. bis zum 06. Oktober wurden die aktuellen Themen der Pflanzengenomforschung vorgestellt und debattiert. Die Sitzung wurde von den nationalen Genomforschungsnetzwerken in Europa, sowie durch das Europäische Forschungsnetzwerk ERA-Net PG („European Research Area Network Plant Genomics“) unterstützt.

### Plant GEMs

Der sechste Plant GEM auf Teneriffa folgte den vorausgegangenen Konferenzen in Berlin, York, Lyon, Amsterdam und Venedig. Die Plant-GEM Konferenzen stellen dabei die Antwort auf die steigenden Kommunikationsbedürfnisse einer stetig wachsenden Wissenschaftsdisziplin dar. Immer mehr Genomsequenzen zahlreicher Pflanzenarten und experimentelle Daten und die wurden in den letzten Jahren verfügbar. Zählten dazu vor wenigen Jahren noch primär Modellorganismen wie Arabidopsis, Reis und Pappel, rücken heute vor allem Nutzpflanzen in den Mittelpunkt der modernen Pflanzengenomforschung. Aktuelle Sequenzieransätze beinhalten dem entsprechend Pflanzen wie Mais, Gerste, Weizen, Tomate, Kartoffel, Leguminosen und viele weitere agronomisch wichtige Arten. Diese Sequenzen bieten den Wissenschaftlern unterschiedlichster Disziplinen die Informationsbasis für die moderne funk-

tionelle Genomforschung. Neue Technologien und die steigende Verfügbarkeit von Ressourcen, wie T-DNA *knock-out*-Linien, RNAi-Linien und Klonbibliotheken bieten dabei hervorragende Grundlagen für die Forschung und Entwicklung. Gleichzeitig öffnen neue Methoden und Technologien neue Türen zu interessanten und herausfordernden neuen Wissenschaftsdisziplinen. Die Systembiologie und die molekulare Ökologie sind nur zwei der diversen Beispiele hierfür.

### Herausforderungen im 21. Jahrhundert

Dr. Timothy Hall von der Europäischen Kommission identifizierte in seiner Rede zur Eröffnung der Konferenz die Herausforderungen der Pflanzengenomforschung im 21. Jahrhundert. Neben der Antwort auf zunehmenden Globalisierung und dem Klimawandel bestehe die Herausforderung dieser Wissenschaftsdisziplin auch in einer der Sicherung der Ernährung einer immer größer werdenden Weltbevölkerung. Dabei ist neben dem Ertrag auch die Qualität der Nahrung besonders wichtig. Weiterhin rücken die Umweltverträglichkeit der Wirtschaft und die Verschiebungen in der Energieversorgung zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses. Effektive Antworten auf diese Herausforderungen zu finden ist die große Aufgabe für die europäische Forschungslandschaft und besonders für die Pflanzengenomforschung mit ihren modernen Plattformen und neuen Technologien. Ziel sei der schrittweise Umbau der europäischen Industrielandschaft in eine auf biologischem Wissen aufbauende Wirtschaft („knowledge-based bio-economy“, KBBE).



### Europäische Pflanzengenomforschung

Dass die europäische Pflanzengenomforschung bereit ist diese Herausforderung anzunehmen, wurde in den Vorträgen der Wissenschaftler deutlich. Die Themen waren dabei breit gefächert. Sie reichten von neuen Plattfortmtechnologien über die Forschung an Modellpflanzen bis hin zu angewandter Forschung an wichtigen Kulturpflanzen. In insgesamt 47 Vorträgen von Wissenschaftlern aus der freien Forschung und der Industrie zeigte sich, dass die europäische Pflanzengenomforschung weltweit exzellent aufgestellt und international wettbewerbsfähig ist.

Dabei sind die aktuellen Pflanzengenomprogramme, wie das der Kartoffel (*Solanum tuberosum*) oder der jüngst sequenzierten Weinrebe (*Vitis vinifera*), bei denen europäische Forscher die Führung übernahmen, wichtige Säulen. Über das neuste Genomprojekt „GABI-BARLEX“, bei dem das Genom der Gerste unter deutscher Führung entschlüsselt wird, berichtet die vorliegende Ausgabe des GenomXPress auf Seite 4. Doch nicht nur die *de novo* Sequenzierung ist wichtige Grundlage für weiterführende Ansätze, auch die Sequenzvariabilität innerhalb der Arten wird immer mehr zum zentralen Gegenstand der Forschung. Die lokale Anpassung einzelner Akzessionen und die phänotypische Plastizität gegenüber biotischem und abiotischem Stress sind eine wertvolle Basis für grundlagenorientierte Forschung und anwendungsbezogene Projekte. Die Verknüpfung dieser Unterschiede mit Sequenzpolymorphismen in den unterschiedlichen Sorten und lokalen Unterarten waren Kern zahlreicher



Am Fuß des 3.718 Meter hohen Vulkan Teide, dem höchsten Berg Spaniens, fand Anfang Oktober 2007 der 6. Plant GEM statt. Den Vulkan besuchten die Kongressteilnehmer bei einem Ausflug zum Teide Nationalpark. Das Gebiet des Nationalparks wurde dieses Jahr von der UNESCO zum Weltnaturerbe erklärt.



Auf einem Hügel über der Stadt von Puerto de la Cruz tagten 400 Wissenschaftler aus über 30 Ländern im „Centro de Congresos Taoro“. Das Kongresszentrum lag inmitten eines mit Palmen bewachsenen Gartens, den sich die Wissenschaftler mit Pfauen und Enten teilten.



Die Plenarsitzung bildete den Kern des 6. Plant GEM. Fast 50 Vorträge gaben einen Überblick über die aktuelle europäische Pflanzengenomforschung. Die Themen reichten von Plattfortmtechnologien über diverse Forschungsansätze an Modellorganismen und Kulturpflanzen bis hin zur angewandten Genomforschung am pflanzlichen Organismus.

vorgestellter Projekte. Durch jüngste Fortschritte in der Entwicklung und Verbesserung neuer Sequenzieretechniken eröffnen sich hier vielversprechende neue Möglichkeiten. Bioinformatik ist dabei ein essentielles Werkzeug, um mit den riesigen Datenmengen umgehen zu können. Weiter wichtige Themen umfassten die nachhaltige landwirtschaftliche Nutzung von Kulturpflanzen, Ernährung und Gesundheit sowie die Rolle der Pflanzen in der Industrie. Dabei wurde deutlich, dass die moderne Pflanzenforschung endgültig ein Hightech-Thema geworden ist. Die wissenschaftliche Grundlagenforschung ist dabei essentielle Basis für die Entwicklung moderner Sorten, die in der Lage sind eine adäquate Antwort auf die Herausforderungen im 21. Jahrhundert zu liefern.

### Bananen und Vulkane

Neben den wissenschaftlichen Debatten stellte auch das Rahmenprogramm einen wichtigen Teil des 6. Plant GEM dar. Ein Empfang am ersten Abend der Konferenz oder das Konferenz-Dinner auf der „Hacienda San Felipe“ zwischen den Bananenplantagen im „La Orotava“-Tal

boten den ungezwungenen Rahmen für Informationsaustausch und das Knüpfen neuer Kontakte. Ein Ausflug auf den Vulkan Teide war eine beeindruckende Abwechslung im Konferenzprogramm. Mit Bussen ging es durch einen mit Wolken verhangenen Wald aus kanarischen Kiefern (*Pinus canariensis*) in Richtung der Caldera Las Cañadas, die zusammen mit dem Vulkan den Teide Nationalpark bildet. Im Teide Nationalpark wachsen in atemberaubender Mondlandschaft diverse endemische Pflanzenarten. Diese einmalige Landschaft wurde so 2007 auch zum UNESCO Welt-naturerbe erklärt.

### Satelliten-Treffen

Dass die Plant GEM Reihe mittlerweile ein festen Termin im Kalender der Community darstellt zeigte sich auch in der großen Anzahl paralleler Veranstaltungen, die der Plant GEM mittlerweile anlockt. So fanden im Umfeld der Konferenz unter anderem auch die Generalversammlung des ERA-Net PG und der erste Workshop zur COST-Aktivität Tritigen statt. Zum Tritigen-Workshop befindet sich ein ausführlicher Bericht auf Seite 45

in dieser Ausgabe. Das Treffen wird somit immer mehr zur zentralen Plattform und wichtigstem Treffen in der europäischen Pflanzengenomforschungslandschaft.

### 7. Plant GEM in Bulgarien

Der nächste und mittlerweile siebte Plant GEM wird in Albena nahe der bulgarischen Stadt Varna stattfinden, die direkt am Schwarzen Meer gelegen ist. Zum Abschluss des 6. Plant-GEM stellte Prof. Dr. Atanans Atanassos, Leiter des bulgarischen Institutes für Pflanzengenomforschung das künftige Gastgeberland Bulgarien sowie den Ort Varna und Umgebung in einer Videopräsentation vor. Die Bilder machten Lust auf den nächsten Plant GEM und versprachen eine spannende und stimulierende Sitzung in einem interessanten Umfeld. Die 7. Plant GEM Konferenz wird im nächsten Jahr vom 24. - 27. September stattfinden. Nähere Informationen zur Konferenz und zu den Registrierungsterminen werden in Kürze über die Webseite <http://www.plant-gem.org> bekannt gegeben.

## Erster TritiGen Workshop

### Europäische Getreideforscher trafen sich auf Teneriffa

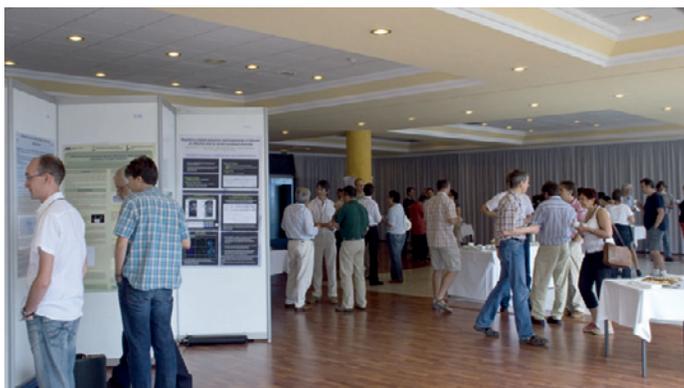
Matthias Arlt

Europa sieht sich der Herausforderung gegenüber, gesunde und sichere Nahrung für Mensch und Tier in höchster Qualität zu produzieren. Getreide wie Weizen, Gerste und Roggen sind dabei die wichtigsten Nährstofflieferanten. Um die Produktion und den Ertrag nachhaltig zu sichern und dabei die Qualität der Produkte und Rohstoffe zu ver-

bessern wurde die COST Aktivität TritiGen in Leben gerufen. COST- Aktivitäten stellen einen europäischen Rahmen für die Koordinierung, die Stärkung und die Fokussierung nationaler und paneuropäischer Ansätze in Forschung und Technologie dar. Im Fall von TritiGen wird auf diese Weise die Genomforschung an Getreide (Triti-

ceae) für die Verbesserung essentieller europäischer Getreidesorten gefördert.

Im Vorfeld des sechsten Plant GEM (Bericht auf Seite 44) fand in Puerto de la Cruz auf Teneriffa der erste Workshop zu TritiGen statt. Direkt über dem Atlantik tagten die Teilnehmer drei Tage lang in den Konferenzräumen des Hotels Semira-



In den Pausen bot sich die Gelegenheit für das Studium der Poster. Dabei wurden Diskussionen zu den spezifischen Forschungsansätzen geführt und neue Kontakte geknüpft.



Das Hotel „Semiramis“ in Puerto de la Cruz auf Teneriffa war drei Tage lang Veranstaltungsort des ersten Workshops zur COST-Aktivität TritiGen. Wissenschaftler aus ganz Europa diskutierten Themen rund um die europäische Getreideforschung.

mis. Vorträge aus den vier Arbeitsgruppen von TriticGen gaben einen Überblick über die aktuellen Ergebnisse europäischer Getreideforschung. Neben der Nutzung und Untersuchung der genetischen Diversität und der Bereitstellung von physikalischen Genomkarten, waren auch die Analyse von Getreideeigenschaften und die Validierung der Funktion von Kandidatengenomen zentrale Punkte des Treffens.

Der Tenor des Workshops zur Situation in der Getreideforschung war positiv, dennoch sah man weiterhin dringenden Handlungsbedarf. In den

letzten Jahren seien durch die Entwicklung neuer Methoden und Werkzeuge bereits große Erfolge in der Genomforschung an Getreide erzielt worden. Die Sequenzierung von Modellorganismen wie Reis bildeten eine grundlegende Basis für weitere Aktivitäten. Dennoch seien heutige Methoden und vorhandene Akzessionen bei weitem noch nicht ausreichend für den notwendigen Quantensprung in der Entwicklung neuer Sorten für das 21. Jahrhundert. Dafür müsse eine breite Palette von Werkzeugen der Genomforschung sowie post-genomischen Technologien generiert

werden, die auf den heute verfügbaren Daten aus den Modellorganismen aufbauen. Hierbei seien es vor allem integrative Ansätze, die unterschiedliche Disziplinen vereinen. Nur auf diese Weise könne die Verknüpfung zwischen Genotyp und Phänotyp gelingen. Was dazu vor allem fehle, sei eine einheitliche Sprache um die verschiedenen Phänotypen der untersuchten Akzessionen zu beschreiben. Durch verschiedenste Bedingungen und Messgrößen sei es unmöglich, Ergebnisse zwischen verschiedenen Labors zuverlässig zu vergleichen, so der Tenor der Forscher.

## Deutsche Genomforschungsnetzwerke präsentieren sich gemeinsam auf der BIOTECHNICA in Hannover

Die Biotechnica, Europas größte Fachmesse für Biotechnologie, war vom 9. bis 11. Oktober mit über 863 Fachausstellern aus 32 Nationen auch in diesem Jahr ein attraktiver Publikumsmagnet und bot damit den rund 13 000 Fachbesuchern eine ideale Plattform, um sich vorzustellen und um neue Kontakte zu knüpfen. Die Biotechnica versteht sich mittlerweile längst nicht mehr als eine klassische Messe. Neben den traditionellen Firmenausstellungen schaffte die Biotechnica in diesem Jahr mit einem stark ausgeweiteten Konferenzprogramm sowie zahlreichen Diskussionsforen ideale Voraussetzungen zum Wissenstransfer zwischen Industrie, Wissenschaftlern und Politik. Zur konzeptionellen Neuausrichtung der Messe trugen ebenso die „Deutschen Biotechnologietage“ bei, welche als Fortsetzung der „BMBF-Biotechnologietage“ vom 8. bis 9. Oktober erstmalig parallel zur Biotechnica veranstaltet wurden.

In diesem Jahr nutzten die vom BMBF geförderten Netzwerke die Gelegenheit, sich gemeinsam auf einem vom Projektträger Jülich (PtJ) organisierten Stand zu präsentieren. Daran waren auch die Genomforschungsnetzwerke NGFN, FUGATO, GABI und GenoMik beteiligt. In Halle 8 und in unmittelbarer Nähe zum BMBF-Projektforum, in dessen Rahmen die Ergebnisse der bis 2006 öffentlich geförderten Biotech-Projekte vorgestellt wurden, nutzten die Genomforschungsnetzwerke die Gelegenheit, auf die derzeit geförderten Projekte aufmerksam zu machen. Die Informationsstände luden dabei nicht nur zu Gesprächen ein, um erste Kontakte und damit mögliche Kooperationen zwischen akademischen und industriellen Partnern zu knüpfen, sondern waren darüber hinaus auch Anlaufstation für junge Nachwuchsforscher. Neben Posterpräsentationen, welche einen Einblick über die Struktur und die Forschungsgebiete der einzelnen Netzwerke gaben, wurde mit Hilfe von Anschauungs-

material – wie z.B. Plüschmikroben – versucht, den Messebesuchern die Forschungsgebiete „spielerisch“ näher zu bringen. Insbesondere an Hand des „GABI-Bieres“ wurde der interessierte Besucher exemplarisch über die vielfältigen und leistungsfähigen Möglichkeiten der modernen Genomforschung zur Herstellung verbesserter Produkte und optimierter Produktionsprozesse informiert.

Regen Absatz fanden auch die aktuellste Ausgabe sowie Sonderhefte des GENOMXPRESS, was das Interesse an der Genomforschung in Deutschland noch einmal verdeutlicht und wüber zahlreiche neue Leser gewonnen werden konnten.

Die Biotechnica wird zukünftig im Jahresturnus stattfinden und daher bereits im kommenden Jahr vom 6. bis 8. Oktober 2008 wieder zahlreiche Besucher aus dem In- und Ausland in die Messehallen locken.

Vielleicht sieht man sich ja an dieser Stelle?



Auch Frau Dr. Annette Schavan, Bundesministerin für Bildung und Forschung, mischte sich unter die zahlreichen Messebesucher und besuchte den BMBF-Messestand.



Gemeinsam präsentierten sich die deutschen Genomforschungsnetzwerke NGFN, Fugato, GABI und GenoMik auf insgesamt 150 qm Ausstellungsfläche anlässlich der 15. Biotechnica.

## Bücher

# Gendiagnostik in Deutschland –

## *Status quo und Problemerkundung Supplement zum Gentechnologiebericht*

### Wo steht Deutschland in der Gendiagnostik? – Ein engagierter und fundierter Debattenbeitrag aus der Wissenschaft

Der jüngste Forschungsbericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) widmen sich die Forscher dem Stand der Gendiagnostik in Deutschland. Auf 200 Seiten liefert der Bericht eine Standortbestimmung der Gendiagnostik in Deutschland. Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht an BBAW arbeitet seit 2001 an einem Langzeitmonitoring zur Gentechnologie in Deutschland. In diesem Zusammenhang veröffentlichte die Arbeitsgruppe bereits im Jahr 2005 den ersten deutschen Gentechnologiebericht. In dessen Folge wurden weitere Spezialbände zu den Themen Stammzellen (2006) und grüne Gentechnik (2007) publiziert. Die vorliegende Zusammenfassung zur Gendiagnostik in Deutschland ergänzt diese Zusammenstellung und soll 2008 durch den zweiten Gentechnologiebericht sowie ein separater Band zur Gentherapie erweitert werden.

Genetische Diagnostik ist eines der wesentlichen Anwendungsgebiete der Gentechnologie. Das Spektrum reicht von Differenzial- und vorgeburtlicher Diagnostik oder prädiktiven Gentests über den Einsatz in der gerichtlichen Medizin und zum Nachweis der Abstammung bis hin zu Screeningprogrammen ganzer Bevölkerungsgruppen. Einige dieser Verfahren sind bereits seit Jahrzehnten in der Anwendung und mittlerweile zur Routine avanciert; andere werden neu eingeführt beziehungsweise diskutiert. Die Aktualität und Brisanz des Themas Gendiagnostik in Deutschland belegen nicht nur die neuen wissenschaftlich-technischen Entwicklungen oder die Vielzahl der etablierten Anwendungen, sondern auch die gegenwärtige politische Debatte über eine spezifische Gesetzgebung zur Gendiagnostik. Vor diesem Hintergrund informiert der vorliegende Band über neueste technische Entwicklungen und gibt einen Überblick über die aktuellen rechtlichen

Rahmenbedingungen sowie einzelne Anwendungsfelder molekulargenetischer Diagnostik, wie beispielsweise Forensik, Präimplantationsdiagnostik oder mögliche Screeningprogramme. Außerdem werden Fragen nach dem Status und der Regulierung von genetischer Information erörtert, ausgewählte Daten zu den aktuellen Entwicklungen in Deutschland präsentiert und Einblicke in die gesellschaftspolitische Dimension und die aktuelle öffentliche Diskussion gegeben. Den Autoren ist es zu danken, dass Sie den Fokus auch auf Entwicklungen im Ausland richten und damit verdeutlichen, dass die deutschen Befindlichkeiten oftmals ein Spezialfall sind und Gefahr laufen können von internationalen Trends und Entwicklungen abgekoppelt zu werden. Parallelen hierzu lassen sich bei weltweiter Anwendung der Grünen Biotechnologie ziehen wo Europa eine weltweite Sonderrolle einnimmt ohne die globale Entwicklungen aufzuhalten.

Der Anspruch der BBAW ist es, eine in der Gesellschaft verankerte Wissenschaft, die Zukunftsprobleme erforscht, den Dialog mit der Gesellschaft sucht und vorantreibt und Handlungsbedarf für die Politik aufzeigt abzubilden. Beispielsweise, kann es unter bestimmten Bedingungen, die im Band umrissen werden, sinnvoll sein, die faktisch in Deutschland verbotene Präimplantationsdiagnostik (PID) zuzulassen. Oder wenn die Debatte über den vorgeblichen Sonderstatus von genetischer Information angestoßen wird, den die Wissenschaft nicht erkennt und nachvollziehen kann. Der Leser bekommt im vorliegenden, schlüssig gegliederten Band zur Gendiagnostik in Deutschland den Stand der Forschung und laufenden Diskussionen geboten. Zahlreiche Querverweise und Anmerkungen zur Vertiefung komplettieren das Bild eines wissenschaftlich versierten Nachschlagewerkes. Ein einführender Teil setzt die Klammer um die Einzelbeiträge des Bandes zur Gendiagnostik und gibt dem Lesen einen guten Überblick. Neben der Zusammenfassung



helfen die Kernaussagen den Standpunkt der Wissenschaftler zu verorten und erleichtern mögliche politische Handlungsanweisungen und können zu einem politischen Leitfaden aus der Sicht der Forschung werden. Die zwölf Fachbeiträge können jeweils für sich gelesen werden. Aktuell behandelt werden u. a. die forensische Medizin, die Präimplantationsdiagnostik und die Frage des genetischen Exzeptionalismus. Außerdem widmen sich einzelne Beiträge dem ungewöhnlichen technischen Fortschritt, wichtigen Entwicklungen auf den Gebieten der Gesundheitsökonomie und Gesetzgebung sowie ausgewählten Indikatoren.

### **Aus dem Inhalt:**

- Aktueller Stand der Technik und der Gesetzgebung zur Gendiagnostik
  - Diskussion einzelner Anwendungsfelder der Gendiagnostik
  - Status und Regulierung von genetischen Daten
  - Problemfelder im Spannungsfeld der Gendiagnostik
  - Daten zu ausgewählten Indikatoren
- Weitere Informationen im Netz unter:  
<http://www.gentechnologiebericht.de>

### *Gendiagnostik in Deutschland – Status quo und Problemerkundung*

Supplement zum Gentechnologiebericht  
Interdisziplinäre Arbeitsgruppen:  
Forschungsberichte Band 18  
hrsg. von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften/Limburg;  
Forum W – Wissenschaftlicher Verlag;  
2007, 208 Seiten, Gebunden, 39,95 Euro  
ISBN: 978-3-940647-00-9

# Science Digest

Diese und weitere Meldungen der letzten drei Monate finden Sie im Internet unter [www.gabi.de](http://www.gabi.de)

## Pilz mit Stachel

Ein aufgerüsteter Pilz soll eine neue durchschlagskräftige Waffe bei der biologischen Schädlingsbekämpfung werden: Er kann schon von Natur aus Insekten befallen und ist zusätzlich mit dem Gift eines Wüstenskorpions ausgestattet. Auf diese Weise kann die tödliche Wirkung des Pilzes um bis zu einem Faktor dreißig gesteigert werden, ohne dabei andere Tiere zu gefährden. Der Trick bestehe darin, mit Hilfe eines genetischen Schalters dafür zu sorgen, dass das Gift ausschließlich im Inneren des Insektenkörpers produziert wird, berichten die Entwickler des neuen Pilzes. Der Pilz *Metarhizium anisopliae* wird schon länger für die Schädlingsbekämpfung eingesetzt. So helfen etwa vom Flugzeug aus versprühte Pilzsporen in Australien bei der Bekämpfung von Heuschrecken, und in Afrika sorgen mit den Sporen behandelte Tücher für die Mosquitoabwehr. Um die Insekten effizient abzutöten, werden allerdings sehr viele Sporen benötigt, die zudem mehrere Tage brauchen, um ihre tödliche Wirkung zu entfalten. Andererseits wirkt das Gift, mit dem der Wüstenskorpion *Androctonus australis* Insekten als Beutetiere erlegt, relativ schnell und gezielt, da es sich im Lauf der Evolution sehr gut an den Insektenorganismus angepasst hat. Es hat jedoch den Nachteil, dass es ins Innere eines Insekts gelangen muss, um seine Wirkung zu entfalten. Optimal, so die ursprüngliche Idee der Forscher, wäre demnach eine Kombination aus beiden: Da Pilze, wenn sie erst einmal auf die äußere Insektenhülle gelangt sind, kleine Röhrchen wie winzige Injektionsnadeln in die Körper ihrer Opfer einführen, müssten sie lediglich in die Lage gebracht werden, das Skorpiongift zu produzieren. Die Gentechniker fügten also ein künstliches Gen mit dem Bauplan für das Gift in das Erbgut des Pilzes ein und statteten es zusätzlich mit einem Schalter aus,

der es erst bei Kontakt mit der Hämolymphe, also dem Blut der Insekten, aktiviert. Der Erfolg war durchschlagend, zeigten anschließende Tests: Für Gelbfiebermücken waren die veränderten Pilze 9-mal tödlicher als die natürlichen, für Raupen 22-mal und für Kaffeekirschenkäfer, einen Schädling auf Kaffeepflanzungen, sogar 30-mal. Zudem töteten die neuen Pilze die Insekten deutlich schneller ab, wobei sie nach Angaben der Forscher dank ihres Genschalters vollkommen ungefährlich für andere Tiere oder Pflanzen sind. Die Forscher glauben zudem, dass der aufgerüstete Pilz das Potenzial besitzt, zu einem sehr kostengünstigen biologischen Mittel im Kampf gegen Schädlinge zu werden. Momentan arbeiten die Forscher an neuen Pilzvarianten, die gezielt weitere Insektenarten abtöten.

Quelle: *Nature Biotechnology*, DOI: [10.1038/nbt1357](https://doi.org/10.1038/nbt1357); BdW 14.11.2007

## Die Urhannen der Trinkschokolade

Die Menschen in Mittelamerika genossen schon etwa 1150 vor Christus Kakaogetränke. Das berichten amerikanische Wissenschaftler, die in alten Tongefäßen aus Honduras Rückstände von Theobromin fanden, einer chemischen Komponente der Kakaopflanze. Kakao wurde damit schon fünfhundert Jahre früher genutzt als bislang bekannt. Das Kakaogetränk wurde wahrscheinlich durch Fermentation des süßen Fruchtfleisches, das die Samen umgibt, hergestellt, vermuten die Forscher. Theobromin kommt sowohl im Fruchtfleisch der Pflanze als auch in der Kakaobohne vor. So lässt der Fund der Substanz selber keine Aussage zu, ob das Getränk aus dem Fruchtfleisch hergestellt wurde oder wie die heutige bekannte Trinkschokolade aus der Kakaobohne, dem Samen der Kakaopflanze. Die Wissenschaftler

schließen jedoch aus der Veränderung der Form der Serviergefäße, dass der Schokoladentrunke ein Nebenprodukt früherer fermentierter Getränke war. Denn zuckerreiche Pflanzen wurden schon früh dazu genutzt, alkoholhaltige Getränke herzustellen. Das untere Ulúa-Tal in Honduras, aus dem die Tongefäße stammen, ist damit die Region mit dem ältesten bekannten Hinweis auf Kakaokonsum. Das Tal ist weit entfernt von den bislang angenommenen ursprünglichen Zentren des Kakaobaus und der Kakaonutzung. Aus der Art der Gefäße, in denen das Getränk aufbewahrt wurde, schließen die Forscher, dass der Kakao bei besonderen Ereignissen wie Hochzeiten oder Geburten gereicht wurde. Das spätere Kakaogetränk, das aus Kakaobohnen hergestellt wurde, wurde im 16. Jahrhundert in ganz Mittelamerika ein wesentlicher Bestandteil des gesellschaftlichen und kulturellen Lebens. Kakaobohnen wurden im Aztekenreich sogar als Standardwährung verwendet.

Quelle: *PNAS*, OnlineDOI: [10.1073/pnas.0708815104](https://doi.org/10.1073/pnas.0708815104); BdW 13.11.2007

## Aufatmen in Yellowstone

Unter dem Yellowstone-Krater in den USA ist eine frische Ladung Magma angekommen. Dadurch hat sich der Kraterboden seit Anfang 2004 um 18 Zentimeter angehoben, haben Forscher beobachtet. Die berühmten heißen Quellen und Geysire des Yellowstone-Nationalparks sind ein Zeichen dafür, dass die ganze Gegend ein einziger, riesiger Vulkan ist, eine sogenannte Caldera. Zuletzt brach die 40 mal 25 Kilometer große Yellowstone-Caldera vor 642.000 Jahren aus. Die Explosion war etwa tausendmal so stark wie der Ausbruch des Mount St. Helens im Jahr 1980. Der halbe nordamerikanische

Kontinent verschwand damals unter einer Decke aus Asche. Geologen nehmen an, dass die Yellowstone-Caldera durch einen sogenannten Hot-Spot verursacht wird, eine aufsteigende Blase heißen Gesteins, die ihre Wurzeln mindestens 600 Kilometer unter der Erdkruste hat und deren pilzförmiger Kopf in 50 Kilometern Tiefe feststeckt. Ab und zu lösen sich Magmablasen aus diesem Reservoir und steigen nach oben, wo sie die Magmakammer unter der Caldera auffüllen. Diese müsse man sich nicht wie eine große Höhle, sondern eher wie einen Schwamm vorstellen. Ob die derzeitigen Bodenbewegungen ein Anzeichen für einen bevorstehenden Ausbruch oder eine hydrothermale Explosion sind, können die Forscher nicht sagen. Sie registrierten den Aufstieg mit hochempfindlichen GPS-Empfängern und modellierten anschließend das Innere des Supervulkans. Demnach hat sich das neue Magma am oberen Rand der bestehenden Magmakammer gesammelt und bildet einen großen, dünnen Fladen, der eine etwas größere Ausdehnung hat als Berlin. Seit Beginn der Messungen im Jahr 1923 habe sich der Boden noch nicht so stark bewegt wie in den vergangenen drei Jahren, schreiben die Forscher: Bislang bewegte sich der Kratergrund höchstens zwei Zentimeter pro Jahr nach oben oder unten. Zurzeit messen die Forscher dagegen sieben Zentimeter pro Jahr. Bei anderen Calderen, zum Beispiel bei den Phlegräischen Feldern in Italien, spielen Hydrothermalwasser und Gase wahrscheinlich eine große Rolle bei den Bodenbewegungen, die dort zum Teil mehrere Meter in einem Jahr erreichen. Die Wissenschaftler halten das bei der derzeitigen Bewegung der Yellowstone-Caldera allerdings für unwahrscheinlich. Die Quelle des Anschwellens liege in zehn Kilometer Tiefe. Da Gas und Wasserdampf in dieser Tiefe unter enormen Druck stehen und stark zusammengepresst werden, wären ziemlich große Mengen Dampf erforderlich, um die Anhebung zu erklären. Die benötigten Wassermengen seien in der Tiefe nicht zu erwarten.

*Quelle: Science, Bd. 318, S. 952; BdW 13.11.2007*

### **Was der Händedruck verrät**

Männer mit kräftigerem Händedruck sind sexuell aktiver und setzen ihre persönlichen Interessen aggressiver durch. Das folgern Forscher aus einer Studie an rund 140 Studenten. Die Forscher fanden bei Männern einen Zusammenhang zwischen der Stärke des Händedrucks

und Eigenschaften wie Dominanz, Durchsetzungsfähigkeit sowie der Anzahl sexueller Erfahrungen. Bei Frauen registrierten sie hingegen keinerlei Zusammenhang. Die Wissenschaftler ermittelten für ihre Studie die Stärke des Händedrucks bei den getesteten 82 Männern und 61 Frauen. Zudem hatten die Probanden Fragebögen mit Fragen zu ihrer Persönlichkeit und ihrem Lebensstil auszufüllen, beispielsweise zur Neigung zu Aggressionen und zur Zahl sexueller Kontakte. Schließlich bestimmten die Forscher bei den Probanden das Verhältnis der Umfänge von Taille und Hüfte und von Schulter und Hüfte. Männer mit kräftigerem Händedruck zeigten auch im Leben ein zupackenderes Wesen: Sie erwiesen sich als durchsetzungsstärker, hatten mehr und früher sexuelle Erfahrungen gesammelt, und auch das Verhältnis von Schulter- zu Hüftumfang war im Vergleich zu ihren Altersgenossen mit lascherem Händedruck überdurchschnittlich groß. Die Stärke des Händedrucks sei daher ein guter Maßstab für die Durchsetzungsfähigkeit und letztlich auch für Gesundheit und genetische Qualität, interpretieren die Forscher die Ergebnisse. Die Daten ergänzen die Resultate früherer Studien, nach denen die Stärke des Händedrucks zu etwa 65 Prozent genetisch bedingt ist und nur zu etwa 35 Prozent von Umweltfaktoren und von Gewohnheiten abhängt.

*Quelle: Science, Onlinedienst; BdW 13.11.2007*

### **Mann redet viel**

Im Gegensatz zu gängigen Vorurteilen reden Männer nicht weniger, sondern sogar etwas mehr als Frauen. Dabei kommt es aber auch auf den Kontext an: Männer reden mehr, wenn sie mit ihrer Frau oder mit einem Fremden sprechen, Frauen sind dagegen bei ihren Kindern und ihren Freunden und Kollegen gesprächiger. Dies zeigen amerikanische Wissenschaftler in einer Studie, in der sie die Forschungsergebnisse der vergangenen Jahrzehnte zusammenfassend analysierten. Männer sind demnach insgesamt etwas gesprächiger als Frauen, stellten die US-Psychologen fest: Die Untersuchung fand hier einen kleinen, jedoch statistisch bedeutsamen Unterschied. Dies widerspricht eindeutig Vorurteilen, die in Meinungsumfragen häufig zum Ausdruck kommen. So ergab eine aktuelle Umfrage des Gallup-Instituts, dass sowohl Männer als auch Frauen glauben, das weibliche Geschlecht besitze das größere Mundwerk. Allerdings hängt es sowohl vom Gesprächspartner als auch von der Art des

Gesprächs ab, ob Männer oder Frauen gesprächiger sind. So reden Männer eher mehr, wenn sie es mit nur einem Gesprächspartner zu tun haben, als wenn sie sich einer Gruppe gegenübersehen. Frauen sprechen häufiger über persönliche Themen, während Männer mehr über unpersönliche Themen reden und auch häufiger dem Gesprächspartner widersprechen als Frauen. Außerdem sind Männer im Gespräch mit Fremden bestimmender, während Frauen eher ihre kooperative Beziehung zum Gesprächspartner zum Ausdruck bringen. Handelt es sich dagegen um ein Gespräch mit engen Bezugspersonen, also Freunden oder Familienmitgliedern, unterschieden sich Männer und Frauen in ihrem Gesprächsverhalten kaum. Diese Ergebnisse widerlegen Vorurteile, dass das weibliche Gehirn schon darauf ausgelegt sei, Männer in Grund und Boden zu reden. In Wirklichkeit hänge es eindeutig vom Gesprächskontext ab, ob Männer oder Frauen die Gesprächigeren seien. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass das Sprachverhalten eher von sozialen als von biologischen Einflüssen abhängt, lautet das Fazit der Sozialforscher.

*Quelle: Personality and Social Psychology Review, Ausgabe 11, Seite 328; BdW 12.11.2007*

### **Der Zahn der Zeit von Huftieren**

Das älteste bislang bekannte Huftier lebte vor rund 65 Millionen Jahren auf dem indischen Kontinent. In Ablagerungen aus der Kreidezeit haben indische Forscher einen einzelnen Zahn gefunden, der von einem noch unbekanntem Urhuftier stammen muss. Der Backenzahn ist nur rund 2,5 Millimeter groß und gehört zu einem vermutlich eher rattengroßen Tier. Da zu Lebzeiten dieses Urhuftiers der indische Kontinent noch nicht mit Asien verbunden war, könnten sich hier die Urahnen von Pferd, Kuh, Schwein und Schaf entwickelt haben. Von dort aus eroberten sie dann andere Weltregionen. Die Paläontologen durchsiebten rund vier Tonnen eines Sediments aus Zentralindien. Gestein und eingeschlossene Fossilien stammten aus der späten Kreidezeit, hatten also ein Alter von um die 65 Millionen Jahren. Bei ihren Untersuchungen fiel den Forschern ein kleiner Backenzahn eines Tieres in die Hände. Aus der Form des Zahns, den Gebrauchsspuren und dem Vergleich mit Zähnen anderer fossiler Säugetiere konnten die Forscher den Fund einordnen. Der rechte untere Backenzahn gehörte zu einem noch unbekanntem Urhuftier, von dem entwicklungs geschichtlich die heutigen Huftiere wie

Pferde, Kühe und Schafe abstammen könnten. Die ältesten Funde von Urhuftieren im US-amerikanischen Staat Montana datierten die Forscher bislang auf das Paläozän, einem Zeitalter von vor 65 bis 55 Millionen Jahren. Die Forscher schließen nun aus ihrer Entdeckung im Gestein der Kreidezeit, dass Urhuftiere sich schon früher entwickelten und vielleicht sogar aus Indien kommend den Rest der Welt besiedelten. Diese Hypothese würde allerdings nur so lange gelten, bis andere Forscher auch in Gesteinsschichten anderer Kontinente auf einen Zahn aus der Kreidezeit stoßen.

*Quelle: Science, Band 318, Seite 937; BdW 09.11.2007*

### **Neue Methode zur Bestimmung der Artenvielfalt**

Das neue Verfahren basiert auf einem Vergleich ausgewählter Abschnitte der genetischen Erbsubstanz verschiedener Organismen. Anders als bisherige DNA-basierte Methoden zur Bestimmung verschiedener Arten beruht die neue Methode auf exakt definierten, diskreten Unterschieden in der DNA-Sequenz. Bislang haben Wissenschaftler stets die generellen Ähnlichkeiten, die sie in den Sequenzen verschiedener Arten finden konnten als Kriterium herangezogen: Je mehr übereinstimmende DNA-Bereiche gefunden wurden, desto näher verwandt sind die Organismen. Das neue „Characteristic Attribute Organization System (CAOS)“ ermöglicht jetzt eine eindeutige Zuordnung eines Individuums zu einer Art, einer Gattung oder einer Population. Die Forscher haben dafür mehr als 800 Proben von über 60 Libellen aus Europa, Afrika, Nordamerika und Australien untersucht und ausgewertet. Hilfestellung liefert die Bioinformatik: Eine aufwändig programmierte Software vergleicht die Daten und identifiziert so genannte „Barcodes“: definierte Kombinationen der Unterschiede in der DNA-Sequenz. Die neuen „CAOS-Barcodes“ ähneln den bekannten Barcodes auf Artikeln im Supermarkt. Für ihre Arbeit hat sich das deutsch-amerikanische Forscherteam auf zwei mitochondriale Gene konzentriert: Natrium-Dehydrogenase 1 (ND1) und Cytochrom-c-Oxidase 1 (CO1). Die Methode kann auch mit anderen DNA-Abschnitten durchgeführt und in allen Organismen angewendet werden: vom Säugetier bis zum Virus. Wichtig ist nur, dass der Teilbereich der DNA in allen zu vergleichenden Arten vorkommt, genau definiert, nicht zu lang und variabel ist.

Die Organismus-übergreifende Isolierung bestimmter DNA-Sequenzen und der Vergleich genetischer Gemeinsamkeiten werden als DNA-Barcoding bezeichnet. Es ist eine viel versprechende Methode, um den Status der Artenvielfalt auf der Erde registrieren zu können. Wissenschaftler sind davon überzeugt, dass über 90 Prozent der Organismen, die auf der Erde leben, noch nicht identifiziert wurden. Sie befürchten, dass in Zeiten globaler Veränderungen ein Großteil der Biodiversität der Erde ausgerottet ist, bevor er entdeckt wurde. Mit Hilfe der neuen Technik wird die Bestimmung bekannter und neuer Arten nicht nur zuverlässiger, die Einordnung der Arten wird auch eindeutiger sein. Die traditionelle morphologische Bestimmung von Arten und bisherige Barcoding-Systeme werden durch die neue Methode aber keinesfalls ersetzt oder verdrängt; sie ist nach Einschätzung der Wissenschaftler aber eine wertvolle und dringend benötigte Ergänzung zu den bisherigen Verfahren.

*Quelle: PM TiHo 09.11.2007; PNAS 09.11.2007*

### **Velociraptoren atmen wie Vögel**

Die Dromaeosaurier, eine Gruppe gefiederter Dinosaurier, verfügte über eine ebenso effiziente Atmung wie moderne Vögel. Das schließen Forscher aus hakenförmigen Knochen, die sowohl bei Vögeln als auch bei den Dromaeosauriern mit den Rippen verbunden sind. Das Atemsystem der Vögel ist einzigartig unter den Wirbeltieren: Bei ihnen strömt ständig sauerstoffreiche Luft durch die Lungen – nicht nur während des Einatmens, sondern auch während des Ausatmens. Das wichtigste Instrument dafür sind sogenannte Luftsäcke, in denen die Luft zwischengespeichert wird. Sie pusteten die Atemluft wie Blasebälge durch das Lungengewebe. Schon seit einiger Zeit gibt es Hinweise darauf, dass auch einige Dinosaurier über solche Luftsäcke und damit über die effektive Vogelatmung verfügten. Die Wissenschaftler weisen jetzt nach, dass bei Dromaeosauriern eine weitere Besonderheit der Vogelatmung auftrat: Sie besaßen sogenannte Hakenfortsätze an den Rippen. Erst seit Kurzem ist klar, dass diese kleinen Knochen als Hebel dienen, um Rippen und Brustbein während des Atmens zu bewegen. Die Forscher fanden Hakenfortsätze unter anderem bei dem aus dem Film Jurassic Park bekannten Velociraptor, bei Deinonychosauriern und beim Microraptor. Alle drei Arten zählen zur Gruppe der Dromaeosaurier, die nach heutiger Auffas-

sung eng mit den Vögeln verwandt sind und teilweise Federn trugen. Microraptor, der kleinste bekannte Dinosaurier, konnte wahrscheinlich sogar fliegen. Einige Forscher nehmen wegen dieser verblüffenden Übereinstimmungen an, dass die Dromaeosaurier in Wirklichkeit Vögel waren, die die Fähigkeit zu fliegen bereits wieder verloren hatten. So weit gehen die Forscher in ihrer jetzigen Veröffentlichung allerdings nicht. Sie bemerken jedoch, dass die Länge der Hakenfortsätze bei modernen Vögeln von der Lebensweise abhängt: Laufvögel haben die kürzesten Hakenfortsätze, tauchende Vögel die längsten. Die Länge von flugfähigen Vögeln liegt dazwischen. Lange Hakenfortsätze seien als Hebel wirkungsvoller, schreiben die Forscher und stellen fest, dass die Dromaeosaurier so lange Fortsätze wie Tauchvögel hatten. Sie gehen daher davon aus, dass Dromaeosaurier dank ihrer effizienten Atmung höchst aktive Tiere waren, die es bei der Jagd auf beachtliche Geschwindigkeiten gebracht haben dürften.

*Quelle: Proceedings of the Royal Society B 7. November 2007, DOI: 10.1098/rspb.2007.1233; BdW 09.11.2007*

### **Krustentiere mit Gefühl**

Hummer und Garnelen können Schmerzen empfinden. Das sagen Biologen um nach Tests an Garnelen. Sie reizten die Fühler der Tiere und beobachteten charakteristische Reflexe, wie sie auch bei Wirbeltieren vorkommen. Daher liege es nahe, auch den Krustentieren ein eigenes Nervensystem für die Schmerzempfindung zu attestieren, so die Forscher. Die Forscher betupften jeweils eine von zwei Fühlern von Felsengarnelen der Art Palaemon elegans mit Essigsäure. Reflexartig krümmten die Garnelen daraufhin ihren Hinterkörper und begannen sofort, längere Zeit den betroffenen Fühler zu putzen und an der Aquariumwand zu reiben. Später träufelten die Wissenschaftler ein lokal wirkendes Schmerzmittel auf den Fühler, worauf die Garnelen aufhörten, die Antennen zu reiben. Dieses Verhalten führen die Biologen auf eine Art Schmerzempfinden zurück. Die Interpretation der Forscher stößt allerdings in der Fachwelt auf Widerspruch. Die Garnele könnte auch einfach versuchen, Fremdkörper von ihren Antennen zu putzen, meinten andere Forscher, die nicht an der Studie beteiligt waren. Das hätte dann mit einer Schmerzreaktion wenig zu tun. Außerdem hätten Garnelen ein zu kleines Gehirn für komplexe Sinneserfahrungen. Den Schmerzbefürwortern genügen indes die Hinweise, um die Schmerzreaktionen

für Garnelen weiter zu erforschen. Die Wissenschaftsgemeinde ist in dieser Sache bislang gespalten. Verschiedene Studien bescheinigen oder verneinen ein Schmerzempfinden bei Garnelen und Hummern.

Quelle: *Animal Behaviour*,

DOI:10.1016/j.anbehav.2007.07.004; BdW 08.11.2007

### Was der Hüftschwung (nicht) verrät

Der Gang einer Frau wirkt auf Männer während ihrer fruchtbaren Tage am unattraktivsten. Das haben kanadische Wissenschaftler in Tests mit Männern herausgefunden, denen sie Videos gehender Frauen zeigten. Der meist als sexy empfundene Hüftschwung fiel bei Frauen in der fruchtbaren Phase des Zyklus überraschenderweise kleiner aus als in der unfruchtbaren, ergab die Auswertung der Wissenschaftler. Die Forscher vermuten hinter dem Zusammenhang eine Strategie aus der menschlichen Evolutionsgeschichte, mit der sich Frauen einst vor unliebsamen Partnern schützten. Die Forscher statteten für ihre Untersuchung die Probandinnen zunächst mit Anzügen aus, die mit kleinen leuchtenden Markierungen versehen waren. So konnten sie mit Filmaufnahmen die Bewegungen beim Gehen genau analysieren. Frauen bewegen während ihrer fruchtbaren Tage ihre Hüften weniger und halten ihre Knie näher beieinander, beobachteten die Forscher. Als sie die Aufnahmen mehrerer Gruppen von Männern zeigten, bewerteten diese den Gang während dieser fruchtbaren Tage als weniger attraktiv als den Gang in der unfruchtbaren Phase, der mit einem größeren Hüftschwung verbunden war. Dieses Ergebnis überraschte die Wissenschaftler, da sie genau mit dem Gegenteil gerechnet hatten. So hatten frühere Studien ergeben, dass Männer die Gesichter oder die Gerüche von Frauen in deren fruchtbarer Phase als attraktiver bewerten. Auch veröffentlichten US-Forscher erst vor wenigen Wochen eine Untersuchung, nach der Stripteasetänzerinnen in ihren fruchtbaren Tagen mehr verdienen – sie also unbewusst Signale an die Männer aussenden, die sie attraktiver machen. In dem vermeintlichen Widerspruch vermuten die Forscher ein Schutzprinzip aus der Entwicklungsgeschichte des Menschen: Während der Gang auch aus großer Entfernung noch beobachtet werden kann, wirken die von Gesichtern oder Gerüchen ausgehenden Signale nur auf kurze Distanzen. Frauen haben daher die Möglichkeit, sich Männern ihrer Wahl gezielt zu nähern

und diesen ihre Fruchtbarkeit zu signalisieren. Weniger interessante Männer halten sie hingegen auf Distanz. Durch den schwächer ausgeprägten Hüftschwung verbergen die Frauen ihre fruchtbaren Tage und schützen sich so vor Nachwuchs von ungewünschten Vätern.

Quelle: *New Scientist*, 10.11.2007, Seite 14; BdW 08.11.2007

### Ein Kompass für die Kleinen, eine Karte für die Großen

Junge Zugvögel orientieren sich allein mit einem angeborenen Kompass, ältere Vögel können den Kurs über eine innere Karte korrigieren. So finden Vögel den Weg in ihr Winterquartier auch, wenn sie zum Beispiel durch starke Winde sehr weit vom Kurs abgekommen sind. Das berichten Forscher, die Singvögel über eine längere Strecke mit Hilfe von sehr leichten Funkseilern verfolgten. Nachdem die Vögel von den Wissenschaftlern von ihrem Kurs abgebracht worden waren, flogen die Jungtiere unbeirrt südwärts weiter, während die älteren Vögel den Kurs entsprechend korrigierten. Die Gambel-Dachsammer, ein amerikanischer Singvogel, verbringt den Sommer in Alaska und zieht im Winter in den Südwesten der USA. Auf ihrem Flug in den Süden brachten die Wissenschaftler dreißig Tiere vom Kurs ab: Sie transportieren die Vögel vom Bundesstaat Washington im Nordwesten der USA in das 3.700 Kilometer entfernte Princeton in New Jersey im Osten. Die Hälfte der Vögel waren Jungtiere, die ihr Winterquartier noch nicht kannten, die andere Hälfte war älter und schon mindestens einmal im Süden gewesen. Nachdem die Vögel freigelassen worden waren, setzten sie ihren Flug fort und wurden dabei für etwa 120 Kilometer von den Wissenschaftlern mit einem Flugzeug begleitet. Die erwachsenen Tiere bemerkten, dass sie nach Südwest fliegen müssen, um ins Winterlager zu kommen. Die jüngeren hingegen flogen geradewegs gen Süden weiter, als ob sie den ursprünglichen Kurs nie verlassen hätten. Das ist die erste Studie, die zeigt, dass das Alter einen Unterschied ausmacht, wenn Singvögel fortziehen. Die erwachsenen Vögel haben neben dem angeborenen Kompass, den die Jungtiere nutzen, eine Art innere Karte, so die Forscher. Zum Navigieren brauchen die Vögel beides. Aus älteren Studien ist bereits bekannt, dass sich die Vögel an der Sonne oder am Magnetfeld orientieren.

Quelle: *PNAS*, DOI:

10.1073/pnas.0704734104; BdW 07.11.2007

### Wie sich Giftpflanzen vor ihren eigenen Waffen schützen

Pflanzen sind bekanntermaßen im Boden festgewachsen - sie können sich daher einem Fraßfeind nicht durch Flucht entziehen. Trotzdem sind sie nicht wehrlos, sondern setzen ihren Feinden ein ganzes Arsenal von teils hochgiftigen Substanzen entgegen. Aber wie schützt sich die Pflanze selbst vor diesen Giften? Viele Giftstoffe der Pflanzen werden als ungiftige Vorstufen gelagert, und erst wenn die Pflanze verletzt wird, wird auch der Giftstoff freigesetzt. Das gilt auch für die cyanogenen Glykoside, die als Zuckerverbindungen in separaten Kammern innerhalb der Pflanzenzellen (Vakuolen) gelagert werden. Bei einer Verletzung der Zelle wird der Zucker abgespalten und es entstehen instabile Hydroxynitrile, aus denen das starke Atmungsgift Blausäure freigesetzt wird - 50 bis 200 mg davon sind für einen Menschen tödlich. Solche cyanogenen Glykoside findet man in großen Mengen zum Beispiel in Bittermandeln, im Maniok, der vor allem in Afrika als Nahrungsmittel dient, und in jungen Hirsepflanzen. Durch unzureichende Zubereitung von Maniok kommt es in Afrika jährlich zu vielen akuten und chronischen Blausäurevergiftungen. Höheren Pflanzen produzieren ständig geringe Mengen Blausäure als Abfallprodukt ihres eigenen Stoffwechsels. Die Blausäure wird von der Pflanze zuerst an die Aminosäure Cystein gekoppelt, wobei die Aminosäure Beta-Cyanoalanin entsteht. Diese ist immer noch giftig und wird erst durch das Enzym Nitrilase in die von der Pflanze verwertbaren Aminosäuren Asparagin und Asparaginsäure umgesetzt. Dieser Prozess war bereits bekannt, jedoch nicht auf Gräser anwendbar. Die Nitrilasen von Gerste, Reis, Mais und Hirse waren in Tests inaktiv. Allerdings können diese Pflanzen auch Cyanoalanin umsetzen. Die Lösung des Rätsels: Alle diese Gräser besitzen zwei Nitrilasen. Diese beiden müssen einen Heterokomplex bilden, also miteinander interagieren, um aktiv zu werden. In Hirsepflanzen fanden die Forscher eine dritte Nitrilase. Wenn diese im Heterokomplex vorliegt, kann sie auch andere Stoffe umsetzen, insbesondere 4-Hydroxyphenylacetonnitril.

Quelle: *IdW* 06.11.2007; *PNAS* DOI: 10.1073\_pnas.0709315104

# Jobbörse

## Am Institut für Biotechnologie 1 (IBT-1) des Forschungszentrums Jülich GmbH

(Leitung Prof. Dr. H. Sahn) besteht ab sofort die Möglichkeit zur Durchführung einer

### Diplomarbeit

Ganzzell-Biotransformation zur Gewinnung chiraler Hydroxyverbindungen mit *Bacillus megaterium* und *Corynebacterium glutamicum*.

Ziel des Projektes Ziel der Diplomarbeit in Kooperation mit einem Unternehmen der chemischen Industrie ist die Weiterentwicklung von Ganzzell-Biotransformationssystemen mit den Grampositiven Bakterien *Corynebacterium glutamicum* und *Bacillus megaterium*.

Thema der Arbeit: Ganzzell-Biotransformation zur Gewinnung chiraler Synthesestufen von Pharmaka, in Zusammenarbeit mit Chemikern; Untersuchungen des Stofftransports zur Steigerung der Produktivität bei etablierten Biotransformationssystemen; Konstruktion und Charakterisierung neuer Ganzzell-Biokatalysatoren.

Anforderungsprofil: Vordiplom in Biologie oder Biochemie, grundlegende Kenntnisse in modernen molekularbiologischen, biochemischen und mikrobiologischen Methoden, Bereitschaft zur Arbeit im Team.

Kontakt, Information und Bewerbung an:

Dr. Stephanie Bringer-Meyer

**Institut für Biotechnologie 1  
Forschungszentrum Jülich GmbH**  
52425 Jülich

Tel.: 02461-613519

Fax: 02461-612710

E-Mail: [st.bringer-meyer@fz-juelich.de](mailto:st.bringer-meyer@fz-juelich.de)



**At the University of Bonn,  
Institute for Molecular Physiology  
and Biotechnology of Plants,**

### Positions for Ph.D. Students and Postdocs

are available to work on the biosynthesis and function of plant lipids. The projects can start as early as 1. February 2008. The major topics will include the synthesis and function of plant membrane and storage lipids employing *Arabidopsis* and *Lotus japonicus* as model

systems. State of the art facilities for lipid analytics will be available (HPLC, GC, GC/MS, LC/MS). Please refer to: Gaude, 2004, JBC 279, 34624; Kelly, 2004, COPB 7, 262; Havaux, 2005, PC 17, 3451; Ischebeck, 2006, JBC 281, 2470; Lohmann, 2006, JBC 281, 40461; Hölzl, 2006, PNAS 103, 7512; Gaude, 2007, PJ 49, 729. The plant lipid group will relocate from the Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology in Golm to the University of Bonn in January 2008. Please send an e-mail with a short CV (including names for references) to:

Peter Dörmann

**Max Planck Institute  
of Molecular Plant Physiology**

Am Mühlberg 1, 14476 Golm, Germany

Tel. 0331-567-8259

e-mail: [Doermann@mpimp-golm.mpg.de](mailto:Doermann@mpimp-golm.mpg.de)



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

### six doctoral fellowships

starting in summer 2008

We are seeking students who are highly motivated to tackle scientific problems in modern plant biology. We offer cutting-edge interdisciplinary training spanning genetics, genomics, physiology, high-end analytical techniques, and bioinformatics. Doctoral studies will focus on systems-oriented approaches using the model plant *Arabidopsis thaliana* with an emphasis on molecular phenotyping ('omics') technologies, data integration, and modelling. Individual career development plans will be configured with the students. The IMPRS-PMPG, a joint initiative of the Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology and the University of Potsdam, has a vibrant faculty, strong research groups, and more than 120 doctoral students. The entire programme is in English and no tuition fees apply.

For further information about the programme and the online application procedure, please visit our web site at: [www-en.mpimp-golm.mpg.de/IMPRS\\_GoFORSYS/index.html](http://www-en.mpimp-golm.mpg.de/IMPRS_GoFORSYS/index.html)

Applications will be accepted until February 29, 2008

The Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology is one of the largest plant research centres in Europe. Three Max Planck Institutes, two Fraunhofer Institutes, the University of Potsdam, and a new centre for start-up companies provide an excellent infrastructure for modern cross-disciplinary training. The campus is located in close proximity to the many research and educational facilities in Berlin. Further information about the institute can be found at [www.mpimp-golm.mpg.de](http://www.mpimp-golm.mpg.de).



### Open positions for graduate students

A number of positions for Ph.D. students are currently available in the Plant Breeding Department, Faculty of Agricultural Sciences, Nutritional Sciences & Environmental Management, Justus-Liebig-University Gießen, for suitable qualified students in the field of Genetic diversity and Molecular plant breeding.

Contact: Prof. Dr. Wolfgang Friedt,  
**Plant Breeding Department –  
Lehrstuhl für Pflanzenzüchtung,**  
Heinrich-Buff-Ring 26-32, 35392 Gießen  
Tel.: 0641/99-37421, Fax: 0641/99-37429  
Email: [wolfgang.friedt@uni-giessen.de](mailto:wolfgang.friedt@uni-giessen.de)



### POSTDOC POSITION IN CROP MOLECULAR GENETICS

A postdoctoral position for 3 years is available from January 2008 in the research group of Dr. PD Christiane Gebhardt at the Max-Planck Institute for Plant Breeding Research (Köln, Germany), to work in a small team on a GABI-FUTURE project funded by the Federal Ministry for Education and Research (BMBF).

Research topics: Transcriptomics and proteomics in the context of development of diagnostic markers for potato breeding.

Qualification: PhD in biology, biotechnology, plant genetics or related disciplines; experience in molecular genetics. Advantageous is additional experience in phytopa-

thology. We are looking for an individual with interest in applied research, who is able to interact and collaborate with project partners from industry and academia. CV including copies of your academic qualifications, list of publications and addresses of two referees should be sent to

Dr. PD Christiane Gebhardt  
(gebhardt@mpiz-koeln.mpg.de)  
**MPI for Plant Breeding Research**  
Carl von Linne Weg 10, 50829 Cologne, Germany

## POSTDOCTORAL POSITION in PLANT IMMUNITY

In the group of Jane Parker at The Max-Planck Institute in Cologne. We're using a combination of genetics, biochemistry and cell biology in Arabidopsis to characterize plant immune regulatory systems. Funding is available for a postdoctoral scientist interested in posttranslational regulatory mechanisms in plant defence. An interest and experience in analysis of proteins and plant processes is ideal. The project is funded for 3.5 years (from 1. Feb, 2008) as part of a DFG „Collaborative Research Initiative“ (SFB 635) investigating different aspects of „Posttranslational Control of Protein Function“ in animal, bacterial and plant systems. Our particular aim is to understand processes regulating the assembly and activation of plant intracellular TIR-NB-LRR immune receptors. MPIZ offers a stimulating research environment, excellent equipment infrastructure and interactions with colleagues in the four MPIZ departments and at The University of Cologne.

Please send letters of application and CV with names of two academic referees to Dr Jane Parker,

### Max-Planck Institute for Plant Breeding Research,

Carl-von-Linné Weg 10, 50829 Cologne, Germany  
by 18th December, 2007.

Informal enquiries can be made by  
phone: +49 (0) 221 5062303  
or email: parker@mpiz-koeln.mpg.de.

Please also visit our website:

<http://www.mpiz-koeln.mpg.de/english/research/schulzeLefertGroup/parker/index.html>

## PhD thesis, Doktorand/in, Dr. rer. nat.

In this project, which is funded by the Bundesministerium für Bildung und Forschung, you will investigate molecular mechanisms of human nutrition. Specifically, effects of nutrient signalling that play a role in early adipogenesis and are relevant for the prevention of adiposity will be studied in cell culture models. The project requires solid background and skills in the areas of molecular biology, biochemistry and cell biology. We are looking for a result-oriented, creative and highly motivated applicant capable to work in

collaborating research.

Provided:

- A PhD project with high scientific impact and clinical relevance
- A well-established research laboratory setting in an excellent scientific environment
- Diligent mentoring
- The possibility and support to build an academic or industrial career

For application required:

- A letter indicating your motivation
- Copy of Diploma/MSc in Biology, Biochemistry, Biotechnology or Nutritional Science
- Curriculum vitae including copies of academic documents
- Contact to 2 tutors who can provide letters of reference
- Language skills in German and English

Contact information:

Dr. Regina Ensenaer  
**Pediatric Research Center  
Dr. von Hauner Children's Hospital  
Ludwig-Maximilians University**  
Lindwurmstrasse 4, 80337 München  
Phone: +49 89 5160 7706, Fax: +49 89 5160 3343  
E-mail: regina.ensenaer@med.uni-muenchen.de

Organisationsprofil:

The Pediatric Research Center of the Ludwig-Maximilians University is a central research core facility devoted to multidisciplinary translational research striving for excellence. It is hosting 15 independent groups and more than 60 researchers from various disciplines.



### Bio3/Bioinformatics and Molecular Genetics

has a position open for:

### Postdoc in *C. elegans* genetics and biochemistry

to work in a fully funded interdisciplinary project to investigate the signaling pathways and molecular mechanisms of stress control, longevity, and autophagy. A particular focus will be the link between several mechanisms linking lifespan control and age-related diseases. Our models are the nematode *C. elegans* and cell cultures. The research involves close contacts to the core facilities Imaging, Genomics, and Proteomics of ZBSA – The Center for Systems Biology ([www.zbsa.de](http://www.zbsa.de)), to the labs participating in FRISYS (Freiburg Initiative for Systems Biology, a BMBF funded project), and to the *C. elegans* Parkinson's group at our department.

We are looking for a highly motivated researcher with a

strong background in *C. elegans* or other models to study age-related mechanisms and their regulatory pathways. A background in biochemistry and/or genetics is preferred. Funding is secured initially for three years. Our lab provides an interdisciplinary environment and hosts researchers of eight countries. Lab language is English. We are affiliated with FRISYS (Freiburg initiative of Systems Biology, funded by BMBF), three SFB/CRC and two Graduate Schools in Neurobiology and Developmental Biology, and the IMPRS (International Max Planck Research School). The group belongs to both the Faculty of Biology (Institute of Biology III) and the Faculty of Medicine (ZBMZ –Center for Biochemistry and Molecular Cell Research), lab members have access to facilities and grant opportunities of both faculties. The lab is also involved at all three levels of the German excellence initiative that supports the University of Freiburg ([www.exzellenz-uni.de](http://www.exzellenz-uni.de)).

Please submit your application (CV, list of publications, 3 reference addresses) to:

Prof. Dr. Ralf Baumeister  
**Bioinformatics and Molecular Genetics**  
Schaenzlestr. 1, D-79104 Freiburg  
Fon: +49-761-203 8350, Fax: +49-761-203 8351  
Email: baumeister@celegans.de  
Internet: [www.celegans.de](http://www.celegans.de)

To promote the participation of women in Liberal Arts and Natural Sciences the University of Groningen offers a prestigious fellowship programme, named after Rosalind Franklin, whose X-ray studies of DNA were crucial to solving its structure.

## Five tenure track assistant professorships

are available in the Faculty of Mathematics and Natural Sciences. The positions will be awarded to outstanding women scientists from any of the disciplines mathematics, physics, astronomy, chemistry, biology, pharmacy, environmental studies, computing science and artificial intelligence.

APPLICANTS MUST HAVE:

- a PhD and post-doctoral experience, preferably in different research institutions (Dutch applicants should have minimally 2 years post-doctoral experience outside the Netherlands).
- Publications in first rate international scientific journals
- Experience in supervising research projects
- The ability to successfully compete for external research funding
- Affinity to teaching
- Evidence of international recognition

We are looking for ambitious, creative women who aim for a successful independent career towards full professorship in a European top research university. Successful candidates will be expected to establish an indepen-

dent, externally funded research program in collaboration with colleagues at our university and elsewhere. They will also be expected to participate in and contribute to the development of the teaching programme of the Faculty. RF Fellowships are funded with a generous start-up package, worth around 200,000 Euro.

The Rosalind Franklin fellowships follow the general tenure track career path for scientists in the Faculty of Mathematics and Natural Sciences. For a detailed description go to the following link:  
<http://www.rug.nl/fwn/vacatures/rff/tenureTrack>

#### APPLICANTS SHOULD SUBMIT:

1. a full curriculum vitae including a complete list of publications
2. a list of five selected "best papers" (no copies)
3. a 3-5 page statement of research accomplishments and future research goals
4. 3 letters of recommendation

To : Dr. L.J.A. van Putten

#### Faculty Board office

#### Faculty of Mathematics and Natural Sciences University of Groningen

P.O. Box 407, 9700 AK Groningen, The Netherlands

THE DEADLINE is January 15, 2008

For further information see

<http://www.rug.nl/fwn/onderzoek/rff/index>.

#### The Jena School for Microbial Communication (JSMC)

is funded by the German Excellence Initiative. It conceptually combines different research areas (microbial communities, interactions with plant, animal and human hosts and environmental interactions) to a comprehensive picture of microbial communication ([www.jsmc.uni-jena.de](http://www.jsmc.uni-jena.de)). JSMC is an ambitious Graduate School prospectively comprising 150 PhD students who will be educated in a structured, interdisciplinary training program based on top-level fundamental research. Four faculties of the Friedrich Schiller University Jena, six non-university research institutions as well as twelve partner companies are participating in this cutting edge research and training program which includes an innovative PhD program, career development and intensive sociocultural care. Three embedded existing Research Training Groups as well as twelve other cooperative research projects are engaged to incorporate novel research areas to achieve a complete view of microbial communication.

#### We invite applications for Doctoral Positions.

The positions are immediately available.

We expect:

- an excellent recent university degree in Natural Sciences (e.g. Biology, Chemistry, Physics or Medicine): M.Sc., German diploma or equivalent (candidates

- about to obtain such a degree are welcome to apply)
- an integrative and co-operative personality
- motivation and interest to join one of the interdisciplinary research areas of the Graduate School
- creativity and interest to shape your own thesis project
- achievement-oriented performance to promote JSMC as a groundbreaking Graduate School in Life Sciences
- outstanding communication skills in English

We offer:

- a top-level research environment
- a doctoral fellowship and generous research funding
- a periodic research report system
- efficient supervision by a team of two supervisors
- a comprehensive mentoring program
- courses in novel technologies and soft skills
- a highly communicative atmosphere between the involved institutions and companies
- Jena – the German City of Science 2008: a young and lively city with dynamic business activities, successful scientific centers of innovation and a vibrant cultural scene around the famous Friedrich Schiller University

The Research fellowship is paid according to the rules of the DFG (German Research Foundation). The Friedrich Schiller University Jena is an equal opportunity employer. For the first step of the application procedure please acquaint yourself with the scientific themes of the 1st call on our website [www.jsmc.uni-jena.de](http://www.jsmc.uni-jena.de) and thoroughly fill in the "Statement of Interest" also available on this site. Deadline: December 21st, 2007. Decisions will be communicated to applicants by the end of December and selected applicants will be able to start as early as February 2008.



#### Technische Universität München

Quantitative Genetik - Pflanzenzüchtung – Biometrie

Am Lehrstuhl für Pflanzenzüchtung im Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung, Landnutzung und Umwelt der Technischen Universität München ist ab 1. Februar 2008 eine Stelle für eine/n wissenschaftliche/n Mitarbeiter/in (TV-L Entgeltgruppe 13) zu besetzen. Die Stelle ist zunächst befristet auf drei Jahre mit der Möglichkeit einer Verlängerung um weitere drei Jahre.

Das Aufgabengebiet der Stelle umfasst die eigenständige Forschung auf dem Gebiet der Quantitativen Genetik bei Selbst- und Fremdbefruchtern unter besonderer Berücksichtigung der Methoden der Genomanalyse. Die selbstständige Durchführung von Lehrveranstaltungen in den Bereichen Quantitative Genetik und Populationsgenetik wird erwartet. Es besteht die Möglichkeit zur Habilitation.

Voraussetzungen sind ein abgeschlossenes Hochschulstudium (Agrarwissenschaften, Biologie oder Statistik) und Promotion mit vertieften Kenntnissen in den Berei-

chen der Quantitativen Genetik, Züchtungsmethodik und Biometrie. Kenntnisse in einschlägiger Statistiksoftware und einer Programmiersprache sind von Vorteil.

Teamfähigkeit und die Bereitschaft zur interdisziplinären Zusammenarbeit sind entscheidend für die Integration in ein Team von Wissenschaftlern mit molekularbiologischer und quantitativ-genetischer Expertise.

Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen richten Sie bitte bis zum 31. Dezember 2007 an

Prof. Dr. Chris-Carolin Schön

#### Lehrstuhl Pflanzenzüchtung Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung, Landnutzung und Umwelt Technische Universität München

Am Hochanger 4, 85350 Freising



#### Technische Universität München

Quantitative Genetik - Pflanzenzüchtung

Am Lehrstuhl für Pflanzenzüchtung im Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung, Landnutzung und Umwelt der Technischen Universität München ist im Rahmen eines DFG-Projektes ab 1. Februar 2008 eine Stelle für eine/n wissenschaftliche/n Mitarbeiter/in (TV-L Entgeltgruppe 13) zu besetzen.

Die Stelle ist befristet auf 18 Monate. Danach besteht die Möglichkeit der Weiterbeschäftigung auf einer auf drei Jahre befristeten Stelle am Lehrstuhl Pflanzenzüchtung.

Das Projekt ist ein von der DFG gefördertes Kooperationsprojekt zwischen dem Lehrstuhl Pflanzenzüchtung der TU München (Prof. Schön) und dem Lehrstuhl für Angewandte Genetik und Pflanzenzüchtung der Universität Hohenheim (Prof. Melchinger) zur QTL Analyse in selektierten Populationen.

Mittels quantitativ genetischer Theorie und Computersimulationen sollen verschiedene QTL-Kartierungsmethoden auf ihre Eignung zur Schätzung von QTL Parametern in selektierten Populationen evaluiert werden. In einem zweiten Schritt werden neue Schätzverfahren für die unverzerrte Schätzung in selektierten Populationen entwickelt.

Das Aufgabengebiet umfasst die Durchführung der Computersimulationen, die Interpretation und Aufbereitung der Ergebnisse sowie ihre Darstellung in Vorträgen und wissenschaftlichen Publikationen.

Voraussetzungen sind ein abgeschlossenes Hochschulstudium (Agrarwissenschaften, Biologie, oder Statistik) und Promotion mit vertieften Kenntnissen in den Bereichen der Quantitativen Genetik, Züchtungsmethodik und Biometrie. Kenntnisse in einschlägiger Statistiksoftware und einer Programmiersprache sind von Vorteil.

Teamfähigkeit und die Bereitschaft zur interdisziplinären Zusammenarbeit sind entscheidend für die Integration in ein Team von Wissenschaftlern mit molekularbiologischer und quantitativ-genetischer Expertise.

Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen richten Sie bitte bis zum 31. Dezember 2007 an

Prof. Dr. Chris-Carolin Schön

**Lehrstuhl Pflanzenzüchtung  
Wissenschaftszentrum Weihenstephan für  
Ernährung, Landnutzung und Umwelt  
Technische Universität München**

Am Hochanger 4, 85350 Freising

**Am Bereich Mikrobiologie der  
Ludwig-Maximilians-Universität München**  
ist ab 1.2.2008 die Stelle einer/eines

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

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

Das Forschungsvorhaben beinhaltet die Funktionsanalyse sowie Strukturaufklärung einer Membran-integrierten Histidinkinase. Die Bearbeitung der Thematik erfolgt vorwiegend mit proteinchemischen und molekularbiologischen Methoden.

Einstellungsvoraussetzung ist ein abgeschlossenes naturwissenschaftliches Hochschulstudium.

Interessentinnen und Interessenten richten bitte ihre Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen an:

Prof. Dr. Kirsten Jung

**Ludwig-Maximilians-Universität München  
Dept. Biologie I, Bereich Mikrobiologie**

Maria-Ward-Str. 1a, 80638 München  
jung@lmu.de, Tel.: 089-2180-6120



**Universität Hohenheim  
Landessaatzuchtanstalt & Institut für  
Pflanzenzüchtung, Saatgutforschung  
und Populationsgenetik**

Für das Drittmittelprojekt „Züchterische Verbesserung der Resistenz von frühreifem Mais gegen Kolbenfusariosen durch QTL-Kartierung in Mehrlinienkreuzungen“ suchen wir ab 01. April 2008 für die Dauer von drei Jahren

**Eine/n wissenschaftliche/n  
Mitarbeiter/in (Doktorand/in)**

in Gehaltsstufe 0,5 E13 TV-L.

Inhaltliche Schwerpunkte sind die Durchführung umfangreicher Feldversuche an zwei Orten, Inokulation und Merkmalerfassung, Mykotoxinanalytik sowie statistische Verrechnung und Auswertung. Dieses aktuelle Projekt findet in Zusammenarbeit mit einer praktischen Pflanzenzüchtungsfirma statt.

Voraussetzungen sind neben einem überdurchschnittlichen Master-Abschluss sehr

gute züchterische Kenntnisse, ein gutes Verständnis phytopathologischer Zusammenhänge und möglichst Erfahrungen in der Anwendung molekularer Marker. Wir wünschen uns eine Person, die Interesse und Engagement, sowie eine gute Teamfähigkeit und Freude an der praktischen Arbeit mitbringt. Frauen werden ausdrücklich zur Bewerbung aufgefordert.

Anfragen und Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen werden erbeten an:

**Universität Hohenheim (720)**

Herrn apl. Prof. Dr. T. Miedaner  
70593 Stuttgart  
Tel.: 0711-459-22690, Fax: 0711-459-23841  
miedaner@uni-hohenheim.de

**Universität Hohenheim (350a)**

Herrn Prof. Dr. A. E. Melchinger  
70593 Stuttgart  
Tel.: 0711-459-22334, Fax: 0711-459-22343  
melchinger@uni-hohenheim.de



**Postdoctoral Scientist**

The Division of Molecular Genome Analysis (B050) (Head: Prof. Annemarie Poustka) of the German Cancer Research Center (Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ) in Heidelberg is offering a postdoctoral position in a EU funded project to identify autism susceptibility loci in the group of PD Dr. Sabine Klauck. The project involves the study of brain expressed candidate genes in regions of linkage for mutation and association with autism within a large well-characterized patient collection. We currently emphasize on SNP variant analyses, expression studies with TaqMan, direct sequencing and subsequent statistical analysis, but we pursue in vitro functional analyses in neuronal cell systems in parallel. The work is embedded in the division with multidisciplinary project groups using high throughput technology for genomics and proteomics.

Applicants should hold a PhD or an equivalent degree and have an excellent track record in molecular/cellular biology. Expertise in the field of complex diseases, experimental skills in SNP analysis, and statistical data analysis are an advantage.

The position is open from 01. January 2008 until 31.03.2009. For further information please contact PD Dr. Sabine Klauck (s.klauck@dkfz.de).

The applications including CV and at least two recommendation letters should be addressed to

**Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)**

Verwaltung, Personal- und Sozialwesen  
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg

**Scientist position**

in Bioinformatics available at the  
**Freiburg Initiative for Systems Biology**

Within the BMBF FORSYS project "Freiburg Initiative for Systems Biology" (FRISYS, <http://www.frisys.biologie.uni-freiburg.de/>) in Freiburg/Germany a Bioinformatician position (TV-L E13, Feb 2008 – Dec 2009) is available.

The successful candidate will be responsible for the Core Facility Data Management and will be charged with "omics" data integration and maintenance.

We expect applications from candidates with

- a PhD in Bioinformatics or comparable education
- proven ability for team work
- good knowledge of sequence and relational databases
- good English communication skills

Experience with expression and promoter analysis methods is advantageous.

We offer

- a challenging task embedded in a cooperative research network
- an excellent scientific environment

The University of Freiburg is an equal opportunity employer. Please send your application, including publication list and references, by Jan 9th, 2008 to:

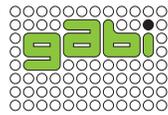
Dr. Stefan Rensing

([stefan.rensing@biologie.uni-freiburg.de](mailto:stefan.rensing@biologie.uni-freiburg.de))

**University of Freiburg  
Plant Biotechnology**

Schaenzlestr. 1, 79104 Freiburg, Germany

gefördert durch:



Genomanalyse  
im biologischen  
System Pflanze



Nationales  
Genomforschungsnetz



Genomforschung an  
Mikroorganismen



Funktionelle Genomanalyse  
im tierischen Organismus

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

### Impressum

GenomXPress Nr. 4/07 · Dezember 2007  
Newsletter von GABI, NGFN, GenoMik und FUGATO  
mit Informationen aus der deutschen Genomforschung.

Der GenomXPress erscheint im März, Juni,  
September und Dezember. Redaktionsschluss  
für die nächste Ausgabe ist der 15.02.2008

### Herausgeber

Die wissenschaftliche Koordinierungsstelle  
des deutschen Pflanzengenomprogramms (GABI)  
Das Projektkomitee des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN)  
Die wissenschaftlichen Koordinierungsstellen des  
Genomprogramms Genomforschung an Mikroorganismen (GenoMik-Plus)  
Das Sekretariat des Genomprogramms zur funktionellen Genomanalyse  
im tierischen Organismus (FUGATO)

Der Inhalt von namentlich gezeichneten Artikeln  
liegt in Verantwortung des jeweiligen Autors.  
Der Inhalt des aktuellen Heftes sowie der  
vorhergehenden Ausgaben des GenomXPress sind  
auch auf der Internetseite [www.genomxpress.de](http://www.genomxpress.de) abrufbar.

**ISSN 1617-562X** Dieser Newsletter wird aus Mitteln des BMBF gefördert.  
Layout & Satz: Dirk Biermann, [biermann@potsdam.de](mailto:biermann@potsdam.de)  
Druck: sd:k Satz & Druck, Teltow

### Redaktion

Dr. Matthias Arlt  
GABI Geschäftsstelle  
c/o Max-Planck-Institut für  
Molekulare Pflanzenphysiologie  
Am Mühlenberg 1 · 14476 Golm  
Tel 0331-567-8303 · Fax 0331-56789-8303  
[marlt@mpimp-golm.mpg.de](mailto:marlt@mpimp-golm.mpg.de) · [www.gabi.de](http://www.gabi.de)

Helga Frankenstein · Dr. Markus Albertini  
Projektmanagement NGFN  
Heinrich-Konen-Straße 1 · 53227 Bonn  
Tel 0228-3821-331 · Fax 0228-3821-332  
[pm-ngfn@dlr.de](mailto:pm-ngfn@dlr.de) · [www.ngfn.de](http://www.ngfn.de)

Kontakt ab 1.1.2008:  
Dr. Silke Argo · NGFN Interim-Geschäftsstelle  
c/o Deutsches Krebsforschungszentrum, B050  
Im Neuenheimer Feld 580 · 69120 Heidelberg  
Tel 06221-424743 · Fax 06221-423454  
[s.argo@dkfz.de](mailto:s.argo@dkfz.de) · [www.ngfn.de](http://www.ngfn.de)

Dr. Werner Selbitschka (GenoMik Bielefeld)  
Dr. Dietrich Trzeciok (BiotechGenoMik Göttingen)  
Dr. Petra Ehrenreich (BiotechGenoMik Göttingen)  
Dr. Gabriele Gerlach (PathoGenoMik Würzburg)  
Universität Bielefeld  
Postfach 100131 · 33501 Bielefeld  
Tel 0521-1065604 · Fax 0521-1065626  
[werner.selbitschka@genetik.uni-bielefeld.de](mailto:werner.selbitschka@genetik.uni-bielefeld.de)  
[www.genomik-plus.de](http://www.genomik-plus.de)

Dr. Sibylle Gäde  
FUGATO-Sekretariat  
Adenauerallee 174 · 53113 Bonn  
Tel 0228-91447-54 · Fax 0228-2234-97  
[sgaede@fugato-sekretariat.de](mailto:sgaede@fugato-sekretariat.de)  
[www.fugato-forschung.de](http://www.fugato-forschung.de)