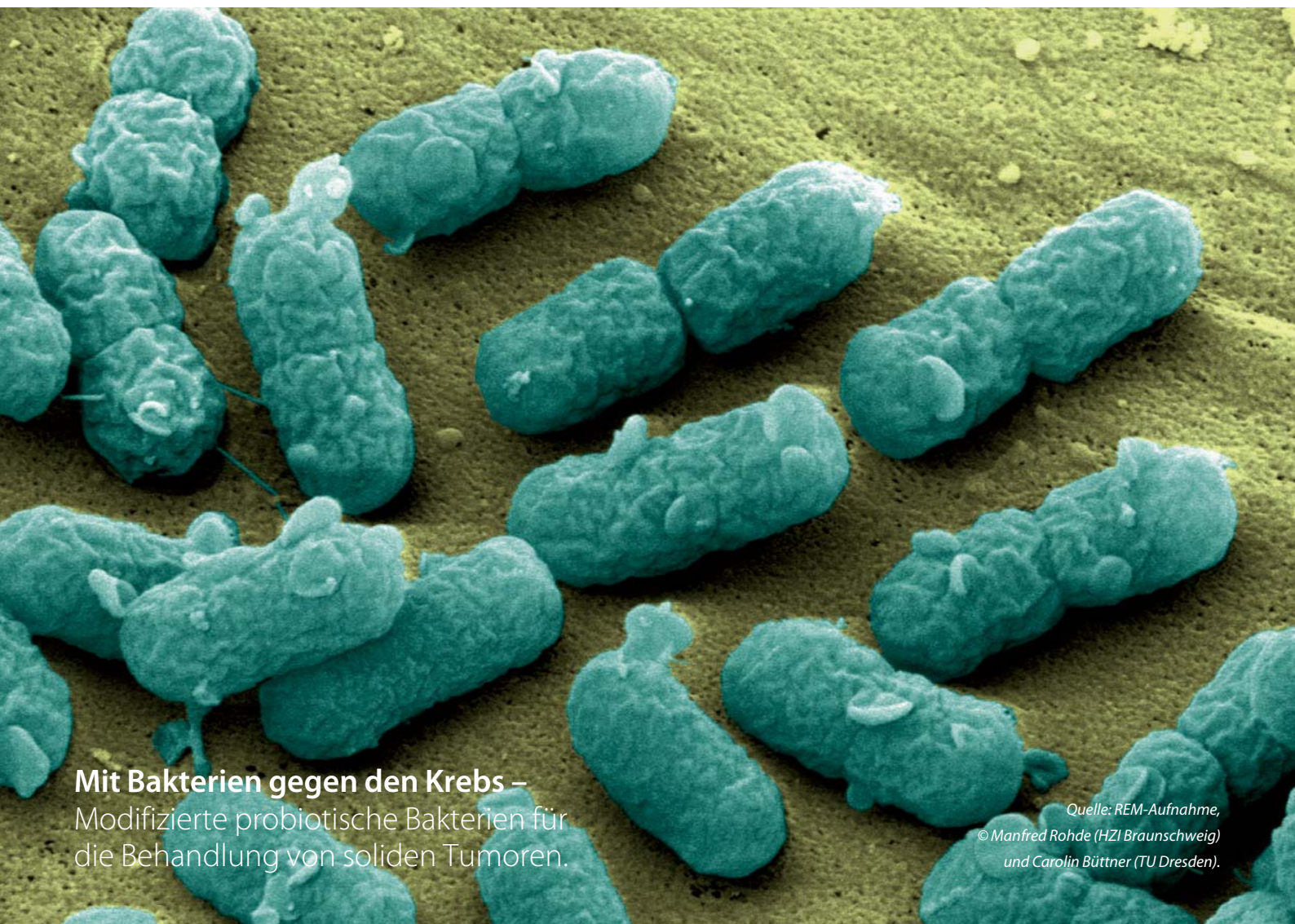


## 10

**Jahre GENOMXPRESS** Bakterielle Untermieter in der menschlichen Nase · Mit Bakterien gegen den Krebs – Modifizierte probiotische Bakterien für die Behandlung von soliden Tumoren · MRNET – Eine Plattform für die systematische Suche nach Genen für Intelligenzminderung · Nun prüfe, wer sich bindet: Charakterisierung von Interaktionen mittels kinetischer Messungen  
Differentielle RNA-Sequenzierung: Analyse des Primärtranskriptoms von *Helicobacter pylori* · Nie mehr zu scharf essen: Bakterien als Vorkoster · sequenziert: Blattschneiderameisen, Mehltau, Orang-Utan, Brandpilze, Wald-Erdbeere



**Mit Bakterien gegen den Krebs –**  
Modifizierte probiotische Bakterien für  
die Behandlung von soliden Tumoren.

Quelle: REM-Aufnahme,  
© Manfred Rohde (HZI Braunschweig)  
und Carolin Büttner (TU Dresden).

# Inhalt

- 2 Inhalt
- 3 Grußwort Prof. Annette Schavan (MdB)
- 3 10 Jahre GENOMXPRESS – eine Rückschau

## Forschung

---

- 8 **Bakterielle Untermieter in der menschlichen Nase**
- 11 **Mit Bakterien gegen den Krebs –**  
Modifizierte probiotische Bakterien für die  
Behandlung von soliden Tumoren
- 14 **MRNET – Eine Plattform für die systematische**  
**Suche nach Genen für Intelligenzminderung**
- 16 **sequenziert: Geheimnisse der Pilzzucht**  
Genom-Analyse gibt Einblicke in Lebensweise  
von Blattschneiderameisen
- 17 **Nun prüfe, wer sich bindet:**  
Charakterisierung von Interaktionen  
mittels kinetischer Messungen
- 19 **sequenziert: Pflanzenschädling genetisch entschlüsselt**  
Einblick ins Erbgut hilft Falschen Mehltau zu bekämpfen
- 20 **Differentielle RNA-Sequenzierung:**  
Analyse des Primärtranskriptoms von *Helicobacter pylori*
- 22 **sequenziert: Einblicke in die Evolution der Primaten**  
Orang-Utan-Genom entziffert
- 23 **sequenziert: Brandpilze und Maispflanzen rüsten auf**  
Wissenschaftler entschlüsseln Genom von Mais-Schädling
- 24 **Nie mehr zu scharf essen: Bakterien als Vorkoster**
- 25 **sequenziert: Die Königin des Beerenobstes**  
Genom der Wald-Erdbeere sequenziert

## Portraits

---

- 26 **Erste Annäherung**  
Dr. Stefan Bauersachs im Wissenschaftlerportrait

## Treffen

---

- 29 **Das Boden-Metagenom: Rohstoff**  
**für das 21. Jahrhundert**  
Neue Techniken bringen Einblicke  
in die genetische Vielfalt der Böden
- 30 **Genetische Ursachen verstehen, Volkskrankheiten**  
**an der Wurzel packen**  
Deutschlands führende Wissenschaftler der  
medizinischen Genomforschung tagten vom  
25. bis 27. November 2010 in Berlin
- 33 **Veranstaltungen auf einen Blick**

## Aktuelles

---

- 34 **Sehen, ohne zu verstehen**  
TU-Wissenschaftler entwickeln Datenschutz  
für personalisierte Medizin
- 34 **Antibiotikaresistenzen in der Lebensmittelkette**  
BfR veröffentlicht zwei Berichte zur Resistenz-Situation  
bei verschiedenen Bakteriengruppen
- 35 **Produktive Pflanzen für die Zukunft**  
Internationales Traninignsnetzwerk "Crop Life" startet in Kiel
- 36 **Ein Mittel gegen Oomyceten**  
BMBF fördert deutsch-indisches Pilotprojekt
- 36 **Mehr Geld für die Forschung**  
Bundesregierung stockt Etat für Bildung  
und Forschung auf
- 37 **Streitfall PID**  
Wissenschaftsakademien befürworten die kontrollierte  
Zulassung der Präimplantationsdiagnostik
- 38 **Wissen ist die beste Medizin**  
BMBF startet Wissenschaftsjahr 2011 –  
Forschung für unsere Gesundheit
- 38 **Généthon Bioprod: das weltweit größte**  
**Zentrum für Gentherapie-Vektoren**
- 39 **Internationaler Förderpreis der DLG verliehen**  
Prof. Dr. Matin Qaim wird für überragende  
wissenschaftliche Leistungen geehrt
- 39 **Kooperation in der Stammzellforschung**  
12 Millionen Euro für Projekte mit führenden US-Instituten
- 40 **Schneller Wissenstransfer vom Labor in die Praxis**  
Kabinett beschließt Rahmenprogramm  
Gesundheitsforschung
- 40 **Leibniz-Preise 2011**  
Vier Wissenschaftlerinnen und sechs Wissenschaftler  
erhalten je 2,5 Millionen Euro
- 41 **Kick-Off-Meeting des "Jenaer Zentrums**  
**für biologische Altersforschung"**
- 41 **Grundlagen der Epilepsie**  
Yun Xiang Chu erhält Young Scientist Award 2010
- 42 **Auf dem Weg zum Glücksschwein?**  
Wissenschaftler analysieren das Wohlbefinden  
von Hausschweinen
- 43 **Wissenschaft kompakt**
- 49 **Stellenmarkt**
- 51 **Impressum**

## Liebe Leserinnen und Leser,

es ist mir eine große Freude, der Redaktion des GENOMXPRESS zum 10. Geburtstag zu gratulieren. Das Magazin berichtet vierteljährlich über Fortschritte und Erfolge einer Forschung, die immer wichtiger wird, um die Herausforderungen des 21. Jahrhunderts bewältigen zu können. Rapide wachsende Weltbevölkerung, fortschreitender Klimawandel und Endlichkeit fossiler Rohstoffe – so lauten die Stichworte. Die Forschung soll dabei helfen, die internationale Nahrungsmittelversorgung zu sichern. Dies muss gleichzeitig bei einem schonenden Umgang mit natürlichen Ressourcen und einer nachhaltigen Wirtschaft gelingen. Die „Nationale Forschungsstrategie BioÖkonomie 2030“ der Bundesregierung legt dabei den entscheidenden Grundstein für diese Entwicklung.

Mit Hilfe der Forschungsstrategie wollen wir bis 2030 durch das Wechselspiel von wissenschaftlicher Kreativität und Ingenieurskunst einen Strukturwandel in der industriellen Produktion hin zu einer biobasierten Wirtschaft in Deutschland bewirken. Dafür hat die Bundesregierung 2,4 Milliarden Euro bereitgestellt. Deutschland ist internationaler Vorreiter bei diesem Strukturwandel. Die Bioökonomie vereinigt die wirtschaftliche Entwicklung mit ökologischer und gesellschaftlicher Verträglichkeit. Wir müssen die Komplexität biologischer Systeme wie Pflanzen, Tiere und Mikroorganismen besser verstehen, um sie zum Vorteil von Mensch und Umwelt nachhaltig nutzen zu können.

Ein weiterer Bereich, der vom Bundesforschungsministerium gefördert wird, ist die biologische Sicherheitsforschung. Dank dieser Förderung nimmt Deutschland international eine führende Posi-

tion in der Biosicherheits-Forschung ein. Fragen zu Chancen und Herausforderungen der Gentechnik werden auch in Zukunft die Umsetzung der Bioökonomie begleiten. Im GENOMXPRESS werden regelmäßig Ergebnisse dieser international anerkannten Forschung vorgestellt.

Ganz besonders freut mich die Veröffentlichung des GENOMXPRESS SCHOLAE, der Schulausgabe des GENOMXPRESS. Hierin werden Forschungsartikel didaktisch für die Nutzung in der Schule überarbeitet. Durch den GENOMXPRESS SCHOLAE werden die Forschungsfelder anschaulich den Schülern vermittelt. So werden junge Menschen an wichtige Themenfelder herangeführt und können sich direkt mit neuesten Ergebnissen der deutschen Spitzenforschung befassen.

Auch in dieser Ausgabe finden Sie Beispiele der hervorragenden Forschung, die vom Bundesforschungsministerium gefördert wird. Ich wünsche Ihnen eine interessante und anregende Lektüre.



Prof. Dr. Annette Schavan (MdB)

# Grund zu feiern

## 10 Jahre GENOMXPRESS – 10 Jahre Neuigkeiten aus Genomforschung und Biotechnologie in Deutschland

**Zehn Jahre ist es nun her, dass die Erstausgabe des GENOMXPRESS druckfrisch in den Versand ging. Der Leserkreis war noch recht übersichtlich, doch die Auflage steigerte sich im Laufe der Jahre beständig, während das Magazin äußerlich und innerlich einige Verwandlungen erfuhr. Das bewährte Grundkonzept gilt noch heute: eine Kombination aus Forschungsbeiträgen, in denen Wissenschaftler aus erster Hand über ihre Erfolge und Projekte berichten, mit einer Auswahl wissenschaftlicher Informationen über aktuelle Themen, Ereignisse und Neuigkeiten aus Genomforschung und Biotechnologie. Diese Jubiläumsausgabe ist ein guter Grund zum Feiern sowie Anlass für einen kleinen Rückblick auf zehn Jahre GENOMXPRESS.**



So fing es an: im März 2001 erschien die erste Ausgabe des „GENOMXPRESS – Informationen aus der deutschen Genomforschung“.

### Vom Newsletter zum Magazin – Die Anfänge

„GENOMXPRESS ist der Titel für den gemeinsamen Newsletter von DHGP und GABI“, schrieb Jens Freitag in der ersten Ausgabe, die im März 2001 erschien. Mit dem Ziel, spannende Informationen der deutschen Genomforschung vierteljährlich zusammenzutragen, startete die gemeinsame Publikation des „Deutschen Humangenomprojekts“ (DHGP) und des Programms „Genomanalyse im biologischen System Pflanze“ (GABI). Das Heft sollte ein Forum schaffen, in dem sich die Genomforschung verständlich und forschungsfeldübergreifend zusammenfindet. Der damalige

Untertitel des Heftes „Informationen aus der deutschen Genomforschung“, trug dieser Mission Rechnung.

Der GENOMXPRESS entstand nicht spontan, sein Ursprung ist im damaligen Newsletter des DHGP, dem „DHGP XPRESS“ zu finden. Dessen erste Ausgabe im Jahr 1997 bestand gerade mal aus vier Seiten. Ab dem Jahr 2000 kam der Newsletter dann vierteljährlich zu festen Terminen mit einem Umfang von 28 Seiten und einer Auflage von 500 Exemplaren heraus. „Nach mehr als drei Jahren und 10 Ausgaben des DHGP XPRESS war eine Neugestaltung unseres Newsletters längst überfällig“, erläutert Jörg Wadzak (DHGP). Auch das GABI Programm besaß einen Newsletter, und da beide Programme den Anspruch erhoben, die Genomforschung fachübergreifend zu betrachten, lag eine Fusion der beiden Newsletter nahe. Wadzak und Freitag gelang es, das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) für das gemeinsame Projekt zu begeistern. Der GENOMXPRESS war geboren.

Der Inhalt der ersten Ausgabe war ganz von den beiden Großereignissen der Genomforschung Anfang des neuen Jahrtausends geprägt. Nichts Geringeres als der genetische Code des Menschen wurde publiziert. Aber auch der Pflanzenforschung gelang ein Meilenstein der Genomforschung: die Genomsequenz von *Arabidopsis thaliana*, der Modellpflanze schlechthin. Diese Ereignisse sollten die nächsten Jahre biotechnologischer Forschung entscheidend prägen. Der GENOMXPRESS begleitete die dynamische Entwicklung und berichtete laufend über die neuen Erkenntnisse dieser Innovationsbereiche.

Neben seinem Herzstück, dem Forschungsteil, bot der GENOMXPRESS von Beginn an auch Berichte über aktuelle Geschehnisse in der Wissenschaftslandschaft und der Forschungs-

politik. So wurde in der ersten Ausgabe über „2001 – Das Jahr der Lebenswissenschaften“ und über diverse Treffen berichtet. Auch ein Firmenportrait war Teil der ersten Ausgabe. Abgerundet wurde der Inhalt durch kleine Informationshäppchen zu Forschungshighlights aus der nationalen und internationalen Genomforschung und verwandten Bereichen.

### Die „alten Hasen“: DHGP und GABI

Der Startschuss für die gezielte Förderung der Genomforschung in Deutschland fiel 1995, als das BMBF gemeinsam mit der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) die Bekanntmachung zum Forschungs- und Förderkonzept „Humangenomforschung“ veröffentlichte. Das DHGP war geboren. Ziel des auf acht Jahre befristeten Förderangebots war, in Kooperation mit den internationalen Aktivitäten zur Humangenomforschung medizinisch relevante menschliche Gene zu identifizieren, ihre Struktur, Funktion und Regulation aufzuklären und damit die Hintergründe verbreiteter Krankheiten aufzuklären. Dabei wurde angestrebt, neuartige Ansätze für industrielle Innovationen zu entwickeln und den Technologietransfer zu verbessern. Weiterer Bestandteil der BMBF-Förderung im Rahmen des DHGP war die Unterstützung von Projekten, die sich mit der Erforschung der ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekte der Humangenomforschung und der Anwendung ihrer Ergebnisse befassten. Die humane Genomforschung wurde bis 2004 im Rahmen des DHGP gefördert.

Ab 1998 erweiterte das BMBF sein Genomforschungsprogramm auf den Bereich „Lebensbasis Pflanze“ mit der GABI-Initiative. Von Beginn an war das Programm durch die enge Integration von Partnern aus der Wirtschaft in die Forschungsprojekte geprägt – eine Besonderheit, die bis heute maßgeblich zum Erfolg der Initiativen beigetragen hat. Diese Form einer „public-private-partnership“ bildet seitdem das Erfolgskonzept des GABI Programms und aller folgenden Initiativen zur Pflanzenforschung und -biotechnologie. Wichtigster Partner dabei war der im Jahr 1998 gegründete „Wirtschaftsverbund Pflanzengenomforschung GABI e.V.“ (WPG). Dieser Verein koordinierte die Zusammenarbeit der Wirtschaft mit der Wissenschaft. Eine eigens gegründete Patent- und Lizenzagentur, die heute unter der Bezeichnung PIA (PflanzenInnovationsAgentur) firmiert, stand und steht den Wissenschaftlern und Firmen von der Vertragsgestaltung bis hin zu Fragen der IP-Rechte mit Rat und Tat zur Seite.

Der große Erfolg von GABI führte zu weiteren Ausschreibungen zur Pflanzen genomforschung. Die aktuelle Förderperiode des Programms GABI FUTURE läuft in diesen Tagen aus. Bereits seit drei Ausgaben wurde dies am fehlenden GABI-Logo auf der Rückseite des Heftes deutlich. Doch ist dies nicht das Ende, sondern

vielmehr ein Neuanfang. Im Rahmen der Bioökonomie stellt die Pflanze als Nahrungs- und Futtermittel sowie als regenerativer Rohstoff die Grundlage für zukünftige Industrien dar. Die angewandte Pflanzenforschung ist daher auch weiterhin ein elementarer Teil der Forschungsstrategie. So wird die Pflanzenbiotechnologie auch in zukünftigen Ausgaben des GENOMXPRESS eine zentrale Rolle spielen. Die aktuelle Auflage des Förderprogramms „Pflanzenbiotechnologie für die Zukunft“ ist hier richtungweisend. Mit dieser Ausschreibung fördert das BMBF konsequent die Entwicklung von Innovationen im Bereich der Pflanze. Ein hoher Anteil industrieller Forschung sichert dabei den schnellen und effektiven Transfer der Forschungsergebnisse in die Entwicklung neuer Produkte. Der GENOMXPRESS wird auch diesen Prozess mit zahlreichen Forschungsartikeln begleiten.

### Neue Aufgaben im Humangenombereich: NGFN

Die GENOMXPRESS Ausgabe 1.04 stellte einen ersten Wendepunkt in der Redaktionsgeschichte dar. Das DHGP war als Programm mittlerweile ausgelaufen. Die Wissenschaftler hatten in den Projekten essentielle Grundsteine für moderne Gesundheitsforschung gelegt. Auf diesen Erfolgen aufbauend, war bereits 2001 das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) gestartet und die Projekte waren im GENOMXPRESS vorgestellt worden. In diesem vom BMBF geförderten interdisziplinären Netzwerk untersuchen Wissenschaftler verschiedener Fachrichtungen die genetischen Hintergründe häufiger Krankheiten wie Krebs, neurologischen Krankheiten und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Das Netz nahm ab Mitte 2004 den Platz des DHGP in der Redaktion ein.

Seit 2008 befindet sich das biomedizinische Großprojekt mit NGFN-Plus und NGFN-Transfer im Programm der Medizinischen Genomforschung in der dritten Förderphase. Die erfreuliche Bilanz aus bis dato fast zehn Jahren NGFN umfasst in Zahlen mehr als 3.500 wissenschaftliche Publikationen, davon mehr als 250 in den Top 10 Wissenschaftsjournalen und rund 100 Patentanmeldungen. Dies unterstreicht die Zielsetzung, die Erkenntnisse aus der Forschung schnellstmöglich in die Anwendung zu bringen, um Prognose, Diagnose und Therapie für die Patientinnen und Patienten zu verbessern.

Über viele der spannenden Erfolge aus dem NGFN wurde im GENOMXPRESS berichtet. So ging es z.B. erst in der letzten Ausgabe um die Bedeutung von Sauerstoffmangel, wie er in Krebsgeschwüren bei deren Wachstum vorübergehend entsteht. Zwei Gruppen berichteten, wie die an der Regulation der Folgeprozesse beteiligten Faktoren beeinflusst werden können, um das Tumorstammwachstum zu inhibieren bzw. für Rückfälle verantwortliche Krebsstammzellen zu bekämpfen. Ein Beispiel eines älteren, aber nicht minder spannenden Ergebnisses ist, dass bestimmte Rheumamedikamente das Risiko erhöhen können, an der Infektionskrankheit Listeriose zu erkranken.

Zahlreiche Kenntnisse konnten im NGFN über so genannte genomweite Assoziationsstudien gewonnen werden. Im GENOMXPRESS wurde über einige dieser Studien berichtet, durch die beispielsweise der Zusammenhang zwischen Blutfetten und dem Herzinfarktrisiko bestätigt werden konnte sowie genetische Risikofaktoren für die Parkinson-Erkrankung oder die Depression entdeckt wurden. Des Weiteren wurde gezeigt, dass eine bestimmte Variante des Gens MC4R dazu führt, dass die Träger der Mutation 15 bis 30 kg schwerer sind als Familienangehörige ohne

diese Mutation. Einer der klinisch interessanten Erfolge war auch die Entdeckung einer Genvariante, die das Risiko eines Herzversagens nach Einnahme bestimmter Chemotherapeutika erheblich erhöht.

Tiermodelle sind die Basis für eine Vielzahl von Erkenntnissen, die ein Verständnis grundlegender Prozesse ermöglichen. So konnten im NGFN über ein Mausmodell neue Erkenntnisse über das „Sprachgen“ FOXP2 gewonnen und über den Zebrafisch ein Protein identifiziert werden, bei dem die Veränderung einer einzigen Aminosäure zu einer schweren Einschränkung der Herzkraft führt. Zudem wurden bereits zahlreiche übergreifende Labor- und bioinformatische Methoden entwickelt und vorgestellt, die große Fortschritte für die forschenden Wissenschaftler bedeuten. Darunter auch ein springendes Gen namens Dornröschen, das eine effiziente Methode zur Gentherapie ist und großes Potential im Kampf gegen bestimmte Krebsarten birgt, sowie die Entdeckung einer zuvor weitgehend unbeachteten Form der Nutzung alternativer Spleißstellen. Zu den Pionierarbeiten aus dem NGFN zählt



unter anderem auch die Erstellung einer zu diesem Zeitpunkt weltweit einzigartigen Karte, die 3.186 Protein-Wechselwirkungen zwischen 1.705 Proteinen umfasst.

### Mikrobielle Redaktionserweiterung: GenoMik

Neben dem NGFN kam mit der Ausgabe 1.04 ein weiteres neues Mitglied zur Redaktion hinzu. Die mikrobielle Genomforschung bereicherte mit der Initiative GenoMik ab sofort das Team. Der Startschuss für die GenoMik-Initiative (Genomforschung an Mikroorganismen) fiel bereits im Spätherbst 2001 für drei Forschungsnetzwerke. Themenbereiche waren die Genomforschung an Bakterien mit Relevanz für Landwirtschaft, Umweltschutz und Biotechnologie (Netzwerk mit Zentrum in Bielefeld), die Genomforschung an Bakterien zur Analyse der Biodiversität und ihrer Nutzung zur Entwicklung neuer Produktionsverfahren (Netzwerk mit Zentrum in Göttingen) sowie die Genomforschung an pathogenen Bakterien (Netzwerk mit Zentrum in Würzburg). Als diese drei bundesweiten Forschungsnetzwerke ihre Arbeit aufnahmen steckte die Genomsequenzierung aus heutiger Sicht noch in den Kinderschuhen. Erst wenige Jahre waren vergangen, seit 1995 über die erste vollständige Sequenz eines Bakteriums, nämlich die von *Haemophilus influenzae*, berichtet wurde. So stand damals die Aufklärung der vollständigen Genomsequenz von einigen wenigen ausgewählten Mikroorganismen im Zentrum aller GenoMik-Projekte. Viele dieser damaligen Sequenzierprojekte führten zu hochkarätigen Veröffentlichungen in Journals wie Nature und Science. Über viele dieser Projekte wurde in den vergangenen GENOMXPRESS-Ausgaben berichtet. Das erfolgreiche GenoMik-Programm wurde lückenlos weitergeführt über die Initiativen GenoMik 2 (2003-2006) und GenoMik-Plus (2006-2010).

Über die Jahre verschob sich der Fokus weg von der reinen Sequenzierung. In den aktuellen Forschungsinitiativen GenoMik-Transfer (2009-2013), Medizinische Infektionsgenomik (2010-2013) und GenoMik-Industrie (2009-2012) ist die Genomsequenz

des bearbeiteten Mikroorganismus bzw. einer Gruppe von Mikroorganismen zumeist unabdingbare Voraussetzung bereits zu Beginn der Forschungsprojekte. Zu verdanken ist dies hauptsächlich dem rasanten technologischen Fortschritt in den sog. 'Omics'-Technologien, insbesondere bei der Hochdurchsatzsequenzierung. Zunehmend haben dadurch die funktionelle und vergleichende Genomik, die Metabolomik, oder auch die Synthetische Biologie Bedeutung erlangt. Die Umsetzung der Forschungsergebnisse in konkrete Anwendungen ist dadurch in vielen Fällen bereits gelungen bzw. ein deutliches Stück näher gerückt. Dies zeigt auch die zunehmende, sehr hohe Industriebeteiligung in den aktuellen Forschungsprojekten. Gegenüber den Anfängen der mikrobiellen Genomforschung spielen jetzt auch Disziplinen

beschert. Es sind zahlreiche Innovationen im Bereich der Zuchtungsstrategien entwickelt worden. Zu nennen wären hier u.a. die rasante Entwicklung und Umsetzung der genomischen Selektion in der Tierzucht bei Rind und Schwein. Darüber hinaus wurde ein PC-basiertes Programm zur Entscheidungsfindung für Zuchtungsstrategien entwickelt (Z-Plan). Es wurden wichtige Erkenntnisse über genomische Grundlagen von Krankheitsresistenzen bzw. Anfälligkeiten bei Atemwegserkrankungen und Erbfehlern beim Schwein, die in der Entwicklung einer gen- bzw. markergestützten Selektion resultierten, gewonnen. Des Weiteren wurden neue Erkenntnisse über die Genexpression erarbeitet und Biomarker im Bereich Tiergesundheit und Wohlbefinden entwickelt.

Mehrere Patentanmeldungen zeigen den Erfolg der Projekte.



Mit dem NGFN und GENOMIK kamen Anfang 2004 zwei neue Redaktionsmitglieder hinzu. Der GENOMXPRESS wurde dadurch noch vielseitiger. Eine Neugestaltung des Heftes verdeutlichte auch optisch den Neuanfang.

wie die Verfahrenstechnik gerade bei der Umsetzung vom Laborexperiment in den industriellen Fertigungsprozess eine entscheidende Rolle. Die neuen Technologien erlauben darüber hinaus, den Infektionsprozess von bakteriellen Krankheitserregern unter Einbeziehung des Wirtsorganismus auf molekularer Ebene zu beschreiben und damit besser zu verstehen. Gemeinsam mit neuen Erkenntnissen über die Veränderung des Erregers während des Infektionsverlaufs werden so die Grundlagen geschaffen, um die Prävention, Diagnose und Therapie von Infektionskrankheiten weiter zu verbessern.

Zur Bewältigung der immensen Datenmengen aus den Hochdurchsatztechnologien wird die Bioinformatik immer wichtiger. Und die Entwicklung auf dem technologischen Sektor ist noch lange nicht abgeschlossen. Aktuell werden Sequenziergeräte der 3. Generation erprobt, auch die sogenannten Single Cell Analysen sind nicht mehr nur Utopie. Man darf sehr gespannt sein, wie sich diese Entwicklungen zukünftig auf den Erkenntniszuwachs und die Fragestellungen in der Genomforschung auswirken werden. Dieses werden sicherlich die Themen der zukünftigen GENOMXPRESS-Ausgaben sein.

### Nutztiere komplettieren das Quartett: FUGATO

Nachdem mit dem GABI Programm die Nutzpflanzenforschung bereits im Portfolio des GENOMXPRESS vertreten war, stellte die Aufnahme der Nutztierforschung mit dem Programm FUGATO („Funktionelle Genomanalyse im tierischen Organismus“) die Komplettierung der deutschen Genomforschungsnetzwerke in der Redaktion dar. Und so hieß es in der Ausgabe 3.05 „Willkommen im Boot FUGATO!“ Das vom BMBF geförderte Netzwerk FUGATO wurde 2004 ins Leben gerufen. FUGATO legte den Grundstein zu einer im tierzüchterischen Bereich bis dato einzigartigen Forschungskoooperation im Rahmen großer Verbundprojekte. Die vielversprechenden Forschungsergebnisse aus der ersten Förderphase von FUGATO sollten durch die im Jahr 2008 startende zusätzliche Maßnahme FUGATO-plus weiterentwickelt und zur Praxisreife geführt werden.

Die Fördermaßnahme FUGATO hat dem Sektor der Nutztierwissenschaften sowie den vor- und nachgelagerten wirtschaftlichen Partnern einen enormen Wissens- und Innovationsschub

Deutlich herauszuheben ist aber auch ein weiterer, langfristiger Effekt der Fördermaßnahme: Eine Vielzahl hochqualifizierter Akademiker mit Promotion in der Tierzucht sichern zum einen die Qualität der universitären Forschung und Lehre, zum anderen stehen sie der Wirtschaft zur Verfügung, um dort ihr Know-how unmittelbar zur Umsetzung von Innovationen einzubringen. Um es zusammenzufassen: FUGATO hat der Tierzucht in Wissenschaft und Praxis zu einem großen Sprung nach vorne verholfen und sichert die Spitzenposition der deutschen Tierzucht und deutscher Produkte im internationalen Vergleich. Zusätzlich wurde die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Tierzucht, Veterinärmedizin, Tierernährung und sogar der Humanmedizin gefördert.

### Der GENOMXPRESS im Wandel

Neben den vier Genomforschungsnetzwerken, die bis dato der Redaktion des GENOMXPRESS erhalten blieben, bereicherten die Helmholtz-Allianz Systembiologie, das RNA-Netzwerk RiNA und HepatoSys, das Kompetenznetzwerk Systembiologie des Hepatozyten, vorübergehend das Team durch spannende Forschungsbeiträge und redaktionelle Beteiligung.

Wie das Redaktionsteam durchlebte auch der GENOMXPRESS im Laufe der Jahre zahlreiche Umgestaltungen. Die Rubriken wurden umstrukturiert und umbenannt; zentraler Teil blieben die Berichte aus den Forschungsprojekten. Das Wissenschaftlerportrait bietet regelmäßig einen Blick auf die Menschen, die hinter den Forschungserfolgen stehen. In zahlreichen Kurzartikeln werden die wichtigsten aktuellen Neuigkeiten mit thematischem Bezug zu den Forschungsfeldern der Genomforschung in den Rubriken „Aktuelles“ und „Wissenschaft kompakt“ für die Leser zusammengestellt. Mehrfache grafische Umgestaltungen machten das Magazin farbenfroher und moderner. Seit Ausgabe 1.06 wird die Titelseite von einem halbseitigen Bild geschmückt, das seit Ausgabe 1.08 in heutigem Glanz erstrahlt. Auch die Inhalte unterlagen in der letzten Dekade einem Wandel. Die Forschungsansätze hatten sich von eher grundlagenorientierten Genomforschungsansätzen hin zu anwendungsorientierten biotechnologischen Ansätzen gewandelt. Um diesem Umstand gerecht zu werden, fiel der Zusatz „Informationen aus der deutschen Genomforschung“ ab 2008 weg. Da das Genom aber weiterhin die Grundla-

ge aller Prozesse darstellt und der GENOMXPRESS fest in der deutschen Forschungs- und Medienlandschaft etabliert ist, blieb der Titel des Magazins erhalten.

### GENOMXPRESS International

Die an der Redaktion beteiligten Forschungsinitiativen waren ursprünglich auf Deutschland fokussiert. Dies änderte sich jedoch bald, und vor allem europäische Kooperationen gewannen an Wichtigkeit. Ein Beispiel stellen hier etwa die ERA-Nets (European Research Area Network) dar, die zu diversen Themen von Genomforschung und Biotechnologie gefördert wurden. Von der Pflanzengenomforschung (ERA-Net Plant Genomics) über die Genomforschung an pathogenen Mikroorganismen (ERA-Net Pathogenomics) bis hin zur Industriellen Biotechnologie (ERA-IB) waren diverse Forschungsdisziplinen vertreten. Seit 2008 bekamen NGFN-Plus und NGFN-Transfer im Programm der Medizinischen Genomforschung internationale Gesellschaft durch das weltweite 1.000 Genome Projekt, das Internationale Krebsgenom-Konsortium (ICGC) und eine deutsch-französische Zusammenarbeit zur Genomik und Pathophysiologie von Herz-Kreislauf- und metabolischen Erkrankungen.

Die Internationalisierung der Forschung spiegelte sich auch in den Inhalten des GENOMXPRESS wider. Schon früh begann das Magazin auch über europäische Projekte zu berichten. Doch nicht nur im Bereich der transnationalen Forschungsprojekte wurde über aktuelle Entwicklungen informiert, auch die Themen Ressourcen und politischer Neuigkeiten wurden angeschnitten. In der ersten Ausgabe referierte etwa Jane Silverthorne von der „National Science Foundation“ über das US-amerikanische „Plant Genome Research Program“. In weiteren Heften wurde über ähnliche Aktivitäten und Ressourcen im europäischen Ausland berichtet.

### Zuwachs: GENOMXPRESS SCHOLÆ

Von Beginn an war die Wissenschaftskommunikation zentrales Anliegen der Redaktion. Der GENOMXPRESS bietet Wissenschaftlern die Gelegenheit, ihre Forschungsergebnisse der interessierten Öffentlichkeit zugänglich zu machen. Eine Gruppe jedoch zeigt stets ein besonderes Interesse an aktueller Wissenschaft: die Schulen. Der Schule kommt in einer wissenschaftsbasierten Gesellschaft eine zentrale Bedeutung zu. Hier geht es um junge, aufgeschlossene Menschen, die an neuen Erkenntnissen interessiert sind und die gleichzeitig das Erlernete in konkrete berufliche Orientierung umsetzen. Um dieser großen Nachfrage gerecht zu werden, wurde im Jahr 2010 eine Broschüre entwickelt, die speziell auf die Bedürfnisse von Lehrern und Schülern im Unterricht abgestimmt ist. Das Magazin GENOMXPRESS SCHOLÆ – GENOMXPRESS für die Schule – war geboren. In enger Kooperation mit dem Gläsernen Labor Berlin-Buch konzipiert, bietet das Heft aktuelle Forschungsergebnisse aus Genomforschung und Biotechnologie in einer direkt im Schulunterricht einsetzbaren Form. Für diese Schulausgabe wurden Forschungsartikel aus dem GENOMXPRESS ausgewählt und für Unterrichtszwecke aufgearbeitet.

Didaktische Hinweise und Aufgaben mit Musterlösungen bieten den Lehrern eine einzigartige Hilfestellung für die aktuelle und spannende Gestaltung des Unterrichts. Schüler werden motiviert, sich über den Unterricht hinaus mit aktuellen Forschungsergebnissen zu beschäftigen. Sie werden damit in die Lage versetzt, an aktuellen ethischen und politischen Diskussionen aktiv teilzunehmen.

Denn nur wenn die Schüler über ausreichend Hintergrundwissen verfügen, können sie sich auch eine fundierte und begründbare eigene Meinung bilden.

Der Erfolg des Heftes war umwerfend. Die enorme Nachfrage durch Lehrer aus allen Teilen Deutschlands, aber auch aus Österreich und der Schweiz bestätigte den Erfolg des Konzepts. Die Auflage der ersten Ausgabe musste sogar auf 10.000 Druckexemplare aufgestockt werden. Hinzu kommen zahlreiche Downloads der elektronischen PDF-Version. Die zweite Ausgabe des GENOMXPRESS SCHOLÆ wird voraussichtlich im Juni dieses Jahres erscheinen.

### Der GENOMXPRESS heute

Heute ist aus dem einstigen Newsletter der Netzwerke DHGP und GABI ein etabliertes Magazin der angewandten Genomforschung und Biotechnologie geworden. Das Magazin berichtet seit nunmehr zehn Jahren über aktuelle Forschung in den Bereichen Mensch, Tier, Pflanze und Mikroorganismus. Mittlerweile erreicht das Heft eine gedruckte Auflage von 4.500 Exemplaren. Auch heute wird der GENOMXPRESS noch vom BMBF gefördert und kann daher weiterhin kostenlos an seine Abonnenten versendet werden. Zur breit gefächerten Leserschaft gehören neben Politikern auch Wissenschaftler verschiedener Fachgebiete, sowohl aus öffentlichen wie auch aus privaten Institutionen, aber auch Journalisten, Lehrer und die interessierte Öffentlichkeit.

Für 10 Jahre GENOMXPRESS bedanken wir uns besonders herzlich beim BMBF. Durch seine Förderung wurde eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Medizinern, Mikrobiologen, Pflanzengenetikern, Tierzüchtern und Wissenschaftlern vieler anderer Bereiche möglich. Das vielseitige Heft bietet den Blick über den sprichwörtlichen Tellerrand der eigenen Fachdisziplin. Dies hat enorm zu der heutigen offenen Stimmung und zum Verständnis in diesen Wissenschaftsbereichen beigetragen. Ein ebenso großer Dank gilt allen Autoren, durch deren Einsatz das Heft ein lesenswertes und hoch informatives Medium ist. Fachartikel aus allen Facetten der Genomforschung und Biotechnologie haben den GENOMXPRESS zu einem wichtigen Sprachrohr der deutschen



Wissenschaft gemacht. Der unabhängige „bottom-up“-Prozess der Zusammenstellung einer jeden Ausgabe ist dabei ein besonderes Qualitätsmerkmal.

Das Redaktionsteam des GENOMXPRESS wünscht Ihnen auch für die Jubiläumsausgabe viel Vergnügen beim Schmökern. Wir freuen uns darauf, Ihnen in dieser – und allen kommenden – Ausgaben viel Spannendes aus dem weiten und sich weiterhin rapide entwickelnden Wissenschaftsfeld der Genomforschung berichten zu können.

Mit herzlichen Grüßen  
Ihr GENOMXPRESS-Redaktionsteam

# Bakterielle Untermieter in der menschlichen Nase



**Die Nasenhöhle ist natürlicherweise durch eine Vielzahl, teilweise noch unbekannter Mikroorganismen besiedelt, deren Interaktionen untereinander und mit dem menschlichen Wirt von bisher unverstandener Komplexität und Dynamik sind. Sie stellt jedoch auch das Habitat für *Staphylococcus aureus*, eines gefürchteten, oft multiresistenten Erregers schwerer Infektionen in und außerhalb des Krankenhauses, dar. Mittels metagenomischer/metatranskriptomischer Methodik soll die Zusammensetzung der mikrobiellen Gemeinschaft (Mikrobiota) der Nase und ihre medizinische Bedeutung umfassend analysiert und alternative Interventionsstrategien zur Eliminierung der nasalen Besiedlung mit Methicillin-resistenten *S. aureus*-Stämmen (MRSA) mittels neuartiger Phagenproteine entwickelt und überprüft werden.**

Karsten Becker, Wolfgang Mutter, Rolf Daniel, Claudia Rudack, Andreas Peschel, Dietmar H. Pieper

Die menschliche Haut und die Schleimhäute sind mit komplexen bakteriellen Gemeinschaften besiedelt, die vor Infektionen schützen, aber auch selbst zum Problem werden können. In dem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen der Förderung „Medizinische Infektionsgenomik“ unterstützten Projektes MENAGE (Metagenomische Analyse der nasalen Habitate) soll die physiologische mikrobielle Gemeinschaft (Mikrobiota) der Nase des Menschen untersucht werden. Über eine einfache Katalogisierung der bakteriellen nasalen Mikrobiota hinausgehend stehen die Rolle der Nasenflora für den gesunden und erkrankten Menschen sowie die Suche nach Wegen zur ihrer gezielten Beeinflussung im Zentrum der gemeinsamen Forschungsarbeit von Partnern aus Münster, Braunschweig, Göttingen und Tübingen sowie einer Biotechnologiefirma aus Regensburg.

Die Kombination von drei Hauptforschungsrichtungen der Partner, der Infektionsmedizin, der mikrobiellen Ökologie und der Phagenbiologie, führte zur Entstehung des gemeinsamen Forschungsvorhabens „MENAGE“.

Schon in den BMBF-geförderten Vorgängerverbänden PathoGenoMik und PathoGenoMik-Plus stand der opportunistische Erreger *Staphylococcus aureus* im Zentrum der Forschung des Münsteraner Projektpartners aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie des dortigen Universitätsklinikums. *S. aureus* (Fig. 1) ist für eine Vielzahl pyogener Infektionen von leichten oberflächlichen Infektionen der Haut und ihrer Anhangsgebilde (z.B. Haarfollikel), Infektionen von implantierten Fremdkörpern (z.B. Katheter, künstliche Herzklappen) bis hin zu schweren, lebensbedrohlichen Infektionen, wie z.B. Sepsis, Endokarditis, Osteomyelitis, Meningitis und Pneumonie verantwortlich. Angesichts dieser schweren, auch heute noch häufig tödlich verlaufenden Infektionen wiegt die in den vergangenen Jahren zu beobachtende, zunehmende Ausbreitung von multiresistenten Isolat dieses Erregers, den sog. Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA)-Stämmen, im Krankenhaus, aber auch außerhalb des Krankenhauses und in der Tierzucht besonders schwer, da sie die Palette einsetzbarer Antibiotika drastisch einschränkt und zu erhöhter Morbidität und Mortalität führt. Hinzu kommen die enormen Kosten durch zusätzliche Hygienemaßnahmen (z.B. Isolierungsmaßnahmen), durch Therapie und Diagnostik, hauptsächlich jedoch durch verlängerte Liegezeiten der Patienten. Dieses Bakterium besiedelt zudem dauerhaft die vordere Nasenhöhle von ca. 20-30% der Menschen (der Rest wird nur zeitweise oder nie besiedelt), ohne dort vordergründig als Pathogen in Erscheinung zu treten. Diese körpereigene (endogene) *S. aureus*-Population bildet die Hauptquelle (ca. 80%) für sogenannte nosokomiale, d.h. im Krankenhaus erworbene Infektionen wie postoperative Wundinfektionen, Septikämien, Pneumonien und andere schwere Infektionen. Somit sind Strategien zum Nachweis und zur Eli-

minierung des Erregers als vorbeugende Maßnahme zur Verhinderung von Infektionen beim besiedelten Patienten und zur Unterbindung von MRSA-Übertragungen von Patient zu Patient im Krankenhaus oder pflegerischen Einrichtungen von großer Bedeutung.

Die Nase selbst und ihr angeschlossenes Höhlensystem (z.B. die Nasenneben- und Stirnhöhlen) können auch direkt durch *S. aureus* in Mitleidenschaft gezogen werden. So untersucht der klinische Partner des Kooperationsprojektes aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten des Universitätsklinikums Münster seit Jahren die Ursache und Pathogenese chronischer Entzündungen der Nase- und Nasennebenhöhlen (Rhinosinusitis). Hier konnte nachgewiesen werden, daß *S. aureus* bei chronischen Rhinosinuitiden mit nasaler Polypenbildung in das respiratorische Epithel eindringt. *In vitro* Untersuchungen belegen, dass der Erreger unabhängig von einer extra- oder intrazellulären Lokalisation eine lokale Immunantwort induziert.

Der zweite Ausgangspunkt für das Vorhaben resultiert aus der Analyse von mikrobiellen Gemeinschaften durch den Braunschweiger Partner vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung. Nicht nur Böden, Gewässer und Umweltoberflächen, sondern auch der Mensch als multizellulärer Wirtsorganismus stellt mit seinen inneren und äußeren Oberflächen ein Biotop für eine immense An- und Vielzahl von Mikroorganismen dar. Die Frage nach der Zusammensetzung dieser den Menschen besiedelnden Mikroorganismen, ihrer Interaktionen untereinander sowie mit dem menschlichen Wirt und ihrer Bedeutung für die menschliche Gesundheit und Prädisposition für Erkrankungen stellt eine der derzeitigen Topthemen in Medizin und Mikrobiologie dar.

Mit der Verfügbarkeit von Hochdurchsatztechnologien für metagenomische (Analyse der Gesamtheit der genomischen Information der Mikroorganismen eines Biotops) und metatranskriptomische Studien (Analyse der Gesamtheit der von Mikroorganismen in einem Biotop gebildeten mRNA) an den Partnerstandorten Braunschweig und Göttingen eröffnet sich zum ersten Mal die Möglichkeit, die Biodiversität der den menschlichen Makroorganismus besiedelnden, mikrobiellen Gemeinschaften in ihrer ganzen Komplexität und Dynamik zu untersuchen und nicht – wie in der Vergangenheit – auf den Bruchteil der im Labor *in vitro* kultivierbaren Mikroorganismen beschränkt zu bleiben. Zudem können hiermit die Aktivitäten und mögliche Interaktionen am Ort studiert und müssen nicht in artifiziellen Laborsystemen charakterisiert werden. So konnten die Braunschweiger und Münsteraner Partner kürzlich die Bestandteile der nasalen Mikrobiota von gesunden Probanden inventarisieren, bisher unbekannte Kolonisierungsmuster aufdecken, natürliche Variationen in der Zusammensetzung der Flora belegen und insbesondere erste Rückschlüsse auf Interaktionen zwischen verschiedenen Arten der Nasenflora ziehen (Fig. 2).



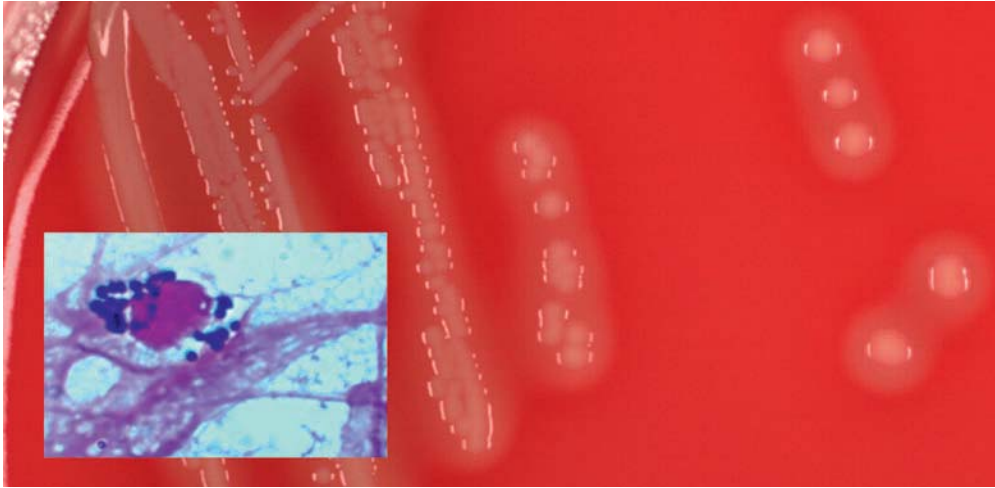


Fig. 1: *Staphylococcus aureus* auf einer Blutagarplatte mit typischer gelblicher Pigmentierung und Hämolysezone wachsend (großes Bild) sowie lichtmikroskopische Aufnahme ( $\times 1.000$ ) von Furunkelreiter mit namensgebender „traubenartiger“ (σταφυλή [griech.], Traube) Lagerung des grampositiven Erregers in Form von Haufenkokken (kleines Bild).

Der dritte Ausgangspunkt ergab sich durch Forschungen und Entwicklungen des Partners aus der Wirtschaft, dem Regensburger Biotechnologieunternehmen Hyglos GmbH. Dieser Partner entwickelte in der Vergangenheit eine Palette unterschiedlicher Phagenproteine u.a. zum Nachweis von Bakterien, zur Bindung und Eliminierung von Toxinen bzw. zur Lyse von Bakterien. Letzteres eröffnete Perspektiven zur alternativen Therapie bakterieller Infektionen bzw. der Eliminierung bakterieller Besiedlungen. Eine konventionelle antimikrobielle Chemotherapie verursacht – auch beim Einsatz von „Schmalband“-Antibiotika – diverse „Kollateralschäden“, beispielsweise Störungen der Zusammensetzung der physiologischen Flora und einen Selektionsdruck auf die Entwicklung und Verbreitung resistenter Erregerstämme. Im Gegensatz hierzu könnten Phagenproteine nahezu speziesspezifisch wirken und somit nur den Erreger eliminieren, der potentiell eine Infektion auslösen könnte. Entsprechend könnte auch eine unerwünschte Kolonisierung mit einem bakteriellen Erreger wie mit MRSA unterbunden werden. Von Hyglos konnte nun ein ganzer „Bausatz“ von mehr als 200 zellwandbindenden und lytischen Phagenproteinen etabliert werden, die modularartig die Zusammensetzung der unterschiedlichsten Phagenbausteine mit diverser Wirtsspezifität und Funktion erlauben.

Die umfangreichen Erfahrungen des Regensburger Projektpartners mit Phagenproteinen finden ihre optimale Ergänzung in Vorarbeiten des Tübinger universitären Partners vom Interfakultären Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin, der grundlegend zu Erkenntnissen zum Aufbau und zur Zusammensetzung der Staphylokokken-Zellwand beitragen konnte, wobei im Fokus die Rolle der Zellwandpolymere und weiterer nicht-proteinärer Bestandteile steht.

Das gemeinsame Ziel des Verbundprojekts ist, aufbauend auf oben skizzierten Vorarbeiten, die Charakterisierung und nachfolgende gezielte Beeinflussung der Nasen-Mikrobiota zur Ausschaltung von *S. aureus* als Verursacher lokaler und systemischer Infektionen sowie die Verhinderung einer nosokomialen Ausbreitung von MRSA-Stämmen ausgehend von der nasalen Besiedlung.

Von besonderer wissenschaftlicher Bedeutung für das Projekt ist hierbei die anatomische Besonderheit der Nase, histologisch unterschiedliche Oberflächen auf engstem Raum zu vereinen. So werden wir im Projekt die Mikrobiota der einzelnen Nasenhäute anhand von Untersuchungsmaterialien von Individuen ohne Anzeichen von Entzündungen im Nasenbereich bestimmen, um interindividuelle Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Zusammensetzung zu erkennen. Zusätzlich wird den bereits in Vorarbeiten beschriebenen Hinweisen auf bisher unbekannte bakterielle Spezies der physiologischen Nasenflora nachgegangen werden. Mit präziser anatomischer Zuordnung soll ebenfalls der Einfluss von Entzündungen der Nasenschleimhäute bei akuter und chronischer Rhinosinusitis auf die Zusammensetzung der

nasalen Mikrobiota untersucht und Korrelationen mit der angeborenen und erworbenen Immunantwort des Wirtes aufgezeigt werden. Zur Bestimmung der mikrobiellen Gemeinschaften und ihrer Aktivität und Interaktionen werden moderne metagenomische und metatranskriptomische Methoden eingesetzt werden. Hierdurch kann in einer hohen Auflösung, die für die Beschreibung von Gemeinschaften, die aus einer Vielzahl von bakteriellen Arten bestehen notwendig ist, deren genaue Zusammensetzung charakterisiert werden. Da die den menschlichen Körper besiedelnden bakteriellen Gemeinschaften von Umweltfaktoren (z. B. Nahrung, Lebensstil) und der genetischen Ausstattung beeinflusst werden, ist aber auch die Analyse einer Vielzahl von Proben notwendig, um den Einfluss einzelner Faktoren auf die Zusammensetzung solcher Gemeinschaften zu erkennen. Am bedeutsamsten ist jedoch, dass diese molekularbiologischen Analysen Aussagen über Aktivität und Interaktionen der Mikroorganismen „vor Ort“ erlauben, ohne dass sie aus ihrer natürlichen Lebensumwelt entnommen werden müssen. Somit können wir die Unterschiede und Wechselwirkungen von unterschiedlich angepaßten, mikrobiellen Gemeinschaften am gesunden und erkrankten Menschen studieren und ihre Bedeutung für Krankheitsverläufe und/oder nachfolgende Infektionen untersuchen.

Für Interventions-Studien wird zusätzlich zu *in vitro*-Ansätzen mit einem Medium, welches das Milieu der vorderen Nasenhöhle simuliert, ein Tiermodell verwendet. Dieses bereits etablierte Kolonisierungsmodell der Baumwollratte kommt den Verhältnissen in der menschlichen Nase sehr nahe. Da es aber bisher keine Daten zur Nasenflora der Baumwollratte gibt, werden wir deren mikrobielle Gemeinschaften ebenfalls mittels kulturabhängiger sowie molekularer Verfahren bestimmen.

Für die Intervention, d.h. die gezielte, selektive Eliminierung von einzelnen Kernbestandteilen der nasalen Mikrobiota mit Fokus auf *S. aureus*, wird die weitere Entwicklung und der Einsatz von lytischen Bakteriophagen-Proteinen vorangetrieben. Basierend auf einer bereits existierenden Bibliothek modularer Phagenproteine sowie mittels Suche nach weiteren effektiven Molekülen anhand institutioneller Stammsammlungen sollen neue Moleküle mit verstärkter Aktivität und optimierter Anpassung an die physikochemischen Parameter in der Nasenhöhle maßgeschneidert und nachfolgend getestet werden. Hierzu wird neben der Analyse der Wirkstoffe in *in vitro*- und tierexperimentellen Versuchen eine Kohorte gesunder Probanden etabliert, die vor und in verschiedenen Abständen nach der Applikation der Phagenproteine kurz-, mittel- und langfristig auf die Zusammensetzung und Veränderungen der nasalen Flora und auf die Auswirkungen der Eliminierung einzelner Bestandteile der Mikrobiota untersucht werden. Vergleichend hierzu werden die Effekte bisher zur MRSA-Dekolonisierung eingesetzter topischer Antibiotika (z.B. Mupirocin) analysiert.

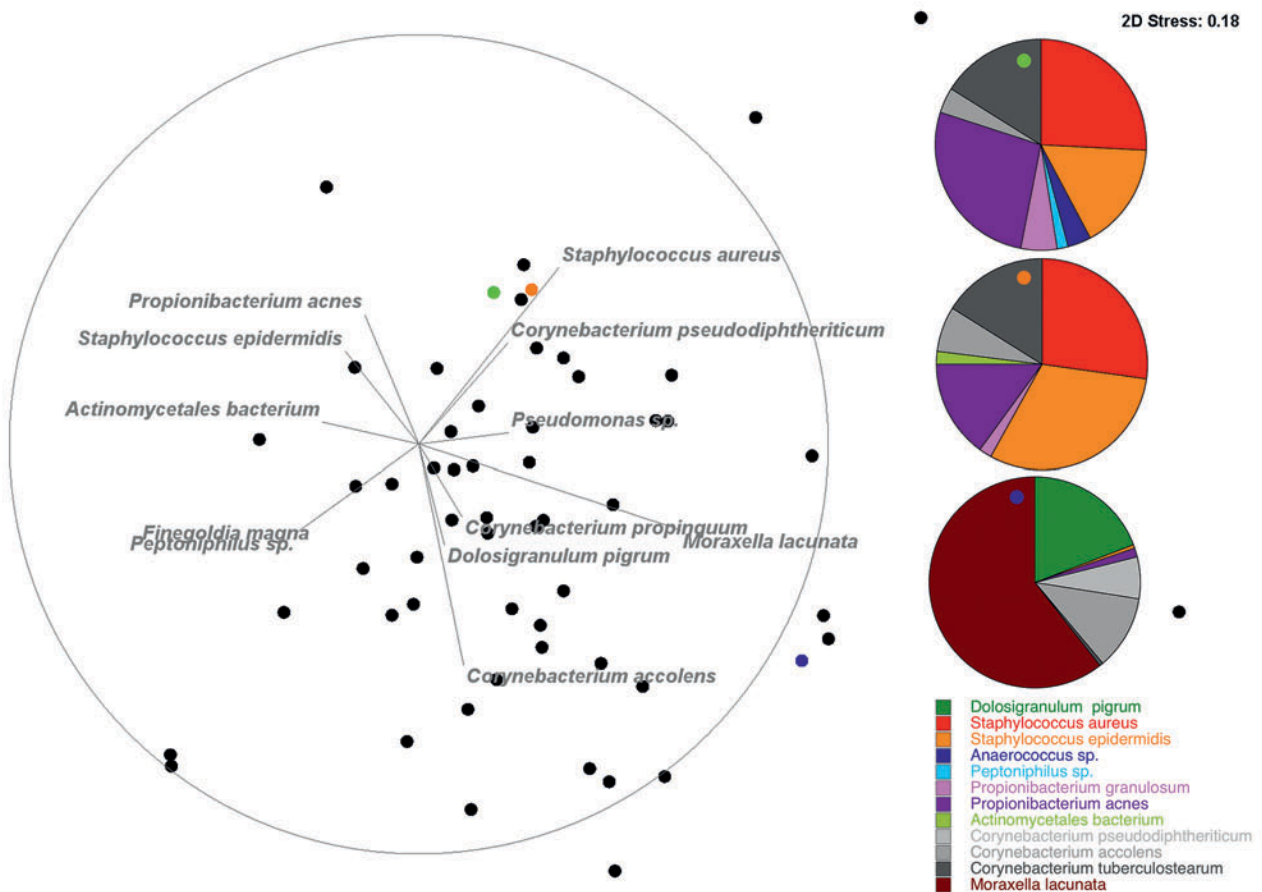


Fig. 2: Mittels neuer Methoden zur DNA-Sequenzierung kann die Zusammensetzung mikrobieller Gemeinschaften mit großer Genauigkeit und an großen Probenmengen direkt analysiert werden, ohne dass die Mikroorganismen vorher in Kultur genommen werden müssen. In der Abbildung rechts ist beispielhaft die Zusammensetzung der Mikrobiota der vorderen Nasenhöhle von drei Testpersonen angegeben (Farbcode der einzelnen Gemeinschaftsmitglieder ist unten rechts aufgeführt), wie sie durch sogenannte „Pyrosequenzierung“ analysiert wurde. Ist die Zusammensetzung verschiedener Gemeinschaften bekannt, so können diese mittels verschiedener Algorithmen miteinander verglichen werden. In der Abbildung links ist eine Ähnlichkeitsstrukturanalyse dargestellt, wobei jeder Punkt die gesamte mikrobielle Gemeinschaft der Nasenhöhle einer Testperson darstellt. Je größer die Entfernung zwischen zwei Punkten ist, desto größer ist der Unterschied zwischen den Gemeinschaften (siehe auch rechts: Die durch einen grünen und einen orange Punkt repräsentierten Gemeinschaften sind sehr ähnlich, aber deutlich unterschiedlich von der durch einen blauen Punkt dargestellten Gemeinschaft). Durch einen Vektor ist dargestellt, welche Mikroorganismen in welchen Gemeinschaften vermehrt vorhanden sind (z.B. *Staphylococcus aureus* vermehrt in Gemeinschaften, die in der Abbildung oben rechts dargestellt sind). Zeigt der Vektor in entgegengesetzte Richtungen (siehe *Finogoldia magna* – *Staphylococcus aureus*), so deutet dieses darauf hin, dass diese Mikroorganismen nicht die gleiche ökologische Nische teilen. Solchen Hinweisen kann dann mittels weiterer statistischer Analysen und praktischer Versuche nachgegangen werden.

Zusammenfassend bestehen die Ziele des Verbundprojektes darin, mittels metagenomischer/metatranskriptomischer Ansätze erstmals die Gesamtheit der mikrobiellen Gemeinschaften der nasalen Habitate und ihre Metagenome beim gesunden und erkrankten Menschen sowie im Tiermodell vergleichend und interventionell zu charakterisieren und damit Möglichkeiten einer gezielten Beeinflussung der Mikrobiota zu eröffnen. Unter Einbezug von Untersuchungen zur Wirtsantwort sollen insbesondere die Wechselwirkungen und Dynamiken innerhalb der nasalen mikrobiellen Gemeinschaften geklärt werden. Hierbei steht die Analyse der Auswirkungen einer Gabe von breit wirkenden, topischen Antibiotika im Vergleich zur Verabreichung von neuartigen, modular zusammengesetzten Phagenproteinen im Fokus. Die besondere Bedeutung der Bakteriophagenprotein-Wirkstoffe im Rahmen unseres Verbundprojektes liegen in der Genese und Testung alternativer Substanzen mit antibiotischer Wirkung, die im Vergleich zu den herkömmlichen Antibiotika (1.) hochspezifisch und damit zielgenau nur den zu therapierenden Erreger (z.B. MRSA) eliminieren; (2.) in kürzester Zeit, unabhängig vom Resistenzprofil hochwirksam auch gegen multiresistente Erreger sind; (3.) weniger Einfluß auf die physiologische, putativ gesundheitsförderliche Mikroflora haben und (4.) die Entstehung von Kollateralschäden durch die Selektion bzw. Genese von (multi-)resistenten Mikroorganismen vermeiden.

## Referenzen

1. von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G (2001) Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med* 344:11-16
2. Sachse F, Becker K, von Eiff C, Metz D, Rudack C (2010) *Staphylococcus aureus* invades the epithelium in nasal polyposis and induces IL-6 in nasal epithelial cells in vitro. *Allergy* 65:1430-1437
3. Wos-Oxley ML, Plumeier I, von Eiff C, Taudien S, Platzer M, Vilchez-Vargas R, Becker K, Pieper DH (2010) A poke into the diversity and associations within human anterior nare microbial communities. *ISME J* 4:839-851
4. Weidenmaier C, Kokai-Kun JF, Kristian SA, Chanturiya T, Kalbacher H, Gross M, Nicholson G, Neumeister B, Mond JJ, Peschel A (2004) Role of teichoic acids in *Staphylococcus aureus* nasal colonization, a major risk factor in nosocomial infections. *Nat Med* 10:243-245

## Kontakt

Prof. Dr. Karsten Becker  
 Universitätsklinikum Münster  
 Institut für Medizinische Mikrobiologie  
 E-Mail: kbecker@uni-muenster.de

Prof. Dr. Dietmar H. Pieper  
 Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung  
 Arbeitsgruppe Mikrobielle Interaktionen und Prozesse  
 E-Mail: dpi@helmholtz-hzi.de



Abb. 1: Dem Bakterium ganz nah: der probiotische *E. coli*-Stamm Nissle 1917 in Ko-Kultur mit einer Kolonkarzinom-Zelllinie. Raster-Elektronen-Mikroskopie, Vergrößerung 10.000 x, © Manfred Rohde (HZI Braunschweig) und Carolin Büttner (TU Dresden).

## Mit Bakterien gegen den Krebs – Modifizierte probiotische Bakterien für die Behandlung von soliden Tumoren



**Trotz erheblicher Fortschritte im Verständnis der Ursachen von malignen Tumoren und verbesserter Therapiemöglichkeiten ist die Diagnose „Krebs“ für einen erheblichen Teil der Patienten immer noch eine lebensbegrenzende Erkrankung. Die Entwicklung neuer und innovativer Behandlungsmethoden zur Bekämpfung von Tumorerkrankungen stellt daher eine der größten Herausforderungen in der biomedizinischen Forschung dar. Die Anwendung von Bakterien, die gezielt solide Tumoren besiedeln, sich dort vermehren und zur Zerstörung des Tumorgewebes beitragen, ist ein solcher Ansatz. Mit Hilfe von probiotischen, allgemein gut akzeptierten Darmbakterien sollen Stämme entwickelt werden, die optimierte tumortherapeutische Eigenschaften besitzen und ein hohes Maß an Anwendungssicherheit garantieren.**

Carolin Büttner, Sara Leschner, Siegfried Weiss und Florian Gunzer

### Neuartige Krebstherapeutika

Krebserkrankungen sind in den Industrieländern die zweithäufigste Todesursache nach den kardiovaskulären Erkrankungen und werden auf Grund der kontinuierlich steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung in naher Zukunft mehr und mehr an Bedeutung gewinnen. Mit neuartigen Therapien wurden bisher zwar enorme Fortschritte bei der Tumorbehandlung erzielt, die jedoch in vielen Fällen nur zu einer Lebensverlängerung für die Patienten anstatt zu einer grundsätzlichen Heilung führen.

Diese Situation macht deutlich, wie wichtig die Entwicklung neuartiger Behandlungskonzepte zur Krebstherapie ist. Der Einsatz von lebenden Bakterien zur Tumorthherapie stellt hierbei einen völlig neuen, innovativen Ansatz dar. Es ist eine lang bekannte Tatsache, dass viele unter Luftabschluss lebende Bakterien befähigt sind, solide Tumoren zu kolonisieren, sich darin zu vermehren und zur Tumorerstörung beizutragen [1]. Dabei wird u. a. vermutet, dass das im Tumorgewebe vorherrschende, sauerstoffarme Milieu günstige Wachstumsbedingungen für die Bakterien bietet [2]. Erste Erfolge bei der Verwendung von Bakterien als Tumortheraeutika basieren auf dem Einsatz von modifizierten Pathogenen wie *Clostridium perfringens* [3] oder *Salmonella typhimurium* [4]. Bei klinischer Anwendung derartiger Präparate ergeben sich allerdings enorme Probleme mit ihrer Sicherheit und Akzeptanz, weshalb Alternativen mit verbessertem Sicherheit-

profil gefunden werden müssen. Ganz neue Möglichkeiten bietet hierbei die Verwendung von Probiotika. Darunter versteht man verschiedene gesundheitsfördernde Bakterien, welche sich durch ihre klinische Unbedenklichkeit auszeichnen und oft seit Jahrzehnten in der Medizin erfolgreich eingesetzt werden [5]. Die Nutzung dieser Mikroorganismen und ihre Optimierung für die Tumorbehandlung ist ein sehr innovativer Ansatz, welcher das Spektrum etablierter Krebstherapien in der Onkologie um eine viel versprechende Option erweitern könnte.

### Forschungsverbund PROTumor

PROTumor wird seit Mai 2010 durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung im Förderprogramm „Anwendungsorientierte Forschung an nicht-pathogenen Mikroorganismen für Gesundheit, Ernährung und ressourceneffiziente Industrieproduktion (GenoMik-Transfer)“ gefördert. Der Verbund hat das Ziel, die Anwendbarkeit probiotischer Darmbakterien als Tumortheraeutika zu untersuchen. Für dieses anspruchsvolle Vorhaben haben sich im Verbund PROTumor drei Forschungseinrichtungen und ein mittelständisches, pharmazeutisches Unternehmen zusammengeschlossen (s. Kasten). Das Projekt konzentriert sich dabei vor allem auf die gut etablierten *Escherichia coli*-Stämme G3/10 und Nissle 1917 (s. Abb. 1), die als klinisch sicher gelten und seit Jahrzehnten als Probiotika zur Stabilisierung der Darmflora

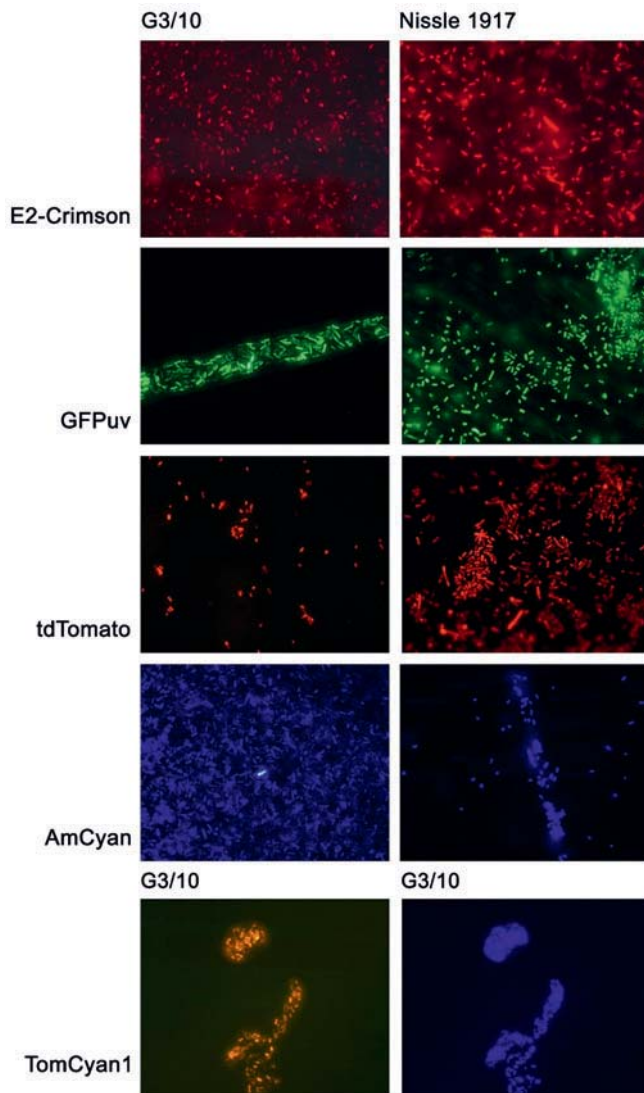


Abb. 2: Expression und Synthese von verschiedenen, fluoreszierenden Proteinen durch *E. coli* G3/10 und *E. coli* Nissle 1917. Das vielfältige Angebot an Fluoreszenzproteinen ermöglicht es dem Wissenschaftler nicht nur verschiedene Farbvarianten auszuprobieren, sondern diese auch hinsichtlich ihrer Photostabilität und Helligkeit miteinander zu vergleichen. Fluoreszenz-Mikroskopie, Vergrößerung je 1.000 x, © Carolin Büttner (TU Dresden).

und zur allgemeinen Unterstützung des Immunsystems angewendet werden [5]. *E. coli* G3/10 ist ein Bestandteil des vom Industriepartner SymbioPharm vertriebenen Präparats „Symbioflor®2“, welches außerdem noch die probiotischen *E. coli*-Stämme G1/2, G4/9, G5, G6/7 und G8 beinhaltet.

### Im Mittelpunkt des PROTumor-Verbunds

steht die Interaktion zwischen den o. g. probiotischen *E. coli*, dem Tumorgewebe und dem Wirtsimmunsystem, sowie die Frage, auf welche Art und Weise die Bakterien den Tumor selektiv erkennen und besiedeln können und zur Tumorerstörung beitragen. Voraussetzung dafür ist die gentechnische Modifikation dieser Stämme zur Steigerung ihrer Effizienz bei der Tumordinvasion und der Selektivität für Tumorgewebe. Diese Aufgaben werden durch das Teilprojekt TUD übernommen. Um das Verhalten der Bakterien vor Ort mittels *in vivo*-Mikroskopie beobachten zu können, ist es erforderlich, *E. coli*-Mutanten mit verbesserter Synthese von stabil fluoreszierenden Proteinen zu konstruieren. Für diesen Zweck erweisen sich v. a. rote Fluorophore, wie beispielsweise tdTomato und E2-Crimson, als besonders geeignet, da sie auch nach längerer Bestrahlung noch sehr hell und photostabil sind (s. Abb. 2). Da ihr Emissionsmaximum im langwelligen Bereich liegt, können diese

Farbstoffe auch noch in tieferen Gewebeschichten detektiert werden. Mit Hilfe verschiedener Klonierungsstrategien sollen zudem Stämme erzeugt werden, die zusätzlich zu ihrer Anreicherung im Tumor durch die Produktion von therapeutischen Substanzen eine weiter gesteigerte antitumorale Aktivität entwickeln. Dabei sollen Moleküle mit immunmodulatorischen Fähigkeiten ausgewählt werden, die durch die Bakterien synthetisiert und mit Hilfe geeigneter Transportsysteme aus der Bakterienzelle ausgeschleust werden. Des Weiteren muss die biologische Sicherheit der Stämme verbessert werden, um eine bakterielle Tumorthherapie medizinisch bzw. ethisch vertretbar zu machen. Das bekannteste Problem stellt hierbei das Lipopolysaccharid (LPS) dar – eine Zellwandkomponente gram-negativer Bakterien und primäres Endotoxin von *E. coli*. Aus diesem Grund ist es wichtig, mit Hilfe von Gendelektionen Mutanten zu entwickeln, denen Komponenten des LPS-Synthesewegs fehlen und die daher kein LPS mehr herstellen können, ohne dabei in ihrer Funktionalität für die Tumorbeseidung/-zerstörung eingeschränkt zu sein. In gleicher Weise ist auch die Entfernung weiterer potentieller Virulenz- und Instabilitätsfaktoren aus den Genomen der verwendeten *E. coli*-Stämme geplant.

### Mit Hilfe von Maus-Tumormodellen und intravitaler Mikroskopie

sollen in den Teilprojekten HZI und OVGU (s. Kasten auf S. 13) die Interaktion zwischen *E. coli*, dem Tumorgewebe und der Immunantwort des Wirts visualisiert und die grundlegenden bakteriellen Wirkungsmechanismen bei der Tumorkolonisierung und -zerstörung *in vivo* aufgedeckt werden. Die Untersuchung am lebenden Objekt ermöglicht – nach intravenöser Verabreichung der Bakterien – die Beobachtung des mikrobiellen Invasionsverhaltens und soll beim Aufklären der Frage helfen, auf welche Weise entartetes Gewebe durch die Bakterien erkannt und in der Folge zerstört wird (s. Abb. 3). Durch die Optimierung von Fluoreszenzmarkierungen bei Bakterien, Tumor- und Wirtszellen können am 2-Photonen-Mikroskop Zeitverläufe, z. B. der bakteriellen Tumorbeseidung oder der Einfluss der Wirtsimmunreaktion wie etwa das Anlocken von neutrophilen Granulozyten, dargestellt werden. Dabei ist es v. a. interessant, das Verhalten von *E. coli*-Wildtyp-Stämmen mit demjenigen der im TUD-Teilprojekt neu entwickelten *E. coli*-Mutanten hinsichtlich ihres onkolytischen Potentials, ihrer therapeutischen Effizienz und ihrer *in vivo* Tauglichkeit zu vergleichen. Die geplanten Untersuchungen erfolgen insbesondere in Mausmodellen mit Gendefekten, die einzelne Komponenten des Immunsystems betreffen, um essentielle Elemente der Wirtsimmunantwort zu identifizieren, die zum antitumoralen Effekt durch die verabreichten *E. coli*-Stämme beitragen. Ebenso kommen verschiedene Maustumormodelle zum Einsatz, die bei der Evaluation der therapeutischen Eigenschaften tumorinvasiver Bakterien einen besseren Vergleich der Wirtsimmunantwort ermöglichen. Wie oben bereits geschildert, ist die Bewertung der biologischen Sicherheit der modifizierten Bakterien eine weitere wichtige Aufgabe, um deren sichere Anwendung zu garantieren.

### Die Umsetzung der neu etablierten, bakteriellen Tumorthapeutika

in pharmazeutische Produktion sowie die Untersuchung zur Lagerfähigkeit marktreifer Produkte wird durch den Industriepartner SymbioPharm (SHG; s. Kasten auf S. 13) realisiert. Durch jahrzehntelange Erfahrung der SHG-Gruppe auf dem Gebiet probiotischer Medikamente und durch enge Zusammenarbeit mit allen Projektpartnern können die experimentell gewonnenen Ergebnisse in den großtechnischen Maßstab überführt werden, wofür natürlich eine Anpassung und Weiterentwicklung von Herstellungstechniken vonnöten ist. Das betrifft auch die Erprobung von pharmazeutischen Darreichungsformen und Anwendungsprotokollen der auf lebenden Bakterien basierenden Krebsmedikamen-

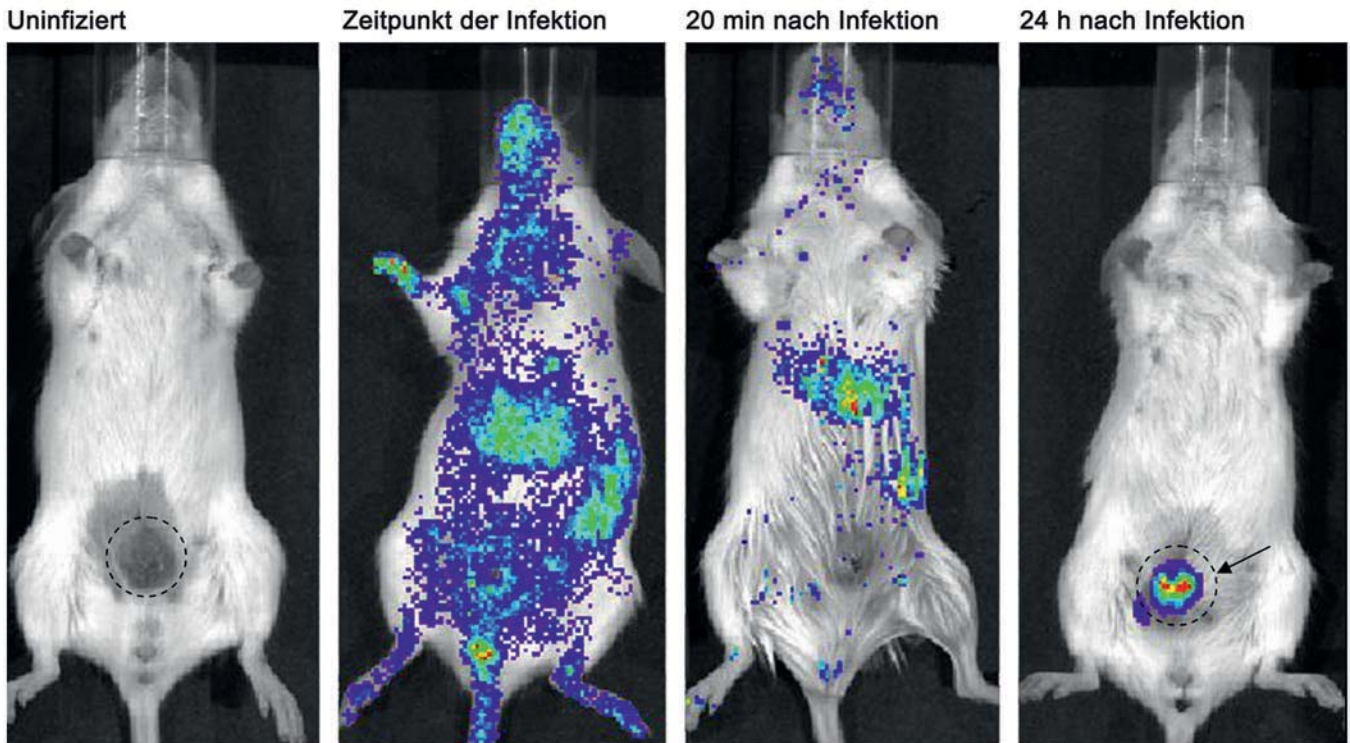


Abb. 3: Erste Erfolge bei der Besiedlung eines Tumors in der Maus durch das Darmbakterium *Salmonella typhimurium*. Der zeitliche Verlauf der Kolonisierung ist in der Bildfolge sehr gut zu erkennen: bereits nach 20 Minuten lässt sich eine deutliche Konzentrierung der intravenös verabreichten Bakterien feststellen, bis diese sich schließlich nach 24 Stunden in hohem Maße im Tumorgewebe ansiedeln (s. Markierung). © Sara Leschner (HZI Braunschweig).

te. Für die Qualitätssicherung derartig neuer Produkte müssen essentielle Parameter wie Haltbarkeit und Stabilität ermittelt werden. Nach klinischer Prüfung sollen die Bakteriotherapeutika schließlich in der Praxis Anwendung finden – ihre Verwendung bei der Behandlung solider Tumore wird dabei auch von wirtschaftlicher Bedeutung sein – um damit einen innovativen Beitrag auf dem Gebiet der Krebsbekämpfung und Gesundheitsforschung zu leisten.

## Referenzen

[1] Parker, R. C., et al. (1947): Effect of histolytic infections and toxin on transplantable mouse tumors. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 66(2), 461-467. Pawelek, J. M., et al. (2003): Bacteria as tumour-targeting vectors. *The Lancet Oncology*, 4(9), 548-556. [2] Bermudes, D., et al. (2001): Tumour-Selective *Salmonella*-Based Cancer Therapy. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, 18, 219-233. [3] Li, Z., et al. (2008): A Genetically Enhanced Anaerobic Bacterium for Oncopathic Therapy of Pancreatic Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(19), 1389-1400. [4] Bereta, M., et al. (2007): Improving tumor targeting and therapeutic potential of *Salmonella* VNP20009 by displaying cell surface CEA-specific antibodies. *Vaccine*, 25(21), 4183-4192. [5] Stritzker, J., et al. (2007): Tumor-specific colonization, tissue distribution, and gene induction by probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 in live mice. *International Journal of Medical Microbiology*, 297(3), 151-162.

## Kontakt

Florian Gunzer, Carolin Büttner  
Technische Universität Dresden,  
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus,  
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene  
E-Mail: Florian.Gunzer@tu-dresden.de,  
Carolin.Büttner@tu-dresden.de

## Der Verbund PROTumor im Überblick

### Teilprojekt TUD

Prof. Dr. Florian Gunzer (Kordinator)  
Technische Universität Dresden,  
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene:  
Entwicklung von *E. coli*-Mutanten für die sichere  
und effiziente Behandlung solider Tumore.

### Teilprojekt HZI

Dr. Siegfried Weiss  
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig,  
AG Molekulare Immunologie:  
Untersuchung der immunologischen Reaktion des  
Wirts im Rahmen der bakteriellen Tumorbesiedlung und  
Evaluation der Anwendungssicherheit systemisch  
applizierter Bakterien.

### Teilprojekt OVGU

Prof. Dr. Matthias Gunzer  
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg,  
Institut für Molekulare und Klinische Immunologie:  
Visualisierung der Interaktion zwischen  
Bakterien, Tumor und Wirt.

### Teilprojekt SHG

Dr. Kurt Zimmermann  
Symbio Herborn Gruppe, SymbioPharm GmbH  
(Industriepartner):  
Qualitätskontrolle von Produktionsverfahren, Lagerungs-  
bedingungen und Anwendungsprotokollen für Tumorthera-  
peutika auf Basis vermehrungsfähiger Bakterien.

# MRNET – Eine Plattform für die systematische Suche nach Genen für Intelligenzminderung



**Intelligenzminderung oder mentale Retardierung betrifft etwa 2-3% der Bevölkerung und gehört zu den großen ungelösten Problemen in der Medizin. Die Forschung der letzten Jahre hat gezeigt, dass genetische Faktoren bei der Entstehung der Intelligenzminderung eine wesentliche Rolle spielen. Der Forschungsverbund „Netzwerk Mentale Retardierung“ (MRNET) wendet neueste Techniken der Genomforschung zur systematischen Aufklärung der genetischen Ursachen an. Über ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge bei Denk- und Lern-Vorgängen sollen nicht nur diagnostische Möglichkeiten für die Betroffenen und deren Familien verbessert, sondern auch Voraussetzungen für die Entwicklung kausaler Therapien geschaffen werden.**

Sabine Endele, André Reis

## Intelligenzminderung

Geistige Behinderung oder mentale Retardierung ist definiert als substantielle Einschränkung kognitiver und sozialer Fähigkeiten mit Manifestation im Kindesalter. Damit verbunden sind eine bleibende eingeschränkte Fähigkeit neue oder komplexe Informationen zu verstehen und zu verarbeiten, ein vermindertes Lernvermögen sowie eine verminderte Selbstständigkeit. Inzwischen wurde der Begriff „mental retardation“ im englischsprachigen Raum durch „intellectual disability“ (Intelligenzminderung) ersetzt. Mit einer Krankheitshäufigkeit von 2% für leichte und 0,3 bis 0,5% für schwere Formen gehört die Intelligenzminderung zu den häufigen Erkrankungen. Allerdings wurde sie im Gesundheitssystem lange Zeit vernachlässigt, weil sie mehr als ein sozio-pädagogisches Problem als als eine Krankheit wahrgenommen wurde.

## Genetische Faktoren als Ursache der Intelligenzminderung

Bei über der Hälfte der Betroffenen ist bislang keine Ursache nachweisbar. Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben offenbart, dass genetische Faktoren, das heißt Chromosomenstörungen und Einzelgendefekte, bei der Entstehung der Intelligenzminderung eine wesentliche Rolle spielen. Nur bei einem kleinen Bruchteil der Betroffenen ist die Ursache auf exogene Faktoren, wie beispielsweise schädigende Stoffe oder Geburtskomplikationen, zurückzuführen. Dem gegenüber liegen bei ca. 9% Veränderungen in einzelnen Genen und als häufigste Ursache bei weiteren 30% Veränderungen ganzer Chromosomen oder chromosomaler Abschnitte vor. Obwohl inzwischen bereits mehr als 400 Gene für X-chromosomale und autosomale Erkrankungen bekannt sind, die u.a. mit einer Intelligenzminderung einhergehen, wird die Anzahl der Gene für die isolierte Intelligenzminderung derzeit auf mehrere Hundert, wenn nicht Tausende geschätzt (Ropers, 2010).

## Aufstellung von Studiengruppen

Vor diesem Hintergrund widmet sich der NGFN-Plus Forschungsverbund German Mental Retardation Network (MRNET; Koordinator Prof. Dr. med. André Reis, Universität Erlangen-Nürnberg) seit April 2008 der systematischen Erforschung der genetischen Grundlagen der Intelligenzminderung. MRNET vereint klinisch-genetische Expertise mit einer systematischen Genomanalyse und funktionellen Analysen. Hierzu kooperieren Forscher und Ärzte an 7 deutschen Universitäten, einem Institut der Max-Planck-Gesellschaft, einem Forschungszentrum der Helmholtz-Gemeinschaft sowie der Universität Nimwegen (Niederlande). Hierbei untersuchen sie ein großes Kollektiv von über 2.200 Betroffenen und deren Familien, die sie für die Studie gewinnen konnten. Dabei wurden die klinischen Daten in einer zentralen, pseudonymisierten Datenbank erfasst. Die Beschreibung erfolgt entsprechend einer internationalen Nomenklatur und ermöglicht zentrumsübergreifend die Suche nach Betroffenen mit ähnlichen klinischen Merkmalen oder vergleichbaren genetischen Veränderungen. Die genetischen Analysen erfolgten in der Regel an Blutproben, die im Rahmen diagnostischer Untersuchungen entnommen wurden.

## Neu aufgetretene Kopienzahlvarianten als Ursache von Intelligenzminderung

Mit Hilfe von Mikroarrays wird das Erbgut der Betroffenen genomeit auf vorwiegend neu aufgetretene Verluste und Zugewinne von Erbmaterialabschnitten (Kopienzahlvarianten = CNVs für engl. „copy number variants“) hin untersucht (Abbildung 1). Diese neu entstandenen submikroskopischen Veränderungen stellen in ca. 15% der Patienten die Krankheitsursache dar. In diesen genomischen Abschnitten liegen im Gehirn abgelesene Gene, die anschließend als Kandidatengene bei anderen Patienten mit vergleichbaren klinischen Merkmalen, aber ohne CNV auf Punktmutationen untersucht werden. Ein aktuelles Beispiel stellt die Identifizierung des *MEF2C*-Gens als häufige Ursache für schwere Intelligenzminderung dar (Zweier *et al.*, 2010). So konnten nicht nur CNVs bei 5 Betroffenen, sondern auch Punktmutationen bei weiteren 4 Betroffenen gefunden werden, die das Gen gleichfalls inaktivieren (Abbildung 2). Der Phänotyp der Patienten mit Deletion war dem der Betroffenen mit Punktmutation vergleichbar, weshalb *MEF2C* als kritisches Gen in dieser Region gilt. *MEF2C* spielt eine wichtige Rolle in der Neurogenese und wirkt offenbar in einem gemeinsamen Signalweg mit anderen Genen, die für Krankheiten aus dem Spektrum des Rett Syndroms (eine tiefgreifende Entwicklungsstörung) ursächlich sind. Da diese genetischen Veränderungen bei den Betroffenen neu entstanden sind (Neumutationen) haben die Eltern kein erhöhtes Wiederholungsrisiko bei weiteren Kindern.

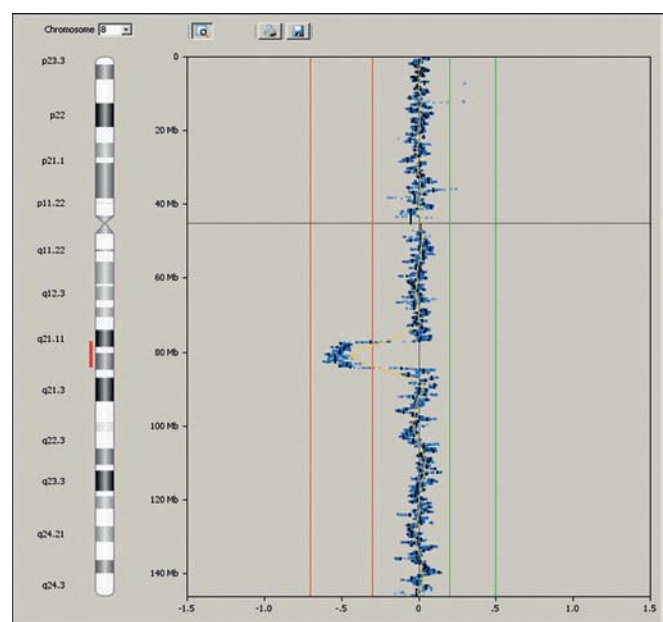


Abb. 1: Molekulare Chromosomenanalyse offenbart eine submikroskopische Deletion auf dem Chromosom 8 (roter Strich). Hier weicht die Intensität der Microarray-signale (rechte Linie) vom Normalwert ab.

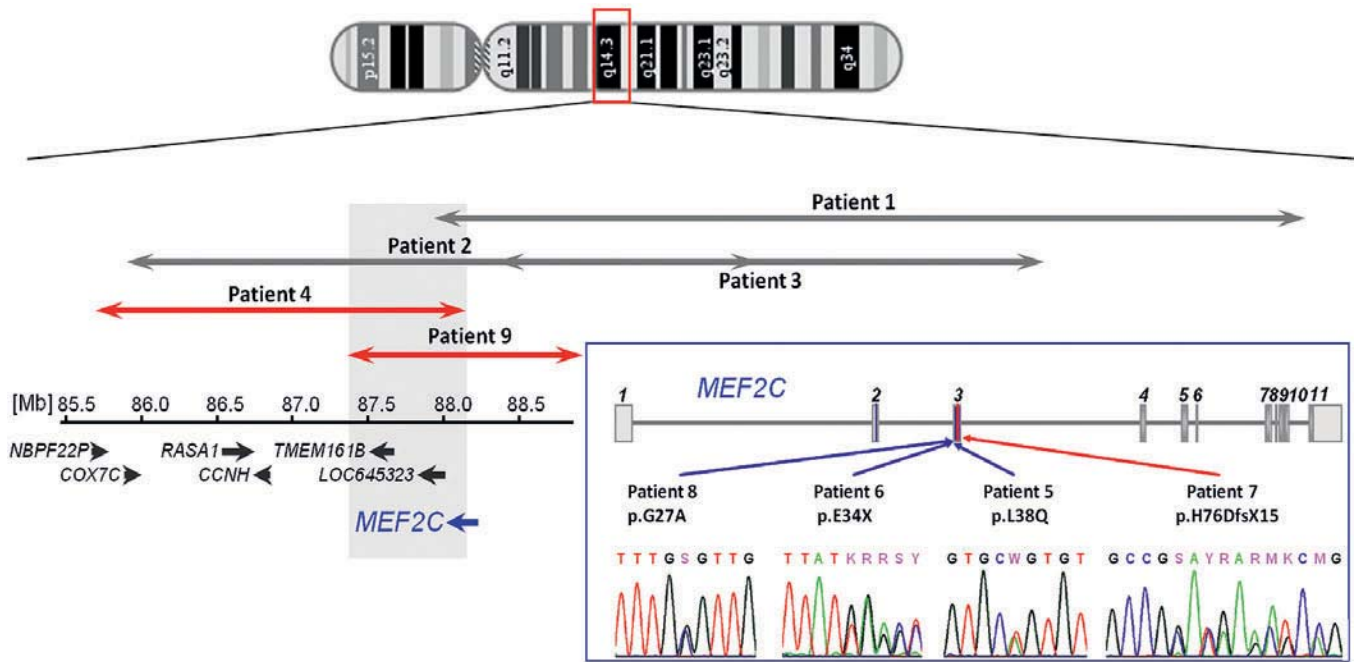


Abb. 2: Überlappende Mikrodeletionen auf Chromosom 15 in der Bande 15q14.3 bei Betroffenen mit schwerer Intelligenzminderung (graue bzw. rote Pfeile) deuten auf ein kritisches Segment (grau unterlegt). Darin enthalten ist das Kandidatengen *MEF2C*, ein stark im Gehirn exprimierter Transkriptionsfaktor. Die Sequenzierung dieses Gens in weiteren Betroffenen (blauer Kasten) offenbarte neu entstandene Punktmutationen in vier Fällen. *MEF2C* ist offenbar das für den Phänotyp entscheidende Gen in dieser chromosomalen Region.

Mit einer vergleichbaren Strategie konnten auch bei zwei Patienten mit Erkrankungen aus dem Autismus-Formenkreis und/oder Intelligenzminderung zwei neu entstandene CNVs innerhalb des **SHANK-2-Gens** gefunden werden. Die Sequenzierung dieses Gens in zahlreichen Betroffenen offenbarte weitere ursächliche Varianten (Berkel *et al.*, 2010). Das Genprodukt SHANK2 spielt in Nervenzellen eine wichtige Rolle als Gerüstprotein der sogenannten postsynaptischen Dichte. Hier bildet es eine maschenartige Struktur, die die Integrität der Dornfortsätze der Nervenzellen gewährleistet und auch als Anker für andere Proteine dient.

### Chromosomale Strukturmutationen identifizieren Kandidatengene

Ein weiterer erfolgreicher Ansatzpunkt zur Identifizierung von Genen für Intelligenzminderung stellt die Bruchpunktkartierung struktureller chromosomaler Aberrationen wie z.B. Translokationen dar. Bei zwei Betroffenen zerstörte eine solche neu aufgetretene Translokation das Gen **GRIN2B** während in einer Familie mehrere Betroffene mit Intelligenzminderung und/oder Epilepsie eine solche Translokation durch das **GRIN2A** Gen aufwiesen. Beide Gene kodieren für Untereinheiten eines Ionenkanals (NMDA-Rezeptor), der eine wichtige Rolle bei der synaptischen Plastizität spielt und damit Lernvorgänge und Gedächtnisleistungen beeinflusst. Wiederum wurden diese Kandidatengene in den großen MRNET-Studiengruppen sequenziert und weitere Punktmutationen gefunden (Endele *et al.*, 2010). Messungen der Leitfähigkeit an Zellen zeigten, dass eine dieser Mutationen die Durchlässigkeit des Kanals für Ionen beeinträchtigt und somit die Erregungsübertragung an Nervenenden stört.

### Genomsequenzierung als nächste Stufe der Mutationserfassung

Bei Betroffenen ohne neu aufgetretene CNVs und in Familien mit mehreren Betroffenen wird in MRNET außerdem eine Komplettssequenzierung der kodierenden Abschnitte des Genoms durchgeführt. Hierbei kommen hochmoderne Sequenzierungstechnologien der 2. Generation zum Einsatz. Erste Erfolge wurden bereits bei der gezielten Sequenzierung des X-Chromosoms bei Betroffenen aus Familien mit geschlechtsgebunden vererbter Intelligenzminderung erzielt (Hu *et al.*, 2010). Neueste noch unveröffentlichte

Ergebnisse deuten darauf hin, dass inzwischen bei ca. 60% der Betroffenen mit X-gebundener Intelligenzminderung die genetische Ursache geklärt werden kann (Kalscheuer *et al.*, unveröffentlicht). Darüber hinaus werden in Familien mit mehreren betroffenen Kindern Kandidatengene über die Bestimmung des Genortes durch den Vergleich genetischer Marker innerhalb der Familie ermittelt (Kopplungsanalyse). Anschließend erfolgt auch hier eine Sequenzierung der 2. Generation. Bereits über 90 Familien wurden untersucht und mehrere autosomal rezessive Gene für Intelligenzminderung neu identifiziert.

### Ausblick

Trotz der relativ kurzen Laufzeit des Projektes konnten bereits 10 neue Gene gefunden und der Bezug zur klinischen Symptomatik hergestellt werden. Auch von anderen Gruppen beschriebene Gene konnten bestätigt werden, so dass inzwischen für etwa 10% der Patienten im Projekt erstmals eine Ursache für die Intelligenzminderung aufgeklärt werden konnte. Die Anwendung neuer Sequenzierungstechnologien der 2. Generation, die eine effektive und schnelle Bestimmung der Basenabfolge beinahe aller bekannten Genabschnitte erlauben, wird künftig die Identifizierung neuer Gene enorm beschleunigen. Die in MRNET aufgebauten Strukturen werden hierzu einen wesentlichen Beitrag leisten.

Der Vergleich der Symptomatik von Betroffenen mit gleichem Gendefekt erlaubt zudem die Charakterisierung neuer klinischer Krankheitsentitäten und deren Verlauf. Für Betroffene und deren Angehörige bedeutet die Stellung einer Diagnose einen direkten Nutzen durch eine Verbesserung der Versorgung sowie die Beendigung einer oft langen Odyssee auf der Suche nach der Ursache der Behinderung. Dank der frühen Diagnosestellung kann auch für mögliche medizinische Komplikationen besser Vorsorge getroffen werden. Für die Eltern ermöglicht die Aufklärung der Ursache eine bessere Verarbeitung der Lebenssituation und Antwort auf die Frage der Vererbung, also ob es sich um eine familiäre Erkrankung handelt oder wie in den meisten Fällen in unserem Kollektiv um ein zufälliges neu entstandenes Ereignis ohne Wiederholungsrisiko.

Schließlich besteht Hoffnung, dass die Aufklärung der Ursachen langfristig die Entwicklung therapeutischer Interventionen zumindest für einen Teil der Betroffenen ermöglicht. Die Aufklärung der molekularen Ursachen des Fragilen X Syndroms, der

zweithäufigsten Form der Intelligenzminderung, führte kürzlich zur Entwicklung eines medikamentösen Behandlungsansatzes. Nach erfolgreicher Erprobung im Tierversuch befinden sich derzeit verschiedene Substanzen bereits in der klinischen Testung. Dieses Beispiel zeigt die Bedeutung der Ursachenforschung, um künftig vielleicht auch für andere Betroffene therapeutische Optionen entwickeln zu können.

### Literatur

• Ropers HH (2010). Genetics of early onset cognitive impairment. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 11, 161-87; doi: 10.1146/annurev-genom-082509-141640 • Zweier M et al. (2010). Mutations in *MEF2C* from the 5q14.3q15 microdeletion syndrome region are a frequent cause of severe mental retardation and diminish *MECP2* and *CDKL5* expression. *Hum Mutat.* 31, 722-33; doi:

10.1002/humu.21253 • Berkel S. et al. (2010). Mutations in the *SHANK2* synaptic scaffolding gene in autism spectrum disorder and mental retardation. *Nat Genet.* 42, 489-91; doi: 10.1038/ng.589 • Ende S et al. (2010). Mutations in *GRIN2A* and *GRIN2B* encoding regulatory subunits of NMDA receptors cause variable neurodevelopmental phenotypes. *Nat Genet.* 42, 1021-6; doi 10.1038/ng.677 • Hu H. et al. (2009). Mutation screening in 86 known X-linked mental retardation genes by droplet-based multiplex PCR and massive parallel sequencing. *HUGO J.* 3, 41-9; doi: 10.1007/s11568-010-9137-y

### Kontakt

Dr. Sabine Ende  
Universität Erlangen-Nürnberg  
Humangenetisches Institut  
E-Mail: Sabine.Endele@uk-erlangen.de

## sequenziert

# Geheimnisse der Pilzzucht

## Genom-Analyse gibt Einblicke in Lebensweise von Blattschneiderameisen

**Die symbiotische Lebensweise von Blattschneiderameisen und Pilzen hat sich im Erbgut der Ameisen niedergeschlagen. Sie hat zum Beispiel dazu geführt, dass den Insekten bestimmte Gene, die sonst zur Verdauung nötig sind, fehlen.**

Blattschneiderameisen sind ein eindrucksvolles Beispiel dafür, welche erstaunlichen Verhaltensweisen die Evolution hervorgebracht hat. Die kleinen Insekten treiben "Landwirtschaft": Sie schneiden Blätter von den Bäumen und tragen wie am Fließband Blattsnipsel für Blattsnipsel in ihre unterirdischen Nester. Die Ameisen züchten auf dem Pflanzenmaterial bestimmte Pilze, die sie hegen und von denen sie sich ernähren. Eine Kolonie mit sieben Millionen Arbeiterinnen kann einen Raum von 600 Kubikmetern füllen und verarbeitet ungefähr so viel Pflanzenmaterial wie eine Kuh. Ein internationales Forscherteam hat nun erstmals gezeigt: Die hoch spezialisierte Lebensweise hat sich im Erbgut der Blattschneiderameisen niedergeschlagen und zum Beispiel dazu geführt, dass bestimmte Gene, die sonst zur Verdauung nötig sind, fehlen.

Ein internationales Team von Wissenschaftlern hat nun erstmalig das vollständige Genom der Blattschneiderameisen-Art *Atta cephalotes* analysiert. Dies berichten die Forscher in *PLoS Genetics*. Aus dem Genom ließe sich nun einiges aus der Evolutionsgeschichte der Ameisen in den vergangenen 30 bis 50 Millionen Jahre ablesen. So lange gebe es die Pilzbewirtschaftung vermutlich schon, so

die Forscher. Durch die reiche Nahrungsversorgung konnten die Blattschneiderameisen es sich leisten, einige Gene, die bei anderen Insekten eine wichtige Rolle im Stoffwechsel spielen, zu verlieren. So produzieren die Ameisen bestimmte Verdauungsenzyme nicht mehr – sie sind überflüssig geworden, da die Verdauung der Pilzprodukte keine Zerlegung von Proteinen erfordert. Die Ameisenlarven haben auch die Fähigkeit verloren, bestimmte Aminosäuren herzustellen. Die Autoren gehen davon aus, dass der Pilz sie damit versorgt und es daher für die Ameisen nicht mehr nötig ist, sie zu produzieren.

Der Schlüssel zu dieser "Genomver schlankung" liegt in der symbiotischen Lebensweise der Blattschneiderameisen. Die Tiere leben in einem Geflecht von gegenseitigen ökologischen Abhängigkeiten. Zahlreiche körperlich extrem unterschiedliche Kasten von Arbeiterinnen optimieren die Zucht der Pilze durch eine präzise Arbeitsteilung. Dazu gehören zum Beispiel riesige Kriegerinnen, die die Kolonie mitsamt dem Pilz verteidigen. Es gibt auch winzige Gärtnerinnen, die mit ihren filigranen Mundwerkzeugen den Pilz behutsam pflegen, oder Sammlerinnen, die auf das Eintragen von Blättern spezialisiert sind.

Der Pilz wird oft von einem anderen Schmarotzerpilz attackiert. Doch die Ameisen sorgen vor: Sie tragen bestimmte Bakterien auf ihrem Körper und füttern sie dort mit einem Drüsensekret. Die Bakterien wiederum helfen, die Pilzgärten von Schmarotzerpilzen frei zu halten.



Die Blattschneiderameise sammelt Blätter, um mit ihnen einen Pilz zu füttern, von dem sie sich ernährt. Nun wurde das Genom der Blattschneiderameisen-Art *Atta cephalotes* erstmals analysiert (Foto: NICOLAS LARENTO – Fotolia.com).

Andere Bakterien nutzen die Pilzgärten als Nahrungsgrundlage und versorgen im Gegenzug Pilze und Ameisen mit Stickstoff. Die Ameisen haben somit nicht nur eine Art Landwirtschaft, sondern hoch spezialisierte Hygienemaßnahmen entwickelt. Gleichzeitig wurden sie aber damit auch abhängig – ohne Pilz gehen die Kolonien zugrunde.

Die genetischen Grundlagen der Kastenaufteilung sind noch rätselhaft. Durch die Untersuchung des Genoms werden wohl nun bald auch hier neue Erkenntnisse folgen, vermuten die Wissenschaftler. Sie gehen davon aus, dass die sogenannte Epigenetik eine große Rolle spielt – dass also durch Umwelteinflüsse bestimmte Teile des Genoms stillgelegt werden. Durch die Analyse der Genome weiterer Ameisenarten wollen Wissenschaftler weitere Rückschlüsse auf die Ursachen des Erfolges dieser Tiergruppe ziehen.

**Originalpublikation:** Suen, G et al. (2011) The Genome Sequence of the Leaf-Cutter Ant *Atta cephalotes* Reveals Insights into Its Obligate Symbiotic Lifestyle. *PLoS Genet* 7(2); e1002007. doi:10.1371/journal.pgen.1002007



# Nun prüfe, wer sich bindet:

## Charakterisierung von Interaktionen mittels kinetischer Messungen



**Wechselwirkungen von Proteinen in lebenden Zellen sind ein weites und wichtiges Forschungsgebiet der molekularen Genetik. Sie zu verstehen ist eine wichtige Grundlage der medizinischen Diagnostik und Krankheitsprävention. Proteine vermögen jedoch nicht nur untereinander, sondern beispielsweise auch mit Nukleinsäuren zu interagieren. Ein Beispiel solcher Protein-DNA-Interaktionen ist z.B. die DNA-Bindung von Restriktionsenzymen, Polymerasen und Transkriptionsfaktoren.**

Sarah Schumacher, Katja Köhler, Marc Dauber, Anette Jacob und Harald Seitz

Ein bekanntes Beispiel für einen krankheitsrelevanten Transkriptionsfaktor ist p53, dessen Gen bei 50-60 % der Krebserkrankungen mutiert ist. p53 ist ein Schlüsselprotein, das bei einer Schädigung der DNA die Apoptose (programmierter Zelltod) der betroffenen Zellen einleitet. Etwa 95% der bekannten p53-Mutationen liegen in der DNA-Bindedomäne des Proteins. Dies führt dazu, dass das mutierte p53 seine DNA-Bindefähigkeit und damit seine Funktion verliert.

Um die Funktionsweise bzw. die DNA-Bindung von Transkriptionsfaktoren zu verstehen, ist es wichtig diese Bindung zu charakterisieren. Abhängig davon, ob die Existenz einer Bindung oder deren Stärke bestimmt werden soll, empfehlen sich unterschiedliche Vorgehensweisen.

In einem NGFN-finanzierten Projekt haben wir zusammen mit der Abteilung „Functional Genome Analysis“ am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg die Bindung des Transkriptionsfaktors ETS-1 an DNA näher untersucht. Die dabei verwendeten Methoden möchten wir im Folgenden kurz vorstellen und ihre Vor- und Nachteile erläutern.

### ETS-1 – ein besonderes Protein

ETS-1 ist ein etwa 45 kDa großes Protein, welches zur Transkriptionsfaktorfamilie ETS (für engl. „E-twenty six“) gehört. Proteine dieser Familie spielen u.a. eine wichtige Rolle bei der Apoptose, der Angiogenese (Blutgefäßbildung) und im Alterungsprozess. ETS-1 wird in verschiedenen Geweben wie der Niere, der Leber und dem Gehirn gebildet und kommt sowohl im Zytoplasma als auch im Zellkern vor. Es binden immer zwei ETS-1 Proteine an die Erkennungssequenz. Ausgehend von der Aminosäuresequenz von ETS-1 wurden sich überlappende Teilproteine (Peptide) hergestellt, auf Microarrays immobilisiert und auf ihre Fähigkeit getestet, spezifisch eine doppelsträngige DNA zu binden (Dauber *et al.*, eingereicht).

### Methode 1: Peptidmicroarrays

Microarrays erlauben eine parallele Analyse vieler Proben in einem einzigen Experiment. Für die Versuche werden die immobilisier-

ten Peptide mit fluoreszenzmarkierter DNA versetzt. Die Bindung der DNA kann detektiert werden, wobei die Signalintensität Rückschlüsse auf die Stabilität der Interaktion erlaubt. Eine Bestimmung von Kinetiken mit dieser Methode ist schwierig (Abb. 1).

### Methode 2: EMSA

Eine andere Möglichkeit zur Charakterisierung von Protein-DNA-Interaktionen ist der „Electrophoretic Mobility Shift Assay“ (EMSA). Die DNA wird mit steigenden Mengen an Protein gemischt und danach in einem Gel aufgetrennt. Der gebildete Protein/Peptid-DNA Komplex wandert langsamer im Gel und kann daher von der freien (nicht gebundenen) DNA abgetrennt und detektiert werden. Die Methode ermöglicht sowohl den Nachweis einer Komplexbildung, als auch eine Aussage über das Protein zu DNA Verhältnis. Nach dem Auftrennen von freier DNA und spezifischem Komplex und der Bestimmung der Bandenintensität kann der  $K_D$ -Wert bestimmt werden. Abbildung 2 zeigt ein EMSA Experiment zur Bestimmung vom  $K_D$ -Wert für ETS-1 und die damit verbundenen Schwierigkeiten zur Ermittlung exakter kinetischer Daten.

Die Peptidmicroarrays erlauben eine erste Klassifizierung der Peptide in Nichtbinder sowie in Schwach- und Hauptbinder. Über die EMSA-Versuche können diese Ergebnisse unter verschiedenen Bedingungen (z.B. erhöhte Salzkonzentration) verifiziert bzw. detaillierter betrachtet werden. Vor allem dienen die EMSA-Versuche dazu zu klären, inwiefern die Interaktionen spezifisch, ladungs- oder sequenzabhängig sind.

Es zeigte sich, dass viele Peptide unter Standardbedingungen aufgrund ihrer Ladung nicht in das Gel einwandern. Durch Zugabe einer synthetischen Nukleinsäure, die um die ETS-1-Bindung zu konkurrieren vermag, konnte bei einigen Peptiden eine DNA-Bindung unterdrückt werden. Beide Effekte deuten auf ein unspezifisches Binden von den Peptiden an die DNA hin. Eine erhöhte Salzkonzentration verhindert das Binden von ETS-1 an seine Erkennungssequenz. Deswegen wurde die Bindung der Peptide ebenfalls unter diesen Bedingungen getestet. Die Ergebnisse zeigen, dass nur wenige ETS-1-Peptide in der Lage waren, spezifisch an DNA zu binden (Abb. 3). Bei einem Großteil der Peptide gab es kei-

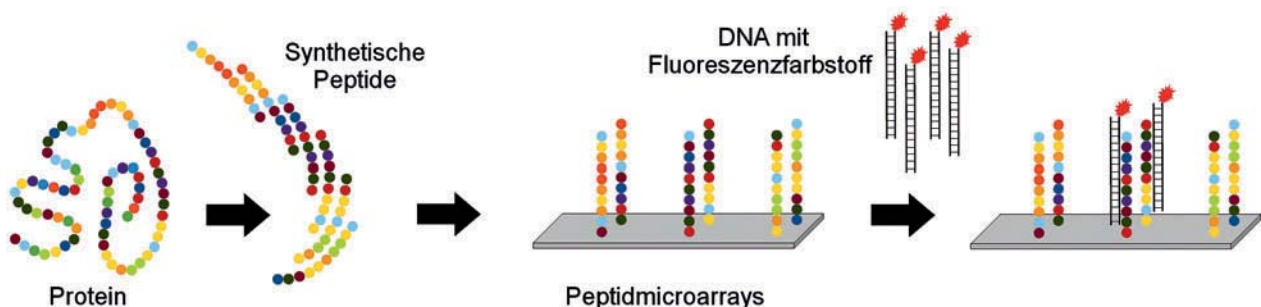


Abb. 1: Die Sequenz von ETS-1 wird mit Peptiden nachgebildet und auf einer modifizierten Glasoberfläche immobilisiert. Nach dem Versetzen mit fluoreszenzmarkierter DNA kann die gebundene DNA nachgewiesen werden.

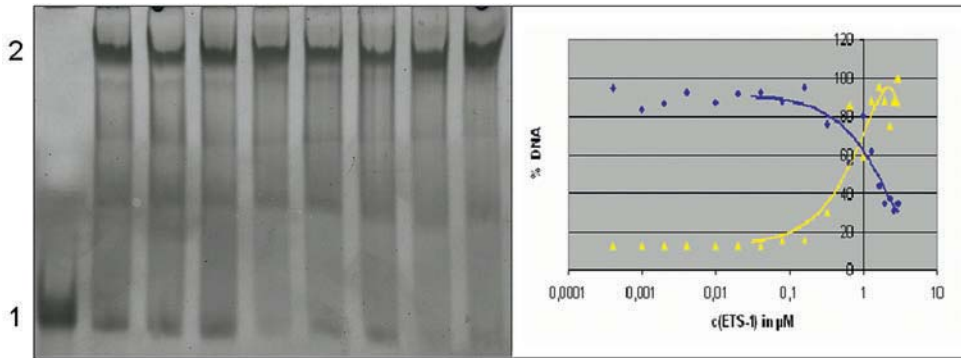


Abb. 2: links: Beispiel von einem EMSA mit steigenden Mengen an ETS-1. Markiert sind die freie DNA (1) und der Protein-DNA Komplex (2), rechts: halb-logarithmische Auftragung der Bandenintensitäten. Die blaue Kurve gibt die Menge an freier DNA und die gelbe Kurve die Menge an gebildetem Komplex an. Der Schnittpunkt beider Kurven gibt den  $K_D$ -Wert an.

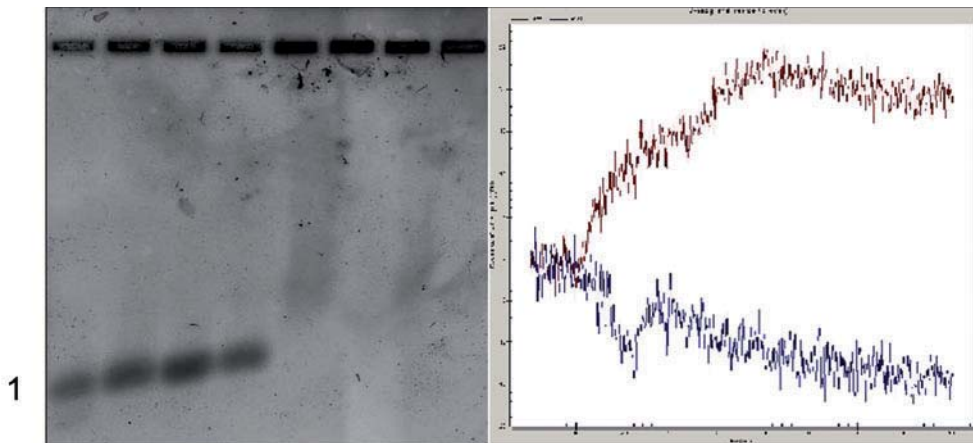


Abb. 3: EMSA und SPR Messung mit dem Peptid E56: links: spezifische Bindung des Peptids E56 an der DNA. Markiert ist die freie DNA (1). Der gebildete Komplex ließ sich nicht anfärben, rechts: Sensorgramm der DNA Bindung vom Peptid E56 an die DNA (rot) und Negativkontrolle (blau).

ne Unterschiede unter den diversen Bedingungen, was auf eine starke ladungsabhängige und damit unspezifische Bindung der Peptide hindeutet.

EMSA-Experimente erfordern einen hohen experimentellen Aufwand, besitzen einen relativ großen Fehler und ermöglichen nur einen geringen Durchsatz an Proben. Eine sensitivere Methode mit einem größeren Durchsatz und gleichzeitig geringerem Probenvolumen sind SPR basierte Methoden.

### Methode 3: SPR-Effekt

Um eine Aussage über die Stärke einer Bindung bzw. über die Affinitäten von Interaktionen zwischen Proteinen und DNA treffen zu können, wurde mit einem Biacore Flexchip gearbeitet, der den SPR-Effekt („Surface Plasmon Resonance“) nutzt. Bei der SPR-Methode (Abb. 4) werden Massendifferenzen gemessen. Das Gerät ermöglicht eine markierungsfreie parallele Analyse von Kinetiken von bis zu 400 Interaktionen in Echtzeit. Die ermittelten Daten, wie z.B. die  $K_D$ -Werte, erlauben eine Klassifizierung der Interaktionen anhand der kinetischen Parameter. Die Peptide werden hierzu auf Goldchips aufgebracht. Vorteile dieser Methode gegenüber anderen sind ein hoher Durchsatz an Proben pro

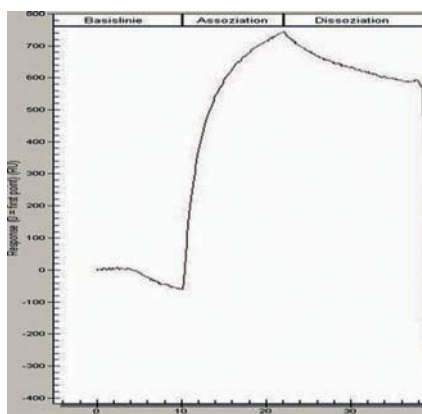


Abb. 4: Sensorgramm einer Interaktion mit Assoziations- und Dissoziationsphase.

Versuch und dass die Proben nicht markiert werden müssen. Aus den Messwerten (Abb. 4) lassen sich die Assoziations- und Dissoziationskonstante sowie der  $K_D$ -Wert berechnen.

Für die Peptide, die spezifisch an DNA binden, konnten die kinetischen Parameter sowie die  $K_D$ -Werte bestimmt werden. Der Vergleich mit dem  $K_D$ -Wert für das ETS-1 zeigte, dass nur die Peptide aus der DNA Bindungsdomäne einen ähnlichen  $K_D$ -Wert aufweisen wie ETS-1.

Eine Korrelation der Ergebnisse der verschiedenen Methoden ergibt, dass nur einige wenige Peptide eine Interaktion mit der DNA zeigen und damit als echte Binder gelten können. Die Daten legen den Schluss nahe, dass viele Peptide ladungsabhängig an die DNA binden. Die Vielzahl an Daten erlaubt einen soliden Vergleich der DNA Bindung der Peptide mit dem Gesamtprotein ETS-1.

### Ausblick

Viele *in vivo* und *in vitro* Experimente erlauben die Bestimmung von Interaktionen. Die Charakterisierung beschränkt sich dabei häufig auf deren Bestätigung und lässt kinetische Aspekte unberücksichtigt. Kinetische Werte lassen eine Aussage über Affinität, Spezifität und Geschwindigkeit einer Interaktion zu. Diese Aussagen zusammen mit den biologischen Fragestellungen ermöglichen ein besseres Verständnis in der Grundlagenforschung, aber auch bei klinischen Fragestellungen und der Modellierung komplexer biologischer Systeme. Das Verständnis über die Kinetik auf molekularer Ebene kann in Zukunft die Basis für neue Therapieansätze bzw. diagnostische Mittel darstellen.

### Kontakt

Sarah Schumacher und Harald Seitz  
 Max-Planck-Institute for Molecular Genetics, Berlin und  
 Fraunhofer Institut für Biomedizinische Technik IBMT,  
 Potsdam-Golm  
 Email: schumacher@molgen.mpg.de

## sequenziert

# Pflanzenschädling genetisch entschlüsselt

Einblick ins Erbgut hilft Falschen Mehltau zu bekämpfen

Ein internationales Forscherteam berichtet in *Science* von der Entschlüsselung des Erbgutes eines Erregers von „Falschem Mehltau“. Die Forscher fanden heraus, dass der Schädling Gene reduziert hat, um die Abwehrmechanismen der von ihm befallenen Pflanze zu unterlaufen. Der genetische Bauplan zeigt, wie abhängig der parasitär lebende Erreger vom Wirt ist, denn lebenswichtige Stoffwechselprozesse kann er nicht mehr selbst übernehmen. Die Ergebnisse liefern Ansätze für eine gezieltere Bekämpfung des Pathogens.

In der Landwirtschaft und im Gartenbau ist er gefürchtet – „Falscher Mehltau“ ist eine weltweit auftretende Pflanzenkrankheit, die zum Verlust der Ernte führt. Im Gegensatz zum „Echten Mehltau“ handelt es sich dabei nicht um Pilze. Der Krankheitserreger ist eher mit Braun- und Kieselalgen verwandt. Insgesamt gibt es etwa 800 verschiedene Arten, die „Falschen Mehltau“ hervorrufen. Und die sind wählerisch: fast alle haben sich auf bestimmte Pflanzen spezialisiert. Dazu zählen u.a. die Nutzpflanzen Wein, Spinat, Salat, Mais, Raps, Sonnenblumen und Tabak. Trotz der Schäden, die die Krankheit anrichtet, war bisher nur wenig über das Zusammenspiel zwischen den Erregern und den von ihnen befallenen Pflanzen bekannt. Im Rahmen einer internationalen Forschungskooperation ist es nun gelungen, das Erbgut des Schädlings am Beispiel von *Hyaloperonospora arabidopsidis* zu sequenzieren. Dabei wurde deutlich, wie sich der Schädling an die befallene Pflanze genetisch angepasst hat.

## Erbgut trickst Schutzmechanismus der Pflanze aus

Um die Pflanze zu besiedeln, muss der Erreger zunächst deren Abwehr überlisten. Diese basiert unter anderem darauf, dass die Pflanze auf typische Zellwandbestandteile, Enzyme und Eiweiße von Pflanzenschädlingen reagiert und in Fol-

ge einen Abwehrmechanismus in Gang setzt. Der untersuchte Erreger entgeht diesem Radar. Der Blick ins Erbgut zeigt nun wie: zahlreiche Enzyme und Eiweiße, die Pflanzen signalisieren würden, dass Gegenwehr angebracht ist, sind stark reduziert. „Falscher Mehltau“ ist daher für das Immunsystem der Pflanze nur schwer erkennbar.

## Überlebensstrategie: Tarnung

Der Schädling täuscht die von ihm befallene Pflanze noch in anderer Hinsicht. Pflanzen zerstören bei Befall durch Krankheitserreger eigene Zellen, um die Ausbreitung des Erregers zu stoppen. Hervorgerufen wird diese Reaktion wiederum durch die Detektion des Schädlings und wenn dieser zellschädigende Proteine ausscheidet. Um speziell diese Reaktion zu verhindern und sich ungehindert ausbreiten zu können, hat der „Falsche Mehltau“ daher die Gene, die diese Eiweiße kodieren, reduziert. Zusätzlich sorgen so genannte RxLR-Effektoren dafür, dass der Erreger die Abwehrmechanismen der Pflanze unterdrücken kann. Weil er sich aber an die Pflanzenart angepasst hat, die er befallen kann, sind sie in deutlich geringerer Anzahl vorhanden als bei anderen Pflanzenschädlingen. Das Überleben des Wirtes ist für den Schädling wichtig, da er sich nur von lebenden Zellen der von ihm befallenen Pflanze ernähren kann.

## Defekte Stoffwechselwege machen abhängig vom Wirt

Die Ergebnisse der Studie zeigen zudem auf, dass eigentlich lebenswichtige Stoffwechselwege des Schädlings defekt sind. Die dafür notwendigen Gene hat er wahrscheinlich im Lauf der Evolution verloren. Der Parasit kann deshalb selbst weder Schwefel noch Stickstoff reduzieren und muss diese Leistungen vom Wirt beziehen. Der Parasit unterwirft daher zwar den Wirt, ist aber komplett von ihm



Forscher haben das Erbgut des Pflanzenschädlings *Hyaloperonospora arabidopsidis* entschlüsselt. Der Erreger ruft den Falschen Mehltau hervor. Der Befall einer nah verwandten Art ist hier am Blatt einer Pflanze zu sehen (Foto: BiK-F).

abhängig, denn er hat sich genetisch so an das Leben mit ihm angepasst, dass ein Leben ohne ihn nicht mehr möglich ist.

## Neue Ansätze zur gezielten Bekämpfung

Bisherige Methoden zur Bekämpfung „Falschen Mehltaus“ sind weder ökologisch sinnvoll noch auf Dauer erfolgreich. Neue Handlungsansätze sind daher gefragt. Insbesondere deshalb, da der Schädling vom Klimawandel profitiert, denn die Abwehrmechanismen der befallenen Pflanze sind zum Teil temperaturabhängig. Auf Basis der aktuellen Erkenntnisse zu genetisch angelegten Besiedlungs- und Wirkungsmechanismen des Schädlings können nun dessen Schwachstellen gezielter ausgelotet und ausgenutzt werden. Die Ergebnisse werden dazu beitragen, gezieltere und nachhaltigere Bekämpfungsstrategien gegen solche Pflanzenschädlinge zu entwickeln, hoffen die Wissenschaftler.

**Originalpublikation:** Baxter, L et al. (2011) Signatures of adaption to obligate biotrophy in the *Hyaloperonospora arabidopsidis* Genome. *Science*, vol. 330, no. 6010, pp. 1549-1551. doi:10.1126/science.1195203

# Differentielle RNA-Sequenzierung: Analyse des Primärtranskriptoms von *Helicobacter pylori*



Genomsequenzierungen haben viel zum Verständnis der kodierten Proteine und genetischen Diversität des Magenbakteriums *Helicobacter pylori* beigetragen. Bislang war jedoch wenig über die Organisation des Transkriptoms sowie nicht-kodierende RNAs in diesem wichtigen Humanpathogen bekannt. Die Entwicklung der schnellen und kosteneffizienten Sequenzierung mittels „Next-Generation Sequencing“ (NGS) hat zu einer Revolution im Bereich der Transkriptomanalysen geführt. Mittels eines von uns neu entwickelten differentiellen RNA-Sequenzierungsansatzes (dRNA-seq) haben wir das Primärtranskriptom von *H. pylori* analysiert und genomweit Transkriptionsstartstellen (TSS) und Operonstrukturen kartiert. Plötzlich zeigt sich eine bemerkenswert komplexe Transkription des vergleichsweise kleinen *Helicobacter*-Genoms, massive Antisense-Transkription sowie eine unerwartete Anzahl von kleinen regulatorischen RNAs. Dieser neue Ansatz wird die funktionelle Zuordnung von Primärtranskriptomen in vielen Organismen ermöglichen.

Cynthia M. Sharma & Jörg Vogel

Etwa 50% der Weltbevölkerung ist mit *Helicobacter pylori* infiziert, einem Gram-negativen Epsilonproteobakterium, das im sauren Magenmilieu überlebt und dort Gastritis (Magenschleimhautentzündung), Ulcera (Geschwüre) oder gar Magenkrebs verursacht. Sein vergleichsweise kleines Genom (1,67 Megabasen) kodiert für ca. 1600 Proteine, aber überraschend wenige Regulatoren. Neben den auf der DNA-Ebene aktiven Transkriptionsfaktoren wurde in den letzten Jahren in Bakterien eine rasch wachsende Zahl von kleinen RNAs identifiziert, auch sRNAs (*s* = „small“) genannt. sRNAs wirken meist als post-transkriptionale Regulatoren in der bakteriellen Stressantwort oder Virulenz. Sie zu kennen ermöglicht daher ein deutlich besseres Verständnis der regulatorischen Abläufe in Bakterien, wodurch wiederum neue potentielle Angriffspunkte aufgedeckt werden können. Bislang wurde angenommen, dass *H. pylori* keine solchen Regulatoren besitzt, da keine der aus Enterobakterien bekannten sRNAs in *H. pylori* konserviert sind und zudem Hfq, ein weit verbreitetes RNA-Bindeprotein, fehlt.

Globale Transkriptomanalysen mittels Microarrays oder zunehmend auch Hochdurchsatzsequenzierung haben einen enormen Beitrag zur Genexpressionsanalyse und Identifizierung neuer Transkripte in diversen Bakterien, inklusive Pathogenen, geleistet (Croucher & Thomson, 2010). Beim sogenannten RNA-seq wird RNA zunächst in cDNA umgeschrieben und dann Millionen von cDNAs über „Next-Generation Sequencing“-Technologien analysiert. Keine dieser Methoden ermöglichte jedoch bisher eine funktionelle Zuordnung (Annotation) der Transkriptionsstartstellen (TSS), da nicht zwischen Primärtranskripten und prozessierten RNAs unterschieden wurde.

## Differentielle RNA-Sequenzierung

Bakterielle RNA setzt sich aus Primärtranskripten (die meisten mRNAs und sRNAs) mit einem 5'-Triphosphat (5'PPP) und prozessierten RNAs (wie etwa die häufig vorkommenden rRNAs und tRNAs) mit einem 5'-Monophosphat (5'P) oder einer 5'-Hydroxylgruppe (5'OH) zusammen (Abb. 1). Für eine globale TSS-Analyse haben wir einen neuen dRNA-seq Ansatz entwickelt, welcher durch eine differentielle Sequenzierung von cDNA-Bibliotheken („Libraries“) primäre und prozessierte 5'-Enden unterscheidet. Hierzu werden aus einer RNA-Probe jeweils zwei cDNA-Libraries hergestellt: eine aus unbehandelter bakterieller RNA (TEX-), die zweite aus RNA, in der Primärtranskripte angereichert wurden (TEX+). Die Anreicherung erfolgt durch Terminator-Exonuklease (TEX), ein Enzym, das spezifisch prozessierte RNAs mit einem 5'P abbaut; dagegen sind Primärtranskripte durch ihr 5'PPP geschützt. Um das Primärtranskriptom von *H. pylori* (Stamm 26695) möglichst umfassend zu analysieren, haben wir dRNA-seq unter verschiedenen Wachstumsbedingungen durchgeführt, z.B. während des logarithmischen Wachstums (ML-/+), Säurestress (AS-/+) oder Inkubation mit menschlichen Wirtszellen von *H. pylori*. Insgesamt wurden ca. 3 Millionen cDNAs mittels 454 Pyrosequenzierungstechnologie sequenziert und im *H. pylori* Genom kartiert.

Am Beispiel der *cag* Pathogenizitätsinsel bestätigt sich, dass mittels dRNA-seq die Säureinduktion verschiedener *cag* Gene zu höherer cDNA-Abdeckung in der AS- Library im Vergleich zur ML- Library führt (Abb. 2). Neben der Analyse von Genexpressionsänderungen eignet sich dRNA-seq aber insbesondere zur TSS-Annotation: in den TEX-behandelten Libraries wird eine spezifische Umverteilung der cDNA-Sequenzen zum 5'-Ende hin beobachtet (Abb. 3). Diese charakteristische Anreicherung von cDNAs am Nuklease-geschützten 5'Ende zeigt die exakte Position der TSS an, wie das Beispiel der *cagA* mRNA veranschaulicht. Eine solche

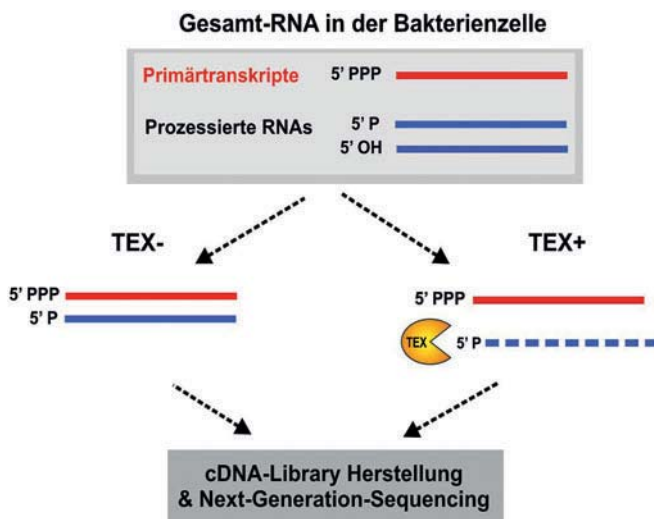


Abb. 1: Anreicherung von Primärtranskripten mittels Terminator-Exonuklease (nach Sharma et al., 2010). Gesamt-RNA in Bakterien besteht aus Primärtranskripten mit einem 5'-PPP und prozessierten RNAs mit einem 5'P oder 5'OH. RNAs mit einem 5'OH sind in der cDNA-Bibliothek nicht vertreten. Beim dRNA-seq bleibt eine Hälfte der RNA unbehandelt (TEX-), während die zweite mit Terminator-Exonuklease behandelt wird (TEX+), welche spezifisch prozessierte RNAs mit einem 5'P abbaut und somit zu einer relativen Anreicherung von 5'PPP RNAs führt.

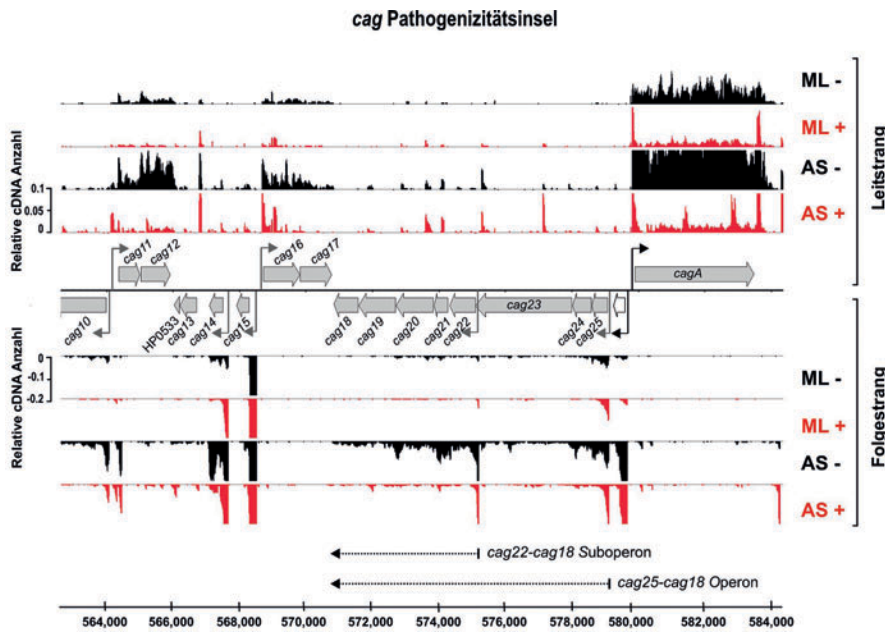


Abb. 2: dRNA-seq Analyse der cag Pathogenitätsinsel von *H. pylori* (nach Sharma et al., 2010). Eine Pathogenitätsinsel umfasst Virulenzgene und fehlt daher in nicht-pathogenen Stämmen eines Erregers. cDNAs aus logarithmischem Wachstum (ML-/+) und Säurestress (AS-/+) wurden auf die Annotationen (Graue Blockpfeile) kartiert. Die schwarzen und grauen Pfeile geben publizierte und neue TSS an. Relative cDNA Anzahlen sind definiert als "Promille kartierte cDNAs an der entsprechenden Genomposition".

Anreicherung von TSS-spezifischen cDNAs wird auch am primären Ende der Phe-tRNA detektiert. Hingegen findet sich kein Unterschied zwischen den beiden cDNA-Libraries am reifen tRNA-Ende, welches nach Prozessierung durch RNase P ein 5'P trägt.

**Genomweite TSS- und Operon-Annotation**

Zuvor war nur wenig über die Transkriptomstruktur und nur etwa 55 mRNA-Promotoren in *H. pylori* bekannt. Über die beschriebene charakteristische cDNA-Verteilungen an primären TSS und Prozessierungsstellen konnten wir etwa 1900 TSS im Genom von *H. pylori* annotieren, was für eine hochkomplexe Transkriptionsorganisation in diesem kleinen Genom spricht. Mit Hilfe der genomweiten TSS-Karte konnten wir zudem ein Promotermotiv für den generellen Sigmafaktor von *H. pylori* definieren. Der Sigmafaktor ist ein Protein, das für den Beginn der bakteriellen Transkription notwendig ist.

Die automatische Annotation von Genomen ist häufig fehlerhaft. Anhand unserer TSS-Karte konnten die 5'-Enden von ca. 20 Genen korrigiert werden. Außerdem wurden mehrere neue Transkripte identifiziert, welche für kleine Proteine (kleiner als 50 Aminosäuren) kodieren und in der automatischen Genomannotation übersehen wurden. Für eine Operonstruktur von *H. pylori* haben wir die TSS-Karte mit konventionellem RNA-seq kombiniert; 87,5% aller *H. pylori* Gene konnten so 337 Operons zugeordnet werden. Selbst innerhalb von Operons fanden wir TSS, wodurch eine Entkopplung von einzelnen Genen in Form von Suboperons oder monocistronischen mRNAs ermöglicht und somit die Komplexität des Transkriptoms unter verschiedenen Bedingungen erhöht wird. Insgesamt kann eine auf dRNA-seq basierenden Transkriptomanalyse somit die Annotation neu sequenzierter bakterieller Genome entscheidend erleichtern und verbessern.

**Das Potential neuer nicht-kodierender RNAs**

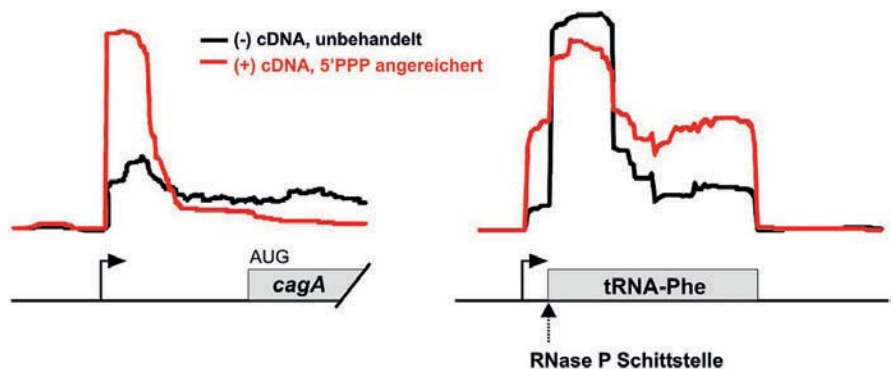
Mittels dRNA-seq haben wir mehrere Hundert Kandidaten für neue RNAs in *H. pylori* entdeckt, wovon bereits etwa 60 sRNAs mittels unabhängiger Northern-Blot-Analysen validiert werden konnten. Besonders auffällig ist eine massive antisense Transkription: mindestens eine antisense TSS findet sich bei etwa 46% aller proteinkodierenden Gene. Solche Antisense-Transkripte könnten zum Abbau oder der Prozessierung von mRNAs führen und damit die Genexpression in *H. pylori* steuern.

Neben den cis-kodierten antisense RNAs wurde auch eine unerwartete Anzahl potenzieller trans-kodierter sRNAs entdeckt. Für eine dieser sRNAs konnten wir bereits zeigen, dass sie die Expression eines Chemotaxisrezeptors reguliert. Die jetzt anstehende funktionale Charakterisierung der sRNAs von *H. pylori* wird zu einem besseren Verständnis der Rolle solcher Moleküle in der bakteriellen Virulenz beitragen, auch im Hinblick auf verwandte Pathogene wie dem zunehmend problematischeren Durchfallerregere *Campylobacter*. Die Analyse von sRNAs in Bakterien ohne das konservierte RNA-Bindeprotein Hfq dürfte uns außerdem über neuartige Mechanismen oder andere RNA-Bindeproteine Auskunft geben.

**Zukunftsperspektive**

Innerhalb sehr kurzer Zeit sind mit unserer neuartigen dRNA-seq Methode bereits andere verschiedene Prokaryonten wie etwa das Archaeon *Methanosarcina mazei* (Jäger et al., 2010) oder der obligat intrazelluläre Erreger *Chlamydia trachomatis* (Albrecht et al., 2010) analysiert worden. Das Prinzip kann auch auf Eukaryonten übertragen werden, da hier die CAP-Struktur der mRNAs vor einem Abbau schützt. Durch die ständige Weiterentwicklung der

Abb. 3: Beispiele für primäre Startstellen und Prozessierungsstellen (nach Sharma et al., 2010). dRNA-seq spezifische Anreicherungen können an den primären 5'-Enden der cagA-mRNA (links) oder der tRNA-Phe-Vorläufer-RNA (rechts) beobachtet werden. Die Exonuklease-Behandlung (rot; (+) Library) einer „Säurestress“-Bibliothek führt zu einer Umverteilung der cDNAs zum Nuklease-geschützten 5'-Ende. Bei der tRNA-Phe-Vorläufer-RNA ist dagegen das reife 5'-Ende in der unbehandelten Library (schwarz; (-) Library) stärker vertreten. Ein klarer Beleg für eine Prozessierung durch die RNase P.



Sequenziermethoden und steigende Sequenzierkapazitäten wird in Zukunft auch eine parallele Transkriptomanalyse von Wirt und Pathogen möglich sein. Im Vergleich zu den bisher verwendeten Microarray-Methoden entfällt dann die Trennung von Wirts- und Bakterienzellen, da die dRNA-seq Methode keine Probleme mit einer Kreuzhybridisierung von RNA hat. Enorme Fortschritte in der Transkriptomanalyse während der Infektion werden außerdem Methoden wie direkte RNA-Sequenzierung und die Sequenzierung einzelner Zellen bringen.

### Danksagung

Die hier vorgestellte Studie wurde vom BMBF im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN-Plus-Verbund „RNomics in Infektionen“; Verbundkoordinator Prof. Dr. Jürgen Brosius) und DFG-Schwerpunktprogramm SPP1258 gefördert.

### Originalarbeit

Sharma CM et al. (2010) *The primary transcriptome of the major human pathogen Helicobacter pylori*. *Nature*, 464(7286):250-5; doi:10.1038/nature08756

### Referenzen

Croucher NJ, Thomson NR. (2010) *Studying bacterial transcriptomes using RNA-seq*. *Curr Opin Microbiol.* (5):619-24; doi:10.1016/j.mib.2010.09.009  
 ● Jäger D et al. (2009) *Deep sequencing analysis of the Methanosarcina mazei G61 transcriptome in response to nitrogen availability*. *PNAS* 106(51):21878-82; doi: 10.1073/pnas.0909051106. ● Albrecht M et al. (2010) *Deep sequencing-based discovery of the Chlamydia trachomatis transcriptome*. *Nucleic Acids Res.* 38(3):868-77; doi: 10.1093/nar/gkp1032.

### Kontakt

Dr. Cynthia M. Sharma  
 Zentrum für Infektionsforschung (ZINF)  
 Universität Würzburg  
 E-Mail: cynthia.sharma@uni-wuerzburg.de  
 www.zinf.uni-wuerzburg.de/startseite/

Prof. Dr. Jörg Vogel  
 Institut für Molekulare Infektionsbiologie  
 Universität Würzburg  
 E-Mail: joerg.vogel@uni-wuerzburg.de  
 www.infektionsforschung.uni-wuerzburg.de

## sequenziert

# Einblicke in die Evolution der Primaten

## Orang-Utan-Genom entziffert

Ein internationales Konsortium hat die kompletten Genome von elf Orang-Utans sequenziert, wie die Wissenschaftler in *Nature* publizierten. Sie fanden Hinweise darauf, dass sich in der Evolution von Primaten besonders Gene verändert haben, die am Sehen beteiligt sind, aber auch solche, die den Fettstoffwechsel beeinflussen. Letzterer spielt bei Menschen bei Krankheiten des Nervensystems eine wichtige Rolle. Vergleicht man die neue Genomsequenz des Orang-Utans mit dem menschlichen Genom und mit dem anderer Säugetiere, so eröffnen sich einzigartige Einblicke in die Evolution von Primaten. Die Forscher untersuchten etwa 14.000 menschliche Gene, die auch bei Orang-Utans, Schimpansen, Makaken und bei Hunden vorkommen. Sie fanden heraus, dass Gene, die mit dem Sehsinn und mit dem Stoffwechsel von bestimmten Fetten, so genannten Glycolipiden, in Verbindung stehen, besonders stark der evolutionären Selektion ausgesetzt waren. Störungen des Glycolipid-Stoffwechsels werden heute beim Menschen mit einer Reihe von Erkrankungen des Nervensystems in Verbindung gebracht. Veränderungen im Fettstoffwechsel könnten bei Primaten durchaus einen großen Einfluss auf die Evolution des Nervensystems gehabt haben, genauso wie auf die Anpassung an sich ändernde Nah-

rungsquellen oder auf Veränderungen im Lebenszyklus, so die Autoren.

Die Analysen des internationalen Teams zeigten, dass das Genom von Orang-Utans erstaunlich stabil ist. Im Laufe der Evolution scheint es viel weniger Fälle von so genannten Genome Rearrangements und Genduplikationen gegeben zu haben als bei Schimpansen oder beim Menschen. Damit stehen Orang-Utans einem vermuteten gemeinsamen Vorfahren von Menschenaffen und Menschen genetisch am nächsten. Neben der klassischen Genomsequenzierung verwendete das internationale Forschungsteam für seine Analysen neuartige, so genannte Next-Generation-Sequencing-Techniken, die besonders effizient und kostengünstig sind. Für die Studie wurden die Genome von zehn zusätzlichen Tieren re-sequenziert, fünf von Sumatra und fünf von Borneo. Auf jeder der beiden Inseln lebt eine eigene Orang-Art. Die Untersuchungen legen nahe, dass sich die beiden Arten viel später getrennt haben als bisher vermutet, nämlich erst vor 400.000 Jahren. Überraschenderweise unterscheiden sich die Tiere auf Sumatra untereinander genetisch stärker als die auf Borneo, obwohl heute auf Sumatra eine viel kleinere Population lebt. Mit noch lebenden 7.500 Tieren gilt der Bestand des Sumatra-Orang-Utans heute



Die Genomsequenz des Orang-Utan erlaubt Einblick in die Evolution der Primaten (Foto: X - Fotolia.com).

als akut bedroht. Die größere Diversität bei Sumatra-Orang-Utans im Vergleich zur Orang-Utan-Art auf Borneo könnte sich als sehr wichtig für Maßnahmen zur Arterhaltung erweisen, vermuten die Forscher. Es müsse alles getan werden, um die genetische Vielfalt beider Arten zu erhalten.

**Originalpublikation:** Locke, DP et al. (2011) *Comparative and demographic analysis of orang-utan genomes*. *Nature*: 469, 529–533, 27 January 2011. doi:10.1038/nature09687

## sequenziert

# Brandpilze und Maispflanzen rüsten auf

## Wissenschaftler entschlüsseln Genom von Mais-Schädling

**Pilze sind bedeutende Pflanzenschädlinge, die weltweit für immense Ertragsverluste an Kulturpflanzen wie Mais und anderen Getreidesorten verantwortlich sind. Wissenschaftler haben jetzt das Erbgut von *Sporisorium reilianum* analysiert, eines wichtigen Mais-Schädlings. Durch einen Vergleich mit dem Genom einer verwandten Pilzart haben sie neue Gene identifiziert, die für den Befall von Mais wichtig sind.**

Die Brandpilze *Ustilago maydis* und *Sporisorium reilianum* sind Parasiten von Maispflanzen. *U. maydis* verursacht die so genannte Mais-Beulenbrandkrankheit. Dabei bilden sich große tumorartige Strukturen an Blättern, Kolben und männlicher Blüte, in denen sich der Pilz vermehrt und Sporen produziert. Auch *Sporisorium reilianum* befällt Maispflanzen, bewirkt aber eine Infektion der gesamten Pflanze, bei der sich die Symptome nur in den männlichen und weiblichen Blüten zeigen. Diese Krankheit wird deshalb auch als Maiskopfbrand bezeichnet. Wie diese Schädlinge Pflanzen befallen können, ist bislang kaum bekannt. Vor vier Jahren war es den Forschern bereits gelungen, die Genomsequenz von *U. maydis* zu entschlüsseln. Damals hatten sie gezeigt, dass die Gene einer großen Zahl gänzlich neuartiger, vom Pilz ausgeschütteter Proteine auf den Chromosomen in Gruppen angeordnet sind, so genannten Genclustern. Diese Proteine steuern die Kolonisierung der Wirtspflanze.

### Ähnlich und doch verschieden

Zunächst konnten die Forscher die Proteine nur in *U. maydis* nachweisen. Sie konnten sich jedoch nicht vorstellen, dass diese für den Befall so wichtigen Proteine nur im Genom eines einzigen Brandpilzes vorkommen. Deshalb ermittelten sie nun auch die Genomsequenz von *S. reilianum*. Tatsächlich kommen mehr als 90 Prozent der ausgeschütteten Proteine aus *U. maydis* auch in *S. reilianum* vor. Allerdings unterscheiden sich viele dieser Proteine stark zwischen den beiden Arten und sind daher auf Gen-Ebene nur schwer nachzuweisen. Überraschenderweise seien jedoch nahezu alle Gene der beiden Organismen in der gleichen Reihenfolge angeordnet, berichten die Wissenschaftler. Daher konnten sie die zwei Genome wie Blaupausen übereinanderlegen und auf diese Weise die Unterschiede sichtbar machen. Dabei entdeckten sie 43 so genannte Divergenzregionen, in denen die Gene der Pilze besonders unterschiedlich waren. Darunter befanden sich alle bereits vor vier Jahren identifizierten Gencluster, deren Gene eine wichtige Rolle bei der Infektion der Wirtspflanzen spielen. Darüber hinaus beeinflussen vier von sechs zufällig ausgewählten Divergenzbereichen die Infektionsstärke von *U. maydis*. Allerdings enthalten die Divergenzregionen nicht immer Gene für ausgeschüttete Proteine. In einer Region kamen ausschließlich Gene für Proteine vor, die vom Pilz nicht nach außen abgegeben werden. Dies deutet darauf hin, dass noch weitere, bislang unentdeckte Moleküle das Verhältnis zwischen Pilz

und Pflanze steuern, vermuten die Autoren der Studie.

### Evolutionärer Wettlauf zwischen Mais und Pilz

Es unterscheiden sich also gerade die Gene zwischen den beiden Pilzen, die für den Befall der Maispflanzen wichtig sind. Vermutlich hatte die unterschiedliche Lebensweise von *U. maydis* und *S. reilianum* zur Folge, dass die Pilze im Laufe der Evolution jeweils artspezifische Genvarianten gebildet haben, z. B. um die pflanzliche Immunantwort zu unterdrücken. Die Maispflanzen wiederum haben die Zielmoleküle der Pilzproteine verändert. Für jedes von den Pilzen ausgeschüttete Protein bilden Maispflanzen offenbar mindestens ein Protein zur Abwehr. Es sind die Spuren eines sehr langen Kampfes zwischen verteidigender Pflanze und angreifenden Parasiten. Die Vielfalt an Angriffs- und Verteidigungswaffen sind das Ergebnis eines Rüstungswettlaufs zwischen Pflanze und Pilz. Jede Veränderung auf der einen Seite, wurde durch eine Anpassung der anderen Seite gekontert, erläutern die Forscher. Sie hoffen, dass sich auf der Basis der über ihre Verschiedenheit entdeckten Moleküle langfristig neue Strategien zur Bekämpfung dieser wichtigen Pilzgruppe entwickeln lassen.

**Originalpublikation:** Schirawski, J. et al. (2010) Pathogenicity determinants in smut fungi revealed by genome comparison. *Science* Vol. 330 no. 6010 pp. 1546-1548. doi: 10.1126/science.1195330



Ähnlich, aber doch verschieden: die Symptome von zwei eng verwandten Brandpilzen an Zwerg-Maiskolben. Links: gesunder Maiskolben, Mitte: mit *Ustilago maydis* infizierter Maiskolben, rechts: mit *Sporisorium reilianum* infizierter Maiskolben (Foto: Jan Schirawski).

# Nie mehr zu scharf essen: Bakterien als Vorkoster

**Bielefeld: Erstmals nahmen 2010 Studenten der Universität Bielefeld als einziges NRW-Team am renommierten internationalen Wettbewerb der Synthetischen Biologie iGEM (international Genetically Engineered Machine Competition) am MIT (Massachusetts Institute of Technology) in Boston teil. Ihre Idee, scharfes Essen mittels eines bakteriellen Biosensors zum Leuchten zu bringen, wurde mit einer Goldmedaille ausgezeichnet.**

Nils-Christian Lübke, Frieder Hänisch und Nikolas Kessler

Die öffentliche Diskussion um die synthetische Biologie, deren Definition, Möglichkeiten und Risiken wurde durch Craig Venter synthetisches Genom in den Fokus von Gesellschaft und Wissenschaft gerückt. Venter nutzte ein natürliches bakterielles Chassis mit der künstlichen Information des synthetisierten Genoms. Die synthetische Biologie forscht, anders als teilweise öffentlich wahrgenommen, nicht an einer Erschaffung künstlichen Lebens, sondern versucht, bereits vorhandene biologische Bausteine in einem neuen Kontext zu kombinieren. Sie verknüpft so ingenieurwissenschaftliche Prinzipien und Elemente der Informatik mit Gentechnik, Molekularbiologie und organischer Chemie, um biologische Systeme für spezifische Anwendungen zu optimieren.

## Der iGEM Wettbewerb

richtet sich an Nachwuchsforscher und bietet ihnen die Möglichkeit kreative Ideen im Bereich synthetischer Biologie umzusetzen. Der Wissenschaftswettbewerb ist weltweit der bedeutendste und einzige, nicht kommerzielle Wettbewerb im Bereich der *Life Sciences*. Ziel des Wettbewerbs ist die eigenständige Durchführung eines Projektes, angefangen bei der Entwicklung einer Projektidee bis hin zu deren Umsetzung und Finanzierung. Die Herangehensweise an das Projekt ist dabei ingenieurwissenschaftlich orientiert. Mit Hilfe von standardisierten biologischen Bausteinen (*BioBricks*<sup>™</sup>) werden den Organismen neue Eigenschaften vermittelt. Die Standardisierung der genetischen Information bietet den Vorteil der schnellen und einheitlichen Handhabung durch definierte enzy-

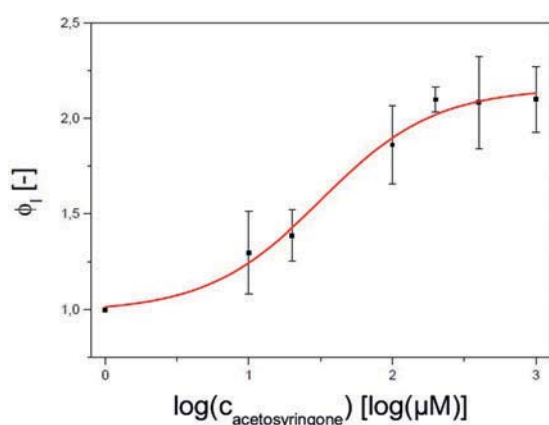


Abb. 1: Darstellung der berechneten Transferfunktion des finalen Rezeptorkonstruktes und des natürlichen Liganden Acetosyringon. . I stellt das Verhältnis eines gemessenen Lumineszenzwertes einer induzierten Kultur zu dem Lumineszenzwert einer uninduzierten Negativkontrolle dar. Alle Messwerte sind Dreifachbestimmungen. Die Grafik zeigt, dass die Induktion durch Acetosyringon zu einer Verdopplung der Signalstärke führt.

matische Schnittstellen innerhalb des Plasmidvektors. *BioBricks* können so überall auf der Welt mit den gleichen Methoden kombiniert werden. Im letzten Jahr nahmen 128 Teams aus 25 Ländern teil und präsentierten Forschungsergebnisse aus den Bereichen Biologie, Informatik und Genetik. Der Wettbewerb bietet Raum für viele neue, auch ungewöhnliche Ideen und fordert von den Teilnehmern eine kreative und interdisziplinäre Arbeitsweise. Die Studenten stehen vor der Herausforderung, neben der praktischen biologischen Arbeit ein Gesamtkonzept für ihr Projekt zu entwickeln. Dabei gilt es, fachfremde Themen wie Finanzakquise, Logistik und Öffentlichkeitsarbeit zu organisieren und erfolgreich durchzuführen. Die Leistungen der Teams werden anschließend von einem interdisziplinären Fachkomitee ausführlich geprüft und bewertet.

## Das Team aus Bielefeld

entwickelte ein bakterielles Sensorsystem für scharfe Speisen. Mit Hilfe eines Rezeptors können Bakterien Stoffe aus ihrer Umgebung erkennen und die Signale ins Zellinnere weiterleiten. Sie sind so in der Lage auf ihre Umwelt zu reagieren. Das Team verwendete das *VirA/G* Rezeptorsystem aus dem Bodenbakterium *Agrobacterium tumefaciens*. Das System besteht aus dem Rezeptor *VirA*, dem Transkriptionsfaktor *VirG* sowie dem Promotor *virB*. Die Komponenten wurden in *Escherichia coli* eingebracht und dort mit dem Lichtsignal des Glühwürmchens gekoppelt. Das Lichtsignal wurde mittels des Enzyms Luciferase nach Gabe eines Substrats erzeugt und gibt so Auskunft über die Signalstärke des zu detektierenden Stoffes. Die Komponenten wurden aus den jeweiligen Organismen extrahiert, in die standardisierte *BioBrick*-Form überführt und in *Escherichia coli* eingebracht.

## Der bakterielle Rezeptor VirA

sensiert den pflanzlichen phenolischen Lockstoff Acetosyringon. Bindet Acetosyringon an den Rezeptor, löst dies eine intrazelluläre Signaltransduktion über den response regulator *VirG* und dessen Zielpromotor *virB* aus. Das *Agrobacterium tumefaciens* ist so in der Lage die Pflanzen zu detektieren.

Im Bielefelder Projekt wurde der Rezeptor, nach erfolgreicher Einbringung in *E. coli*, mittels gerichteter Evolution auf Capsaicin trainiert. Capsaicin ist verantwortlich für die Schärfe in Lebensmitteln und kommt natürlich in Pfeffer oder Chilischoten vor. Des Weiteren weist Capsaicin eine starke chemische Ähnlichkeit zu Acetosyringon, dem Liganden des nativen Rezeptors auf. Die gerichtete Evolution erfolgte über eine "Error-Prone PCR" genannte Methode.

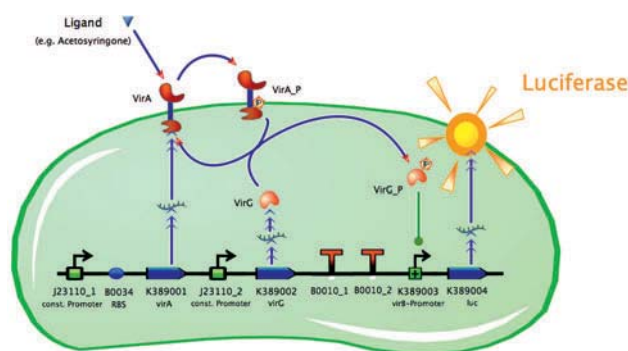


Abb. 2: Die Abbildung zeigt die schematische Darstellung des finalen Konstrukts. Das membrangebundene Rezeptorsystem (rot dargestellt) sensiert den Liganden im Cytoplasma. Die Information wird durch Phosphorylierung an den Transkriptionsfaktor *VirG* weitergegeben, welcher anschließend die Transkription der Luciferase initiiert. Die Luciferase erzeugt ein Lichtsignal, welches auf die Signalstärke des Liganden schließen lässt. Die Zahlen unterhalb der Gene zeigen die *BioBrick*-Nummern unter denen die biologischen Bausteine in der iGEM Datenbank geführt werden.



Die Methode basiert auf einer fehlerhaften PCR, die durch ungünstige Bedingungen erzwungen wird. Dabei kann die Rate der fehlerhaft eingesetzten Nucleotide durch Variation der PCR-Verhältnisse angepasst werden. Diese Art der Mutagenese ist zufällig und nicht zielgerichtet. Es ist daher essentiell, ein geeignetes *high-throughput* Selektionsverfahren zu entwickeln, um die beste Modifikation des Rezeptors in einer kleinen Zeitspanne zu ermitteln.

Das Bielefelder Team etablierte ein Zweiplasmid-Selektionsverfahren, welches mit unterschiedlichen Nachweismethoden arbeiten kann. Auf dem ersten Plasmid wurde das *virA*-Gen eingebracht, während das zweite Plasmid den Selektionsmarker unter der Kontrolle des *vir*-Systems zugehörigen Promotors *virB* trägt. Die beiden Plasmide gehören zwei verschiedenen Inkompatibilitätsklassen an (origin of replication), die sicherstellen, dass jede Tochterzelle Kopien beider Plasmide trägt. Das *virA*-Plasmid steht unter der Kontrolle des ColE1-Replikationsursprungs, während das Selektionsplasmid den R6K-Ursprung beinhaltet. Dieser kann in *E. coli* nur in Anwesenheit des PIR-Proteins replizieren. Das nicht modifizierte Selektionsplasmid kann so durch eine einfache Transformation in einen PIR-negativen *E. coli* Stamm vom modifizierten Rezeptorplasmid getrennt und durch ein weiteres Selektions- oder Detektionsplasmid ausgetauscht werden.

Die Bielefelder Studenten waren in der Lage das *virA/G* Rezeptorsystem aus *A. tumefaciens* mit dem Lichtsignal der Luciferase im Expressionssystem *E. coli* zu kombinieren. Eine Induktion des Rezeptors durch den natürlichen Liganden Acetosyringon konnte durchgeführt werden und beweist die Funktionsfähigkeit des finalen Biosensors (proof of concept). Die Modifikation des Rezeptors auf Capsaicin konnte innerhalb der wettbewerbssgegebenen kurzen Zeitspanne nicht komplettiert werden.

### Mit dem vorgestellten Biosensor-System

könnte nicht nur Capsaicin detektiert werden. Auch die Detektion anderer, chemisch verwandter Stoffe zu Acetosyringon erscheint möglich. Dazu gehören Umweltgifte oder Neurotransmitter wie Dopamin und Adrenalin sowie deren Derivate. Die Methode der gerichteten Rezeptorevolution ist auf verschiedene Rezeptoren anwendbar. Damit ist ein breites Spektrum an nachweisbaren Stoffen denkbar, was zur Lösung von Problemen in der Medizin, bei Allergien oder in der Umwelttechnik beitragen könnte.

### Das Team aus Bielefeld konzentrierte sich im Rahmen des iGEM Projektes

nicht nur auf die Umsetzung der wissenschaftlichen Fragestellung, sondern suchte auch die öffentliche Diskussion um das kontroverse Thema der Synthetischen Biologie aus Sicht der Wissenschaft zu erklären und den Dialog zu fördern. Dies geschah unter anderem über Berichte in Print-, Radio- und TV-Medien sowie mit einem öffentlichen Vortrag in Bielefeld. Auch in diesem Jahr wird ein Bielefelder Team mit einem neuen Projekt im Rahmen des iGEM Wettbewerbs am MIT auftreten.

### Kontakt

Nils-Christian Lübke, [nluebke@igem-bielefeld.de](mailto:nluebke@igem-bielefeld.de)  
iGEM Team 2010, Betreuer iGEM Team 2011  
Nikolas Kessler, [nkessler@igem-bielefeld.de](mailto:nkessler@igem-bielefeld.de)  
iGEM Team 2010, Betreuer iGEM Team 2011

[www.igem-bielefeld.de](http://www.igem-bielefeld.de)

<http://2010.igem.org/Team:Bielefeld-Germany>

## sequenziert

# Die Königin des Beerenobstes

## Genom der Wald-Erdbeere sequenziert

**Ein Wissenschaftler-Netzwerk hat das Genom der Wald-Erdbeere entschlüsselt. Die Pflanze könnte nun zur Modellpflanze der Rosengewächse werden. Und auch Züchter und Konsumenten könnten vom Wissen über die aromatische Wildpflanze profitieren.**

Am Waldrand sieht man sie rot leuchten: Die kleinen, intensiv schmeckenden Früchte der Wald-Erdbeere (*Fragaria vesca*). Mit ihrem aromatischen Geschmack können die meisten ihrer kultivierten Verwandten (*Fragaria* × *ananassa*) nicht mithalten. Das gesunde Früchtchen enthält große Mengen an Antioxidantien wie Tanninen, den Vitaminen A, C und B12 sowie den Mineralien Kalium, Calcium und Magnesium. Sie ist den Menschen seit langem als Nahrung bekannt und spielte auch als Heilpflanze und in Mythen eine wichtige Rolle. Aufgrund ihres niedrigen Ertrages hat die Wald-Erdbeere heute jedoch eine eher geringe wirtschaftliche Bedeutung. Sie wird allenfalls als „Königin des Beerenobstes“ in der Haute Cuisine verwendet.

### In der Kürze liegt die Würze

Einem internationalen Netzwerk aus 74 Forschern von 38 Forschungseinrichtungen ist es nun gelungen, das komplette Genom der Wald-Erdbeere zu entschlüsseln. Mit rund 35.000 Genen bestehend aus zirka 240 Millionen Basen ist ihr Genom relativ kurz und einfach. Im Vergleich: das menschliche Genom besteht aus etwa drei Milliarden Basen, hat aber nur 23.000 Gene. Das kompakte und nun bekannte Genom macht die Wald-Erdbeere zu einer idealen Modellpflanze für die Erforschung weiterer Rosengewächse (Rosaceae) – für die Forschung und Züchtung von kultivierten Erdbeeren, aber auch von Pfirsichen, Kirschen und Mandeln. Die Pflanze ist zudem relativ einfach genetisch zu modifizieren, wächst schnell und lässt sich unkompliziert vermehren und züchten. Die Genomsequenzierung wurde ausschließlich mit short-read Sequenziertechnologien realisiert, ohne Zuhilfenahme physikalischer Kartierungsmethoden und Referenzgenome.

### Die kleine Wilde als Vorbild

Auf Basis des nun vorliegenden Genoms wollen die Wissenschaftler weiter forschen, um den genetischen Ursachen für ökonomisch wichtige Eigenschaften der Erdbeere wie Krankheitsresistenz, Nährwert, Entwicklungskontrolle und Fruchtgeschmack auf den Grund zu gehen. Ihre Ergebnisse könnten dann auch für Züchter und Erdbeerliebhaber neue (geschmackliche) Perspektiven eröffnen. Zum Beispiel dann, wenn es den Forschern gelingt, durch ein besseres Verständnis der Gene und deren Funktionen über lange Jahre der Züchtung bei kultivierten Erdbeeren verloren gegangenen intensiven Geschmack der Wald-Erdbeere wiederzubeleben.

**Originalpublikation:** Shulaev, V. et al. (2010): *The genome of woodland strawberry (Fragaria vesca)*. *Nature Genetics* 26. Dez. 2010. doi:10.1038/ng.740

**Quelle:** Pflanzenforschung.de



## Erste Annäherung Dr. Stefan Bauersachs im Wissenschaftlerpor- trait

Wie nimmt ein Embryo mit dem mütterlichen Organismus Kontakt auf und vermittelt ihm, dass er trächtig werden soll? Stefan Bauersachs untersucht im Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München die molekularen Details der embryo-maternalen Kommunikation bei Nutztieren. Er zeigt auf, wie Kommunikationsstörungen während dieser „ersten Annäherung“ behoben werden können, um die Gesundheit der Tiere und deren Fruchtbarkeit zu verbessern.

Text: Claudia Eberhard-Metzger  
Fotos: Johannes Mairhofer

Vor langer Zeit lebte in Sachsen ein freier Bauer namens Hans. Vom Bauern Hans stammen alle heutigen Bauersachsen ab. Der Biologe Dr. Stefan Bauersachs ist einer von weltweit einigen tausend Nachkömmlingen, die sich auf Hans Bauer Sachs im 15. Jahrhundert berufen können. „Ja“, bestätigt Stefan Bauersachs und lacht, „ich bin schon öfter nach der Herkunft meines Namens gefragt worden.“ Und so beredt, wie Stefan Bauersachs eine komplette Dynastie auf einen einzelnen Namen zurückführen kann, würde er eines Tages gerne konkret benennen können, welche Erbanlagen und molekularen Botenstoffe für die Fruchtbarkeit von Nutztieren verantwortlich sind und wie man dieses detaillierte genetische Wissen einsetzen kann, um die Gesundheit der Tiere zu verbessern. Das ist der derzeitige Forschungsschwerpunkt des 40jährigen Südthüringers, der seit März 2008 die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Nachwuchsgruppe „Compendium“ im Rahmen des Fugato-plus-Programmes leitet.

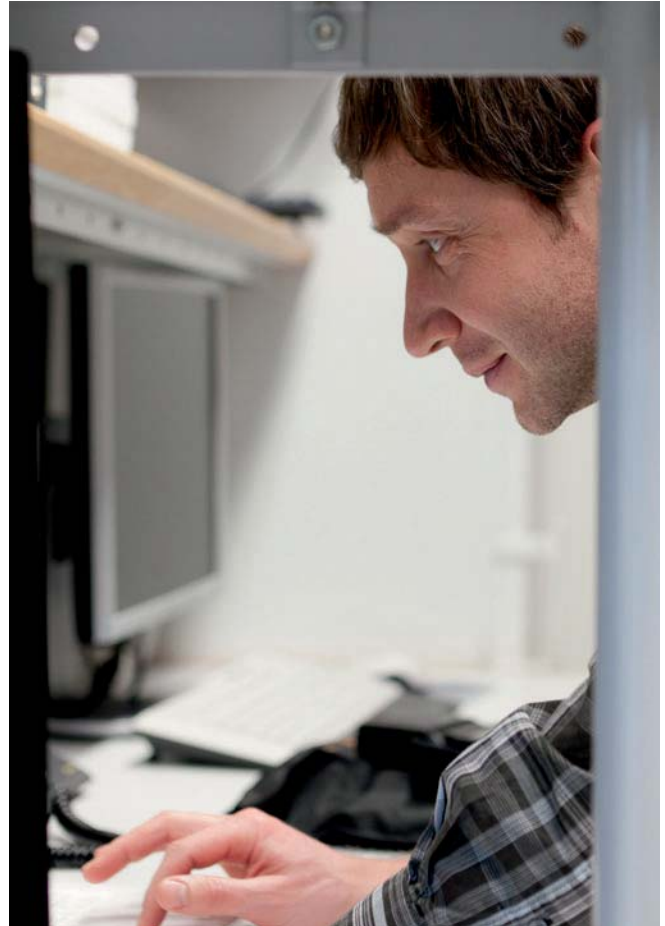
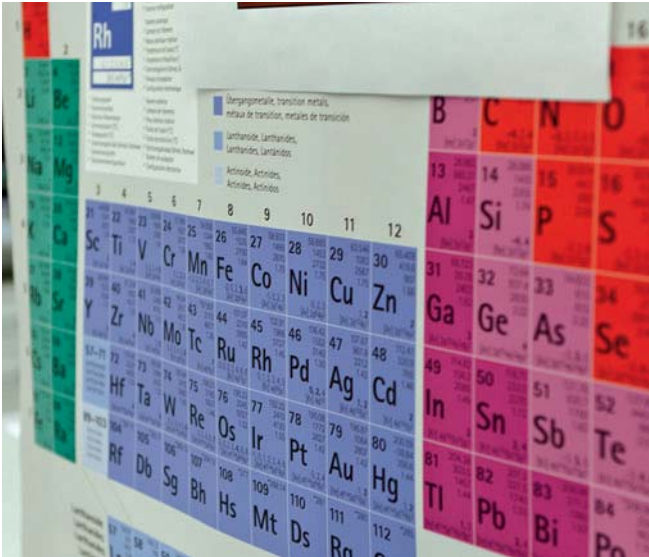
### Das Endometrium: mehr als nur eine Schleimhaut

„Compendium“ ist die Kurzform für „Comparative Endometrium Biology in Livestock“, übersetzt: Vergleichende Biologie des Endometriums bei Nutztieren. Das Endometrium, erläutert Bauersachs, ist nicht nur, wie üblicherweise angenommen, eine dünne Schicht aus Schleimhautzellen, welche die Gebärmutter von innen wie eine Tapete auskleiden. Es ist vielmehr ein von Drüsen, zahlreichen Blutgefäßen und Immunzellen durchsetztes komplexes Gebilde, das ab der Geschlechtsreife zyklischen Veränderungen unterliegt, die von Hormonen gesteuert werden. „Ohne das Endometrium keine Fortpflanzung“, verdeutlicht Stefan Bauersachs die Aufgabe der Gebärmutter Schleimhaut.

Wenn sich der frühe Embryo einnistet, hat das Endometrium längst auf Signale reagiert, die ihm vorab übermittelt wurden, so

dass es bestens auf die Ankunft des „Conceptus“ vorbereitet ist. Auch weiterhin wird das Endometrium für die Bedingungen sorgen, die das werdende Leben braucht, um sich mit seinem mütterlichen (maternalen) Gegenüber dauerhaft zu verbinden, sich teilen und weiterentwickeln zu können. Welche Gene und molekularen Signalketten für die wichtigen Funktionen des Endometriums und die wechselseitige Kommunikation von mütterlichem Organismus und heranreifendem Embryo während der frühen Trächtigkeit wichtig sind, zählen zu den wichtigsten und grundlegendsten Fragen der Fortpflanzungsbiologie. Stefan Bauersachs und seine Mitarbeiter versuchen, sie zu beantworten, indem sie das Transkriptom der Endometriumzellen – die Summe der in der Zelle von der DNS in Boten-RNS umgeschriebenen Gene – zu verschiedenen Zeitpunkten und bei verschiedenen Nutztieren analysieren, beispielsweise bei Rind, Pferd und Schwein.

Das klingt komplex. Stefan Bauersachs sagt, dass es gerade die Komplexität des Lebens sei, die ihn von jeher fasziniert habe. Früher, in seiner Schul- und frühen Studienzeit, ist es die Ökologie gewesen, die ihn besonders interessierte: „Ökosysteme sind außerordentlich vielfältig – und doch fügen sich alle Komponenten zu einem großen Ganzen zusammen“, erklärt Bauersachs. „Ich wollte wissen, wie solche komplexen Systeme funktionieren.“ Mit seinem Wechsel von der Universität in Jena, wo er sein Vordiplom absolvierte, zur Universität Erlangen/Nürnberg änderten sich seine Schwerpunkte in Richtung Genetik, Molekularbiologie, Biochemie und Immunologie. An der Komplexität der Lebenszusammenhänge und Bauersachs Ziel, sie besser zu verstehen, änderte sich nichts. „Ich gehöre nicht zu denen, die bereits im ersten Semester wissen, bei wem sie ihre Doktorarbeit schreiben wollen“, sagt Bauersachs. Bei ihm habe sich alles „evolutiv“, Schritt für Schritt entwickelt; auf die Molekularbiologie aber, die so tief in Lebensgrundlagen einblicken lässt, sei er schon recht früh fixiert gewesen.

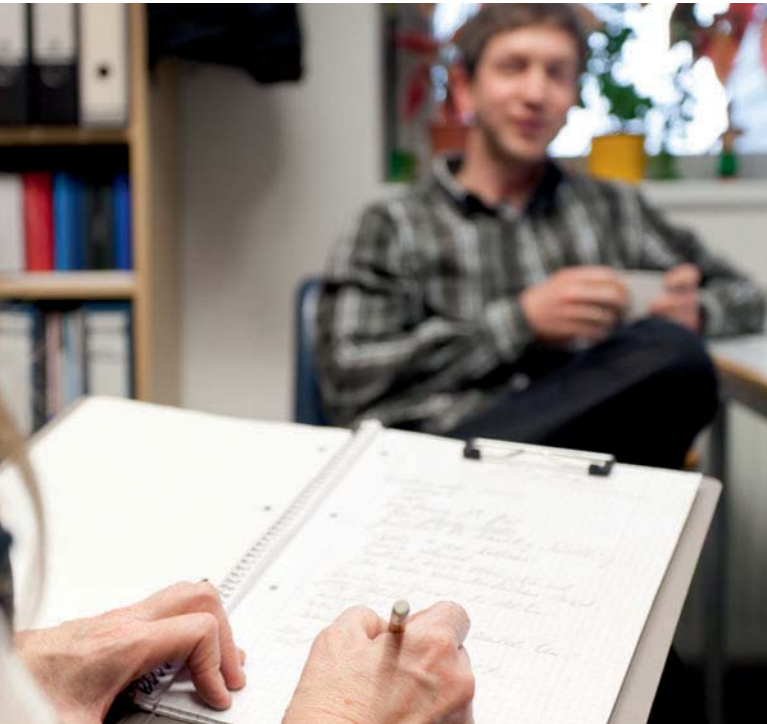


Seine Diplomarbeit zum Thema „Expression und Reinigung eines Fusionsproteins aus zwei Proteinen der äußeren Membran von *Pseudomonas aeruginosa* in *Escherichia coli*“ fertigt er im Institut für Biochemie im Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München an, auch seine Doktorarbeit entstand dort. Sie galt der Frage, welche Gene menschliche Knochenzellen reifen lassen, und war ein Kooperationsprojekt mit der damaligen Pharmafirma Boehringer Mannheim, Werk Penzberg, unweit von München. Während seiner Dissertation Mitte bis Ende der 1990er Jahre gelang es Stefan Bauersachs, eine spezielle Technik zu etablieren, mit der es möglich ist, in Zellproben Boten-RNS – die Abschriften von Genen – aufzuspüren und zu messen. Noch während er an seiner Promotion arbeitete, gründet er gemeinsam mit Kollegen eine kleine Biotech-Firma: „Das war so ein Trend damals“, erinnert sich Bauersachs: „Wir wollten die neue Technik anwenden, um Tumorantigene zur Entwicklung von Impfstoffen gegen Krebs zu identifizieren.“ Das Unternehmen der Jungforscher wurde unterstützt vom „Bayerischen Förderprogramm zum leichteren Übergang in eine Gründerexistenz“ des Wissenschaftsministeriums, kurz „Flügge“ genannt. „Wir haben zwei Jahre lang versucht, flügge zu werden“, sagt Bauersachs. „Aber es hat leider nicht funktioniert.“ Für ihn war das freie Unternehmertum dennoch keine Sackgasse, kam er doch über das Flügge-Förderprogramm in Kontakt mit Professor Eckhard Wolf, dem Inhaber des Lehrstuhls für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie und Leiter des Laboratoriums für funktionale Genomanalyse im Genzentrum der Münchener Universität. Dort arbeitete Stefan Bauersachs im Rahmen der DFG-Forschergruppe „Mechanismen der embryonalen Kommunikation“ und des BMBF-Projekts „Fugato-Fertilink“. Die Vorhaben zielten darauf ab, die Genomforschung samt ihrer vielfältigen neuen Techniken einzusetzen, um die Fruchtbarkeit und Gesundheit von Nutztieren zu verbessern. „Dabei bin ich seither geblieben“, sagt Bauersachs, „zumal ich meine Technikseite hier äußerst nutzbringend einbringen kann.“

### Speziell zusammengestellte DNS-Chips verraten die Aktivität von Genen

Die molekularbiologischen Verfahren, mit denen Gene identifiziert oder ihre Aktivität zu unterschiedlichen Zeiten bestimmt werden können, sind zwischenzeitlich auf Objektträgerformat und noch kleiner geschrumpft. Der große Vorteil der diversen „Mikroarrays“ oder „Genchips“ ist, dass sich mit ihnen in kurzer Zeit viele Proben analysieren und sich die dazu erforderlichen Testläufe weitestgehend automatisieren lassen. Stefan Bauersachs zeigt auf einem Rundgang durch die Laborräume im ersten Stock des Genzentrums der LMU die neuesten technischen Entwicklungen zur Erforschung des Erbguts und seiner Funktion, darunter ein „Next-Generation-Sequencer“, eine kaum kastengroße, vollautomatische Lesemaschine in futuristisch blau-grauem Design. Sie bestimmt die Reihenfolge der Genbausteine – die Sequenz – des aus Endometriumzellen isolierten und auf daumengroße Träger (Chips oder „Flow Cells“) aufgetragenen Erbguts. In kürzester Frist liefert die Maschine größte Datenmengen. „Was früher Jahre dauerte, erledigen die Sequenzer der jüngsten Generation in längstens einer Woche“, erklärt Bauersachs. Doch auf was es letztlich ankommt, ist nicht die Geschwindigkeit, mit der Maschinen Erbguttexte lesen. „Die Auswahl der Proben ist entscheidend“, sagt Bauersachs, „und das Design des biologischen Modells.“

Auch für die Interpretation der Sequenzergebnisse braucht es immer „einen Kopf“: Die Sequenzer überspielen ihre fleißige Lesearbeit lediglich als gigantische Buchstabenkolonnen in den Computer, wo sie von Rechenprogrammen beherrscht und von den Wissenschaftlern mit mathematischer Hilfe ausgewertet und gedeutet werden. „Zwei Wochen pipettieren, eine Woche sequenzieren, mehrere Monate lang auswerten“. Das sei eine typische Zeit- und Tätigkeitsfolge im Alltag eines Transkriptomforschers, erläutert Bauersachs und nennt einige Beispiele für die eindrucksvollen Resultate, die mit den aufwändigen Arbeiten im Labor und vor dem Computerbildschirm zu erzielen sind.



### Warum geklonte Tierembryonen häufig sterben

In den aus sorgfältig vorbereiteten Versuchen stammenden Datenbergen lässt sich beispielsweise eine Antwort auf die Frage finden, warum sich geklonte Tierembryonen oft nicht oder nicht richtig entwickeln. Das ist selbst beim Rind – der Tierart mit den bislang besten Kloneergebnissen – nach wie vor ein Problem: Von 100 Embryonen, die auf „Leihmütter“ übertragen werden, wachsen lediglich zehn zu lebenden Kälbern heran. Für den Abbruch der Trächtigkeit machen Tiermediziner die Plazenta verantwortlich, deren Aufbau und Funktion häufig verändert ist. Die Ursache dafür könnte eine misslungene molekulare Kommunikation zwischen Embryo und Endometrium sein.

Um festzustellen, ob die mütterliche Gebärmuttersschleimhaut auf geklonte Embryonen tatsächlich anders reagiert als auf durch Befruchtung erzeugte, wurden beide Gruppen von Embryonen auf Empfängertiere übertragen; zehn Tage später wurden Proben aus der mütterlichen Gebärmuttersschleimhaut entnommen. Mit einem eigens konzipierten DNS-Chip analysierten Stefan Bauersachs und seine Mitarbeiter anschließend die Aktivität der Gene in den gewonnenen Zellen. Es ergaben sich deutliche Unterschiede: Von etwa 1000 Genen, die auf den Chip aufgebracht worden waren, zeigten mehr als 50 ein verändertes Aktivitätsmuster. Von einigen dieser Gene war den Wissenschaftlern schon von Untersuchungen an Mäusen bekannt, dass sie wichtig für die Fähigkeit des Embryos sind, sich in die mütterliche Gebärmuttersschleimhaut einzunisten. Die Ergebnisse der Münchner Forscher deuten darauf hin, dass eine gestörte molekulare Kommunikation zwischen dem Embryo und dem Endometrium offenbar noch vor der Einnistung ursächlich für die Veränderungen der Plazenta bei geklonten Embryonen sind. „Die Bestimmung des Genaktivitätsmusters“, erklärt Bauersachs, „könnte auf eine frühe Störung hinweisen und neue Ansätze erschließen, um die Klontechniken zu verbessern.“

### Kommunikationsstörungen – und ihre Konsequenzen

Doch nicht nur bei Klonversuchen – generell gilt es, die Fruchtbarkeit von Nutztieren zu verbessern, zumal aktuelle Daten aus der Rinder- und Schweinezucht zeigen, dass durch Fruchtbarkeitsprobleme zunehmend drastische wirtschaftliche Verluste entstehen. Auch hier steht das Endometrium und die Interaktion mit dem Embryo während der frühen Trächtigkeit im Mittelpunkt des wis-

senschaftlichen Interesses. Vom Rind etwa ist bekannt, dass fast die Hälfte der gesamten Trächtigkeitsverluste zwischen dem achten und 17. Tag nach der Befruchtung eintreten – noch bevor sich der Embryo in die Gebärmuttersschleimhaut eingenistet hat. Auch für dieses bislang unerklärliche Phänomen des embryonalen Fruchttods beim Rind könnte eine Kommunikationsstörung zwischen Embryo und mütterlicher Umgebung verantwortlich sein. Wie zeigt der Embryo dem Muttertier, dass es trüchtig werden soll? Welche Botenstoffe sendet der Embryo dazu aus? Welche Gene müssen dafür in seinen Zellen dafür angeschaltet werden? Und wie sehen die molekularen Antworten der Mutter aus? Mit genomweiten Mikroarrays und RNA-Sequenzierung versuchen Stefan Bauersachs und seine Mitarbeiter, die Geheimnisse der embryo-maternalen Kommunikation möglichst vollständig zu entschlüsseln.

Um das ebenso komplexe wie sensible Thema Fruchtbarkeit besser zu verstehen, beziehen Stefan Bauersachs und seine Mitarbeiter auch die molekularen Vorgänge während des Zyklus. Was etwa passiert auf molekularer Ebene, wenn sich die Gebärmuttersschleimhaut im zeitlichen Verlauf und abhängig von der Hormoneinwirkung verändert? Vergleichende Analysen des Endometrium-Transkriptoms vom Rind an verschiedenen Zyklustagen haben gezeigt, dass die deutlichsten Expressionsunterschiede zwischen Zyklustag Null, dem sogenannten Östrus, und Zyklustag 12, dem „Diöstrus“, bestehen. Dieser Befund wird künftig durch Anwendung der RNS-Sequenzierungs-Technik und Hinzunahme weiterer Zykluszeitpunkte weiter vertieft. Im Rahmen von „Compendium“ werden analoge Untersuchungen bei der Stute und beim Schwein durchgeführt. Auch hier ist es sein Ziel, Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Genexpressionsveränderungen herauszufinden.

Von den dynamischen molekularen Veränderungen, die Reproduktionsgewebe im Verlauf des Zyklus und während der frühen Trächtigkeit erfahren, weiß die Wissenschaft noch zu wenig. Das Zukunftsziel ist, ein komplettes Bild mit allen Molekülen zu erstellen, die am embryo-maternalen Wechselspiel und einer gelungenen Implantation teilhaben. Denn die ersten molekularen „Annäherungen“ entscheiden nicht nur über den Erfolg oder Misserfolg der Trächtigkeit, sie verraten auch viel über die Grundprinzipien des Lebens – in all seiner Komplexität.

# Treffen

## Das Boden-Metagenom: Rohstoff für das 21. Jahrhundert

Neue Techniken bringen Einblicke in die genetische Vielfalt der Böden

Belebte Erde: In jedem Gramm Ackerboden sind so viele Bakterienzellen, wie es Menschen auf unserem Planeten gibt. Diese Bakterien verteilen sich auf mehr als 10.000 verschiedene Arten. Hinzu kommt ein ganzes Heer anderer Mikroorganismen wie Pilze und Protozoen. Das heißt, der Boden birgt eine schier unüberschaubare Vielfalt an Erbsubstanz. Diese Vielfalt zu sichten, zu entschlüsseln und womöglich für biotechnologische Zwecke nutzbar zu machen, damit befasst sich das relativ junge Forschungsgebiet der Boden-Metagenomik. Ein internationaler Kongress am Johann Heinrich von Thünen-Institut (vTI) führte im Dezember 2010 mehr als 200 Experten aus Bioinformatik, Bodenmikrobiologie und Umweltwissenschaften nach Braunschweig, um sich über neueste Ergebnisse und Perspektiven auszutauschen.

Die Methodenentwicklung in diesem Bereich vollzieht sich mit einer rasanten Dynamik. Tagungsorganisator Christoph Tebbe vom Johann Heinrich von Thünen-Institut: „Das genetische Material aus einem Gramm Boden zu erfassen – immerhin mehr als das Dreifache des gesamten menschlichen Genoms – war bis vor wenigen Jahren unvorstellbar. Noch im Jahr 2000 hätte die Sequenzierung von 10.000 Bakteriengenomen mehr als 100 Jahre gedauert, heute ist das auf Grund neuer Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierungsgeräte in weniger als einem Tag möglich!“

Diese neue Datenflut eröffnet bisher ungeahnte Möglichkeiten, sich dem Boden-Metagenom anzunehmen. Ohne neue Entwicklungen in der Datenverarbeitung sind solche Datenmengen jedoch nicht zu bewältigen. Mit Hochdruck arbeiten daher Bioinformatiker daran, neue Programme zu entwickeln, mit denen die Vielfalt des Boden-Metagenoms erfasst und die Funktion von bisher nicht bekannten Genen aufgeschlüsselt und nutzbar gemacht werden können. Die Einschätzung auf dem Braunschweiger Symposium ging dahin, dass die Kosten zur DNA-Sequenzierung weiter fallen werden, dafür aber neue, vermutlich kostenintensive Verfahren zur Datenspeicherung notwendig seien.

Mark Bailey von National Environmental Research Council aus

Oxford zeigte in seinem Vortrag erste Gen-Landkarten von Großbritannien, auf denen die Biodiversität der Bodenbakterien nach geographischen Gebieten erfasst wurde. Der Arbeitsgruppe des in Chicago arbeitenden deutschen Bioinformatikers Folker Meyer gelang es, aus dem Boden-Metagenom die genetische Information eines bisher nicht bekannten und nicht kultivierbaren Bodenbakteriums zu rekonstruieren. Damit konnten die Forscher den klassischen Weg, Bakterien zuerst in der Kultur zu vermehren und dann ihr Erbgut zu analysieren, umdrehen. Ein großer Fortschritt, da nur ein Bruchteil der Bakterien im Labor überhaupt kultivierbar ist. Anja Dohrmann und Christoph Tebbe von Institut für Biodiversität des vTI spürten rund um die Wurzeln von Maispflanzen 600.000 Gene auf, die sie unterschiedlichen Bakterien zuordnen konnten. Damit lassen sich Auswirkungen von Kulturpflanzen auf Bodenmikroorganismen, die für die Bodenfruchtbarkeit verantwortlich sind, so genau und gründlich wie nie zuvor ermitteln.

Die Ergebnisse aus den Gen-Sequenzierungen eröffnen ein weites Anwendungsfeld – neue Enzyme für die Aufarbeitung von Rohstoffen und die Produktion von Lebensmitteln, neue medizinische Wirkstoffe und innovative Pflanzenschutzmittel. Ein tieferes Verständnis der Biodiversität in unseren Böden kann auch dazu beitragen, verbesserte, ressourcenschonende Verfahren für Ackerbau und Forstwirtschaft zu entwickeln.

Die Vorträge der Experten machten deutlich, dass die Boden-Metagenomik erst an Anfang steht und die Potenziale bei weitem noch nicht ausgeschöpft werden. Die Erforschung des Boden-Metagenoms hat als nationale Aufgabe in den USA und einzelnen europäischen Ländern wie Großbritannien und Frankreich bereits begonnen. Deutschland und andere europäische Länder liegen hier noch zurück. Die Bedeutung der Boden-Metagenomik sei auch von der EU erkannt worden und werde sich in neuen Initiativen der europäischen Forschungsprogramme wiederfinden, so eine Repräsentantin der EU beim Braunschweiger Symposium.

Quelle: IDW, 17.12.2010



Mehr als 200 Wissenschaftler tauschten sich in Braunschweig über die genetische Vielfalt im Boden aus (Foto: Katja Seifert, vTI).



Der Boden: die enorme Vielfalt der enthaltenen Lebewesen stellt einen enormen Schatz für die Rohstoffe der Zukunft dar (Foto: sherez – Fotolia.com)

# Genetische Ursachen verstehen, Volkskrankheiten an der Wurzel packen

Deutschlands führende Wissenschaftler der medizinischen Genomforschung tagten vom 25. bis 27. November 2010 in Berlin

Zum zweiten Mal in Folge fand das Jahrestreffen des Programms der Medizinischen Genomforschung im Henry Ford Bau der Freien Universität Berlin statt. Die **3. Jahrestagung von NGFN-Plus und NGFN-Transfer** bot den etwa 600 Teilnehmern ein umfassendes Themenspektrum in sechs Symposien. Jedes Symposium umfasste den Plenarvortrag eines international renommierten Wissenschaftlers sowie vier Kurzvorträge, die aus 80 eingereichten Abstracts ausgewählt worden waren. Ergänzt wurde das Programm durch Satellitensymposien, 250 Posterbeiträge und Vorträge verschiedener gewerblicher Unternehmen sowie eine Industrieausstellung.

Die meisten Tagungsteilnehmer fanden sich bereits am Donnerstag, 25.11.2010 zum ersten der zwei **Satellitensymposien** mit dem Top-Thema „**Next-Generation Sequencing**“ ein. Aktuelle Entwicklungen, wie neuste Sequenziertechnologien, wurden durch verschiedene kommerzielle Anbieter vorgestellt. Die Information wurde durch Ergebnisse aus der Anwendung komplementiert, wie etwa die Vorstellung der klinischen Relevanz von Exom-Analysen. Organisator des Symposiums war Dr. Bernhard Korn (Institute of Molecular Biology gGmbH, Mainz).

Das Satellitensymposium mit dem Titel „**Kleine RNAs**“ begann mit dem Einstiegsvortrag von Dr. Pedro Medina (Yale University, USA). Er berichtete über die Rolle kleiner RNAs bei Tumoren, sogenannter oncomiRs. Mit Hilfe verschiedener Mausmodelle konnten er und seine Kollegen zeigen, dass eine gewebespezifische Überexpression von MicroRNA-21 (miR-21) in Mäusen zu einem Erscheinungsbild führt, das der B-Vorläuferzell-Leukämie ähnelt, einer häufigen Leukämievariante bei Kindern. Ein Ausschalten der miR-21-Überexpression bewirkte eine Rückbildung der Tumoren im Maussystem. Dies könnte auch über Leukämie hinaus relevant sein, da es weitere Krebsarten gibt, bei denen ein erhöhtes Vorkommen von miR-21 beschrieben wurde. Organisiert wurde das Symposium gemeinsam durch Prof. Dr. Jürgen

Brosius (Zentrum für Molekularbiologie der Entzündung, Universität Münster) und Prof. Dr. Dr. Jürgen Haas (Ludwig-Maximilians-Universität München).

Das **Hauptprogramm** des Jahrestreffens fand Freitag, 26.11.2010 und Samstag, 27.11.2010 statt. In seiner **Begrüßungsrede** hieß Prof. Dr. Hugo A. Katus (Universitätsklinikum Heidelberg) in seiner Funktion als Sprecher des Projektkomitees von NGFN-Plus und NGFN-Transfer im Programm der Medizinischen Genomforschung alle Teilnehmer der Jahrestagung herzlich willkommen und gab einen kurzen Überblick über die zahlreichen bisherigen Erfolge des NGFN seit Beginn im Jahre 2001. Zugleich zeigte er auf, dass noch sehr viel Handlungsbedarf bestehe, und nutzte die Gelegenheit, allen am NGFN Beteiligten seinen Dank auszusprechen.

Dr. Christian Alecke (Bundesministerium für Bildung und Forschung) übernahm stellvertretend für Prof. Dr. Frank Laplace die **Begrüßung von Seiten des BMBF** und lobte das sehr hohe wissenschaftliche Niveau im NGFN. Er sprach sein Bedauern darüber aus, dass die Fortsetzung der Förderung in den Jahren 2012 bis 2013 nicht allen Verbänden aus NGFN-Plus angeboten werden konnte. Dennoch sei es erfreulich, dass das BMBF voraussichtlich 50 Millionen Euro für diese Zeit werde bereitstellen können. Die weitere Nutzung der bislang entstandenen Strukturen sei auch langfristig erhaltens- und förderungswert.

Als einer der lokalen Organisatoren richtete Prof. Dr. Hans Lehrach (Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin) seinen Dank an Prof. Dr. Frank Laplace und Prof. Dr. Annemarie Poustka, die er als Hauptinitiatoren des NGFN nannte, ohne die es das Netzwerk nicht geben würde. Des Weiteren dankte er Prof. Dr. Volker Erdmann (Freie Universität Berlin) sowie Dr. Silke Argo (NGFN-Geschäftsstelle, Heidelberg) und dem gesamten Team für die Organisation der Tagung. Am Beispiel von Krebs veranschaulichte er, wie wichtig die weitere Genomforschung für ein besse-



Der Henry Ford Bau der FU Berlin bot den Teilnehmern viel Raum für Interaktion.



Mit Käse- und Fruchtspießen, Wein und guter Musik wurde das abendliche Get-Together genossen (© Capital Catering).



res Verständnis und als Grundlage der Entwicklung besserer Behandlungsmöglichkeiten sei.

Die ersten beiden Symposien des Hauptprogramms behandelten das Thema „**Genomik von Volkskrankheiten**“. Im Plenarvortrag zu Symposium I berichtete Prof. Dr. Marc Lathrop (Direktor des Centre National de Génotypage in Evry, Frankreich) über die **medizinische Anwendung der Genomik**. Als Beispiel für die Bedeutung der Erbanlagen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, eine bestimmte Krankheit zu bekommen, führte er Lungenkrebs an. Zwar sei Rauchen der mit Abstand wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von Lungenkrebs, doch benannte er genetische Varianten, die das Lungenkrebsrisiko eines Rauchers deutlich erhöhen. Die weiteren Sprecher präsentierten ihre Arbeiten zu neurologischen Erkrankungen, darunter Depression und geistige Behinderungen.

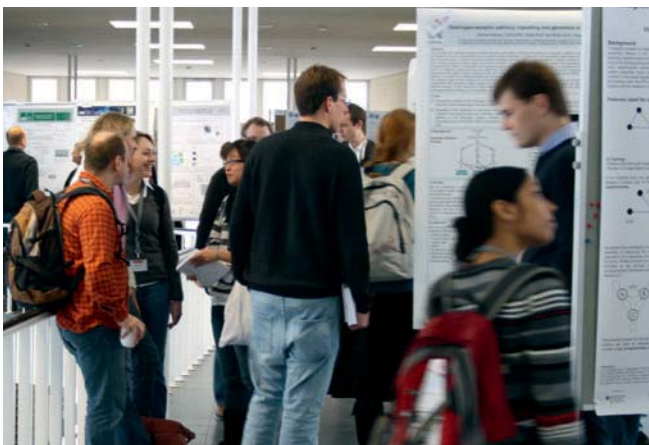
Der Plenarvortrag des zweiten Symposiums wurde von Prof. Dr. Xavier Estivill (Direktor des Centre de Regulació Genòmica, Barcelona, Spanien) gehalten und behandelte **mit Krankheiten in Zusammenhang stehende strukturelle genomische Varianten**. Er betonte, dass nur Sequenzierungen auf der Ebene des Gesamtgenoms bzw. des Exoms die Gesamtheit struktureller genetischer Variationen in ihrer Vollständigkeit erfassen könne. Als Beispiele relevanter Erkrankungen griff er die Parkinson- sowie die Alzheimer-Krankheit, Leukämie und Psoriasis (Schup-

penflechte) heraus. Die folgenden Vorträge behandelten Erfolge in der Forschung zu Morbus Crohn, Migräne, Diabetes mellitus Typ I sowie koronaren Herzerkrankungen.

Das Symposium „**Tier-, Zell- und Gewebemodelle**“ begann mit der Präsentation von Prof. Dr. Andrea Ballabio (Gründer und Direktor des Telethon Institute of Genetics and Medicine, TIGEM, in Neapel, Italien), der über die **genetische Regulation der Funktion von Lysosomen** sprach. Als Zellbestandteile, die für die Verdauung von zelleigenem sowie von außen aufgenommenem Material verantwortlich sind, sind Lysosomen bzw. lysosomale Fehlfunktionen Ursache verschiedener Störungen, z. B. einiger neurodegenerativer Erkrankungen. Unter anderem über Ko-Expressionsanalysen gelang es Prof. Ballabio und seinem Team, das für die Entstehung und Funktion der Lysosomen maßgebliche Netzwerk und den hauptverantwortlichen Transkriptionsfaktor aufzudecken. In Kurzvorträgen berichteten weitere Wissenschaftler unter anderem über Mausmodelle für Pankreaskrebs und die Herstellung von Herzmuskelzellen aus Stammzellen.

Dr. Anne-Claude Gavin (Gruppenleiterin am European Molecular Biology Laboratory, EMBL, Heidelberg) berichtete im Symposium „**Systembiologie**“ über ihre Ansätze zur Erforschung der **biomolekularen Interaktionen auf Ebene des gesamten biologischen Systems**. Sie stellte Modelle von biologischen Netzwerken vor, die auf genomweiten Untersuchungen in verschiedenen Modellorganismen basieren. Am Beispiel des Humanpathogens *Mycoplasma pneumoniae* zeigte sie, dass die Integration von regulatorischen, metabolischen und Protein-Netzwerken sowie der zellulären Anatomie eine einzigartige Möglichkeit bietet, biologische Systeme in ihrer Gesamtheit zu verstehen. Darüber hinaus präsentierte Dr. Gavin Ergebnisse, die zu einem detaillierteren Verständnis der Interaktion von Proteinen und Sphingolipiden beitragen und die Modellierung in einem Interaktionsnetzwerk ermöglichen. Die Vorträge weiterer Sprecher behandelten mole-

penflechte) heraus. Die folgenden Vorträge behandelten Erfolge in der Forschung zu Morbus Crohn, Migräne, Diabetes mellitus Typ I sowie koronaren Herzerkrankungen.



Drei der 250 Poster wurden mit dem durch Roche Diagnostics Deutschland GmbH gesponserten Annemarie Poustka Posterpreis der Medizinischen Genomforschung 2010 geehrt. Rechtes Bild (von l. nach r.): Alexander Kühn, Simone Berkel, Ina Berger (die Preisträger); Daniel Heißwolf (Roche Diagnostics Deutschland GmbH) und PD Dr. Stefan Wiemann (Sprecher des NGFN Projektkomitees).



kulare Signalkaskaden, *in silico* Analysen von Netzwerken und deren experimentelle Validierung sowie die Nutzung von Literatordatenbanken für das Auffinden orthologer Phänotypen von Krankheitsmodellen und humanmedizinischen Anwendungen.

Den Plenarvortrag des Symposiums „**Transfer der Genomik in die Anwendung**“ hielt Dr. Max Hasmann (Roche Diagnostics GmbH) und berichtete über **neuartige Therapien gegen HER-2-positiven Brustkrebs**. HER-2 ist ein Rezeptor, der in etwa 20-25 % der Brustkrebsfälle überexprimiert und mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist. Vorläufige Ergebnisse einer kombinierten Verabreichung der therapeutischen Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab, die an verschiedenen Stellen an HER-2 binden und unterschiedliche Wirkmechanismen haben, deuten auf eine stark verbesserte Wirksamkeit hin. Neben Beiträgen zum Thema Darmkrebs und Herzerkrankungen bei Nierenpatienten folgte auch die Vorstellung einer neuen Entwicklung zum Einsatz Antikörperbeschichteter Leuchtpartikel zur besseren Abgrenzung von krankem und gesundem Gewebe während einer Operation.

Das sechste und letzte Symposium, Thema „**Neue Technologien**“, beschloss der per Videoschaltung übertragene Vortrag von Prof. Dr. George Church (Harvard Medical School, Boston, USA), in dem er über **Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft der humanen Genomforschung** resümierte. Er berichtete unter anderem über das von ihm initiierte *Personal Genome Project*, in dem nicht nur das Genom freiwilliger Spender sequenziert wird, sondern weitere umfangreiche Daten gesammelt werden. Die Informationen werden der Wissenschaftsgemeinschaft mit dem Ziel zugänglich gemacht, schnell ein besseres Verständnis genetischer Krankheitsursachen zu erreichen. Des Weiteren wurden in diesem Symposium u. a. die neusten Ergebnisse des 1000 Genome-Projekts und Methoden zur Vermehrung geringer Mengen von Erbmaterial, etwa aus Biobanken, vorgestellt.

In ihrem **großen Abendvortrag** führte Prof. Dr. Regine Kollek (Universität Hamburg, Mitglied des Deutschen Ethikrats) die Tagungsteilnehmer in die **Feinheiten des deutschen Gendiagnostik-Gesetzes** ein. Sie stellte die Ziele der Genomforschung und deren Nutzen und Risiken für die Menschen im Gesamtkontext dar und betonte die Relevanz der den Anwendungen zugrundeliegenden wissenschaftlichen Fragestellung im Hinblick auf die Gesetzeslage. In der regen Diskussion, die dem Vortrag folgte, wurde insbesondere die Problematik von Biobanken analysiert, die einerseits Probenmaterial für eine Vielzahl von Forschungsfeldern enthalten, andererseits die Persönlichkeitsrechte von den Spendern der Proben zu gewährleisten haben. Eine gründliche Information der Teilnehmer von Studien bzw. Biobanken sei eine wichtige Bedingung. Doch bleibe zu beachten, dass für ein umfassendes Verständnis ein biologisches und medizinisches Wissen Grundvoraussetzung sei.

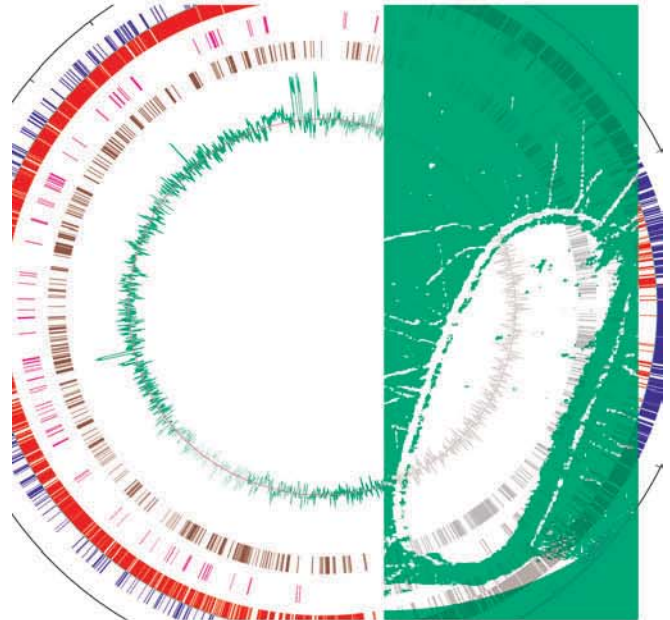
Aus allen Posterbeiträgen bestimmte das Programmkomitee drei Gewinner des Annemarie Poustka **Posterpreises der Medizinischen Genomforschung 2010**, der durch die Roche Diagnostics Deutschland GmbH gesponsert wurde. Der Preis ging in gleichen Teilen à 500 Euro an Simone Berkel für ihr Poster mit dem Titel *“Mutations in the SHANK2 synaptic scaffolding gene in autism spectrum disorder and mental retardation”*, an Ina Berger und Dr. Steffen Just für ihr gemeinsames Poster *„bungee – a novel regulator of cardiac valve formation in zebrafish“* und an Alexander Kühn für sein Poster *“Modeling cancer using deep sequencing technologies for personalized cancer treatment”*.

Die Tagung endete mit den **Schlussworten** von PD Dr. Stefan Wiemann, der in seiner Funktion als Sprecher des Projektkomitees von NGFN-Plus und NGFN-Transfer im Programm der Medizinischen Genomforschung allen Organisatoren sowie den zahlreich erschienen Tagungsteilnehmern für eine rundum gelungene Veranstaltung dankte und dem BMBF für die finanzielle Unterstützung im Namen des NGFN seine Dankbarkeit aussprach. (ab, sa)

# ProkaGENOMICS 2011



5<sup>th</sup> European Conference on  
Prokaryotic and Fungal Genomics



18–21 September 2011



Göttingen/DE



## Main Topics

- Biotechgenomics
- Genomics of Health- and Nutrition-Associated Microorganisms
- Infectiongenomics
- Synthetic Biology, Systems Biology and Bioinformatics
- Biodiversity and Metagenomics

**Abstract Deadline: 15 April 2011**

Information and Registration: [www.prokagenomics.org](http://www.prokagenomics.org)



# Veranstaltungen auf einen Blick

## 2011

**03.04.-06.04.2011**  
**VAAM Jahrestagung 2011**  
 Karlsruhe, Deutschland  
[www.vaam2011.de](http://www.vaam2011.de)

**12.04.-15.04.2011**  
**Emerging Topics of  
 Microbial Pathogenesis**  
 Würzburg, Deutschland  
[www.leopoldina-halle.de](http://www.leopoldina-halle.de)

**04.05.-06.05.2011**  
**Mol Micro Meeting**  
 Würzburg, Deutschland  
[www.m-3-w.de](http://www.m-3-w.de)

**04.05.-07.05.2011**  
**Plant Genomics European  
 Meeting (PLANT GEM 9)**  
 Istanbul, Türkei  
[www.plant-gem.org](http://www.plant-gem.org)

**10.05.-12.05.2011**  
**Targeted Genome Editing  
 using Zinc Finger Nucleases**  
 Heidelberg, Deutschland  
[www.embl.de](http://www.embl.de)

**12.05.-13.05.2011**  
**Statusseminar  
 GenoMik-Transfer**  
 Göttingen, Deutschland  
[www.genomik-transfer.de/index.php?section=status2011](http://www.genomik-transfer.de/index.php?section=status2011)

**19.05.-20.05.2011**  
**Trends in Metabolomics**  
 Frankfurt, Deutschland  
<http://events.dechema.de>

**30.05.-01.06.2011**  
**4th Paris Workshop on  
 Genomic Epidemiology**  
 Paris, Frankreich  
[www.cng.fr/workshop2011](http://www.cng.fr/workshop2011)

**01.06.-05.06.2011**  
**EMBO Conference:  
 Chromatin and Epigenetics**  
 Heidelberg, Deutschland  
[www.embl.de](http://www.embl.de)

**20.06.-22.06.2011**  
**Epigenetics and the  
 Control of Gene Expression**  
 Weißenburg, Deutschland  
[www.leopoldina-halle.de](http://www.leopoldina-halle.de)

**26.06.-30.06.2011**  
**4. FEMS Kongress für  
 Europäische Mikrobiologen**  
 Genf, Schweiz  
[www2.kenes.com/fems2011/pages/home.aspx](http://www2.kenes.com/fems2011/pages/home.aspx)

**03.07.-06.07.2011**  
**Growth and Defence  
 in Plants**  
 Freising, Deutschland  
[www.leopoldina-halle.de](http://www.leopoldina-halle.de)  
**06.07.-08.07.2011**  
**Microbial Interactions  
 in Marine Systems**  
 Greifswald, Deutschland  
[www.marine-biotechnologie.de/mimas2011](http://www.marine-biotechnologie.de/mimas2011)

**24.07.-30.07.2011**  
**XVIII International  
 Botanical Congress**  
 Melbourne, Australien  
[www.abc2011.com](http://www.abc2011.com)

**02.08.-06.08.2011**  
**XV Molecular Plant-Microbe  
 Interactions**  
 Kyoto, Japan  
[www.ismpminet.org/meetings](http://www.ismpminet.org/meetings)

**28.8.-01.09.2011**  
**12th Intl. Conference  
 on Systems Biology**  
 Heidelberg – Mannheim,  
 Deutschland  
[www.icsb-2011.net](http://www.icsb-2011.net)

**10.09.-13.09.2011**  
**EMBO Meeting 2011**  
 Wien, Österreich  
[www.the-embo-meeting.org](http://www.the-embo-meeting.org)

**18.9.-21.09.2011**  
**ProkaGENOMICS 2011**  
 Göttingen, Deutschland  
[www.prokagenomics.org](http://www.prokagenomics.org)

**25.09. – 28.09.2011**  
**DGHM Jahrestagung 2011**  
 Essen, Deutschland  
[www.dghm.org](http://www.dghm.org)

**11.10.-13.10.2011**  
**Biotechnica 2011**  
 Hannover, Deutschland  
[www.biotechnica.de](http://www.biotechnica.de)

## ab 2012

**03.07.-07.07.2012**  
**23rd Arabidopsis  
 Conference**  
 Wien, Österreich  
[www.arabidopsis.org](http://www.arabidopsis.org)

**01.05.-31.10.2015**  
**Expo 2015: "Feeding  
 the Planet, Energy for Life"**  
 Mailand, Italien  
<http://en.expo2015.org>

July 6<sup>th</sup> – 8<sup>th</sup>, 2011  
 Alfred-Krupp-Wissenschaftskolleg  
 Greifswald, Germany

MIMAS-Symposium

Microbial Interactions  
 in Marine Systems

[www.marine-biotechnologie.de/mimas2011/](http://www.marine-biotechnologie.de/mimas2011/)

# Aktuelles

## Sehen, ohne zu verstehen

### TU-Wissenschaftler entwickeln Datenschutz für personalisierte Medizin

Die Entschlüsselung der Erbinformationen, unter anderem von Genomen, macht rasante Fortschritte – weil die Kosten fallen und der Zeitaufwand immer geringer wird, steigt die Menge der sensiblen Genomdaten rasant an. Forscher der TU Darmstadt haben jetzt auch beim Schutz dieser Daten einen Schritt nach vorn gemacht: Mit Hilfe eines mathematischen Verfahrens zur Verschlüsselung können einzelne genetische Daten abgerufen werden, ohne dass der Datennutzer von ihrem Inhalt erfährt.

„In einigen, wenigen Jahren wird es möglich sein, ein komplettes Genom für nur rund 1.000 US-Dollar zu entziffern“, schätzt Prof. Dr. Stefan Katzenbeisser, Leiter des Fachgebiets Security Engineering der TU Darmstadt. Jeder Patient kann sich dann einmal in seinem Leben seine Erbinformationen erfassen lassen und in speziellen Datenbanken deponieren, um im Krankheitsfall darauf zurückzugreifen. Das Genom ist die Basis für eine personalisierte Medizin, wie sie heute bereits in Anfängen realisiert ist. „Abgestimmt auf die individuellen Erbinformationen wird dann ein Medikament optimiert aus verschiedenen Substanzen zusammengesetzt“, blickt Prof. Dr. Kay Hamacher vom Fachgebiet Computational Biology in die Zukunft. Auch könnten das Ausbrechen bestimmter Krankheiten beziehungsweise Nebenwirkungen von Medikamenten verhindert werden.

So wünschenswert und vorteilhaft die günstige und schnelle Entzifferung eines kompletten Genoms für die Patienten sein kann, so problematisch ist die Entwicklung für den Datenschutz. „Krankenkassen könnten bei Veranlagungen zu chronischen Erkrankungen die Mitgliedschaft, Arbeitgeber die Einstellung verweigern oder ähnliches“, so Hamacher. „Die Diskussionen beginnen erst“. Und Katzenbeisser ergänzt: „Wir wissen heute gar nicht, welche Informationen unser Genom enthält. In vielleicht dreißig Jahren werden wir ganz andere Dinge herauslesen können, als wir heute vermuten.“

### Die Lösung: Daten einsehen, ohne sie zu verstehen

Ist das Tausend-Dollar-Genom eines Tages Realität, werden externe Dienstleister – etwa die Betreiber von Datenbanken oder Bioinformatiker – Zugriff auf die kompletten Gendaten vieler Menschen haben. Sie werden spezifische, vom behandelnden Arzt angeforderte Informationen herausfiltern und weiterleiten. Dieser Prozess muss so gestaltet sein, dass der Dienstleister die von ihm gefundenen Informationen nicht weiternutzen und weitergeben kann, der Arzt oder eine andere Institution auf der anderen Seite aber auch nicht verstehen kann, mit welchen Methoden der Entschlüsselung der Datenlieferant gearbeitet hat.

„Es ist quasi das biomathematische Geschäftsmodell des Dienstleisters, das zusätzlich zu den persönlichen Daten der Patienten geschützt werden muss“, erläutert Hamacher. Und das haben die Darmstädter geschafft. „Wir haben eine Vertraulichkeit geschaffen, mit der verschiedene Parteien – vom Arzt über den Datenbankinhaber bis zum Bioinformatiker – mit den Daten arbeiten können, ohne den Datenschutz zu verletzen.“ Der Trick bei der

Sache: Die Forscher benutzen bioinformatische Modelle, die genau die Eigenschaften codieren, die sie abfragen möchten. Dann analysieren sie wie genau die DNA, der Träger der Erbinformation, auf dieses Modell passt. Während des gesamten Vorgangs bleiben die Daten kryptographisch abgesichert, das heißt verschlüsselt. Der Datenschutz bleibt damit jederzeit gewährleistet.

### Weiterer Forschungsbedarf

Einfache Anfragen können die Darmstädter schon beantworten, wie etwa: Steht an einer bestimmten Stelle der DNA eine Mutation? Sind spezifische Gene verändert und damit womöglich Auslöser einer konkreten Krankheit? Ziel ist jedoch, eines Tages in der klinischen Praxis auch kompliziertere Daten abfragen zu können, denn die personalisierte Medizin ist sehr komplex. „Bestimmte Erbkrankheiten lassen sich zwar bereits auf der Ebene von Einzelmolekülen verstehen“, gibt Hamacher zu bedenken. „Aber bei Krebs zum Beispiel ist ein ganzes Konzert von Einzelmolekülen beteiligt. Es ist ein Zusammenspiel enorm vieler Moleküle, die auf unterschiedlichste Weisen aufeinander einwirken; die Genregulierung ist nicht bis ins Letzte verstanden.“ Unklar ist auch noch, wie der Arzt, der bestimmte Erbinformationen angefragt hat, das Ergebnis der Bioinformatiker interpretieren könnte. „Es wird vielleicht Handbücher darüber geben, so wie heute für die Beschreibungen von Symptomen“, vermutet Katzenbeisser.

Quelle: IDW, 17.02.1011

## Antibiotikaresistenzen in der Lebensmittelkette

### BfR veröffentlicht zwei Berichte zur Resistenz-Situation bei verschiedenen Bakteriengruppen

Die Nationalen Referenzlabore für Salmonellen und für Antibiotikaresistenz am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) haben in den Jahren 2000 bis 2008 Salmonella-Isolate aus diagnostischen Einsendungen auf Antibiotikaresistenz getestet und nach epidemiologischen Kriterien bewertet. Die Isolate stammten vor allem von Tieren und aus Lebensmitteln, aber auch aus Futtermitteln und aus der Umwelt. Von den 33.625 Isolaten waren 48 Prozent resistent gegen mindestens eine und 35 Prozent sogar resistent gegen mehr als eine Antibiotikaklasse. Bei den Isolaten von Nutztieren und aus Lebensmitteln lagen die Resistenzraten dabei wesentlich höher. Eine zweite, nunmehr repräsentative, Untersuchung aus dem Jahr 2009 bestätigt die Ergebnisse für Salmonellen und kommt zu ähnlichen Ergebnissen auch für Escherichia coli und Campylobacter. „Resistenzen bei Krankheitserregern in Tieren und auf Lebensmitteln sind ein gravierendes Problem im gesundheitlichen Verbraucherschutz“, sagt BfR-Präsident Professor Dr. Dr. Andreas Hensel. Infektionen mit resistenten Erregern können beim Menschen den Verlauf von Erkrankungen verlängern und erschweren. Sie können Krankenhausaufenthalte erforderlich machen und in bestimmten Fällen auch lebensbedrohlich werden.

Salmonellen gehören zu den häufigsten Auslösern von Lebensmittelinfektionen beim Menschen. Die sogenannte Salmonellose äußert sich meist in Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen.

Gesunde Menschen überstehen dies in der Regel innerhalb einiger Tage, doch bei Abwehr geschwächten Patienten, Älteren und Kindern kann die Infektion auch einen schweren Verlauf nehmen. Dann kann eine Behandlung mit Antibiotika notwendig werden.

Das Ausmaß der Resistenzen gegen Antibiotika hat das BfR anhand der EU-weit gültigen epidemiologischen Kriterien bewertet. Diese erlauben, frühzeitig Abweichungen von einer unbelasteten Bakterienpopulation, der sogenannten Wildtyppopulation, zu erkennen und treffen keine Aussagen zur Therapierbarkeit einer Infektion. Laut der Bewertung zeigen Salmonella-Isolate von Tieren und aus Lebensmitteln für die meisten antibiotisch wirksamen Substanzen höhere Resistenzraten als solche aus der Umwelt und aus Futtermitteln. Resistenzen gegen Antibiotikaklassen, die in der Human- und Tiermedizin seit langem eingesetzt werden, zum Beispiel Tetracykline und Aminopenicilline, waren häufig. Auch Resistenzen gegen Antibiotika, die von der WHO als besonders wichtig für die Humanmedizin eingestuft wurden, sind in Salmonellen unterschiedlicher Herkünfte nachweisbar. Problematisch sind nicht nur die resistenten Erreger selbst, sondern auch, dass sie die Resistenzen an andere Krankheitserreger weitergeben können. Dadurch wird der Resistenzpool erweitert und das Risiko für Mensch und Tier vergrößert, wobei ein lückenloser Nachweis der Übertragung dieser Resistenzen auf den Menschen bislang nur in Einzelfällen erfolgen konnte.

In einigen Fällen waren Resistenzen von Salmonellen gegen die besonders wichtigen Antibiotikagruppen sogar sehr häufig. So waren die Serovare Salmonella Paratyphi B dT+ vom Huhn und aus Hühnerfleisch sowie Salmonella Saintpaul aus der Pute und aus Putenfleisch gegenüber der Gruppe der Chinolone und Fluorochinolone zu 60 bis 85 Prozent resistent. Diese Salmonella-Serovare kommen in diesen Lebensmitteln vermehrt vor, verursachen allerdings bisher nur wenige Infektionen beim Menschen. Resistenzen gegen Cephalosporine der dritten Generation waren mit 1,1 Prozent im Vergleich zu den übrigen Substanzen selten, bei einzelnen Salmonella-Serovaren gab es aber deutlich höhere Raten.

Das repräsentative Resistenzmonitoring verschiedener Erreger im Jahre 2009 bestätigt die für die Jahre 2000 bis 2008 beschriebenen Resistenzraten bei Salmonellen und zeigt, dass sie auch bei anderen Bakterien von Tieren und aus Lebensmitteln nachzuweisen sind. Resistenzen gegen Fluorochinolone wurden dabei insbesondere bei Salmonellen und Escherichia coli vom Hähnchen, aber auch bei Campylobacter vom Hähnchen und vom Mastkalb bei bis zu zwei Drittel der Isolate nachgewiesen. Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation wurden in über fünf Prozent der Escherichia coli-Isolate von Masthähnchen nachgewiesen, aber auch vereinzelt bei Isolaten vom Mastkalb beobachtet.

In beiden Studien wird die Resistenzsituation auf den verschiedenen Stufen der Lebensmittelkette analysiert. Die vergleichbaren Resistenzmuster von Isolaten von Tieren und aus dem Fleisch der Tiere unterstreichen die Wahrscheinlichkeit, dass die Erreger bei der Fleischgewinnung auf das Fleisch gelangen können. Mit dem Fleisch können die resistenten Keime wiederum zu den Verbrauchern gelangen. Diese können einer Infektion mit den üblichen Küchenhygienemaßnahmen vorbeugen.

Um eine weitere Zunahme der Resistenzen zu verhindern, sollte der Antibiotika-Einsatz nach Auffassung des BfR sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin auf das unbedingt notwendige Maß begrenzt werden. Die Überwachung der Resistenzentwicklung bei Krankheitserregern und bei Bakterien der Darmflora ist Voraussetzung für die Risikobewertung von Antibiotikaresistenzen. Diese Überwachung aber auch Maßnahmen zur Minimierung des Antibiotikaeinsatzes bei Tieren und in der Lebensmittelkette sind Bestandteil der „Deutschen Antibiotikaresistenzstrategie“ (DART) der Bundesregierung.

Quelle: BfR, 13.12.2010

## Produktive Pflanzen für die Zukunft

### Internationales Trainingsnetzwerk "Crop Life" startet in Kiel

In diesem Monat startet in Kiel das internationale Trainingsnetzwerk "Crop Life", das Professorin Karin Krupinska vom Botanischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) koordiniert. "Crop Life" hat sich zum Ziel gesetzt, einen Beitrag zur Erhöhung der Produktivität von Nutzpflanzen zu leisten. Die Europäische Union fördert das Trainingsnetzwerk mit 3,4 Millionen Euro. Aus diesen Mitteln werden Forschungsarbeiten von 13 jungen Doktoranden und Postdoktoranden finanziert, die europaweit vernetzt sind.

An "Crop Life" beteiligen sich neben der CAU sieben Universitäten und Forschungseinrichtungen aus Dänemark, Frankreich, Großbritannien, Polen, der Schweiz und Deutschland. Auch Pflanzenzüchtungs- und Nahrungsmittelunternehmen gehören zum Netzwerk, so dass die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler praxisnah ausgebildet werden. Die teilnehmenden Einrichtungen treffen sich vom 3. bis 5. Februar in Kiel, um Stipendiaten auszuwählen und Projekte zu planen. Um die Internationalität zu fördern, werden die Jungwissenschaftler, die einen der Plätze im Netzwerk erhalten, nicht in dem Land forschen, aus dem sie stammen.

Ausgangspunkt für das Projekt "Crop Life" ist der steigende weltweite Bedarf an Pflanzen für Nahrungsmittel und Energie. Die Produktivität der Kulturpflanzen hängt von der Lebensdauer der Blätter ab, die unter Stressbedingungen stark verkürzt sein kann. Den Zusammenhang zwischen Lebensdauer und Produktivität untersuchen die Nachwuchsforscher im Rahmen von "Crop Life" an Gerste und an Weidelgras, einem Vertreter der für die Energieerzeugung interessanten Süßgräser. Aus den Ergebnissen sollen Strategien abgeleitet werden, um die Kornfüllung bei Getreidepflanzen beziehungsweise die Biomasse von Gräsern zu steigern. Die an "Crop Life" beteiligten Pflanzenzüchtungsunternehmen wollen die Projektergebnisse direkt für die Züchtung neuer Sorten umsetzen. [Quelle: IDW, 04.02.2011](#)



Im Trainingsnetzwerk "Crop Life" arbeiten junge Wissenschaftler europaweit vernetzt an der Verbesserung von Nutzpflanzen (Foto: CAU, Karin Krupinska).

# Ein Mittel gegen Oomyceten

**BMBF fördert deutsch-indisches Pilotprojekt**



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung fördert das erste deutsch-indische Verbundprojekt nach dem "2+2-Prinzip" mit rund 1,2 Millionen Euro. Deutscher Partner aus der Wissenschaft

ist der Biotechnologe Prof. Dr. Bruno Moerschbacher von der Universität Münster. Die beteiligten Einrichtungen wollen umweltverträgliche und preisgünstige Pflanzenschutzmittel entwickeln.

Es ist eine Premiere mit münsterscher Beteiligung: Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert in den kommenden vier Jahren das erste deutsch-indische Verbundprojekt nach dem "2+2-Prinzip". Danach arbeitet ein deutsches Team aus einem universitären und einem industriellen Partner mit einem entsprechenden Team aus einem anderen Land zusammen. Deutscher Partner aus der Wissenschaft bei dem neuen Pilotprojekt ist Prof. Dr. Bruno Moerschbacher vom Institut für Biologie und Biotechnologie der Pflanzen an der Universität Münster. Das BMBF stellt den deutschen Partnern insgesamt rund 1,2 Millionen Euro zur Verfügung. Gemeinsam wollen die beteiligten Einrichtungen umweltverträgliche Pflanzenschutzmittel entwickeln, die auch für ressourcenschwache Farmer in ländlichen Regionen Indiens, aber zum Beispiel auch in Afrika und Südamerika zugänglich und erschwinglich sind.

Die Idee entstand im Jahr 2007 im südindischen Kerala. Bruno Moerschbacher, Initiator und Koordinator des Projekts, besuchte dort eine Reihe von Gewürz-, Gummi-, Tee- und Kaffee-Plantagen. "Immer wieder zeigte ein indischer Forscherkollege mir Pflanzen, die durch sogenannte Eipilze krank geworden waren. Den meist armen Landwirten dort stehen nur kupferbasierte Präparate zur Behandlung der Pflanzen zur Verfügung. Diese sind jedoch nur bedingt wirksam", erklärt er. "Biologische Bekämpfungsmaßnahmen, an deren Entwicklung die indischen Forscher arbeiteten, erwiesen sich als zu wenig zuverlässig, und auch eine Kombination der biologischen Präparate mit den Kupferfungiziden scheiterte, da das Kupfer die biologischen Präparate – bestimmte mikroskopische Bodenpilze – schädigt."

Eine Verknüpfung der indischen Ansätze mit Bruno Moerschbachers eigener Forschung soll nun die Lösung bringen. Der



Auf indischen Kaffeeplantagen sind Oomyceten ebenso schwer bekämpfbare Krankheitserreger, wie im deutschen Wein- und Kartoffelbau. Eine deutsch-indisches Kooperationsprojekt versucht nun ein umweltverträgliches und preisgünstiges Pflanzenschutzmittel für beide Länder zu entwickeln (Foto: Cornelia Pithart – Fotolia.com).

münstersche Biotechnologe arbeitet seit Jahren an der Entwicklung von Pflanzenschutzpräparaten auf der Basis von Chitosan, einem Polysaccharid, das aus dem Chitin von Krabbenchalen gewonnen werden kann. Die Projektpartner wollen eine Kombination aus allen drei wirksamen Komponenten – Kupfer, Chitosan und biologische Bekämpfungsmaßnahmen ("Biocontrol Agents", BCA) – entwickeln. Nach den Abkürzungen dieser drei Komponenten ist das Projekt benannt: "CuChi-BCA".

"Da Eipilze – fachsprachlich Oomyceten genannt – auch in Europa als besonders schwer zu bekämpfende Krankheitserreger beispielsweise im Wein- und Kartoffelbau im Mittelpunkt stehen, sind sie ein naheliegendes Thema für ein deutsch-indisches Forschungsprojekt", betont Dr. Nour Eddine El Gueddari aus der münsterschen Arbeitsgruppe. Während für die extensivere indische und subtropische Landwirtschaft gerade die Kombination mit den kostengünstigen BCA interessant ist, steht für die intensive deutsche und europäische Landwirtschaft die Kombination von Kupfer und Chitosan im Vordergrund. Die Forscher wollen "intelligente" Chitosan-Nanopartikel entwickeln, die Kupfer nach Bedarf freisetzen und einer langfristigen Kontamination landwirtschaftlicher Flächen durch Kupfer vorbeugen.

Deutscher Partner des Projekts ist neben der Arbeitsgruppe von Bruno Moerschbacher die Firma Spiess-Urania, die zu den weltweit führenden Entwicklern und Herstellern moderner kupferbasierter Fungizide zählt. Auf der indischen Seite ist als universitärer Partner die Arbeitsgruppe von Prof. Jatinder Kumar an der University for Agricultural Technology im nordindischen Pant Nagar beteiligt. Als kommerzielle Partner sind der Chitosanproduzent Mahtani Chitosan und der BCA-Produzent SriBiotech an Bord. Das indische Pendant des BMBF – das Department of Biotechnology der indischen Regierung – unterstützt die indischen Partner mit 20 Millionen Rupien, was knapp 324.000 Euro entspricht.

Quelle: IDW, 15.02.2011

## Mehr Geld für die Forschung

**Bundesregierung stockt Etat für Bildung und Forschung auf**



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Der Haushalt des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) steigt 2011 gegenüber dem Vorjahr um rund 782 Millionen Euro auf insgesamt 11,646 Milliarden Euro. Diese Steigerung um 7,2

Prozent wird möglich durch die zusätzlichen 12 Milliarden Euro, die der Bund im Laufe der Legislaturperiode für Bildung und Forschung zur Verfügung stellen wird. "Mit der klaren Prioritätensetzung auf Zukunftsinvestitionen steht Deutschland heute einzigartig da", sagte Bundesministerin Annette Schavan, "in seiner Geschichte wie auch im internationalen Vergleich."

Ein besonderer Schwerpunkt liegt bei der Förderung der Bildungschancen und -perspektiven des Einzelnen. Hierzu gehört die kontinuierliche Verbesserung der Ausbildungsbeihilfen BAföG und "Meister-BAföG". Diese wurden bereits in diesem Jahr – nur zwei Jahre nach der letzten Erhöhung – angehoben. Der Bund wird nächstes Jahr allein für das BAföG rund 162 Millionen Euro zusätzlich zur Verfügung stellen. Dazu gehören aber auch strukturelle Maßnahmen wie der Hochschulpakt. Für den damit verbundenen Aufbau von zusätzlichen Studienplätzen hat das BMBF mehr als



Der Etat für Bildung und Forschung steigt in 2011 um 7,2 Prozent (Foto: ElenaR – Fotolia.com).

600 Millionen Euro in den Haushalt 2011 eingestellt. Bis 2015 unterstützt das Ministerium die Länder beim Aufbau neuer Studienplätze mit 3,6 Milliarden Euro. "Der Bund hat im Hochschulpakt gemeinsam mit den Ländern einen Rahmen geschaffen, auf den sich die Hochschulen verlassen können", betonte Schavan. Mit den

BMBF-"Bildungslotsen", die in diesen Tagen erstmals zum Einsatz kommen, wird darüber hinaus eine individuelle Betreuung von Schülerinnen und Schülern aus Haupt- und Förderschulen beim Übergang von der Schule in die Ausbildung etabliert.

"Die Qualität des deutschen Forschungs- und Innovationssystems entscheidet maßgeblich über unsere internationale Wettbewerbsfähigkeit", sagte Schavan. Allein 2011 wird der Bund daher mehr als 4 Milliarden Euro für die Aktivitäten der deutschen Forschungsorganisationen – einschließlich ihrer Nachwuchsförderung – bereit stellen. Die klassische Projektförderung in der Forschung wird 2011 auf 1,2 Milliarden Euro ansteigen. Inhaltlich wurde das Forschungsportfolio mit der Hightech-Strategie auf die großen Herausforderungen in den Klima/Energie, Gesundheit/Ernährung, Mobilität – insbesondere Elektromobilität, Kommunikation und Sicherheit ausgerichtet. Flankiert wird die themenbezogene Förderung durch neue Instrumente der Innovationsförderung wie dem Spitzenclusterwettbewerb oder dem Programm "Spitzenforschung und Innovationsförderung in den Neuen Ländern". Hierfür werden 2011 insgesamt 314 Millionen Euro bereit stehen und damit rd. 41 Millionen Euro mehr als in diesem Jahr. [Quelle: BMBF, 25.11.2010](#)

## Streitfall PID

### Wissenschaftsakademien befürworten die kontrollierte Zulassung der Präimplantationsdiagnostik

Die Präimplantationsdiagnostik (PID) sollte vom Gesetzgeber der Pränataldiagnostik (PND) gleichgestellt werden und betroffenen Frauen in Deutschland unter Auflagen zugänglich sein. Dadurch ließen sich Schwangerschaftsabbrüche vermeiden, die Embryonen betreffen, die durch erbliche Krankheiten schwer geschädigt sind. Diese Empfehlung sprechen die Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften, acadtech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften und die Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (für die Union der deutschen Akademien der Wissenschaften) in einer heute veröffentlichten Stellungnahme aus.

Die Stellungnahme behandelt die medizinischen, rechtlichen und ethischen Aspekte der PID vor dem Hintergrund des Regelungsbedarfes, der sich durch das Urteil des Bundesgerichtshofes vom 6. Juli 2010 ergeben hat, wonach ein Verbot der PID nicht aus dem Embryonenschutzgesetz hergeleitet werden kann. „Es geht hier darum, eine Gewissensentscheidung der Frau zu ermöglichen“, so Hans-Peter Zenner, Leiter der Arbeitsgruppe, die die Stellungnahme erarbeitet hat. In der Diskussion um die PID habe weniger die ärztliche Diagnostik, sondern die Wahlmöglichkeit der Frau zentrale Bedeutung. Denn die Frau sei von der Schwangerschaft

direkt betroffen, habe nach der Geburt in höchstem Maße Verantwortung für das Kind, und sie entscheide auch allein über den Transfer des Embryos in ihre Gebärmutter. Die Arbeitsgruppe der Akademien sehe keine Notwendigkeit des Staates, diese Gewissensentscheidung durch ein Gesetz zu verbieten, erläutert Zenner. Denn es gelte als Errungenschaft des freiheitlichen demokratischen Verfassungsstaates, dass das Gewissen des einzelnen Menschen zu achten und moralische Überzeugungen zu akzeptieren seien, aber eben nicht in einem für alle geltenden Gesetz festgeschrieben werden müssten. Die verschiedenen gesellschaftlichen Gruppen, die Wertefragen unterschiedlich beantworteten und unterstützten, könnten ohne Zweifel eine betroffene Frau im Rahmen ihres Wirkens beraten, so Zenner weiter. Frauen sollten sich gemäß ihrer Überzeugungen für oder auch gegen die PID entscheiden können.

PID ist ein Diagnoseverfahren. Es ermöglicht Menschen, die Träger eines Krankheitsgens sind, Eltern eines Kindes zu werden, das nicht an dieser schweren erblichen Krankheit leidet. Dazu wird bei einem durch in-vitro-Fertilisation erzeugten Embryo eine Untersuchung auf diese Krankheit durchgeführt, bevor dieser in die Gebärmutter eingepflanzt wird. Eine vergleichbare Untersuchung im Bereich der Pränataldiagnostik, also des Embryos im Mutterleib, ist zum Beispiel die Fruchtwasseruntersuchung, in deren Folge ein Abbruch der Schwangerschaft aufgrund medizinischer Indikation erlaubt ist. „Dieser für Frauen oft belastende Schwangerschaftsabbruch kann vermieden werden“, so Zenner.

Eine Zulassung der PID muss jedoch, so die Empfehlung der Akademiengruppe, unter bestimmten begrenzten Voraussetzungen geschehen. Eine Untersuchung sollte demgemäß ausschließlich an nicht-totipotenten Zellen des Embryos durchgeführt werden und ihn nicht schädigen, so dass er ausgetragen werden kann. Derartige Methoden stehen heute zur Verfügung. Das Motiv der Eltern, eine solche Untersuchung durchführen zu lassen, müsse generell ein Kinderwunsch sein. Sie könne auch nur bei Paaren durchgeführt werden, für die medizinisch tatsächlich ein hohes Risiko besteht, dass ihre Nachkommen an einer genetisch bedingten, schweren Krankheit leiden werden, zum Beispiel an einem Fragilen X-Syndrom, das eine der häufigen Ursachen für eine geistige Behinderung darstellt, oder an einer erblich bedingten schweren Muskelschwäche wie der Muskeldystrophie Duchenne.

Die PID dürfe zudem ohne Ausnahme nur zur Diagnostik einer unheilbaren schweren erblichen Krankheit eingesetzt werden und niemals zu eugenischen Zwecken. Es sei wichtig, eine Sachverständige Stelle einzurichten, die die Richtlinien zur Durchführung der PID erlässt und jeden Einzelfall auf einen begründeten Antrag hin befürwortet oder ablehnt. Die Untersuchung selbst dürfe nur in dafür zugelassenen und regelmäßig kontrollierten Einrichtungen und nach einer umfassenden Beratung der Eltern durchgeführt werden.

Die Stellungnahme wurde von einer Akademiengruppe aus 13 renommierten Wissenschaftlern verschiedener Disziplinen erarbeitet. Ihr gehörten an: Prof. Dr. Claus R. Bartram (Humangenetiker, Heidelberg), Prof. Dr. Henning M. Beier (Embryologe und Reproduktionsbiologe, Aachen), Prof. Dr. Klaus Diedrich (Gynäkologe und Reproduktionsmediziner, Lübeck), Prof. Dr. Philipp U. Heitz (Mediziner, Präsidiumsmitglied der Leopoldina, Zürich), Prof. Dr. Hermann Hepp (Gynäkologe und Reproduktionsmediziner, München), Prof. Dr. Otfried Höffe (Rechts- und Moralphilosoph, Tübingen), Prof. Dr. Christiane Nüsslein-Volhard (Entwicklungsbiologin, Tübingen), Prof. Dr. Peter Propping (Humangenetiker, Bonn), Prof. Dr. Bettina Schöne-Seifert (Medizinethikerin, Münster), Prof. Dr. Jochen Taupitz (Medizinrechtler, Mannheim), Prof. Dr. Anna M. Wobus (Zellbiologin, Gatersleben), Prof. Dr. Rüdiger Wolfrum (Rechtswissenschaftler, Heidelberg) und Prof. Dr. Hans-Peter Zenner (Mediziner, Präsidiumsmitglied der Leopoldina, Tübingen) als federführender Moderator. [Quelle: IDW, 18.01.2011](#)

# Wissen ist die beste Medizin

**BMBF startet Wissenschaftsjahr 2011 –  
Forschung für unsere Gesundheit**



Das Wissenschaftsjahr 2011 – Forschung für unsere Gesundheit wurde am 20.01.2011 offiziell in Berlin eröffnet. "Wir wollen in den kommenden Monaten mit den Bürgerinnen und Bürgern über die großen Leistungen der Gesundheitsforschung

sprechen, aber auch über die aktuellen Herausforderungen und Fragen", sagte Bundesforschungsministerin Annette Schavan. "Wir möchten zeigen, dass Forschung für die Gesundheit jeden angeht: indem sie neue Wege findet, um Krankheiten zu behandeln oder dafür sorgt, dass viele Krankheiten gar nicht erst entstehen."

Mehrere hundert Partner aus Wissenschaft, Wirtschaft, Politik und Kultur beteiligen sich am Wissenschaftsjahr mit Ausstellungen, Wettbewerben und Diskussionsveranstaltungen. Das Jahr bietet somit ein Forum für den Austausch zwischen Wissenschaft und Öffentlichkeit. "Wir wollen jüngste Forschungsergebnisse und aktuelle Herausforderungen einem großen Publikum bekannt machen und für wissenschaftliche Themen begeistern", betonte Schavan. "Gleichzeitig wollen wir mit den Bürgerinnen und Bürgern einen intensiven Dialog über Gesundheitsforschung führen – über Ziele der Forschung und über deren Ergebnisse und Konsequenzen." Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) startet darüber hinaus die neue Veranstaltungsreihe "Bürgerdialog Zukunftstechnologien". Anlässlich des Wissenschaftsjahres widmet sich der erste Bürgerdialog dem Thema Hightech-Medizin. Die MS Wissenschaft wird auch in diesem Jahr mit einer interaktiven Ausstellung an Bord in 35 deutschen Städten Station machen. Der Wissenschaftssommer 2011 vom 4. bis 9. Juni in Mainz oder der Studierendenwettbewerb "Was macht gesund?" sind weitere Höhepunkte des Jahres.

Thematisch stehen im Wissenschaftsjahr die Forschung zu den großen Volkskrankheiten, sowie die Prävention von Krankheiten durch Ernährung und Bewegung im Mittelpunkt. Damit soll die große Bedeutung der Gesundheitsforschung deutlich werden, denn von den Volkskrankheiten sind in unserer älter werdenden Gesellschaft immer mehr Menschen betroffen. Das Wissenschaftsjahr richtet den Blick auch auf die Erforschung seltener Krankheiten oder die Chancen durch eine individualisierte Medizin. "Es ist unser Ziel, neue Ergebnisse und Erkenntnisse so rasch wie möglich in die ärztliche Praxis einfließen zu lassen. Das ist die Leitlinie des neuen Rahmenprogramms Gesundheitsforschung der Bundesregierung", sagte Schavan. Herzstück des Rahmenprogramms sind die Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, von denen zwei schon gegründet wurden (Deutsches Zentrum für Diabetesforschung, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen). Vier weitere zur Infektionsforschung, Herz-Kreislaufforschung, Lungenforschung und zur Krebsforschung werden im Wissenschaftsjahr entstehen.

Das Thema Gesundheit soll in den kommenden Monaten nicht nur aus medizinischer Sicht beleuchtet werden. Auch Forscherinnen und Forscher aus anderen Disziplinen wie der Soziolo-

gie oder Philosophie werden sich an der Diskussion beteiligen. Sportler werden als Botschafter des Wissenschaftsjahres vor allem Kindern und Jugendlichen vermitteln, welchen Beitrag Bewegung für die Gesundheit leistet. Um Kinder und Jugendliche zu animieren, sich mit der Erforschung der Gesundheit zu befassen, werden außerdem interaktive Formate im Internet eine wichtige Rolle spielen. Themen und Aktionen werden über Facebook, Twitter und YouTube kommuniziert. Zum ersten Mal in einem Wissenschaftsjahr gibt es auch eine eigene Website für Kinder, auf der sie sich spielerisch dem Thema nähern können. Schulklassen können sich zum Beispiel an die Forschungsbörse wenden und Forscherinnen oder Forscher zu sich in die Klasse einladen oder diese an ihrem Arbeitsplatz besuchen (siehe auch <http://www.forschungsbörse.de/>). Weitere Informationen zum Wissenschaftsjahr finden sich unter [www.forschung-fuer-unsere-gesundheit.de](http://www.forschung-fuer-unsere-gesundheit.de). Für Kinder gibt es die Seite [www.die-gesundheitsforscher.de](http://www.die-gesundheitsforscher.de)

Quelle: BMBF, 20.01.2011

## Généthon Bioprod: das weltweit größte Zentrum für Gentherapie-Vektoren

"Généthon Bioprod" ist ein neues Zentrum zur Entwicklung von Gentherapie-Vektoren der französischen Gesellschaft für Muskeldystrophien AFM. Es wurde am 30. November 2010 feierlich von Généthon, dem Labor des AFM in Evry (Essonne) eröffnet. Es wird 2011 seine Arbeit aufnehmen und wurde vom AFM teilweise durch Téléthon-Spenden finanziert. Das Labor wurde gegründet, um Fortschritte in der Gentherapie dank der industriellen Produktion von Gentherapie-Vektoren zu beschleunigen.

Die AFM ist eine Patientenorganisation, deren anfängliches Ziel es war, therapeutische Lösungen für neuromuskuläre Erkrankungen zu finden, insbesondere durch Gentherapien. Heute fördert die AFM Forschungen zu allen Erbkrankheiten. Seit 1987 organisiert die AFM gemeinsam mit France Télévision die Téléthon-Wohltätigkeitsveranstaltung, die den größten Teil ihres Fonds erzielt. Während des Téléthon werden unzählige kleine und große Veranstaltungen im ganzen Land organisiert, die über 30 Stunden vom französischen Fernsehen begleitet werden. Das Ziel des Téléthon ist es, das breite Publikum für Erbkrankheiten zu sensibilisieren und Spenden zu sammeln, um die Forschung zu diesen Pathologien zu unterstützen. Der letzte Téléthon fand am 3. und 4. Dezember 2010 statt. Généthon ist das Forschungszentrum des AFM zur Entwicklung von Gentherapien für seltene Krankheiten.

Im "Généthon Bioprod" sollen Gentherapie-Vektoren in ausreichender Menge und Qualität produziert werden, um klinische Studien der Phasen I und II durchführen zu können. In dem neuen 5000 m<sup>2</sup> großen Gebäude werden die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der Behandlung überprüft, um die Bioproduktion von Gentherapie-Medikamenten zu ermöglichen. Die Produktion der ersten Vektoren ist für Ende 2011 geplant. Ziel ist die Herstellung von jährlich 20 klinischen Chargen für klinische Studien in Frankreich und im Ausland. Diese Kapazität wurde bislang noch nie erreicht.

Der Bau des Gebäudes kostete insgesamt 28 Millionen Euro und wurde vom AFM, dem Regionalrat der Ile-de-France, dem Regionalrat der Essonne und Genopole in Evry finanziert. Die Personalkosten und die Kosten für den Betrieb werden jedoch vollständig vom AFM getragen. Weitere Informationen sind auf der Généthon Webseite ([www.genethon.fr](http://www.genethon.fr)) verfügbar.

Quelle: IDW, 11.02.2011

# Internationaler Förderpreis der DLG verliehen

**Prof. Dr. Matin Qaim wird für überragende wissenschaftliche Leistungen geehrt**

Prof. Dr. Matin Qaim hat als erster Preisträger den „Großen Internationalen DLG-Förderpreis für wissenschaftliche Leistungen“ der Deutschen Landwirtschaftsgesellschaft (DLG) erhalten. Der Agrarwissenschaftler der Universität Göttingen wurde für sein herausragendes wissenschaftliches Engagement in Fragen der globalen Ernährungssicherung sowie bei der Untersuchung wirtschaftlicher und sozialer Auswirkungen der Gentechnik im internationalen Kontext geehrt. Die Deutsche Landwirtschaftsgesellschaft hat den Preis zum ersten Mal anlässlich des 125. Jahres ihres Bestehens vergeben. Das Preisgeld in Höhe von 25.000 Euro soll den Preisträger bei seiner weiteren wissenschaftlichen Arbeit unterstützen. Prof. Qaim hat die Auszeichnung gestern in Berlin im Rahmen eines Festakts zum DLG-Jubiläum entgegengenommen. Überreicht wurde der Preis von der Bundesministerin für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz, Ilse Aigner.

Der Förderpreis ist eine Ehrung für außergewöhnliches wissenschaftliches Engagement im Agrar- und Lebensmittelsektor und geht an junge Wissenschaftler aus Deutschland oder dem Ausland, die international relevante wissenschaftliche Leistungen erbracht haben. „Prof. Dr. Matin Qaim erfüllt die Anforderungen des neu gestifteten Förderpreises in idealer Weise“, betont Carl-Albrecht Bartmer, Präsident der DLG. „Er verfügt über eine hervorragende wissenschaftliche Reputation und trotz seiner jungen Jahre über große Erfahrung in relevanten Bereichen der Agrarwissenschaft. Dabei verbindet er eine internationale Sichtweise mit der ausgezeichneten Fähigkeit zur ökonomischen Bewertung. Seine Arbeiten zeichnen sich durch praktische Relevanz der gewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnisse für die internationale Agrar- und Ernährungswirtschaft aus und leisten einen wertvollen Zukunftsbeitrag zur globalen Ernährungssicherung.“

Matin Qaim, Jahrgang 1969, ist Professor für Welternährungswirtschaft und Rurale Entwicklung an der Universität Göttingen. Nach dem Studium der Agrarwissenschaften wurde er an der Universität Bonn promoviert, wo er sich 2003 auch habilitierte. 2004 wurde er als Professor für Internationalen Agrarhandel und Welternährungswirtschaft an die Universität Hohenheim berufen. 2007 folgte er dem Ruf nach Göttingen. Prof. Qaim betreibt in zahlreichen Entwicklungsländern Forschungsprojekte mit den Schwerpunkten Welternährung und nachhaltige Entwicklung,



Landwirtschaftsministerin Ilse Aigner, Prof. Dr. Matin Qaim, DLG-Vizepräsident Carl-Albrecht Bartmer, DLG-Vizepräsident Prof. Dr. Achim Stiebing (Foto: DLG).

kleinbäuerliche Landwirtschaft sowie Ökonomik von agrartechnischem Fortschritt einschließlich der Bereiche Bio- und Gentechnik. Außerdem untersucht er Märkte und Wertschöpfungsketten für hochwertige Agrarprodukte in Entwicklungsländern.

Quelle: IDW, 16.12.2010

# Kooperation in der Stammzellforschung

**12 Millionen Euro für Projekte mit führenden US-Instituten**



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Die regenerative Medizin entwickelt sich immer mehr zu einem Hoffnungsträger für die Medizin. Um Leiden wie neurodegenerative Erkrankungen, Diabetes oder Krebs zu bekämpfen, erforschen und nutzen Wissenschaftler schon seit langem das Potenzial von Stammzellen. Sie können die Selbstheilungskräfte des Körpers aktivieren oder die Züchtung von Gewebe außerhalb des Körpers ermöglichen. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt nun die Kooperation deutscher Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit Kolleginnen und Kollegen herausragender kalifornischer Forschungseinrichtungen auf dem Gebiet der Stammzellforschung mit insgesamt bis zu 12 Millionen Euro. Die deutschen Forscher können sich seit diesem Jahr an Ausschreibungen des kalifornischen Instituts für Regenerative Medizin (CIRM) beteiligen, einer auf Stammzellforschung spezialisierten Einrichtung zur Forschungsförderung. Im Rahmen von deutsch-amerikanischen Projekten sollen vielversprechende Ergebnisse der grundlegenden Stammzellforschung für eine medizinische Anwendung weiterentwickelt werden.

"Gerade in einem so dynamischen Forschungsfeld wie der Stammzellforschung ist der internationale Austausch von entscheidender Bedeutung, damit wissenschaftlicher Fortschritt gelingt und die Forschungsergebnisse schnell in den Markt kommen", sagte Bundesforschungsministerin Annette Schavan anlässlich der Auswahl der ersten deutsch-amerikanischen Projektteams. "Wir müssen weltweit die besten Forscherinnen und Forscher zusammenbringen, damit die Therapie mit Stammzellen nicht länger nur Wunschdenken bleibt", so Schavan.

In der aktuellen Ausschreibung wurden jetzt die ersten drei Teams mit deutscher Beteiligung von einem internationalen Gutachtergremium für eine Förderung ausgewählt:

Ein Team um Prof. Oliver Brüstle von der Universität Bonn will eine stammzellbasierte Therapie für Patienten mit der neurodegenerativen Erkrankung Canavan entwickeln. Die körpereigenen Stammzellen sollen dabei so umprogrammiert werden, dass sie die Funktion eines Gens wiederherstellen, das als Ursache für die Erkrankung gilt. Um die Behandlung von Wunden bei Diabetes-Erkrankungen geht es in einem Projekt, an dem Dr. José Tomás Egana von der TU München beteiligt ist. Zusammen mit kalifornischen Kollegen sollen künstliche Gewebeersatzstrukturen mit körpereigenen Stammzellen besiedelt werden. Dies, so die Hoffnung, könnte die Wundheilung bei Diabetes-Patienten beschleunigen. Sogenannte Krebsstammzellen haben die Wissenschaftler um Prof. Andreas Hochhaus vom Universitätsklinikum Jena im Blick. Diese speziellen Stammzellen werden dafür verantwortlich gemacht, dass Krebsgeschwüre oftmals wiederkehren und sich durch eine Therapie nicht komplett entfernen lassen. Gemeinsam mit kalifornischen Wissenschaftlern sollen die besonderen Resistenzeigenschaften von Krebsstammzellen gegenüber Krebsmedikamenten untersucht werden, um dadurch effektivere Therapien zu ermöglichen. Quelle: BMBF 17.11.2010

# Schneller Wissenstransfer vom Labor in die Praxis

## Kabinett beschließt Rahmenprogramm Gesundheitsforschung



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Das Kabinett hat am 08.12.2010 das neue "Rahmenprogramm Gesundheitsforschung" der Bundesregierung verabschiedet. Es definiert die strategische Ausrichtung der medizinischen Forschung für die kommenden Jahre. Das Rahmenprogramm ist für die Bundesregierung Grundlage der Finanzierung medizinischer Forschung an Hochschulen, Universitätskliniken, außeruniversitären Forschungseinrichtungen und in der Wirtschaft. "Wir verfolgen dabei die Strategie, die besten Wissenschaftler zusammenzuführen und so die rasche Übertragung des Wissens vom Labor in die Praxis zu fördern. Im Mittelpunkt stehen dabei diejenigen Krankheiten, die die meisten Menschen betreffen, die so genannten Volkskrankheiten", sagte Bundesforschungsministerin Annette Schavan.

Zur Erforschung dieser Volkskrankheiten werden sechs Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung gegründet, in denen die jeweils besten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Hochschulmedizin und außeruniversitären Einrichtungen zusammengeführt und langfristig gefördert werden. "Hier bringen wir Forscherinnen und Forscher zusammen, unabhängig davon, in welcher Einrichtung sie arbeiten und ob sie Grundlagenforschung oder klinische Untersuchungen betreiben", so Schavan. "Durch die neuartigen Vernetzungswege schaffen wir zum einen bessere Voraussetzungen für neue zukunftsweisende Forschungsansätze. Zum anderen sorgen wir dafür, dass die Erkenntnisse aus der Forschung den Patienten schneller als bisher zu Gute kommen. Davon werden viele Millionen Menschen profitieren." Das Deutsche Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen sowie das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung haben bereits ihre Arbeit aufgenommen. Die vier weiteren Zentren für die Gebiete Infektion, Lungenerkrankungen, Herz-Kreislauferkrankungen und Krebs werden im nächsten Jahr gegründet.

Mit dem Aktionsfeld "Individualisierte Medizin" wird im Rahmenprogramm ein noch neuer Aspekt der Medizinfor-



Die Bundesregierung hat das neue Rahmenprogramm Gesundheitsforschung verabschiedet. Im Mittelpunkt des Programms stehen Volkskrankheiten wie Diabetes (Foto: evgenyb – Fotolia.com).

schung angegangen. Viele Krankheiten, so hat die medizinische Forschung der vergangenen Jahre gezeigt, verlaufen sehr unterschiedlich – zwischen verschiedenen Gruppen von Menschen (z.B. Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit) oder ganz individuell zwischen einzelnen Menschen. Dies muss bei Diagnose und Therapie berücksichtigt werden. Zur intensiveren Erforschung dieser individuellen Unterschiede werden daher neue Förderinitiativen

aufgelegt. Weitere Aktionsfelder des Programms sind die Präventions- und Ernährungsforschung, die Versorgungsforschung, die Forschungsförderung für die Gesundheitswirtschaft und die Gesundheitsforschung in globaler Kooperation.

Das BMBWF fördert die Gesundheitsforschung durch die institutionelle Finanzierung von außeruniversitären Forschungseinrichtungen, durch die Finanzierung von Forschungsprojekten und durch seine Beteiligung an der Förderung medizinischer Forschung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft. Dafür plant das BMBWF für das Jahr 2011 die Rekordsumme von mehr als einer Milliarde Euro ein, für den Zeitraum 2011 bis 2014 sogar mehr als 5,5 Milliarden Euro. "Je mehr wir an medizinischen Themen forschen, desto besser können wir nicht nur Krankheiten behandeln, sondern sie gleichzeitig verhindern. Das entlastet auch unser Gesundheitssystem", sagte Schavan.

Weitere Informationen sowie die Broschüre zum neuen Rahmenprogramm Gesundheitsforschung der Bundesregierung finden Sie unter [www.bmbwf.de/de/gesundheitsforschung.php](http://www.bmbwf.de/de/gesundheitsforschung.php)

Quelle: BMBWF, 08.12.2010

## Leibniz-Preise 2011

### Vier Wissenschaftlerinnen und sechs Wissenschaftler erhalten je 2,5 Millionen Euro

Die neuen Träger des wichtigsten Forschungsförderpreises in Deutschland stehen fest: Der Hauptausschuss der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) erkannte heute in Bonn vier Wissenschaftlerinnen und sechs Wissenschaftlern den Leibniz-Preis 2011 zu. Die Ausgezeichneten waren zuvor vom zuständigen Nominierungsausschuss aus 152 Vorschlägen ausgewählt worden. Sie erhalten je ein Preisgeld von 2,5 Millionen Euro. Von den zehn neuen Leibniz-Preisen gehen vier in die Lebenswissenschaften, drei in die Natur-, zwei in die Ingenieur- und einer in die Geistes- und Sozialwissenschaften. Verliehen wurden die Preise am 16. März 2011 in Berlin.

### Den „Förderpreis im Gottfried Wilhelm Leibniz-Programm“ der DFG für das Jahr 2011 erhalten:

- Prof. Dr. Ulla Bonas, Mikrobiologie/Molekulare Phytopathologie, Universität Halle-Wittenberg
- Prof. Dr. Christian Büchel, Kognitive Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Prof. Dr. Anja Feldmann, Informatik/Computer-Netzwerke/Internet, Technische Universität Berlin
- Prof. Dr. Kai-Uwe Hinrichs, Organische Geochemie, Universität Bremen
- Prof. Dr. Anthony A. Hyman, Zellbiologie/Mikrotubuli und Zellteilung, Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden
- Prof. Dr. Bernhard Keimer, Experimentelle Festkörperphysik, Max-Planck-Institut für Festkörperforschung, Stuttgart
- Prof. Dr. Franz Pfeiffer, Lasermedizin, Technische Universität München
- Prof. Dr. Joachim Friedrich Quack, Ägyptologie, Universität Heidelberg
- Prof. Dr. Gabriele Sadowski, Technische Thermodynamik, Technische Universität Dortmund
- Prof. Dr. Christine Silberhorn, Quantenoptik, Universität Paderborn

DFG-Präsident Prof. Dr.-Ing. Matthias Kleiner stellte anlässlich der Entscheidung im Hauptausschuss die thematische Bandbreite der





Eine der Preisträgerinnen des Leibniz-Preises 2011 ist die halle'sche Genetikerin Prof. Dr. Ulla Bonas (Foto: privat).

neuen Preisträgerinnen und Preisträger und ihrer Forschungsleistungen heraus – von der Ägyptologie über Computer-Netzwerke und Lasermedizin bis zur Zellteilung. Kleiner wörtlich: „Das ist ein eindrucksvoller Beweis für die Vielfalt, wie sie auch in der absoluten Spitzenforschung möglich ist und wie sie durch die Leibniz-Preise nachhaltig gefördert werden soll.“

Sehr erfreulich, so Kleiner, sei auch der hohe Anteil von Wissenschaftlerinnen unter den Ausgezeichneten. Bereits unter den 152 Namensvorschlägen, die insgesamt im Nominierungsausschuss diskutiert wurden, seien gut ein Drittel Forscherinnen gewesen, ebenso unter den 31 Vorschlägen, die danach in die engste Wahl kamen. „Dadurch, dass sich dann insgesamt vier Wissenschaftlerinnen in der sehr strengen Endauswahl durchsetzen konnten, wurde dieser Anteil noch einmal gesteigert“, unterstrich Kleiner: „Das entspricht unserem besonderen Anliegen, auch beim Leibniz-Preis eine angemessene Beteiligung von Spitzenforscherinnen zu erreichen.“ Gleichwohl sollten Wissenschaftlerinnen noch stärker als bisher von den vorschlagsberechtigten Institutionen und Personen für den Leibniz-Preis nominiert werden, so der DFG-Präsident: „Hier werden herausragende Forscherinnen noch immer eher übersehen als ihre männlichen Kollegen.“ [Quelle: DFG, 02.12.2010](#)

## Kick-Off-Meeting

### des "Jenaer Zentrums für biologische Altersforschung"

Am 20. Januar 2011 fand das 1. Treffen des "Jenaer Zentrums für biologische Altersforschung" statt; ein offener Verbund von Wissenschaftlern, die ein Interesse an der Altersforschung und altersrelevanten Themenstellungen haben. Teilnehmer aus dem Leibniz-Institut für Altersforschung (FLI), unterschiedlichen Fakultäten der Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU) und dem Universitätsklinikum (UKJ) nutzten die Gelegenheit zum gegenseitigen Kennenlernen und um ihre Forschungsprojekte vorzustellen.

Durch den demografischen Wandel hat die Erforschung der Mechanismen des Alterns und alters-assoziierten Krankheiten in den letzten Jahren enorm an Bedeutung gewonnen. Diesem wachsenden Stellenwert entsprechend wurde im Oktober 2010 das „Jenaer Zentrum für biologische Altersforschung“ (JCBA) ins Leben gerufen; ein offener Verbund von Wissenschaftlern, die ein Interesse an der Altersforschung und altersrelevanten Themenstellungen haben. Durch den Ideen-Austausch, das wechselseitige Kennenlernen von Expertisen der beteiligten Institutionen und durch engere Kooperationen möchte der Verbund den Altersforschungsschwerpunkt in Jena nachhaltig ausbauen und weiter stärken.

Am 20. Januar 2011 fand nun das 1. Kick-Off-Meeting des JCBA in den Rosensälen der FSU Jena statt. Nach begrüßenden Worten durch Prof. Dr. Herbert Witte, Prorektor für Forschung der FSU, und Prof. Dr. Peter Herrlich, Direktor des Leibniz-Institutes für Altersforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) und einer der drei Sprecher des JCBA, nutzten zahlreiche Referenten die Gelegenheit, ihre Forschungsprojekte vorzustellen. Unter den mehr als 45 Teilnehmern aus dem Leibniz-Institut für Altersforschung (FLI), dem Universitätsklinikum (UKJ) und fast allen Fakultäten der Frie-

drich-Schiller-Universität Jena (FSU) waren zahlreiche Biologen, Mediziner, Neurowissenschaftler, Bioinformatiker, Biochemiker, Ernährungs- und Sportwissenschaftler.

"Mit der Resonanz auf unser erstes gemeinsames Treffen bin ich sehr zufrieden", so Prof. Herrlich vom FLI. "Das Kick-Off-Meeting war sehr informativ und bot viele interessante Diskussionen. Wir waren alle positiv überrascht, wie viele sehr gute Projekte der Altersforschung in Jena zu finden sind. Erstaunt war ich, welche Bandbreite an Themengebieten bereits in Jena untersucht wird, von denen ich bis dato noch gar keine Ahnung hatte".

[Quelle: FLI, 04.02.2011](#)

## Grundlagen der Epilepsie

### Yun Xiang Chu erhält Young Scientist Award 2010



Ursachen und Zusammenhänge der Epilepsie sucht Yun Xiang Chu, Medizinstudentin in Harvard. Für ihre Forschungsarbeit zeichnet sie die Bochumer Forschungsschule BoNeuroMed am 23. November mit dem Young Scientist Award 2010 aus. Der Preis wird nach einer internationalen Ausschreibung für herausragende Veröffentlichungen von Studierenden verliehen.

Epilepsie hat keine einheitliche Ursache: Verletzungen des Gehirns, Stoffwechsel- aber auch Anlagestörungen tragen dazu bei. Bei Menschen sind nur wenige Epilepsie-Unterformen wirklich gut verstanden. Im Mausmodell lässt sich die Krankheit eingehender studieren, insbesondere bei sog. Knock-out-Mäusen, bei denen ein definiertes Gen inaktiviert ist. Yun Xiang Chu (Jahrgang 1985) ist durch Ausschalten eines Gens der Epilepsie-Aktivität auf die Spur gekommen. „Mit diesen Ergebnissen ist ein weiteres Mosaiksteinchen im Verständnis der unterschiedlichen Epilepsie-Grundlagen identifiziert“, urteilte die Bochumer Jury.

### Weltweiter Ruf

Neun von insgesamt 17 NRW-Forschungsschulen verleihen je einen Young Scientist Award. Die verleihenden Forschungsschulen haben allein in den letzten zwei Jahren über 250 Doktorandinnen und Doktoranden ausgebildet. Ca. 40% von ihnen kommen aus dem Ausland, buchstäblich aus der ganzen Welt. Sie bereichern die Labore und Büros mit ihrem Wissen, das sie von den weltweit besten Universitäten aus Ländern wie Frankreich, England, den Niederlanden, Japan, China, Indien, Russland, den USA oder Mexico mitbringen. Integration ist hier keine Frage, sondern gelebte Internationalität. Innerhalb von drei Jahren werden die Doktoranden in strukturierten Programmen zum Dr. rer. nat., Dr. Ing. oder dem PhD in Neuroscience geführt. Sie tragen den guten Ruf des Forschungs- und Wirtschaftsstandorts NRW in die ganze Welt. Auch der Young Scientist Award 2010 ist eine Gelegenheit, der Welt den hervorragenden Ausbildungsplatz NRW zu zeigen und brillante Köpfe für die eigenen Programme anzuwerben.

# Auf dem Weg zum Glücksschwein?

## Wissenschaftler analysieren das Wohlbefinden von Hausschweinen

In den vergangenen Jahren ist der weltweite Verbrauch von Schweinefleisch gestiegen. Allein in Deutschland wurden seit 2006 50 Millionen Schweine geschlachtet. Im seit 2002 auch im Grundgesetz verankerten Tierschutzgesetz heißt es, dass „aus der Verantwortung der Menschen für das Tier als Mitgeschöpf dessen Leben und Wohlbefinden zu schützen“ seien. Nur wenn es langfristig gelingt, zu erkennen, wie Nutztiere ihre (Haltungs-) Umwelt bewerten, ist es im Rahmen des Tierschutzes möglich, das Wohlbefinden und tiergerechtere Haltungsbedingungen zu fördern. Die Gewährleistung einer möglichst tiergerechten Haltung steht, neben der Verbesserung von Wohlbefinden und Gesundheit landwirtschaftlicher Nutztiere, im Mittelpunkt sowohl der grundlagenorientierten als auch der angewandten Nutztierethologie.

Wissenschaftler am Leibniz-Institut für Nutztierbiologie in Dummerstorf (FBN) sind dem Wohlbefinden von Schweinen auf der Spur. Zentral ist dabei die Frage, wie dieses durch Emotionen und Stimmungen geprägt wird. Genau das untersucht gegenwärtig eine gerade am FBN etablierte Arbeitsgruppe „Nutztierethologie“ (Ethologie = vergleichende Verhaltensforschung) aus dem Forschungsbereich Verhaltensphysiologie unter der Leitung von Privatdozent Dr. Birger Puppe.

In einem neuartigen Ansatz wird dabei die Umwelt von Schweinen aus der Sicht eines Schweins und nicht aus der eines Menschen betrachtet. Diese Herangehensweise spielt wiederum eine wichtige Rolle, wenn es um Fragen des Tierschutzes und der tierartgerechten Haltung geht. Denn das Interesse an den Haltungsbedingungen von Nutztieren ist in den vergangenen Jahren immer mehr in den Fokus der Verbraucher gerückt. Im Rahmen der mehrjährigen Untersuchungen kommen moderne verhaltensbiologische und bioakustische Methoden kombiniert mit kognitionspsychologischen Ansätzen zum Einsatz.

Zum Wohlbefinden von Schweinen gehören sowohl die Befriedigung grundlegender Bedürfnisse wie Gesundheit, Nahrung und Wasser als auch gefühlsmäßige Komponenten. Dazu zählen wiederum die Vermeidung von negativem Stress und Leiden wie auch die Förderung positiver Emotionen und Stimmungen. In der Verhaltenswissenschaft und Neurobiologie werden Emotionen als komplexe Ereignisse betrachtet, die drei typische Komponenten beinhalten: Verhalten, Physiologie und Kognition (Wahrnehmung und Informationsverarbeitung). Mit diesen drei in

einander greifenden Komponenten setzt sich die Arbeitsgruppe beim Hausschwein intensiv auseinander.

Die erste Komponente, das Verhalten, wurde unter anderem mittels einer Lautanalyse untersucht. Denn Schweine reagieren auf Stress, also beeinträchtigtes Wohlbefinden, mit Lauten. Diese wurden zum Teil mit eigens vom Forschungsbereich entwickelter Software untersucht. Den Ergebnissen zur Folge reagierten die Schweine auf ein und denselben unangenehmen Reiz unterschiedlich, abhängig davon, ob der Reiz erwartet oder unerwartet auftrat. Um zu visualisieren, ob und wie stark sich die Lauttypen des Schweins voneinander differenzieren, wurden künstliche neuronale Netze (Kohonen-Netze) eingesetzt. Auf diese Weise konnten unterschiedliche Stresssituationen (u.a. soziale Isolation), in denen Lautäußerungen aufgenommen wurden, farblich dargestellt und ihre Unterschiedlichkeit beurteilt werden. Durch diese Klassifikation von Lauten konnte sichtbar gemacht werden, dass Schweine Stressauslöser unterschiedlich bewerten. Die Lautgebung ist damit ein Indikator, der das Wohlbefinden der Tiere aufzeigt.

Die zweite Komponente der Emotionen, die Physiologie, ist bei den Schweinen durch die Analyse der Herzfrequenz und deren Variabilität erfasst worden. Dazu wurde bei jungen Schweinen in so genannten Playbackversuchen (= Vortragen von akustischen Signalen, die von einem Tonträger abgespielt werden) gemessen, inwiefern diese auf artspezifische Stresslaute reagieren. Für zwei Minuten wurde den Haustieren arteigene Stresslaute oder ein bedeutungsloser Kontrollton vorgespielt. Während dieser Zeit sowie zwei Minuten davor und danach, nahmen die FBN-Forscher Herzfrequenz-Messungen vor und ermittelten das Verhalten (Abbildung 2). Dabei konnte nachgewiesen werden, dass die Tiere zunächst eine Orientierung auf plötzlich auftretende Geräusche im Allgemeinen zeigten.

Des Weiteren unterschied sich die Reaktion auf arteigene Stresslaute von der Reaktion auf einen neutralen Kontrollton. Das weist wiederum daraufhin, dass Schweine die arteigenen Stresslaute anders bewerten als allgemeine Geräusche.

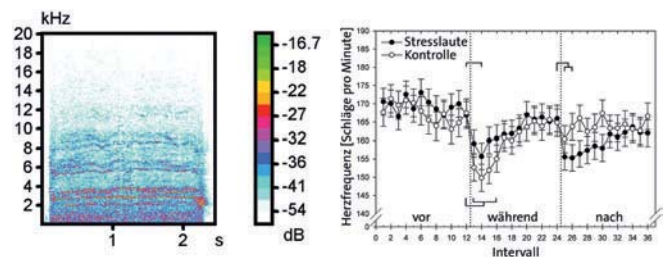


Abbildung 2: Spektrogramm von einem Stresslaut (links), rechts daneben Herzfrequenzverlauf vor, während und nach der Präsentation von Stresslauten bzw. eines Kontrolltons in 10-Sekunden-Intervallen (Grafik: FBN)

Welche Auswirkungen Stressbelastungen auf das subjektive Wohlbefinden (Kognition) haben, lässt sich jedoch mittels einer Lautanalyse oder durch die Messung der Herzfrequenz nicht immer eindeutig erfassen. Um dies jedoch genauer beleuchten zu können, untersucht die Arbeitsgruppe „Nutztierethologie“ unter der Projektleitung von Dr. Sandra Düpjan gegenwärtig die kognitiven Reaktionen beim Schwein. Dazu werden die in der Humanpsychologie bekannten, emotionsabhängigen Bewertungstendenzen (cognitive bias) analysiert. Es wird davon ausgegangen, dass ein Individuum in guter emotionaler Verfassung die Umwelt eher positiv bewertet, während negative Emotionen zu deutlich negativeren Bewertungen führten. Diese positiven oder negativen Bewertungstendenzen konnten englische Forscher bei der Labormaus als Folge guter oder schlechter Haltungsbedingungen nachweisen. Der Ansatz soll nun auf Schweine übertragen werden.

Quelle: IDW, 03.01.2011



# Wissenschaft kompakt

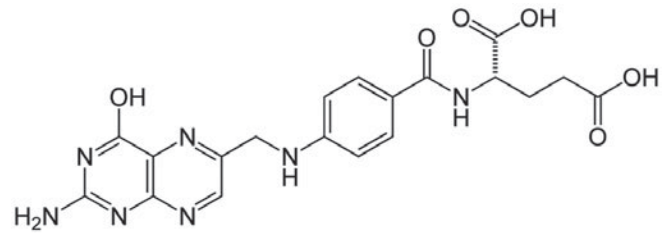
## Unauffällig und doch allgegenwärtig

Pilze der Ordnung *Sebacinales* sind unscheinbar. Aber in einer von keiner anderen Pilzgruppe übertroffenen Vielfalt leben sie im Boden in für beide Seiten vorteilhaften Symbiosen, sogenannten Mykorrhizen, mit Pflanzen, in deren Wurzelwerk sie sich ausbreiten. Seit einiger Zeit ist bekannt, dass nicht alle *Sebacinales* in dieses Bild passen. In Laborversuchen ist es mit einigen wenigen Arten gelungen, künstlich Symbiosen mit Pflanzenwurzeln zu erzeugen, in denen die Pilze anders als bei typischen Mykorrhizen endophytisch wachsen, also ohne äußerlich oder auf der mikroskopischen Ebene sichtbare spezifische Symptome hervorzurufen. Wissenschaftler wurden auf diese spezielle Form der Symbiose aufmerksam, weil sie offenbar der besiedelten Pflanze beim Wachsen helfen oder sie gegen Umweltstress und parasitische Pilze schützen kann. Nun hat sich bei Untersuchungen von Wurzeln wild lebender Pflanzen Überraschendes gezeigt: Endophytisch lebende *Sebacinales* sind nicht nur weltweit verbreitet, sie finden sich auch in höchst unterschiedlichen Lebensräumen und Wirtspflanzen: „*Sebacinales* überall“ Bei Analysen von 128 Wurzelproben unterschiedlicher Pflanzen aus 27 Familien von vier Kontinenten fanden die Wissenschaftler in sämtlichen untersuchten Pflanzenfamilien genetisches Material von *Sebacinales* – sogar in Proben aus einem Herbarium, die von Expeditionen der Jahre 1830 bis 1840 in Nordafrika stammten. Zu den untersuchten Pflanzen gehörten sowohl Farne und Moose wie Weizen und Mais. Überall fanden die Forscher unter dem Elektronenmikroskop und mit Hilfe von DNA-Untersuchungen *Sebacinales*, sogar in den Wurzeln wild wachsender Exemplare der Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*), der weltweit bestuntersuchten Modellpflanze der Pflanzen genetiker. Von ihr nahm man bisher an, dass sie keine Symbiose mit Wurzelpilzen eingeht. Die Pilze fanden sich so universell verbreitet, dass weder ein geografisches Verteilungsmuster zu erkennen war, noch eine Vorliebe bestimmter Pilze für bestimmte Wirtspflanzen. Die Pilze spielen vermutlich eine wichtige, bisher verborgene Rolle in pflanzlichen Ökosystemen, vermuten die Forscher. Möglicherweise führte eine Spezialisierung der endophytischen *Sebacinales* im Laufe der Evolution zur ungewöhnlich großen Vielfalt der Mykorrhiza-Symbiosen in dieser Pilzgruppe.

**Originalpublikation:** Weiß, M et al. (2011) *Sebacinales Everywhere: Previously Overlooked Ubiquitous Fungal Endophytes*. *PLoS ONE* 6(2): e16793. doi:10.1371/journal.pone.0016793

## Folsäurestoffwechsel: Forscher identifizieren angeborenen Gendefekt

Das Vitamin Folsäure ist für den menschlichen Körper von zentraler Bedeutung und wird über Nahrungsmittel wie Vollkornprodukte oder Nüsse aufgenommen. Kommt es durch Mangelerkrankung oder angeborene Defekte zu einer Störung des Folatstoffwechsels (Folate sind biochemische Zwischenprodukte der Folsäure), können schwere Veränderungen im Blutbild, zum Beispiel Anämien (makrozytäre oder megaloblastäre Anämie) sowie neurologische Störungen wie Krampfleiden oder Lernschwierigkeiten auftreten. Kurzum: Folatmangel im Kindesalter führt zu erheblichen Beeinträchtigungen in der körperlichen und geistigen Entwicklung.



BU

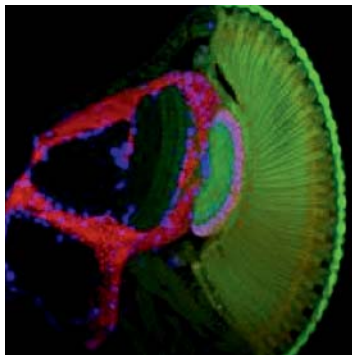
Eine Ulmer Forschergruppe hat jetzt einen bisher unbekanntem Auslöser für dieses Krankheitsbild identifiziert: einen angeborenen Gendefekt, der den Folatstoffwechsel stört. Auslöser für das Forschungsinteresse waren Geschwister aus dem Ulmer Umland, die in unterschiedlichem Maße Symptome eines Folsäuremangels zeigten, also Veränderungen des Blutbilds, Lernschwierigkeiten und ein kompliziertes Krampfleiden. Die familiäre Häufung des Krankheitsbildes ließ die Forscher genauer hinschauen. Trotz normaler Folatkonzentration im Plasma, fanden sie bei allen drei Kindern einen Folatmangel in den blutbildenden Zellen sowie im Zentralen Nervensystem und vermuteten eine angeborene Stoffwechselstörung. Tatsächlich wurden die Wissenschaftler bei einer DNA-Analyse fündig und wiesen bei den Geschwistern eine homozygote Mutation im sogenannten DHFR-Gen nach. Dieses Gen kodiert mit der Dihydrofolatreduktase ein Schlüsselenzym des Folatstoffwechsels. Aufgrund der Mutation ist das Enzym weitgehend inaktiv. Nach einer Behandlung mit dem Folsäurederivat Folinäure normalisierten sich die Blutbilder der Kinder sowie die Folatkonzentration im Zentralen Nervensystem, ihre kognitive Leistungsfähigkeit nahm zu. Allerdings blieben neurologische Störungen bestehen. Die Geschwister werden ein Leben lang eine Behandlung mit Folinäure und gegebenenfalls Antiepileptika benötigen. Dabei hat die entfernte, der Familie vor den Untersuchungen nicht bekannte, Verwandtschaftsbeziehung der Eltern die Vererbung des Gendefekts begünstigt. Der neu entdeckte Gendefekt trage auch zu einem besseren Verständnis des Folatstoffwechsels bei, der auch in der Krebstherapie eine Rolle spielt, so die Forscher.

**Originalpublikation:** Cario H et al. (2011) *Dihydrofolate Reductase Deficiency Due to a Homozygous DHFR Mutation Causes Megaloblastic Anemia and Cerebral Folate Deficiency Leading to Severe Neurologic Disease*, *The American Journal of Human Genetics* (2011), doi:10.1016/j.ajhg.2011.01.007

## Partnerschaft zwischen Genen beeinflusst die Gehirnentwicklung

Das Nervensystem ist ein Wunder an Komplexität. Das menschliche Gehirn enthält beispielsweise rund hundert Milliarden Nervenzellen. Im Laufe der Embryonalentwicklung entstehen Millionen bis hin zu vielen Milliarden Nervenzellen. Jede einzelne dieser Zellen vernetzt sich mit ihren Nachbarzellen und schickt dann ein langes Verbindungskabel, das Axon, in eine ganz andere Gehirnregion. Ist das Axon in seinem Zielgebiet angekommen, verknüpft er sich mit den dort ansässigen Nervenzellen. So entsteht eine Verarbeitungskette, die es uns zum Beispiel ermöglicht eine Tasse zu sehen, sie als solche zu erkennen, unsere Hand nach ihr auszu-

strecken und sie zu ergreifen. Hätten sich irgendwo auf dem Weg vom Auge zur Hand die falschen Nervenzellen verbunden, könnten wir den Kaffee in der Tasse nicht erreichen. Es ist somit ganz essenziell, dass sich die richtigen Nervenzellen untereinander verbinden. Doch woher weiß das Axon, wann es aufhören sollte zu wachsen, um sich mit den umgebenden Zellen zu verknüpfen? Dieser Frage gingen die Neurobiologen auf den Grund. Sie untersuchten das visuelle System der Fruchtfliege und schauten sich ganz genau die Funktion der Gene an, die an der Entwicklung dieses Systems beteiligt sind. Die Wissenschaftler fanden heraus, dass sich das visuelle System der Fruchtfliege nur dann richtig entwickeln kann, wenn zwei Gene zusammenarbeiten – die Gene, die für die Produktion der Proteine "Golden Goal" und "Flamingo" zuständig sind. Diese beiden Proteine befinden sich an der Spitze eines wachsenden Axons. Von hier sammeln sie Informationen über ihre Umgebung wahrscheinlich direkt aus dem umgebenden Gewebe. Das Verhalten dieser Proteine ermöglicht es den Nervenzellen, ihren Weg zu finden und ihr Ziel zu erkennen. Wie die Studie zeigt kommt es zum Chaos, wenn nur eines der beiden Gene aktiv, oder wenn ihr Zusammenspiel nicht richtig aufeinander abgestimmt ist: Die Axone stellen irgendwo unterwegs ihr Wachstum ein und können ihr Zielgebiet nicht erreichen. Die Forscher gehen davon aus, dass ähnliche Mechanismen auch bei der Entwicklung von anderen Organismen – bis hin zum Menschen – eine Rolle spielen. Sie seien jetzt auf einem guten Weg zu verstehen, wie wir diese Zellen manipulieren können, damit sie auch sicher bis in ihr Zielgebiet wachsen. Dieses Wissen ist eine wichtige Grundlage für spätere Therapien bei Entwicklungsstörungen, die auf einem irreführenden Wachstum von Nervenzellen basieren. Auch als Orientierungshilfe für erneut auswachsende Nervenzellen nach einer Verletzung kann dieses Wissen bedeutend sein.



Das visuelle System der Fruchtfliege: Die Nervenzellen der Fotorezeptoren (grün) im Fliegen-Komplexauge schicken ihre Axone zu den optischen Ganglien im Gehirn (Foto: MPI für Neurobiologie / Suzuki).

Das visuelle System der Fruchtfliege: Die Nervenzellen der Fotorezeptoren (grün) im Fliegen-Komplexauge schicken ihre Axone zu den optischen Ganglien im Gehirn (Foto: MPI für Neurobiologie / Suzuki).

**Originalpublikation:** Hakeda-Suzuki S et al. (2011) Golden Goal Collaborates with Flamingo in Conferring Synaptic-Layer Specificity in the Visual System. *Nature Neuroscience*, 13. Februar 2011. doi:10.1038/nn.2756

## Anfällige Affen

Orang-Utans gehören zu den nächsten Verwandten des Menschen und zählen zu den stark gefährdeten Arten. Eine grosse Gefahr für die Orang-Utan-Bestände auf Borneo, der drittgrössten Insel der Welt, ist die Zerstörung des Lebensraums durch die Gewinnung von Palmöl und Tropenhölzern. Heftig umstritten unter Experten sind die Entstehungsgeschichte der Orang-Utans sowie Fragen zur Stabilität der Populationen. Die Orang-Utan-Populationen Borneos sind sehr jung. Sie stammen von einer kleinen Gruppe Vorfahren ab, die vor rund 176000 Jahren gelebt hat. Wie ein internationales Forschungsteam nachweisen konnten, sind die verschiedenen Populationen trotz ihres rezenten Alters genetisch stark voneinander isoliert. Dadurch sind diese grossen Menschenaffen extrem anfällig auf Umweltveränderungen. Denn das genetische Potential, sich diesen Veränderungen anzupassen, ist in den jeweiligen Populationen limitiert. Es handelt sich bei der Studie um die ausführlichste und umfangreichste je durchgeführ-



Wildlebendes Orang-Utan Männchen auf Borneo (Foto: Universität Zürich).

Menschenaffen unüberwindbaren Flüsse. Durch ihre begrenzte geographische Verbreitung und die relativ starke genetische Isolation voneinander sind die Orang-Utan-Populationen Borneos extrem anfällig gegenüber Umwelteinflüssen wie Klimawandel und anderen durch Menschen verursachte Bedrohungen wie die Zerstörung des Lebensraums. Die neuen Ergebnisse werden für die Erhaltung der Orang-Utans als Art sehr wichtig sein, hoffen die Wissenschaftler.

**Originalpublikation:** Arora, N. et al. (2010) The effects of Pleistocene glaciations and rivers on the population structure of Bornean orangutans (*Pongo pygmaeus*). *Proceedings of the National Academy of Sciences*. DOI: 10.1073/pnas.101016910

## Forscher finden „Spenden-Gen“

Tun Sie Anderen gerne etwas Gutes? Falls ja, sind vielleicht Ihre Gene dafür verantwortlich. Wissenschaftler identifizierten nämlich eine winzige Änderung in einer bestimmten Erbanlage, die mit einer signifikant höheren Spendenbereitschaft einhergeht. Personen mit dieser Änderung gaben im Schnitt doppelt soviel Geld für einen wohltätigen Zweck wie andere Probanden. Die Forscher hatten ihre Studenten zu einem „Merkfähigkeitstest“ eingeladen: Die rund 100 Teilnehmer sollten sich Zahlenfolgen einprägen und anschließend möglichst korrekt wiedergeben. Dafür bekamen sie die Summe von fünf Euro. Sie konnten ihr hart verdientes Geld im Anschluss mit nach Hause nehmen oder einen beliebigen Teil davon für einen wohltätigen Zweck spenden. Diese Entscheidung erfolgte freiwillig und in scheinbarer Anonymität. Die Autoren der Studie wussten aber stets, wie viel Geld zuvor in der Kasse gewesen war, und konnten daher den gespendeten Betrag errechnen. Zuvor hatten sie ihre Probanden zu einem Wangenabstrich gebeten. Aus den dabei entnommenen Zellen konnten sie DNA für genetische Analysen gewinnen. Sie konzentrierten sich dabei auf eine Erbanlage, das so genannte COMT-Gen. Es enthält die Bauanleitung für ein Enzym, das bestimmte Botenstoffe im Gehirn inaktiviert. Der wohl bekannteste dieser Botenstoffe ist das Dopamin. Seit fast 15 Jahren ist bekannt, dass es zwei verschiedene Varianten des COMT-Gens gibt: COMT-Val und COMT-Met. Die beiden Versionen, die in der Bevölkerung etwa gleich häufig vorkommen, unterscheiden sich nur in einem einzigen Baustein. Bei Menschen mit der COMT-Val-Variante arbeitet das zugehörige Enzym bis zu viermal effektiver. Es wird also drastisch mehr Dopamin im Gehirn

der Betroffenen inaktiviert. Diese Mini-Mutation hat auch Auswirkungen auf das Verhalten: Studenten mit dem COMT-Val-Gen spendeten im Schnitt doppelt so viel Geld wie Kommilitonen mit der COMT-Met-Variante. Es ist das erste Mal, dass Forscher einen Zusammenhang zwischen einer speziellen Erbanlage und altruistischen Handlungen feststellen konnten. Allerdings wusste man bereits aus Zwillingstudien, dass altruistisches Verhalten zum Teil auch durch unsere Gene beeinflusst wird. Dass sich die Wissenschaftler bei ihrer Analyse auf das COMT-Gen konzentrierten, hat seinen guten Grund: Schon seit einigen Jahren ist bekannt, dass Dopamin bei Tieren und Menschen an der Steuerung des Sozialverhalten beteiligt ist. So beeinflusst der Botenstoff zusammen mit Substanzen wie dem Neuropeptid Vasopressin Sexualität und Bindungsbereitschaft. Dopamin hängt zudem mit positiver Emotionalität zusammen. Auch die Eigenschaft, sich durch Anreize motivieren zu lassen, wird durch diesen wichtigen Neurotransmitter gesteuert.

**Originalpublikation:** Reuter, M. et al. (2010) *Investigating the genetic basis of altruism: the role of the COMT Val158Met polymorphism. Social Cognitive & Affective Neuroscience. doi: 10.1093/scan/nsq083*

## Die Gene der Giganten

Der sogenannte „Gigantismus“ wird meist durch einen Tumor der Hypophyse (Hirnanhangsdrüse) verursacht. Die Hypophyse selbst ist ein Organ, das verschiedene Hormone produziert, die wiederum unterschiedlichste Funktionen wahrnehmen, so zum Beispiel die Regulation von Wachstum. Tumore der Hypophyse können neben einem unkontrollierten Wachstum außerdem zu einer Reihe von Symptomen wie unregelmäßigen Gesichtsformen, Kopfschmerzen, Sehstörungen, degenerativen Gelenkerkrankungen oder verminderter Glucosetoleranz führen. Ein internationales Forscherteam hat nun die genetische Mutation identifiziert, die für den als Akromegalie bezeichneten „Gigantismus“ verantwortlich ist. Das Team untersuchte zunächst das Gen AIP, das bereits als Verursacher von Hypophysentumoren bekannt ist, und stellte eine bestimmte Mutation fest, die familiär gehäuft in irischen Patienten mit Akromegalie vorkam. Daraufhin untersuchten die Forscher die DNA eines Skeletts eines an Akromegalie leidenden Patienten aus dem 18. Jahrhundert, dessen Überreste im Hunterian Museum in London aufbewahrt sind. Das Forscherteam stellte die identische Mutation wie in lebenden Patienten fest. Die weitere Analyse von DNA-Abschnitten in der Nähe dieses Gens bedingte die Schlussfolgerung, dass der sogenannte „Irische Gigant“ aus dem Hunterian Museum diese Mutation von demselben Vorfahren geerbt hatte wie eine Reihe von Familien in Irland, die heute an der Erbkrankheit leiden. Die daraufhin angestellten komplexen biostatistischen Berechnungen ergaben, dass die ursprüngliche Mutation vor ungefähr 1.500 Jahren erfolgte und seitdem von Generation zu Generation weitergegeben wird. Ungefähr 200 bis 300 Personen müssten die Mutation heute noch in sich tragen. Aufgrund der alten DNA aus dem Skelett konnte die Theorie des Zusammenhangs zwischen der Mutation und dieser Erkrankung, die in der Vergangenheit so häufig in einer Tragödie endete, erst solide begründet werden, erläutern die Wissenschaftler. Die biomathematischen Berechnungen konnten sogar die Historie der Krankheit recht genau nachvollziehen. Der wichtigste klinische Aspekt



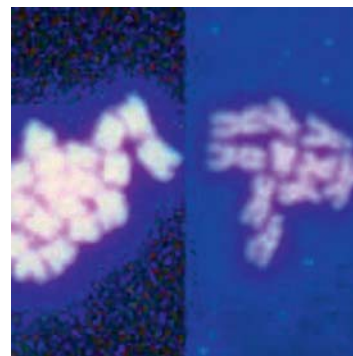
Palaogenetische Forschung an der Universität Mainz (Foto: Joachim Burger)

hierbei sei, dass Träger der Genmutante nun identifiziert und behandelt werden könnten, noch bevor sie zu ‚Giganten‘ werden, hoffen die Autoren der Studie. Es stehe nun einen genetischen Bluttest zur Verfügung, den Familien mit Risikopotenzial nutzen könnten, um die Krankheit frühzeitig zu detektieren und übermäßiges Wachstum zu verhindern.

**Originalpublikation:** Chahal, H.S. et al. (2011) *AIP Mutation in an 18th Century Giant and Contemporary Families with Pituitary Adenomas. The New England Journal of Medicine 2011; 364:43-50.*

## Doppeltes Erbgut treibt Evolution an

Wenn Pflanzen neue Lebensräume erobern oder sich an eine verändernde Umwelt anpassen, profitieren sie von Fehlern im Erbgut. Einen solchen Fehler haben jetzt Genetiker und Bioinformatiker näher untersucht: Zuweilen verdoppeln Pflanzen ihr gesamtes Erbgut. Obwohl das Erbgut selbst dabei unverändert bleibt, gerät das Regelwerk der Gene durcheinander, wie die Forscher herausfanden. Damit kamen sie einem potenziellen Evolutionsmechanismus auf die Spur, der bislang kaum beachtet wurde. Anders als bei Tieren üblich besitzt ein großer Teil aller Blütenpflanzen ein Vielfaches des doppelten Chromosomensatzes: Die Pflanzen sind polyploid, ihre Zellen beherbergen vier, acht oder noch mehr Erbgutkopien. Im Laufe ihrer Evolutionsgeschichte hatten praktisch alle Blütenpflanzenarten polyploide Vorfahren. Solche Verdopplungen, so vermuten Evolutionsbiologen, führten zu einer Vielzahl neuer Eigenschaften der Pflanzen, die damit neue Lebensräume besiedeln konnten. Im Gegensatz zu Veränderungen einzelner Gene, deren Vorteile sich erst nach mehreren Generationen zeigen, führt Polyploidie sehr schnell, von einer Generation zur nächsten, zu einer Menge an Veränderungen – zumindest, so die bisher verbreitete Annahme, wenn die Chromosomensätze verschiedener Pflanzenarten miteinander verschmelzen. Diese Form von Polyploidie hat maßgeblich zum Artenreichtum etwa der Familien



Tetraploider (li.) und diploider Chromosomensatz (re.) bei der Ackerschmalwand (Bild: Ramon Torres-Ruiz / TUM)

der Kohlgewächse (Brassicaceae), der Nachtschattengewächse (Solanaceae, mit Tabak, Kartoffel und Tomate) und der Gräser (Gramineae) beigetragen. Dupliziert sich dagegen der Chromosomensatz ein- und derselben Art, so unterscheiden sich die polyploiden Nachkommen augenscheinlich kaum von ihren Eltern, die nur halb so viele Genkopien besitzen. Entwicklungssprünge scheinen diese auto-polyploiden Pflanzen nicht zu verheißen, das Potenzial dieses Verdopplungsweges für die Evolution wurde lange wenig beachtet. Zu Unrecht, finden die Forscher. Sie haben tief in die molekularen Strukturen auto-polyploider Pflanzen geblickt, die sie künstlich erzeugten. Dazu sorgten sie bei Pflanzen der Art Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) dafür, dass der Chromosomensatz in Pollen und Eizellen der Elternpflanzen nicht halbiert wurde, sondern doppelt erhalten blieb. Aus der Befruchtung entstanden dann polyploide Pflanzen mit einem vierfachen Chromosomensatz. Wie erwartet unterschieden sich die polyploiden Nachkommen äußerlich kaum von ihren Eltern. Doch als die Forscher analysierten, welche Gene von den Pflanzen wie stark aktiviert werden, erlebten sie eine Überraschung: Bei einigen

Pflanzen fanden sie in mehr als 250 Genen zum Teil deutliche Unterschiede. Die betroffenen Gene waren an so grundlegenden Prozessen wie Photosynthese, Zellwandbau, Stressmanagement, Alterung und pflanzliche Verteidigung beteiligt. Die Unterschiede weisen darauf hin, dass Auto-Polyploidie in der Evolution eine größere Rolle spielen könnte, als bisher vermutet wurde, meinen die Wissenschaftler. Denn die Arabidopsis-Pflanzen vererbten die Auto-Polyploidie problemlos an die Folgegeneration, damit können sich neue Eigenschaften etablieren. Tendenziell seien die Unterschiede von Auto-Polyploiden zu ihren Elternpflanzen zwar geringer, als wenn Chromosomensätze verschiedener Pflanzen miteinander verschmelzen. Solche schnellen, subtilen Änderungen könnten zum Beispiel bei allmählichen Umweltveränderungen, die das Klima oder die Bodenbeschaffenheit betreffen, von Vorteil sein. Denn dramatische Erbgutveränderungen bergen immer auch das Risiko, dass die Nachkommen nicht lebens- oder fortpflanzungsfähig sind. Weitere Experimente werden zeigen, warum sich die Aktivität der Gene ändert.

**Originalpublikation:** Yu Z, Z. et al. (2010) *Impact of natural genetic variation on the transcriptome of autotetraploid Arabidopsis thaliana*. PNAS (2010) 107 (41) S. 17809ff. doi: 10.1073/pnas.1000852107

## Mehltau in der Sackgasse

Die Größe eines Erbguts sagt nichts über die Reichhaltigkeit der darin enthaltenen genetischen Information aus. Ein Beispiel dafür ist der Echte Mehltau, der ganze Ernten durch feine Pilzfäden vernichtet. Der Pflanzenschädling hat zwar annähernd 120 Millionen Basenpaare und damit eines der größten Genome unter den Schlauchpilzen, aber mit nur knapp 6.000 weitaus weniger Gene. Viele Gene, die für einen unabhängigen Stoffwechsel nötig sind und die andere Pilze noch besitzen, sind ihm abhanden gekommen. Genetisch gesehen steckt der Mehltau damit in einer Sackgasse der Evolution, aus der er sich auch nicht mehr befreien kann. Dies fand ein internationales Konsortium von Wissenschaftlern durch den Vergleich von Pilzgenomen heraus. Die beträchtliche Genomgröße des Mehltaus geht im Wesentlichen auf sogenannte „springende Gene“ zurück. Sie bringen neue Sequenzen ins Genom ein und mischen das Erbgut immer wieder auf, indem sie sich ein- und ausbauen und dabei Fehler machen. Durch diese Umwälzungen hat der Mehltaupilz zwar eine beträchtliche Zahl an neuen Basenpaaren hinzugewonnen, gleichzeitig aber auch viele Gene verloren, weil deren Leseraster durch den Einbau des springenden Gens unterbrochen wurde. Die Forscher konnten zeigen, dass dem Pflanzenschädling 99 Gene für eine unabhängige Lebensweise fehlen, die die Bäckerhefe, die ebenfalls zu den Schlauchpilzen zählt, noch besitzt. Dadurch kann der Mehltaupilz weder Stickstoff fixieren, noch Energie aus einer Gärung gewinnen oder bestimmte Stoffwechselprodukte aus anorganischen Verbindungen herstellen. Als Parasit braucht der Mehltaupilz diese Syntheseleistungen allerdings auch nicht mehr. Er holt sich alles, was nötig ist, von der Wirtspflanze. Er kann auf diese Gene verzichten,



Ausschnitt eines Mehltau-infizierten Gerstenblattes  
(Foto: Anja Reinstädler, MPI für Pflanzenzüchtungsforschung).

allerdings zu dem Preis, dass er auf eine einzige Lebensform festgelegt ist, den Parasitismus. Es gibt keinen Weg mehr zurück zu einer unabhängigen Lebensweise. Dem Mehltaupilz fehlen auch viele Gene für den Angriff auf die Pflanzenzelle. Er produziert zum Beispiel nur ein paar Transportproteine. Andere Pflanzenschädlinge stellen eine ganze Kollektion her. Sie schleusen damit Gifte in die Pflanzenzelle ein oder pumpen die Proteine der pflanzlichen Abwehr nach draußen, so dass sie ihnen nicht mehr gefährlich werden können. Der Mehltaupilz bildet auch kaum Enzyme, mit denen die pflanzliche Zellwand durchlöchert und passierbar gemacht werden kann. Dem Mehltau fehlt offensichtlich die genetische Ausstattung für den groben Angriff auf die Pflanzenzelle. Seine Strategie ist die des leisen Zutritts. Er versucht, dem pflanzlichen Immunsystem keine Gelegenheit für eine Abwehrreaktion zu geben. Auch das passt zu seiner parasitischen Lebensweise. Der Mehltaupilz hat kein Interesse am Untergang der Wirtspflanze. Ihm geht es um die subtile und nachhaltige Unterwerfung seines Wirtes. Für diese Unterwerfung verwendet der Gersten-Mehltau gerade einmal vier Prozent seiner genetischen Ausstattung. Die Wissenschaftler haben nur 248 Gene identifiziert, die für eine solche Aufgabe in Frage kommen. Der Vergleich mit anderen Mehltau-Arten – etwa der von Erbse oder Arabidopsis – hat gezeigt, dass sich die drei Arten nur sieben dieser Gene teilen. Alle anderen sind auf den Gersten-Mehltau beschränkt. Diese Exklusivität zeigt, dass sich die genetische Ausstattung für das Parasitendasein in enger Anlehnung an die jeweilige Wirtspflanze entwickelt hat. Die übrigen Mehltau-Arten haben offensichtlich andere genetische Lösungen gefunden.

**Originalpublikation:** Spanu P. D. et al. (2010) *Genome expansion and gene loss in powdery mildew fungi reveal functional tradeoffs in extreme parasitism*. Science Vol. 330 no. 6010 pp. 1543-1546. DOI: 10.1126/science.1194573

## Menschheitsgeschichte im Fingerknochen

Vor etwa 30.000 Jahren lebte im südlichen Sibirien ein bisher unbekannter und mittlerweile ausgestorbener Urmensch. Im Jahr 2008 gruben Archäologen der Russischen Akademie der Wissenschaften in der Denisova-Höhle einen Fingerknochen dieses Urmenschen aus, der jetzt von Anthropologen genetisch untersucht werden konnte. Die Sequenzierung des Kerngenoms ergab, dass die Höhlenbewohner weder Neandertaler noch moderne Menschen waren. Anfang dieses Jahres hatte das Forscherteam bereits herausgefunden, dass die mitochondriale DNA eine ungewöhnliche Sequenz aufwies und möglicherweise von einem bisher nicht beschriebenen Urmenschen stammte. Mithilfe der am Neandertalergenom entwickelten Techniken sequenzierten die Forscher nun das Kerngenom aus dem Knochen, d.h. die gesamte Erbinformation aus dem Zellkern einer Zelle. Sie fanden heraus, dass das Individuum, dem der Fingerknochen gehörte, weiblich war und einer Gruppe von Urmenschen angehörte, die eine gemeinsame Herkunft mit dem Neandertaler teilte, danach aber einen anderen evolutionären Weg beschritt. Diese neue Urmenschenform nennen die Forscher Denisova-Mensch. Im Gegensatz zu den Neandertalern trugen die Denisova-Menschen keine Gene zu allen heute lebenden Nicht-Afrikanern bei. Sie teilten jedoch eine größere Anzahl von genetischen Varianten mit heute auf Papua Neuguinea lebenden Populationen, was nahe legt, dass es zwischen dem Denisova-Menschen und den Vorfahren der Melanesier zu einer Vermischung gekommen ist. Die Tatsache, dass die Denisova-Menschen in Südsibirien entdeckt wurden, aber zum Erbmaterial heute lebender menschlicher Populationen in Neuguinea beigetragen haben, zeigt, dass die Denisova-Menschen während des Pleistozäns in Asien weit verbreitet gewesen sein

müssen, erläutern die Wissenschaftler. Kombiniert mit der Genomsequenz des Neandertalers, zeigt uns das Denisova-Genom ein komplexes Bild genetischer Interaktionen zwischen unseren Vorfahren und anderen Urmenschen-Gruppen. Außerdem untersuchten die Forscher einen Denisova-Zahn, der in derselben Höhle in Sibirien ausgegraben wurde und dessen Morphologie und äußere Beschaffenheit sich von der eines Neandertalerzahnes und des Zahnes eines modernen Menschen unterscheidet, denen sehr viel älterer Urmenschenformen aber ähnelt. Dieser Zahn weist fast die gleiche DNA wie der Fingerknochen auf. Er ermöglichte es den Anthropologen, morphologische und genetische Informationen miteinander in Verbindung zu bringen.

**Originalpublikation:** David Reich, D. et al. (2010) Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. *Nature*, 23. Dezember 2010, doi:10.1038/nature09710

## Mysteriöses Pferd ist ein Esel

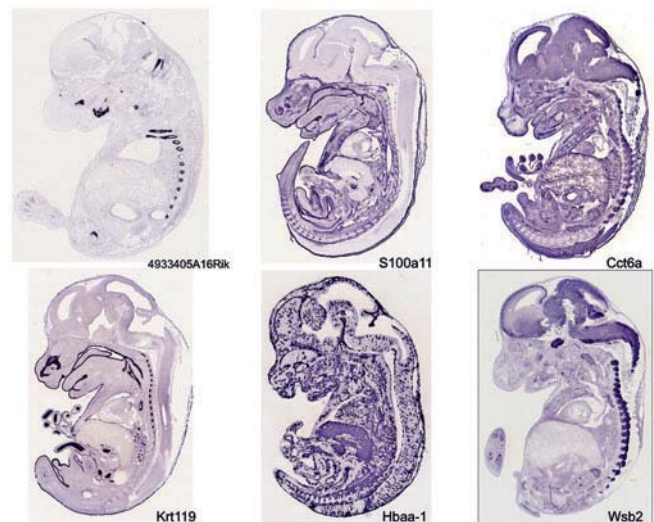
Seit in Pompeji die Überreste einer scheinbar unbekanntes Pferderasse ausgegraben wurden, rätseln Wissenschaftler über diesen Fund. Nun wurde das Rätsel gelöst: Bei dem Pferd handelt es sich in Wahrheit um einen Esel. Nach DNA-Untersuchungen eines Skelettes, das im Jahre 2004 in den Überresten eines antiken römischen Hauses gefunden wurde, gingen italienische Wissenschaftler davon aus, dass sie eine unbekannte beziehungsweise inzwischen ausgestorbene Pferderasse entdeckt hatten. In der damaligen Studie wurden fünf Skelette aus der Familie der Pferdeartigen analysiert, zu der Pferde, Esel und Zebras gehören. Die Skelette waren in den Überresten eines Haushaltes in der antiken römischen Stadt Pompeji ausgegraben worden. Sie waren durch eine Schicht vulkanischer Asche konserviert, die Pompeji und die nahegelegene Siedlung Herculaneum bei dem Ausbruch des Vesuvus im Jahr 79 nach Christus unter sich begraben hatte. Das Forscherteam, das die ursprüngliche Studie durchgeführt hat, untersuchte die 2000 Jahre alte mitochondriale DNA der Pferde. Vier DNA-Typen waren leicht zuzuordnen – sie stimmten mit typischem mitochondrialen Pferde-Erbgut überein. Das fünfte Pferd jedoch schien eine zwar pferdeähnliche, aber doch unbekannte DNA zu besitzen. Die Wissenschaftler kamen zu dem Schluss, dass es sich um eine bislang nicht bekannte – vermutlich ausgestorbene – Pferderasse handele. Bei einer genauen Revision der Ergebnisse kamen die Forscher zu dem Schluss, dass bei der ersten Untersuchung ein Fehler passiert war. Offensichtlich war die mitochondriale DNA eines Pferdes mit mitochondrialer DNA eines Esels in Berührung gekommen, sodass sich eine Hybrid-DNA gebildet hat, die scheinbar einer unbekanntes Pferderasse entstammte. Die Forscher zeigten, dass die ersten 177 Bausteine des DNA-Stranges mit der Nukleotidabfolge von Esel-Erbgut übereinstimmen. Die übrigen 193 Nukleotide stimmen mit Pferde-DNA überein. So war zu erkennen, dass es sich ursprünglich um zwei separate DNA-Stränge gehandelt haben muss. Der Fehler könnte schon bei der Ausgrabung passiert sein – vielleicht ist dabei DNA von einem Skelett auf ein anderes übertragen worden. Möglicherweise ist der Fehler aber auch durch eine Unachtsamkeit im Labor entstanden oder erst hinterher bei der Datenanalyse am Computer. Zwar konnten die Wissenschaftler den Fund einer neuen Pferderasse nicht bestätigen. Spannend sei das Ergebnis dennoch, sagen sie. Wenn die Esel-DNA tatsächlich von dem antiken Skelett stammt, dann belege dies erstmals, dass bereits im antiken Pompeji die Stammform des heute typischerweise in Italien vorkommenden Hausesels gehalten wurde. Diese Zuchtlinie stammt von somalischen Wildeseln ab. In anderen europäischen Ländern dagegen werden Esel gehalten, die auf nubische Wildesel zurückgehen. Die

antike Esel-DNA ermöglicht den Forschern neue Einblicke in die Geschichte der Eselzucht.

**Originalpublikation:** Gurney, S. M. R. (2010) Revisiting ancient mtDNA equid sequences from Pompeii. *Journal of Cellular Biochemistry (Accepted manuscript online)*; DOI: 10.1002/jcb.22914

## Genaktivitäts-Atlas eines Säugetiers

Säugling, Kleinkind, erwachsener Mensch – alle Organismen durchlaufen verschiedene Lebensstadien, in denen ihr Körper unterschiedliche Funktionen erfüllen muss. Die Erbinformation eines Individuums wird bei seiner Zeugung festgelegt und ist in allen Zellen des Organismus identisch – unabhängig von der jeweiligen Entwicklungsstufe. Die Entwicklung unterschiedlicher Organe und Körperteile, die in verschiedenen Lebensabschnitten unterschiedliche Funktionen im Organismus wahrnehmen müssen, ist daher nur möglich, weil zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedliche Gene in den einzelnen Zellen angeschaltet sind. Aber wann sind welche Gene in welcher Zelle aktiv? Die Antwort ist von entscheidender Bedeutung für das Verständnis der physiologischen Funktion eines Gens. In fünfjähriger Arbeit, haben Forscher die Aktivität aller bekannten Gene der Maus in allen Gewebestrukturen eines 14,5 Tage alten Mausembryos untersucht. Sie nutzten dafür ein kolorimetrisches Verfahren namens RNA in situ Hybridisierung, das die Expression von Genen mit zellulärer Auflösung in ihrem natürlichen Kontext sichtbar macht. Die Ergebnisse dieser Arbeit, 18000 Gene und 400 MicroRNAs, die jeweils in 24 unterschiedlichen Bildern untersucht wurden; 1420 anatomische Strukturen, an denen die aktiven Gene gekennzeichnet sind; 1002 gewebespezifische Gene als neuartige Marker für 37 verschiedene anatomische Strukturen, stehen in Form einer interaktiven Webdatenbank für die wissenschaftliche Gemeinschaft zur Verfügung. Die Aufbereitung der Ergebnisse erlaubt es anderen Gruppen, die Daten für ihre eigenen Untersuchungen zu nutzen, erläutern die Autoren. Sie selber nutzten die Ergebnisse bereits für andere Untersuchungen, indem sie beispielsweise für bestimmte Krankheitsbilder zeigen, mit welchen Genaktivitäten sie verbunden sind bzw. welche Gene an der Entstehung der Krankheit beteiligt sein könnten. Die Qualität und die exakte räumliche Verteilung der Daten erlauben darüber hinaus neue Erkenntnisse über die komplexe segmentale Organisation des Säugerhirns und geben Hin-



Expressionsmuster von sechs unterschiedlichen Genen in Längsschnitten von 14,5 Tage alten Mausembryonen. Die dunkel gefärbten Bereiche geben an, wo die jeweils untersuchten Gene aktiv sind (Foto: MPI für molekulare Genetik).

weise für die Aufklärung wichtiger Signalwege, die zum Beispiel an der Entwicklung der Niere beteiligt sind. Genomweite Genexpressionsanalysen spielen heute eine wichtige Rolle für die funktionelle Genomik. Die Forscher hoffen, dass ihre Ergebnisse künftig zur Aufklärung zahlreicher weiterer Fragestellungen beitragen werden, wie zum Beispiel die Bestimmung regionaler Unterschiede in komplexen Organen, die Suche nach regulatorischen Elementen für die Steuerung gewebsspezifischer Genaktivität, die Charakterisierung von Gen-Netzwerken, die zwischen verschiedenen Organen aktiv sind oder auch die Untersuchung von möglichen Kandidatengen für komplexe und angeborene Erkrankungen.

**Originalpublikation:** Diez-Roux G. et al. (2011) *A High-Resolution Anatomical Atlas of the Transcriptome in the Mouse Embryo*. *PLoS Biology* 9(1): e1000582. doi:10.1371/journal.pbio.1000582

## Migration 7.500 BC

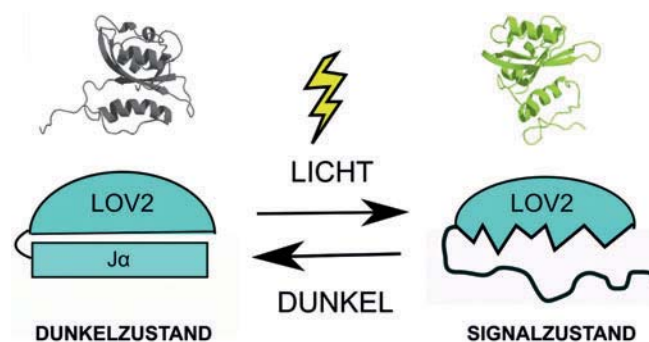
Kein Epochenwechsel hat die Geschichte der Menschheit ähnlich fundamental beeinflusst wie die sogenannte Neolithische Revolution. Der kulturelle Wandel von der aneignenden zur produzierenden Wirtschaftsweise und Sesshaftigkeit vollzog sich vor etwa 11.000 Jahren im Vorderen Orient und erreichte vor etwa 7.500 Jahren mit der bedeutendsten neolithischen Kultur, der Linienbandkeramik (LBK), Mitteleuropa. In kontroversen Hypothesen wird seit Langem die Verbreitung der bäuerlichen Lebensweise aus dem Fruchtbaren Halbmond nach Europa zu erklären versucht: durch Ideentransfer und Akkulturation oder aber durch unterschiedliche Formen von Infiltration fremder Bevölkerungsgruppen nach Mitteleuropa. Als "neolithic package" importierten die Immigranten nicht nur neue Arten, wie zum Beispiel (Haus-)Rinder, und Kulturpflanzen wie Einkorn. Sie hinterließen durch Vermischung mit der hiesigen Bevölkerung zudem auch Spuren im Genpool Mitteleuropas. Diese sind in Form von allochthonen DNA-Markern (mtDNA- und Y-Chromosom-Lineages) bis heute nachweisbar. Ein Team von Wissenschaftler untersuchte jetzt die Struktur und Dynamik populationsgenetischer wirksamer Prozesse während der Jungsteinzeit (7.500-4.100 Jahre vor heute) in Mitteldeutschland. Dazu werteten sie Proben alter DNA (aDNA) einer Bestattungsgemeinschaft der frühneolithischen Fundstelle Derenburg-Meerestieg II im Mittelelbe-Saale-Gebiet aus. Es gelang ihnen erstmals der molekulargenetische Nachweis, wonach das genetische Profil der frühen neolithischen Siedler aus Derenburg große Ähnlichkeit mit heute lebenden Populationen im Nahen Osten aufweist. Das bedeutet, dass zumindest in diesem Fall die ersten Bauern nach Mitteleuropa eingewandert sind und nicht die vorher hier ansässigen Jäger- und Sammlerpopulationen lediglich eine bäuerliche Lebensweise übernommen haben. Die genetischen Signaturen erhärten auch Hinweise auf den Verlauf der Einwanderungsrouten über Südosteuropa und das Karpatenbecken bis nach Mitteleuropa. Auf der Grundlage der gewonnenen Informationen lassen sich Besiedlungsvorgänge rekonstruieren, die maßgeblich die frühe europäische Geschichte mitbestimmen. Über die unmittelbaren historischen Erkenntnisse hinaus enthalten die getroffenen Aussagen einen starken Gegenwartsbezug beim Blick auf die derzeit geführte Integrationsdebatte: "Out of Africa" markiert vor mehr als 2 Millionen Jahren den Beginn der Verbreitung der Gattung Homo über den gesamten Globus. Der Mensch ist von Natur aus ein Migrant und es steht außer Zweifel, dass Mobilität und Migration über alle Zeiten hinweg schon immer Teil unseres Verhaltens waren. Durch steigende Bevölkerungsdichten, zunehmende Hierarchisierung der Gesellschaft, einen stark reglementierten Zugang zu natürlichen Ressourcen, menschliche Eingriffe in die Natur und kriegerische Auseinandersetzungen verstärkten sich jedoch nach und nach der ökonomi-

sche und soziale Druck innerhalb und zwischen Gemeinschaften mit den bekannten Folgen. Die größte ökonomische Umwälzung in der Menschheitsgeschichte – die Neolithische Revolution – hat ihren Ursprung in einer Region, die vermutlich die Heimat aller Europäer bildet und wurde in Migrationswellen nach außen getragen.

**Originalpublikation:** Haak W. et al. (2010) *Ancient DNA from European Early Neolithic Farmers Reveals Their Near Eastern Affinities*. *PLoS Biol* 8(11): e1000536. doi:10.1371/journal.pbio.1000536

## Zellfunktionen mit Lichtsensoren steuern

Zellen sind Grundbausteine aller Organismen. Sie können durch äußere Reize – beispielsweise durch Licht – beeinflusst werden. Bei Pflanzen wird dabei die Reizvermittlung durch reizempfindliche Proteinverbände übernommen, die gleichzeitig als Signalempfänger und Signalgeber fungieren. Diese Proteinverbände bestehen aus einer lichtempfindlichen Komponente, dem Lichtsensor, und einem biologischen Katalysator, dem Enzym. Der Lichtsensor ermöglicht es dem Protein, Lichtreize zu erfassen und das Antwortverhalten der Zelle durch eine Veränderung seiner Struktur zu steuern. Das große Potenzial dieser molekularen Schalter zur Kontrolle von menschlichen Zellen wurde erst kürzlich durch die Verknüpfung des sogenannten AsLOV2-J-alpha-Lichtensors vom Saat-Hafer *Avena sativa* mit dem GTPase-Enzym Rac1 gezeigt. Mit Hilfe dieses künstlichen Proteinverbands konnte die Struktur und Beweglichkeit von Krebszellen gesteuert werden. Jedoch ist die Entwicklung solcher Proteinverbände eine sehr große Herausforderung, die ein detailliertes Verständnis der Funktionsweise auf molekularer Ebene erfordert. Einer Gruppe von Wissenschaftlern gelang in diesem Zusammenhang ein wichtiger Durchbruch. Sie



Der Photozyklus des AsLOV2-J-alpha-Lichtensors vom Saat-Hafer. Die strukturelle Veränderung durch Licht wird hier modellhaft dargestellt (Abbildung: Universität Regensburg).

konnten mit Hilfe von Computer-Simulationen die strukturelle Veränderung des lichtsensitiven Schalters vom Saat-Hafer *Avena sativa* (AsLOV2-J-alpha-Lichtsensor) bei der Signalübertragung auf molekularer Ebene aufklären. Auf der Grundlage dieser Forschungen können neue lichtregulierbare Enzyme künstlich entwickelt werden, die das Zellverhalten und den Zellstoffwechsel bei Pflanzen und Tieren steuern. Dies eröffnet interessante Anwendungsmöglichkeiten in der Medizin oder in der Biotechnologie, beispielsweise bei der Eindämmung des Zellwachstums von Tumorzellen oder auch bei der Behandlung von Stoffwechselerkrankungen.

**Originalpublikation:** Peter, E. et al. (2010) *Mechanism of signal transduction of the LOV2-Jα photosensor from Avena sativa*. *Nature Communications* Volume: 1, Article number: 122. doi:10.1038/ncomms1121



# Stellenmarkt



**UNIVERSITY OF HOHENHEIM**  
INSTITUTE OF PLANT BREEDING, SEED SCIENCE AND POPULATION GENETICS

The research group '**Crop Biodiversity and Breeding Informatics**' invites applications for the position of a

## Research Associate (Senior Postdoc)

We are looking for a highly motivated scientist who wants to develop his or her independent research program in population or quantitative genetics of crop plants and their wild ancestors. We are particularly interested in a scientist who develops new approaches to investigate genetic and phenotypic diversity in crop plant domestication and adaptation, and to utilize this diversity in breeding methods such as genomic selection.

Candidates with a Ph. D. degree and possibly some post doc experience in plant breeding, bioinformatics, population genetics, quantitative genetics or evolutionary biology are welcome to apply. Background knowledge in computer programming and statistical analysis are required. Previous experience with modern genomics is highly advantageous. We expect candidates to have a record of publications and to be willing to attract their own funding from national and international sources.

The successful applicant will be initially appointed for three years with the possibility of extension for another three years. The starting date can be as early as 1 June 2011. Salary will be according to the German government salary scale (TV-L E13) and depends on previous experience, age and marital status. The position involves 4 hours of teaching during the semester (entirely in English), and the supervision of Ph.D., graduate and undergraduate students. There is the possibility to obtain the Habilitation.

The University of Hohenheim is an equal opportunity employer. Women and members of minority groups are strongly encouraged to apply. The University of Hohenheim is located on a beautiful campus in the South German city of Stuttgart and is well integrated into national and international research networks. Our research group is member of the Hohenheim Competence Center of Plant Breeding with a critical mass of researchers working on European and tropical crops, which provides ample opportunities for collaboration. Further information can be obtained from <http://evoplant.uni-hohenheim.de> or from the contact information below.

Please send your application (Cover letter, CV, publications, statement of research interests, addresses of at least two references) until 18 April 2011 as a single PDF document to Bärbel Hessenauer ([baerbel.hessenauer@uni-hohenheim.de](mailto:baerbel.hessenauer@uni-hohenheim.de)).

Dr. Karl Schmid  
Professor of Crop Biodiversity and Breeding Informatics  
**Institute of Plant Breeding, Seed Science  
and Population Genetics**  
Fruwirthstrasse 21, D-70599 Stuttgart, Germany  
Phone: +49 711 459 23487  
Email: [karl.schmid@uni-hohenheim.de](mailto:karl.schmid@uni-hohenheim.de)

## EFFAB European Forum of Farm Animal Breeders

EFFAB, the European Forum of Farm Animal Breeding organizations, is looking for a new

### DIRECTOR

Key accountabilities of the Director of EFFAB include the general management of the EFFAB organisation and its office, the support of the interests of the collective EFFAB membership towards European policy making for research funding in animal breeding and reproduction and the representation of EFFAB towards European authorities, representatives and politicians in animal breeding related fields.

The position is full time. The EFFAB office is located in Wageningen, The Netherlands. Besides this, Brussels will be a main working location. The job requires high flexibility and the willingness to travel frequently, mainly within Europe.

Candidates shall have a background in animal breeding or in a related field and be familiar with the animal breeding and production industries in Europe. A good knowledge of EU agriculture & research administration and experience in an international environment are key to the position.

The position is available from 01 May 2011.

For further information please contact  
Gerard Albers  
Chairman of the EFFAB Steering Committee at  
[gerard.albers@hendrix-genetics.com](mailto:gerard.albers@hendrix-genetics.com) or telephone +31 485 801983.

Applications with cover letter and resume should be sent to the above e-mail address or to:

**EFFAB**  
Chairman Steering Committee  
Benedendorpsweg 98,  
6862 WL Oosterbeek  
The Netherlands

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



Wir sind das größte Universitätsklinikum des Nordens und eine der größten Universitätskliniken Europas. Mit mehr als 10.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sind wir der größte Arbeitgeber in Schleswig-Holstein. An mehr als 70 Kliniken und Instituten mit den medizinischen Fakultäten in Kiel und Lübeck leisten wir die maximale Krankenversorgung sowie universitäre medizinische Forschung und Lehre im Lande.

Im Bereich Bioinformatik/IT-Infrastruktur des Institutes für Klinische Molekularbiologie ([www.ikmb.uni-kiel.de](http://www.ikmb.uni-kiel.de)) am Campus Kiel ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt folgende Stelle für zunächst 3 Jahre befristet zu besetzen:

### Mitarbeiter/-in im Bereich Bioinformatik/IT-Infrastruktur

Unser Team ist verantwortlich für die (bio)informationstechnische Infrastruktur eines dynamischen Forschungsinstitutes, das sich kliniknah mit den genetischen Grundlagen multifaktorieller Erkrankungen, dem Schwerpunktthema Entzündungs-forschung und der Genetik der Langlebigkeit beschäftigt. Die Aufgabenbereiche umfassen u. a.:

- die Entwicklung, Installation und den Support von Labor- und Analyseprogrammen insbesondere des institutseigenen Labor - informations- und Management-Systems (LIMS)
- die Betreuung von zentralen Datenbanken
- den Betrieb und den Aus-/Aufbau von Intranet- und Internetlösungen
- die Organisation, Installation (inkl. LIMS-Integration) und den Betrieb von labornahen Peripheriegeräten (z.B. Barcodescanner, Eingabegeräte u.ä.)

Deshalb werden Sie als multifunktionale(r) Fachfrau/Fachmann für den labornahen Bioinformatik- und IT-Infrastrukturbereich gesucht.

#### Sie besitzen:

- ein abgeschlossenes Studium oder eine Berufsausbildung in der Datenverwaltung mit Schwerpunkt Bioinformatik oder haben sich entsprechende Fachkenntnisse erarbeitet
- Erfahrungen in der Anwendung und Anpassung/Entwicklung eines LIMS
- Kenntnisse im Bereich .NET Programmierung (Visual Basic oder C#), SQL/Datenbankprogrammierung (Microsoft SQL Server), Microsoft Windows
- gute Englischkenntnisse (Wort und Schrift)
- idealerweise Erfahrungen aus den Bereichen Laborautomation, Webprogrammierung (HTML, CSS), Content Management Systeme (TYPO3), und MySQL
- vorteilhafterweise (Grund)Kenntnisse aus dem Bereich der Genetik und Molekularbiologie
- eine ausgeprägte Lust an kontinuierlichem Lernen und Entdecken
- eine initiativreiche, selbstständige und zielorientierte Ausdauer

Eine ausgeprägte Serviceorientierung sowie gute Team- und organisatorische Fähigkeiten werden vorausgesetzt.

Die wöchentliche Arbeitszeit beträgt die einer/s Vollbeschäftigten, zz. 38,5 Wochenstunden, Teilzeitbeschäftigung ist möglich. Die Eingruppierung erfolgt je nach Qualifikation bis zur Vergütungsgruppe E13 TV-L.

Bewerbungen Schwerbehinderter werden bei entsprechender Eignung bevorzugt. Frauen werden bei gleichwertiger Eignung, Befähigung und fachlicher Leistung im Rahmen der rechtlichen Bestimmungen vorrangig berücksichtigt.

Nähere Auskünfte erhalten Sie von Herrn Dr. Rütger, Tel. 0431 597-3724. Weitere Informationen über das UK S-H erhalten Sie auch unter [www.uk-sh.de](http://www.uk-sh.de).

Ihre Bewerbung mit aussagefähigen Unterlagen richten Sie bitte unter Angabe der Kennziffer K120.11 innerhalb von zwei Wochen nach Erscheinen der Anzeige an das

**Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,**  
Dezernat Personal (Haus 31), Arnold- Heller- Str. 3, 24105 Kiel



The IPK is one of the big, internationally significant centres of plant research in which problems of the modern biology are worked on with priority in cultivated plants. People from the whole world work with us together with most different talents and qualifications. Their research pursues the aim of a comprehensive use of plant-genetic resources for an optimised material production and for a more environment-friendly agriculture. In addition the IPK co-operates in addition with working groups of German and International Universities with External-University research establishments as well as with enterprises.

For the working group Molecular Plant Nutrition of Prof. Dr. Nicolaus von Wirén we looking for a

### Postdoc in molecular plant nutrition m/f

Employment starting on May 1, 2011 and being financed for a period of at least 24 months.

Our research group investigates molecular components involved in nutrient acquisition by roots, nutrient efficiency in general, morphogenetic responses of plants to nutrients incl. nutrient sensing mechanisms and nutrient signaling pathways, and plant growth-promoting effects of rhizosphere bacteria. We offer a stimulating research environment, a highly motivated team and excellent research facilities.

**What we are looking for:** For a collaborative project with two further Leibniz institutes and Halle University we are looking for a postdoc identifying plant genes determining the responsiveness of Arabidopsis plants to plant growthpromoting rhizobacteria. Based on an established screening assay this includes the screening of Arabidopsis mutants on agar, classical mutant and gene identification procedures and all basic molecular biological methods employed in reverse genetic approaches.

**You match our profile:** If you have a strong background in plant sciences and preferentially in abiotic stress tolerance, plantmicrobe interactions and physiology and hold a PhD in a related subject. Any experience in transcriptomics, gene mapping or rhizosphere research is of advantage. You should have a great interest in rhizosphere communication, be highly motivated for science and be a very good team player.

If you need further information feel free to contact Prof. Dr. Nicolaus von Wirén  
[vonwiren@ipkgatersleben.de](mailto:vonwiren@ipkgatersleben.de)  
or phone +49 (0) 39482 5602.

The IPK is an equal opportunity employer. Qualified women are particularly invited to apply. A familyfriendly environment is given. Severely disabled people are taken in preference if a similar qualification is given. The position is compensated according to TV-L up to E 13.

Send your complete and informative application please up to 15th April 2011 using the identity figure 07/03/11 to Ms. Gläser ([glaeser@ipk-gatersleben.de](mailto:glaeser@ipk-gatersleben.de)).

If you have questions to the application procedure and selection procedure you may ask Ms. Gläser (phone: +49 (0) 39482 5101).

**Leibniz Institute of Plant Genetics and Crop Plant Research (IPK)**  
Frau Gläser, Corrensstraße 3, 06466 Gatersleben, Germany  
[www.ipk-gatersleben.de](http://www.ipk-gatersleben.de)





## GENOMXPRESS SCHOLAE

der GENOMXPRESS  
für die Schule

Die 2. Ausgabe erscheint Mitte des Jahres.  
Als Lehrer können Sie das Heft kostenlos bestellen.  
[www.genomxpress.de](http://www.genomxpress.de)

6<sup>th</sup> CeBiTec Symposium July, 18-20 2011

### Genome-based Microbiology - From -omics Research to Systems and Synthetic Biology

Center for Interdisciplinary Research (ZiF) of Bielefeld University



#### Conference Topics

- Genome Sequencing
- Transcriptomics
- Proteomics
- Metabolomics
- Bioinformatics Challenges
- Modelling and Simulation
- Regulatory Networks
- iGEM Competition
- Synthetic Biology

#### Invited Speakers

- Frederick Blattner, Madison/US
- Keith Chater, Norwich/UK\*
- Bärbel Friedrich, Berlin/DE
- Jack Gilbert, Argonne/US\*
- Armin Grunwald, Karlsruhe/DE\*
- Regine Hengge, Berlin/DE
- Christian Hertweck, Jena/DE
- Daniel Huson, Tübingen/DE\*
- Jörn Kalinowski, Bielefeld/DE\*
- Victor de Lorenzo, Madrid/ES\*
- Klaus Mainzer, München/DE\*
- Alice McHardy, Saarbrücken/DE\*
- Franz Narberhaus, Bochum/DE\*
- György Posfai, Szeged/HU\*
- Juan Ramos, Granada/ES\*
- Dmitry Rodionov, La Jolla/US\*
- Claudia Sala, Lausanne/CH
- Ralf Takors, Stuttgart/DE\*
- Aljoscha Wahl, Delft/NL\*
- Wilfried Weber, Freiburg/DE\*
- Wolfgang Wiechert, Jülich/DE\*

\*confirmed

Contact: A. Pühler, CeBiTec  
puehler@cebitec.uni-bielefeld.de

#### Organizing Committee

A. Goetzmann / J. Kalinowski / K. Niehaus  
A. Pühler / W. Selbitschka / A. Tauch / S. Weidner / V. Wendisch

#### Scientific Committee

A. Bora / F. Narberhaus / A. Pühler / J.L. Ramos / W. Wiechert



# Impressum

**GENOMXPRESS 1.11**  
Band 11, Ausgabe 1 – März 2011

Der GENOMXPRESS ist ein vierteljährlich erscheinendes Magazin mit Informationen aus der deutschen Genomforschung und Systembiologie. Der GENOMXPRESS erscheint im März, Juni, September und Dezember. Redaktionsschluss für die Ausgabe 2.11 ist der 13. Mai 2011.

**Herausgeber**  
MPI-MP, Geschäftsstelle Pflanzenforschung  
Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam

**Redaktion**  
Dr. Matthias Arlt (ma), Dr. Dirk Büssis (db)  
Geschäftsstelle Pflanzenforschung  
c/o MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie  
Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam

Dr. Silke Argo (sa), Dr. Anke Bentmann (ab) (NGFN)  
NGFN Geschäftsstelle, c/o DKFZ, V025  
Im Neuenheimer Feld 580, 69120 Heidelberg

Dr. Petra Ehrenreich (pe)  
Dr. Dietrich Trzeciok (dt) (GenoMik)  
c/o Georg-August-Universität Göttingen  
Grisebachstraße 8, 37077 Göttingen

Dr. Gabriele Gerlach (gg) (GenoMik)  
Universität Würzburg  
Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg

Dr. Susanne Weseloh (sw) (FUGATO)  
Managing Office FUGATO  
Nindorfer Str. 17, 21641 Apensen

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

**Layout und Satz** Dirk Biermann ([www.dirkbiermann.net](http://www.dirkbiermann.net))  
**Druck** GS Druck und Medien GmbH, Potsdam

ISSN 1617-562X

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

Dr. Matthias Arlt · GENOMXPRESS  
c/o MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie  
Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam  
marlt@mpimp-golm.mpg.de

# GENOMXPRESSPORTAL

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

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

The screenshot shows the GENOMXPRESSPORTAL website interface. At the top right, there are navigation links for 'Impressum', 'Suche', and 'EN'. Below this is a large image of potatoes. The main content area is divided into several sections:
 

- GENOMXPRESS**: A section with a 'Home' link and a 'Was ist der GENOMXPRESS?' heading. It describes the magazine as a quarterly publication from the German Research Network for Genomics (GNFN) and FUGATO-Plus, featuring genomic research in plants, animals, and microorganisms.
- Netzwerke**: A section listing 'Aktuelle Ausgabe', 'Alle Ausgaben', 'Sonderausgaben', 'Genompresso Schulen', and 'Kontakt'.
- Aktuelle Ausgabe**: A section titled 'GENOMXPRESS 4.36' with a sub-heading 'Die GENOMXPRESS-Ausgabe 4.36 behandelt folgende Themen:'. It lists topics such as 'Neue Wege zur Züchtung trockenresistenter Getreide', 'Mit Phänoanalyse den Pilz-Planzen', 'Kartoffelzüchtung und TILUC - GenÜbung', 'Der Kommunikation der Gene auf der Spur - Krebsstammzellen in Ähren', 'Lipide und Herzinfarktisiko - Neue antiproliferative Targets für gastrointestinale Tumoren - Sequenzier: Wildfalk, Hirschkäse und 1000 Genome - Der Protein-#adfinder: Ansgar Postsch im Wissenschaftersport', and 'Service'.

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

