

GENOMXPRESS 2.07

Informationen aus der deutschen Genomforschung

Krebs-Systembiologie · iCHIP: Plattform für NGFN Datenintegration · TMF – Ein Netz für Netze · Funktionale Genomforschung am uropathogenen *Escherichia coli* Isolat 536 · Resistenzplasmide aus Kläranlagenbakterien · FUGATO-Verbundprojekt »IRAS« · Genetische Unterschiede bei Mastitits · Was lässt die Pflanzen blühen · Wilder Weizen zeigt Muskeln
Entlarvende Fotos von DNA



GABI Statusseminar
in Potsdam. Seite 40

Inhalt

Inhalt	2
Editorial	3

Forschung

Analyse komplexer biologischer Netzwerke in der Krebs-Systembiologie	4
--	---

iCHIP: Plattform für NGFN Datenintegration	7
--	---

TMF – Ein Netz für Netze Vernetzte medizinische Forschung: Austausch fördern, Rahmenbedingungen und Infrastruktur verbessern	10
--	----

E. coli Pathogenomik: Funktionale Genomforschung am Beispiel des uropathogenen <i>Escherichia coli</i> Isolates 536	13
--	----

Die genomische Analyse von Resistenzplasmiden aus Kläranlagenbakterien liefert Hinweise auf ein weithin zugängliches Antibiotika-resistenzgen-Reservoir	16
--	----

FUGATO-Verbundprojekt »IRAS« Entwicklung von genetischen Markern zur Infektabwehr und Resistenz im Atemtrakt des Schweins	18
---	----

Immunologische vs. nicht-immunologische Abwehrstrategien: auf der Suche nach genetischen Mechanismen, die die unterschiedliche Empfänglichkeit einer Kuh gegenüber Mastitis verursachen	20
--	----

Was lässt die Pflanzen blühen – Die Rolle des FT-Proteins bei der Blüteninduktion	22
--	----

Wilder Weizen zeigt Muskeln Getreidekörner bohren sich mit Schwimmbewegungen in die Erde	23
--	----

Technologien

Entlarvende Fotos von DNA Bitte recht freundlich: Ultraempfindlicher DNA-Nachweis mit Fotopapier	24
--	----

Portrait

Detektivarbeiten bei Bakterien Portrait: Olena Perlova	25
--	----

Firmenportrait

Firmenportrait: ABiTEP GmbH Angewandte Biotechnologie für Landwirtschaft und Gartenbau	28
--	----

News & Confuse

Info

From Genomics to New Vaccines Good-bye-Symposium für Prof. Dr. Werner Goebel	30
--	----

Neues vom Industrieverbund Mikrobielle Genomforschung e.V. (IMG) ...	31
---	----

Aktualisierung der »European Research Agenda« durch das Network of Excellence	
--	--

»EuroPathoGenomics«	32
Meldungen aus dem BMBF	33

Einstimmig für die Biowissenschaften	36
---	----

Deutsche Biotechnologie-Branche hat neuen Reifegrad erreicht	37
---	----

Preise

Bundesverdienstkreuz am Bande für einen renommierten Pflanzenforscher Führungswechsel am Leibniz-Institut in Gatersleben	38
--	----

Wilhelm-Warner-Preis an Prof. Walter Jonat Kieler Wissenschaftler erhält renommierten Krebsforschungs-Preis	39
---	----

Humboldt-Forschungspreis stärkt Hirnforschung in Heidelberg	39
--	----

Treffen

Siebtens GABI Status Seminar in Potsdam	40
--	----

EPOBIO Workshop Konzepte für die nächste industrielle Revolution	43
--	----

En Route to a Knowledge-Based Bio-Economy – Vorstellung des Kölner Strategiepapiers ...	44
---	----

Science Digest

Jobbörse	49
Impressum	52

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

„Europa“ – ein Begriff der nicht nur zunehmend unseren Alltag prägt. Auch Forschung und Entwicklung erfahren gerade eine Renaissance in Europa. Zu den bereits sichtbaren Erfolgen gehören die Gründung des Europäischen Forschungsrats (European Research Council, ERC) und das 7. Forschungsrahmenprogramm (FP7). Auch steht die Vision eines Europäischen Instituts für Technologie (EIT) im Raum – in Anlehnung an das US-amerikanische MIT (Massachusetts Institute of Technology). Zwei der europäischen Stadtmetropolen sind eng mit Forschungs- und Hochschulpolitik verknüpft: Der „Bologna-Prozeß“ soll im europäischen Hochschulraum für mehr Mobilität unter Studierenden, Wissenschaftlern und Lehrenden sorgen. Unter dem Begriff „Lisabon-Strategie“ verbirgt sich ein Programm, welches deutlich höhere Ausgaben für Forschung und Entwicklung verspricht. Dessen ehrgeiziges Ziel ist nichts weniger, als dass Europa bis 2010 zum wettbewerbsfähigsten und dynamischsten wissensbasierten Wirtschaftsraum weltweit avancieren soll. Mag die Erreichung dieses Ziels auch fraglich sein, für die Forschung verheißt es größere finanzielle Spielräume.

Auch für die Biotechnologie tun sich hier viel versprechende Perspektiven auf. Definiert als einer der 17 Hightech-Sektoren der sog. Hightech-Strategie der Bundesregierung wird der Förderung der Biotechnologie große Bedeutung beigemessen. Im BMBF-Papier zur Innovationsstrategie für den Sektor Biotechnologie liest man „Die Bundesregierung verfolgt das Ziel, den Biotechnologie-Standort Deutschland europaweit ... an die Spitze zu führen. Sie strebt an, Wachstumsbremsen zu identifizieren und abzubauen. ... Neue Schlüsselfelder wie die weiße Biotechnologie und die Nanobiotechnologie sollen erschlossen werden.“ Eine Analyse der Schwächen im gleichen Papier kommt u. a. zum Fazit, dass es in der Pharma- und Chemie-

branche zu wenige vertikale Entwicklungskooperationen in Deutschland gibt und die Aufnahme biotechnologischer Verfahren im Mittelstand nur zögerlich verläuft. Hier gibt es mit der Gründung des Industrieverbands Mikrobielle Genomforschung e.V. (IMG) eine sehr erfreuliche Initiative seitens der Industrie, um genau dieser Schwäche zu begegnen (lesen Sie dazu den Beitrag auf S. 31).

Eine zunehmend wichtige Disziplin im Umfeld der Genomforschung ist die Systembiologie. Die Analyse des Zusammenwirkens von verschiedenen Komponenten eines Systems soll helfen, das Verhalten des Systems als Ganzes zu verstehen und Vorhersagen zu ermöglichen. Lesen Sie im Beitrag auf S. 4 über systembiologische Ansätze zur Proteinnetzwerkanalyse, die einen neuen Horizont für die Entwicklung kombinatorischer Therapien gegen Krebs eröffnen.

Die zunehmende Zusammenarbeit von Forschern in Netzwerken an verschiedenen Standorten sowie die in vielen Projekten anfallenden immensen Datenmengen stellen neue Anforderungen an das Datenmanagement. Wie sieht eine praktikable Lösung aus, die die generierten Daten für viele Projektpartner in unterschiedlichen Forschungseinrichtungen zugänglich macht, die Datensicherheit gewährleistet und anwenderfreundliche Oberflächen bietet? Lesen Sie in diesem Heft über iCHIP, eine Plattform für Datenintegration des NGFN.

Die Netzwerk-Forschung stellt neben dem Datenmanagement noch weitere besondere Anforderungen. Im Dachverband TMV e.V. haben sich medizinische Forschungsverbände zusammengeschlossen, um organisatorische, rechtliche und technologische Probleme vernetzter medizinischer Forschung gemeinsam zu identifizieren und zu lösen.

Probleme ganz anderer Art bereiten die zunehmenden Resistenzen humanpathogener Mikroorganismen gegen die verschiedensten Antibiotika. Die Untersuchung von Bakterienpopulationen aus kommunalen Kläranlagen liefert Hinweise auf ein vielfältiges Plasmid-



kodiertes Antibiotikaresistenzgen-Reservoir.

Atemwegserkrankungen sind ursächlich für einen erheblichen Anteil der antibiotischen Behandlungen von Mastschweinen und daher auch unter Gesichtspunkten des gesundheitlichen Verbraucherschutzes von erheblicher Bedeutung. Das IRAS-Konsortium hat sich zum Ziel gesetzt, genetische Marker zu identifizieren, die eine Selektion von Schweinen auf eine erhöhte Resistenz hin ermöglichen.

Uropathogene *E. coli*-Varianten (UPEC) sind verantwortlich für 80% aller unkomplizierten symptomatischen Harnwegsinfektionen und zählen zudem inzwischen mit zu den häufigsten Erregern von im Krankenhaus erworbenen Infektionen. Methoden der funktionalen Genomforschung liefern Informationen über die molekularen Grundlagen der Pathogenese, die langfristig in die gezielte Untersuchung neuer Targets für Therapie und Prävention einmünden können.

Erstaunliches berichten Forscher aus dem Pflanzenreich. Weizenkörner bohren sich mit Hilfe der Grannen und feinen, widerhakenartigen Silicahärchen auf der Außenseite in das Erdreich. Antriebsmotor dabei ist der Wechsel der Luftfeuchtigkeit. Vielleicht ein ganz anderer Ansatz zur Nutzung erneuerbarer Energien?

Diese und viele weitere spannende Themen finden Sie in diesem Heft. Nun wünsche ich Ihnen im Namen der gesamten Redaktion viel Spaß beim Lesen und verbleibe mit freundlichen Grüßen aus Göttingen

Petra Ehrenreich

Analyse komplexer biologischer Netzwerke in der Krebs-Systembiologie



Dorit Arlt, Ulrike Korf, Tim Beißbarth, Özgür Sahin, Christian Löbke, Holger Fröhlich, Ruprecht Kuner, Holger Sültmann, Stefan Wiemann, Annemarie Poustka

Die Krebsforschung ist derzeit überwiegend auf die Identifizierung molekularer Unterschiede zwischen Krebszellen und gesunden Körperzellen ausgerichtet. Die bisher bekannten molekularen Zusammenhänge bei der Entstehung und Progression von Tumoren ergeben ein sehr komplexes Bild. Proteine aus vielen parallelen Signaltransduktionswegen sind involviert und ihre Aktivitäten werden durch vielfältige Faktoren kontrolliert. Regulatorische Feedback-Mechanismen, Quervernetzungen zwischen verschiedenen Signalwegen und die nicht-lineare Kinetik bei biologischen Prozessen, wie z.B. bei der Phosphorylierung und Dephosphorylierung von Kinasen, komplizieren zusätzlich das Verständnis Krebs-relevanter zellulärer Prozesse und die Vorhersage von Auswirkungen von Therapien. Aufgrund der Komplexität des Systems „Krebs“ stellt sich die Frage, wie die Veränderung eines einzelnen Proteins die Funktionalität des gesamten Systems beeinflusst und welche Rückschlüsse sich daraus für die Entwicklung von Krebstherapien ergeben. Um diese Frage zu beantworten, integrieren wir die Kompetenzen aus der SMP Cell, der SMP RNA, dem EP Entwicklung Quantitativer Proteinarrays durch Detektion mittels Nahe-Infraroter (NIR) Nanokristalle und der SMP Bioinformatik im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN). Wissen aus quantitativen Messungen systembiologischer Ansätze wird durch mathematische Modelle beschrieben und für ein besseres Verständnis komplexer Zusammenhänge genutzt. Ein wichtiger Schritt ist uns mit der Etablierung der kombinatorischen RNAi Strategie gelungen [1], mit deren Hilfe wir die Beziehungen zwischen Proteinen eines definierten Netzwerkes, sowie Schlüsselproteine bei der Vernetzung mit anderen Signalwegen identifizieren können. Diese Methode setzen wir ein,

um Strategien für kombinatorische Therapien zu diskutieren, die eine Resistenzbildung und Metastasierung mit hoher Wahrscheinlichkeit verhindern.

Kombinatorische RNAi bei systembiologischen Fragestellungen

Durch RNA Interferenz (RNAi) lässt sich gezielt die Expression einzelner Gene und Proteine beeinflussen. Diese Methode wurde schon in vielfältigen Applikationen verwendet, z.B. um Funktionen spezifischer Proteine zu untersuchen, für genomweite Funktionsanalysen und bei der Identifizierung neuer Zielproteine. Dennoch bleibt es eine Herausforderung, eine effiziente und spezifische Reduzierung der Expression zu erreichen. Die Verwendung von siRNAs gegen unterschiedliche Gene in Kombination eröffnet vielfältige Möglichkeiten die Anwendungen von RNAi zu erweitern, insbesondere für systembiologische Fragestellungen. Jedoch können auch die inhärenten Risiken der RNAi-Technologie, wie z.B. die unerwünschte Deregulation anderer Gene oder die Sättigung des endogenen RNAi Prozessierungskomplexes, verstärkt werden. In dem von uns entwickelten Ansatz, bei dem wir die systematische Herunterregulation multipler Gene mittels synthetischer siRNAs durchführen, konnten wir diese Einflüsse minimieren. Die Anwendung dieser Methode zur Einzel-, Doppel- und Dreifach-Herunterregulation des ErbB2-Rezeptors, sowie seiner Substrate aus zueinander parallelen Signalwegen Akt-1 und MEK1, zeigte unerwartete Resultate bezüglich des Effekts auf das invasive Potential der Brustkrebszelllinie HCC1954. Obwohl eine hohe Expression von ErbB2 üblicherweise mit einer hohen invasiven Kapazität von Krebszellen kor-

reliert, führt die Reduzierung der ErbB2-Expression um mehr als 90% in HCC1954-Zellen nicht zur verminderten Invasion. Dieses Ergebnis ist ein Hinweis darauf, dass andere Rezeptoren, wie z.B. der EGF-Rezeptor (EGFR), die Herunterregulation von ErbB2 abpuffern. Akt-1 hingegen hat sich als dominanter Repressor in diesem Zellsystem herausgestellt. Interessant ist die Beobachtung, dass die simultane Herunterregulation von ErbB2, Akt-1 und MEK1 im Vergleich zu den Einzel- und Doppel-siRNA Transfektionen mit Akt-1 sogar zur Erhöhung der Invasivität führt. Dieses Resultat weist darauf hin, dass andere Signalwege den repressori-schen Effekt abschwächen, sobald alle drei Zielproteine herunter reguliert werden. Die Ausweitung dieser Methode auf ein komplexes Proteinnetzwerk wird wertvolle Ergebnisse über die molekularen Zusammenhänge bei der Invasion von Krebszellen liefern.

Neue Dimensionen in der experimentellen Biologie durch Reverse Phase Protein Arrays

Während in bisherigen Studien die Reduzierung der Expression nach siRNA-Transfektionen mittels RT-PCR oder Western Blot nachgewiesen wurden, haben wir für die kombinatorische RNAi Strategie Reverse Phase Protein Arrays (RPPAs) verwendet. Mit dieser Methode ergeben sich viele Vorteile, die für systembiologische Fragestellungen essentiell sind, da die umfassende Generierung von quantitativen Daten komplexer biologischer Regulationsmechanismen eine wichtige Voraussetzung ist, um Schlüsselmechanismen zu identifizieren. Die traditionellen Ansätze wie z. B. ELISA oder Immunoblotting messen einzelne Proteine und/oder Änderungen von posttranslationalen Modifikationen. Diese Analyse ist zeitaufwen-



Abb. 1: Strategie zur Untersuchung der Zellzyklus Regulation bei Brustkrebs. Dieses Projekt beinhaltet eine enge Zusammenarbeit zwischen der SMP Cell, des EP Entwicklung Quantitativer Proteinarrays durch Detektion mittels Nahe-Infraroter (NIR) Nanokristalle, der SMP RNA und der SMP Bioinformatik im NGFN.

dig, es werden große Probenmengen benötigt und letztendlich nur begrenzte Aussagen über die Regulation eines einzelnen Proteins erhalten, ohne die Veränderungen im vollständigen Netzwerk gleichzeitig abzubilden. Im Gegensatz zu den etablierten Methoden, eröffnen RPPAs im Mikroformat die Möglichkeit gleichzeitig mehrere Proteine und deren posttranslationale Modifizierungen zu erfassen [2]. Zudem erfolgen RPPA-basierende quantitative Bestimmungen mit höherer Sensitivität und größerem Vertrauensbereich und eröffnen somit eine neue Dimension in der experimentellen Biologie. Diese Plattform ist daher von großer Bedeutung für die Systembiologie.

Mit Hilfe von geeigneten Antikörpern werden auf dem Mikroarray immobilisierte Zellysate auf die Präsenz eines spezifischen Proteins, ggf. auch auf deren charakteristische posttranslationale Modifizierungen hin, untersucht. Proben werden in einer mehrstufigen

Verdünnung aufgetragen, da die Signale aus verschiedenen Proben nur mit einander verglichen werden können, wenn ein linearer Zusammenhang zwischen Probenmenge und Signalintensität besteht. Auf diese Weise können die relativen Expressionsraten der untersuchten Proteine ermittelt werden. Neben der Quantifizierung von Proteinen ist es auch wichtig, den Messfehler zu bestimmen, um die Daten in mathematischen Modellen verwenden zu können und im Bereich der Systembiologie einzusetzen. Dies wird mit Hilfe der Dotierung von Zellysaten mit definierten Mengen an rekombinanten Proteinen durchgeführt. Die quantitative Analyse der Proteinexpression, sowie die zeitaufgelöste Messung von posttranslationalen Veränderungen (z.B. Phosphorylierung von Kinasen) werden zusammen mit der kombinatorischen RNAi Strategie einen wesentlichen Beitrag zur Ermittlung von Quervernetzungen innerhalb komplexer Proteinnetzwerke liefern.

Modellierung biologischer Netzwerke

Die quantitativen Daten aus dem kombinatorischen Ansatz von siRNA-Experimenten und RPPAs erlauben die Formulierung von Fragestellungen und testbaren Hypothesen, die mit Hilfe statistischer Verfahren beantwortet werden können, z.B. welche Quervernetzungen von Signalwegen eine Rolle für die Tumorprogression spielen. Die Analyse der Daten untergliedert sich in verschiedene Bausteine:

1. Statistische Auswertung der Primärdaten. Die Auswertungsschritte untergliedern sich in Qualitätskontrolle, Normalisierung der Daten, und die Ableitung von Expressionsstärken mit Fehlerraten.
2. Visualisierung der Ergebnisse. Visualisierung ist ein wichtiges Mittel der explorativen Datenanalyse und eignet sich hervorragend als Grundlage für Diskussion zwischen Biomedizinern und mathematischen Modellierern, sowie zur Hypothesengenerierung.
3. Netzwerkanalyse. Das Ziel der Netzwerkanalyse ist, zu einer Arbeitshypothese über die Entartungsmechanismen zu gelangen. Hierzu werden die experimentellen Ergebnisse auf schon beschriebene Netzwerke (z.B. KEGG, Ingenuity Netzwerke) abgebildet. Das resultierende Verständnis der wesentlichen Eigenschaften des Netzwerks wird verwendet, um vereinfachte quantitative oder qualitative Modelle aufzustellen, die im Idealfall prädiktive mathematische Simulationen der Wirkungsweise verschiedener kombinatorischer Therapien erlaubt. Hierzu verwenden wir derzeit boolesche Netzwerke, welche eine qualitative Simulation der beschriebenen Prozesse und Vorhersage der Effekte von Interventionen erlaubt. Mittels dieser Prädiktionen gelangen wir zu Arbeitshypothesen, welche durch Folgeexperimente überprüft werden.

Anwendungen für biomedizinische Fragestellungen

Unter physiologischen Bedingungen ist die Balance zwischen der Expression und der Aktivität von Signalproteinen genauestens kontrolliert. Bei der Entartung von Zellen sind diese Kontrollmechanismen außer Kraft gesetzt, und ein Ungleichgewicht zwischen den Proteinen führt zur Entstehung und Progression von Tumoren. Insbesondere bei der Metastasierung und der Resistenzbildung gegen Therapeutika haben diese Veränderungen fatale Folgen für die Krebs-Patienten.

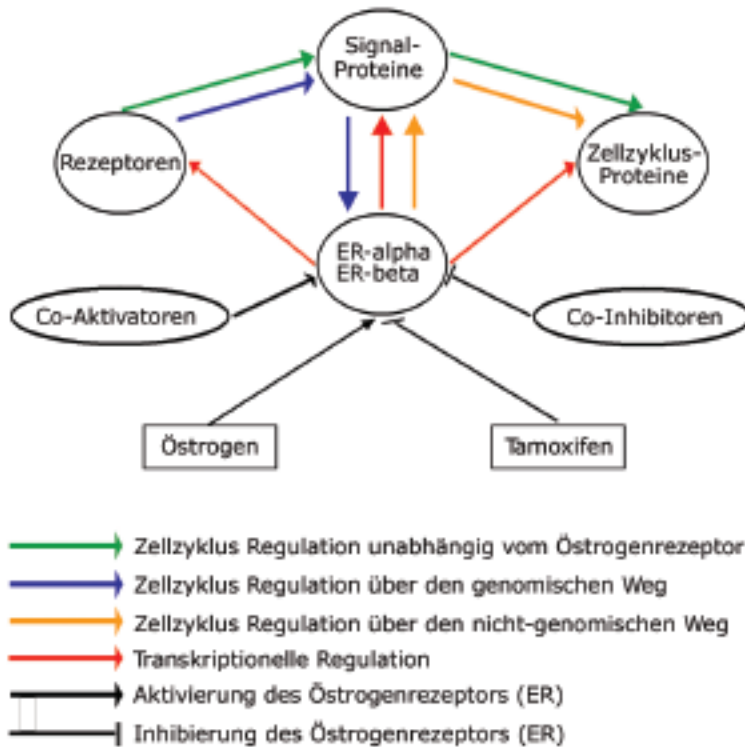


Abb. 2: Proteine verschiedener biologischer Prozesse beeinflussen die Zellzyklus Regulation in Brustepithelzellen.

1. Veränderte Mechanismen der Signaltransduktion bei der Metastasierung. Die Fähigkeit von Krebszellen in umgebendes Gewebe einzuwandern, ist eine essentielle Eigenschaft maligner Tumore und resultiert im Wesentlichen aus Veränderungen in verschiedenen Signaltransduktionswegen. Die Signaltransduktion, die bei der Invasivität von Zellen eine Rolle spielt, lässt sich in drei Hauptsignalwege einteilen: Das Integrin-System, die Signaltransduktion mittels Rho GTPasen und das Wachstumsfaktor-System. Auch wenn diese Signalwege sich wesentlich voneinander unterscheiden, wirkt während der Entwicklung eines malignen Phänotypes keiner von ihnen unabhängig. Vielmehr gibt es Quervernetzungen, die gegenseitige Beeinflussungen erlauben, jedoch sind die genauen Zusammenhänge bisher nicht untersucht.
2. Untersuchungen zu Bypass-Mechanismen bei der Resistenzbildung in der Brustkrebs-Therapie. Trotz großer Fortschritte in der Behandlung von Brustkrebs-Patientinnen, führen in vielen Fällen intrinsische oder erworbene Resistenzen gegen verfügbare Therapeutika zum Tod. Die Ursache liegt nach heutigen Erkenntnissen in dem komplexen Netzwerk von Proteinen, die eine

Regulation der Zellproliferation über die Aktivierung des Östrogen-Rezeptors (ER) steuern und einen Bypass nach der Inhibition des Östrogenrezeptors durch Anti-Östrogene erlauben. Bisherige *in vitro* Studien haben umfangreiche molekulare Mechanismen zur Zellzyklus- und Transkriptionsregulation in Brustepithelzellen aufklären können. Jedoch ist es bis jetzt nicht gelungen, systematische Zusammenhänge zwischen verschiedenen regulatorischen Prozessen zu beschreiben, um diese für die Entwicklung neuer Therapien zu nutzen.

Ausblick

Systembiologische Ansätze zur Proteinnetzwerkanalyse eröffnen einen neuen Horizont für die Entwicklung kombinatorischer Therapien gegen Krebs. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen der der SMP Cell, der SMP RNA, dem EP Entwicklung Quantitativer Proteinarrays durch Detektion mittels Nah-Infraroter (NIR) Nanokristalle und der SMP Bioinformatik im Nationalen Genomforschungszentrum (NGFN) ergibt eine geeignete Struktur, um ein systembiologisches Verständnis der Mechanismen und Zusammenhänge in der Krebsentstehung und Progression zu erlan-

Glossar

Metastasierung Prozess der Absiedlung von Zellen eines Tumors in andere Organe. Die Verbreitung im Körper erfolgt über das Blut- oder Lymphsystem.

Signaltransduktion Übertragung von Informationen innerhalb einer Zelle. Die Signaltransduktion spielt eine wichtige Rolle bei der Aktivierung oder Inhibition von zellulären Funktionen, wie z.B. der Zelldifferenzierung und Zellproliferation.

invasive Kapazität das Vermögen eines Tumors oder von Teilen eines Tumors (Zellen oder Zellverbände) in benachbarte Gewebe oder Organe einzudringen.

boolesche Netzwerke bestehen aus einem Satz an Variablen, deren Status (z.B. an oder aus, wahr oder falsch) durch boolesche Regeln (z.B. und/oder-Verknüpfungen) beeinflusst werden. Sie werden verwendet, um zeitaufgelöst logische Abläufe oder Schaltdiagramme zu beschreiben.

gen. Durch die verstärkte Einbindung klinischer Expertisen sollen zukünftig auch prospektive Studien ermöglicht werden.

Referenzen

1. Sahin, O., Lobke, C., Korf, U., Appelhaus, H., Sultmann, H., Poustka, A., Wiemann, S., and Arlt, D. (2007). Combinatorial RNAi for quantitative protein network analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 6579-6584.
2. Loebke, C., Sultmann, H., Schmidt, C., Henjes, F., Wiemann, S., Poustka, A., and Korf, U. (2007). Infrared-based protein detection arrays for quantitative proteomics. *Proteomics* 7, 558-564.

Kontakt

Dr. Dorit Arlt
 Abteilung Molekulare Genomanalyse
 Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
 in der Helmholtz-Gemeinschaft
 E-Mail: d.arlt@dkfz.de

iCHIP: Plattform für NGFN Datenintegration

Christian Lawrenz, Jürgen Eils, Roland Eils

Was bedeutet Integration von Daten in eine Plattform?

Innerhalb von Forschungsnetzen wie dem NGFN werden an verschiedenen Standorten eine Vielzahl von unterschiedlichen klinischen und molekularen Daten generiert und erfasst. Eine Datenintegrationslösung vereinheitlicht die Repräsentanz von Daten und ermöglicht den Zugriff von Anwendungen auf die Datenbereiche. Die Zusammenführung in eine Datenstruktur vereinfacht die einheitliche Interpretation der Daten auf Grund der kohärenten Semantik. Datenintegration in eine Plattform umfasst dementsprechend drei Schwerpunkte: die Schaffung einer übergreifenden Datenstruktur, die Transformation sowie das Zusammenführen der Daten in diese einheitliche Struktur und die Präsentation der Daten über Schnittstellen und Anwendungen.

Wo liegt der Nutzen von Datenintegrationslösungen für wissenschaftliche Netze wie dem NGFN?

Die Schaffung eines komplexen Datenschemas als formales Modell und Realisierung des Schemas in einer Datenplattform ermöglicht die effektive Überführung und Abbildung von heterogenen Datentypen in eine zentrale Datenbank. Eine von einem Gesamtkonzept entkoppelte, dezentrale Datenhaltung bedeutet einen hohen personellen und finanziellen Aufwand. Jeder Forschungsstandort müsste eine den entsprechenden wissenschaftlichen Anforderungen gemäß Datenstruktur schaffen, Applikation entwickeln und einbinden. Selbst bei Übernahme von kommerziellen oder Open Source Lösungen sind im Regelfall umfangreiche Anpassungen durchzuführen, bevor die Anwender einen Nutzen ziehen können. Innerhalb krankheitsbezogener NGFN-Projekte erfordern lokale Datenbanklösungen mit patientennahen Daten jeweils eigene Datenschutzkonzepte. Insgesamt muss ein hoher Aufwand betrieben werden, um eine dauerhafte und nicht nur aus der Not geborene Ad-hoc-Lösung zu installieren.

Der wesentliche wissenschaftliche Vorteil einer Integrationslösung wird bei einer systemischen Betrachtungsweise sichtbar. Im NGFN erzielte Ergebnisse können in einer Plattform wie iCHIP zusammengefasst und über Anwendungen direkt in ihrer Gesamtheit abgerufen werden. **Nur wenn die Daten gemeinsam zugänglich sind, können sie auch integrativ verwertet werden.** Neue Resultate können auf Grund von umfassenderen Analysen in Bioinformatik und Biostatistik gewonnen werden, ohne nur auf einen Standort beschränkt zu sein. Innerhalb der Studien im NGFN ist oft die Fallzahl zu gering, um komplexe Klassifikationen statistisch abgesichert bestimmen zu können. Studienübergreifende

Abfragen der Ergebnisse können die Steigerung der Fallgröße über eine kritische Schwelle ermöglichen.

Die iCHIP-Datenintegrationsprojekte innerhalb des NGFN

Bereits seit der ersten Förderphase des NGFN wird iCHIP (integration Center of High throughPut experiments) als Datenbank für klinische Netzwerke des NGFN genutzt. Ziel in der ersten Phase bis 2005 war die Bereitstellung einer Plattform für die netzwerkinterne Speicherung und Präsentation der im jeweiligen Forschungsverbund generierten Daten. So sind verschiedene Installationen an mehreren Standorten entstanden, die innerhalb der zweiten

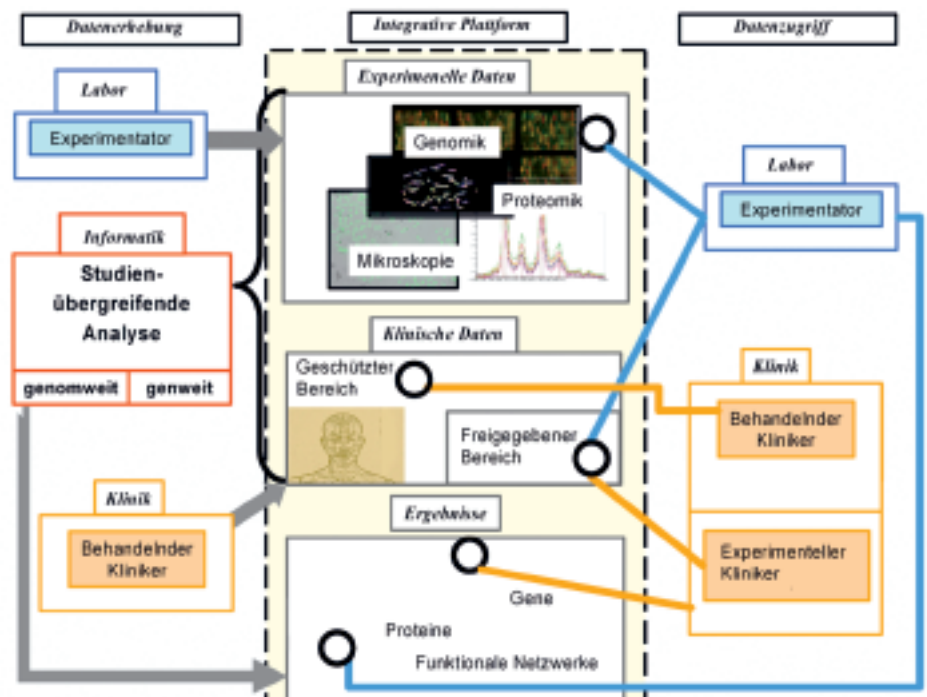


Abb.: Schematische Darstellung der Datenerhebungsprozesse (links) und Verwertung (rechts) mit iCHIP als Integrationsplattform. Der Experimentator übermittelt experimentelle Daten, der behandelnde Mediziner klinische Informationen, die für spätere Analysen relevant sein können. Nur die für die Auswertung notwendigen klinischen Daten (freigestellter Bereich) sind im Zugriff der weiteren Forscher. Sie greifen (Kreise) entsprechend ihrer Projektrechte auf die Experimente, klinische Daten und Ergebnisse der übergreifenden Analysen, z.B. Beschreibung funktionaler Netze zu.

NGFN-Förderungsphase in eine umfassende Integrationsplattform überführt worden sind.

Ziel dieser zentralen Datenbankplattform ist die Zusammenführung und die Repräsentation von verschiedenen Studien und unterschiedlichen Datenarten auch für Abfragen über Studiengrenzen hinweg. Innerhalb der iCHIP Plattform werden unterschiedliche Datentypen verwaltet, die den verschiedenen MatrixCGH-, Microarray-, Proteomics- und RNAi-Experimenten angelehnt sind. Es wurden Kooperationen mit NGFN2-Partnern eingegangen, um eine möglichst umfassende Internet-Plattform etablieren zu können. Für die klinischen Krankheitsnetze Neuroblastom, Gliome und Herz/Kreislauf sowie für mehrere Systematisch-Methodische Plattformen (SMPs) mit den Forschungsschwerpunkten RNAi, DNA und Bioinformatik wurde ein zentraler Integrationsknoten am Deutschen Krebsforschungszentrum geschaffen. Die Forschungsergebnisse mit zugrunde liegenden experimentellen und klinischen Daten für verschiedene Krankheitsentitäten wie Gliome, Leukämien, Neuroblastom, Wilmsstumore, Pankreaskarzinome, Brustkrebs, Epilepsie und Herzkreislauferkrankungen sind in iCHIP zusammengefasst worden.

Die für alle iCHIP-Komponenten implementierte SSL-Verschlüsselung ermöglicht die sichere Übertragung von Information über das

Web. Je nach Benutzerkreis sind unterschiedliche Zugriffsberechtigungen vergeben. Die an den jeweiligen Projekten beteiligten Wissenschaftler aus dem NGFN stellen ihre Daten in den zunächst geschützten Bereich der Plattform. Nach Validierung der Daten werden diese den Kooperationspartnern des Netzes zur Verfügung gestellt. Nach entsprechender Publikation und Freigabe durch die Projektleiter hat der Nutzer im NGFN und, nach weiterer Freigabe, der interessierte Anwender weltweit lesenden Zugriff auf die publizierten Datenbereiche. Eine valide NGFN-Plattform für Hochdurchsatzdaten wie iCHIP muß auf Grund des Schutzes der Dateneignerschaft und des Datenschutzes aufwändige Konzepte für feinabgestimmte Benutzerkennungsverfahren und Vergabe von Rechten auf sensible Dateninhalte und Datenbereiche umsetzen.

Im Folgenden werden die Datenbereiche aufgeführt, anhand derer die Anforderungen an eine zentrale Integrationsplattform im Bereich translationaler Forschung deutlich werden sollen.

Klinische Daten in iCHIP

Für die nachhaltige Verwendung der in den klinischen Forschungsnetzen des NGFN generierten Daten ist die eindeutige und ausrei-

chende Annotation der Experimente von entscheidender Bedeutung. Hierzu gehören die klinischen Beschreibungen, die in den Untersuchungen der Patienten erfasst worden sind, um die Diagnose und angewandte Therapie zu spezifizieren, den Schweregrad der Erkrankung und die klinische Prognose zu beschreiben. Von Bedeutung ist hierbei nicht die Fülle von medizinischen Daten, die während der Untersuchung und Behandlung von Patienten anfallen, sondern nur der Extrakt an charakteristischen Merkmalen. Je nach Krankheit unterscheiden sich die für die jeweilige Spezifikation notwendigen Beschreibungen sowohl im Umfang als auch in der Ausprägung. In Zusammenarbeit mit den Klinikern sind die krankheitsspezifischen Merkmale der beteiligten klinischen Netzwerke in iCHIP integriert worden. Im Rahmen der Qualitätsmanagement-Arbeitsgruppe „Klinik, Datenmanagement und –analyse“ des NGFN wurden in den letzten drei Jahren allgemeine Annotationsrichtlinien definiert. Alle in iCHIP abgebildeten Studien haben eine gemeinsame grundlegende klinische Spezifikation. Diese sind für die Nutzer abrufbar und zusammen mit den entsprechenden Hochdurchsatzdaten der Experimente auch analysierbar und verwertbar. Integration bedeutet hier nicht nur ein gemeinsames Repositorium mit Abfragetools für die einzelnen Studien, son-

Glossar

Annotation hier – zusätzliche Beschreibungen, um Experimente eindeutig und nachvollziehbar zu erläutern

CRIP zentrale Plattform für Gewebeformationen am Fraunhofer-IBMT

DKFZ Deutsches Krebsforschungszentrum

EBI das **European Bioinformatics Institute** ist ein europäisches Zentrum für die Bioinformatik. Es ist Teil des **European Molecular Biology Laboratory (EMBL)**

GSF Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

Heuristik hier – Strategien, die durch erste Annahmen zu vorläufigen Lösungen führen. Diese werden dann durch weitere Methoden optimiert

iCHIP das **integration Center of High throughPut experiments** ist eine integrative Plattform für Hochdurchsatzexperimente und klinische Informationen am DKFZ

Meta-Analysen zusammenfassende Analysen auf Grund von experimentellen Ergebnissen aus unterschiedlichen Studien

Phänotypen hier – sind die mittels Beobachtung oder mathematischer Verfahren bestimmbaren Merkmale einer Zelle

PRIDE die **PROteomics IDEntifications database** ist eine Datenbankplattform für die Bestimmung von Proteinen und Peptiden am EBI

Fraunhofer-IBMT Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik

SBML die **Systems Biology Markup Language** ist ein XML-Datenaustauschformat zur Abbildung von biochemischen Modellen

Semantik Lehre, die sich mit der Bedeutung von sprachlichen Zeichen und Zeichenketten befasst

XML Die **Extensible Markup Language** dient zum Austausch von hierarchisch organisierten Daten

XMLSchema definiert und strukturiert entsprechend fachbezogener Anforderungen die XML-Dateien, empfohlen durch das **World Wide Web Consortium (W3C)**

dem ermöglicht studienübergreifende Meta-Analysen auf Grund des etablierten allgemeinen Parametersatzes, der die minimalen Anforderungen an die Annotation von NGFN Studien definiert. Komplexere klinische Klassifizierungen sind nun durch die standardisierten und umfangreichen Annotationen möglich. Die klinischen Beschreibungen wurden innerhalb der Qualitätsmanagement-AG in einem NGFN XML-Austauschformat etabliert. Als qualitätssichernde Maßnahme können übertragene klinische NGFN-Daten direkt gegen das entwickelte XMLSchema validiert werden.

Da es sich bei diesen Daten auch um patientennahe Information handelt, sind die Patientenrechte zu beachten. Die bestehenden Datenschutzvorgaben, z.B. Pseudonymisierungsregeln, sind in iCHIP umgesetzt worden. Zurzeit werden weitere Datenschutzempfehlungen und Regeln auf nationaler und europäischer Ebene entwickelt. In Zusammenarbeit mit der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze (TMF e. V.) und mit den zuständigen Ethikkommissionen werden die erarbeiteten Konzepte in iCHIP miteinbezogen.

Standardisierte experimentelle Daten in iCHIP

Die vorgehaltenen Daten in iCHIP dienen letztlich nicht nur den Wissenschaftlern der Forschergruppen, die die Daten generieren, sondern nach Freigabe der Daten auch allgemein der Wissenschaft. Damit die Daten außerhalb des jeweiligen Forschungsnetzes nachvollziehbar und verwertbar bleiben, werden Mindestanforderungen für die Beschreibung der Studien innerhalb von iCHIP eingefordert. Vergleichende Analysen über Studiengrenzen hinweg sind ohne eindeutige und ausreichende Beschreibung kaum möglich. Es werden die notwendigen und experimentellen Beschreibungen integriert und die Protokolle aufgenommen, die durchgeführte Methoden und Verfahrensabläufe beschreiben. Im NGFN liegen Protokolle in Form von Standard Operating Procedures (SOPs) vor, die auch im Rahmen der Qualitätsmanagement-AG definiert worden sind und innerhalb des Intranets für unterschiedliche Forschungsgebiete vorliegen. Neben klinischen Spezifikationen und SOPs für Behandlung von Proben und experimentelle Verfahren wurden die zur Beschreibung von molekularbiologischen Experimenten schon etablierten internationalen Standards innerhalb von iCHIP abgebildet. So ist zur Steigerung der Datenqualität im Bereich von Genexpressionsanaly-

sen der Standard „Minimum Information About a Microarray Experiment“ (MIAME) integriert worden. Für die Expressions-Profiling Studien wurde MAGE_ML und für Massenspektrometrie Experimente das mzDATA-Format als Austauschformat festgelegt. Die Spezifikationen zur Beschreibung von zellulären Funktions-Assays (MIACA – Minimum Information About a Cellular Assay, Stefan Wiemann, DKFZ Heidelberg) werden in einem zukünftigen Projekt in iCHIP integriert, um zelluläre Funktions-Assays zu beschreiben. Durch die vorgenommene Adaption dieser internationalen Austauschformate und des neuen NGFN XML-Austauschformates für klinische Spezifikation in iCHIP ist der valide Transfer der Studiendaten auch zu anderen standardisierten Plattformen, z.B. Arrayexpress (EBI), PRIDE (EBI), CRIP (Fraunhofer IBMT) oder epidemiologischen NGFN Datenbanken (GSF) ermöglicht.

Vergleichende Analyse und quantitative Verwertung

In iCHIP sind die komplexen Datentypen der Hochdurchsatzexperimente wie Massenspektrometriedaten, Microarrays, Real-Time-PCRs, ArrayCGH und umfangreiche klinische, chemische Patienten- und Probanden aufgenommen worden. Für zelluläre Assays sind in iCHIP insgesamt 30 Terrabyte an mikroskopischen Bilddaten integriert, die die Zellveränderungen auf Grund von RNA-Interferenzen (RNAi) in zeitlicher Abfolge dokumentieren.

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Experimente können qualitativ miteinander verglichen werden. Die Funktionen der durch die Analysen von Microarray-Hybridisierungen bestimmten differentiell exprimierten Gene oder Gengruppen können mit den funktionellen und räumlichen RNAi-Bilddaten und den Phänotypen verglichen werden. Diese sind manuell und über automatische Bilderkennungsverfahren bestimmt worden. Krankheitsrelevante Zielgene und deren Aktivität können mit den Ergebnissen der Identifizierung und Bestimmung des Proteingehaltes mittels Massenspektrometrie, Gelelektrophorese und RT-PCR auf Übereinstimmung geprüft werden.

Auf Grund der integrativen Datenrepräsentanz können Metaanalysen betrieben werden, um die unterschiedlichen Hochdurchsatzdaten aus verschiedenen Studien mit quantitativen Mitteln zu verbinden. Die Erhöhung der Studienzahl durch das Zusammenfassen von Primäruntersuchungen kann auch ohne zusätzliche teure Studien zu genaueren Analyseer-

gebnissen führen. Die durchgesetzte hohe Qualität der klinischen Beschreibungen und experimentellen Daten in iCHIP ist notwendig, um die Wertigkeit der Ergebnisse aus den Meta-Analysen steigern.

Ausblick

Die neuen NGFN-Ausschreibungen für Forschungsvorhaben beschreiben die Notwendigkeit, konkrete Beiträge zur systematischen Auswertung von molekularbiologischen Experimenten zu liefern, die dem Verständnis von molekular bedingten Krankheiten dienen und um einen deutlichen Fortschritt in Diagnose und Therapie zu bewirken. Die identifizierten krankheitsassoziierten Gene und Proteinen sollen dabei im Kontext molekularer Netzwerke und Funktionskomplexe betrachtet werden. Diese Fragestellung ist nur in einem übergeordneten Kontext zu lösen. Die Beteiligung von unterschiedlichen Disziplinen aus den Bereichen der Biologie, Medizin, Chemie, Informatik und Mathematik ist notwendig, um die komplexen Abläufe innerhalb von Organismen zu verstehen und abbilden zu können. Innerhalb der Systembiologie bilden mathematische Modelle die statischen und dynamischen zellulären Prozesse ab. Modelle werden mit Hilfe von Heuristiken und Computersimulationen neu erstellt und geändert. Durch biologische Experimenten werden sie validiert und können durch diese Form der Rückkoppelung weiter verbessert werden.

Durch die beispielhafte Bündelung von Forschungsaktivitäten und die interdisziplinäre Verwendung von Daten in einem integrativen Ansatz können die grundlegenden krankheitsbeeinflussenden physiologischen Prozesse verstanden werden. Es gibt gegenwärtig kein System, das als zentrale Plattform für sämtliche Forschungsdaten dienen kann und alle Forschungsaktivitäten unterstützt. Die zukünftige Herangehensweise besteht darin, die vorhandenen und in speziellen Bereichen etablierten IT-Lösungen in einem umfassenden Ansatz zu nutzen. Biologische Wissensbanken (Knowledge Bases) mit den Extrakten aus den Gen- und Proteindatenbanken bieten ausgereifte Lösungen für die Beschaffung, Verifizierung, und Verteilung von Information über die molekularen Bausteine. Modelle stehen in Form von Datenaustauschformaten wie SBML zur Verfügung und können plattformübergreifend mit standardisierter Simulationssoftware genutzt werden. Innerhalb der iCHIP Struktur sind die wesentlichen klinischen Spezifika unterschied-

licher Krankheitsentitäten aufgenommen worden. Es liegt (a) ein Pool an unterschiedlichen Hochdurchsatzdaten aus den Bereichen des Genoms, Proteoms, Metaboloms und Transkriptoms sowie (b) eine umfangreiche Bilddatensammlung aus RNAi-Experimenten vor, die in den zukünftigen Forschungsverbänden gewinnbringend genutzt werden können. Umfangreiche klinische Spezifikationen und experimentelle Daten sind aus iCHIP über definierte Schnittstellen abrufbar. Der automatisierte Austausch via XML-basierter Web Services wird innerhalb der Applikationen realisiert werden. Die Interaktion mit externen Datenquellen wird ermöglicht, ohne die jeweilige Programm- und Datenstruktur zu kennen und einbinden zu müssen. Dies ist eine grundlegende Voraussetzung für eine nahtlose Überführung der grund-

lagenorientierten Daten und Methoden aus NGFN2 in eine klinisch orientierte Forschung in der nächsten Förderphase NGFN+.

Web-Referenzen

- <http://www.ngfn.de>: NGFN-Webseiten
- <http://www.tmf-ev.de>: Telematik-Plattform der Medizinischen Forschungsnetze e.V.
- <http://www.ichip.de>: iCHIP-Plattform
- <http://www.mged.org/Workgroups/MIAME> Standard zur Beschreibung von Microarray-Experimenten
- <http://miaca.sf.net>: MIACA Standard zur Beschreibung von Experimenten mit zellulären Analysen
- <http://www.sbml.org>: Format für Modelle, die biochemische Reaktionsnetzwerke beschreiben
- <http://www.psidev.info/>: Initiative für Standards in der Proteomforschung

Literatur-Referenzen

- J. Eils, C. Lawerenz, K. Astrahantseff, M. Ginkel, and R. Eils. *Databases for Systems Biology*. In A. Kriete and R. Eils, editors, *Computational Systems Biology*. 2005.
- P. Warnat, R. Eils, and B. Brors. *Cross-platform analysis of cancer microarray data improves gene expression based classification of phenotypes*. *BMC Bioinformatics*, 6:265, 2005.

Kontakt

Christian Lawerenz
Theoretische Bioinformatik
Deutsches Krebsforschungszentrum
E-Mail: c.lawerenz@dkfz.de

TMF – Ein Netz für Netze

Vernetzte medizinische Forschung: Austausch fördern, Rahmenbedingungen und Infrastruktur verbessern

Antje Schütt

Medizinische Spitzenforschung profitiert nach wie vor von den Ideen einzelner brillanter Köpfe, kann aber heutzutage nur noch in interdisziplinären, zumeist auch überregionalen Kooperationen erfolgreich durchgeführt werden und international kompetitiv sein. Deshalb haben sich in den vergangenen Jahren zunehmend mehr große Netzwerke gebildet, in denen führende Forschungs- und Versorgungseinrichtungen in Deutschland zusammenarbeiten. Die Planung, Organisation und Durchführung medizinischer Forschungsprojekte an verteilten Standorten bringt neue Herausforderungen mit sich, die von der jeweiligen klinischen Fragestellung und Forschungsrichtung häufig unabhängig sind. Auf Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), das auch einen Großteil der Forschungsnetzwerke fördert, haben sich medizinische Forschungsverbände deshalb im Dachverband TMF e.V. zusammengeschlossen. Ihr Ziel ist es, die organisatorischen, rechtlichen und technologischen Probleme vernetzter medizinischer Forschung gemeinsam zu identifizieren und zu lösen. Dies hilft Res-

sourcen im Bereich von Organisation und Infrastruktur für medizinische Forschung zu schonen und dient der Etablierung von übergreifenden Standards und Qualitätssicherungsmaßnahmen.

Über technologische Fragestellungen hinaus

Der ursprüngliche Langname der TMF – Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze – weist noch auf ihre Herkunft aus einem sehr technisch geprägten Ansatz hin: Bei ihrer Gründung war die TMF zunächst vor allem auf Probleme der Kommunikation und Datenverarbeitung fokussiert. Mittlerweile hat sie sich jedoch zu einer breiten Plattform der vernetzten Forschung entwickelt, deren thematisches Spektrum weit über die rein technologischen Fragestellungen hinausweist.

Mitglieder in der TMF sind überregionale Netzwerke und vernetzt arbeitende Einrichtungen der medizinischen Forschung. Hierzu gehören unter anderem die Kompetenznetze in der Medizin, die Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS), das Nationale Genomfor-

schungsnetz (NGFN), einige Netzwerke für Seltene Erkrankungen, Psychotherapie-Netzwerke sowie Institutionen wie das Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, das Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Mannheim oder auch das Mukoviszidose-Institut als von einer Selbsthilfeorganisation getragene Forschungsinstitution.

Fachliche Aktivitäten wandeln sich

Aus der Fülle an Anforderungen, denen sich medizinische Verbundforschung stellen muss, ergeben sich die thematischen Schwerpunkte der bisherigen Arbeit in der TMF:

- rechtliche und ethische Rahmenbedingungen,
- Verzahnung zwischen Forschung und Versorgung,
- Standards und Terminologie,
- Qualitätsmanagement für wissenschaftsgetriebene Studien sowie
- IT-Infrastruktur für klinische Forschung.

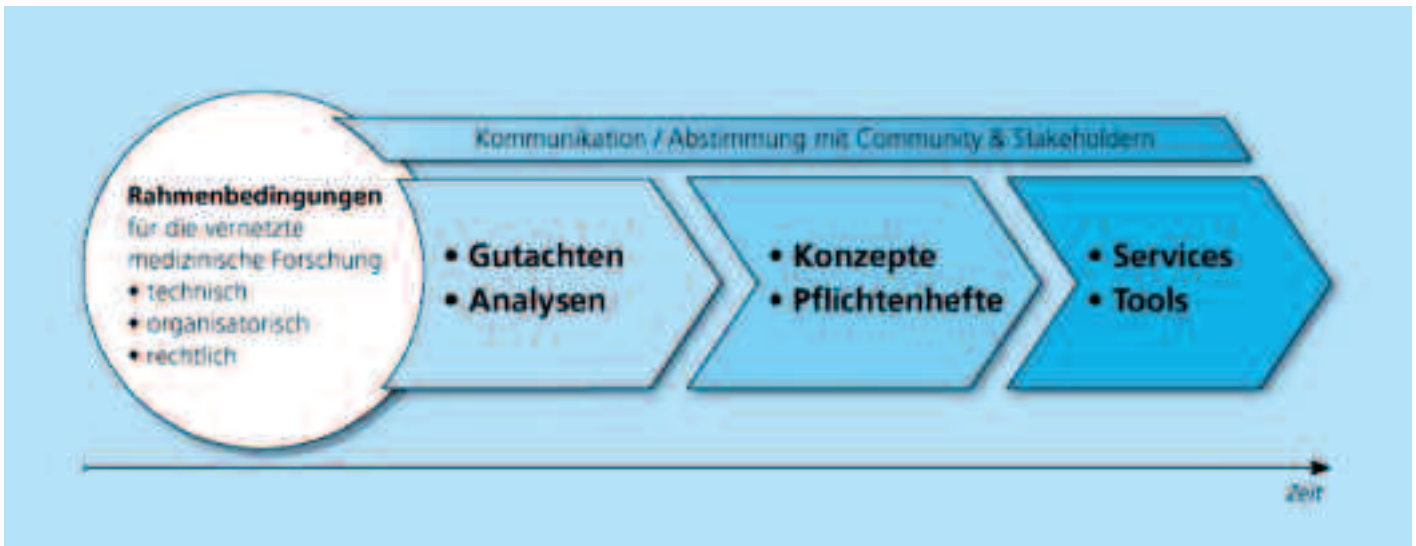


Abb. 1: Die Infrastrukturprojekte der TMF bilden verschiedene, aufeinander aufbauende Prozessphasen ab.

In dem Maße wie sich die Mitgliederstruktur der TMF verbreitert und wie sich die Anforderungen mit der Entwicklung der Forschung und der technischen Möglichkeiten verändern, sind auch die fachlichen Aktivitäten der TMF in einem ständigen Wandel begriffen. So ist erst jüngst das Thema „molekulare Medizin“ in das Tätigkeitsspektrum aufgenommen worden. Hierbei steht als neuer Schnittstellenbereich die Verbesserung der Verzahnung von molekularer, grundlagenwissenschaftlicher Forschung mit der klinischen Forschung am Patienten im Fokus.

Community-Plattform

Die inhaltliche Arbeit der TMF wird maßgeblich aus der Mitgliedschaft getragen: In verschiedenen thematischen Arbeitsgruppen tauschen sich die Forscher aus, identifizieren wesentliche Fragestellungen, zu denen gemeinsam Lösungen erarbeitet werden sollen, initiieren entsprechende Projekte und begleiten ihre Durchführung sowie schließlich die Umsetzung der Ergebnisse. Dabei werden sie fachlich und organisatorisch von der TMF-Geschäftsstelle unterstützt. Der ganze Prozess wird durch einen aus der Mitgliedschaft gewählten Vorstand gesteuert.

Die Projekte in der TMF sind drei unterschiedlichen und letztlich aufeinander aufbauenden Prozessphasen zuzuordnen: So werden Gutachten und Analysen zu den technischen, organisatorischen und rechtlichen Rahmenbedingungen für vernetzte medizinische Forschung erstellt sowie Konzepte und Pflichtenhefte für Lösungen erarbeitet, um schließlich Tools und Services für die Forschung verfügbar machen zu können. Dieser gesamte Prozess ist

sehr zeitaufwändig und erfordert eine intensive und nachhaltige Koordinierung von Experten aus unterschiedlichen Bereichen. (Abb. 1)

Beispiel Gutachten zu Biobanken

Biobanken – also Einrichtungen, die Proben menschlicher Körpersubstanzen (Zellen, Gewebe, Blut, Organe) oder Anteile davon (Serum, DNA) sammeln und diese gemeinsam mit Daten der Spender in geeigneter Form für Forschungszwecke zur Verfügung stellen – haben sich zu einem zentralen Bestandteil der biomedizinischen Forschung entwickelt. Vor dem Hintergrund der neuen und sich weiter entwickelnden Möglichkeiten zur genetischen Analyse gewinnen Fragen zu rechtlichen und organisatorischen Rahmenbedingungen von Biobanken heute eine neue Qualität. Eine Besonderheit von Biomaterialien besteht darin, dass sie auch unabhängig von der ursprünglichen, zum Zeitpunkt ihrer Gewinnung verfolgten Fragestellung retrospektiv sinnvoll analysiert werden können. Sammlungen, die mit medizinischen und soziologischen Daten verknüpft sind, haben daher einen enormen Wert für die biomedizinische Forschung. Ihre Bedeutung steigt mit der Anzahl und Qualität ihrer Proben und dem Umfang der damit verknüpften Daten.

Im Rahmen eines umfangreichen Projektes in der TMF ist unter anderem ein Rechtsgutachten erstellt worden. In diesem werden Problemfelder erörtert wie die Frage der Trägerschaft und der geeigneten Rechtsform von Biobanken, Eigentumsrechte an den Proben, Verantwortlichkeiten und Haftungsfragen, Fragen

zu Fortbestand, Verwertung und Rechtsnachfolge einer Biobank oder auch verschiedene Aspekte der Materialgewinnung und -nutzung sowie der Weitergabe von Materialien. Das Rechtsgutachten ist in der TMF-Schriftenreihe publiziert worden, die Ergebnisse aus den Projekten für eine breitere Fachöffentlichkeit verfügbar macht. Ergänzend zum Buch stehen Musterverträge zur Verfügung, die beim Aufbau und Betrieb einer Biobank konkrete Unterstützung bieten können. Aufbauend auf dem Rechtsgutachten wurden im Rahmen des Biobanken-Projektes Modelle für technisch-organisatorische Abläufe beschrieben, die auch die Datenschutzkonzepte der TMF berücksichtigen.

Beispiel Datenschutzkonzepte

Die Analyse der bestehenden rechtlichen und ethischen Rahmenbedingungen für die vernetzte medizinische Forschung durch die Erstellung von Gutachten und die Abstimmung von Lösungsvorschlägen mit den zuständigen nationalen Institutionen gehörte von Anfang an zu den Kernaufgaben der TMF. So wurden bereits in den ersten Jahren ihres Bestehens generische Datenschutzkonzepte für die Forschungsnetze erarbeitet und mit den Datenschutzbeauftragten aller Länder und des Bundes abgestimmt. Für jedes einzelne Forschungsnetzwerk kann das Konzept spezifiziert und verfeinert werden. Dabei steht die Arbeitsgruppe Datenschutz der TMF den Forschern beratend zur Seite.

Eine Reihe von Forschungsverbänden hat diese Konzepte bereits für ihre Forschungsvorhaben umgesetzt. Der Konsensprozess mit den

Datenschutzbeauftragten, der zu einer Verständigung auf gemeinsame Sprach- und Vorstellungswelten geführt hat, wirkte sich dabei positiv aus: Es konnte eine deutliche Verkürzung und Verschlankung der Genehmigungsverfahren erreicht werden, was sowohl auf Seiten der Forscher als auch auf der Seite der Datenschutzbeauftragten zu einer Reduzierung des Arbeitsaufwands geführt hat. Basierend auf den Konzepten sind in der TMF Software-Komponenten entwickelt worden, mit denen beispielsweise die geforderte doppelte Verschlüsselung der medizinischen Daten beim Austausch zwischen verschiedenen Institutionen technisch umgesetzt werden kann.

Beispiel Software für die Meldung von Nebenwirkungen

Als Beispiel für die Entwicklung eines Services zur Unterstützung der Forscher mag die zentrale Bereitstellung betriebsbereiter Software zum Management von schwerwiegenden Nebenwirkungsmeldungen in klinischen Studien (SAE-Management) dienen. Im Rahmen eines TMF-Projektes war hierzu eine Marktrecherche durchgeführt und ein Lasten- und Pflichtenheft erstellt worden. Es wurden verschiedene Szenarien für die gemeinsame Anschaffung oder Nutzung einer SAE-Software dargestellt und eine Empfehlung ausgesprochen.

Auf dieser Basis konnte die TMF zentral mit einem Softwarehersteller einen Lizenz- und Hostingvertrag aushandeln, der besondere Lizenzbedingungen für TMF-Mitglieder vorsieht. Parallel dazu wurde ein passender Partner für das zentrale Hosting der Software ausgesucht, mit dem dann zusammen ein umfassendes Betriebs- und Sicherheitskonzept entwickelt wurde. Der Betrieb wurde im Herbst 2006 aufgenommen. Die Software wird derzeit von rund 25 Forschungsnetzwerken genutzt – Tendenz steigend

Neues Themenfeld: Molekulare Medizin

Auf Initiative aus dem NGFN ist 2006 eine neue Arbeitsgruppe ‚Molekulare Medizin‘ in der TMF auf den Weg gebracht worden. Molekulare Inhalte spielen in der modernen medizinischen Forschung eine zunehmend bedeutsamere Rolle, in gleichem Maße wachsen jedoch auch die Infrastrukturprobleme, denen sich die molekulare Medizin gerade im Kontext vernetzter Forschung gegenüber sieht. Diese Her-

ausforderungen betreffen neben dem NGFN insbesondere auch die krankheitsspezifischen Forschungsnetzwerke. Die Lösung dieser Probleme in der TMF als gemeinsamer Plattform bietet sich demnach an.

Molekulare Medizin lässt sich definieren als die Übersetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse zur molekularbiologischen Grundlage von Krankheiten in diagnostische, therapeutische oder präventive Anwendungen unter Beteiligung der entsprechenden akademischen, klinischen und industriellen Interessen und Expertisen. Dabei stellen sich verschiedene Herausforderungen, beispielsweise hinsichtlich der Verknüpfung klinischer und hochdimensionaler molekularer Daten, der Qualitätskontrolle molekularer Daten, der Konzipierung innovativer Studienkonzepte, die den besonderen Anforderungen der molekularen Medizin Rechnung tragen, oder auch hinsichtlich der besonderen Datenschutzerfordernisse im Zusammenhang mit der Speicherung und Weitergabe genetischer Daten. Daneben gilt es insbesondere auch, die Ziele und Inhalte der molekularen Medizin an Öffentlichkeit, Fachwelt und Politik zu kommunizieren sowie Verfahren zu entwickeln, wie molekularmedizinisches Wissen in der klinischen Praxis sachgerecht umgesetzt werden kann.

Fragen des Wissenstransfers und der Wissensvermittlung werden demnach eine wesentliche Aufgaben der neuen Arbeitsgruppe sein, die am 14. Mai 2007 in Berlin mit ihrer ersten ordentlichen Sitzung offiziell gestartet ist. Die Gruppe wird sich unter anderem um die Klärung spezifischer Rechtsproblematiken (intellectual property rights), die Entwicklung von Kriterien für die Evidenzbewertung sowie um die Entwicklung von Leitfäden für die praktische Umsetzung molekularmedizinischen Wissens mit Hinweisen zu rechtlichen Aspekten, möglichen Industriekontakten und Verwertungsaspekten kümmern. Dabei wird sie sehr eng mit den anderen fachlichen Gremien in der TMF zusammenarbeiten, insbesondere mit den Arbeitsgruppen Datenschutz und Biobanken.

Kommunikation mit der Öffentlichkeit

Eine funktionierende und qualitativ hochwertige Infrastruktur ist eine wesentliche Voraussetzung für Spitzenforschung. Hauptziel der TMF ist deshalb die Verbesserung der Organisation und Infrastruktur für die vernetzte medizinische Forschung. Hierzu ist es auch notwendig, die Inter-

essen der vernetzten medizinischen Forschung gegenüber anderen Institutionen zu bündeln. Gerade im Kontakt mit dem Gesetzgeber, den Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder sowie den Ethikkommissionen kann die TMF die Anforderungen der Forschung zentral kommunizieren und gemeinsam mit diesen Einrichtungen neue Wege für die Forschung bereiten. Unter anderem deshalb legt die TMF großen Wert auf eine professionelle Öffentlichkeitsarbeit.

Auch auf der politischen Ebene ist die TMF als Dachorganisation der medizinischen Forschungsverbände mittlerweile anerkannt. So hat die TMF im Auftrag des Büros für Technikfolgenabschätzung des Bundestages (TAB) ein umfangreiches Gutachten zum Thema Biobanken erstellt, in das auch die Ergebnisse aus dem umfassenden TMF-Projekt zum gleichen Thema eingeflossen sind. Dabei zeigte sich deutlich, dass die interdisziplinäre, stets praxisbezogene Arbeit der TMF gerne angenommen wird: Gutachten und Handlungsempfehlungen der TMF-Experten haben weitgehend Eingang in das Gesamtdokument gefunden.

Referenzen

- *Weblink – TMF-Jahresbericht 2006:*
http://www.tmf-ev.de/site/DE/intl/Broschueren/TMF-Jahresbericht-2006_final-reduz.pdf
- *Reng M, Debold P, Specker C, Pommerening K: Generische Lösungen für die Forschungsnetze in der Medizin, Schriftenreihe der TMF – Bd. 1, Berlin 2006.*
- *Simon JW, Paslack R, Robiński J, Goebel JW, Krawczak M: Biomaterialbanken – Rechtliche Rahmenbedingungen, Schriftenreihe der TMF – Bd. 2, Berlin 2006.*
- *Harnischmacher U, Ihle P, Berger B, Goebel J, Scheller J: Checkliste und Leitfaden zur Patienteneinwilligung, Schriftenreihe der TMF – Bd. 3, Berlin 2006.*
- *Nonnemacher M, Weiland D, Stausberg J: Datenqualität in der Medizinischen Forschung. Leitlinie zum adaptiven Management von Datenqualität in Kohortenstudien und Registern, Schriftenreihe der TMF – Bd. 4, Berlin 2007.*

Kontakt

TMF e.V.

Antje Schütt

Kommunikation & Mitgliederbetreuung

Tel.: 030 / 31 01 19 56

E-Mail: antje.schuett@tmf-ev.de

Internet: www.tmf-ev.de

E. coli Pathogenomik: Funktionale Genomforschung am Beispiel des uropathogenen *Escherichia coli* Isolates 536



Elzbieta Brzuszkiewicz^{1,2}, Jean-Philippe Nougayrède³, Eric Oswald³,
Carmen Buchrieser⁴, Gerhard Gottschalk², Jörg Hacker¹, Ulrich Dobrindt¹

Genomanalyse von *Escherichia coli*

Escherichia coli ist als kommensales Darmbakterium beim Menschen und vielen Tieren verbreitet. Zahlreiche *E. coli*-Varianten sind aber auch als Krankheitserreger bekannt. Diese Pathotypen können einerseits Darminfektionen auslösen (intestinal pathogene *E. coli*-Stämme, IPEC), andererseits verursachen extraintestinal pathogene *E. coli*-Stämme (ExPEC) Harnwegsinfektionen, Sepsis oder auch Neugeborenen-Meningitis. Verschiedene IPEC Pathotypen sowie ExPEC spielen zudem in der Veterinärmedizin eine wichtige Rolle als Erreger von Nutztierinfektionen.

Insbesondere uropathogene *E. coli*-Varianten (UPEC) stellen eine wichtige Gruppe bakterieller Infektionserreger dar; nicht nur, weil 80% aller unkomplizierten symptomatischen Harnwegsinfektionen, der häufigsten bakteriellen Infektion in industrialisierten Ländern, von *E. coli* verursacht werden, sondern auch weil UPEC inzwischen mit zu den häufigsten Erregern von im Krankenhaus erworbenen Infektionen zählen. Die Vielzahl der durch pathogene *E. coli*-Stämme hervorgerufenen klinischen Symptome, die metabolische Vielseitigkeit dieser Spezies und das breite Wirtsspektrum legen nahe, dass sich die jeweiligen Erreger zumindest phänotypisch, meist jedoch auch genotypisch, voneinander unterscheiden.

Grundsätzlich unterscheiden sich Genome pathogener Bakterien in ihrer generellen Architektur nicht von Genomen apathogener Isolate. Durch die Analyse von mittlerweile fast 500 komplett vorliegenden Genomsequenzen weiß man, dass die Mehrzahl prokaryotischer Genome aus einem sog. Kern-Genom sowie aus einem flexiblen Genpool bestehen. Zum Kerngenom zählen die Gene, die für essentielle Funktionen der Bakterienzelle kodieren. Unterschiedliche Stämme einer Spezies können

durchaus in ihrem Gesamtgenom variieren, jedoch das Kerngenom ist i. d. R. bei allen Vertretern einer Spezies identisch oder sehr ähnlich. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei dem flexiblen Genpool um DNA-Bereiche, die zwischen Stämmen einer Spezies, aber auch über Spezies-Grenzen hinaus ausgetauscht werden können. Über 30% des *E. coli* Genomes sind dem flexiblen Genpool zuzurechnen. Der flexible Genpool besteht u. a. aus Plasmiden, Bakteriophagen und sog. „Genominseln“. Bei den Genominseln handelt es sich um DNA-Bereiche, die eine spezifische Architektur zeigen; sie sind häufig in tRNA-Gene inseriert und tragen Determinanten, deren Produkte für die Adaptation und Fitness, aber auch für die Pathogenität der Mikroorganismen von Bedeutung sein können. IS-Elemente, Transposons sowie Integrone sind weitere genetische Elemente, die dem flexiblen Genpool zuzurechnen sind.

Durch vergleichende Genomanalysen gibt es immer mehr Hinweise darauf, dass Gene, deren Produkte eine Rolle in der Infektion spielen, oft zu Elementen des flexiblen Genpools gehören. Mit Hilfe der Pathogenomik ist es nun möglich, die für die Pathogenese essentiellen Gene aufzuspüren, Unterschiede zwischen verschiedenen Stämmen und Pathotypen herauszuarbeiten und so einen Beitrag zum Verständnis von Infektionsprozessen zu leisten. Darüber hinaus sind zahlreiche, von pathogenen Bakterien kodierte Genprodukte potentiell für technologische Anwendungen interessant.

Genomvergleich uropathogener *E. coli*-Isolate

Für extraintestinal pathogene *E. coli*-Stämme fehlen eindeutig Pathotyp-spezifische, Virulenz-assoziierte Faktoren, die eine sichere Typisierung ermöglichen. Darüber hinaus werden einige Virulenz-assoziierte Faktoren der UPECs auch von kommensalen Varianten exprimiert.

Um die molekularen Mechanismen, die dem unterschiedlichen Virulenzpotential verschiedener UPEC-Stämme zugrunde liegen, näher zu charakterisieren, wurde die komplette Genomsequenz des UPEC-Stammes 536 ermittelt und mit den verfügbaren Genomsequenzen des apathogenen *E. coli* K-12 Stammes MG1655 und des UPEC Stammes CFT073 verglichen. Weiterhin wurde die Verbreitung von Genominseln in den Genomen der beiden UPEC Isolate verglichen, um bei beiden den Anteil des *E. coli* Kerngenoms zu definieren und nach UPEC-spezifischen DNA-Sequenzen zu suchen. Innerhalb der Genome lassen sich Sequenzen gruppieren, die nur in uropathogenen Isolaten vorkommen, aber nicht im apathogenen *E. coli* K-12 Stamm MG1655. Die unterschiedlichen Genomgrößen der beiden UPEC-Stämme resultieren im wesentlichen aus der Anwesenheit von fünf Prophagen im Genom des Stammes CFT073, wohingegen nur ein Prophage im Genom des Stammes 536 zu finden ist. Die Virulenz-relevanten Gene befinden sich bei beiden Stämmen innerhalb fünf großer Pathogenitätsinseln (PAIs), die z. T. eine konservierte Struktur und einen konservierten chromosomalen Integrationsort aufweisen (s. Abb. 1) und für so wichtige Pathogenitätseigenschaften, wie P-Fimbrien, S-Fimbrien, alpha-Hämolyisin, Eisenaufnahmesysteme und die Kapsel kodieren. Obwohl die PAIs I₅₃₆-V₅₃₆ alle zur *in vivo*-Virulenz des Stammes 536 beitragen, ist die Rolle der PAIs I₅₃₆ und II₅₃₆ dabei aufgrund der auf ihnen kodierten P-Fimbrien und alpha-Hämolyisine am signifikantesten.

Der phänotypische Vergleich der Virulenzeigenschaften der beiden UPEC-Stämme vor dem Hintergrund des jeweiligen Genotyps zeigte keine gravierenden Unterschiede hinsichtlich der Expression von Flagellen, alpha-Hämolyisin, der Adhäsion und Invasion sowie der Biofilmbildung. Ein genauer Vergleich der möglichen

Adhäsindeterminanten in beiden Genomen ergab, daß sich zwar nicht deren Anzahl, aber der durch diese kodierte Fimbrientyp signifikant bei beiden UPEC-Stämmen unterscheidet. Hinsichtlich der Anzahl und Funktionalität von Eisenaufnahmesystemen und Autotransporterproteinen existieren deutliche Unterschiede in beiden Stämmen.

Darüber hinaus wurden verschiedene Gencluster, die zur (Uro-) Virulenz beitragen könnten, entweder nur im UPEC-Stamm 536 oder in beiden UPEC nachgewiesen. Die Determinanten für die folgenden besonderen Stoffwechsellaktivitäten, welche das Wachstum im Harnwegstrakt unterstützen könnten, wurden identifiziert: D-Serin-Katabolismus, die Verwertung verschiedener Zucker sowie pH-Homöostase durch Na⁺/H⁺-Antiporter, Lysin-Decarboxylase/Lysin-Cadaverin-Antiporter und Arginin-Katabolismus.

Durch die Genomanalyse konnten vier weitere Inseln im Genom des Stammes 536 identifiziert werden, die für interessante Genprodukte kodieren. Diese, bislang als Genominseln (GEI VI – GEI IX) bezeichneten genomischen Bereiche kodieren u. a. für Sekretionssysteme, denen eine toxische Eigenschaft zugeschrieben wird.

Offensichtlich existiert kein genereller Virulenz- oder Pathomechanismus bei UPEC, sondern die Expression und Regulation unterschiedlicher, manchmal Stamm-spezifischer Kombinationen von Virulenz- und Fitness-assoziierten Genen kann in einem ähnlichen Phänotyp, nämlich der Auslösung von Harnwegsinfektionen, resultieren.

Das Polyketid Colibactin

Interessanterweise kodiert die Genominsel VI für einen bislang unbekanntes Biosyntheseweg für ein Polyketid/nichtribosomales Peptid-Hybrid. Polyketide und nichtribosomal synthetisierte Peptide sind komplexe Naturstoffe, die von vielen Bakterien, Pilzen und Pflanzen als Sekundärmetabolite produziert werden. Viele dieser Substanzen besitzen antibiotische, antimykotische, Antitumor- oder antiparasitische Wirkung. Bisher wurden nur wenige Polyketid/nichtribosomale Peptidhybride bei Enterobakterien gefunden, wie z.B. die Eisenaufnahmesysteme Yersiniabaktin und Aerobaktin. Die Genominsel VI, die im *asnW*-tRNA-Lokus inseriert ist, konnte in extraintestinal pathogenen sowie kommensalen *E. coli*-Isolaten der phylogenetischen Gruppe B2 nachgewiesen werden.

Eine Kokultivierung von HeLa-Zellen mit Polyketid-produzierenden Bakterien hat kontak-

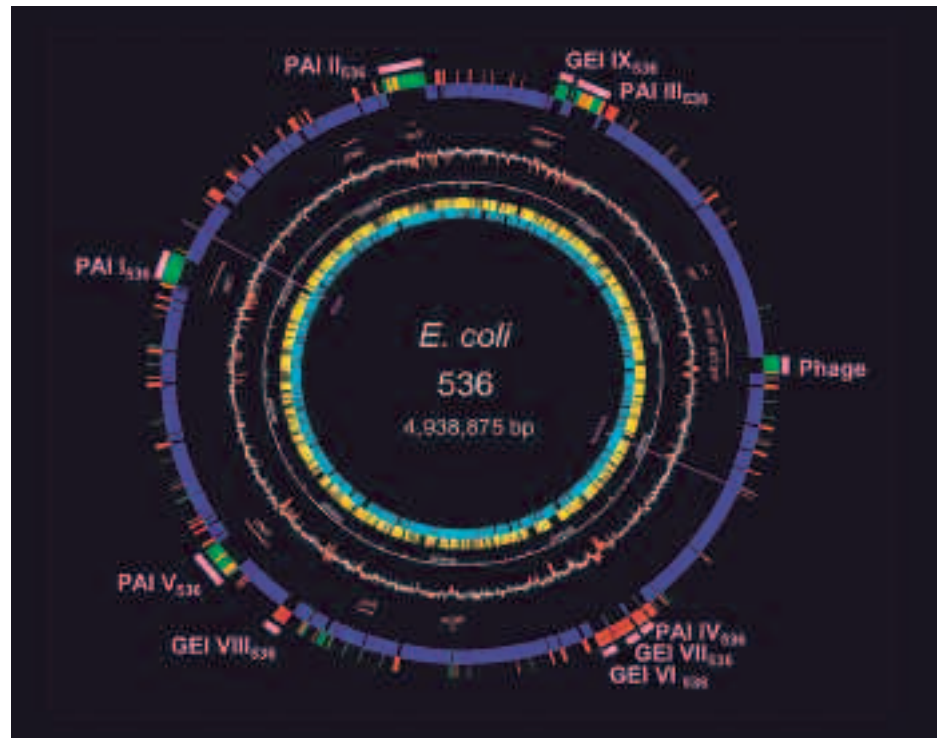


Abb. 1: Vergleich der kompletten Genomsequenz des uropathogenen *E. coli*-Stammes 536 (O6:K15:H31) mit der des uropathogenen *E. coli*-Isolates CFT073 (O6:K2:H1). Konservierte *E. coli* (Kern-)Genombereiche sind blau dargestellt. Stamm 536-spezifische Genombereiche sind durch grüne Farbe hervorgehoben und DNA-Regionen, die in beiden uropathogenen *E. coli*-Stämmen, aber nicht im apathogenen *E. coli* K-12 Stamm MG1655 vorkommen, wurden durch rote bzw. orange Farbe markiert.

abhängig morphologische Veränderungen zur Folge, die auf einer Blockierung des Zellzyklus und Megalozytose (zytopathischer Effekt) beruhen. Der sogenannte zytopathische Effekt ist auf DNA-Doppelstrangbrüche im Zellkern und der entsprechenden zellulären Antwort zurückzuführen. Die Wirkungsweise des Polyketids entspricht der von bekannten bakteriellen Toxinen, die Einfluss auf den Wirtszellzyklus nehmen. Diese sog. Zyklomoduline deregulieren aktiv das Fortschreiten des Wirtszellzyklus.

Die Bedeutung der meisten Zyklomoduline für die Virulenz ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Die Fähigkeit einiger Bakterien, lange und persistierende Infektionen hervorzurufen, wird auf die Produktion von Zyklomodulinen zurückgeführt. Vor allem die immunmodulatorische Wirkung und die Inhibition der Epithelrenewal scheinen hierbei eine Rolle zu spielen. Jedoch nutzen zum Teil auch apathogene, kommensale Spezies diese Toxine, um ihren Wirt erfolgreich zu kolonisieren. Somit sind auch nicht alle Zyklomoduline per se als Virulenzfaktoren anzusehen. Dieses könnte möglicherweise auch beim Colibactin der Fall sein, das entsprechend eine Rolle bei der Darmkolonisierung durch *E. coli* spielen könnte.

Pathogenomik und ihre Anwendungen

Die Untersuchung von Prozessen auf globaler genomischer Ebene, die an der Pathogenese und der Interaktion von Bakterien und ihrer Wirte beteiligt sind, können Informationen über die molekularen Grundlagen der bakteriellen Pathogenität liefern, die langfristig in die gezielte Untersuchung neuer Targets für Therapie und Prävention einmünden.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt, der von der Pathogenomik profitiert, ist die vergleichende Analyse von Organisation und Informationsgehalt der Genome von *E. coli*-Stämmen. Man geht davon aus, daß die Ausbreitung und Verteilung bestimmter (Virulenz-assoziiertes) Gene mit gewissen Phäno- oder Pathotypen korreliert. Von multigenomischen Ansätzen erhofft man sich die Charakterisierung eines Virulenz-assoziierten Genpools – des „Pathogenpools“ oder der „Pathosphäre“. Diese könnte die Risikobewertung klinischer Isolate sowie die Diagnose und Entwicklung von Vakzinen gegen bestimmte Pathotypen unterstützen. Ausgewählte Virulenz-assoziierte Gene sind als Markergene zur Identifizierung pathogener Varianten bestimmter Spezies hervorragend geeignet. So werden bereits

Toxin-spezifische Gene wie z.B. das Shiga-Toxin von *E. coli*, als diagnostische Marker verwendet. Darüber hinaus sind Arrays entwickelt worden, mit deren Hilfe das Virulenzpotential pathogener Mikroorganismen relativ schnell erfasst werden kann.

Weiterhin könnte eine Reihe von Genprodukten, die insbesondere vom flexiblen Genpool pathogener Mikroorganismen kodiert werden, die Grundlage für neue Medikamente bilden. Das Beispiel des Polyketid-Genclusters, das bei pathogenen, aber auch nicht-pathogenen *E. coli*-Bakterien vorkommt, lässt hoffen, dass die von dem Gencluster gebildete Substanz eine biotechnologische Anwendung in Richtung Krebstherapie erfährt, da sie die Vermehrung von eukaryotischen Zellen hemmt und Apoptose induziert.

Durch Pathogenomik können Infektionsprozesse besser verstanden und biotechnologische Anwendungen vorgebracht werden. In zunehmendem Maße wird dabei auch die Analyse von Wirtsfunktionen mit einbezogen werden. Für die Zukunft sind viele Innovationen zu erwarten, die nicht nur die Prävention und Therapie von *E. coli*-Infektionen verbessern.

Literatur:

· Brzuszkiewicz, E., Brüggemann, H., Liesegang, H., Emmerth, M., Ölschläger, T., Nagy, G., Albermann, K., Wagner, C., Buchrieser, C., Em_dy, L., Gottschalk, G., Hacker, J., Dobrindt, U. 2006. Comparative genomic analysis of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* strains reveals how to become an uropathogen. *PNAS* 103:12879-12884.

· Nougayrède, J.-P., Homburg, S., Taieb, F., Boury, M., Brzuszkiewicz, E., Gottschalk, G., Buchrieser, C., Hacker, J., Dobrindt, U., Oswald, E. 2006. *Escherichia coli* induces DNA double strand breaks in eukaryotic cells. *Science* 313:848-851.

Kontakte

1) Institut für Molekulare Infektionsbiologie

E-mail: ulrich.dobrindt@mail.uni-wuerzburg.de

2) Laboratorium für Genomanalyse, Institut für Mikrobiologie und Genetik, Universität Göttingen

3) UMR1225, INRA-Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

4) Institut Pasteur, Laboratoire de Génomique des Microorganismes Pathogènes and CNRS

Die genomische Analyse von Resistenzplasmiden aus Kläranlagenbakterien liefert Hinweise auf ein weithin zugängliches Antibiotikaresistenzgen-Reservoir

Andreas Schlüter, Rafael Szczepanowski und Alfred Pühler

Die zunehmende Resistenzrate humanpathogener Mikroorganismen stellt ein ernstzunehmendes Problem bei der Behandlung von Infektionskrankheiten dar. Besonders im Krankenhaus erworbene Infektionen, die häufig durch multiresistente Erreger hervorgerufen werden, sind in den letzten Jahren zu einer großen Gefahr auf Intensivstationen geworden. Resistenzen werden durch den Einsatz von Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin selektioniert. Bakterien haben verschiedene Strategien entwickelt, um der für sie schädlichen Wirkung von Antibiotika zu entgehen. Besonders erfolgreich ist die Aufnahme fremder DNA-Moleküle, die Resistenzeigenschaften vermitteln. In diesem Zusammenhang spielen Antibiotikaresistenzplasmide eine wichtige Rolle. Diese Plasmide tragen Gene, die dafür verantwortlich sind, dass Antibiotika modifiziert, effektiv aus dem Zellinneren ausgeschleust oder die Wirkorte verändert werden. Plasmide können mittels Konjugation zwischen unter-

schiedlichen Bakterienspezies übertragen werden. Heute geht man davon aus, dass die auf Plasmiden vorliegenden Gene einen mobilen Genpool bilden, der einer Vielzahl von Bakterien zugänglich ist. In der Natur gibt es 'Umschlagplätze' für den Austausch und die Verbreitung bakterieller Plasmide. Kommunale Abwasserkläranlagen (siehe Abb. 1 A) stellen einen solchen Umschlagplatz dar, denn der Bakterientiter ist in Kläranlagen enorm hoch und die Lebensbedingungen für Bakterien sind hier besonders gut.

Genomische Analyse von Multiresistenzplasmiden aus bakteriellen Kläranlagen-Lebensgemeinschaften

In den vergangenen Jahren hat die Bielefelder Arbeitsgruppe Antibiotikaresistenzplasmide aus Kläranlagenbakterien mit Methoden der Genomforschung untersucht. Insgesamt konnte bisher die genomische Struktur von zehn unterschiedlichen Resistenzplasmiden

aus Kläranlagenbakterien aufgeklärt werden (1, 2, 3, 4, 5). Die wichtigsten Eigenschaften dieser Plasmide sind in Tabelle 1 zusammengefasst. In Abbildung 1 (B) ist exemplarisch die genetische Karte des IncF Plasmids pRSB107 (2) dargestellt. Plasmide bestehen aus einem Plasmidrückgrat, das Plasmid-spezifische Funktionen kodiert, und aus akzessorischen Modulen. Das Plasmidrückgrat ist für die Replikation, die stabile Vererbung, die Kontrolle und gegebenenfalls die Mobilität des Plasmids zuständig. Einige der untersuchten Plasmide sind selbst-transmissibel (siehe Tab. 1), d.h. sie verfügen über die komplette genetische Information, die für den Transfer des Plasmids zwischen Donor- und Rezipientenbakterien notwendig ist. Plasmide, die zur Inkompatibilitätsgruppe P gehören, sind selbst-transmissibel und weisen zudem einen weiten Wirtsbereich auf (1). Das bedeutet, dass diese Plasmide in fast allen Gram-negativen Bakterien replikationsfähig sind. IncP Plasmide haben damit für die Ver-

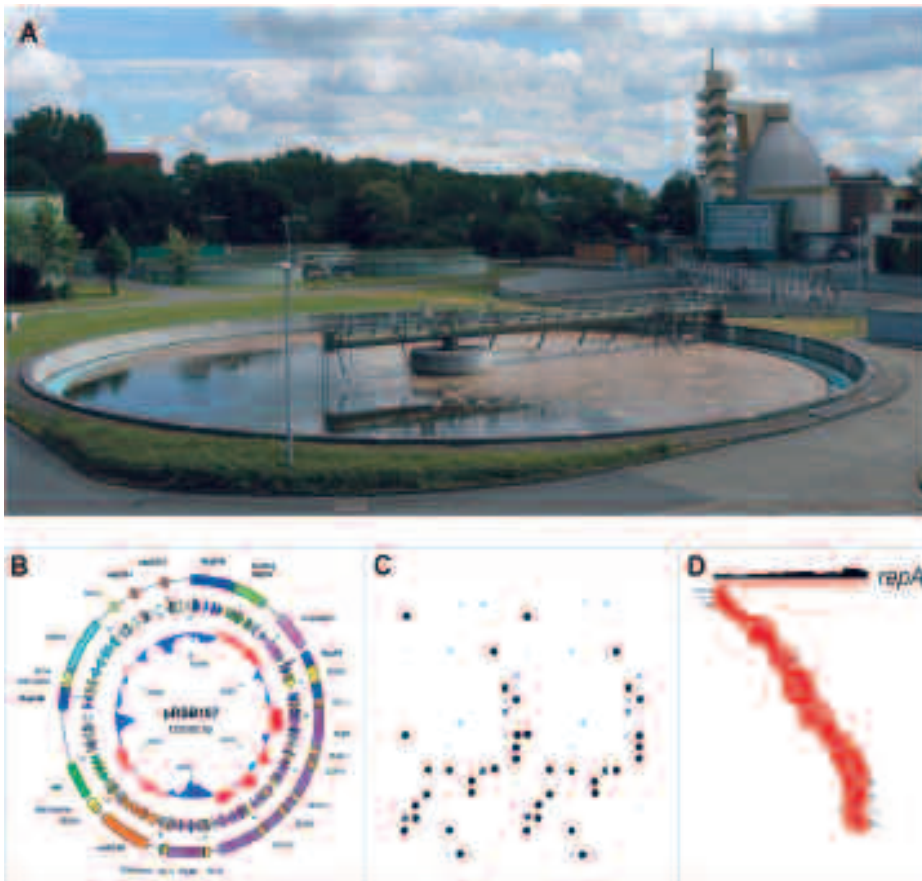


Abb. 1: A) Untersuchung einer kommunalen Abwasserkläranlage auf das Vorkommen von Antibiotikaresistenzplasmiden. B) Die genomische Struktur von unterschiedlichen Resistenzplasmiden wurde auf individueller Basis analysiert. Beispielhaft ist die genetische Karte des IncF Multiresistenzplasmids pRSB107 gezeigt. C) Mit Hilfe eines Resistenz-Microarrays konnten zahlreiche Resistenzgene in Kläranlagenbakterien nachgewiesen werden. D) Die ultra-schnelle 454-Sequenzierertechnologie ermöglicht eine Untersuchung des Plasmid-Metagenoms der Kläranlagenbakterien. Zahlreiche Metagenom-Sequenzen konnten bekannten Plasmidgenen zugeordnet werden. Das Beispiel zeigt ein Replikationsinitiationsgen (*repA*) eines kryptischen *Escherichia coli* Plasmids und die auf diesem Gen kartierten Sequenzen aus dem Kläranlagen-Plasmid-Metagenom.

breitung von Resistenzeigenschaften in bakteriellen Kläranlagen-Lebensgemeinschaften eine große Bedeutung. Andere Plasmide, die aus Kläranlagenbakterien isoliert wurden, sind mobilisierbar, d.h. sie können mit Hilfe eines Helferplasmids in eine andere Bakterienzelle übertragen werden. Die akzessorischen Module auf den untersuchten Plasmiden tragen Resistenzgene gegen klinisch relevante Antibiotika. Die Resistenzen der untersuchten Plasmide sind in der Tabelle 1 aufgeführt. Einige Plasmide kodieren auch für Schwermetallresistenzen und Resistenzen gegen Desinfektionsmittel. Diese zuletzt genannten Eigenschaften treten auf einigen Plasmiden gekoppelt mit Antibiotikaresistenzen auf. Dies kann bedeuten, dass auf den Erhalt derartiger Antibiotikaresistenzplasmide auch durch Desinfektionsmittel bzw. Schwermetalle im Abwasser selektioniert wird. Resistenzregionen auf Plasmiden sind häufig in mobile genetische Elemente wie Transposons eingebettet. Plasmide weisen somit eine modulare, flexible Struktur auf, die der schnellen Anpassung des Wirts an wechselnde Umweltbedingungen dienen kann. Das Plasmidrückgrat kann als Transportvehikel aufgefasst werden, das bei Bedarf mit Resistenzdeterminanten beladen wird und mit dessen Hilfe Resi-

stenzen in bakteriellen Lebensgemeinschaften verbreitet werden können. Resistenzmodule werden offensichtlich auch unter humanpathogenen, tierpathogenen, sowie pflanzenpathogenen Bakterien und Umweltbakterien ausgetauscht. Dies belegt der Nachweis identischer bzw. fast identischer Resistenzmodule in Bakterien der genannten Gruppen (1). Da Bakterien, die Resistenzplasmide tragen, die Kläranlage mit dem gereinigten Wasser verlassen und somit in die Umwelt freigesetzt werden, ist mit einer weiteren Verbreitung dieser Elemente unter Umweltbakterien zu rechnen.

Einsatz der Microarray-Technologie für den Nachweis von Resistenzdeterminanten in Kläranlagenbakterien

Die genomische Untersuchung von Resistenzplasmiden auf individueller Basis stößt an Grenzen, da immer nur einzelne Plasmide bearbeitet werden können. Um einen umfassenderen Überblick über das Vorkommen von Resistenzdeterminanten in Kläranlagenbakterien zu bekommen, wurde die *Microarray*-Technologie angewandt. Hierfür entwickelte die Bielefelder Arbeitsgruppe ein Resistenz-Microarray mit 197 Oligonukleotiden (70mere), die spezi-

fisch für unterschiedliche Resistenzgene sind. Die entsprechenden Gene vermitteln Resistenz gegen Chloramphenicol, Rifampicin, Trimethoprim, Sulfonamide, Aminoglykoside, β -Laktame, Quinolone, Fluoroquinolone, Makrolide, Tetracykline und quaternäre Ammoniumverbindungen. Die Herstellung von Hybridisierungs sonden gelang aus Plasmid-DNA, die aus Klärschlamm Bakterien isoliert wurde. Hybridisierung dieser Sonden mit dem Resistenz-Array erbrachte den Nachweis über das Vorliegen zahlreicher Resistenzdeterminanten in den untersuchten Bakterien. Insgesamt konnten 140 der 197 Determinanten auf Plasmiden aus Kläranlagenbakterien nachgewiesen werden. In der Abb. 1 (C) ist beispielhaft das Ergebnis eines Hybridisierungsexperiments mit dem hergestellten Resistenz-Array gezeigt.

Das Plasmid-Metagenom von bakteriellen Lebensgemeinschaften aus Kläranlagen wird durch ultra-schnelle Sequenzieretechnologien zugänglich

Mit Hilfe der *Microarray*-Technologie können nur bereits bekannte Resistenzdeterminanten nachgewiesen werden. Um nun einen noch umfassenderen Überblick über die genetische

Tabelle 1: Vollständig sequenzierte Multiresistenzplasmide aus der bakteriellen Gemeinschaft einer Abwasserkläranlage.

Plasmid	Inc-Gruppe <i>b</i>	Größe [bp]	Mobilität	Resistenzen <i>c</i>	Integron (In) <i>d</i>	Referenz
pTB11	IncP-1 α	68.869	selbst-transmissibel	Ap, Gm, Km, Sm, Sp, Tc, Tob	Klasse 1	Plasmid (2005), 53, 218-238
pB3	IncP-1 β	56.167	selbst-transmissibel	Ap, Cm, Sm, Sp, Su, Tc, Qac	Klasse 1, In Relikt	Microbiology (2004), 150, 3591-3599
pB4	IncP-1 β	79.370	selbst-transmissibel	Ap, Em, Sm, Sp	In Relikt	Mol. Gen. Genomics (2003), 268, 570-584
pB8	IncP-1 β	57.198	selbst-transmissibel	Ap, Sm, Sp, Su, Qac	Klasse 1	Plasmid (2005), 54, 135-148
pB10	IncP-1 β	64.508	selbst-transmissibel	Ap, Sm, Su, Tc, Hg, Qac	Klasse 1	Microbiology (2003), 149, 3139-3153
pRSB111	IncP-1 β	47.000	selbst-transmissibel	Azi, Cla, Em, Rox	In Relikt	Antimicrob. Agents Chemother. (2007), 51, 673-678
pRSB101	unbekannt	47.829	mobilisierbar	Cpo, Ctx, Cxm, Em, Nor, Nx, Rox, Sm, Sp, Su, Tc, Tp, Qac	Klasse 1	Microbiology (2004), 150, 3613-3630
pRSB105	IncP-6	57.137	mobilisierbar	Ap, Azi, Em, Su, Tp, Qac	Klasse 1	Appl. Environ. Microbiol (2007), 73, 1952-1960
pRSB107	IncF	120.592	-	Ap, Cm, Em, Km, Sm, Su, Tc, Tp, Hg	Klasse 1	Microbiology (2005), 151, 1095-1111
pGNB2	IncQ-ähnlich	8.469	mobilisierbar	Nx, Cip, Nor	-	Antimicrob. Agents Chemother. (2006), 50, 3075-3080

a Von dem Plasmid pRSB111 wurde nur die Resistenzgenregion vollständig sequenziert. Das Plasmidrückgrat dieses Plasmids ist dem des Plasmids pB3 sehr ähnlich.

b Inkompatibilitätsgruppe

c Die vollständig sequenzierten Plasmide vermitteln Resistenz gegen die folgenden Verbindungen: Ap – Ampicillin, Azi – Azithromycin, Cla – Clarithromycin, Cm – Chloramphenicol, Cpo – Cefpirom, Ctx – Cefotaxim, Cxm – Cefuroxim, Cip – Ciprofloxacin, Em – Erythromycin, Gm – Gentamicin, Km – Kanamycin, Nor – Norfloxacin, Nx – Nalidixinsäure, Rox – Roxithromycin, Sm – Streptomycin, Sp – Spectinomycin, Su – Sulfonamide, Tc – Tetrazyklin, Tob – Tobramycin, Tp – Trimethoprim, Hg – Quecksilberionen, Qac – quaternäre Ammoniumverbindungen

d Integrons sind genetische Elemente, mit deren Hilfe Resistenzgenkassetten rekombiniert, gesammelt und verbreitet werden können.

Information auf Plasmiden in Kläranlagenbakterien zu bekommen, wurde in einem weiteren Ansatz ein Teil des Plasmid-Metagenoms dieser Bakterien mit einer ultra-schnellen Sequenziermethode ermittelt. In einer Pilotstudie wurden aus Klärschlamm Bakterien Plasmide, isoliert. Die präparierte Plasmid-DNA konnte unter Anwendung der 454-Sequenzier-technologie (454 Life Sciences, Branford, USA) sequenziert werden. Ein Sequenzierlauf lieferte 346.427 Sequenzen mit einer mittleren Leseweite von 104 Basen, was eine Gesamt-Sequenzinformation von etwa 36 Millionen Basen ergab. Das *Escherichia coli* K12 Genom hat vergleichsweise eine Größe von 4.6 Millionen Basen. Die Analyse der Plasmid-Metagenom-Sequenzdaten gelang mit Hilfe des bioinformatischen Werkzeugs SAMS (Sequenzanalyse und Management System), das von Bielefelder Bioinformatikern entwickelt wurde. So konnte z.B. festgestellt werden, dass 49.000 Sequenzen große Ähnlichkeiten zu bekannten Plasmidgenen aus Datenbanken aufweisen (siehe Abb. 1 D). Die aus den Nukleinsäuresequenzen abgeleiteten Aminosäure-

sequenzen konnten entsprechend ihrer Zugehörigkeit zu Proteinfamilien bzw. Proteindomänen klassifiziert werden. Hierfür steht die Protein-Familien Datenbank Pfam zur Verfügung, die bekannte Proteindomänen und Familien beinhaltet. Diese Analyse führte zur Gruppierung von 59.058 Sequenzen zu 1050 Protein-Familien. Die am häufigsten getroffenen Familien fallen in die Kategorien Plasmidreplikation, stabile Plasmidvererbung, Plasmid-Mobilisierung und konjugativer Plasmidtransfer, Mobile Genetische Elemente, Resistenz, Restriktion und Modifikation, Transport und Virulenz. Diese Zuordnung lässt bereits auf eine große Vielfalt der zugrundeliegenden Plasmide und der auf ihnen kodierten akzessorischen Module schließen. Besonders interessant ist, dass sich aus der Analyse der Daten auch Hinweise auf das Vorkommen von Virulenzplasmiden ergaben. Die Suche nach Resistenzgenen in den Sequenzdaten war ebenfalls erfolgreich. So konnten z.B. unterschiedliche Aminoglykosid-, β -Laktam-, Chloramphenicol-, Makrolid-, Quinolone-, Rifampicin-, Tetrazyklin-, Trimetho-

prim- und Sulfonamidresistenzgene identifiziert werden. Ebenso ergaben sich Hinweise auf das Vorkommen sogenannter Multidrug-Efflux Systeme.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sowohl die *Microarray*-Technologie als auch die ultra-schnelle 454-Sequenzier-technologie vielversprechende Werkzeuge zur Analyse von Antibiotikaresistenzplasmiden aus bakteriellen Lebensgemeinschaften aus Kläranlagen darstellen.

Ein Teil der Arbeiten wurde durch das Landesumweltamt des Landes Nordrhein-Westfalen finanziert. Die bioinformatischen Analysen wurden am Centrum für Biotechnologie der Universität Bielefeld durchgeführt. Das Resistenz-Microarray wurde in der Transcriptomics Facility (HD Dr. Anke Becker) hergestellt.

Literatur

- Schlüter, A., Szczepanowski, R., Pühler, A. & Top, E.M. (2007). Genomics of IncP-1 antibiotic resistance plasmids isolated from wastewater treatment

- plants provides evidence for a widely accessible drug resistance gene pool. *FEMS Microbiol Rev* 31, 449-477.
2. Szczepanowski, R., Braun, S., Riedel, V., Schneiker, S., Krahn, I., Pühler, A. & Schlüter, A. (2005). The 120,592 bp *IncF* plasmid pRSB107 isolated from a sewage-treatment plant encodes nine different antibiotic-resistance determinants, two iron-acquisition systems and other putative virulence-associated functions. *Microbiology* 151, 1095-1111.
3. Bönemann, G., Stiens, M., Pühler, A. & Schlüter, A. (2006). Mobilizable *IncQ*-related plasmid carrying a new quinolone resistance gene, *qnrS2*, isolated from the bacterial community of a wastewater treatment plant. *Antimicrob Agents Chemother* 50, 3075-3080.
4. Schlüter, A., Szczepanowski, R., Kurz, N., Schneiker, S., Krahn, I. & Pühler, A. (2007). Erythromycin resistance-conferring plasmid pRSB105, isolated from a sewage treatment plant, harbors a new macrolide resistance determinant, an integron-containing *Tn402*-like element, and a large region of unknown function. *Appl Environ Microbiol* 73, 1952-1960.
5. Szczepanowski, R., Krahn, I., Bohn, N., Pühler, A. &

Schlüter, A. (2007). Novel macrolide resistance module carried by the *IncP-1β* resistance plasmid pRSB111, isolated from a wastewater treatment plant. *Antimicrob Agents Chemother* 51, 673-678.

Kontakt

Dr. Andreas Schlüter
Lehrstuhl für Genetik
Universität Bielefeld
E-Mail: Andreas.Schlueter@
Genetik.Uni-Bielefeld.DE

FUGATO-Verbundprojekt »IRAS«

Entwicklung von genetischen Markern zur Infektabwehr und Resistenz im Atemtrakt des Schweins

Thomas Rehm und Gerald-F. Gerlach

Atemwegserkrankungen beim Schwein – nicht nur ein Haltungproblem

Atemwegserkrankungen stellen ein erhebliches wirtschaftliches Problem in der Schweineproduktion dar; sie zählen zu den häufigsten Erkrankungen beim Schwein und sind ursächlich für einen erheblichen Anteil der antibiotischen Behandlungen von Mastschweinen. Somit sind Atemwegserkrankungen des Schweins mit Hinblick auf die Problematik bakterieller Antibiotikaresistenz (Ungemach *et al.* 2006) auch unter Gesichtspunkten des gesundheitlichen Verbraucherschutzes von erheblicher Bedeutung.

Die bedeutsamsten Erreger von Atemwegsinfektionen sind *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Actinobacillus (A.) pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* und Influenzaviren. Alle diese Erreger sind in der Schweinepopulation weit verbreitet; sie werden durch asymptomatisch infizierte Trägartiere von Bestand zu Bestand verschleppt und innerhalb des Bestandes aerogen von Tier zu Tier übertragen; dadurch ist die Schaffung spezifiziert pathogenfreier (SPF)-Bestände nur bei strikter Isolierung zu erreichen und in der Praxis nur sehr vereinzelt durchführbar. Auch ein Schutz der Tiere durch Vakzination ist nur teilweise möglich, da

die Impfstoffe zwar die klinischen Erscheinungen mildern aber eine Besiedlung der Tiere (und damit das Entstehen von Trägartieren) nicht verhindern (Fenwick 2004). Außerdem führen regelmäßige Impfungen zu einer Erhöhung der Produktionskosten.

Eine züchterische Selektion auf eine verminderte Anfälligkeit gegenüber Erregern von Atemwegserkrankungen wird bisher nicht durchgeführt. Der Hauptgrund dafür ist im Fehlen von genetischen Markern begründet, die eine gezielte Selektion auf verbesserte Infektabwehr und Resistenz ermöglichen (Visscher *et al.* 2002).

Experimenteller Ansatz in IRAS

Das IRAS-Konsortium (Abb. 1) hat sich zum Ziel gesetzt, genetische Marker zu identifizieren, die eine Selektion von Schweinen auf eine erhöhte Resistenz hin ermöglichen. Dabei wird die experimentelle Infektion von Schweinen mit *A. pleuropneumoniae* als relevantes Modell benutzt, um mit zwei komplementären Ansätzen Kandidatengene zu identifizieren, die die Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen des Atemtraktes verbessern (Abb. 2).

1. „Phänotypisch-genetischer“ Ansatz: Sechs bis acht Wochen alte Tiere einer definier-

ten Schweineline (Deutsche Landrasse) werden in einem etablierten Modell experimentell mit einem *A. pleuropneumoniae*-haltigen Aero-



Beteiligte Forschungseinrichtungen
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
• Institut für Mikrobiologie (Gerlach, Valentin-Weigand)
• Klinik für Kleine Käuertiere (Waldmann)
• Institut für Physiologische Chemie (Naim)
• Institut für Tierzucht (Leeb)
Medizinische Hochschule Hannover
• Institut für Anatomie (Fabst)
• Kinderklinik (Tummler)
Universität Magdeburg
• Institut für Anatomie (Rothkötter)
Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung
• Sektion für Genomanalyse (Singh, Blocker)
Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik
• Abteilung für Vertebraten Genomik (Herwig)
Beteiligte Unternehmen
RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH (Radefo)
IVD Gesellschaft für Innovative Veterinärmedizin mbH (Strutzberg-Minder)
LIONEX Diagnostics & Therapeutics GmbH (Spatek)
Wirtschaftspartner
FBF Förderverein Biotechnologieforschung e.V.
<small>© Tasso Leeb hat einen Ruf an die Universität Bam. angenommen, ist aber weiterhin an IRAS beteiligt.</small>

Abb. 1: Das IRAS-Konsortium

sol infiziert (Hennig-Pauka *et al.* 2006). In der Woche vor sowie bis zu drei Wochen nach der Infektion erfolgt bei allen Tieren eine umfangreiche klinische Diagnostik (Abb. 3A) unter Einbeziehung der Entnahme von bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit (BALF; Abb. 3B) eine Woche vor der Infektion sowie vor der Euthanasie sowie von Ultraschall- und Röntgen-Scans. Nach Infektion in der Aerosolkammer (Abb. 3C) wird die eine Hälfte der Tiere am Ende der akuten Infektionsphase (Tag 4 nach Infektion), die andere Hälfte in der Rekonvaleszenz (Tag 21 nach Infektion; Trägertiere) euthanasiert und sezziert, um eine detaillierte Erhebung des Umfangs der Lungenveränderungen (Abb. 3D) und der bakteriellen Besiedlung vorzunehmen. Bei der Sektion wird Gewebe aus Lunge, Lungenlymphknoten und Leber für eine nachfolgende RNA-Präparation entnommen. Von jeweils vier Tieren in den extremen Quartilen werden Microarray-Analysen (Affymetrix Chip) durchgeführt. Aus der BALF werden die für die Immunantwort wichtigen Zellen (Alveolarmakrophagen, dendritische Zellen) isoliert und vergleichend funktionell charakterisiert. Die zellfreie BALF wird in der zweidimensionalen Gelelektrophorese untersucht; differenziell exprimierte Proteine werden aus dem Gel extrahiert und massenspektrometrisch bestimmt. Die Ergebnisse der klinischen und pathologischen Untersuchung führen zusammen mit den Ergebnissen der RNA-, Protein-, und immunologischen Untersuchungen zu einer sehr detaillierten Beschreibung des Phänotyps.

2. „Homolog-genetischer“ Ansatz: Etwa 100 Gene, die bei Maus und Mensch bedeutsam für die angeborene oder erworbene Immunantwort sind, werden nach ihrer potentiellen Bedeutung gereiht. Abschnitte des Schweinegenoms, die diese Gene enthalten, werden in Form von sogenannten „bacterial artificial chromosomes“ (BACs) über Datenbankrecherchen und bioinformatische Analysen identifiziert. Die BACs werden sequenziert, um sicherzustellen, dass sie das fragliche Gen enthalten und um geeignete genetische Marker (Mikrosatelliten und „single nucleotide polymorphisms“ (SNP)) zu identifizieren. Parallel wird ein Schweine-DNA-Archiv aufgebaut, welches DNA-Proben verschiedener Rassen enthält. Dieses Archiv wird in Bezug auf die den identifizierten genetischen Markern untersucht, um unterschiedliche Allele und ihre Verteilung zu bestimmen. Anschließend werden die Versuchstiere mit Bezug auf die Allelverteilung der

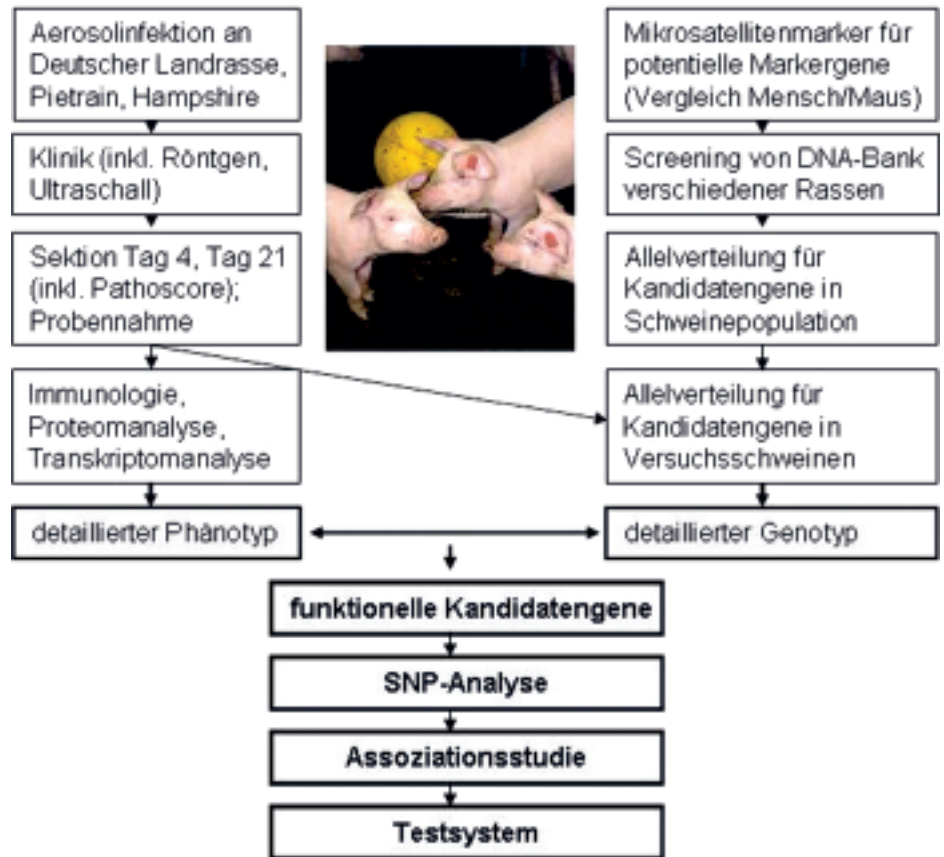


Abb. 2: Experimenteller Ansatz in IRAS

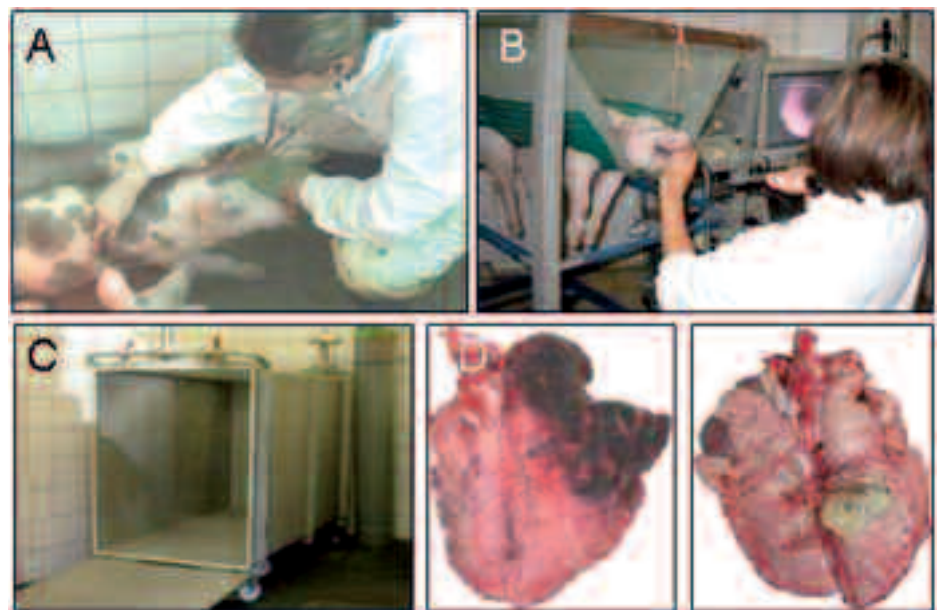


Abb. 3: Versuchsablauf mit (A) täglicher klinischer Untersuchung der Schweine nach Konditionierung über 3 Wochen (B), Entnahme von BALF, (C) Aerosolkammer für die Belastung, (D) Lungenveränderungen bei der Sektion 4 Tage (li) und 21 Tage nach Belastung (re)

Kandidatengene untersucht.

Identifizierung funktioneller Kandidatengene und zukünftige Nutzung

Gene, deren Allelverteilung mit dem Schweregrad der klinischen Erkrankung korreliert, stellen funktionelle Kandidatengene dar. Diese Gene sollen nachfolgend einer SNP-Analyse unterzogen werden und es sollen zusätzliche Assoziationsstudien durchgeführt werden. Ein vergleichbarer Ansatz mit wenigen eng verwandten Individuen mit hoch konkordantem oder diskordantem Phänotyp ist in der Vergangenheit erfolgreich zur Identifizierung von Genen eingesetzt worden, die den klinischen Schweregrad der Zystischen Fibrose modulieren (Mekus *et al.* 2003).

Identifizierte SNPs, die mit dem klinischen Bild der Atemwegsinfektion korreliert sind,

können dann zur Entwicklung von einfachen DNA-basierten Testsystemen genutzt werden, die erstmals eine auf erhöhte Resistenz gegen Atemwegsinfektionen ausgerichtete züchterische Selektion ermöglichen würden.

Referenzen

- Fenwick B. Relationship between vaccination and management in assuring profitable pork production. *Anim Health Res Rev* 2004, 5:267-269
- Hennig-Pauka I, Jacobsen ID, Blecha F, Waldmann KH, Gerlach GF. Differential proteomic analysis reveals increased cathelicidin expression in porcine bronchoalveolar lavage fluid after an *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection. *Vet Res* 2006, 37:75-87
- Mekus F, Laabs U, Veeze H, Tümmeler B. Genes in the vicinity of CFTR modulate the cystic fibrosis phenotype in highly concordant or discordant F508del homozygous sib pairs. *Hum Genet* 2003,

112:1-11

- Ungemach FR, Müller-Bahr D, Abraham G. Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. *Int J Med Microbiol* 2006, 296:33-38
- Visscher AH, Janss LL, Niewold TA, de Greef KH. Disease incidence and immunological traits for the selection of healthy pigs. A review. *Vet Q* 2002, 24:28-34

Kontakt

Prof. Dr. Gerald-F. Gerlach
 Institut für Mikrobiologie, Stiftung
 Tierärztliche Hochschule Hannover
 E-Mail: gfg@gerlach@gmx.de

Immunologische vs. nicht-immunologische Abwehrstrategien: auf der Suche nach genetischen Mechanismen, die die unterschiedliche Empfänglichkeit einer Kuh gegenüber Mastitis verursachen

Manfred Schwerin, Norbert Reinsch, Hans-Rudolf Fries, Heinrich Meyer, Christa Kühn

Tierzüchterische Bedeutung der Mastitis

Wichtige Merkmale für eine wirtschaftlich effiziente Milchproduktion, die auch dem Verbraucherinteresse nach gesunden und hochwertigen Nahrungsmitteln Rechnung trägt, sind nicht nur die Milchleistung und der Milchfett- oder -eiweißgehalt einer Kuh. Funktionale Merkmale wie Eutererkrankungen (Mastitis) oder Fruchtbarkeit spielen in der modernen Milchproduktion eine ebenso große Rolle wie reine Leistungsmerkmale. So beziffern sich die Verluste, die allein die deutsche Rinderproduktion durch Mastitis erleidet, auf mindestens 0,5 Mrd. €/Jahr. Neben diesen direkten ökonomischen Verlusten wird das Wohlbefinden der Tiere durch die Erkrankung deutlich beeinträchtigt (Abb. 1), so dass auch Tiergesundheit und Tierschutz wichtige Argumente für das Zurückdrängen der Erkrankung sind. Es ist bekannt, dass die Anfälligkeit einer Kuh an Mastitis zu erkranken auch von ihren Erbanlagen abhängt, so dass auf eine geringere Anfälligkeit gezüchtet werden könnte.

Die üblicherweise bisher eingesetzten konventionellen Zuchtstrategien unter Nutzung ausgearbeiteter Methoden der quantitativen Genetik erwiesen sich in der Vergangenheit als sehr effizient für die Verbesserung der Leistungsmerkmale. Jedoch war der Fortschritt bei den funktionalen Merkmalen relativ bescheiden, da, unter anderem auch durch eine vergleichsweise hohe Umweltbeeinflussung und eine wenig detaillierte Erfassung der Merkmale in den Tierbeständen, ungünstige Voraussetzungen bestanden. Die neuen Technologien der strukturellen und funktionalen Genomanalyse und innovative statistische Modelle eröffnen nun die Möglichkeit, molekulare Informationen über die Merkmalsvariabilität mit konventionellen Zuchtmethoden im Rahmen einer Marker-assistierten-Selektion (MAS) zu verbinden. Dieser Ansatz schafft damit die Perspektive, auch konventionell nur schwer zu verbessernde Merkmale wie Abwehrvermögen gegenüber Eutererkrankungen durch gezielte Auswahl von Tieren zu verbessern. Voraussetzung dafür sind jedoch umfassende Kenntnisse

über den genetischen Hintergrund der Unterschiedlichkeit der Tiere in Bezug auf ihr Abwehrvermögen gegenüber Mastitis.

In Vorläuferprojekten wie den BMBF-geförderten Netzwerken „Genomanalyse-Rind I und II“ waren bereits Bereiche (QTL, quantitative trait loci) im Genom des Rindes identifiziert worden, die einen erheblichen genetischen Effekt auf das Abwehrvermögen gegenüber Mastitis ausüben. Auf dem Rinderchromosom 18 (BTA18) zeigte sich ein solcher QTL in der Deutschen Holstein Rasse, der wichtigsten Milchrindrasse in Deutschland. Allerdings war die Angabe der Position des QTL noch zu ungenau, um daraus bereits auf die Gene schließen zu können, die zu den Unterschieden in dem Abwehrvermögen gegenüber Mastitis führen. In der betreffenden Genomregion liegen hunderte Gene, die nicht alle einzeln auf ihre Bedeutung hin untersucht werden können. Die Auslese, welche Gene spezifisch zu betrachten sind, soll stattdessen über einen kombinierten Ansatz erfolgen. Darin sollen Ergebnisse aus

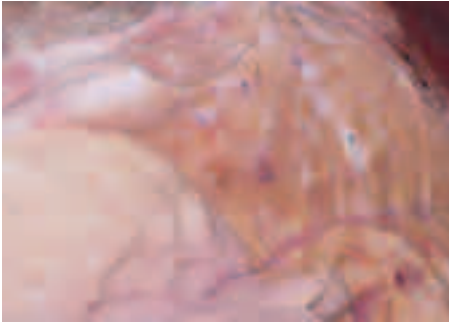


Abb. 1: Dramatische Veränderungen in der Milchdrüse ausgelöst durch Mastitis: links: gesundes Euterviertel, rechts: erkranktes Euterviertel.

einer verbesserten Kartierung des QTL, aus der funktionellen Analyse von Tieren mit unterschiedlicher Prädisposition für Mastitis und aus bioinformatischen Ansätzen zusammengeführt werden. Bei diesem Untersuchungsansatz wird intensiv das Wissen aus den bereits sehr präzise beschriebenen Genomen von Mensch und Maus genutzt, um möglicherweise merkmalsbeeinflussende Gene, so genannte Kandidatene, zu identifizieren.

Immunologische vs. nicht-immunologische Mechanismen der Erregerabwehr

Die Arbeiten, die im Rahmen des FUGATO-Projektes „M.A.S.-Net“ durchgeführt werden, beschränken sich nicht allein auf die Untersuchung von möglichen genetisch bedingten Unterschieden zwischen Tieren bezüglich ihrer immunologischen Fähigkeiten zur Abwehr von

Mastitiserregern. Aus den Vorläuferprojekten ist bekannt, dass auf Rinderchromosom 18 in der gleichen Region wie der QTL für Mastitis-Abwehrvermögen auch bislang noch nicht näher beschriebene Genorte mit Effekten auf Milchfluss und Temperament liegen. Ist dies Zufall oder liegt hier ein Schlüssel für die Mechanismen, mit denen sich eine Kuh gegen das Eindringen von Keimen in die Milchdrüse wehren kann? Dies wird im Projekt ergebnisoffen geprüft. Kernstück dafür sind Rinder, die sich in ihrer Veranlagung, an Mastitis zu erkranken, deutlich unterscheiden sollten, obwohl sie eng verwandt sind. Für die Auswahl solcher Tiere bereits vor der ersten Abkalbung wurden die zu Projektbeginn verfügbaren Informationen über genetische Marker innerhalb von Familien ausgenutzt, um Halbschwestern zu selektieren, die entweder das vorteilhafte (Q) oder das unvorteilhafte (q) Allel am Mastitis-QTL erhalten hatten (Abb. 2). Die so ausgewählten, gesunden Tiere wurden unter gleichen Bedingungen gehalten, um der Frage nachzugehen: was machen gesunde, für Mastitis besonders unanfällige Tiere (die Gruppe mit Q) anders als solche Tiere, die zwar noch gesund sind, aber ein erhöhtes Risiko tragen, an Mastitis zu erkranken (die Gruppe mit q)?

Zur Beantwortung der Frage werden die Tiere sowohl für eine Vielzahl an Parametern untersucht, die direkt am Tier zu bestimmen sind (wie z.B. Milchfluss oder Zitzenform) oder aus Gewebeproben bestimmt werden (z.B. Transkriptomprofile von Eutergewebe und

Milchdrüsenepithelzellen). Dass die Auswahl der Tiere hinsichtlich vermutlichen Abwehrvermögens gegenüber Mastitis auf der Basis von genetischen Markerinformationen erfolgreich war, belegt die Beobachtung, dass sich die Tiere der Q- und der q-Gruppe sehr deutlich in Hinsicht auf den Gehalt an somatischen Zellen in der Milch unterschieden (Abb. 3). Es ist bekannt, dass eine enge genetische Beziehung zwischen einem erhöhten Zellgehalt in der Milch und Anfälligkeit gegenüber Mastitis besteht. In der Tat zeichnete sich die Q-Gruppe, die eine genetisch bedingt höhere Abwehrfähigkeit gegenüber Mastitis aufweisen sollte, durch eine gegenüber der q-Gruppe deutlich niedrigere Zellzahl in der Milch aus.

Ein besonderes Problem bei der Zucht auf eine hohe Widerstandsfähigkeit gegenüber Mastitis liegt darin, dass dieses Merkmal negativ mit der Milchleistung korreliert ist. Das heißt: mittels konventioneller Zuchtmethoden kann nur schwer gleichzeitig auf die Verbesserung in beiden Merkmalen selektiert werden. Bemerkenswerterweise besteht die negative Korrelation jedoch für den QTL für Abwehrvermögen gegenüber Mastitis auf dem Rinderchromosom 18 nicht: es wurde keine Beeinflussung des Leistungsvermögens der Rinder in dieser Genomregion beschrieben. Das belegte auch die Beobachtung, dass sich die anhand von genetischen Markerinformationen ausgewählten Gruppen Q und q nur unwesentlich in der Milchleistung unterschieden.

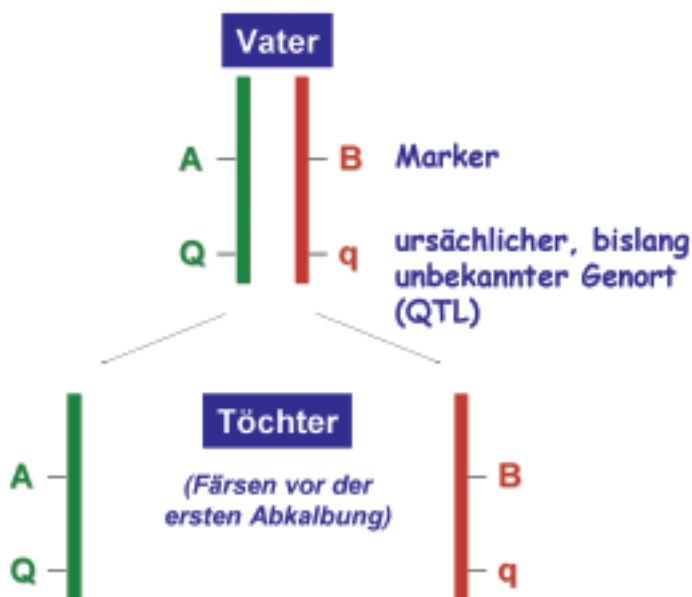


Abb. 2: Auswahl von vermutlich gegenüber Mastitis wenig (Q) bzw. hochempfindlichen (q) Halbschwestern anhand von Markerinformationen.

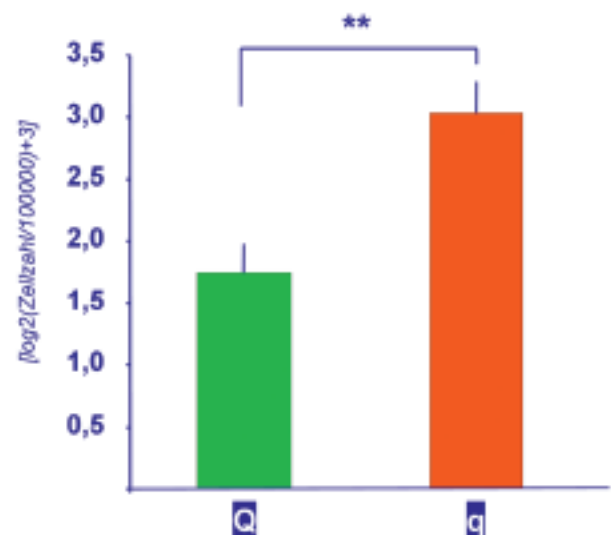


Abb. 3: Durchschnittliche Zellzahl in der Milch in den anhand von Markerinformationen ausgewählten Färsengruppen, die wenig (Q) bzw. sehr (q) empfänglich für Mastitis sind.

Nutzen spezifischer, unterschiedlich empfänglicher Tiergruppen

Mit den gegenüber Mastitis offensichtlich besonders unanfälligen bzw. besonders anfälligen, aber noch klinisch gesunden Tieren der Gruppen Q und q steht für die weiteren Untersuchungen ein spezifisches hochinformatives Tiermaterial zur Verfügung, um die Zielstellungen des Projektes zu verfolgen. Während in anderen Untersuchungen zu den Grundlagen der Mastitis häufig der Vergleich „Gesund“ – „Erkrankt“ den Versuchsansatz darstellt, ist es in diesem Projekt erstmals möglich, noch gesunde, sogar eng verwandte Tiere vor der Erkrankung zu vergleichen, die sich nur in ihrem Abwehrvermögen gegenüber Mastitis unterscheiden. Damit ist eine Voraussetzung zum Verständnis der physiologischen Mechanismen geschaffen, die der phänotypischen Variation der Mastitisabwehr

beim Rind zu Grunde liegen (immunologische vs. nicht-immunologische Mechanismen). Dazu dienen Transkriptom-Analysen mittels Micro-Array-Experimenten sowohl von verschiedenen Geweben (z. B. Milchdrüse, Zitzenkanal) als auch von Milchdrüsenepithelzellen ohne und mit Erregerkontakt. Die so erzielten Ergebnisse fließen ein in die Identifizierung positioneller und funktionaler Kandidatengene basierend auf komparativer funktionaler Genomik und bioinformatischen Ansätzen. Als zusätzlicher Filter für möglichst erfolgversprechende Kandidatengene erfolgt eine genauere Beschreibung der Lage des QTL durch Kopplungs- und Kopplungsungleichgewicht-(Linkage Disequilibrium, LD) Kartierung in Verwandten der Tiere aus den Q- und q-Gruppen. Damit ist die Basis für eine zielführende Suche nach und funktionelle Charakterisierung von Genvarianten geschaffen, die die QTL-Effekte auf dem Rinderchromosom 18 bezüglich

Abwehrfähigkeit gegenüber Mastitis verursachen. Vor dem breiten Einsatz in der Rinderzucht müssen diese Genvarianten dann noch den Test in mehreren unabhängigen Rinderpopulationen bestehen, um sicher zu stellen, dass sie wirklich eine Beziehung zur genetisch bedingt unterschiedlichen Abwehrfähigkeit gegenüber Mastitis besitzen.

Merkmalssassoziierte, möglicherweise kausale Genvarianten für den QTL auf Rinderchromosom 18 eröffnen dann die Möglichkeit, parallel sowohl Leistungsmerkmale als auch Tiergesundheit effizient durch Zucht zu verbessern.

Kontakt

PD Dr. Christa Kühn

Forschungsinstitut für die Biologie

landwirtschaftlicher Nutztiere

Forschungsbereich Molekularbiologie

E-mail: kuehn@fbn-dummerstorf.de

Was lässt die Pflanzen blühen – Die Rolle des FT-Proteins bei der Blüteninduktion

Laurent Corbesier, Coral Vincent, Seonghoe Jang, Fabio Fornara, Qinzhi Fan, Iain Searle, Antonis Giakountis, Sara Farrona, Lionel Gissot, Colin Turnbull und George Coupland

Der Winter ist vorbei, die Tage werden länger und die ersten Pflanzen blühen. Doch woher wissen sie, dass gerade jetzt der richtige Zeitpunkt gekommen ist, eine Blüte zu bilden? Die Wissenschaftler um George Coupland vom Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung fanden heraus, dass ein in den Blättern gebildetes Protein – das FLOWERING LOCUS T-Protein – bis in die Triebspitzen wandert und dort die Blütenbildung auslöst.

Pflanzen können zwischen Sommer und Winter unterscheiden. Sie besitzen molekulare Lichtsensoren in ihren Blättern, die jahreszeitliche Unterschiede der Tageslänge messen können. Zum richtigen Zeitpunkt, meist im Frühling, wenn die Tage wieder länger werden, wird von den Blättern ein Botenstoff als Signal ausgesendet und die Blütenbildung induziert. Die Existenz dieses Botenstoffs wurde bereits im Jahre 1930 postuliert. Die hypothetische Substanz wurde "Florigen" genannt. Ein potenzi-

eller Kandidat für das Florigen war das Protein FT, das FLOWERING LOCUS T-Protein.

Wir hefteten auf molekularer Ebene ein grün fluoreszierendes Protein, das GFP, an das FT-Protein. Auf diese Weise konnten wir den Weg des GFP-FT-Komplexes in der Modellpflanze Arabidopsis vom Blatt bis zur Pflanzenspitze unter dem Mikroskop verfolgen und den Nachweis liefern, dass das Signal zur Blüteninduktion – das FT-Protein – tatsächlich in den Blättern gebildet wird und danach durch die gesamte Pflanze bis in den Wuchskegel der Sprossspitzen wandert, wo die Blütenbildung induziert wird. Damit widerlegten wir eine im Jahr 2005 in Science publizierte Arbeit, nach der die Boten-RNA (mRNA), die die Bauanleitung für das FT-Protein enthält, vom Blatt bis in den Wuchskegel transportiert werden sollte, und erst dort sollte dann das FT-Protein gebildet werden (Huang et. al. 2005). Mittlerweile wurde diese Arbeit in der April-Ausgabe von "Science" widerrufen.

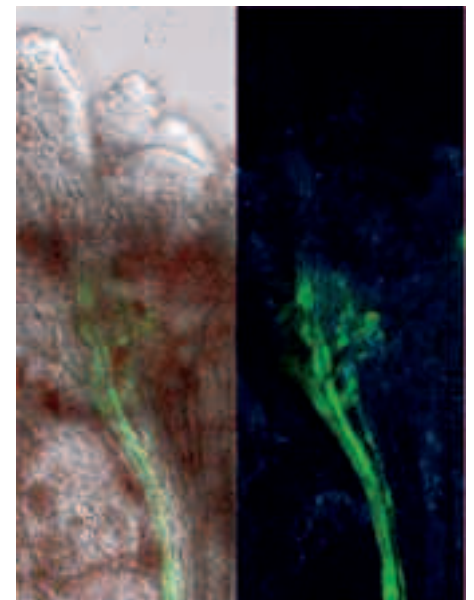


Abb. 1: Das FT-Protein wurde mit einem grün fluoreszierenden Protein (GFP) markiert und im Gefäßsystem eines jungen Arabidopsis-Keimlings unter dem Mikroskop beobachtet. So konnte experimentell nachgewiesen werden, dass das FT-Protein aus den Blättern bis in die Sprossspitzen der Ackerschmalwand wandert. Bild: Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung

Einen weiteren Beweis

dafür, dass das FT-Protein die Blütenbildung auslöst und nicht die dazugehörige mRNA, lieferte der Versuch, bei dem Mutanten, die kein FT-Protein bilden konnten, da ihnen das entsprechende Gen fehlte, auf ganz normale Arabidopsis-Pflanzen gepfropft wurden. Bei diesem Experiment beobachteten wir, wie das FT-Protein aus der unteren Pflanze durch die aufgepfropfte, FT-freie Pflanze durchwanderte und schließlich Blüten gebildet wurden. Damit haben wir sehr anschaulich zeigen können, dass das eigentliche Signal für die Blüteninduktion tatsächlich das FT-Protein selbst ist. Ob es jedoch das alleinige Signal ist, können wir noch nicht sagen. Ein weiterer Beweis für die Richtigkeit unserer Arbeit sind die Ergebnisse japanischer Reisforscher, die mit ihrem

Pfropfexperiment bei Reispflanzen zu dem gleichen Ergebnis wie wir kommen. Die aktuellen Ergebnisse werden sicherlich auch als eine Art Funktionsmuster für andere Transportwege über längere Distanzen dienen können.

Unsere aktuellen Entdeckungen bauen auf Arbeiten auf, in denen wir herausfanden, dass das FT-Gen nur im Frühling und im Sommer aktiviert wird (Valverde et al., Science, 2004), sowie auf den Ergebnissen unserer Kollegen vom Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie und vom John Innes Centre, die in einer gemeinsamen Studie zeigen konnten, wie das FT-Protein jene Gene beeinflusst, die Blüten induzieren. Die Forscher stellten fest, dass FT an ein weiteres Protein – FD – bindet, das seinerseits die Aktivität von Genen steuert, die dazu führen, dass sich Gruppen von unspezia-

lierten Stammzellen an den Sprossspitzen zu Blüten entwickeln (Weigel et al., Science, 2005). (Christina Beck, Claudia Vojta)

Originalveröffentlichung

· Laurent Corbesier et al. "FT protein movement contributes to long-distance signaling in floral induction of Arabidopsis" *Science*, Online-Veröffentlichung, 20. April 2007

Weitere Informationen erhalten Sie von

Prof. Dr. George Coupland
 Max-Planck-Institut für
 Züchtungsforschung, Köln
 Tel.: +49 221 5062-205
 E-Mail: coupland@mpiz-koeln.mpg.de

Wilder Weizen zeigt Muskeln

Getreidekörner bohren sich mit Schwimmbewegungen in die Erde

Rivka Elbaum, Liron Zaltzman, Ingo Burgert und Peter Fratzl

Ein wildes Weizenkorn hat alles, was der Pflanzennachwuchs braucht – sogar das Werkzeug, um sich in die Erde zu bohren. Seine beiden Grannen treiben es in die Erde: In der trockenen Luft des Tages biegen sich die Borsten nach außen. Nachts, vom Tau angefeuchtet, strecken sie sich dagegen. Über mehrere Tage schieben diese Bewegungen, die Schwimmböden eines Frosches ähneln, das Korn in die Erde. Dabei sorgen feine, widerhakenartige Silicahärchen auf der Außenseite der Grannen dafür, dass sich die Saat nur abwärts bewegen kann. Über einen ähnlichen Mechanismus kann ein Wechsel der Luftfeuchtigkeit auch Mikromaschinen antreiben. (Science, 11. May 2007)

Die Grannen des Wilden Weizens sind Steuer und Motor in einem: Sie steuern ein reifes Korn mit der Spitze abwärts zu Boden, indem sie die Saat im Fallen richtig ausbalancieren. Steckt das Korn dann in der Erde, verwandeln es die beiden Borsten in einen Bohrer

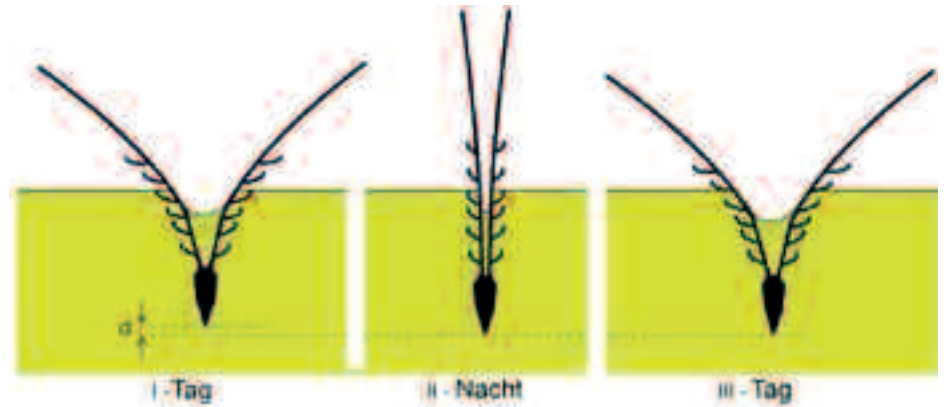


Abb.: Eine Bohrmaschine für die Saat: I Der Samen und ein Teil der Grannen stecken im Boden (Der Pfeil deutet auf ein Silicahärchen) II Wird es nachts feuchter, richten sich die Grannen auf und schieben so das Korn tiefer in die Erde. Die Silicahärchen verhindern eine Bewegung nach oben. III In der trockenen Luft des nächsten Tages biegen sich die Grannen erneut auseinander. So spannt sich der Bohrer, der den Samen in der nächsten Nacht noch tiefer in den Boden treibt. Bild: Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung

und treiben das Korn in die Krume. Die Kraft dazu gibt ihnen alleine die Luft, die an den natürlichen Standorten des Wilden Weizens tagsüber trocken und nachts feucht ist. Der Weizen, den Landwirte anbauen, beherrscht den Trick dagegen nicht mehr.

Während des trockenen Tags krümmen sich die beiden Grannen nach außen, in der

feuchten Nacht biegen sie sich dagegen zueinander. Denn die Kappe der Granne – die Seite also, die sie ihrer Partnergranne zuwenden – reagiert anders auf Feuchtigkeit als ihre Außenseite. Das liegt an der Konstruktion ihrer Zellulosefasern, die Biologen Fibrillen nennen: In der Kappe sind die Zellulosefibrillen ausschließlich parallel zur Granne angeordnet. Im unteren Teil

des Grannenrückens sind sie dagegen beliebig orientiert. Das macht die Kappe nicht nur zehnmal steifer als den Rücken. Die Anordnung macht die Granne auch zu einer einfachen Bohrmaschine. Wird es nämlich feucht, schwellen alle Fibrillen nur in ihrer Breite an. Das heißt aber: Die Grannenkappe quillt nur seitlich auf, da dort alle Fasern in Längsrichtung verlaufen. Der Grannenrücken streckt sich dagegen, da einige seiner Fasern auch senkrecht zu der Borste liegen. Und mit ihm richtet sich die ganze Granne auf.

Der Mechanismus ähnelt dem beim Öffnen von Tannenzapfen. Der mittlere Bereich des Grannenrückens funktioniert wie ein Muskel, der die Grannen beugt und streckt. Der Muskel alleine reicht aber noch nicht, damit sich die Körner in die Erde bohren können. Das geht nur dank der feinen Silica-, also Glashärchen, auf ihrer Außenseite. Die Härchen wirken wie Widerhaken, was auch deutlich zu spüren ist,

wenn wir Grannen durch unsere Hände gleiten lassen: Vom Korn weg gestrichen laufen sie geschmeidig über die Haut, zum Korn hin ist der Widerstand der Härchen deutlich zu spüren.

Diese Silicahärchen verhindern, dass sich die Grannen aus der Erde schieben, wenn sich die Borsten nachts strecken. Sie können sich nur in die Erde bewegen und schieben das Korn so Nacht für Nacht ein bisschen tiefer in die Erde. Das fanden wir heraus, indem wir ein Weizenkorn und den unteren Teil seiner Grannen in ein Tuch einschlugen. In dem Stoff verhakten sich die Silicahärchen. Nun erhöhten und senkten wir die Luftfeuchtigkeit abwechselnd. Tatsächlich rutschte das Korn mit jedem Feuchtigkeitszyklus ein bisschen tiefer in das Tuch.

Der wilde Weizen nutzt diesen Mechanismus, um sich zu verbreiten. Denn die Grannen treiben den Samen mit ihren Schwimmbewegungen nicht nur in die Erde, sondern bewegen ihn auch über die Erde. Wir haben nach dem

Mechanismus der Grannen bereits einfache Maschinen und Muskeln gebaut, die Veränderungen der Luftfeuchtigkeit in Bewegung umsetzen. Wir sehen darin auch einen möglichen Beitrag, erneuerbare Energien zu nutzen, indem wir die Möglichkeit, die Energie der Sonne auf diese Weise in Bewegung umzusetzen (Peter Hergersberg, Katja Schulze).

Originalveröffentlichung

· Rivka Elbaum, Liron Zaltzman, Ingo Burgert, Peter Fratzl, *The Role of Wheat Awns in the Seed Dispersal Unit*, *Science* 316, 884-886 (2007).
11. May 2007

Kontakt

Prof. Dr. Peter Fratzl
Direktor, Abteilung Biomaterialien
Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung, Potsdam
E-Mail: Peter.Fratzl@mpikg.mpg.de

Technologien

Entlarvende Fotos von DNA

Bitte recht freundlich: Ultraempfindlicher DNA-Nachweis mit Fotopapier

Renate Hoer

Ultraempfindliche genetische Bestimmungsmethoden könnten Diagnostik und Therapie von Krankheiten revolutionieren. Alle bisherigen Verfahren sind allerdings technisch viel zu anspruchsvoll für eine breite Nutzung. Münchner Forscher um Thomas Carell haben nun eine sehr einfache Methode entwickelt, die auf dem Verstärkungsprozess der Schwarzweiß-Fotografie beruht. Wie in der Zeitschrift *Angewandte Chemie* berichtet, ließe sich DNA damit prinzipiell bis in den Attomolbereich (10^{-18} mol, ein Trillionstel mol) detektieren.

Bei der Schwarzweiß-Fotografie wird Licht von den Silberbromid-Kriställchen einer lichtempfindlichen Schicht eingefangen. Dabei entstehen Häufchen aus Silberatomen. Bei der anschließenden Entwicklung katalysieren diese die Reduktion der Silberionen des gesamten Kristalls zu elementarem Silber. Das Fotopapier wird an dieser Stelle schwarz. Im Prinzip kann

dieser Prozess einen Verstärkungsfaktor von hundert Milliarden (10^{11}) erreichen.

Einfaches Fotopapier reagiert nur auf UV- und Blaulicht, nicht auf rotes Licht. Damit auch rote Objekte abgebildet werden können, muss dem Fotopapier ein fotografischer Sensibilisator zugegeben werden. Dies nützen die Forscher aus, um DNA zu "fotografieren": Sie knüpften eben solche Sensibilisatoren an die nachzuweisenden kurzen DNA-Schnipsel. Unter Dunkelkammerbedingungen träufelten sie die DNA-Lösung auf rotunempfindliches Fotopapier und bestrahlten es mit rotem Licht. Nach dem Entwickeln waren mit dem bloßen Auge überall dort tiefschwarze Flecken erkennbar, wo die DNA-Lösung das Papier benetzt hatte.

Um zu beweisen, dass sich auch Pathogene fotografisch entlarven lassen, wählte das Team einen DNA-Strang, der in seiner Mitte das komplementäre Gegenstück zu einer kurzen

Sequenz aus dem Erbgut des Pesterregers enthält. Die beiden zueinander komplementären Endstücke binden aneinander und zwingen den Strang in eine Haarnadelform. An ein Ende dieser "Sonde" knüpften die Forscher einen Fluoreszenzfarbstoff, an das andere einen Fluoreszenzlöcher. Wenn in der Haarnadelform Farbstoff und Löcher nahe beieinander sind, wird die Fluoreszenz gelöscht. Ist die Pest-DNA in der Probe, bindet das Mittelstück der Sonde daran, die Haarnadel geht auf und streckt sich, so dass Farbstoff und Fluoreszenzlöcher voneinander entfernt werden – die Fluoreszenz der Sonde wird "angeknipst" und wirkt nun sensibilisierend auf Fotopapier. Auf ein Fotopapier geträufelt und belichtet verursachen Proben mit der Sonde immer dann eine Schwärzung, wenn Pest-DNA enthalten war.

(IdW 11.05. 2007)



Portrait

Detektivarbeit bei Bakterien

Myxobakterien bilden Wirkstoffe für Pflanzenschutzmittel, Krebstherapien und Antibiotika. Kein Wunder, dass sie das größte bislang bekannte bakterielle Erbgut tragen. Olena Perlova gehört zu dem Team, das die Pionierarbeit übernimmt, das Genom aufzuklären – und damit die wirtschaftliche Bedeutung der Bakterien zu stärken

Edda Grabar

Wer neue Universen sucht, muss nicht ins All. Er muss auch nicht die Tiefsee durchtauchen. Um andere Welten zu finden, reicht eine Hand voll Boden. In diesem kleinen Haufen, wimmeln wenigstens so viele Lebewesen, wie es Menschen auf der Erde gibt. Grob geschätzte hundert Millionen – Experten schätzen die Zahl eher höher – verschiedene dieser kleinen Organismen tummeln sich auf dieser Welt herum, und gerade ein 0,005 Prozent davon – nämlich etwa 5.000 bis 6.000 – können Mikrobiologen derzeit auseinander halten. Dafür bedarf es schon einiger Vergrößerungsgläser, feiner Gerätschaften – ganz wichtig – enorm guter Beobachtungsgabe.

An der Universität Saarbrücken im Gebäude A 2.4 gibt es solche Apparaturen: Auf den Laborbänken sammeln sich neben Pipetten und Glasflaschen gefüllt mit den unterschiedlichsten Lösungen, dünne untertassengroße durchsichtige Schälchen, die Petrischalen, angereichert mit einem dicken gelblich-durchsichtigem Boden, eine Art Ersatzboden für Mikroben. „Sie haben alle andere Vorlieben, die einen brauchen Sauerstoff zum Überleben, wiederum andere sterben, wenn sie zu viel aufnehmen“, sagt Olena Perlova. Sie hat das Züchten von Mikroorganismen zu ihrem Beruf gemacht. Und betreut die Studenten, Diplomanden und Doktoranden, die während ihres Studiums eine Weile am Institut für Pharmazeutische Biotechnologie verbringen wollen. Was wohl schwerer ist?

Sie lacht laut auf. Beide machen ihr Spaß und beide bringen sie manchmal zur Verzweiflung. Olena Perlova lacht viel. Sowohl über ihre menschlichen also auch über ihre mikrobiellen Zöglinge. Mit einer Begeisterung, die andere Forscher mit den Jahren durch Routine ersetzen, schaut sie auf ihren Monitor. Auf einem Foto (s. Abbildung S. 27) sind kleine runde Sonnen, wie von Kindern gemalt, zu sehen. „Das“, sagt sie, „sind Sorangien von der Art *cellulosum*.“ Mit ihnen beschäftigt sie sich täglich.

Sorangien gehören zu den Myxobakterien, kleinen Wunderwerkzeuge in der Mikrowelt. Ohne dass der Mensch Hand anlegen musste, liefern die gutwilligen Keime Wirkstoffe gegen Pilze, Bakterien und auch Zellgifte – und präsentieren sich der Forschung damit als ideale Vorbilder für die Entwicklung von Pflanzenschutzmitteln, neuen Antibiotika oder Krebsmitteln. „Und Sorangien sind die talentiertesten Vertreter unter ihnen“, erzählt Olena Perlova fast mit ein wenig mütterlichem Stolz über ihre Zöglinge. Sie würden fast die Hälfte der myxobakteriellen Naturstoffe produzieren. Wozu diese alle die wehrreichen Stoffe benötigen, ist oftmals nicht klar. Von einigen weiß man, dass sie damit andere Konkurrenten bekämpfen, doch wofür sie viele andere Stoffe ausscheiden, gibt den Wissenschaftlern noch viel Nahrung zu forschen. Etwa 500 dieser Sekundärmetabolite kennt man heute, doch es scheinen noch weitaus mehr zu sein. Im Rahmen des von der Universität Bielefeld koordinierten



Genomik-Netzwerkes setzt Perlova alles daran, das Erbgut der Sorangien aufzuklären. „Modell-Myxobakterium *Sorangium cellulosum* verfügt mit 13,1 Millionen Basenpaaren über das größte bekannte Genom unter Bakterien – mehr als in der Bäckerhefe, die bereits zu den höheren Organismen zählt“, klärt sie auf.

Wirkstofffabrik aus dem Boden

Überhaupt führten die emsigen Produzenten die Mikrobiologen immer wieder mal an der Nase herum. Beschrieben die einen sie als eine, im luftdurchsetzten Boden mit einer Prise salziger Naturverbindungen in ihrer Umgebung lebende Mikrobe, die kläglich eingeht, sobald

der pH-Wert zu sauer wird, entdeckten andere sie – erst kürzlich – im Meeresboden völlig ohne freien Sauerstoff auskommend. Vor den salzhaltigen Kalihalden im Harzer Vorland fanden sie sogar solche, die ohne hohe Salzkonzentration nicht leben können. Mehr noch: Sie haben einen höchst ungewöhnlichen Lebenszyklus, der Forschern manches Mal Anlass gab, sie mit niederen Pilzen zu verwechseln: „Myxobakterien sind die einzigen Bakterien, die, wenn sie sich zusammenlagern, auch Fruchtkörper bilden können“, erzählt die Wissenschaftlerin. Eben wie die der niederen Pilze. Diese Polypen-artigen Auswüchse bilden eine ungeheure Zahl an Sporen – eine Lebensform, mit denen die Bakterien auch unwirtliche nahrungssarme Zeiten überdauern können.

Großartig für die Natur, doch Perlova verweist auf eine Eigenschaft, die diese ungewöhnlichen Bakterien im Vergleich mit anderen sehr benachteiligt. „Sie wachsen extrem langsam“, sagt sie. Und das sei tatsächlich ein Problem für ihren Einsatz in der Industrie. Dank ihrer Fähigkeiten wären die Myxobakterien zwar prädestiniert, einmal die Fermenter – die Hochöfen der weißen Biotechnologie, in denen Bakterien ihre Arbeit verrichten – zu füllen. Bis sie aber genug Masse erreicht haben, vergeht aus wirtschaftlicher Sicht eine halbe Ewigkeit. Schnelle Sorangien benötigen bis zu sieben, langsame sogar 16 Stunden, um sich zu teilen. Im Vergleich dazu: Die bakteriellen Fabriken, die derzeit eingesetzt werden, bestehen hauptsächlich aus *Escherichia coli*. „Die brauchen dafür gerade 20-30 Minuten“, erklärt die Mikrobiologin.

Der Wirkstoff Soraphen entstammt etwa der Sorangien-Produktion. Er hemmt die Fettsäuren-Synthese bei Pilzen und bewährte sich als Fungizid gegen Apfelschorf, Mehltau und Pilzinfektionen der Riesling-Silvaner-Traube hervorragend. Bevor er jedoch noch die Marktreife erlangte, wiesen Forscher allergische Reaktionen bei verschiedenen Versuchstieren nach, die seinen Einsatz verhinderten. Doch die Mikrobiologen entdeckten einen weiteren Schatz hinter der zarten Bakterienhülle von Sorangien aus Sambesi. Sie nämlich produzieren einen Stoff, der genauso wirkt, wie ein gängiges Krebsmittel: Epthilon stört die Zellteilung. Es hemmt den Abbau von so genannten Mikrotubuli, die im weiteren Sinne dazu dienen, die Chromosomen bei der Zellteilung gleichmäßig auf zwei Zellen zu verteilen. Nach dem die Struktur dieses Stoffes aufgeklärt wurde, befinden sich nun einige der synthetisch

hergestellten Derivate in fortgeschrittenen klinischen Prüfungen. Ihr entscheidender Vorteil: Auch Krebszellen, die gegen das herkömmliche Krebsmittel resistent sind, sprechen auf die mikrobielle Variante an.

Von Beruf: Lebenskünstlerin

Olena Perlova als Mikrobiologin zu bezeichnen, trifft nur die halbe Wahrheit. Ihr Plan war es Lehrerin zu werden – für Biologie und Chemie. Das aber war noch in der Ukraine, dort, wo sie geboren ist. Eine halbe Ewigkeit scheint diese Zeit bereits vorbei zu sein. Dabei ist sie doch erst 38 Jahre. In Dnepropetrowsk ist sie aufgewachsen. Dort lebt ihre Mutter. Sie ging zur Schule und studierte dort. Sie habe nie daran gedacht, ihre Heimat zu verlassen, sagt sie. Und: „Mit 22 Jahren hatte ich mein Diplom, meinen Mann, und das erste Kind. Sie muss grinsen, als sie sich an ihre Prüfung erinnert. Die verläuft gänzlich anders als es an deutschen Universitäten der Fall ist. Die Studenten kommen am selben Tag in kleinen Gruppen. Als sie an der Reihe war, drückte sie ihren Sohn einfach ihren Mitstudenten in den Arm.

So einfach war das. Doch das sollte sich bald ändern. In dem Moment, als sie mit und wegen ihrem Mann ihrem Vaterland den Rücken kehrte und nach Deutschland kam. Mit zwei Kindern, ohne ein Wort deutsch, mit nichts als ihrer Ausbildung, erinnert sie sich – heute spricht sie übrigens fließend deutsch, durchsetzt von diesem weichen und rollenden Akzent, der für russischsprachige Menschen so charakteristisch ist – und einen selbst die sachlichste Erklärung verückt zuhören lässt.

Der Beginn in Deutschland war erst einmal nüchtern. Sie landete in Bielefeld. Keine Stadt, die sich durch besondere Schönheit auszeichnet. Aber Olena Perlova ist kein Mensch, der sich hängen lässt. Deutsch zu lernen, war für sie die erste Selbstverständlichkeit. „Ich muss doch verstehen, was in dem Land, in dem ich lebe, vor sich geht“, sagt sie bestimmt. Ging sie die ersten Jahre wegen der Kinder nicht arbeiten, änderte sich das schlagartig, als auch der Jüngere nach zwei Jahren den Kindergarten besuchte. Sie marschierte zum akademischen Auslandsamt der Universität. „Hier bin ich, was kann ich tun“, war der Satz, der ihr die Türen zum Institut für Mikrobiologie und Gentechnologie in Bielefeld öffnete. Dort warteten der Stickstoffaustausch von Bakterien und Pflanzen darauf, erforscht zu werden, und so verfasste sie eine Doktorarbeit über Bakterien, die dem

Zuckerrohr fixierten Stickstoff liefern. Noch heute ist die knapp 1,70 m große Brünnette ihrem Mentor Rudolf Eichenlaub für diese Chance dankbar.

Ab in den Mikrokosmos

Ihr Weg führt sie weiter nach Braunschweig an die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF – heute Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, HZI) und damit zu Projektleiter Rolf Müller und den Sorangien. Vor wenigen Jahrzehnten, etwa zu dem Zeitpunkt als der erste Wirkstoff gegen Pilzinfektionen aus den Mikroben identifiziert wurde, gründeten die GBF-Forscher ein Myxobakterien-Archiv, das heute etwa 7000 Stämme umfasst, die sich alle in drei Unterordnungen einteilen lassen: den Cystobacteriineae, den Nannocystiineae und eben den Sorangiineae. Dabei stellten die Wissenschaftler fest, dass ihre nützlichen Nebenprodukte sich selten mit denen von der anderen Produzenten-Gruppen überschneiden: Was A herstellt, kommt bei B nicht vor – und umgekehrt.

Auf dem mikrobiellen Seziertisch von Olena Perlova liegt *Sorangium cellulosum* – eine Zellulose zersetzende Variante. Dass die Wahl gerade auf den Stamm So ce56 fiel, ist dessen besonderen Eigenschaften zu verdanken. „Dieser Stamm wächst vergleichsweise schnell ohne zu verklumpen und behält auch seine Fähigkeit, Fruchtkörper zu bilden“, erklärt sie. Denn, fährt sie fort, einen Stamm wachsen zu lassen, ist eine Sache, damit aber genetisch weiter arbeiten zu können, eine andere. Von den 1800 Sorangien-Stämmen, die bei der GBF/HZI liegen, könne man bisher nur die wenigsten gentechnisch bearbeiten. Ihre Fähigkeit, Sporen zu bilden, würden etwa die meisten unter Laborbedingungen verlieren. Nun dient *Sorangium cellulosum* So ce56 als genetische Blaupause für diese Unterordnung der Myxobakterien.

Molekularbiologische Untersuchungen gleichen einer Detektivarbeit, besonders wenn es um Organismen geht, die den Forschern noch so viele Rätsel aufgeben. „Fast 40 Prozent der Gene im Erbgut von *S. cellulosum* verschlüsseln die Information für Proteine, die wir entweder noch gar nicht kennen, oder von der Funktion wir nichts wissen“, erklärt Olena Perlova. Sie stellt eine interessante Kalkulation auf. Das seien mehr als 3000 Gene, rechnet sie zusammen. So viel wie das gesamte Genom mancher anderer Bakterien umfasst. Die

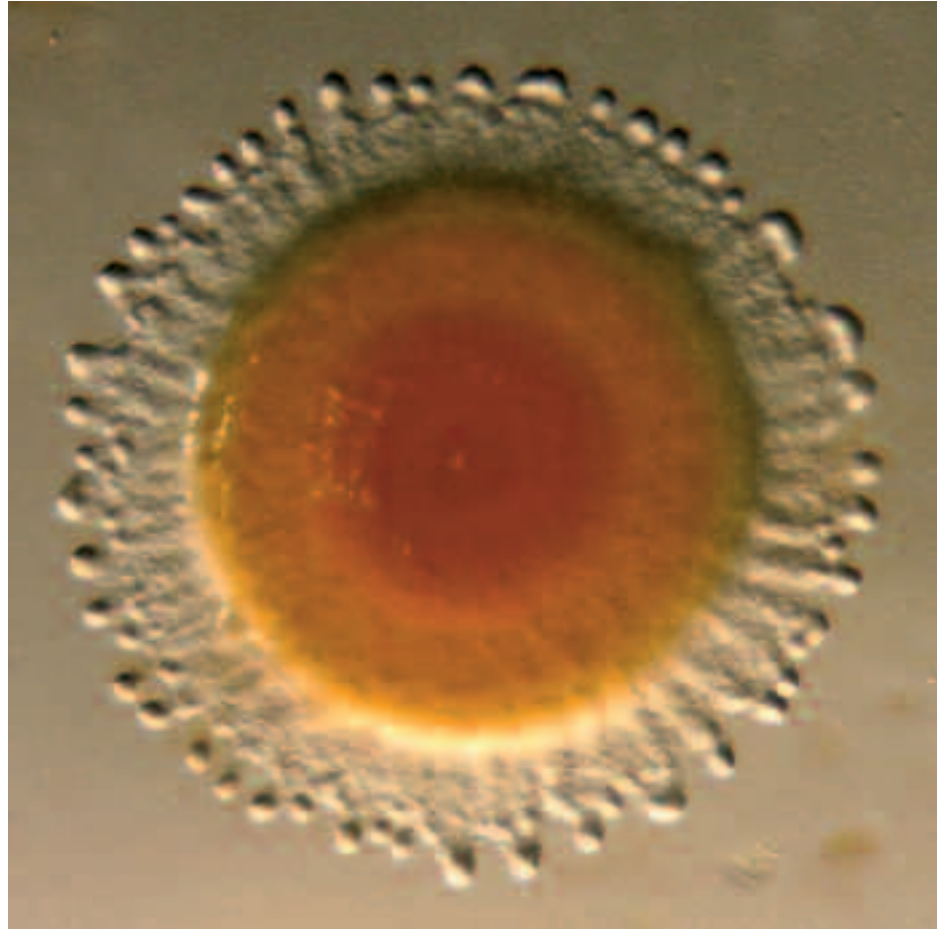
Gesamtzahl von etwa 9.500 Genen entspricht etwa einem Drittel des menschlichen Erbguts. „Wir untersuchen wie sich Umwelteinflüsse auf das Erbgut und den Stoffwechsel des Organismus auswirken,“ Sagt Olena Perlova. Ein bisschen erinnert das an die Arbeit von Detektiven. Ein Teil sucht nach den Puzzlestücken des Großen und ein anderer Teil setzt sie zusammen.

Das, was die Forscher in ihrem Modellorganismus finden, können sie an die anderen Mitglieder der Familie übertragen. „Je ähnlicher Gene auf dem Chromosom organisiert sind, desto näher sind sie miteinander verwandt“, sagt Perlova. Je weiter der Verwandtschaftsgrad reicht, so schlussfolgert sie, desto unterschiedlicher müssten auch die Signalwege und Regulationsmechanismen arbeiten. Dass die Myxobakterien auf ihre Art miteinander sprechen können, ist klar. Sogar Frank Schätzing erwähnte die Zwerge in seinem Bestseller „Der Schwarm“, gerade als die Horde an Wissenschaftlern die Kommunikation zwischen den aggressiven Einzellern aufklärten. „Spannendes Buch“, sagt die Mikrobiologin, „und Klasse recherchiert.“ Selbst ihr ältester Sohn hätte es verschlungen. Die Grenze zwischen Fakten und Fiktion sei absolut fließend. Und die Sprache der Bakterien völlig richtig beschrieben. Sonst wären sie ja nicht in der Lage dicke Teppiche und letztlich Fruchtkörper zu bilden. „Einige Kommunikationssignale konnte man beispielsweise bei *Myxococcus xanthus* entschlüsseln“, sagt die Mikrobiologin.

Das sei zwar nicht ihre Arbeit gewesen, aber man sei bei der Untersuchung von Mikroben in jeder Hinsicht auf ein gutes Netzwerk angewiesen. So stammt der Stamm, den Olena Perlova in Saarbrücken untersucht, aus der Braunschweiger Zucht. Die Genchips, mit deren Hilfe sie schaut, welche Gene zu welchem Zeitpunkt eingeschaltet sind, kommen von Anke Becker (siehe GenomXpress 3.04) aus Bielefeld.

(Keine) Kinder von Akademikern

„Die Myxobakterien machen es einem nicht gerade einfach“, sagt Perlova. Viele Bakterien teilen ihr Genom auf. Die größte Anzahl der Gene liegen in der Regel auf einem ringförmigen Chromosom, während sie einen kleineren Teil auf so genannten Plasmiden auslagern – die sie unter bestimmten Bedingungen sogar mit anderen Bakterien austauschen. Den Molekularbiologen sind diese Plasmide äußerst



Kunst unterm Mikroskop: Die Kolonien von *Sorangium cellulosum* sehen aus wie kleine Sonnen.

willkommen. Sie lassen sich einfach isolieren, manipulieren und wieder einsetzen. „Nur Myxobakterien machen das nicht“, seufzt Perlova.

So nutzte sie Transposons, springende Gene, die natürlich vorkommen, die man aber auch gentechnisch verändern kann. Tatsächlich hopen sie willkürlich in das Erbgut. Perlova koppelt sie mit einem Resistenzgen, bringt es in die Bakterien und setzt sie auf einem so genannten Selektivmedium auf. So stellt sie sicher, dass lediglich Vertreter, die das Resistenzgen – und damit eben auch das Transposon – sich in das Chromosom eingefügt haben. „So erhalte ich Markierungspunkte im Genom, an denen man sich für die Genanalysen orientieren kann“, erklärt sie. Künftig wird sie wohl auch daran arbeiten, wirtschaftlich wichtige Gene in andere Bakterien wie *E. coli* zu übertragen, „damit es dann auch mit der Produktion schneller geht“. An den Vorbereitungen solcher Kombinationen arbeiten die Saarbrücker mit Hochdruck.

Dass es sie überhaupt ins Saarland verschlug, liegt an ihrem nun langjährigen Vorge-

setztem Rolf Müller. Der nämlich wurde von Braunschweig an die frankophile Universität berufen. Und nahm Olena Perlova mit. „Wir fühlen uns hier wohl“, sagt sie und meint damit ihren Mann, ihre Söhne und sich. Die Sprösslinge, heute 18 und 16 Jahre alt, weigern sich inzwischen beharrlich die Großstadt mit Dorfcharakter wieder zu verlassen. Aus der Ukraine nach Deutschland, nach Bielefeld, nach Braunschweig und weiter nach Saarbrücken – alles der Karriere ihrer Mutter wegen – das sei schon ein bisschen viel für Kinder, sagt sie. Olena Perlova ist in das Dilemma gekommen, dem sich die meisten deutschen Akademikerinnen ausgesetzt sehen – und an dem der Wunsch der Politiker, dass Paare mehr Kinder in die Welt setzen kläglich scheitert. Forschungsstellen sind meist auf ein bis drei Jahre begrenzt und mit dem Mutterdasein selten zu vereinigen. Paare bekommen nur selten an derselben Universität einen Job. Das stellt schon Beziehungen auf eine Belastungsprobe – wie viel schlimmer muss es Familien ergehen? Ob Olena Perlova Kinder in Deutschland bekommen hätte, weiß sie nicht zu beantworten.

Firmenportrait

Firmenportrait: ABiTEP GmbH

Angewandte Biotechnologie für Landwirtschaft und Gartenbau

Wenn in der Landwirtschaft über Biotechnologie gesprochen wird, so sind fast immer enge Assoziationen zur Gentechnik vorhanden, die sich meist in einer ablehnenden Haltung zur Biotechnologie im Allgemeinen darstellen.

Dabei sind die Anwendungen biotechnologischer Verfahren in der Landwirtschaft schon sehr alt und sollten als klassische Anwendungsbereiche nicht außer Acht gelassen werden. Käse-, Wein- und andere Herstellungsverfahren sind seit Jahrtausenden die grundlegenden Prozesse der Biotechnologie schlechthin.

Mikroorganismen oder Enzyme tun ihre Arbeit – meist im Verborgenen und für das menschliche Auge oft nicht zu sehen – an allen Ecken und Enden in der landwirtschaftlichen Produktion oder in der Verarbeitung der Produkte zu hochwertigen Lebens- oder Futtermitteln – von der Kompostierung über Geschmacksaromen, Starterkulturen für Wurst-

herstellung oder Futtermittelkonservierung (Silierung) bis zu probiotischen Bakterienkulturen im Joghurt.

Biotechnologie – Innovationsmotor für den Pflanzenschutz

Auch im modernen – integrierten wie ökologischen – Pflanzenschutz werden in zunehmendem Maße natürliche Regelmechanismen für die Unterdrückung von Schädlingen und Krankheitserregern kommerziell genutzt. Die Gründe dafür sind:

- zunehmendes Umweltbewußtsein der Kunden
 - scharfe Rückstandsauflagen im Handel und
 - fehlende Zulassungen wirksamer chemischer Pflanzenschutzmittel für viele Indikationen.
- Diese Breite der Anwendungsmöglichkeiten für klassische biotechnische Verfahren ist die Basis für die Tätigkeit der ABiTEP GmbH. Die ABiTEP GmbH wurde im September 2005 vom ge-

schäftsführenden Gesellschafter Dr. Helmut Junge gemeinsam mit seinem Partner Dipl. Ing. (FH) Paul Beifort und dem Wissenschaftler Prof. Dr. Rainer Borriss, Humboldt-Universität zu Berlin, Institut für Bakteriengenetik, gegründet.

Die junge Firma hat jedoch mit dem ehemaligen Forschungszentrum für Biotechnologie (später FZB Biotechnik GmbH) eine lange Vorgeschichte für ihre Tätigkeit auf diesem Gebiet. Bereits 1984 begann eine enge Kooperation mit der Humboldt-Universität zu Berlin und den Stadtgütern Berlin. Ziel war es, schwer bekämpfbaren pilzlichen Pflanzenkrankheiten mit biologischen Waffen zu Leibe zu rücken. In den Jahren 1984 bis 1990 wurde aus gärtnerisch genutzten Böden eine Vielzahl von Mikroorganismen isoliert und gegen bodenbürtige Krankheiten bei Gemüse- und Zierpflanzen getestet. Die wirksamsten Stämme wurden charakterisiert, in Flüssigfermentationen vermehrt und in



Abb. 1: Kartoffel-Pflanzmaschine mit aufgesatteltem Behälter zur flüssigen Pflanzgutbeizung



Abb. 2: Rhizoctonia-Fäule an einer Salatpflanze.

Photo: Dr. Laun, DLR Neustadt, Rheinpfalz

umfangreichen Versuchen getestet. Erste erfolgreiche Praxisanwendungen dieser Kulturlösungen in großen Gewächshausanlagen konnten so schon bis 1990 organisiert werden.

Im Ergebnis weiterer Entwicklungsarbeiten konzentrierte man sich auf Vertreter der technisch gut zu bearbeitenden Bacillen und die kleinen Helfer konnten deutliche Erfolge bei der Reduzierung so wichtiger Krankheiten wie der Schwarzbeinigkeit (*Rhizoctonia solani*) bei Kartoffeln (Bild 1 zeigt eine Pflanzmaschine bei der Flüssigbeizung von Kartoffeln mit *Bacillus*), der Salatfäule (Bild 2) und der *Fusarium*-Welke bei Cyclamen oder Astern erringen.

In einer engen Zusammenarbeit mit der Bayer CropScience konnte 1999 eine Markteinführung des Produktes *Bacillus subtilis* FZB24® als Pflanzenstärkungsmittel in Deutschland, Österreich und der Schweiz erreicht werden.

Nach Schließung der Firma FZB Biotechnik im Frühjahr 2005 war es deshalb die vorrangige Aufgabe der jungen Firma, alle zufriedenen Kunden der vergangenen Jahre in der Saison 2005 wieder zuverlässig mit Produkten zu versorgen.

Eine schwierige Anfangsphase machte es den Gründern nicht leicht. In kurzer Zeit konnte aber die Produktion stabilisiert und die Bearbeitung von Forschungsaufgaben organisiert werden. Neue und anwenderfreundliche Formulierungen und neue Produkte konnten in den vergangenen 2 Jahren erfolgreich entwickelt und am Markt platziert werden.

Enge Verbindung zwischen Wissenschaft und Praxis

Die wissenschaftlichen Untersuchungen zur Wirkungsweise von *Bacillus* im Pflanzenschutz wurden insbesondere am Institut für Bakteriengenetik der Humboldt-Universität durchgeführt (IDRISS *et al.*, 2002; KOUMOUTSI *et al.*, 2004; CHEN *et al.* 2006 u.a.).

Die Arbeiten bestätigten die bereits früher postulierte sehr komplexe Interaktion zwischen Pflanze, Antagonist und Pathogen (Bild 3). Nach der Applikation von *Bacillus* kommt es zur Besiedlung der Pflanzenwurzel und zur Vermehrung von *Bacillus* unter Nutzung der Wurzelabscheidungen.

Neben einer starken Konkurrenzwirkung dieser Besiedlung gegenüber Pathogenen können durch die Bildung verschiedenster Sekundärmetabolite (Lipopeptide, Polyketide u.a.), Enzyme und Phytohormone an der Pflanzenwurzel unterschiedliche Effekte festgestellt werden:

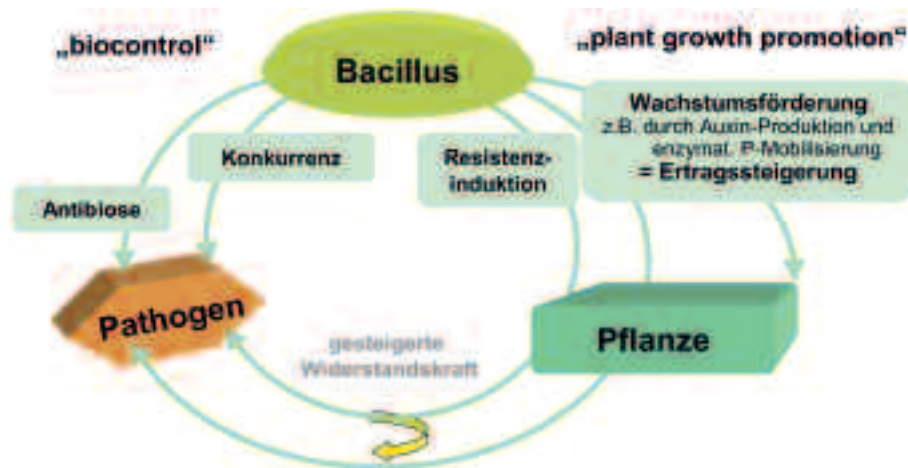


Abb. 3: Darstellung der komplexen Wechselwirkungen zwischen *Bacillus*, Pflanze und Pflanzenpathogen

- Förderung der Wurzelentwicklung
- Stimulierung des Sproßwachstums
- Erhöhung der Vitalität und Ertragsleistung
- Reduzierung von Krankheitserregern.

Die Aufklärung des Genoms vom Stamm *Bacillus amyloliquefaciens* FZB42 erlaubte durch die Ausschaltung der für die Bildung bestimmter Metabolite verantwortlichen Gensequenzen die gezielte Untersuchung der einzelnen Wirkstoffe und ihren möglichen Anteil an der komplexen Interaktion.

Im Rahmen von Förderprojekten (z.B. GenomikPlus) werden diese Zusammenhänge weiter aufgeklärt und Schlußfolgerungen für eine gezielte Nutzung dieser Kenntnisse für einen umweltfreundlichen, nachhaltigen Pflanzenschutz zum Nutzen der Verbraucher eingesetzt.

Produktion, Dienstleistung und Forschung unter einem Dach

Heute hat die ABiTEP GmbH nach knapp 2 jährigem Bestehen bereits 6 Mitarbeiter. Die Tätigkeit gliedert sich in 3 Bereiche. Schwerpunkt der Aktivitäten ist nach wie vor die Herstellung der eigenen Produkte auf der Grundlage wissenschaftlich geprüfter, hoch aktiver *Bacillus*-Stämme. Gemeinsam mit Vertriebspartnern in vielen Ländern in Europa, aber auch in den USA, Asien und Südamerika werden Versuche organisiert und der Vertrieb organisiert.

Die ABiTEP GmbH stellt ihre modernen, gut ausgestatteten Labor- und Produktionskapazitäten jedoch auch für Auftragsproduktionen und Dienstleistungen zur Verfügung und sorgt mit einem hoch motivierten und erfahrenen Team für zufriedene Kunden.

Darüber hinaus sind die hoch qualifizierten Mitarbeiter in F&E-Projekten an der Entwicklung neuer Produkte oder Verfahren (www.bactofruct.org) bzw. an der Übertragung von biotechnologischem Know How in andere Länder beteiligt.

Alle Arbeiten und Projekte folgen der Philosophie der Gründer und sind auf die erfolgreiche Nutzung klassischer biotechnischer Methoden in der Landwirtschaft gerichtet.

Literatur

1. ElSORRA E. Idriss, Oliwia Makarewicz, Abdelazim Farouk, Kristin Rosner, Ralf Greiner, H. Bochow, Thomas Richter, and R. Borriss: «Extracellular phyta-se activity of *Bacillus amyloliquefaciens* FZB45 contributes to its plant-growth-promoting effects» – *Microbiology* (2002), 148, 2097-2109
2. Alexandra Koumoutsi, Xiao-Hua Chen, Anke Henne, Heiko Liesegang, Gabriele Hitzeroth, Peter Franke, Joachim Vater, and Rainer Borriss. "Structural and Functional Characterization of Gene Clusters Directing Nonribosomal Synthesis of Bioactive Cyclic Lipopeptides in *Bacillus amyloliquefaciens* FZB42" – *J. Bacteriol.*, 186, Febr. 2004. p. 1084-1096
3. Xiao-Hua Chen, Joachim Vater, Jörn Piel, Peter Franke, Romy Scholz, Kathrin Schneider, Alexandra Koumoutsi, Gabriele Hitzeroth, Nicolas Grammel, Axel W. Strittmatter, Gerhard Gottschalk, Roderich D. Süssmuth, and Rainer Borriss. "Structural and Functional Characterization of Three Polyketide Synthase Gene Cluster in *Bacillus amyloliquefaciens* FZB42" – *J. Bacteriol.*, 188, June 2006. p. 4024-4036

Kontakt

Dr. Helmut Junge

ABiTEP GmbH

E-mail: info@abitep.de

Web: www.abitep.de

News & Confuse Info

From Genomics to New Vaccines

Das Good-bye-Symposium für Prof. Dr. Werner Goebel nach fast 33 Jahren als Ordinarius für Mikrobiologie an der Universität Würzburg

Michael Kuhn, Würzburg

Werner Goebel, langjähriger Inhaber des Lehrstuhls für Mikrobiologie der Universität Würzburg und Sprecher des Kompetenzzentrums PathoGenoMik wurde mit einem Symposium zum Thema „New Aspects of Infectious Diseases: From Genomics to New Vaccine Development“ (1./2. April in Würzburg) verabschiedet. Unter den Sprechern des hochkarätig besetzten Meetings waren neben einer Reihe ehemaliger Mitarbeiter und mehrerer langjähriger Kollegen aus dem In- und Ausland auch die durch das PathoGenoMik-Programm geförderten Wissenschaftler Jürgen Wehland (Braunschweig), Thomas F. Meyer (Berlin), Jürgen Heesemann (München), Trinad Chakraborty (Gießen) und Stefan H. E. Kaufmann (Berlin).

Den Eröffnungsvortrag im Rahmen einer stimmungsvollen Feierstunde hielt Mike Gilmore (Boston), der in den achtziger Jahren mit Werner Goebel in Würzburg unter anderem über Plasmidreplikation und einem *Bacillus cereus* Cytolysin arbeitete. Mike Gilmore berichtete über seine jüngsten Arbeiten zu *Enterococcus faecalis* und dabei insbesondere über die molekularen Mechanismen der Synthese, des Exports und der Regulation der Expression des enterococcalen Hämolytins, welches von den Bakterien erst nach der Wahrnehmung eukary-

ontischer Zielzellen synthetisiert und exportiert wird. Colin Hughes, (Cambridge) der die erste Session des anschließenden Symposiums eröffnete, arbeitete ebenfalls zu Beginn der achtziger Jahre in Goebels Labor am *Escherichia coli* Hämolytisin und setzte diese Arbeiten nach seiner Rückkehr nach England sehr erfolgreich fort. Colin Hughes berichtete unter anderem über die molekulare Struktur der TolC-Pore in der äußeren bakteriellen Membran und wie deren für den Transport des Hämolytins notwendige temporäre Öffnung durch die Interaktion mit dem HlyDB-Komplex der inneren Membran ermöglicht wird.

Jose-Antonio Vazquez-Boland (Bristol) stellte eine neue Hypothese vor, nach der die beiden Internaline InIA und InIB auch bei der Ausbreitung von *Listeria monocytogenes* von Zelle zu Zelle eine wichtige Rolle spielen sollen. Dies würde eine Erklärung für das bisher unverständliche Phänomen liefern, dass die Expression der beiden Oberflächenproteine, denen bislang eine ausschließliche Rolle bei der Invasion zugeschrieben wurde, massiv induziert wird, sobald sich *L. monocytogenes* im Zytoplasma seiner Zielzellen befindet. Carmen Buchrieser (Paris) berichtete über ihre globalen Analysen der Genexpression von *Legionella pneumophila*

während der intrazellulären replikativen Phase bzw. der anschließenden Transmissionsphase dieser fakultative intrazellulären Bakterien. Dabei zeigte sich, dass während der replikativen Phase vor allem die für die rasche Vermehrung notwendigen Proteine der Replikations-, Transkriptions- und Translationsmaschinerie sowie die für den Import von Aminosäuren notwendigen Proteine stark exprimiert werden. Dagegen ist die Transmissionsphase durch die Expression der Flagellen, des Dot-Icm-Typ4-Sekretionssystems und einer großen Zahl von Regulatoren gekennzeichnet.

Arturo Zychlinski (Berlin) sprach über seine neuesten Resultate zu den von ihm kürzlich erstmals beschriebenen NETs (Neutrophil Extracellular Traps), fädigen Komplexen aus chromosomaler DNA, Histonen und Elastase, die von aktivierten neutrophilen Granulozyten im Zuge eines neuen Typs von Zelltod ausgeschleust werden und unterschiedliche Mikroorganismen attackieren und abtöten können. Schließlich seien noch die Vorträge von Jürgen Heesemann, Trinad Chakraborty und Philippe Sansonetti (Paris) zu erwähnen, die sich mit Fragen der Entwicklung neuer bakterieller Impfstoffe gegen Shigellose und auch neuer bakterieller Trägerstämme auf der Basis von



DFG-Vizepräsident Jörg Hacker bei seinem Grußwort.



Mike Gilmore beim Festvortrag.



Enikő Török und Werner Goebel nach ihrem Konzert.

attenuierten Shigellen, Listerien oder Yersinien beschäftigen. Beeindruckend war auch der Beitrag von Stefan H. E. Kaufmann über die Entwicklung neuer und verbesserter Impfstämme gegen die weltweit immer problematischer werdenden Infektionen mit dem Tuberkuloseerreger *Mycobacterium tuberculosis*. Besonders das zunehmende Auftreten von MDR- (multi-drug resistant) und neuerlich sogar von nicht behandelbaren

XDR-Stämmen (extensively drug resistant) bei den geschätzten zwei Milliarden weltweit infizierten Menschen stellt eine nicht zu überschätzende globale medizinische Herausforderung dar.

Auch die anderen, hier nicht gesondert erwähnten Vorträge waren von hoher wissenschaftlicher Qualität und garantierten, dass das Symposium allen Sprechern und Zuhörern in bester Erinnerung bleiben dürfte.

Natürlich durfte bei einer Feier zu Ehren von Werner Goebel die klassische Musik nicht fehlen: zusammen mit seiner langjährigen Lehrerin Prof. Enikő Török von der Würzburger Hochschule für Musik begeisterte er seine zahlreichen Zuhörer mit Interpretationen von Klaviersonaten von Wolfgang Amadeus Mozart und Johannes Brahms die den festlichen Rahmen der Auftaktveranstaltung bildeten.

Neues vom Industrieverbund Mikrobielle Genomforschung e.V. (IMG)

Karl-Heinz Maurer, Henkel KGaA, Düsseldorf

Anfang Juli 2005 formierten sich interessierte Firmen zum Industrieverbund Mikrobielle Genomforschung (IMG) mit dem Ziel der Industrie auf diesem Gebiet eine Stimme zu geben. Der IMG bündelt die vorwettbewerblichen Interessen und Erfahrungen von verschiedenen Unternehmen der Chemie-, Agro-, Biotechnologie- und Konsumgüterindustrie. Der Verbund ist fokussiert auf die Genomforschung an Mikroorganismen und will damit die industrielle Entwicklung der weißen Biotechnologie voranbringen.

Projekte

Im Sommer 2006 gelang es, aus den Reihen des Industrieverbunds heraus eigene industriegeführte Verbundprojekte mit industriellen und akademischen Partnern zu formulieren und als Förderprojekte zur Begutachtung einzureichen. Das Ziel war, eine zweite industriegetragene Säule neben die akademische Netzwerkstruktur der GenoMik-Plus Fördermaßnahme zu stellen.

Im Dezember 2006 wurde in gleichzeitig veröffentlichten Presseerklärungen von BMBF und IMG dann über die Absicht zur Förderung der genehmigten industriegeführten Projekte berichtet. Der IMG hat in diesem Zusammenhang ein neues Modell von gemeinsamem Vorgehen und der Kooperation der Industrie untereinander und mit akademischen Partnern abgegeben. Hierdurch kann der IMG mit einer gewissen Berechtigung auch als technologieorientierter Cluster gesehen werden, der auf nationaler Ebene die Industrieinteressen in der mikrobiellen Genomforschung und in der Konsequenz auch in der mikrobiellen Systembiotechnologie vertritt.

Eintragung ins Vereinsregister

Ende Februar ist die Eintragung als e.V. ins Vereinsregister in Düsseldorf erfolgt. Das Gründungsprotokoll wurde von elf Firmen unterzeichnet. Seither sind drei weitere hinzugekommen. Die derzeitigen Mitglieder des IMG sind: Agowa Gesellschaft für molekularbiologische Technologie mbH, Bayer CropScience AG, Biopract GmbH, BRAIN AG, Degussa GmbH, Evocatal GmbH, Febit Biotech GmbH, GATC Biotech AG, Henkel KGaA, Milupa GmbH, Silantes GmbH, Südzucker AG, Symrise AG, und die Wacker Chemie AG. Mit einer Reihe weiterer Firmen werden derzeit Gespräche über eine Aufnahme in den Verbund geführt. Der IMG ist stolz auf das Portfolio von kleinen, mittleren und großen Unternehmen und auf die Spannweite von jungen, mehr Technologie-getriebenen Biotechnologiefirmen bis zu Unternehmen,

die bereits über viele Jahre in verschiedensten Märkten erfolgreich tätig sind. Der IMG hat ein großes Interesse daran, sich auch international mit vergleichbaren Industriepartnern zu vernetzen.

Industrieinterner Workshop

Am 9./10. Mai 2007 hat der IMG im Kloster Johannisberg (Geisenheim) seinen ersten Industrieinternen Workshop veranstaltet der mit 56 Teilnehmern aus 24 Firmen ein großer Erfolg war. Das Ziel des Workshops war es die Industriepartner auch auf Ebene der Projektleiter miteinander bekannt zu machen, die bisherigen Projekte über ihre Inhalte, Arbeitspakete, Personen und beteiligte Firmenpartner vorzustellen und über neue Technologien und Entwicklungen ebenso zu diskutieren, wie über mögliche zukünftige Projekte.



Teilnehmer des 1. IMG Workshops am 9./10. Mai 2007 in Kloster Johannisberg (Geisenheim)

Aktualisierung der »European Research Agenda« durch das Network of Excellence »EuroPathoGenomics«



Vom 18. bis 21. April fand ein Management Meeting des Network of Excellence "EuroPathoGenomics" (NoE EPG) im Deutsch-Italienischen Zentrum Villa Vigoni in Menaggio statt.

Vertreter des internationalen Beirats, des Management Komitees, nationale Koordinatoren der am Projekt beteiligten Nationen sowie eingeladene Sprecher trafen sich, um eine aktuelle Fassung der sogenannten „European Research Agenda“ auf dem Gebiet der Pathogenomik zu erstellen. Weiterhin wurden zukünftige gemeinsame Aktivitäten dieses von der Europäischen Union geförderten Netzwerks diskutiert. Wissenschaftliche Vorträge zum Themengebiet des NoE EPG während dieser Veranstaltung lieferten die Diskussionsgrundlage für die zu bewältigende Aufgabe. Geleitet wurde das Meeting vom Koordinator des Projekts, Prof. Jörg Hacker, von der Universität Würzburg.

Basierend auf einer Initiative des ERA-NET PathoGenoMics wurde eine bereits bestehende erste Fassung der „Pathogenomik European Research Agenda“ erweitert und neuen Anforderungen und Zielsetzungen entsprechend mo-

difiziert. Hierbei wurden wichtige Themen und Perspektiven für die nächsten Jahre in den Forschungsplan aufgenommen. So sollen neue Techniken für Forschung und Anwendung genutzt und weiterentwickelt werden, wie z.B. die Analyse bakterieller Infektionen einzelner Zellen oder die Strukturbiochemie, um die Wechselwirkungen zwischen Wirt und Bakterium auf molekularer Ebene untersuchen zu können.

Die Erforschung dieser Wechselwirkungen soll unter anderem auch durch die Anwendung der RNA Interferenz (RNAi) und der Entwicklung neuer Infektionsmodelle vorangetrieben werden. Auf Seiten der pathogenen Mikroben wurden gemischte Infektionen mit Bakterien und Viren (z.B. Mykobakterien/HIV, Staphylokokken/ Influenza) sowie der Transfer von Virulenz- und Resistenzfaktoren als besonders relevant für zukünftige Forschungsaktivitäten angesehen. Ein weiterer wichtiger Aspekt, welcher in die Agenda aufgenommen wurde, ist die Verhinderung einer weiteren Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen und daraus resultierenden nosokomialen Infektionen.

Durch die Bündelung der Forschungsanstrengungen und die weitere Kooperation der beiden EU-Projekte NoE EPG und ERA-NET PathoGenoMics soll die Umsetzung der in der Agenda formulierten Ziele im Kampf gegen Infektionskrankheiten in Angriff genommen werden.

Das NoE EPG ist ein Netzwerk bestehend aus 37 Partnern aus 13 verschiedenen Ländern, das von der EU mit 6,7 Mio Euro für einen Zeitraum von fünf Jahren (Juli 2005 – Juni 2010) gefördert wird. Von den gemeinsamen Forschungsaktivitäten dieser auf dem Gebiet der Genomforschung führenden europäischen Forschergruppen werden neue Anwendungen und Methoden in der Diagnostik und Therapie sowie der Entwicklung von Impfstoffen gegen krankheitsauslösende Mikroorganismen erwartet.

Kontakt

Dr. Andreas Demuth
[Universität Würzburg](http://www.uni-wuerzburg.de)
[Institut für Molekulare Infektionsbiologie](http://www.uni-wuerzburg.de)
 E-mail: andreas.demuth@mail.uni-wuerzburg.de



Interessante Gespräche in angenehmer Atmosphäre



Villa Vigoni, Deutsch-Italienisches Zentrum

Meldungen aus dem BMBF

Meilenstein für die Entwicklung der Regenerativen Medizin

Neues Translationszentrum in Berlin/Brandenburg ist Motor für medizinische Biotechnologie

Der Bund fördert die Einrichtung und den Betrieb eines neuen Zentrums für Regenerative Therapien in der Hauptstadt. Das Bundesforschungsministerium investiert in das Berlin/Brandenburger Centrum für Regenerative Therapien (BCRT) in den nächsten vier Jahren 15 Millionen Euro. Die regenerative Medizin befasst sich mit der Entwicklung und Anwendung innovativer medizinischer Therapien mit dem Ziel, erkrankte Gewebe zu heilen, wieder herzustellen oder die natürliche Regeneration von kranken und verletzten Organen zu unterstützen. Schwerpunkte dieses Gebietes sind das Tissue Engineering, die somatische Zelltherapie und die induzierte Autoregeneration. Die Bundesregierung greift dieses Feld gezielt in der Hightech-Strategie auf, für die das Bundesforschungsministerium federführend ist. Der Start des anwendungsorientierten "Berlin-Brandenburger Centrums für Regenerative Therapien" markiert deutlich, dass es uns in Deutschland gelungen ist, auf diesem zukunftssträchtigen Feld der medizinischen Biotechnologie institutionenübergreifend Exzellenz zu schaffen. Das neue Translationszentrum für Regenerative Therapien wird durch ein Konsortium aus Berlin/Brandenburg gebildet. Zu der Förderung durch das Bundesforschungsministerium kommt ein Beitrag der beiden Sitzländer in Höhe von rund fünf Millionen Euro. Das Projekt bettet sich ein in ein konzertiertes Vorgehen großer deutscher Forschungsorganisationen und einer erheblichen Anzahl von Firmen. In Berlin erfolgt zudem eine Kofinanzierung in beträchtlicher Höhe durch die Helmholtz-Gemeinschaft.

Das BCRT wird eng mit dem ebenfalls vom BMBF geförderten Zentrum in Leipzig zusammenarbeiten und es wird ebenfalls eine intensive Kooperation mit den DFG Exzellenzcentren "Regenerative Therapies" in Dresden sowie "Rebirth" an der MHH Hannover angestrebt.

BMBF: 30.03.2007

Experimentieren mit virtuellen Zellen

Es ist winzig, aber enorm wichtig für die Industrie: das stäbchenförmige Bakterium *Clostridium acetobutylicum*. Aus Zucker macht es Butanol, einen Alkohol, der angesichts knapper Rohstoffe als Biosprit verstärkt in

Frage kommt. Wie die Bakterien diesen wertvollen Stoff produzieren und welche Bedingungen für sie dabei optimal sind, wollen deutsche, britische und niederländische Wissenschaftler nun genau ermitteln – per Computersimulation. Aus einer Vielzahl von Daten soll ein virtuelles Modell des Bakteriums aufgestellt werden. Statt im Labor können die Forscher dann am Rechner beobachten, wie die Mikroorganismen auf Veränderungen in der Umwelt reagieren. Systembiologie heißt dieser Ansatz, bei dem komplexe Lebensprozesse mathematisch simuliert werden. Außer den Forschungsarbeiten zum Bakterium *Clostridium acetobutylicum* unterstützt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) in einem europäischen Förderprogramm zur Systembiologie zehn weitere Projekte. Insgesamt stellt das BMBF dabei rund elf Millionen Euro zur Verfügung.

Die Systembiologie ist eine junge Disziplin, an die Wissenschaft und Industrie gleichermaßen große Hoffnungen knüpfen. Computersimulationen sollen langwierige Experimente teilweise ersetzen. Dieser Ansatz wird von Unternehmen aus der Biotechnologie-Branche bereits genutzt, um Produktionsprozesse zu verbessern. Auch Pharmaunternehmen hoffen darauf, beispielsweise toxikologische Untersuchungen durch Computersimulationen zu ergänzen und dadurch Medikamente schneller entwickeln zu können. Landwirtschaft, Ernährung und Chemie sind weitere Anwendungsbereiche.

Noch steht der Forschungszweig eher am Anfang. Schon um Computermodelle einfacher Lebewesen – wie Bakterien – zu erstellen, bedarf es riesiger Mengen Daten, die in Experimenten gewonnen und in mathematische Funktionen übersetzt werden müssen. In der Systembiologie arbeiten Biologen, Mediziner, Mathematiker, Informatiker und Ingenieure eng zusammen. Die Forscher hoffen, dass die Systembiologie in Zukunft Computermodelle von Organen oder sogar ganzen Organismen möglich macht.

Um die Entwicklung der Systembiologie weiter voranzutreiben, hat das BMBF das europäische Förderprogramm "Systembiologie an Mikroorganismen – SysMO" gestartet. Auf Initiative des BMBF finanzieren Forschungs- und Förderinstitutionen aus Deutschland, Großbritannien, den Niederlanden, Norwegen, Österreich und Spanien elf herausragende grenzübergreifende Forschungsprojekte. Die Förderung, die jetzt begonnen hat, läuft drei Jahre und hat ein Gesamtvolumen von 28 Millionen Euro. Neben dem BMBF ist der britische Forschungsrat für Biologie und Biotechnologie (BBSRC) mit ebenfalls elf Millionen Euro der größte Geldgeber. Insbesondere Deutschland und Großbritannien haben in der Systembiologie bereits eine herausgehobene Stellung, von der europäische Wissenschaftler in den Verbundprojekten profitieren können. An allen elf Projekten sind deutsche Forscher beteiligt, drei Verbünde werden von deutschen Wissenschaftlern koordiniert. Das Interesse ist stärker als anfangs erwartet: So haben sich im Nachhinein auch Wissenschaftler aus der Tschechischen Republik, aus der Schweiz und aus Frankreich dem Programm angeschlossen.

BMBF: 05.04.2007

Europa bündelt seine Kompetenzen auf dem Gebiet des Höchstleistungsrechnens

15 Staaten beschließen gemeinsamen Aufbau neuer Infrastruktur

Die verfügbare Rechenleistung wird immer mehr zu einem Erfolgsfaktor für Wissenschaft und Wirtschaft: Ob es um das Klima, das Erbgut oder um ingenieurwissenschaftliche Fragestellungen geht – Forscherinnen und Forscher benötigen zunehmend Computerpower, um im internationalen Wettbewerb mithalten zu können. Europas Wissenschaftler und Ingenieure können nun auf neue Möglichkeiten beim Höchstleistungsrechnen setzen: Denn mit dem Unterzeichnen einer Absichtserklärung zur Gründung eines europäischen Supercomputer-Netzwerkes haben Spitzenvertreter von Großforschungseinrichtungen aus 15 Staaten die Grundlage für eine international führende Höchstleistungsrechner-Infrastruktur geschaffen.

Das wissenschaftliche Rechnen mit Supercomputern bekommt damit eine europäische Dimension. Das geplante Computernetzwerk zeige, dass Europa nur gemeinsam gelinge. Kerngedanke des neuen Supercomputerzentrums ist die gemeinsame Nutzung der Kapazitäten mehrerer Höchstleistungsrechner. Es wird ein gemeinsames Netzwerk mit verschiedenen Standorten geben, die durch modernste Netztechnik miteinander verbunden sein werden. Der weit überwiegende Teil der auf rund 500 Millionen Euro geschätzten Kosten soll von den 15 Staaten getragen werden, deren Rechenzentren an dem Projekt beteiligt sind. Den Rest stellt die Europäische Union aus dem 7. EU-Forschungsrahmenprogramm bereit. Ziel ist es, Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern in Europa einen optimalen Zugang zum Höchstleistungsrechnen zu verschaffen.

Dem PACE-Konsortium haben sich Deutschland, Großbritannien, Frankreich, Spanien, Finnland, Griechenland, Italien, die Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Schweiz und die Türkei angeschlossen. Konsortialführer ist das deutsche Gauß-Centrum für Supercomputing. Es bündelt die Aktivitäten der drei deutschen Höchstleistungsrechenzentren in Jülich, Stuttgart und Garching. Sprecher dieses nationalen Verbundes ist Professor Achim Bachem, Vorstandsvorsitzender des Forschungszentrums Jülich. Zusammen versorgt das Gauß-Zentrum Forscherinnen und Forscher in Deutschland und Europa mit zurzeit rund 90 Teraflops Rechenleistung. In allen Naturwissenschaften sind Supercomputer zum unverzichtbaren Werkzeug geworden. Die großen Erkenntnisprünge der Zukunft sind nur noch mit Hilfe von aufwändigen Simulationen zu schaffen. Neben Theorie und Experiment hat sich die Simulation längst zur entscheidenden dritten Säule in der internationalen Spitzenforschung entwickelt.

Das BMBF hatte im vergangenen Jahr die Initiative ergriffen, durch die Vernetzung und bessere Koordinierung der nationalen Höchstleistungsrechenzentren in Deutschland deren Effizienz zu erhöhen. Ergebnis dieser Initiative war die Gründung des Gauß-Centrums für Supercomputing am 13. April 2007. Damit wiederum wurde die Grundlage für ein gemeinsames Auftreten in Europa zum Aufbau eines weltweit führenden europäischen Supercomputerzentrums an verschiedenen Standorten geschaffen.

BMBF: 17.04.2007

Deutschland gestaltet aktiv die Biotechnologie in Europa

BMBF unterstützt deutsche Firmen bei europäischen Forschungsprojekten

Zusammen mit sieben weiteren Mitgliedsstaaten der Europäischen Union fördert Deutschland transnationale Forschungsprojekte zwischen Biotechnologie-Unternehmen. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) stellt dazu 7 Millionen Euro für deutsche Firmen zur Verfügung. Vor allem junge Biotechnologie-Unternehmen sollen damit ermuntert werden, sich auch über Ländergrenzen hinweg zu vernetzen. Die internationale Arbeitsteilung stärkt den Standort Deutschland: Die Unternehmen werden eigene Stärken einbringen und von den Stärken anderer zugunsten innovativer Entwicklungen profitieren. Der Europäische Forschungsraum wird damit im Zukunftsfeld Biotechnologie weiter ausgebaut. Im Rahmen der deutschen EU-Ratspräsidentschaft werden jetzt in einer gemeinsamen Ausschreibung von Deutschland und sieben weiteren europäischen Mitgliedsstaaten junge Biotechnologie-Unternehmen zur Einreichung von Projektvorschlägen aufgerufen. Neben den BMBF-Fördermitteln von 7 Millionen Euro beteiligen sich die anderen sieben Länder mit insgesamt 28 Millionen Euro. Zudem unterstützt die Europäische Kommission diese Initiative mit knapp 3 Millionen Euro. Die Förderinitiative wird zusätzlich erhebliche private Mittel in den Unternehmen mobilisieren. Damit trägt sie dazu bei, die Ausgaben für Forschung und Entwicklung europaweit zu steigern. Nach dem sogenannten Lissabon-Ziel sollen Investitionen für FuE 3 Prozent des Bruttoinlandsprodukts betragen.

BMBF: 27.04.2007

Forschung bei seltenen Erkrankungen wird gebündelt

Rund vier Millionen Menschen in Deutschland leiden an so genannten seltenen Erkrankungen, europaweit sind es rund 20 Millionen Menschen. Das europäische Netzwerk E-RARE widmet sich der Erforschung seltener Erkrankungen und hat das Ziel durch die gezielte Bündelung von Forschung in Europa die Situation der Betroffenen zu verbessern.

Durch die Zusammenarbeit von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus ganz Europa können seltene Erkrankungen künftig viel effektiver erforscht werden. Das ist die Grundlage für schnellere Diagnosen, wirksamere Therapien und bessere Versorgung für viele Patientinnen und Patienten. Das Netzwerk E-RARE wird künftig die Forschungsaktivitäten von fünf europäischen Ländern zu seltenen Krankheiten koordinieren. Die seltenen Erkrankungen gehören zu den Forschungsfeldern, die von einer internationalen Kooperation ganz besonders profitieren. Leiden beispielsweise unter einer Erkrankung in einem Land wenige hundert Patienten, ist es hilfreich, wenn Mediziner sich europaweit über Krankheitsverläufe austauschen, gemeinsame Datenbanken aufbauen, Studien mit größeren Patientenzahlen durchführen und gemeinsam neue Therapien entwickeln. Mit E-RARE, für das die beteiligten Länder insgesamt zunächst 12,8 Millionen Euro für 3 Jahre

ausgeben, ergänzt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) seine laufende nationale Förderung von Netzwerken für seltene Erkrankungen. Seit 2003 stellt das BMBF dafür 30 Millionen Euro zur Verfügung.

Mit diesen Fördermaßnahmen ist ein Schritt gemacht worden, um langfristig die Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in unserem Land zu verbessern. ACHSE, die Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen ist ein Netzwerk von Patientenorganisationen, die Betroffenen und ihren Familien hilft, unterstützt diese Bemühungen. Viele Patientinnen und Patienten machen die Erfahrung, dass ihre seltene Erkrankung noch nicht richtig erforscht ist, es keine Medikamente gibt und es aufgrund der wenigen Menschen, die an dieser Krankheit leiden, nicht viel Hoffnung gibt, dass in naher Zukunft die Forschung helfen kann. Und genau hier ist die internationale Vernetzung so wichtig und kann Abhilfe schaffen.

Krankheiten gelten als selten, wenn weniger als eine von 2.000 Personen davon betroffen ist. Das bedeutet: An einer einzelnen Krankheit leiden zwar nur wenige Patienten. Aber da es rund 5.000 bis 8.000 solcher Erkrankungen gibt, sind insgesamt Millionen Menschen betroffen. Der größte Teil Erkrankungen hat einen genetischen Ursprung. Viele der Krankheiten haben verheerende Konsequenzen, nicht nur für die Patienten auch für die betroffenen Familien: sie senken die Lebenserwartung, führen zu chronischen Leiden und führen zum Teil absehbar zum Tod.

Ziel von E-RARE ist es, durch multinationale Koordination von Forschungsförderung die Voraussetzungen für eine bessere Diagnose und Behandlung von seltenen Erkrankungen zu schaffen. Bisher wird die Forschung dadurch erschwert, dass Ressourcen auf verschiedenen Gebieten fehlen. Zu jeder einzelnen Krankheit forschen nur wenige Wissenschaftler. Die Patienten sind räumlich weit verteilt, was die gemeinsame Beobachtung in aussagekräftigen Studien erschwert. Datenbanken über die Krankheitsverläufe sind kaum standardisiert und für Wissenschaftler oft nur schwer zugänglich. Zudem sind die betreffenden Krankheitsbilder oft sehr komplex und müssen daher interdisziplinär erforscht und behandelt werden. Die neue Fördermaßnahme wird Expertenwissen und Ressourcen zahlreicher qualifizierter Arbeitsgruppen zusammenführen. Angestrebt werden Fortschritte, die allein auf nationaler Ebene unerreichbar sind. Daher wird das BMBF zusammen mit Forschungsförderern aus Frankreich, Israel, Italien, Spanien und der Türkei eine gemeinsame Förderung multinationaler Forschungsprojekte durchführen.

BMBF: 02.05.2007

Hightech-Strategie für Klimaschutz für Herbst angekündigt

Forschungsgipfel in Hamburg steckt Ziele und Wege ab | Deutsche Hochtechnologien können auf Weltmärkten Export-Schlager werden

Mit Blick auf den Klimawandel geht es jetzt darum, sich auf gemeinsame Strategien zum richtigen Umgang zu verständigen. Ein wesentlicher Schlüssel zur Lösung liegt bei Wissenschaft und Wirtschaft, bei For-

schung und Entwicklung. Rund 200 führende Vertreter von Wirtschaft und Wissenschaft waren zum ersten Klima Forschungsgipfel im Mai nach Hamburg gekommen, um eine nationale Lösungsstrategie für die Herausforderungen im Umgang mit dem Klimawandel zu diskutieren. Bis zum Herbst dieses Jahres soll daraus eine konkrete Hightech-Strategie zum Klimaschutz entstehen. Ziel ist einerseits die Erforschung und Entwicklung Klima schonender Verfahren und Technologien. Andererseits gilt es, sich beispielsweise in Landwirtschaft, Bauwesen oder Verkehr auf den unvermeidbaren Klimawandel mit extremen Wetterlagen einzustellen.

Wissenschaft, Wirtschaft und Politik konzentrieren sich jetzt gemeinsam auf Schwerpunkttechnologien und konkrete Umsetzungsstrategien für die einzelnen Branchen. Das Bundesforschungsministerium stellt in den nächsten drei Jahren 255 Millionen Euro für Forschung zum Klimawandel zur Verfügung. Damit werden wir erhebliche private Investitionen der Wirtschaft mobilisieren. Auf dem Klimaforschungsgipfel werden acht Dialogforen konstituiert (Energie, Chemie, Materialwirtschaft, Bauen und Wohnen, Verkehr und Mobilität, Land- und Forstwirtschaft, sowie die Querschnittsforen Investitionsstrategien und Verzahnung von Forschung und Industrie). Jedes der Dialogforen wird jeweils von zwei hochrangigen Fachleuten aus der Wirtschaft und der Wissenschaft geleitet.

BMBF: 03.05.2007

Forschungsinitiative für besseres Verständnis von Diabetes

BMBF investiert 100 Millionen Euro für zwei Kompetenznetze Die Zahl der an Diabetes erkrankten Menschen steigt von Jahr zu Jahr. Mittlerweile sind rund acht Prozent der Deutschen betroffen. Besonders alarmierend ist die Zahl der erkrankten Kinder und Jugendlichen. Um die Forschung in diesem Bereich deutlich zu stärken. Zur Erforschung von Diabetes und Adipositas fördert das Bundesforschungsministerium zwei krankheitsbezogene Kompetenznetze, für die in den nächsten zehn Jahren rund 100 Millionen Euro vorgesehen sind. Mit dieser umfangreichen Förderung leistet das BMBF einen wichtigen Beitrag für die deutsche Forschung zu Ernährung und Diabetes. Von der Wissenschaft erhoffe man sich exzellente, aufeinander abgestimmte Anträge für Projekte, aus denen sich dann krankheitsbezogene Kompetenznetze entwickeln können. Dazu ist es aber erforderlich, dass sich die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler innerhalb ihres Forschungsgebiets besser als bisher vernetzen und mit Blick auf die Folgeerkrankungen an Herz, Augen, Nerven- und Gefäßsystem eng mit anderen Forschungsgebieten kooperieren.

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sind nun aufgerufen, bis zum 17. September 2007 ihre Projektskizzen zu Forschungsvorhaben einzureichen. Die beiden Bekanntmachungen können Sie unter den folgenden Links erreichen:

Adipositas: <http://www.bmbf.de/foerderungen/8003.php>

Diabetes: <http://www.bmbf.de/foerderungen/8004.php>

BMBF: 10.05.2007

Biotechnologie ist Schlüssel für die Fragen der Zukunft

Die Gewinner des Wettbewerbs BioIndustrie2021 stehen fest. Mit der neu gestarteten BMBF-Cluster-Initiative "BioIndustrie 2021" sollen weitere erhebliche Investitionen – insbesondere von Unternehmen der gewerblichen Wirtschaft – für die Forschung und Entwicklung in der Weißen Biotechnologie mobilisiert werden. Im Rahmen des Wettbewerbs werden Netzwerke aus Forschungseinrichtungen und Unternehmen gebildet, die in der Lage sind, Ideen aus Hochschulen und Forschungsinstituten schnell als Produkte auf den Markt zu bringen. Hierfür stehen bis zu 60 Millionen Euro Projektfördermittel zur Verfügung – gemeinsam mit dem Beitrag aus der Industrie soll das Gesamtvolumen der Projekte rund 150 Millionen Euro betragen. Als Sieger des Cluster-Wettbewerbs "BioIndustrie 2021" des Bundesministeriums für Bildung und Forschung wurden am Mittwoch von der Jury folgende Cluster aus ursprünglich 19 Ideenskizzen ausgewählt:

- Biokatalyse 2021 – Nachhaltige Biokatalyse auf neuen Wegen (20 Millionen Euro)
- CLIB 2021: Cluster Industrielle Biotechnologie (20 Millionen Euro)
- Biopolymere / Biowerkstoffe (10 Millionen Euro)
- Industrielle Prozesse mit biogenen Building Blocks und Performance Proteinen (IBP) (5 Millionen Euro)
- Integrierte BioIndustrie: Umsetzungskonzept für den Aufbau eines Clusters der industriellen Biotechnologie (5 Millionen Euro)

BMBF: 30.05.2007

Weitere Informationen

<http://www.bmbf.de/foerderungen/6671.php>

<http://www.fz-juelich.de/pt/bioindustrie/>

InnoProfile stärkt die Innovationskraft in Ostdeutschland

Cottbus, Ilmenau, Leipzig, Magdeburg, Potsdam und Weimar arbeiten die Forscherinnen und Forscher der zehn siegreichen Projekte, die in der dritten Runde des Wettbewerbs InnoProfile des Bundesforschungsministeriums (BMBF) ausgewählt wurden. Das Programm schafft Anreize für junge Wissenschaftler an öffentlichen Forschungseinrichtungen in Ostdeutschland, durch ihre Forschung die Unternehmen der Region zu unterstützen. Der Wettbewerb ist ein erneuter Beleg für die erfreuliche Dynamik im Bereich Forschung und Entwicklung in Ostdeutschland. Kooperationen zwischen Wissenschaft und Wirtschaft sind vor allem in Ostdeutschland von großer Bedeutung, denn sie bieten den meist kleinen Unternehmen die Möglichkeit, ihre Innovationskraft zu steigern. Gleichzeitig werden die wichtigen Fachkräfte für die Region ausgebildet. InnoProfile liefert daher wichtige Impulse für die ostdeutsche Innovationslandschaft. Insgesamt 80 Bewerbungen waren in der dritten Runde des 2005 gestarteten Förderprogramms InnoProfile beim BMBF eingereicht worden, die meisten von Universitäten (49) und Instituten der Fraunhofer-Gesellschaft (14). Spitzenreiter bei den Ländern war – wie bereits in den ersten beiden Auswahlverfahren – Sachsen mit 33 Bewerbungen. Ausgewählt wurden die 10 erfolgreichen Bewerber durch eine Expertenjury. Die Förderung dauert fünf Jahre, die beantragten Förderungssummen liegen bei durchschnittlich 3 Millionen Euro. Die 32 Initiativen der ersten zwei Runden fördert das BMBF mit gut 84 Millionen Euro bis zum Jahr 2012.

Das Förderprogramm InnoProfile ist Teil der Initiative Unternehmen Region, mit der das BMBF regionale Bündnisse in Ostdeutschland unterstützt. Dafür werden in diesem Jahr 90 Millionen Euro bereitgestellt.

Weitere Informationen: <http://www.unternehmen-region.de>

Liste der ausgewählten Projekte: http://www.bmbf.de/pub/InnoProfile_projekte2007.pdf

BMBF: 31.05.2007

Einstimmig für die Biowissenschaften

Seit den Mitgliederversammlungen am 31. Mai gibt es ihn – den einen Verband, das eine Sprachrohr für die Biowissenschaften in Deutschland: VBIO – Verband Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin in Deutschland. Einstimmig beschlossen die Mitglieder des vdbiol und diejenigen des vbbm die Fusion zu dieser Vereinigung.

Zum ersten Mal gibt es nun die Vertretung der Biowissenschaften, die mit über 5.000 Einzelmitgliedern, über 30 biowissenschaftlichen Fachgesellschaften aus dem ganzen Spektrum der Fachspezialisierungen und gut 100 kooperierenden Mitgliedern aus Industrie und Insti-

tutionen für insgesamt weit über 30.000 Biologen, Biowissenschaftler und Biomediziner sprechen kann. Die neue Vertretung (mit vielen bekannten Köpfen und Namen) trägt selbst nun den neuen Namen:

VBIO – Verband Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin in Deutschland e.V.

Der VBIO wird sich als die eine, gemeinsame und starke Stimme für das gesamte Spektrum der Biowissenschaften und der Biomedizin darstellen und auch und gerade als Knotenpunkt für die Medien anbieten, die Experten

und deren Meinung zu aktuellen Themen der Biowissenschaften recherchieren. Das Credo des VBIO lautet Wissenschaft, Forschung und Lehre müssen zusammen gestaltet werden. Universitäre Lehre und Schulausbildung bauen aufeinander auf. Ebenso sind Schule und öffentliche Wahrnehmung von Forschung und Wissenschaft eng verzahnt. Nur ein breit aufgestellter Verband kann in diesem komplexen Umfeld sinnvoll Impulse setzen. Der VBIO fußt auf den gleichberechtigten Säulen "Bildung" und "Forschung", die durch die Mitglieder aus diesen Bereichen kompetent in der zukünftigen Arbeit mit Leben gefüllt werden. Die kooperie-



vdbiol-Präsident Prof. Paulsen gratuliert Prof. Rudi Balling zu ersten Präsidentschaft des VBIO (v.l.). (Foto: Eric Lichtenscheidt)



Der neue Vorstand des VBIO. (v.l.n.r.) Kaim, Bohn, Krämer, Paulsen, Balling, Noegel, Wenzel, Frey. (Foto: Eric Lichtenscheidt)

renden Mitglieder aus der Industrie ergänzen dies sinnvoll mit dem Bereich "Beruf".

Ziele des neuen Verbandes sind:

- **Der zentrale Ansprechpartner sein** für alle Belange des Fachs in Wissenschaft, Politik, Gesellschaft und Medien; ein dich-

tes Netzwerk mit Schnittstelle zu anderen Wissenschaften.

- **Eine Plattform für alle Biowissenschaftler bilden** Dialog zwischen den Fachgebieten fördern, Wir Gefühl herstellen; Expertennetzwerk, Daten & Informationen zur Verfügung stel-

len; Service für Forscher, Lehrer und Medien (Meetings, www, Beratung).

- **Unsere Kompetenz in Sachen Forschung/Forschungsförderung einbringen**

Forschungsbedingungen für die Biowissenschaftler verbessern; Programme zur Forschungsförderung mitgestalten.

- **Bildung, Ausbildung & Beruf kompetent fördern**

Biologieunterricht stärken, Übergang Schule/Hochschule optimieren; Gestaltung der Studienreform, Qualitätsmanagement und Akkreditierungsverfahren; Berufsfelder für Biowissenschaftler erschließen und erhalten, Berufs-/Karriereberatung.

- **Die Öffentlichkeit zielgerichtet informieren**

Verständnis für die Biowissenschaften schaffen, den Dialog zwischen Wissenschaft & Öffentlichkeit fördern.

Detaillierte Informationen zur Vorgeschichte, zur Struktur und zu den Plänen des Verbandes finden Sie unter: <http://www.vbio.de>

Deutsche Biotechnologie-Branche hat neuen Reifegrad erreicht

Die deutsche Biotechnologie hat im Jahr 2006 einen neuen Reifegrad erreicht: Sowohl die Beschäftigtenzahlen als auch die Umsätze sind im Vergleich zum Vorjahr deutlich gestiegen. Das geht aus der neuesten Biotechnologie-Firmenumfrage hervor, die die Informationsplattform biotechnology.de im Auftrag des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) im Frühjahr dieses Jahres durchgeführt hat und deren Ergebnisse jetzt erschienen sind. Die aktuellen Zahlen belegen, dass die Biotech-Unternehmen zunehmend wirtschaftlich nachhaltige Strukturen entwickeln. Die Daten wurden im Rahmen der Umfrage nach den international festgelegten Leitlinien der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) erhoben und bieten einen umfassenden, international vergleichbaren Überblick zur wirtschaftlichen Lage deutscher Biotech-Unternehmen. Die Umfrage wurde bereits zum zweiten Mal von biotechnology.de durchgeführt. Insgesamt sind 609 Unternehmen befragt worden, von denen 89% (539) zu einer Antwort bereit waren.

Nach Angaben der Umfrage hat sich die Zahl an Unternehmen, die sich in Deutschland hauptsächlich mit Biotechnologie beschäftigen, bei rund 500 stabilisiert. Bei ihnen konnte ein Zuwachs an Mitarbeitern um neun Prozent auf 14.100 verzeichnet werden. Die Bedeutung der Biotechnologie wächst aber offensichtlich auch in solchen Unternehmen, bei denen diese Technologie nur einen Teil des Geschäftes ausmacht. Die Umfrage identifizierte insgesamt 56 solcher Firmen, zu denen insbesondere Pharma- und Chemiekonzerne sowie Saatguthersteller zählen. Hier stiegen die Beschäftigungszahlen im Biotechnologiebereich im Vergleich zum Vorjahr sogar um 36% auf rund 15.000. Damit waren im Jahr 2006 insgesamt rund 29.000 Personen in der kommerziellen Biotechnologie tätig, das sind 22% mehr als im Vorjahr. "Diese Daten zeigen, dass die Biotechnologie – wie auch andere neue Technologien – insbesondere für hochqualifizierte Akademiker einen wichtigen Beitrag zur Beschäftigungsentwicklung leisten kann", kommentierte der Parlamentarische Staatssekretär des BMBF Thomas Rachel.

Dominiert wird die deutsche Biotechlandwirtschaft nach wie vor von kleinen- und mittleren Unternehmen. Etwa 86% beschäftigen weniger als 50 Mitarbeiter. Allerdings gibt es kleinen Kern an Firmen, die beständig wachsen und einen zunehmenden Reifegrad zeigen. So können inzwischen knapp 14% der Unternehmen (65) mehr als 50 Mitarbeiter vorweisen. Inhaltlich stellt die "rote" Biotechnologie den wichtigsten Sektor innerhalb der deutschen Biotechnologie dar: 221 Unternehmen (44,8%) entwickeln neue Medikamente oder diagnostische Tests, wobei 24 von diesen Firmen Produkt-Kandidaten in klinischen Studien testen. Eine zweite große Gruppe an Unternehmen ist wiederum keinem speziellen Feld zuzuordnen: 195 Firmen (40%) erbringen ausschließlich oder überwiegend Dienstleistungen für andere Biotech-Firmen oder sind als Zulieferer für diese tätig. Auch reine Auftragsproduzenten von biologischen Molekülen ohne eigene Entwicklungsaktivitäten wurden zu dieser Kategorie gezählt. Darüber hinaus sind 36 Firmen (7%) in der industriellen ("weißen") Biotechnologie

sowie 28 Firmen (6%) in der Landwirtschaft aktiv ("grüne" Biotechnologie).

Alle Unternehmen zusammen haben im Jahr 2006 einen Umsatz von rund 1,8 Milliarden Euro erwirtschaftet. Dies entspricht einem Zuwachs von 14%. Noch stärker stiegen die Aufwendungen für Forschung und Entwicklung. Die Unternehmen investierten 2006 insgesamt über 970 Mio. Euro in ihre F&E-Aktivitäten, 36% mehr als

noch 2005. Ein Drittel der Unternehmen hat zudem privates Geld von Wagniskapitalgebern erhalten, insgesamt sieben Unternehmen wurden neu an der Wertpapierbörse gelistet. Die deutsche Biotechnologie wird offenbar immer interessanter für Investoren, darauf deuten auch die positiven Entwicklungen in den ersten Monaten dieses Jahres hin. Gelder aus öffentlichen Quellen spielen hingegen zunehmend eine untergeordnete Rolle.

Insgesamt 176 Unternehmen haben im Jahr 2006 Fördermittel in Höhe von 56 Millionen Euro erhalten, dies entspricht einem Anteil von 10% an der gesamten Außenfinanzierung der Firmen und liegt auf ähnlichem Niveau wie im Jahr 2005 (50 Millionen Euro). Die Ergebnisse der Firmenumfrage können unter www.biotechnologie.de abgerufen werden.

News & Confuse Preise

Bundesverdienstkreuz am Bande für einen renommierten Pflanzenforscher

Führungswechsel am Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) in Gatersleben



Am 30. März schied der Geschäftsführende Direktor des Leibniz-Instituts für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) Prof. Dr. Ulrich Wobus altersbedingt aus dem Amt. Sein Nachfolger ist der Abteilungsleiter der Genbank, Prof. Dr. Andreas Graner. Verabschiedung und Einführung der beiden Wissenschaftler erfolgten im Rahmen einer festlichen Veranstaltung am 30. März in Gatersleben. Die Laudatio übernahm Prof. Dr. Ingo Schubert, am IPK Abteilungsleiter Cytogenetik und Genomanalyse. In dieser zeichnete er den seit der Mitte der 60-iger Jahre eng mit dem Institut verwobenen Weg des Forschers, Ulrich Wobus, nach. In seiner Wirkungszeit gelang es dem Institut, nach Neugründung im Jahr 1992 sich zu einer weltweit führenden Einrichtung bei der Grundlagenforschung an Kulturpflanzen zu entwickeln. Die Einheit von Genbank und Forschung sind Markenzeichen dieser

Entwicklung und wurden in der Laudatio besonders hervorgehoben.

Den Festvortrag „Gene und kleine Moleküle“ hielt Prof. Dr. Lothar Willmitzer vom Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie. Damit stieß der Redner auch eine mögliche Zukunftstür der molekularen Pflanzenforschung in Gatersleben auf und verdeutlichte das Potenzial dieser neuen Entwicklungen im Forschungsfeld.

Die Einführung von Prof. Dr. Andreas Graner erfolgt durch Dr. Joachim Welz, Kultusministerium Sachsen-Anhalt, Vorsitzender des Stiftungsrates des IPK. Im Rahmen der Festveranstaltung auf dem Gelände des IPK in Gatersleben erhielt Prof. Ulrich Wobus für seine außerordentlichen Verdienste beim Aufbau des IPK zu einem überaus erfolgreichen Forschungszentrum am 30. März das „Bundesverdienstkreuz am Bande“. Der Kultusminister, Prof. Jan-Hendrik Olbertz, überbrachte diese hohe Ehrung, die auf Vorschlag von Ministerpräsident Prof. Wolfgang Böhmer durch den Bundespräsidenten Horst Köhler zuerkannt wurde.

Zum Wirken von Ulrich Wobus am IPK

Der in der Oberlausitz aufgewachsene Biologe studierte in Greifswald und Berlin und arbeitet seit 1966 am Forschungsstandort Gatersleben. 1992 wurde er Gründungsdirektor des IPK. Unter seiner Leitung wurde das IPK zu

einem integralen Bestandteil der deutschen und der europäischen Forschungslandschaft. Durch zahlreiche nationale und internationale Kooperationsprojekte konnte auch die finanzielle Basis des durch das Land Sachsen-Anhalt (unter Beteiligung der Länder) und den Bund (BMBF) grundfinanzierten Forschungsinstituts kontinuierlich erweitert werden. „Wir konnten uns gerätetechnisch aufrüsten, die Verbrauchsmittel waren kein Problem mehr und dann konnten wir endlich richtig durchstarten“, erinnert sich der 65-Jährige. Heute ist das IPK ein Leuchtturm auf dem Gebiet der Kulturpflanzenforschung in Europa und stellt ein Musterbeispiel für die erfolgreiche Überführung einer ehemaligen DDR-Forschungseinrichtung in ein international renommiertes, auf hohem Niveau forschendes Institut dar. „Das ist seine Handschrift“, sagte stellvertretend für alle Kollegen/innen der neue Geschäftsführende Direktor, Andreas Graner. Darüber hinaus machte Ulrich Wobus gemeinsam mit seiner Frau das IPK mit den Gaterslebener Begegnungen zu einem Ort der kritischen Auseinandersetzung mit der modernen Forschung und förderte den Dialog von Forschern und einer interessierten Öffentlichkeit. Auf den Veranstaltungen von 1986 bis 2003 kamen in Vorträgen und Diskussionen immer verschiedene Mitglieder der Gesellschaft zu Wort und miteinander ins Gespräch.



Vermehrungsanbau von Getreide der Genbank in Gatersleben.

Wilhelm-Warner-Preis an Prof. Walter Jonat

Kieler Wissenschaftler erhält renommierten Krebsforschungs-Preis

Professor Dr. Walter Jonat hat den mit 10.000 Euro dotierten Wilhelm-Warner-Preis erhalten. Der jährlich von der im Jahr 1961 eingerichteten Wilhelm-Warner-Stiftung gestiftete Preis wird für namhafte Wissenschaftler im Bereich der Krebsforschung verliehen. Erstmals wieder seit 40 Jahren wird dieser Preis für die Forschung und Behandlung im Bereich von Brustkrebs verliehen.

Die Übergabe des Preises fand am 27. April in Hamburg statt. Der Preis geht, so die Laudatio, an Jonat "für seine Verdienste auf dem Gebiet der Optimierung der Behandlung von Patientinnen mit Mamma-Carcinom". Prof. Walter Jonat ist seit 1995 Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Der Schwerpunkt seiner

klinischen Tätigkeit liegt auf der Diagnostik und Therapie von Brustkrebs. Er ist Mitglied verschiedener nationaler und internationaler wissenschaftlicher Gesellschaften, u.a. der deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der deutschen Krebshilfe (DKH), der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie (ASCO) und der Amerikanischen Vereinigung für Krebsforschung (AACR).

Humboldt-Forschungspreis stärkt Hirnforschung in Heidelberg

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Die Alexander von Humboldt-Stiftung hat dem US-amerikanischen Neurowissenschaftler Prof. Dr. Roger Dennis Traub ihren mit 50 000 Euro dotierten Forschungspreis verliehen. Professor Traub forscht demnächst in Heidelberg und arbeitet an der Ruprecht-Karls-Universität mit den Professoren Andreas Draguhn (Physiologie), Hannah Monyer (Klinische Neurobiologie) und Gabriel Wittum (Technische Simulation) zusammen. "Der Humboldt-Forschungspreis wird zu einer entscheidenden Stärkung der Hirnforschung in Heidelberg beitragen", kommentiert Prof. Dr. Andreas Draguhn mit Freude.

Roger D. Traub gehört zu den international führenden und bekanntesten Wissenschaftlern im Bereich der rechnergestützten Neurowissenschaften. In den über fünfundzwanzig Jahren seiner aktiven Forschungstätigkeit hat er grundlegende Ergebnisse erzielt und zentrale Beiträge zur Modellierung der Signalverarbeitung in Neuronen gegeben.

Roger Traub studierte in Princeton Mathematik, dann wechselte er zur Medizin, wurde dort in Bethesda (USA) promoviert und spezialisierte sich auf die klinischen Neurowissenschaften. Er setzte seine Forschungstätigkeit am IBM Watson Research Center in New York fort, war Professor für Mathematische Neurowissenschaften an der Universität in Birmingham, England, und bekleidet derzeit eine Professur für Physiologie, Pharmakologie und Neurologie am Downstate Medical Center in New York.

Thema von Traubs Arbeit ist die mathematische Modellierung der Signalverarbeitung in Neu-

ronen und Netzen von Neuronen. Sein Werk gruppiert sich um die beiden Schwerpunkte kohärente Oszillationen in neuronalen Netzen und die Entstehung von epileptischen Anfällen. Schon früh hat Roger Traub dabei die Bedeutung der komplexen Geometrie der Neuronen erkannt und hat zusammen mit Wong, Miles und Michelson die ersten detaillierten Modelle eingeführt. Damit rief er eine ganze Arbeitsrichtung ins Leben, die heute einen erheblichen Anteil an den rechnergestützten Neurowissenschaften hat. Dieses frühe Multi-Kompartimentmodell hat Traub immer weiter verbessert und verfeinert, um komplexere reale Effekte wie "back-firing" oder synaptische Inhibition einzubeziehen.

Roger Traubs Arbeit zeichnet sich ferner durch eine große Nähe zu experimentellen Daten aus. Die enge Kooperation mit experimentell arbeitenden Kollegen ermöglichte ihm, seine Modelle immer weiter zu verbessern und immer realistischer zu machen. Dabei konnte er zahlreiche Hypothesen aufstellen, die wiederum experimentell überprüfbar waren. Dieses enge Zusammenspiel zwischen Theorie und Experiment macht ihn zu einem der bedeutendsten theoretischen Neurowissenschaftler weltweit und zu einem gesuchten Kooperationspartner experimenteller Neurophysiologen.

Zu seinen wichtigsten Beiträgen zählen detaillierte Modelle epilepsieartiger Aktivitäten im Hippokampus von Nagetieren, die Fortpflanzung epileptischer Aktivitäten in kortikalen Netzen, die Mechanismen der Gamma-Oszillationen im Kortex, Synchronisation von Oszillationen in kortikalen Netzen, der Aufbau neuartiger, großer und paralle-

ler Simulationsmodelle, die auch elektrische Synapsen einbeziehen. Alle diese Ergebnisse waren Pionierleistungen, die ganze Arbeitsrichtungen neu erschlossen haben.

Wesentlich für sein Werk ist seine Herkunft aus der Mathematik. Dies ermöglichte ihm, eigene Modelle, Methoden und Werkzeuge zu entwickeln, die er bis heute pflegt. In seinem Werk wird Interdisziplinarität modellhaft Realität.

Traubs weltweit anerkannte Verdienste um Modellierung in den Neurowissenschaften, die dadurch erhaltenen neuen Erkenntnisse und sein überzeugendes interdisziplinäres Vorgehen, das die richtigen Probleme mit den angemessenen Mitteln angeht, geben ihm eine weithin anerkannte Sonderstellung.

Sein Aufenthalt in Heidelberg wird einerseits seine bereits existierende Zusammenarbeit mit den hervorragenden experimentellen Neurowissenschaftlern am Ort erheblich intensivieren, andererseits wird dies Gelegenheit geben zu einer neuen Zusammenarbeit im Bereich der modernen Simulationsmethoden und des parallelen Rechnens. Das betrifft vor allem die Frage der Parallelisierung der Modelle mit elektrischen Synapsen, die bisher noch nicht zufriedenstellend gelöst ist.

Die Heidelberger Arbeitsgruppen werden durch eine neu bewilligte Bernstein-Gruppe auch im nationalen Netzwerk für Computational Neuroscience mitarbeiten. Sie erwarten durch den Humboldt-Preis eine äußerst fruchtbare Entwicklung, die der gesamten Neurowissenschaft in Deutschland zu Gute kommen wird.

Quelle: *IdW11.05.2007*

News & Confuse Treffen

Siebttes GABI Status Seminar in Potsdam

Matthias Arlt, Potsdam

Bereits zum siebten Mal trafen sich vom sechsten bis achten März dieses Jahres die Wissenschaftler des GABI-Projektverbundes zum GABI Status Seminar in Potsdam. Das Dorint Novotel Berlin-Potsdam Sanssouci war wie im Jahr zuvor der ansprechende Rahmen für die Zusammenkunft. Die mehr als 170 teilnehmenden Wissenschaftler aus den einzelnen GABI-Projekten konnten drei Tage lang, einen Tag länger als im Vorjahr, ihre neusten Erkenntnisse vorstellen und mit den Kollegen diskutieren.

Zu Beginn des Seminars fand in diesem Jahr die Jahreshauptversammlung des Wirtschaftsverbundes Pflanzengenomforschung GABI e.V. (WPG) statt. Der GABI- assoziierte Verband stellt den zentralen Ansprechpartner auf Seiten der Wirtschaft für Politik, Wissenschaft und Wirtschaft sowie für alle anderen GABI-Gremien dar. Außerdem ist er für die Koordinierung der Aktivitäten der an GABI beteiligten Unternehmen zuständig.

Blick zurück nach vorn

Das siebte GABI Status Seminar war das letzte Status Seminar der zweiten GABI Förderperiode. Das Programm war somit vom Rückblick auf auslaufende Projekte gekennzeichnet, die Agenda begann jedoch mit einem Blick in die Zukunft. Kurz vor Beginn des Seminars wurden die Ergebnisse der Evaluierung der Projektvorschläge für GABI FUTURE bekannt gegeben. Die dritte Auflage des deutschen Pflanzengenomprogramms GABI konzentriert sich noch stärker auf den Transfer von der Genomanalyse der „Lebensbasis Pflanze“ zur Produktinnovation. Vor allem der Aufbau einer wissensbasierten Bio-Industrie, die auf Nachhaltigkeit und erneuerbare Ressourcen ausgerichtet ist soll dabei gefördert werden. Dabei teilt sich die Förderung von Projekten in fünf Module auf. Im Modul „BASIS“ werden weiterhin langfristig explorative Projekte der Grundlagenforschung gefördert. Hinzu kommen die

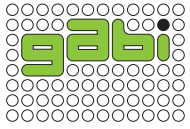
Module BRÜCKENPROJEKTE und PRODUKTE, welche die Pipeline der Innovationskette komplettieren. Weiterhin werden RESSOURCEN gefördert. Im Modul START werden junge Wissenschaftler unterstützt, die als Nukleus für neue Kompetenzzentren dienen könnten. Dieses Modul wurde als exzellente Idee gelobt, doch gingen leider nur wenige Anträge junger Wissenschaftler ein, so Dr. Günter Strittmatter vom GABI-SAB („scientific advisory board“). GABI FUTURE sei ein großer Schritt in Richtung „knowledge-based bioeconomy“ so Strittmatter weiter. Dr. Rainer Büschges vom Projektträger Jülich (PTJ) hob außerdem den hohen Anteil an Öffentlich-Privatwirtschaftlichen Kooperationen hervor, die bereits in den vorhergehenden GABI-Förderperioden wichtig, in GABI FUTURE einen noch höheren Stellenwert erhalten.

Innovation: Das GABI-Bier

Neben der Jahreshauptversammlung des WPG e.V. wurde eine gemeinsame Session von WPG und GABI im Rahmen des diesjährigen GABI Status Seminars organisiert. Dabei wurde verdeutlicht, wie Produktinnovationen aus dem GABI-Programm aussehen könnten. Anhand eines praktischen Beispiels wurde der Weg von der Grundlagen- über die Brückenforschung bis hin zur angewandten Forschung und der daraus resultierenden Innovation gezeichnet. Das vorgestellte GABI Bier war sicherlich eines der Highlights des diesjährigen Treffens. Im Rahmen des Projektes GABI-MALT wurde mit der innovativen „Smart-Breeding“ Technologie eine Gerstensorte entwickelt, die gute agronomische Eigenschaften und gute Malzqualitäten in sich vereinte (siehe auch Seite 41). Zunächst erläuterte Prof. Dr. Ulrich Wobus (IPK Gatersleben) die Konzepte genomweiter Forschungsansätze am Beispiel des Gerstenkorns, die Grundlage für GABI-MALT. Prof. Dr. Andreas Graner (IPK Gatersleben) erläuterte daraufhin die Vorgehensweise bei „Smart-Breeding“, schlug so die Brücke von den molekularen Grundlagen zur praktischen Anwendung von molekularen Markern. Die Analyse der Malzqualität der in GABI-MALT generierten Ger-



Im März trafen sich 170 Vertreter der einzelnen GABI Projekten in Potsdam um ihre Ergebnisse zu präsentieren. Drei Tage lang war das Dorint Novotel Berlin-Potsdam Sanssouci ansprechender Rahmen für den regen Austausch zwischen den Wissenschaftlern aus Wirtschaft und Forschung.



The Power of Genomics: Von GABI-MALT zum GABI-Bier



Standfestigkeit (Lager)	3,33	1,35	1,7
Mehltauresistenz	nein	ja	ja
Weichgrad	43%	47%	43%
Läuterzeit	100%	130%	98%

Die pflanzliche Genomforschung bietet die Möglichkeit der systematischen und wissenschaftlichen Verbesserung von Pflanzen. Pflanzen mit den gewünschten bzw. gesuchten Eigenschaftsprofilen werden früher und sicherer erkannt als bei klassischer Züchtung. Das GABI-MALT-Projekt demonstriert die Vorteile des Einsatzes pflanzlicher Genomforschung auf exzellente Weise.

Die Züchtung neuer Sorten wird beschleunigt. Erfolgversprechende Linien können durch den Einsatz molekularer Analysen bereits in frühesten Stadien identifiziert werden. Jede Linie, die dadurch nicht angebaut und untersucht werden muss, erspart dem Züchter Geld und Zeit. Bis zu 120,- Euro können auf diese Weise je Pflanzenlinie eingespart werden, wobei für jede neue Braugerstensorte mehrere tausend Linien agronomisch und qualitativ untersucht werden müssen. Das Einsparpotential ist somit immens.

Die Herausforderungen der Züchtung liegen in der Verbesserung der agronomischen, wie auch der technologischen Eigenschaften der Sorten. In GABI-MALT wurden gezielt Bereiche des Gerstengenoms, die im Zusammenhang mit guter Malzqualität stehen (DONOR) in einen genetischen Hintergrund eingebracht, der durch höheres Ertragsniveau und bessere Krankheitsresistenz eine bessere agronomische Leistung verspricht (RECIPIENT).

RECIPIENT zeichnet sich beispielsweise durch eine hohe Standfestigkeit und Resistenz gegenüber Mehltau aus. Die Produktionskosten im Anbau der verbesserten Sorte sinken.

DONOR besitzt hingegen eine überaus gute Malzqualität. Dies zeigt sich deutlich im Malz- und Brauprozess. Die Reduktion des Weichgrades führt etwa zu verringertem Verbrauch von Erdgas, das

für die Trocknung des Malzes eingesetzt werden muss. Dadurch sinken die Produktionskosten um etwa 2,- Euro je Tonne und die Emission von Schadstoffen und Treibhausgasen wird verringert. Verkürzte Läuterzeiten ermöglichen weiterhin Zeit- und Energieersparnisse in der Brauerei. Die Produktionsressourcen können effizienter eingesetzt werden.

ISOGE vereint die positiven Eigenschaften der beiden Eltern. Die Verbesserungen der Qualität lassen sich sogar bis zum fertigen und schmackhaften Bier verfolgen.

Zum Wohl.

GABI-MALT ist ein Beispiel für die vielfältigen und leistungsfähigen Möglichkeiten der pflanzlichen Genomforschung zu verbesserten Produkten und Produktionsprozessen zu gelangen.



Unter der fachkundigen Anleitung von Dr. Stefan Kreis prüften die Teilnehmer die sensorischen Qualitäten eines "GABI-Produkts", dem GABI-Bier. Die im Rahmen des GABI MALT-Projektes entwickelte innovative Gerstensorte vereint landwirtschaftliche und brautechnische Vorteile, die sich bis zum fertigen Produkt verfolgen lassen.



Eine Posterausstellung mit mehr als 50 Präsentationen ermöglichte den einzelnen Unterprojekten eine detaillierte Darstellung der erzielten Ergebnisse und bot den Teilnehmern die Möglichkeit zur Diskussion.



Aus allen Beiträgen der Posterausstellung wurden die vier besten Darstellungen von den Mitgliedern des SAB ausgewählt. Die Preisträger des vom WPG e.V. gespendeten Poster-Preises dieses Jahres: Dr. Marc Strickert, Dr. Daniela Holtgräwe und Dr. Axel Himmelbach (v.l.) mit Dr. Günter Strittmatter (GABI SAB), der die Preisverleihung durchführte (nicht auf dem Bild: der vierte Preisträger Dr. Mario Gils).

stenlinien wurde dann von Dr. Markus Herz (LfL Freising) anschaulich dargestellt. Schließlich kamen die Teilnehmer in den Genuss des Gerstensaftes: begleitet von der fachkundigen Anleitung des „Braumeisters“ Dr. Stefan Kreis vom Lehrstuhl für die Technologie der Brauerei I in Freising-Weihenstephan begann schließlich die Bierverskostung. Selbst ungeübte Teilnehmer schmeckten dabei deutliche Unterschiede der einzelnen Gerstensorten im fertigen Bier her-

aus, wobei Dr. Kreis die Vorteile der isogenen GABI-Linie im Brauprozess herausstellte. Der Session wohnte auch Staatssekretär Prof. Dr. Frieder Meyer-Kramer aus dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (Bonn) bei, der die Hightech-Strategie der Bundesregierung vorstellte. Er war vom GABI Bier so begeistert, dass er sogar einige Flaschen mit nach Hause nahm.

Prof. Dr. Hartwig Geiger verabschiedet

Die erste wissenschaftliche Session war geprägt von der Verabschiedung von Prof. Dr. Hartwig H. Geiger. Der Wissenschaftler der Universität Hohenheim (Baden-Württemberg) scheidet dieses Jahr aus seinem aktiven Dienst aus. Die Vortragenden Dr. Günter Strittmatter (KWS Saat AG, Einbeck), Prof. Dr. Peter Westhoff (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf), Prof. Dr. Thomas Miedaner (Universität Hohenheim) und Dr. Silke Stracke (IPK Gatersleben) hoben Prof. Geigers Schaffen hervor, bedankten sich für die Zusammenarbeit in den gemeinsamen Projekten und wünschten ihm viel Glück für die Zukunft. Prof. Dr. Geiger war zuletzt an dem Projekt GABI-COOL und den bilateralen GABI-Projekten mit Kanada, GABI-WHEAT und GABI RYE-BARLEY-DIVERSITY, beteiligt.

Wissenschaft präsentieren – Kontakte knüpfen

Jedes GABI Projekt der zweiten Förderperiode wurde in den Plenarsitzungen in einem Vortrag dargestellt und die aktuelle Erkenntnisse präsentiert. Um auch den einzelnen Unterprojekten die Möglichkeit der Darstellung ihrer Ergebnisse zu bieten wurde außerdem eine Poster Session organisiert. Dafür war am Mittwochnachmittag ein eigenständiger Zeitraum vorgesehen, auch in den Pausen bestand die Möglichkeit zur Diskussion der einzelnen Projekte an den mehr als 50 Postern. Diese Form der Präsentation von Forschungsergebnissen bot gerade den jungen Wissenschaftlern wertvolle Möglichkeiten ihre Ergebnisse darzustellen, zu diskutieren und um neue Kontakte zu knüpfen. Eine weitere Motivation bildete der vom WPG e.V. gespendete und vom SAB verliehene Preis für die besten Poster. In einer kurzen Präsentation der Poster stellten die Autoren ihre Arbeit den SAB-Mitgliedern vor, die darauf die besten vier Poster auswählten und am Donnerstag die Geldpreise verliehen. Die besten Poster der Sitzung stammten von Dr. Daniela Holtgräwe („GABI-BPM: Detection of DNA sequence polymorphisms in the sugar beet genome“),

Dr. Axel Himmelbach („Isolation and characterization of pathogen-regulated promoters in barley“), Dr. Marc Strickert („Correlation-based mining of gene expression patterns in introgression lines of *Hordeum spontaneum* back-crossed with the genetic background of spring barley“) und Dr. Mario Gils („Development of an innovative hybrid seed production system for winter wheat“). Neben dem Geldgewinn konnten sich die Autoren über die Anerkennung der Teilnehmer freuen.

Das gemeinsame Dinner am Dienstagabend bot einen ungezwungenen Rahmen zum weiteren Austausch der Wissenschaftler. Bei gutem Essen und Wein wurden Kontakte geknüpft und neue Zukunftspläne geschmiedet. Besonderer Dank gilt auch hier dem WPG e.V., der durch eine großzügige Spende das Konferenz-Dinner unterstützte.

Glanzlicht und Zukunft

Das diesjährige GABI Status Seminar bot bereits zum siebten Mal ein herausragendes Forum für die einzelnen GABI-Projekte. Durch die Verlängerung der Tagung auf drei Tage und der Ausweitung der Postersession war es möglich den einzelnen Teilnehmern mehr Raum für die Darstellung der Ergebnisse bereitzustellen und den „Networking-Faktor“ zu erhöhen. Viele wissenschaftliche Highlights und neue Erkenntnisse aus den einzelnen GABI-Projekten wurden präsentiert, dass diese auch zu Produktinnovationen führen konnten wurde anhand des GABI Bieres wohlschmeckend illustriert. Neben dem GABI Bier werden in den nächsten Jahren sicherlich weitere mögliche Produktinnovationen aus den einzelnen GABI-Projekten hervorhehen.

Die Glanzpunkte wurden im GenomXPress Sonderheft „Highlights aus der zweiten GABI Förderperiode 2004 – 2007“ ausführlich und illustrativ dargestellt, das pünktlich zum Status Seminar vorlag. Interessenten können das Sonderheft kostenlos über die GABI Geschäftsstelle (GABI SCC Geschäftsstelle, c/o Max-Planck-Institut für molekulare Pflanzenphysiologie, Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam, e-Mail: marlt@mpimp-golm.mpg.de, Tel: 0331-5678303) oder die Internet Seite (<http://www.gabi.de>) beziehen.

Das siebte GABI Status Seminar war gleichzeitig auch das letzte Status Seminar der zweiten GABI Förderperiode. Das achte GABI Status Seminar, das vom 04. bis 06. März 2008 ebenfalls in Potsdam stattfinden wird, gilt als "Kick-Off" Meeting von GABI-FUTURE. Angaben zur Registrierung werden zu gegebener Zeit bekannt gegeben.

EPOBIO Workshop

Konzepte für die nächste industrielle Revolution



EPOBIO steht für einen US Amerikanisch – Europäischen „Think-Tank“, mit dem Ziel das ökonomische Potential der Biotechnologie beim Umbau unserer auf fossilen Roh- und Energiesubstanzen beruhenden Ökonomie zu bestimmen. EPOBIO soll Hilfestellung bei der Definition von Zielen geben und notwendige Forschungs- und Entwicklungsarbeiten benennen. Das EPOBIO hierbei sehr erfolgreich arbeitet, zeigen die ersten Ausschreibungen im Rahmen des 7. EU Forschungsrahmenprogramms. Zahlreiche zuvor durch EPOBIO definierte Themen, Ansätze und Ziele finden sich in diesem, aber auch in nationalen Strategien wieder. Gründe genug also, um EPOBIO bzw. diesem Projekt folgende Spin-Offs im Auge zu behalten. Griechenland wurde Mitte Mai der Treffpunkt für 100 Wissenschaftler/innen öffentlicher und privater Forschungslabore, um die Diskussion über die Potentiale der Biotechnologie in der dritten Phase der industriellen Revolution zu vertiefen. Nach Kohle und Erdöl sind es nun die nachwachsenden und damit klimaneutraleren Ressourcen, welche die Pipelines einer hochentwickelten Industrie im 21. Jahrhundert speisen sollen.

Das „Null-Abfall Konzept“

war der Titel und gleichzeitig Programm des Workshops in Athen. Ob der Weg „von Pflanzen hin zu komplexen und abfallfreien Bio-Raffinerien“ realistisch ist, kann heute noch nicht mit Sicherheit vorhergesagt werden. Klar ist aber, dass Pflanzen und hierzu zählen selbstverständlich auch Bäume und Algen, als Kohlenstoffquelle der Zukunft prädestiniert sind. Der Biotechnologie kommt dabei die Rolle einer Schlüsseltechnologie und eines Impulsgebers zu. Mit Ihrer Hilfe können die Rohstoffe, also die Pflanzen optimiert und spezifischen Nutzungskonzepten angepasst werden. Kazuki Saito vom Riken Pflanzenzentrum in Japan fokussierte in seinem Vortrag auf die immense Vielfalt pflanzlicher Stoffwechselwege und synthetisierter chemischer Verbindungen. Diese sind die wahren Synthesemeister und stellen jede Chemiefabrik in den Schatten. Mit geschätzten 200.000 von Pflanzen gebildeten chemischen Verbindungen, wir Menschen bringen es gerade Mal auf wenige Tausend, sind Pflanzen auch heute die Quelle für Arzneimittel

und Vorbild für synthetische Verbindungen. Mit knapp einer halben Milliarde Blütenpflanzenarten auf der Erde, sind die noch unentdeckten Ressourcen immens. Was die Bedeutung von der Erhaltung der biologischen Vielfalt und von grundlegender Forschung unterstreicht. Ian Graham von der Universität York fokussierte auf zwei grundsätzliche Möglichkeiten um Pflanzen als „Chemiefabriken“ zu nutzen. „Entweder passt man Wildpflanzen dem Feldanbau an oder aber man isoliert die entsprechenden Gene und verbessert existierende Kulturpflanzen“, so Graham.

Neben der Optimierung des Bio-Raffinerie Rohstoffs „Pflanze“ kommt der Biotechnologie bei der anschließenden Konversion ein Optimierungspotential zu. Bereits heute sind bisher mehrstufige Prozesse wie z.B. enzymatische Spaltung von komplexen Polymeren in Zucker und die sich anschließende Vergärung mit Hilfe eines einzigen gentechnisch veränderten Mikroorganismus möglich. Durch die intelligente Verzahnung von Grüner und Weißer Biotechnologie und darüber hinaus die mit anderen Forschungsfeldern wie Prozesstechnik, Materialforschung, Ökologie, Logistik etc., kann ein „Zero Waste Konzept“ möglich werden.

Unterschiedliche Konzepte, Produktionsprozesse und Produkte

in sogenannten Bio-Raffinerien, wurden auf Potentiale und Schwächen abgeklopft. Erstes Massenprodukt auf dem Weg eines schrittweisen Umbaus unserer Ökonomie in eine auf biologischem Wissen aufbauende Bio-Ökonomie (Knowledge Based Bio-Economy – KBBE), sind Treibstoffe. Obwohl mit nur 14% am globalen CO₂ Ausstoß beteiligt, scheinen die Bio-Kraftstoffe in vielen Ländern der Türöffner für zukünftige, diversifizierte Produktpaletten zu werden. Beim Workshop verwies man darauf, dass auch die Petrochemie vor einhundert Jahren mit einigen wenigen Produkten gestartet war und erst nach und nach sich die heutige Vielfalt entwickelt hat. Länderspezifisch werden unterschiedlich Treibstoffe favorisiert. In Nord- und Südamerika ist dies vor allem Bio-Ethanol. Primär wird dieser Spiritus aus Zuckerrohr und Maisstärke gewonnen. Europa setzt neben Bio-Ethanol auf Bio-Diesel, aber auch Methan,

also Biogas um die Fahrzeugflotten in Zukunft klimaneutraler anzutreiben. Bio-Diesel aus Rapsamen erzeugt, weist dabei momentan die geringste Effizienz und Klimaneutralität auf. Die Zukunft, aber auch dies ist nicht neu, gehört der Ganzpflanzennutzung. Bei Biogas ist diese bereits praktiziert und wird sich in Zukunft auch positiv auf die Effizienz von Bio-Diesel und Bio-Ethanol auswirken.

Gleichzeitig wurde im Workshop auch deutlich,

dass EPOBIO noch zu sehr pflanzenbiotechnologisch dominiert ist. Andere Fachdisziplinen wie z.B. Agronomie, Verfahrenstechnik, Materialforschung, Energie-, Fahrzeug-, Textilindustrie usw. müssen in den Diskussionsprozess besser integriert werden. Durch mögliche Synergien können Effizienz und Nachhaltigkeit verbessert werden. Die heutige Subventionsabhängigkeit der Nutzung von NaWaRo's (Nachwachsende Rohstoffe), würde so reduziert und die Rentabilität verbessert werden. An diesem Punkt greift auch das Konzept der „Zero Waste Bio-Raffinerie“. Miteinander verwobene Produktionsprozesse sollen so wie in der heutigen Petrochemie jedes einzelne Kohlenstoffatom nutzbar machen. Reststoffe werden zu Rohstoffen für andere Produkte und nicht verwertbare Mineralstoffe wie Stickstoff, Phosphor etc. schließen den Kreislauf als Dünger der auf die Felder verbracht wird. Geschlossene Systeme von bis zu 80% sind bereits heute bei Bio-Gasanlagen möglich. Erste Anlagen zur Kopplung von Strom- und Wärmenutzung existieren und erhöhen die Effizienz. Durch die Kombination von stofflichen und energetischen Nutzungskonzepten, aber auch die Verschachtelung von unterschiedlichen energetischen Konversionstechnologien soll auch unter europäischen Bedingungen eine effiziente und subventionsfreie Produktion möglich werden. Kaskadennutzung ist das Schlagwort für derartige Konzepte der „Zero Waste Bio-Raffinerie“. Die Verwirklichung dieses Konzepts bedarf Visionkraft und ein starkes finanzielles Engagement jenseits von Rentabilitätskriterien in der Anlaufphase.

Weitere Informationen und zusammenfassende Berichte finden Sie unter: <http://www.epobio.net>

En Route to a Knowledge-Based Bio-Economy –

Vorstellung des Kölner Strategiepapier



Der Parlamentarische Staatssekretär im Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) Thomas Rachel und der Staatssekretär im Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie (BMWi), Dr. Joachim Wuermeling, eröffneten gemeinsam eine Konferenz die im Rahmen der deutschen EU-Ratspräsidentschaft in Köln organisiert wurde. Die Konferenz „En Route to the Knowledge-Based Bio-Economy“ fand im Vorfeld der European Bioperspectives 2007 statt und führte über 300 Vertreter aus Forschung, Wirtschaft und Politik zusammen. Diese diskutierten über die Potentiale der Biotechnologie und die notwendigen Strukturen einer nachhaltigen Ökonomie. Die wissenschaftsbasierte Bio-Ökonomie kann man als „Umsetzung des Wissens aus den Lebenswissenschaften in neue, nachhaltige, umweltverträgliche und konkurrenzfähige Produkte“ definieren, so Rachel.

Auf der Veranstaltung präsentierten internationale Experten die „Kölner Erklärung“ („Cologne Paper“) zur Zukunft der Biowissenschaften. Darin wird der Biotechnologie im Verlauf der kommenden zwei Jahrzehnte eine herausragende Bedeutung für die europäische Wirtschaft zugesprochen. 51 unabhängige Ver-

treter aus Wissenschaft und Wirtschaft haben dafür einen Blick in die Zukunft geworfen, Perspektiven einer wissenschaftsbasierten „Bio-Ökonomie“ im Jahre 2030 diskutiert und Handlungsempfehlungen gegeben. Die Ergebnisse wurden auf der Konferenz vorgestellt und diskutiert.

Die Teilnehmer der Tagung diskutierten die notwendigen gesetzlichen Rahmenbedingungen für die Umsetzung dieser Visionen, sowie Themen wie die Rolle der Biotechnologie für die menschliche Ernährung, für Biomaterialien und Bioverfahren, für die Erzeugung von Bio-Energie und die Biomedizin. Neue benötigte Konzepte und Technologien bildeten einen weiteren inhaltlichen Schwerpunkt der Tagung.

Die großen vor uns stehenden Herausforderungen

wie Klimawandel, Ressourcenknappheit, sowie die wachsende und alternde Bevölkerung zwingen uns zur Suche nach neuen, nachhaltigen Lösungen. Sofort müssen schon die entscheidenden Weichen in Politik, Wirtschaft und Gesellschaft gestellt werden. Je besser und effektiver die Verzahnung von Forschung und Wirtschaft gelingt, desto schneller sind Produkte auf dem Markt, die den Technologievor-

sprung Europas im globalen Wettbewerb sichern. Die deutsche EU-Ratspräsidentschaft nimmt mit der Konferenz die Potenziale, den Stellenwert und die Perspektiven der Biowissenschaften in Wirtschaft und Gesellschaft in den Blick. Rachel betonte dabei, dass die deutsche Ratspräsidentschaft mit dieser Konferenz ein Zeichen gesetzt hat, um die Rolle der Biowissenschaften für die Zukunft aufzuzeigen. Die von unabhängigen europäischen Experten formulierte „Kölner Erklärung“ untermauert den Ansatz der Bundesregierung, den Biowissenschaften einen prominenten Platz in der Hightech-Strategie einzuräumen. Wir werden auch in Zukunft alle Anstrengungen unternehmen, Deutschland zu einem der attraktivsten Standorte für Biowissenschaften weltweit auszubauen“.

Die Konferenz wird Europa auf dem Weg zu mehr Wettbewerbsfähigkeit einen entscheidenden Schritt voranbringen. Die Vorhersagen und die Empfehlungen der „Kölner Erklärung“ sollen Politiker bei der Prioritätensetzung und der Gestaltung von Forschungs- und Entwicklungsmaßnahmen unterstützen.

Link zur Kölner Erklärung: www.gabi.de

Das diesjährige

NGFN Meeting 2007

findet am **10. und 11. November 2007** in **Heidelberg** statt.

Alle Interessierten sind zur Teilnahme eingeladen. Es stehen u.a. Themen wie Genetic Medicine, Development of Complex Diseases, Models in Translational Research, Systems Genetics, Quantitative Biology and Ways to Medical Systems Biology auf dem Programm. Deadline für Anmeldung und Abstracteinreichung: 10. September.

Näheres unter www.pt-it.de/ngfn/dkzf/

Projektmanagement NGFN | Projektträger im DLR | Heinrich-Konen.Straße 1 | 53227 Bonn
Tel.: 02 28/38 21-3 31 | Fax: 02 28/38 21-3 32 | E-Mail: pm-ngfn@dlr.de | Internet: www.ngfn.de



Science Digest

Diese und weitere Meldungen der letzten drei Monate finden Sie im Internet unter www.gabi.de

Ein Schmerzmittel, das weiß, wo es weh tut

Amerikanische Wissenschaftler haben eine neue Klasse von Schmerzmitteln entwickelt, die ausschließlich im verletzten Gewebe wirken. Damit werden die von anderen Präparaten zur Schmerzbehandlung bekannten Nebenwirkungen wie etwa Benommenheit ver-

mieden. Die Spezifität der Wirkstoffe beruht auf den leicht unterschiedlichen pH-Werten in verletzten und unverletzten Geweben. Die von den Wissenschaftlern entwickelte Substanz namens NP-A heftet sich an bestimmte Erkennungsstellen der Nervenzellen und blockiert diese für die Botenstoffe Glutamat und NMDA. Diese Signalstoffe vermitteln eine Vielzahl von Nerven-

funktionen, unter anderem auch Schmerzreize. Werden die Andockstellen hingegen blockiert, können Glutamat und NMDA keinen Nervenreiz wie etwa eine Schmerzreaktion aufgrund einer Verletzung mehr auslösen. Verletztes Gewebe hat einen niedrigeren pH-Wert als unverletztes Gewebe, besitzt also einen höheren Säuregehalt. Dies liegt hauptsächlich an der Unterbrechung der Blutzufuhr, was unter anderem zu einer Ansammlung von Kohlendioxid und sauren Stoffwechselprodukten wie Milchsäure führt. Durch diese leichte Absenkung des pH-Wertes erhöht sich die Fähigkeit von NP-A, sich an die NMDA-Erkennungsstellen anzuhängen. Das Schmerzmittel wirkt also genau an der Stelle, an der die Verletzung aufgetreten ist. Frühere Wirkstoffe mit einem ähnlichen Wirkmechanismus blockierten die Rezeptoren unabhängig davon, ob diese von der Verletzung betroffen waren oder nicht. Das verursachte jedoch häufig Nebenwirkungen wie Halluzinationen oder Bewegungsstörungen, so die Forscher. Die Wissenschaftler testeten ihr neues Präparat an Ratten. Dazu wurden die Pfoten der Tiere mit unterschiedlich schweren Gewichten belastet. Unverletzte Pfoten zogen die Ratten normalerweise bei einer Belastung von über fünfzehn Gramm zurück, verletzte Pfoten hingegen schon bei einer Belastung von nur zwei Gramm. Bekamen die Ratten eine Dreiviertelstunde vor dem Versuch NP-A gespritzt, zogen sie ihre verletzte Pfote erst bei einer Belastung mit zwölf Gramm zurück. Die Wirkung von NP-A hielt für drei Stunden an, und die Tiere zeigten keine Anzeichen von Nebenwirkungen. Wann das Schmerzmittel auf den Markt kommen könnte, ist bislang allerdings nicht bekannt. Die Entwickler haben jedoch bereits eine Firma gegründet, um ihren Wirkstoff besser vermarkten zu können.

Quelle: *New Scientist*, 2. Juni, S. 11; *BdW* 31.05.2007

6 Plant GEM
3-6 October 2007
Valencia, Spain

Plant Genomics European Meeting

PROGRAMM SESSIONS

- Opening Session Highlights in Genomics / Opening Keynote Lectures
- Session 1: Emerging Plant Genomes: Tools & Pipelines
- Session 2: Evolution of Model Plants & Crops
- Session 3: Genome Structure and Comparative Genomics Approaches
- Session 4: Natural Variation & Ecophysiological Genomics
- Session 5: Plant Systems Oriented Genomics
- Session 6: Bioinformatics & Process Oriented Approaches
- Session 7: Genomics of Phenotypic Stress Adaptation
- Session 8: Genomics for Agriculture Sustainability & Food Security
- Session 9: Epigenetics, Small RNAs & Chromatin Structure
- Session 10: Nutrition & Health Related Plant Genomics
- Session 11: Industries & Plant Genomics

PROGRAM BOARD MEMBERS

Bastow, Ruth (United Kingdom)	Morgante, Michele (Italy)
Bink, Razaal (Netherlands)	Paz-Ares, Javier (Spain)
Feuiller, Catherine (France)	Ravnihar, Maja (Slovenia)
Geats, Tim (Germany)	Schoof, Heiko (Netherlands)
Inze, Dirk (Belgium)	Strittmatter, Günter (Germany)
Jamsson, Stefan (Sweden)	Tuberosa, Roberto (Italy)
Koonen, Maarten (Germany)	Vera, Pablo (Spain)

ORGANIZERS

Leyva, Antonio
Paz-Ares, Javier
Vera, Pablo

LOCAL ORGANIZING COMMITTEE

Amico, Antonio, Carlos
Carbonero, Pilar
Granel, Tzi
Gutiérrez, César
Huanco, Gregorio
Mora, José Luis
Pages, Montse
Pardo, José Manuel
Prat, Salomé
Romagosa, Ignacio
Solano, Roberto

CONGRESS SECRETARIAT

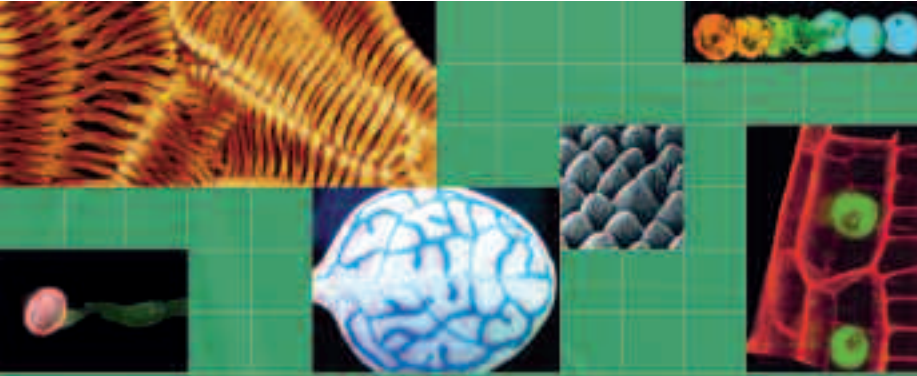
Elova, Gestión de Eventos S.L.
elova@gestio-eventos.com

See more information
(Programme, Registration and Abstracts) at www.valencia2007.gem1.com

SPONSORS

Wo die Produktion der Protein-Fabriken beginnt

Der Mensch und alle anderen Lebewesen auf der Erde sind aus Zellen aufgebaut. Je tiefer die Wissenschaft in deren Mikrokosmos ein-



**Symposium on
Plant Cell Biology**
Max Planck Institute for Plant Breeding Research, Cologne

September 5th - 6th 2007, Cologne, Germany

Dieter C. Bassham	Iowa State University, Ames, USA
Philippe Bastiaens	Max Planck Institute of Molecular Physiology, Dortmund, D
Bram Billou	Universiteit Utrecht, NL
David Echeverdi	Carnegie Institution of Washington, Stanford, USA
Jol Friml	ZMBP University of Tübingen, D
Olmos Galilea	University of Amsterdam, NL
Bunke Hara-Nishimura	Kyoto University, Japan
Marcus Heider	California Institute of Technology, Pasadena, USA
Martin Hülskamp	University of Cologne, D
David Jackson	Cold Spring Harbor Laboratory, USA
Andy Maule	John Innes Centre, Norwich, UK
Satoko Okamoto	Stanford University, USA
Dagmar Preuss	University of Chicago, USA
Karin Schumacher	ZMBP University of Tübingen, D
Sidney Shaw	Indiana University, Bloomington, USA
L. Andrew Staehelin	University of Colorado at Boulder, USA
Derek K. Tomire	Yale University School of Medicine, New Haven, USA
Claudia Vogel	The National Institute for Medical Research, London, UK
Sacré de Vries	Wageningen University, NL
Zhenbian Yang	University of California, Riverside, USA

Registration:
The conference is open to external participants and so far will be charged but registration is essential. To register contact Claudia Vogel at c.vogel@mpi-zbr.mpg.de.
Registration will be open until 01 June 2007. More information available on www.mpi-zbr.mpg.de

taucht, desto komplexer erscheint er. In diesem Dickicht haben deutsche Forscher den Ort auffindig gemacht, an dem die Zelle mit dem Zusammenbau ihrer hauseigenen Protein-Fabriken beginnt. Proteine sind für alle Lebewesen enorm wichtig. Sie dienen als Baustoffe, verdauen die Nahrung, schützen den Organismus vor Bakterien und tun noch Vieles mehr. Die für alle Lebensvorgänge unersetzlichen Protein-Fabriken in den Zellen heißen Ribosomen. Sie sehen aus wie winzig kleine Körner und bestehen aus RNA-Molekülen sowie aus etwa 80 verschiedenen Proteinen. Eine einzige Körperzelle des Menschen enthält rund zehn

Millionen Ribosomen, welche die unterschiedlichsten Proteine synthetisieren. Hochbetrieb ist nach jeder Zellteilung angesagt: Die rasch wachsenden Tochterzellen müssen mit dem notwendigen Vorrat an Ribosomen versorgt werden. Dazu hat die Zelle pro Sekunde etwa 100 Ribosomen herzustellen. Die Produktion erfolgt im so genannten Kernkörperchen oder Nukleolus, einer bereits im Lichtmikroskop deutlich erkennbaren Struktur des Zellkerns. Die Forscher haben herausgefunden, wo genau der Zusammenbau der Ribosomen innerhalb des Kernkörperchens beginnt. Damit sind sie ihrem Ziel, dessen funktionelle Architektur zu

verstehen und mit den molekularen Abläufen der Ribosomen-Produktion in Verbindung zu setzen, einen entscheidenden Schritt nähergekommen. Den Forschern zufolge lässt sich die Herstellung der Ribosomen mit einer Fließbandproduktion vergleichen: Der Anfang des Fließbands liegt tief im Inneren, sein Ende am Rand des Kernkörperchens. Die fertigen Produkte werden dann schnell aus dem Zellkern hinausgeschleust, damit sie umgehend mit der Protein-Produktion beginnen können. An welcher Stelle des Fließbands der eigentliche Zusammenbau der Ribosomen aus RNA und Proteinen beginnt, war bislang umstritten. Die Forscher haben jetzt gezeigt, dass dies in fest umrissenen Randbereichen des Kernkörperchens passiert, die durch eine körnige Struktur gekennzeichnet sind. Dazu koppelten sie verschiedene ribosomale Proteine mit fluoreszierenden Proteinen. Dann verfolgten sie die Verteilung und das dynamische Verhalten der mit Leuchtmarker gekennzeichneten Proteine in lebenden menschlichen Zellen mit Hilfe der hoch auflösenden konfokalen Laserscanning-Mikroskopie. Zudem untersuchten sie die räumliche Verteilung von ribosomalen Proteinen innerhalb des Nukleolus mit Hilfe der Immun-gold-Elektronenmikroskopie. Den hierfür nötigen Antikörper entwickelten sie in Kollaboration mit Wissenschaftlern vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg.

Quelle: *Journal of Cell Biology* 2007, 177 (4), S. 573-578; [doi:10.1083/jcb.200701007](http://dx.doi.org/10.1083/jcb.200701007)

Aufrecht in den Bäumen

Die Vorfahren des Menschen gingen nicht erst auf dem Boden zum aufrechten Gang über, sondern übernahmen die zweibeinige Fortbewegung von ihren noch auf Bäumen lebenden Urahnen. Das schließt britische Wissenschaftler aus Beobachtungen von freilebenden Orang-Utans, die auf zwei Beinen in den Bäumen klettern. Da die zweibeinige Fortbewegung den Primaten mehrere Vorteile bietet, sei es wahrscheinlich, dass auch schon der ebenfalls baumbewohnende gemeinsame Vorfahr von Mensch und Menschenaffen aufrecht ging, so die Forscher. Eine weitverbreitete Theorie über den Ursprung des aufrechten Ganges ist die so genannte Savannen-Hypothese. Demnach gingen die Vorfahren des Menschen und seiner nächsten Verwandten zu einem Leben auf dem Boden über, als sich in einer trockenen Klimaperiode die Wälder lichteteten und die Savannen ausbreiteten. Die menschlichen Vorfahren bewegten sich zunächst weiterhin auf

allen vier Beinen, richteten sich aber im Laufe der Zeit als Anpassung an das Leben im Grasland auf. Nach Ansicht der Forscher deutet das Bewegungsverhalten freilebender Orang-Utans jedoch darauf hin, dass sich der aufrechte Gang bereits viel eher herausbildete. Die Wissenschaftler beobachteten über ein Jahr lang mehrere Orang-Utans auf Sumatra und erfassten dabei insgesamt rund 3.000 Bewegungsabläufe. Demnach bewegen sich die Primaten nur auf sehr dicken Ästen auf allen Vieren. Auf dünnen und sehr nachgiebigen Zweigen gehen sie dagegen aufrecht. Zur Unterstützung hängen sie sich mit ihren Armen an andere, höherliegende Äste, um ihr Körpergewicht besser verteilen zu können. Diese Fortbewegungsart erlaubt es den Orang-Utans, bis zu den Früchten in der äußersten Baumkrone zu gelangen, so die Forscher. Sie vermuten nun, dass sich die Vorfahren der Menschen und Menschenaffen bereits in ihrem ursprünglichen Lebensraum Wald zweibeinig fortbewegten, da sie so – genau wie die Orang-Utans – mehrere Vorteile hatten. Die auf dem Boden lebenden Vormenschen setzten dann das Verhalten fort, während sich die Vorfahren der Schimpansen und Gorillas auf das Erklettern von Bäumen spezialisierten und auf dem Boden den so genannten Knöchelgang entwickelten, bei dem die vorderen Gliedmaßen mit der Rückseite der Finger aufgesetzt werden. Der aufrechte Gang galt bisher als typisches Unterscheidungsmerkmal zwischen Vormenschen und Vorfahren der Menschenaffen, doch die jetzt veröffentlichten Forschungsarbeiten könnten diese Abgrenzung in Frage stellen.

Quelle: *Science*, Bd. 316, S. 1328; *IdW* 01.06.2007

Wie man Mäuse schlauer macht

Mäuse werden schlauer, wenn in ihrem Gehirn ein bestimmtes Gen ausgeschaltet wird: Sie können Veränderungen in ihrer Umgebung schneller erfassen und ihr Verhalten besser anpassen als ihre normalen Artgenossen, haben amerikanische Wissenschaftler gezeigt. Das ausgeschaltete Gen wird mit Alzheimer, Drogenabhängigkeit und anderen kognitiven Störungen in Verbindung gebracht. Die Ergebnisse der Studie könnten daher zur Entwicklung neuer Medikamente und Behandlungsmethoden gegen diese Krankheiten beitragen, hoffen die Forscher. Die Wissenschaftler manipulierten im Gehirn erwachsener Mäuse das Gen für ein Protein namens Cdk5. Normalerweise trägt das

Protein dazu dabei, ein in Nervenzellen vorkommendes Schlüsseleiweiß, das so genannte NR2B, aufzulösen, das eine wichtige Rolle beim Lernprozess spielt. Fehlt im Gehirn das Protein, erhöht sich die Menge an NR2B und dadurch auch die Lernfähigkeit der Mäuse. Zudem verbesserten sich bei den genveränderten Mäusen die Verbindungen zwischen den Nervenzellen, und der Hippocampus, die zentrale Schaltstation für Emotionen und intellektuelle Fähigkeiten, reagierte stärker auf elektrische Reize, stellten die Forscher fest. Die verbesserte Lernfähigkeit der manipulierten Mäuse beurteilten die Wissenschaftler durch verschiedene Verhaltenstests. So fanden sich die Tiere in einem Wasserlabyrinth besser zurecht als ihre normalen Artgenossen und entdeckten schneller eine neue Route, als die Forscher den Irrgarten veränderten. Den Mäusen erscheint alles viel bedeutungsvoller. Da sie gegenüber ihrer Umgebung viel empfindlicher reagieren, scheinen sie pfiffiger geworden zu sein. Die Wissenschaftler hoffen nun, die genauen Auswirkungen des Proteins und damit auch die Ursachen für Funktionsstörungen im menschlichen Gehirn besser verstehen zu können. So suchen sie gegenwärtig nach Medikamenten, die auch ohne genetische Veränderungen einen ähnlichen Effekt erzielen und bei der Behandlung von Krankheiten wie etwa Alzheimer helfen können. Zudem untersuchen die Forscher derzeit, wie sich die Entfernung des Gens langfristig auf das Verhalten und die Gesundheit der Mäuse auswirkt.

Quelle: *Nature Neuroscience*, DOI: 10.1038/nn1914; *BdW* 30.05.2007

Wie die Gene die Sprache prägen

Die Unterschiede zwischen Englisch und Chinesisch lassen sich zumindest teilweise auf die genetische Veranlagung ihrer Sprecher zurückführen, haben zwei schottische Forscher entdeckt. Entscheidend sind dabei zwei Gene, die wichtig für die Gehirnentwicklung sind: Kommen davon bestimmte Varianten in einer Volksgruppe nur selten vor, tendieren die Menschen zur Entwicklung so genannter Tonsprachen wie Chinesisch, in denen die Bedeutung eines Wortes von der Tonhöhe bei der Aussprache abhängt. Dominieren diese Genformen hingegen in der Bevölkerung, neigen die Menschen eher dazu, Sprachen wie Englisch oder Deutsch zu sprechen, in denen es diese Abhängigkeit von der Tonhöhe nicht gibt. Die Wissenschaftler konzentrierten sich in ihrer Studie auf

zwei Gene namens Microcephalin und ASPM. Beide spielen wichtige, bisher aber noch unbekannte Rollen bei der Gehirnentwicklung und kommen jeweils in einer ursprünglichen und in einer neueren Variante vor. Bei Microcephalin entstand diese neuere Form vor etwa 37.000 und bei ASPM vor etwa 5.800 Jahren. Die unterschiedlichen Varianten sind allerdings nicht gleichmäßig auf der Erde verteilt. So ist die neue ASPM-Form beispielsweise in Asien, Europa und Nordafrika häufig und in Ostasien, Südafrika und Nord- sowie Südamerika sehr selten. Ein ähnliches Verteilungsmuster findet sich auch für die neuere Microcephalin-Variante. Interessanterweise gibt es genau dort, wo die neuen Genformen kaum vorkommen, sehr häufig Tonsprachen, stellten die Wissenschaftler bei einem Vergleich verschiedener genetischer Marker mit linguistischen Eigenheiten der jeweiligen Bevölkerung fest. Ihre Erklärung: Die Gene prägen die individuelle Hirnstruktur ihrer Träger und damit auch ihre Fähigkeit, Sprachen zu lernen. Da eine Sprache jedoch nur dadurch weitergegeben wird, dass Kinder beim Lernen versuchen, die Laute ihrer Umgebung nachzuahmen, kann eine derartig veränderte Lernfähigkeit mit der Zeit die gesamte Sprache verändern – etwa dann, wenn sich eine Genvariante durchsetzt, die es dem Gehirn erschwert, Tonhöhen zu erfassen. In einem solchen Fall würde diese Eigenschaft der Sprache irgendwann verschwinden, so die Forscher. Da im Fall von Microcephalin und ASPM die neueren Varianten mit einem selteneren Auftreten der Tonsprachen zusammenhängen, waren solche Sprachen ursprünglich wohl sehr viel häufiger vertreten als heute, schließen die Forscher. Allerdings sollte die Verbindung Gene und Sprache nicht überinterpretiert werden: Es stehe schließlich außer Frage, dass heute jedes kleine Kind jede Sprache lernen könne, es existieren also keine "Chinesisch-Gene".

Quelle: *PNAS*, DOI: 10.1073/pnas.0610848104; *BdW* 29.05.2007

Fettarme Milch, frisch aus der Kuh

Auf einer Farm in Neuseeland haben Wissenschaftler Kühe entdeckt, die Milch mit nur 0,1 Prozent Fettanteil produzieren. Die Forscher möchten nun deren Gene benutzen, um ganze Kuhherden mit dieser Fähigkeit zu züchten. Als eine noch bedeutendere Entdeckung könnte sich eine Kuh herausstellen, deren Milch einen stark erhöhten Anteil an ungesättigten

GEORG-AUGUST-UNIVERSITY GÖTTINGEN

DECHEMA e.V.

ProkaGENOMICS 2007

3rd European Conference on Prokaryotic Genomics

7-12 OCTOBER 2007
University of Göttingen – Central Lecture Hall

Prokaryotic Biotechnology
Industrial Genomics
Prokaryotic Genomics
Genomics and Biotechnology

Opening Lectures
Microbial community genomics: new perspectives on genome evolution, population biology, and systems ecology
L. DeLong, MIT, Cambridge, MA, USA

Structural membrane genomics and structural membrane proteomics using the hyperthermophilic bacterium *Aquifex aeolicus*
H. Michel, MPI of Biochemistry, Frankfurt/D

Distinguished Lecture
Methanogenic Archaea from genes to function – a biochemist's view
S. Thauer, MPI for Chemical Microbiology, Marburg/D

Supporting Organizations

Programme committee
J. Amis (London/UK)
C. Bachmann (Frankfurt)
H. Focke (Würzburg/D)
D. Garmann (Göttingen/D)
W. Liebl (Göttingen/D)
E.-M. Pfeifer (Düsseldorf/D)
S. Pöhlke (Düsseldorf/D)
C. Seiler (Cologne/CDN)
S. Schreiber (Paderborn/D)
W. H. de Vos (Wageningen/NL)

Organization
DECHEMA e.V.
H. Götting
Tesseler-Haus/Post 33
68180 Frankfurt am Main
Phone: +49 69 7564-280
Fax: +49 69 7564-179
E-Mail: gottg@dechema.de

www.dechema.de/prokagenomics2007

Fettsäuren enthält, welche deutlich gesünder für den Menschen sind als gesättigte Fettsäuren. Zudem lässt sich aus dieser Milch hergestellte Butter auch im kalten Zustand gut verstreichen. Die außergewöhnlichen Tiere wurden entdeckt, als eine Biotechnologiefirma die Unterschiede in der Zusammensetzung der Milch einer Kuhherde untersuchte. Ausgerüstet mit dem Wissen um die genaue genetische Ausstattung jeder einzelnen dieser Kühe, sei es nur noch eine Frage der Zeit, bis komplette Kuhherden ausschließlich Milch mit diesen speziel-

len Eigenschaften produzieren. Die Entdeckung könnte vor allem deshalb interessant sein, weil immer mehr Menschen aus gesundheitlichen Gründen fettarme Milchprodukte kaufen. Bei der herkömmlichen Produktion dieser Erzeugnisse müssen die fetten Bestandteile der Milch erst abgetrennt werden. Momentan kann noch ein Großteil des Fettes zu Butter und Rahm weiterverarbeitet werden. Mit Zunahme des Anteils an fettarmer Milch kann zukünftig allerdings nicht mehr das gesamte anfallende Fett verarbeitet werden. Durch fettarme Milch

direkt von den Kühen ließe sich das umgehen. Bislang ist allerdings noch nicht bekannt, ob die Kühe die fettarme Milch in einer ähnlich hohen Menge wie normale Milch produzieren können. Die bei einer der Kühe gefundene veränderte Zusammensetzung von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren eröffnet zudem die Möglichkeit, dass die Verbraucher wieder vermehrt zur dann gesünderen Vollmilch greifen – zumindest wenn es gelingt, die dafür zuständigen Gene auf weitere Kühe zu übertragen. Damit würde auch einer der Nachteile von fettarmer Milch wettgemacht, die im Vergleich zur Vollmilch geringere Anteile an fettlöslichen Vitaminen enthält, beispielsweise die Vitamine A, D, E und K. Gesättigte Fettsäuren stehen im Verdacht, den Cholesterinspiegel und dadurch das Herzinfarktrisiko zu erhöhen. Die Aufnahme bestimmter ungesättigter Fettsäuren ist hingegen für den Menschen lebensnotwendig, da der Körper sie im Gegensatz zu den gesättigten Fettsäuren nicht selbst herstellen kann.

Quelle: *Chemistry & Industry*, Bd. 10, 28. Mai 2007; BdW 29.05.2007

Pilz frisst Radioaktivität

Radioaktive Strahlung kann bestimmten Pilzen als Nahrung dienen. Dafür wandeln die Pilze die Strahlung mithilfe des auch in der menschlichen Haut vorkommenden Pigments Melanin in Energie um und nutzen diese für ihr Wachstum. Diese Organismen können somit entgegen bisheriger Annahmen unabhängig von organischen Stoffen wachsen, die von anderen Lebewesen gebildet wurden. Der zugrundeliegende Mechanismus scheint hierbei ähnlich zu funktionieren wie bei der Photosynthese von Pflanzen. In ihrer Studie verglichen die Wissenschaftler das Wachstum verschiedener Pilzarten, die entweder der natürlich vorkommenden radioaktiven Hintergrundstrahlung oder einer bis um das 500fache erhöhten Strahlendosis ausgesetzt wurden. Pilzarten, die Melanin enthielten, zeigten unter dem Einfluss der erhöhten Strahlung ein deutlich stärkeres und schnelleres Wachstum, beobachteten die Wissenschaftler. Die Idee zu ihren Experimenten war den Forschern bereits vor fünf Jahren gekommen, als im zerstörten Atomreaktor von Tschernobyl schwarze, melaninreiche Pilze gefunden wurden, die dort auf den Wänden wuchsen. Für mögliche Anwendungen

ihrer Entdeckung haben die Wissenschaftler schon konkrete Ideen: Beispielsweise könnten Pilze Astronauten als unerschöpfliche Nahrungsquelle bei langen Missionen im All dienen, da dort überall radioaktive Strahlung in großer Menge vorhanden ist. Pflanzen wandeln mithilfe des Pigments Chlorophyll Sonnenlicht in chemische Energie um, die ihnen erst das Wachstum ermöglicht. Mit der radioaktiven Strahlung haben sich bestimmte Pilzarten einen weiteren Ausschnitt der elektromagnetischen Strahlung erschlossen. Dass viele Pilzarten Melanin produzieren, war schon länger bekannt, welche Funktion es in Pilzen erfüllt, jedoch nicht. Auch die menschliche Haut produziert Melanin. Da sich dieses chemisch nicht von dem Melanin der Pilze unterscheidet, spekulieren die Forscher, dass dieses ebenfalls Energie für die Hautzellen liefern könnte. Diese würde zwar nicht für einen Strandlauf ausreichen, aber vielleicht zum Öffnen eines Augenlids.

Quelle: *PLoS ONE*, DOI: 10.1371/journal.pone.0000457; *BdW* 32.05.2007

Salz macht *Helicobacter sauer*

Salz macht das Magenbakterium *Helicobacter pylori* aggressiver und damit gefährlicher. Das haben amerikanische Wissenschaftler in Labortests mit den Erregern herausgefunden, die für einen Großteil aller Magengeschwüre verantwortlich sind. Bei hohen Konzentrationen von Kochsalz veränderten die Bakterien ihre Gestalt und begannen, lange Ketten zu bilden. Die Ergebnisse könnten erklären, warum eine salzreiche Kost das Risiko für Magenenerkrankungen und Magenkrebs ansteigen lässt, glauben die Forscher. Die Wissenschaftler setzten in ihren Experimenten Bakterienkulturen unterschiedlichen Salzkonzentrationen aus und beobachteten, wie sich das Wachstum und das Erscheinungsbild der Bakterien veränderten. Bei höheren Salzkonzentrationen sanken die Wachstumsraten zwar ab, doch die Bakterien begannen, längliche Formen anzunehmen und schlossen sich zu Ketten zusammen. Die Wissenschaftler nehmen daher an, dass das Salz bei den Erregern Störungen bei der Zellteilung auslöst. Unter dem Einfluss des Salzes erhöhten zudem zwei Gene im Erbgut des Bakteriums ihre Aktivität. Diese Veränderungen könnten dafür verantwortlich sein, dass Menschen häufiger an Magenenerkrankungen leiden, wenn sie

sich sehr salzreich ernähren, erklären die Forscher. Diesen Zusammenhang zwischen Ernährung und Magenenerkrankungen hatten Mediziner in früheren Studien bereits untersucht. Doch welche Auswirkungen salzreiche Ernährung direkt auf das Bakterium *Helicobacter* hat, konnten die Forscher erstmals zeigen. Betroffen von einer Infektion mit dem Erreger ist etwa jeder Fünfte unter vierzig Jahren. Bei den über 60-Jährigen ist es sogar jeder Zweite. Beschwerden entwickelt jedoch nur etwa jeder zehnte Infizierte. Die Auswirkungen können von einer chronischen Entzündung der Magenschleimhaut bis hin zu Magengeschwüren und bösartigem Magenkrebs reichen.

Quelle: *American Society for Microbiology General Meeting, Toronto; BdW* 23.05.2007

Tumorzellen im Spenderblut

Eine Bluttransfusion bringt für den Empfänger kein erhöhtes Krebsrisiko, wenn der Blutspender später an Krebs erkrankt. Das haben schwedische Mediziner bei der Auswertung von Daten schwedischer und dänischer Blutspender und -empfänger nachgewiesen. Rund drei Prozent der Empfänger erhielten Blut von Spendern, die später an Krebs erkrankten. Bei diesen Empfängern lag die Krebsrate jedoch nicht höher als bei Patienten, die Blut gesunder Spender erhalten hatten. Die Wissenschaftler hatten für ihre Studie Daten von 1,13 Millionen Blutspendern und 1,31 Millionen Empfängern von Blutkonserven ausgewertet, die zwischen 1968 und 2002 gesammelt worden waren. Von den 350.000 Empfängern, die in die Studie einbezogen wurden, bekamen rund 12.000 Blut von Spendern, bei denen innerhalb der nächsten fünf Jahre eine Krebserkrankung diagnostiziert wurde. Bei diesen Patienten konnten die Forscher auch dreißig Jahre später keine Erhöhung der Krebsrate erkennen. Obwohl Krebs keine ansteckende Krankheit ist, werden Tumorzellen aus Sicherheitsgründen in der Regel nicht als Blutspender zugelassen. Ob jedoch tatsächlich für die Empfänger ein Risiko durch unwissentlich mit einer Transfusion übertragene Tumorzellen besteht, war bislang noch unklar. Blut ist eine extrem komplexe und biologisch aktive Substanz. Die langfristigen Konsequenzen von Bluttransfusionen seien daher noch immer nur zum Teil erforscht.

Quelle: *Lancet*, Bd. 369, S. 1724; *19.05.2007*

Jobbörse

University of Bonn, Institute of Crop Science and Resource Conservation, Chair of Plant Breeding

PhD proposal

The project:

In our research group we predict breeding values of self-pollinated crop-plants. In this project a "virtual" population of parental lines and their progenies will be simulated. Breeding values will be predicted based on restricted maximum likelihood (REML). Then main focus of the project will be the development of a Bayesian approach to predict breeding values.

This project will have close collaboration with Mikko J. Sillanpää (Ph.D.), Department of Mathematics and Statistics, Rolf Nevanlinna Institute, University of Helsinki, Finland.

Provided:

- The chance to do research on an international level,
- The possibility to achieve a doctor's degree.

Required:

- Diplom/MSc in Mathematics, Bioinformatics, Agriculture or related fields,
- Interests in biomathematics/biostatistics, programming work and quantitative genetics,
- Willing to participate in international collaborations,
- Language skills in English.

Preferred:

- Knowledge of plant breeding methodology,
 - Familiar with programming in C/C++ language and in statistical environments like R, SAS, Matlab or ASReml.
- Suitably qualified women candidates and handicapped persons are particularly encouraged to apply.

Additional information can be obtained from:

Dr. Andrea Bauer

**University of Bonn
Department of Crop Science and Resource Conservation, Chair of Plant Breeding**

Katzenburgweg 5, D-53115 Bonn, Germany

Phone number: ++49-(0)228-732031

E-mail: a.bauer@uni-bonn.de.

If you are interested in this position you are invited to send your application including short cover letter, CV, and copies of academic documents before August 5th, 2007 via post or E-mail.

We look forward to hearing from you!

Zukunft beginnt bei uns **RWTH-AACHEN.**

Die RWTH ist mit ca. 30.000 Studierenden und ca. 10.000 Beschäftigten eine der größten Technischen Hochschulen Europas und die größte Arbeitgeberin und Ausbilderin in der Region. Lehre und Forschung sind international, innovativ, industrienah und fachübergreifend ausgerichtet.

Wir suchen zum baldmöglichsten Beginn ein(e)

Wiss.-Mitarb. Doktorand(in)

im Institut BioIII (Pflanzenphysiologie)

Am Institut BioIII wird die Antwort von Pflanzen auf verschiedenste Stressoren (oft Pathogene) mit modernsten Methoden der Molekular- und Zellbiologie, Physiologie und Biochemie untersucht. Dabei stehen Untersuchungen an der Modellpflanze Arabidopsis im Vordergrund. Ihre Aufgaben: Im Rahmen eines von der DFG geförderten Forschungsvorhabens soll die Funktion von Flavin-haltigen Monooxygenasen in Arabidopsis mittels molekular-genetischen und biochemischen Methoden charakterisiert werden.

Unser Angebot: Die Stelle ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt zu besetzen und befristet auf 3 Jahre. Die regelmäßige Wochenarbeitszeit beträgt 19,92 Stunden. Eine Promotionsmöglichkeit besteht. Die Stelle ist bewertet mit TV-L E13 (früher BATIIa/2).

Die RWTH Aachen ist für ihre Bemühungen um die Gleichstellung von Mann und Frau mit dem "Total-E-Quality-Award" ausgezeichnet worden. Bewerbungen von Frauen sind ausdrücklich erwünscht. Bei gleicher Eignung, Befähigung und fachlicher Leistung werden Frauen bevorzugt berücksichtigt, sofern nicht in der Person eines Mitbewerbers liegende Gründe überwiegen. Auf § 8 Abs. 6 Landesgleichstellungsgesetz NW (LGG) wird verwiesen.

Die RWTH Aachen ist für ihre Bemühungen um die Ausbildung und Beschäftigung schwerbehinderter Menschen mit dem "Prädikat behindertenfreundlich" ausgezeichnet worden. Bewerbungen geeigneter schwerbehinderter Menschen sind ausdrücklich erwünscht. Dies gilt auch für Gleichgestellte im Sinne von § 2 SGB IX.

Ihr/e Ansprechpartner/in:
Für Vorabinformationen steht Ihnen Herr Nikolaus Schlaich unter Tel.-Nr. 0241-8025812 zur Verfügung.

Ihr/e Ansprechpartner/in:

Für Vorabinformationen steht Ihnen

Herr Nikolaus Schlaich unter

Tel.-Nr. 0241-8025812 zur Verfügung.

Ihre Bewerbung richten Sie bitte bis zum 29.06.2007 an: Nikolaus Schlaich, RWTH-BioIII, Worringerweg 1, D-52074 Aachen.

Qualifikation

Ihr Profil: DiplomBiologe/in oder MSc

Erfahrungen in Molekularbiologie im Umfeld mit

Pflanzen hohes Engagement gute Englischkenntnisse

PhD position

We offer a PhD position that is financed by DFG (TV-L/2) for initially 2 years at the

Friedrich-Schiller University, Jena

in the Institute of General Botany. The topic is the functional characterization of the role of a temporal expressed protein disulfide isomerase (PDI) in the circadian clock of the green alga *Chlamydomonas reinhardtii*.

The presence of the entire genome sequence of *Chlamydomonas reinhardtii* and its easy growth and biochemical fractionation have opened an avenue for functional proteomics of this alga. With a combination of heparin affinity chromatography, two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry, we could identify two novel circadian expressed proteins including a protein disulfide isomerase (CrPDI2). CrPDI2 may play a role in circadian redox signaling pathways and/or act in folding other proteins in a circadian gated way. To study its function within the circadian system, the applicant will either silence or overexpress its gene. In the transgenic strains, the analysis of changes in phase or period of the circadian clock using the automated rhythm of phototaxis as indicator will also be applied. Further, functional proteomics will be used to identify redox-controlled targets and/or interaction partners of CrPDI2 including possible posttranslational modifications of the partners. Additionally, the determination of the localization of CrPDI2 and its potential temporal changes within the cell will be of great interest. Such an approach will address novel aspects of the regulatory mechanism of posttranslational control via protein-protein interaction and redox signaling in the circadian clock of *C. reinhardtii*. For more information please visit the website of our *Chlamydomonas* Research group (http://www.uni-jena.de/Research_Group-lang-en.html) and the publication list of our institute (<http://www.uni-jena.de/Publikationen-page-5826.html>).

The project will require molecular biology techniques like cloning, transformation, overexpression of proteins and RNAi. Also protein purification and characterization methods like sucrose gradients, co-immunoprecipitation and mass spectrometric analysis will be applied. The applicant should have experiences in at least some of these methods, but this is not a prerequisite.

Please send your application (preferably as pdf-file) to the address stated below (Keyword: PhD position PDI) till July 06. An application letter, curriculum vitae and letter of reference should be included.

(Stellenausschreibung der FSU Nr. 44/2007)

Dr. Volker Wagner

AG: Prof. Dr. M. Mittag

Friedrich-Schiller University, Jena

Am Planetarium 1, 07743 Jena

Tel.: 03641/949215 or 949227

Email: volker.wagner@uni-jena.de

Die Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft (LfL)

in Freising-Weihenstephan sucht für das Institut Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung (IPZ) AG Genomanalyse – ab Juli/August eine/n

Doktorand/in

Das Projekt lautet: Entwicklung diagnostischer Selektionsmarker und Genpoolanalysen für die Resistenzzüchtung gegenüber *Rhynchosporium secalis*, dem Erreger der Blattfleckenkrankheit bei Gerste. Unser Labor ist auf umfangreiche moderne molekulare Markertechniken eingestellt (Pyrosequenzierung, Expressionsanalysen ...)

- hat einen etablierten, gut funktionierenden Biotest zum Nachweis der Resistenz der Gerste gegenüber dem Pilz *Rhynchosporium secalis*
- Populationen mit unterschiedlichen Resistenzträgern sind vorhanden
- Feldversuche mit Gerste sind möglich

Aufgaben sind:

- Durchführung und Organisation molekular-genetischer Laborarbeiten
- Entwicklung molekularer Selektionsmarker
- Erstellung von Kopplungskarten, QTL-Analysen und statistische Auswertungen
- Evaluierung von Zuchtmaterial im Feld- und Gewächshausversuch auf die Resistenz gegenüber *Rhynchosporium*
- eigenständige Erweiterungen sind möglich, interessantes Pflanzenmaterial ist vorhanden

Wir bieten:

- Gelegenheit zur selbstständigen Forschung auf internationalem Niveau
- Möglichkeit zur Promotion (3 Jahre)
- Mitarbeiter zur Unterstützung des Projektes sind vorhanden

Sie haben:

- Interesse an der Wirt/Pathogenwechselwirkung
 - Interesse an Biostatistik/quantitativer Genetik und an der Kartierung neuer Resistenzgene
 - die Bereitschaft zu internationaler Zusammenarbeit, d.h. gute Englischkenntnisse in Wort und Schrift
- Frauen werden nach Maßgabe des Landesgleichstellungsgesetzes bei gleicher Qualifikation bevorzugt berücksichtigt. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt.

Für nähere Auskünfte steht Ihnen Dr. Günther Schweizer zur Verfügung (E-Mail: guenther.schweizer@LfL.bayern.de). Interessentinnen und Interessenten werden gebeten, ihre vollständigen Bewerbungsunterlagen mit Qualifikationsnachweisen baldmöglichst oder bis zum 30.06.07 an

Dr. Günther Schweizer

Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung, AG Genomanalyse

Am Gereuth 2, 85354 Freising-Weihenstephan oder an die E-Mail-Adresse

guenther.schweizer@LfL.bayern.de zu senden.



DIREVO Biotech AG is an innovative biotechnology company based in Cologne, Germany. We focus on the engineering of optimized proteins for pharmaceutical applications and a growing array of optimized protein and process solutions in the field of industrial biotechnology. The cornerstones for our success include our highly skilled and motivated technical staff and our unique combination of modern technologies in the fields molecular biology, biochemistry and biophysics, including industry-leading methods for automated high throughput screening.

To further strengthen our team, we have an immediate opening for a

Molecular Biologist

We seek a Ph.D. or Dr. rer. nat. level scientist to support ongoing projects in protein optimization, and to work on the evaluation and initiation of new projects. This position will include significant bench work as well as planning and supervising the work of technicians. Performing, analysing and making recommendations from literature and patent research for your projects or as part of "knowledge teams" will also be among your duties. We desire a candidate with work experience and expert expertise in current molecular biological methods. Finally, experience in microbiology, heterologous expression or antibody optimization would be advantageous. At DIREVO Biotech AG, we value and foster motivation, initiative and teamwork in a collaborative and dynamic environment. In addition to an attractive salary package and the chance to participate in the long term success of the company, at DIREVO you will find a stimulating and challenging work environment. Send your detailed application to the address below indicating keyword KWXX/ genomxpress an:

DIREVO Biotech AG

Nattermannallee 1 • 50829 Köln
Human Resources • hr@direvo.de • www.direvo.com

To further strengthen our team we have an immediate opening for a highly motivated

Scientist for Industrial Biotechnology- Biochemical Assay development

trained in biochemistry. In particular you should hold a Ph.D. in chemistry, biochemistry or biology. For this position hands on experience in biochemical assay development, deep understanding in metabolic pathways and profound skills in methods of modern biochemistry, expression of proteins and detailed characterisation of

enzymes with biochemical and biophysical methods (especially fluorescence spectrometry) is required.

In addition to this you should have profound knowledge in microbiology and molecular biology. Professional experience of 2 to 3 years will be required.

The successful applicant will be responsible for developing enzyme assays designed to support the launch of new protein products to the market.

At DIREVO Biotech AG, we value and foster motivation, initiative and teamwork in a collaborative and dynamic environment. In addition to an attractive salary package and the chance to participate in the long term success of the company, at DIREVO you will find a stimulating and challenging work environment.

Send your detailed application to the address below indicating keyword KW25/ genomxpress an:

DIREVO Biotech AG

Nattermannallee 1 • 50829 Köln
Human Resources • hr@direvo.de • www.direvo.com

To further strengthen our team, we seek a scientist trained in

Microbiology / Biochemistry / Biotechnology for strain engineering / metabolic engineering

We seek a scientist with expertise in methods of modern microbiology, biochemistry or biotechnology and several years work experience in the field of strain development/improvement and metabolic pathway engineering. You will have completed successful projects in bacteria, yeasts and/or fungi. At Direvo, you will contribute to ongoing projects and work on the evaluation and initiation of new projects. Fluency in English is required.

At DIREVO Biotech AG, we value and foster motivation, initiative and teamwork in a collaborative and dynamic environment. In addition to an attractive salary package and the chance to participate in the long term success of the company, at DIREVO you will find a stimulating and challenging work environment. KW25/ genomxpress to:

DIREVO Biotech AG

Nattermannallee 1 • 50829 Köln
Human Resources • hr@direvo.de • www.direvo.com

Zur weiteren Verstärkung unseres Teams suchen wir baldmöglichst mehrere

Technische Assistenten (m/w) für den Bereich Biochemie

Sie besitzen eine abgeschlossene Ausbildung als Technische(r) Assistent(in) der Fachrichtung Biologie oder Medizin (BTA bzw. MTA). Der Schwerpunkt Ihres Aufgabengebiets bei uns wird in der Biochemie, der Bestimmung von Enzymaktivitäten, der Charakterisierung von

Enzymen, der Assayentwicklung für modernste Hochdurchsatz-Screeningverfahren sowie der Betreuung der Zellkultur und Durchführung zellbasierter Assays liegen.

Für die ausgeschriebene Position zählen ausgeprägtes interdisziplinäres Denken, hohe Motivation und Eigeninitiative sowie Teamfähigkeit zu wichtigen Voraussetzungen. Neben einer attraktiven und leistungsgerechten Vergütung erwartet Sie bei uns eine interessante Tätigkeit in einem innovativen Arbeitsumfeld (im international zusammengesetzten Team sind Englischkenntnisse von Vorteil) sowie die Möglichkeit, am langfristigen Erfolg des Unternehmens teilzuhaben.

Ihre ausführlichen Bewerbungsunterlagen senden Sie bitte unter Angabe des Stichworts KW25/ genomxpress an:

DIREVO Biotech AG

Nattermannallee 1 • 50829 Köln
Human Resources • hr@direvo.de • www.direvo.com

Fachhochschule Wiesbaden University of Applied Sciences

Mit dem Ziel, ein Forschungszentrum für den Wein- und Gartenbau auszubauen, hat das Hessische Ministerium für Wissenschaft und Kunst (HMWK) die notwendigen Mittel für die Errichtung eines Doktorandenkollegs am Fachbereich Geisenheim der Fachhochschule Wiesbaden bewilligt. Das Kolleg wird in Zusammenarbeit mit der Forschungsanstalt Geisenheim unter dem Schwerpunkt am Standort Geisenheim eingerichtet. Für wissenschaftliche Qualifikationsvorhaben im Rahmen der Nachwuchsförderung werden zum nächstmöglichen Termin – befristet auf 3 Jahre – Reaktionen von Pflanzen und Mikroorganismen auf Umweltstress

4 Doktorandenstellen (BAT IIa/2)

im Doktorandenkolleg Geisenheim besetzt.

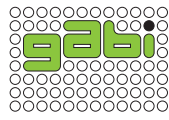
Folgende Schwerpunktthemen sollen bearbeitet werden: Stressbedingte Alterungsvorgänge in Weißwein/Analyse räumlicher Vegetations- und Qualitätsunterschiede bei Keltertrauben/Auswirkungen von Stress-Situationen auf die Interaktion von Weinhefen und Milchsäurebakterien/Einfluss von Klima, Kulturmaßnahmen und Verarbeitung auf gesundheitlich relevante Fruchthaltstoffe von Erdbeeren. Projektinhalte und Einstellungsbedingungen finden Sie unter: www.campus-geisenheim.de. Bewerben können sich Hochschulabsolventen/innen aller in Frage kommenden Fachgebiete. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt. In der oben genannten Vergütungsgruppe sind Frauen unterrepräsentiert. Der Frauenförderplan der Fachhochschule Wiesbaden sieht hier eine Erhöhung des Frauenanteils vor. Bewerbungen von Frauen sind daher besonders erwünscht. Ihre Bewerbung senden Sie bitte bis zum 28. Juni 2007 (maßgebend ist der Poststempel) an das

Doktorandenkolleg Geisenheim

Fachbereich Geisenheim, von-Lade-Straße 1, 65366 Geisenheim.

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an Dr. Manfred Stoll (06722/502-155).

gefördert durch:



Genomanalyse
im biologischen
System Pflanze



Nationales
Genomforschungsnetz



Genomforschung an
Mikroorganismen



Funktionelle Genomanalyse
im tierischen Organismus

Impressum

GenomXPress Nr. 2/07 · Juni 2007
Newsletter von GABI, NGFN, GenoMik und FUGATO
mit Informationen aus der deutschen Genomforschung.

Der GenomXPress erscheint im März, Juni,
September und Dezember. Redaktionsschluss
für die nächste Ausgabe ist der 17. 8. 2007.

Herausgeber

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

Der Inhalt von namentlich gezeichneten Artikeln
liegt in Verantwortung des jeweiligen Autors.
Der Inhalt des GenomXPress ist auch über die
Internetseiten der Programme GABI, NGFN, GenoMik und FUGATO
(www.gabi.de · www.ngfn.de · www.genomik.uni-bielefeld.de
www.fugato-forschung.de) abrufbar.

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

Redaktion

Dr. Jens Freitag · Matthias Arlt
GABI Geschäftsstelle
c/o Max-Planck-Institut für
Molekulare Pflanzenphysiologie
Am Mühlenberg 1 · 14476 Golm
Tel 0331-567-8301 · Fax 0331-56789-8301
freitag@mpimp-golm.mpg.de

Helga Frankenstein · Dr. Markus Albertini
Projektmanagement NGFN
Heinrich-Konen-Straße 1 · 53227 Bonn
Tel 0228-3821-331 · Fax 0228-3821-332
pm-ngfn@dlr.de

Dr. Werner Selbitschka (GenoMik Bielefeld)
Dr. Dietrich Trzeciok (BiotechGenoMik Göttingen)
Dr. Petra Ehrenreich (BiotechGenoMik Göttingen)
Prof. Dr. Michael Kuhn (PathoGenoMik Würzburg)
Universität Bielefeld
Postfach 100131 · 33501 Bielefeld
Tel 0521-1065604 · Fax 0521-1065626
werner.selbitschka@genetik.uni-bielefeld.de

Dr. Kirsten Sanders
(FUGATO-Sekretariat)
Adenauerallee 174 · 53113 Bonn
Tel 0228-91447-54 · Fax 0228-2234-97
ksanders@fugato-sekretariat.de

