

Neue Wege zur Züchtung trockenoleranter Getreide · Mit Phenomanalyse den Pilz-Pflanzeninteraktionen auf der Spur · Kartoffelzüchtung und TILLING · GeneDialog – Der Kommunikation der Gene auf der Spur · Krebsstammzellen in Atemnot · Lipide und Herzinfarkttrisiko · Neue antiangiogenetische Targets für gastrointestinale Tumoren · Sequenziert: Weißfäulepilz, Hornkieselschwamm und 1000 Genome · Der Protein-Pfadfinder: Ansgar Poetsch im Wissenschaftlerportrait

**Kartoffelzüchtung
und TILLING –**
ein Paar, das neue
Chancen eröffnet
Seite 10



Inhalt

2 Inhalt

3 Editorial

Forschung

- 4 **Trockenstress – eine Suche nach den Ursachen und nach neuen Wegen zur Züchtung trockenoleranter Getreide**
- 7 **Mit Phänomanalyse den Pilz-Pflanzen-Interaktionen auf der Spur**
- 9 **sequenziert: Pilzgenom als Chance für erneuerbare Energien**
Wissenschaftler entschlüsseln Genom des Weißfäulepilzes *Schizophyllum commune*
- 10 **Kartoffelzüchtung und TILLING – ein Paar, das neue Chancen eröffnet**
- 12 **Vom Schwamm zum Säuger**
Wissenschaftler entschlüsseln Schwamm-Genom
- 13 **GeneDialog – Der Kommunikation der Gene auf der Spur**
- 15 **Krebsstammzellen in Atemnot – die hypoxische Nische**
- 18 **Lipide und Herzinfarktrisiko – Eindrucksvolle Bestätigung eines klassischen Risikofaktors durch genomweite Assoziationsstudien**
- 20 **Serin-Threoninkinasen der PKD-Familie als neue antiangiogenetische Targets für gastrointestinale Tumoren**
- 22 **sequenziert: Die kleinen Unterschiede**
1.000 Genome-Projekt veröffentlicht Analyse der abgeschlossenen Pilotphase

Portraits

- 23 **Der Protein-Pfadfinder**
Ansgar Poetsch im Wissenschaftlerportrait

Treffen

- 26 **Beeren, Rentiere, Pflanzenforscher**
5. EPSO Konferenz in Lappland
- 27 **Genomweite Diagnostik:**
Chancen, Hoffnungen und Risiken für Patienten
- 29 **Medizinische Infektionsgenomik**
Auftakt-Treffen der neuen Förderinitiative
- 30 **Veranstaltungen auf einen Blick**

Aktuelles

- 31 **Ernährungsforschung muss besser werden**
BMBF legt Studie zum Innovationssektor Lebensmittel und Ernährung vor
- 31 **Etappenziele Gesundheitsforschung**
Expertenjury wählt Standorte für Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung
- 32 **Bundesregierung stärkt die bio-basierte Wirtschaft**
BMBF und BMELV starten Nationale Forschungsstrategie BioÖkonomie 2030
- 32 **Fünf Jahre Pflanzengenetik**
Isabel Bäurle erhält Kovalevskaja-Preis 2010
- 33 **Dyneine, Flagellen und silikatgeschützte Lichtsammler**
Nachwuchswissenschaftler mit BIOTECHNICA Studienpreis 2010 ausgezeichnet
- 34 **Gentechnik-Kennzeichnung lässt Verbrauchertäuschung zu**
Studie zur Gentechnik-Kennzeichnung von Lebensmitteln erschienen
- 34 **Genveränderte Pflanzen erfassen**
VDI veröffentlicht neue Richtlinie zum Monitoring
- 35 **Grüner Daumen mit kleinem Chip**
Ein Chip-gestütztes Verfahren weist Pflanzenkrankheiten vor Ort nach.
- 35 **„Getunte“ Schweine**
Arznei- und Gewürzpflanzen als Leistungsförderer in der Schweineproduktion
- 36 **Ehrendoktor für das Wohlbefinden der Tiere**
Schwedische Universität würdigt Professor Dr. Jörg Hartung
- 36 **Globaler Blick auf die Rindfleischproduktion**
agri benchmark Beef Report 2010 erschienen
- 37 **Gemüse, Obst und Zierpflanzen im Fokus**
Kompetenznetz Gartenbau nimmt Arbeit auf
- 37 **Nachhaltig zu Food, Feed, Fibre und Fuel**
Zentrum für Bioökonomieforschung gegründet
- 38 **Neue Antibiotika aus dem Erdreich**
Rolf Müller erhält den DECHEMA-Preis 2010
- 38 **Gemeinsamer Weg in die Zukunft**
Deutsche Agrarforschungsallianz DAFA gestartet
- 39 **Wissenschaft kompakt**
- 46 **Stellenmarkt**
- 47 **Impressum**

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

wir leben in einer modernen Industriegesellschaft, deren Triebfeder der technologische Fortschritt ist. Rasant werden Produktinnovationen und -verbesserungen entwickelt, bilden sich neue Branchen. Die Forschung ist es, die diese Prozesse vorantreibt und ermöglicht. Doch nicht alles, was technisch möglich wird, ist auch moralisch vertretbar, so dass bestimmten Weiterentwicklungen eine ethische Beurteilung folgen muss. Der Gesetzgeber gibt nach Abwägung von Nutzen und Risiken den rechtlichen Rahmen vor, in dem sich eine Anwendung bewegen darf. Hierzu stehen der Politik verschiedene beratende Instanzen zur Verfügung wie der Deutsche Ethikrat oder Expertengremien, die mit der Erarbeitung von Gutachten beauftragt werden können.

Aktuell ist es die PID, die Präimplantationsdiagnostik, die ethisch und juristisch auf politischer und gesellschaftlicher Ebene diskutiert wird. Derzeit gibt es in Deutschland kein Gesetz, das die PID erlaubt noch ausdrücklich verbietet. Der Bundesgerichtshof bestätigte im Juli ein Einzelurteil des Berliner Landgerichts, in dem ein Frauenarzt vom Vorwurf der strafbaren Verletzung des Embryonenschutzgesetzes freigesprochen wurde. Der Arzt hatte mittels *in vitro* Fertilisation gezeugte Embryonen dreier Paare, von denen je ein Partner erblich vorbelastet war, auf deren Wunsch genetisch untersucht und jene Embryonen, die chromosomale Anomalien aufwiesen, nicht weiter kultiviert. Die Entnahme der Zellen zur genetischen Analyse erfolgte im Blastozysten-Stadium, in dem die Zellen nicht mehr totipotent, sondern nur noch pluripotent sind; was bedeutet, dass sie zwar eine Vielzahl verschiedener Zelltypen, jedoch kein komplettes Individuum bilden können. Um Rechtssicherheit zu erwirken, hatte sich der Berliner Arzt selbst angezeigt. Nicht zuletzt sein Freispruch hat die PID-Diskussion in Deutschland angeheizt, zumal immer mehr Paare zwecks PID in Nachbarländer ausweichen, in denen diese erlaubt ist. Bei der Frage, ob eine Selektion der extrakorporal erzeugten Embryonen vor ihrer Übertragung in die Gebärmutter zumindest in Einzelfällen gesetzlich freigegeben werden soll, schwingt stets auch die Angst mit, dass zugleich dem „Designer-Baby“ Tür und Tor geöffnet wird. Um dies zu unterbinden, ist klar, dass eine gesetzliche Freigabe der PID sehr strenge Richtlinien erfordern würde, deren Messlatte nur das Vermeiden schlimmsten Leids von Kind und Eltern sein kann.

Genau ethische und rechtliche Rahmenbedingungen sind auch im Hinblick auf eine weitere Thematik vonnöten, nämlich der individuellen Vorhersage von Krankheitswahrscheinlichkeiten anhand genomischer Analysen. So wurde im November beispielsweise die Stellungnahme einer Expertengruppe dreier Akademien zur prädiktiven genetischen Diagnostik veröffentlicht. In der aktuellen Ausgabe des GENOMXPRESS finden Sie einen Bericht über den NGFN-Workshop „Chancen und Risiken der Genomdiagnostik“, der am 1. Oktober 2010 in Heidelberg stattfand (Seite 27-28). Im Rahmen dieser Veranstaltung wurden auch Chancen und Nutzen internationaler Großprojekte diskutiert, in denen die Genome tausender Menschen sequenziert werden. Die Ergebnisse der abgeschlossenen Pilotphase einer solchen internationalen Zusammenarbeit, des 1.000 Genome-Projekts, wurden kürzlich im Magazin Nature veröffentlicht, nachzulesen auf Seite 22.

Der Beitrag über das Pflanzenbiotechnologie-Forschungsprojekt GABI-GRAIN auf den Seiten 4-6 thematisiert die genetischen Hintergründe, aus denen verschiedene Sorten des Getreides Gerste unterschiedlich empfindlich auf Trockenstress reagieren. Insbesondere die ertragreichen Elitesorten sind aufgrund ihres im Vergleich zum Wildtyp reduzierten Genpools anfällig gegenüber Schädigung durch Wassermangel. Im GABI-GRAIN-Projekt werden die molekularphysiologischen Ursachen mit dem Ziel untersucht, durch neue Züchtungen die Trockenresistenz der Elitesorten zu verbessern, um Erträge und Qualität der Ernte zu steigern.



Im Forschungsbeitrag des Verbundprojekts GeneDialog aus dem Netzwerk FUGATO-Plus (Seite 13-15) werden neue Ergebnisse im Hinblick auf die Vererbung verschiedener Merkmale von Rinderrassen vorgestellt. Der Artikel beschäftigt sich mit Epistasie, einem Fachbegriff für die Überlagerung eines schwächeren Merkmals durch ein stärkeres, das epistatische Merkmal. Dies führt dazu, dass bei einer Kreuzung zweier verschiedener Rinderrassen bestimmte Eigenschaften wie die produzierte Milchmenge oder der muskuläre Fettanteil nicht dem theoretischen Mittel entsprechen, das sich durch eine additive Vererbung ergeben würde. Ein besseres Verständnis des Wechselspiels der Gene bzw. Genprodukte ist für eine züchterische Verbesserung der Tiergesundheit und Produktqualität von maßgeblicher Bedeutung.

Aus dem Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) finden Sie in dieser Ausgabe zwei Beiträge zum Thema Sauerstoffmangel und Krebs, die verschiedene Aspekte dieser Thematik beleuchten. Der Beitrag aus dem NGFN-Plus Verbund BTN (Brain Tumor Network) handelt von Glioblastomen (Seite 15-17). Die Autoren zeigen, dass bei diesem bösartigen und schwer behandelbaren Hirntumor Krebsstammzellen eine große Rolle spielen. Diese sind nicht gleichmäßig im Tumor verteilt, sondern benötigen ein besonderes Mikromilieu wie die sogenannte hypoxische Nische, was sich zur gezielten medikamentösen Bekämpfung ausnutzen lassen könnte.

Am Beispiel von Bauchspeicheldrüsenkrebs, einer ebenfalls sehr aggressiven Krebsart, berichten NGFN-Plus Wissenschaftler aus dem Verbund Pankreaskrebs über das Enzym Proteinkinase D2, das im Zuge des Tumorwachstums aufgrund von Sauerstoffmangel in Tumor- und Endothelzellen hochreguliert wird (Seite 20-21). Das Protein kommt als neuer therapeutischer Angriffspunkt in Betracht, da gezeigt werden konnte, dass eine Ausschaltung dieses Enzyms im Eihaut- sowie im Nacktmausmodell das Tumorwachstum deutlich zu reduzieren vermochte.

Wir hoffen, dass unter den vielfältigen Themen dieser GENOMXPRESS-Ausgabe auch für Sie etwas dabei ist und wünschen Ihnen im Namen des gesamten Redaktionsteams viel Freude beim Lesen.

Silke Argo und Anke Bentmann

Trockenstress – eine Suche nach den Ursachen und nach neuen Wegen zur Züchtung trockenintoleranter Getreide

Durch den Klimawandel gewinnt die Züchtung trockenintoleranter Kulturpflanzen auch in Deutschland und Europa ständig an Bedeutung. Die entsprechende Forschung an Getreiden hat sich bislang vornehmlich auf die Untersuchung von Trockenschäden in der vegetativen Wachstumsphase beschränkt, während die molekularen Folgen von Trockenstress zur Zeit des Blühens, des Samensetzens und der Kornfüllung unbekannt blieben. Deshalb hat sich das Konsortium "GABI-GRAIN" die Aufgabe gestellt, (a) auf molekularphysiologischer Ebene Netzwerke aufzudecken, die der Reaktion auf Trockenstress in den späten Wachstums- und Reifestadien der Gerste zugrundeliegen und (b) wie diese Erkenntnisse für die Züchtung neuer Sorten genutzt werden können, die trotz 'terminalem' Trockenstress hohe Erträge bei unverminderter Kornqualität erbringen.

Nese Sreenivasulu, Marion Röder, Ulrich Wobus

Der Klimawandel ist nicht mehr nur Prognose, sondern bereits Realität. In vielen Teilen der Welt nehmen Dürreperioden zu, und die Wüsten wachsen. Das hat einen enormen Einfluss auf die globale Agrarproduktion. Das gleichzeitige Auftreten von Trockenheit und Hitze während wichtiger Stadien der Pflanzenentwicklung wie Anthesis (Blütenöffnung), Samensetzung und Kornfüllung verursacht erhebliche Ertragsverluste und mindert die Kornqualität (Sreenivasulu *et al.*, 2007). Zudem wird weltweit die Nahrungssicherheit gefährdet. Die Ernteverluste durch Trockenperioden betreffen inzwischen nicht nur Asien, Afrika und den amerikanischen Kontinent, sondern zunehmend auch Europa. Hier, Teile Deutschlands eingeschlossen, wird besonders der terminale Trockenstress, also die Trockenheit während der Samenentwicklung, zum Problem. Daraus erwächst auch für die Wissenschaft die Verpflichtung, gemeinsam mit den Züchtern neue Genotypen zu entwickeln, die gegenüber extremeren Umweltbedingungen wie dem terminalen Trockenstress toleranter sind und möglichst höhere Erträge bei unverminderter Qualität des Korns erbringen.

Trockenstress während der Samenbildung – ein weitgehend vernachlässigtes Forschungsfeld

Aufgrund der Bedeutung des Problems Trocken- und Hitzestress sind eine Fülle wissenschaftlicher Untersuchungen zu dieser Thematik durchgeführt worden. Allerdings wurden in aller Regel nur vegetative Stadien der Pflanzen untersucht (neuere Übersichten geben z.B. Mittler und Blumwald, 2010 und Sreenivasulu *et al.* 2007), wohingegen der Samenstoffwechsel einschließlich seiner molekulargenetischen Grundlagen in diesem Zusammenhang kaum Berücksichtigung fand.

Trockenstress während Anthese und beginnender Samenentwicklung ist ein sehr kritischer Faktor bezüglich Kornzahl, Korngewicht und letztlich Ertrag. Der negative Einfluss dürfte zumindest teilweise in einer Verringerung von Photosynthese und Remobilisierung, also der Wiederverwendung gespeicherter Photoassimilate zur Kornfüllung, zu suchen sein. Die Fruchtknoten der Getreide enthalten zur Zeit der Befruchtung viel Glukose und Stärke für den nachfolgenden Samenaufbau. Wenn deren Speicherung unter Trockenstress behindert wird, verlieren Saccharose-spaltende Enzyme wie zellwandgebundene und lösliche Invertasen an Aktivität, stellen also weniger Hexosen zur Verfügung, und die akkumulierte Stärke wird durch Aktivierung von Amylasen abgebaut (Ruan *et al.*, 2010), was zu nachfolgendem Samenabort führen kann. Eine alternative Assimilatquelle sind Zucker, Stärke und Fruktane, die noch vor der Blüte im Stängel gespeichert wurden. Diese Reserven werden in der späteren Samenentwicklung zur Kornfüllung genutzt, insbesondere wenn aufgrund von Trockenheit in dieser Entwicklungsphase durch einsetzende

Seneszenz die Photosynthese stark reduziert ist (Yang und Zhang, 2006, für Reis und Weizen und eigene Daten für Gerste). Allerdings wirkt dieser Mechanismus nur während der Samenfüllung, nicht jedoch während der Anlage der Samen. Aus dem Dargelegten ergibt sich die Frage: soll nach unter Trockenstress grün bleibenden Gersten (*stay-green*) gesucht werden, die sich durch unverminderte Photosynthese in der Zeit der Bildung der Samenanlagen auszeichnen und dadurch Samenabort vermeiden, oder sind Genotypen vorteilhafter, die ein hohes Remobilisierungspotential während der späteren Samenfüllung aufweisen. Am vorteilhaftesten wäre es, beide Eigenschaften zu kombinieren. Ist das möglich?

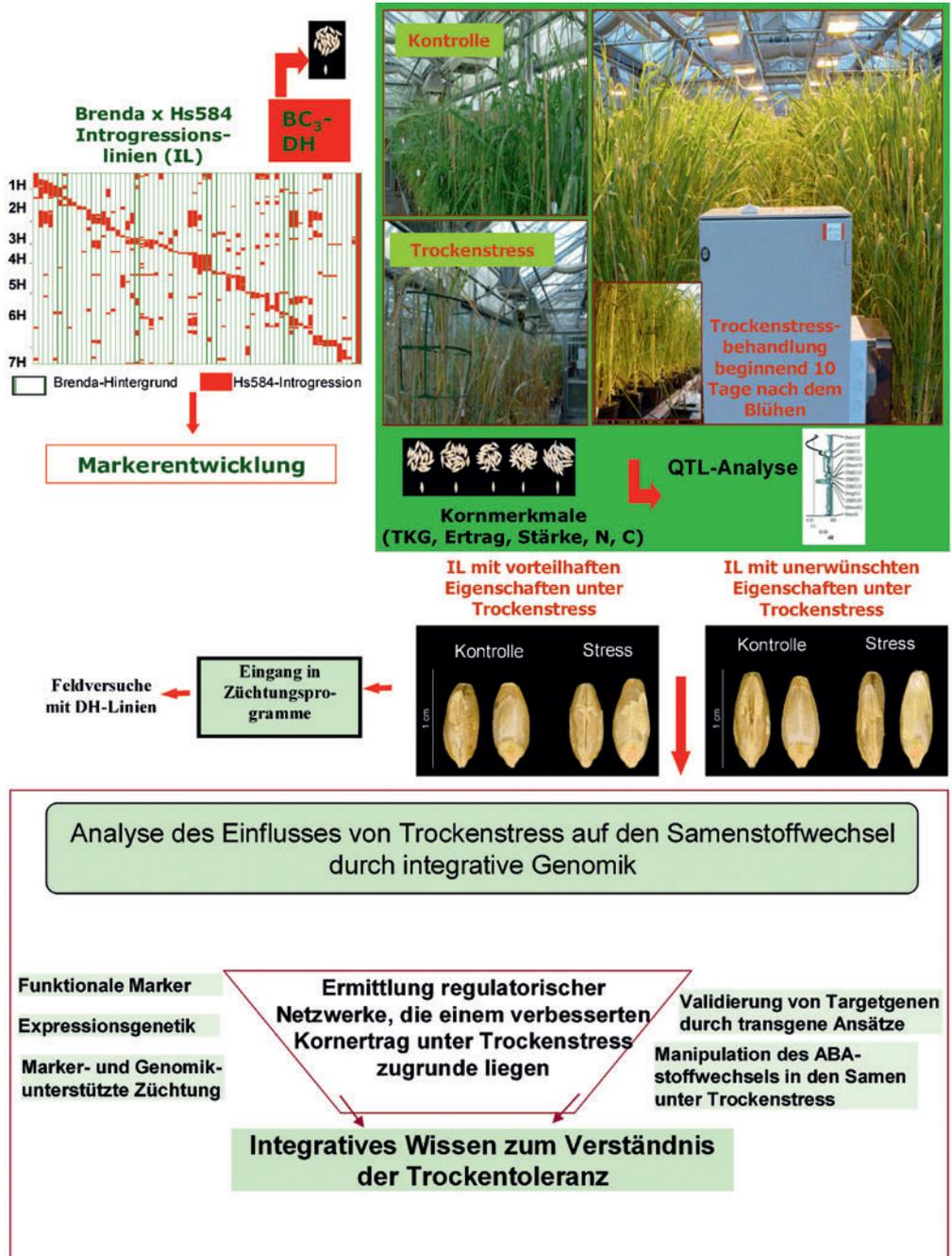
Wie sind optimale Erträge unter Trockenstress während der Samenfüllung zu erreichen?

Theoretisch gibt es verschiedene Möglichkeiten, das genannte Problem zu bearbeiten: 1. können die genetischen Potentiale von an widrige Umwelten angepassten Wild-Getreidearten genutzt werden, zwecks Einkreuzung in Elitesorten; 2. kann unterschiedlichstes Material (s.u.) auf sein Ertragspotential unter terminalem Trockenstress geprüft und geeignete Linien zur Untersuchung der molekulargenetischen Grundlagen der terminalen Trockenintoleranz herangezogen werden; 3. können die so gewonnenen Erkenntnisse genutzt werden, um in Züchtungsprogrammen spezielle Kreuzungen durchzuführen und vorteilhafte Nachkommen zu selektieren bzw. 4. transgene Linien mit den gewünschten Eigenschaften zu erzeugen, als *proof of concept* für die ergründeten Zusammenhänge und als Lösungsweg für die weitere Sortenentwicklung. Die genannten Möglichkeiten sind in den vergangenen 3 Jahren im Rahmen des BMBF-geförderten GABI-FUTURE-Programms in dem Projekt „Entwicklung von Gerstenlinien mit gesteigertem Ertrag und verbesserter Kornqualität unter Trockenstress während der Kornfüllung (GABI-GRAIN)“ experimentell untersucht worden. (www.gabi.de/projekte-alle-projekte-neue-seite-181.php).

Arbeiten im Forschungsnetzwerk GABI-GRAIN

Die Suche nach trockenintoleranten Genotypen und vorteilhaften Genen

Gegenwärtige Elitesorten zeichnen sich durch einen eingegengten Genpool als Folge des intensiven Züchtungsprozesses aus; das reduziert ihr Vermögen, Stress zu tolerieren. Dagegen bieten Nachkommen aus Kreuzungen zwischen Kulturformen und Formen der Wildgerste *Hordeum vulgare ssp. spontaneum* die Chance,



Gesamtkonzept zum Studium von terminaler Trockentoleranz in einer Introgressionslinien-Population: Eine Population mit 70 Introgressionslinien, welche unterschiedliche genomische Fragmente (in rot dargestellt) der Wildgerste *H.v. ssp. HS584* im genetischen Hintergrund der Gerstensorte Brenda enthalten, wurden im Gewächshaus unter kontrollierten Bedingungen auf ihre Trockentoleranz während der Entwicklungsphase der Samenkörner getestet. Die erhaltenen phänotypischen Ergebnisse für Pflanzen unter Trockenstress und Kontrollpflanzen wurden zur Berechnung von QTL benutzt. Grundlage bildete die genetische Karte von Gerste, für die unter Trockenstress regulierte Gene in die Analysen mit einbezogen wurden. Die integrierte Auswertung führte zur Identifikation von Gerstenlinien mit verbesserter Leistung und zu einem tieferen Verständnis der molekularen Mechanismen von Trockentoleranz.

des Kornes unter Trockenstress in positivem oder negativem Sinne mit verantwortlich sind. Diese QTL treten besonders gehäuft in Bereichen der Chromosomen 1H (DTY_{1,1H}) und 2H (DTY_{2,1H}) (sog. *hot spot* QTL) der Introgressionslinien auf. IL mit einer Hs584 Introgression in der *hot spot* QTL-Region, ausgezeichnet durch minimale Ertragseinbußen unter terminalem Trockenstress, und entsprechende IL, charakterisiert durch einen großen Ertragsabfall, wurden einer umfassenden molekularen Analyse unterzogen. Hinzu kam, nach Anzucht der Pflanzen in der Phytokammer, die eingehende physiologische (Assimilationsrate, Transpiration, relativer Blattwassergehalt etc.) und biochemische Analyse (Kohlenstoff, Stickstoff, Aminosäuren, verschiedene Zucker, ABA etc.) von Fahnenblatt- und Samenmaterial in drei Wiederholungen von 8 dieser Linien nebst 4 Elitesorten. Die 12 Genotypen wurden kategorisiert in Linien, die unter Trockenstress langsam absterben (Seneszenz-Linien), solche, die lange grün bleiben (*stay-green*) und solche, die zwar Seneszenzerscheinungen zeigen, aber die aus den absterbenden Geweben remobilisierten Stoffwechselprodukte zur verstärkten Kornfüllung nutzen (Remobilisierungslinien).

Allele von Genen zu finden, die in die Ausprägung der Merkmale Ertrag und Kornqualität unter Trockenstress einbezogen sind. Für die Projektarbeit wurde ein Satz von ca. 150 Linien, u.z. Wildgersten, Genbankakzessionen, Elitesorten, Elternlinien von Kartierungspopulationen und eine Population (BC3) von Introgressionslinien (IL; *H.v. Sorte Brenda x H.v.spontaneum* Akzession 584, siehe Abbildung), auf Trockentoleranz im Gewächshaus und unter Freilandbedingungen in zwei aufeinanderfolgenden Jahren getestet. Viele der Feldversuche wurden vom Wirtschaftspartner Nordsaat GmbH durchgeführt. Eine zweite, unabhängige IL-Population wird mit einem Fokus auf die Proteinzusammensetzung im Korn an der Universität in Halle untersucht. Innerhalb der Elitelinien und Genbankakzessionen wurden ferner die DNA-Sequenzvariationen in 17 Genen des Zucker- und Stärkestoffwechsels bestimmt und in Saccharose-Synthase (Susy, Typen I und II)- und Stärkesynthase-Genen bestimmte Sequenzmuster (Haplotypen) gefunden, die positiv oder negativ mit dem Stärkegehalt der Körner korrelieren. Gleichzeitig wurden mittels DNA-Marker 28 Genombereiche (QTL) ermittelt, in denen Gene liegen, die für die Merkmale 1000-Korn-Gewicht (TKG; ein wichtiges Ertragsmerkmal) und Stärkegehalt

on, relativer Blattwassergehalt etc.) und biochemische Analyse (Kohlenstoff, Stickstoff, Aminosäuren, verschiedene Zucker, ABA etc.) von Fahnenblatt- und Samenmaterial in drei Wiederholungen von 8 dieser Linien nebst 4 Elitesorten. Die 12 Genotypen wurden kategorisiert in Linien, die unter Trockenstress langsam absterben (Seneszenz-Linien), solche, die lange grün bleiben (*stay-green*) und solche, die zwar Seneszenzerscheinungen zeigen, aber die aus den absterbenden Geweben remobilisierten Stoffwechselprodukte zur verstärkten Kornfüllung nutzen (Remobilisierungslinien).

Die zentrale Rolle des Hormons ABA in der Trockenstressreaktion

Unter spätem Trockenstress (beginnend 12 Tage nach dem Blühen = 12 DAF) wiesen die Remobilisierungslinien erhöhte ABA-Mengen in Fahnenblättern und Samen auf, ebenso erhöhte Susy und AGPase (ein Schlüsselenzym der Stärkesynthese)-Aktivitäten gekoppelt mit erhöhter Stärkeakkumulation. Die Photosynthese in den Fahnenblättern war reduziert bei verstärkter Seneszenz der gesamten Pflanze, was zu beschleunigter Samenfüllung führte.

Besonders interessant ist, dass in den Fahnenblättern Saccharose nicht in den Stickstoff-Stoffwechsel zwecks Aminosäuresynthese geleitet, sondern zur Fruktan-Biosynthese genutzt wird. Damit bleibt sie praktisch als löslicher Zucker verfügbar und kann zusätzlich zu den im Stängel in Form von Fruktanen angelegten Reserven zur Samenfüllung genutzt werden. Das wurde durch C^{13} -Markierungsexperimente nachgewiesen. Begründet auf Korrelationsnetzwerken konnten wir (a) die drastische Reduktion von Stickstoff und ein erhöhtes ABA/Zytokinin-Niveau in den Fahnenblättern als wichtiges Merkmal einer effizienten Remobilisierung und (b) ein genregulatorisches Netzwerk, das den Genotyp mit dem Phänotyp verbindet, identifizieren. Von besonderem Interesse war der erhöhte ABA-Gehalt der Remobilisierungslinien unter terminalem Trockenstress in Fahnenblatt und Samen im Vergleich zu den *stay-green*-Typen.

Um zu testen, ob die Remobilisierungslinien auch bei Trockenstress während der Befruchtungs- und frühen Samenbildungsphase überlegen sind, wurden 6 IL (3 *stay-green* und 3 Remobilisierungslinien) einem entsprechenden Trockenstress ausgesetzt und Transkript-, Metabolit- und Enzymaktivitätsprofile 2, 8, 12 und 16 DAF analysiert. Auch unter diesen Bedingungen akkumulieren die Remobilisierungslinien mehr Stärke in der frühen Samenentwicklung, speichern diese aber vornehmlich im Perikarp und weiteren "Versorgungsgeweben" des Korns. Das aber führt zur Unterversorgung des Endosperms mit Hexosen und ATP und verfrühter Reifung. In den *stay-green*-Linien dagegen bleibt die Stärkeakkumulation normal, das Endosperm wird gefüllt. Wiederum wurden beispielhaft eine *stay-green* und eine Remobilisierungslinie eingehend insbesondere im Blick auf die Hormone ABA und Zytokinin analysiert. In einem ersten Schritt konnten, basierend auf den 50.000-Unigenen der HarvEST-Datenbank, alle Genfamilienmitglieder involviert in ABA- und Zytokinin-Biosynthese, -Abbau und Signaltransduktion sowie ABA-Dekonjugation ermittelt werden. In einem zweiten Schritt erfolgte die Expressionsanalyse dieser Gene mittels einer etablierten qRT-PCR-Plattform im Fahnenblatt und zu fünf Zeitpunkten der Samenentwicklung in handpräparierten mütterlichen und filialen Samengeweben nach Trockenstress im Vergleich zur Kontrolle.

Transgene Gersten als *proof of concept* und Option für die Zukunft

Aufbauend auf den erhaltenen Ergebnissen wurden 16 verschiedene Genkonstrukte mit trockenstressinduzierbaren Promotoren hergestellt und in Gerste transformiert, um die ABA-Niveaus in Fahnenblatt und Korn gezielt zu modifizieren und Hinweise auf die Richtigkeit der erarbeiteten molekularen Zusammenhänge zu erhalten. Letztlich geht es darum herauszufinden, ob durch intelligente transgene Ansätze die Eigenschaften, die einerseits *stay-green*-Genotypen (vorteilhaft bezüglich der frühen Samenentwicklung) und andererseits Remobilisierungs-Genotypen (vorteilhaft bezüglich der Samenfüllung) unter Trockenstress zeigen, kombiniert werden können, u.z. durch eine entwicklungspezifische Ausbalanzierung der ABA:Zytokinin-Homeostase. Die laufenden Versuche sind sehr vielversprechend. In einem zweiten Ansatz wird versucht durch samenspezifische Expression von ABA-Antikörpern den Gehalt aktiven ABAs im Korn zu modulieren.

Auf dem Weg zu neuen Sorten

Die in umfangreichen Screening-Versuchen selektierten, besonders vorteilhaften Linien sowie die in den molekularphysiologischen Analysen gewonnenen Erkenntnisse wurden an die beiden Wirtschaftspartner im Projekt, Nordsaat GmbH und KWS Lochow GmbH übermittelt. KWS Lochow hat F1-Kreuzungen durchgeführt, weit über 4000 doppelthaploide Linien erzeugt und das entsprechende Material in Feldversuchen in Deutschland und Polen unter verschiedenen Klimaten 2009 und 2010 bezüglich Pflanzen-

höhe, TKG etc. getestet. Eine eingehende statistische Analyse der Daten ist in Arbeit. Ausgewählte Linien zusammen mit aus den molekularphysiologischen Daten abgeleiteten Selektionskriterien bilden eine gute Basis für die weitere Züchtung.

Kontakt

Nese Sreenivasulu and Ulrich Wobus,
Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und
Kulturpflanzenforschung (IPK Gatersleben)
Email: srinivas@ipk-gatersleben.de

Referenzen

Mittler R, Blumwald E; *Genetic engineering for modern agriculture: challenges and perspectives. Annu Rev Plant Biol.* 2010 Jun 2; 61:443-62. doi: 10.1146/annurev-arplant-042809-112116 • Ruan YL, Jin Y, Yang YJ, Li GJ, Boyer JS; *Sugar Input, Metabolism, and Signaling Mediated by Invertase: Roles in Development, Yield Potential, and Response to Drought and Heat. Mol Plant.* 2010 doi: 10.1093/mp/ssq044 • Sreenivasulu N, Sopory SK, Kavi Kishor PB; *Deciphering the regulatory mechanisms of abiotic stress tolerance in plants by genomic approaches. Gene.* 2007 Feb 15;388(1-2):1-13. doi:10.1016/j.gene.2006.10.009 • Yang JC, Zhang JH; *Grain filling of cereals under soil drying. New Phytologist.* 2006 169, 223-236. doi: 10.1111/j.1469-8137.2005.01597.x

Partner in GABI-GRAIN

Koordinator

Dr. Nese Sreenivasulu

Leibniz-Institut für Pflanzengenetik
und Kulturpflanzenforschung

Co-Koordinator

Prof. Dr. Ulrich Wobus

Leibniz-Institut für Pflanzengenetik
und Kulturpflanzenforschung

Wissenschaftliche Partner

**Leibniz-Institut für Pflanzengenetik
und Kulturpflanzenforschung**

Dr. Hardy Rolletschek, Dr. Jochen Kumleh,
Dr. Marion Röder, Dr. Andreas Börner,
Dr. Winfriede Weschke, Dr. Udo Conrad,
Dr. Marc Strickert

Wissenschaftliche Partner

**Max-Planck-Institut für
Molekulare Pflanzenphysiologie**

Prof. Dr. Mark Stitt, Dr. Ronan Sulpice,
Dr. Björn Usadel

Wissenschaftliche Partner

Martin-Luther-Universität
Prof. Dr. Klaus Pillen

Industriepartner

Dr. Viktor Korzun

KWS LOCHOW GMBH, Bergen-Wohlde, Germany

Dr. Lissy Kuntze

Nordsaat Saatzucht GmbH,
Böhnshausen, Germany

Mit Phänomanalyse den Pilz-Pflanzen-Interaktionen auf der Spur

Pilzliche Krankheitserreger stellen eine der größten Gefahren für die Landwirtschaft dar. In jüngster Zeit hat sich gezeigt, dass nicht nur Pflanzen auf die ungebetenen Gäste reagieren und versuchen sie abzuwehren sondern dass Pilze auch vielfältige Waffen und Werkzeuge entwickelt haben, um gerade das zu verhindern. Ein besseres Verständnis dieser Interaktionen ist das Ziel des GABI-phenome Projektes, welches neue Werkzeuge der Hochdurchsatz-Phänotypisierung einsetzt um Veränderungen in der Gerste und in drei Pilzpathogenen aufzuspüren und deren funktionelle Relevanz zu prüfen.

Patrick Schweizer, Ralph Hückelhoven, Wolfgang Knogge und Udo Seiffert

Während der Ko-Evolution über Millionen von Jahren haben Pathogene und Pflanzen gelernt, Wirte zu befallen respektive diese Attacken zumindest zum Teil abzuwehren. Dies führte zu einer Serie von ko-evolutionären Ereignissen, die im sogenannten „Zig-Zag“ Modell (Jones and Dangl, 2006) zusammengefasst sind: Als erstes steht die Erkennung hochkonservierter Pathogenmoleküle (sogennanter „pathogen associated molecular patterns“, PAMPs) durch konservierte Rezeptorkinasen und eine induzierte Breitbandabwehr. Dies führte auf der Seite der Pathogene zur Entwicklung von Effektoren, welche diese ursprüngliche Form der Immunität wieder zunichte machten, gefolgt von der Entwicklung pflanzlicher Resistenzproteine, welche Effektoren oder Effektorangriffe erkennen und eine neue Art von rassenspezifischer Resistenz auslösen. Als Reaktion darauf erfolgt eine ständige Eliminierung oder Veränderung der Effektoren, welche sich in Anwesenheit eines Resistenzproteins vom Segen zum Fluch entwickeln, was wiederum einen Selektionsdruck für die Neuentwicklung immer weiterer Spielarten von Resistenzproteinen gegen neue Effektoren bewirkt.

Bahnbrechend für die Aufklärung der molekularen Interaktionen waren während der letzten 15 Jahre Untersuchungen an phytopathogenen Bakterien wie *Pseudomonas syringae* oder *Xanthomonas* Arten, die zeigten dass bakterielle Effektoren in Wirtszellen mittels des Typ III Sekretionsapparates injiziert werden, um dort ihre schädliche Wirkung zu entfalten. Werden sie dort aber direkt oder indirekt durch Resistenzproteine erkannt, löst das eine starke Abwehrreaktion bis hin zum lokalen Zelltod aus. Erst in jüngster Zeit wurde klar, dass auch Schadpilze ein Repertoire an Effektoren besitzen und diese durch noch größtenteils unbekannte Mechanismen in Wirtszellen einschleusen können. Ein herausragendes Merkmal der Effektoren ist ihre Einmaligkeit, d.h. das Fehlen von sequenzverwandten Genen oder Proteinen in verwandten Pathogenarten. Dies deutet darauf hin, dass einzelne Pflanzen-Pathogen-Interaktionen sich vielleicht nicht so sehr in den übergeordneten Mechanismen unterscheiden wohl aber in den jeweiligen „Implementation“ und den Molekülen, die dabei eine Rolle spielen (Zellerhoff et al. 2010). Angetrieben wird dieses Phänomen durch

den ständigen Selektionsdruck sich dem „moving target“ des anderen Interaktionspartners anzupassen. Dies bedeutet wiederum, dass Phytopathologen jede wichtige Pflanzenkrankheit als einmaliges ko-evolutionäres Ereignis zu betrachten haben und nur bedingt Resultate aus Modellsystemen übernehmen können. Aus diesem Grund hat sich das Team in GABI-phenome zum Ziel gesetzt, drei bedeutsame Krankheiten der Gerste vergleichend und hinsichtlich wichtiger Gene zu untersuchen: Mehltau verursacht durch *Blumeria graminis* f.sp. *hordei*, Blattflecken verursacht durch *Rhynchosporium commune* und Braunfleckigkeit verursacht durch *Bipolaris sorokiniana*.

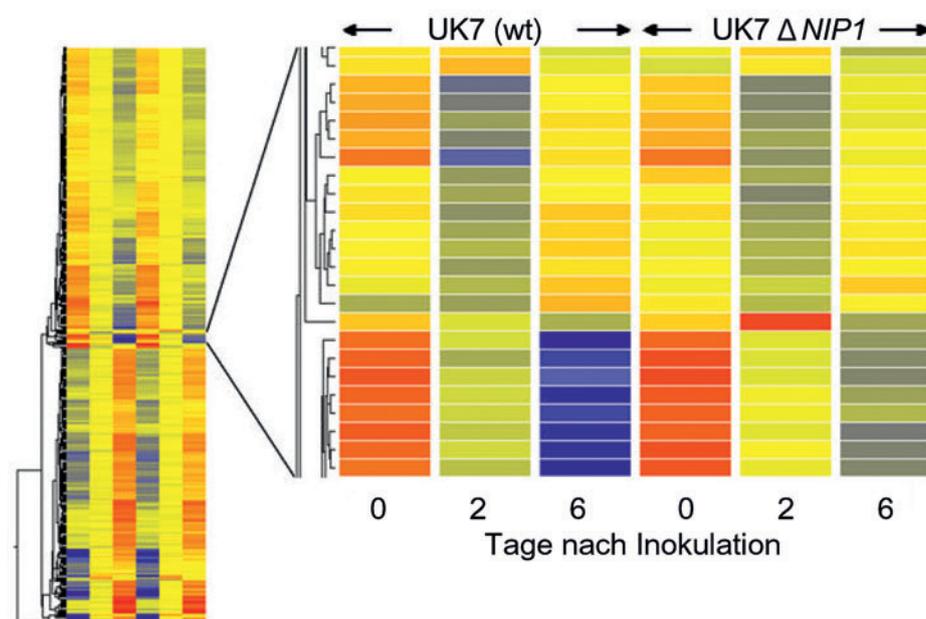


Abb. 1: Genexpression nach Inokulation von Gerstenpflanzen mit Sporen eines Wildtypstammes von *Rhynchosporium commune* und einer Deletionsmutante. Rot, stark exprimierte Gene; blau, schwach exprimierte Gene. wt, Wildtyp.

Das Interaktionstranskriptom

Eine gleichzeitige Betrachtung der Transkriptom von Pflanze und Pathogen ist bisher selten erfolgt (Bischof et al. 2011). Eine der spannenden Fragen,

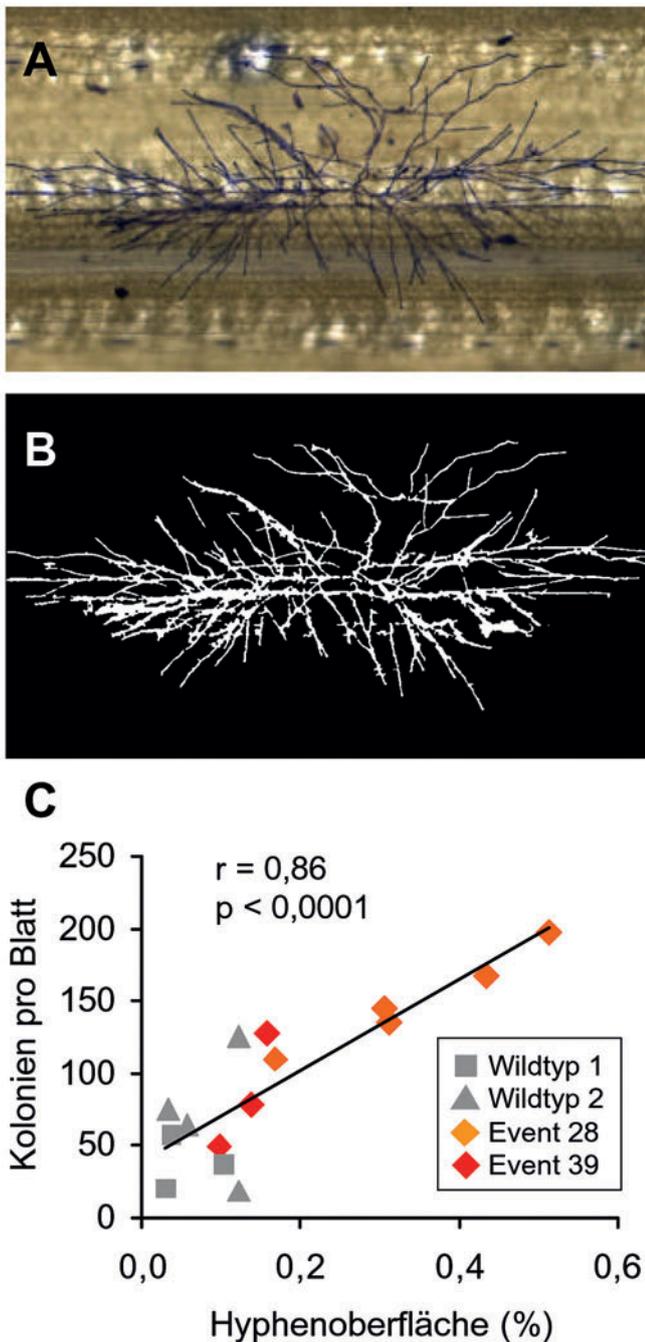


Abb 2: Automatische Erfassung und Ausmessung von Kolonien des Gerstenmehltaupilzes *Blumeria graminis f.sp. hordei*. Die HyphArea Software wurde verwendet um Pilzkolonien 3 Tage nach Inokulation von Wildtyp- oder transgenen Pflanzen auszumessen, die ein RNAi Konstrukt gegen ein Zellwandbiosynthese-Enzym tragen. Die HyphArea Daten wurden mit manueller Auszählung der Kolonien auf Blättern derselben Individuen verglichen. Wildtyp 1 und 2 stellen unterschiedliche Akzessionen der transformierten Sorte „Golden Promise“ dar.

denen wir im Projekt nachgehen, ist die nach den Veränderung im Transkriptom des jeweiligen Interaktionspartners, wenn der andere einen Sprung in Richtung Resistenz oder Anfälligkeit macht, etwa bedingt durch eine künstliche Mutation oder durch „gene silencing“ (RNAi). Mit anderen Worten, gibt es nicht nur eine evolutionäre, sondern auch eine spontane Anpassung des Virulenz- oder Abwehrverhaltens an einen veränderten Interaktionspartner? Daher wurden drei Interaktionsarrays der Gerste mit dem jeweiligen Pathogen entwickelt, welche jeweils rund 60'000 Gene repräsentieren, und Genexpressionsstudien durchgeführt, wobei Zeitverläufe betrachtet werden. Um diesen Ansatz zu ermögli-

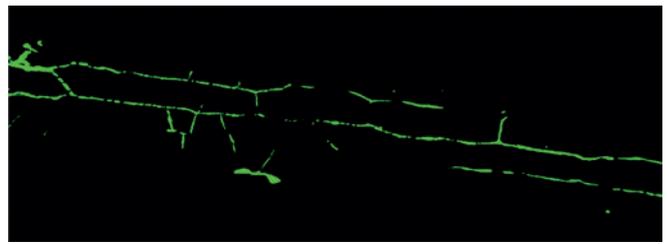


Abb. 3: Wachstumsmuster einer GFP-markierten UK7ΔNIP1 Mutante von *R. commune* unter der Kutikula von Gerstenepidermiszellen. Es fällt auf, dass der Pilz bevorzugt entlang der antiklinalen Zellwände der rechteckigen Epidermiszellen wächst.

chen, mussten aber erst die Transkriptome von *R. commune* und *B. sorokiniana* mit „next generation“ Technologie sequenziert werden, was auch erste Einblicke in deren noch größtenteils unerforschte Gensätze ermöglicht. Hinsichtlich des Interaktionstranskriptoms fragen wir uns zum Beispiel wie sowohl *R. commune* als auch die Gerste auf die Deletion des wichtigen pilzlichen Pathogenitätsfaktors NIP1 reagieren (Abb.1). Erste Daten deuten darauf hin, dass die ΔNIP1 Mutante von *R. commune* die Expression einiger Wirtsgene, nebst einer Vielzahl sehr gleichmässig regulierter Gene, schwächer reprimiert. Solche Gene dienen als Kandidatengene für weitere Untersuchungen.

Neue Werkzeuge der Phänomanalyse

Genomweite Studien bergen das Risiko der Überschwemmung eines Labors mit potentiell wichtigen Kandidatengen. Die direkte Untersuchung der jeweiligen Genfunktion stellt in der Regel den Flaschenhals jedes „functional genomics“ Projektes dar. Aus diesem Grund entwickelten und nutzen wir ein „phenomics“ Werkzeug, um Listen von Genkandidaten der Gerste in hinreichend hohem Durchsatz mittels transienter Expression oder RNAi zu testen. Dieses roboterunterstützte Hochdurchsatzsysteme genannt TIGS („transient-induced gene silencing“) beruht auf Gentransfer in einzelne Epidermiszellen mittels Bombardement (GenomXPress 2/06). Es ist geeignet veränderte Resistenzreaktionen mehltaubefallener Epidermiszellen aufzuzeigen und wurde im Projekt genutzt, um rund 600 Kandidatengene zu testen, die zu wichtigen Multigenfamilien gehören oder zelluläre Prozesse der Pflanze-Pathogen-Interaktionen kontrollieren. Obwohl der Screen noch nicht abgeschlossen ist, wurden bereits 18 neue Gene mit signifikanten RNAi Effekten identifiziert. Die erwähnten Gerstengene wirken früh während der Interaktion und beeinflussen die Pilzentwicklung beim oder kurz nach dem Eindringen in den Wirt. Um auch später wirkende Gene zu erfassen, wurde die Software HyphArea auf der Basis eines Prototyps entwickelt. In der Tat lassen sich damit jetzt präzise Phenome-Daten zu Hyphenentwicklung roboterunterstützt erzeugen, wie erste Vergleichstests von automatischer und manueller Auswertung ergaben (Abb. 2). HyphArea wurde auch für GFP-markierte Stämme von *R. commune* implementiert und zeigte signifikante Effekte der ΔNIP2 Mutation an (Baum et al., 2011).

Veränderte Interaktionen auf Ganzpflanzenebene

Kandidatengene von *R. commune* und *B. sorokiniana*, die durch ihre Sequenz oder Regulation ausgewählt wurden, werden mittels gezieltem „gene knock-out“ ausgeschaltet und die Interaktion an Blattsegmenten und – später – ganzen Pflanzen untersucht (Abb 3). Von diesem Ansatz erhoffen wir uns Einblicke in wichtige Pathogenitäts- oder Virulenzfaktoren der beiden Organismen. Leider ist dieser Ansatz beim obligaten Pilz *B. graminis* momentan nicht möglich, weshalb, wie oben beschrieben, hier vor Allem die pflanzliche Seite betrachtet wird. Alle mittels TIGS identifizierte Kandidatengene der Gerste sollen in stabil transgenen RNAi Linien unterdrückt werden, gefolgt von der molekularen und phänotypi-

schen Analyse der transgenen Linien (Hensel et al. 2011). Im Projekt wurden bis jetzt über 800 Linien erzeugt, und ein erster Teil davon befindet sich in der molekularen und phänotypischen Analyse bei mehreren Projektpartnern.

Zukunftsperspektive

Um die Interaktion von Pflanzen mit Pathogenen zu untersuchen, müssen auch die Wissenschaftler verstärkt interagieren, d.h. es müssen Verbünde und Netzwerke geschaffen werden, die das hochkomplexe Problem koordiniert und interdisziplinär sowohl von der Seite des Pathogens als auch der des Wirtes untersuchen, unterstützt durch neue, problemangepasste bioinformatische Werkzeuge. Dies ist das erklärte Ziel des GABI-phenome Konsortiums, welches sich aus Pflanzen- und Pilzexperten zusammensetzt. Die Daten und transgenen Pflanzen, die zum Projektende erwartet werden sollen einen bis jetzt unerreicht tiefen Einblick der Interaktion der Gerste mit drei wichtigen Krankheitsregenern liefern, und stellen eine gute Ausgangsbasis für vertiefende Untersuchungen interdisziplinärer Forschergruppen dar.

Referenzen

Baum T, Navarro-Quezada A, Knogge W, Douchkov D, Schweizer P, Seiffert U. HyphArea-Automated analysis of spatiotemporal fungal patterns. *J Plant Physiol.* 2011 doi:10.1016/j.jplph.2010.08.004. • Bischof M, Eichmann R, Hückelhoven R. Pathogenesis-associated transcriptional patterns in Triticeae. *J Plant Physiol.* 2011, doi:10.1016/j.jplph.2010.06.013. • Jones JDG, Dangl JL. The plant immune system. *Nature* 2006, 444:323-329 doi 10.1038/nature05286 • Hensel G, Himmelbach A, Chen W, Douchkov DK, Kumlehn J. Transgene expression systems in the Triticeae cereals. *J Plant Physiol.* 2011 doi:10.1016/j.jplph.2010.07.007. • Zellerhoff N, Himmelbach A, Dong W, Bieri S, Schaffrath U, Schweizer P. Nonhost resistance of barley to different fungal pathogens is associated with largely distinct, quantitative transcriptional responses. *Plant Physiol.* 2010, 152(4):2053-66 doi:10.1104/pp.109.151829.

Kontakt

Dr. habil. Patrick Schweizer
Leibniz-Institut für Pflanzengenetik
und Kulturpflanzenforschung (IPK)
E-Mail: schweiz@ipk-gatersleben.de
www.ipk-gatersleben.de

sequenziert

Pilzgenom als Chance für erneuerbare Energien

Wissenschaftler entschlüsseln Genom des Weißfäulepilzes *Schizophyllum commune*

Wissenschaftler einer internationalen Forschergemeinschaft unter Beteiligung der Universität Göttingen haben erstmals das Genom des Spaltblättlings entschlüsselt. Die Ergebnisse könnten weitreichende Folgen für die Produktion erneuerbarer Energien haben, denn der Pilz kann die energiereiche Lignozellulose im Holz ihrer Wirtspflanzen mithilfe von Enzymen abbauen.

Der Spaltblättling oder das Gemeine Spaltblatt (*Schizophyllum commune*) ist ein weltweit verbreiteter Weißfäulepilz, der zur Klasse der so genannten Hutpilze gehört. Er wächst meist auf totem Holz wie den abgebrochenen Ästen und zerfallenden Stämmen vieler verschiedener Baumarten und baut das Holz ab, befällt manchmal aber auch lebende Bäume. Das Joint Genome Institute des US-amerikanischen Energieministeriums hatte die DNA-Sequenz des Pilzgenoms erstellt und den Wissenschaftlern zur weiteren Untersuchung überlassen. Die Forscher fanden heraus, dass sich der Spaltblättling in der Anzahl und Art seiner Enzyme wesentlich von anderen Hutpilzen unterscheidet.

Weißfäulepilze bauen die energiereiche Lignozellulose im Holz ihrer Wirtspflanzen mithilfe von Enzymen ab. Der Pilz greift zuerst das störende Lignin an und zerlegt dann zur Nahrungsbeschaffung die Zellulose in kleinere Zuckereinheiten. Der Spaltblättling scheint für diese Aufgabe besonders gut ausgestattet

zu sein – er verfügt über mehr als 360 Gene zur potenziellen Bildung wichtiger Enzyme unterschiedlicher Klassen für den Abbau der Zellulose und anderer energiereicher Kohlehydrate (wie Hemizellulose und Pektin) in den verholzten Zellwänden. Andere Holzabbauende Hutpilze besitzen im Vergleich dazu weniger als die Hälfte solcher Enzyme. Die hohe Anzahl von Enzymen ermöglicht vermutlich eine optimale Anpassung des Spaltblättlings an viele verschiedene Hölzer und deren spezifische chemische Eigenheiten.

Die Entschlüsselung dieses Systems im Spaltblättling könnte weitreichende Folgen für die Produktion erneuerbarer Energien haben: Aus Zellulose gewonnene Zuckereinheiten können in biotechnologischen Verfahren als Rohstoff zur Herstellung von Bioethanol dienen. Erste Verfahren zur enzymatischen Produktion von Zuckereinheiten (und nachfolgend Bioethanol) sind für Lignozellulose aus leicht abbaubarem Stroh entwickelt worden. Bislang gibt es aber keine biotechnologischen Systeme, um das sehr energiereiche, aber gegen Abbau sehr viel resistenter Holz effizient und in guten Ausbeuten in Zuckereinheiten zu zerlegen. Enzyme von Pilzen wie dem Spaltblättling, die durch Evolution speziell an den Abbau von Holz angepasst wurden, könnten da Abhilfe schaffen. Wissenschaftler in der Göttinger Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Ursula Kües und weltweit



Der Spaltblättling oder das Gemeine Spaltblatt (*Schizophyllum commune*) ist ein weltweit verbreiteter Weißfäulepilz. Seine Genomsequenz wurde jetzt erstmals entschlüsselt (Foto: Universität Göttingen).

arbeiten deshalb aktiv an der Entwicklung enzymatischer Verfahren, um künftig den Kraftstoff Bioethanol kostengünstig und umweltfreundlich in großen Mengen aus dem nachwachsenden Rohstoff Lignozellulose herzustellen.

Originalpublikation Ohm et al. (2010) Formation of mushrooms and lignocellulose degradation encoded in the genome sequence of *Schizophyllum commune*. *Nature Biotechnology* 28, pp. 957–963. doi: 10.1038/nbt.1643.

Kartoffelzüchtung und TILLING – ein Paar, das neue Chancen eröffnet

Jost Muth, Eckhard Tacke, Stefanie Hartje, Dirk Prüfer



Kartoffelzüchtung – das Arbeiten mit großen Zahlen

Die Kartoffel gehört neben Mais, Weizen und Reis weltweit zu den bedeutendsten Kulturpflanzen. Sie ist ein wichtiger Energielieferant, besitzt eine ernährungsphysiologisch wertvolle Proteinzusammensetzung und ist reich an Vitaminen und Mineralstoffen. Gezüchtet wird die Kartoffel für die Verwendung als Frischware, für die Stärkeisolierung, für die Veredelung zu Chips und Pommes frites oder für die Flockenproduktion, die z.B. der Produktion von Stapelchips dienen. Hierbei müssen, je nach Züchtungsziel, 40 – 50 wertgebende Merkmale in möglichst optimaler Ausprägung kombiniert werden. Die genetischen Ressourcen für die praktische Kartoffelzüchtung sind die bestehenden Sorten und Zuchtklone. Bei 12 Chromosomen und bis zu 4 verschiedenen Kopien pro Chromosom (Autotetraploidie) können maximal 6^{12} genetisch unterschiedliche Eizellen/Samen pro Elter bzw. bis zu 2×6^{12} (=13.060.694.016) genetisch verschiedene Nachkommen pro Kreuzung entstehen, Rekombinationsereignisse noch nicht eingerechnet. Kreuzungsnachkommenschaften dieser Größenordnung sind jedoch nicht handhabbar. Da der Pool an Sorten und Zuchtklonen bereits für wünschenswerte Allele angereichert ist, werden pro Kreuzung zumeist weniger als 1.000 Nachkommen erhalten und vegetativ über Knollen (Klonvermehrung) vermehrt. Im Rahmen eines 9-jährigen Selektionsprozesses erfolgt dann die Auslese von Sortenkandidaten mit optimierten Merkmalskombinationen (Abbildung 1).

Neue Quellen für die Züchtung

Ergeben sich neue Herausforderungen für die Kartoffelzüchtung, denen die Ressourcen der bestehenden Sorten und Zuchtklone nicht genügen, so kann auf das genetische Repertoire der sexuell kompatiblen Wildarten zurückgegriffen werden. Diese tragen jedoch neben den gewünschten Genen/Allelen auch Erbgut, das den Ertrag und wichtige Qualitätseigenschaften mindert. Dieses unerwünschte Erbgut muss dann aufgrund der oben dargestellten komplexen Genetik der Kartoffel in einem aufwändigen und Dekaden dauernden Pre-breeding entfernt werden. Da dies ein zeit- und kostenintensiver Prozess ist, wurde nach alternativen Wegen gesucht.

In jüngerer Zeit hat sich mit der Technik des **TILLING** (*Targeting Induced Local Lesions in Genomes*) eine weitere Quelle eröffnet, die neue Allele für die Züchtung bereitstellen kann (Abbildung 1). Hierbei werden Punktmutationen in das Erbgut von Hochleistungssorten eingeführt, indem natürliche Mutationsprozesse im Labor nachgestellt werden. Allelische Diversität entsteht natürli-

cherweise, indem methylierte Cytosine deaminiert werden. Zusätzlich kann UV-Licht auf Cytosinreste und benachbarte Pyrimidine einwirken. In beiden Fällen kommt es zu G:C/A:T-Transitionen (Ossowsky *et al.*, 2010). Der gleiche Typ von Punktmutationen wird durch die Chemikalie Ethylmethansulfonat (EMS) generiert. Schließt sich an die EMS-Mutagenese eine Hochdurchsatz-Analytik des resultierenden Pflanzenmaterials an, so können Zuchtklone mit neuen Allelen selektiert werden.

Für die Kartoffel wurde eine modifizierte TILLING-Technik entwickelt, die die artspezifischen Besonderheiten (Autotetraploidie, Heterozygotie, vegetative Vermehrung) berücksichtigt. Als Modell und erstes Zielgen diente das *gbssl*-Gen (*granule bound starch synthase*), dessen Genprodukt für die Biosynthese der Stärkekomponente Amylose verantwortlich ist (Muth *et al.*, 2008). Aus diesen Arbeiten resultierte schließlich ein inaktives *gbssl*-Allel, das zurzeit in der Züchtung von Hochamylopektin-Kartoffeln eine Anwendung findet.

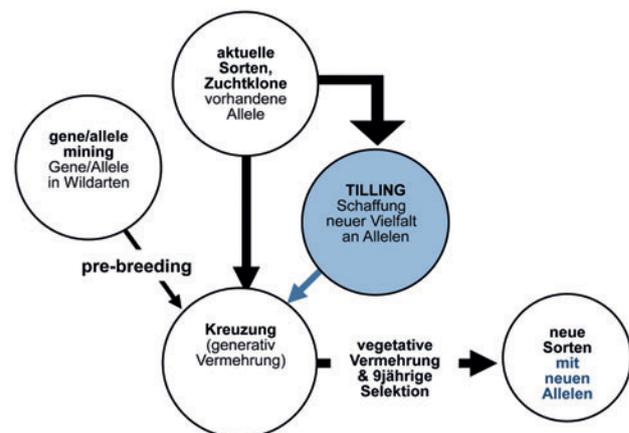


Abb. 1: TILLING für die Kartoffelzüchtung Schematische Darstellung der Quellen, aus denen die Kreuzungspartner (Geniteure) für die praktische Kartoffelzüchtung stammen. Neben den aktuellen Sorten/Zuchtklonen können bei neuen Zuchtzielen auch Wildarten als Quelle für eine neue allelische Vielfalt verwendet werden. Allerdings müssen in einem aufwändigen, mehrere Dekaden dauernden Prozess unerwünschte Eigenschaften der Wildarten (z.B. niedrige Erträge) wieder ausgekreuzt werden (prebreeding). Aufgrund dessen sind Wildarten eine eher selten genutzte Quelle (dünner Pfeil). Zu einer weiteren wichtigen Säule für die Züchtung kann sich das TILLING entwickeln, da mit dieser Methode neue, bislang nicht vorliegende Allele direkt im gewünschten genetischen Hintergrund des aktuellen Zuchtmaterials generiert werden können (blau eingezeichnet)

Das Projekt „Kartoffel“ im Rahmen des Verbundes GABI-TILL hatte es sich zum Ziel gesetzt, die TILLING-Technologie für die Kartoffel weiter zu entwickeln und verschiedene Vorgehensweisen unter Abwägung der Vor- und Nachteile für die praktische Kartoffelzüchtung aufzuzeigen.

Diploide Kartoffeln – ein praxisorientierter Ansatz

Kernelement der modifizierten TILLING-Methode ist das Durchmischen einer Mutantenpopulation diploider Kartoffeln nach induzierten Mutationen mittels Sanger-Sequenzierung der Zielgene. Verschiedene Allele eines Gens können sich durch Insertions/Deletionspolymorphismen unterscheiden, die insbesondere in den Intronbereichen auftreten. Zum eindeutigen Nachweis etwaiger Mutationen im Zielgen heterozygoter Organismen müssen die Allele des Zielgens aus beiden Kreuzungspartnern gleiche InDel-Muster tragen. Andernfalls verschieben sich die Sequenzen gegeneinander und sind nicht mehr analysierbar. In diploiden Kartoffeln lassen sich über Sequenzierung die EMS-generierten Allele leicht detektieren, da die neuen single nucleotide polymorphisms (SNPs) und die Ursprungssequenz im Verhältnis 1:1 vorliegen. Aus diesem Grund muss die Samenproduktion für die EMS Mutagenese auf Basis diploider Eltern erfolgen, die außerdem sexuell kompatibel sein müssen. Dies ist bei diploiden Kartoffeln nicht selbstverständlich, da sie ein System der gametophytischen Selbstinkompatibilität ausprägen. Je nach Züchtungsziel werden die Kreuzungspartner aus den Segmenten Frischware, Veredelung, Flocken oder Stärke eines diploiden Elite-Zuchtprogrammes ausgewählt. Somit werden die neuen Allele direkt in den gewünschten genetischen Hintergrund eingeführt, ein für die praktische Kartoffelzüchtung wichtiger, da zeitsparender Aspekt.

Das aus diesen Kreuzungen resultierende Saatgut wird mit EMS behandelt und dient dann dem Aufbau einer einige tausend Kartoffelklone umfassenden Population, die durch vegetative Vermehrung erhalten wird. Die Sequenzierung der jeweiligen Zielgene der einzelnen EMS-Klone erfolgt im Hochdurchsatzverfahren, um anschließend identifizierte Zuchtklone mit neuen Allelen in die Gewebekultur aufzunehmen. Hier werden die Genome mit

geeigneten Methoden verdoppelt, um tetraploide Pflanzen zu generieren, die dann direkten Eingang in die praktische Kartoffelzüchtung finden. Die arbeitsaufwendige, vegetative Erhaltung einer EMS-Population muss somit nur kurzfristig erfolgen, ein unter Kostengesichtspunkten ebenfalls wichtiger Aspekt.

Die Sequenzierung des Kartoffelgenoms schreitet voran und ein erster Rohentwurf liegt vor. Zudem sind viele pflanzliche Biosynthesewege verstanden und die beteiligten Erbanlagen beschrieben worden. Darauf basierend können für die Kartoffel viele interessante Zielgene definiert werden, um mittels der oben dargestellten Methodik z.B. die Bildung unerwünschter Inhaltsstoffe zu unterbinden oder pflanzliche Biosynthesewege in gewünschter Weise zu modulieren. Für das vorliegende Projekt wurden beispielhaft die Intron-freien Erbanlagen für die Steroidalkaloid-Glykosyl-Transferasen 1 und 2 (*sgt1*, *sgt2*) ausgewählt, deren Produkte an der Biosynthese der Glykoalkaloide Solanin und Chaconin beteiligt sind. Es wurden Klone identifiziert, die neue Allele des *sgt1*- bzw. *sgt2*-Gens tragen. Diese Klone werden derzeit züchterisch bearbeitet

Tetraploide Kartoffeln – TILLING-Populationen mit Zukunft

Die Arbeit mit TILLING-Populationen aus diploiden Kartoffeln hat sich in der Praxis bewährt, und bietet erwiesene Vorteile. So ist das Screening dieser Populationen mittels einfacher PCR-Amplifikation der Zielgene mit nachfolgender Sanger-Sequenzierung möglich, die Herstellung der Populationen ist durch den Verzicht auf arbeitsintensive Selbstungsschritte sehr schnell und effektiv. Außerdem können, je nach Zielgen, die Eltern zur Erstellung der Population aus dem gewünschten Zuchtsegmenten gewählt werden.

Allerdings gibt es auch Nachteile. Die diploiden TILLING-Populationen lassen sich nicht langfristig einlagern und wieder verwenden, da sie in Form von Knollen erhalten werden. Weiterhin sind die Pflanzen aufgrund der Samen-Mutagenese zunächst noch chimär aufgebaut, also genetisch nicht homogen. Die Herstellung genetisch homogener Pflanzen durch Selbstung ist aber aufgrund der gametophytischen Selbstinkompatibilität der diploiden Kartoffeln nicht möglich. Dieses Inkompatibilitätssystem erschwert auch die Selbstung identifizierter Mutanten zur schnellen Überprüfung des resultierenden Phänotyps. Stattdessen müssen sie erst in den tetraploiden Zustand überführt werden und dann nach mehreren Kreuzungsschritten bis zur Homozygotie zu gelangen.

Die genannten Nachteile könnten durch die Herstellung tetraploider TILLING-Populationen vermieden werden. Diese Pflanzen lassen sich selbst und bieten dadurch die Möglichkeit der Herstellung dauerhafter, per Samen gelagerter Populationen, die häufig wieder verwendet werden können. Werden nun Klone mit interessanten Allelen identifiziert, so können diese, ohne aufwendige Chromosomenaufdopplung in der Gewebekultur, zur Züchtung homozygoter Pflanzen benutzt werden, die der Analyse des Phänotyps dienen. Leider ist das Screening einer solchen Population derzeit noch schwierig. Die Cel1-Methode ist aufgrund der extremen allelischen Diversität (Dichte von SNPs) ungeeignet. Auch das derzeit noch für diploide Populationen angewendete Screening per PCR Amplifikation und nachfolgender Sanger-Sequenzierung ist ungeeignet, da die 1:3 „Verdünnung“ der Polymorphismen deren Erkennung deutlich erschwert. Zurzeit bietet lediglich eine allelspezifische PCR eine Lösung, allerdings um den Preis eines erheblich gesteigerten Arbeitsaufwandes. In naher Zukunft wird aber das „Next Generation Sequencing“ routinemäßig und preiswert zum Screening von TILLING-Populationen eingesetzt werden (siehe Gilchrist und Haughn, 2010 als Review) und die beschriebenen Techniken ersetzen. Dann sind auch keine Nachteile beim Screening einer tetraploiden Kartoffel TILLING-Population mehr zu erwarten.



Abb. 2: Herstellung einer EMS-mutagenisierten Kartoffel-Population (A+B): Samenproduktion für die folgende Mutagenese. (A) Extraktion des Pollens (B) Pollinierung emaskulierter Blüten. (C): Teil einer EMS-Population im Gewächshaus. (D): Panaschierte Blätter verdeutlichen den Erfolg der Mutagenese aber auch den chimären Charakter der Pflanzen nach der Samenmutagenese

Die Herstellung einer tetraploiden Population ist jedoch mit einem erheblichen Aufwand verbunden, da Kreuzungs- bzw. Selbstungsschritte bei Kartoffeln mit einem beträchtlichen Arbeitsaufwand verbunden sind. Kartoffeln neigen dazu, bei beginnender Knollenentwicklung ihre Blüten abzuwerfen. Um dies zu verhindern, müssen sie auf Tomaten gepfropft werden. Bei der Herstellung einer TILLING-Population finden sich üblicherweise zwei derartige Selbstungsschritte: Nach der Mutagenese der Samen zur Herstellung genetisch homogener Pflanzen (M2; Selbstung 1), welche dann abermals geselbstet werden (M3; Selbstung 2), so dass nun Samen für die Einlagerung (M3) und Blattmaterial für die DNA Isolierung (M2) zur Verfügung steht. Eine ausreichende TILLING-Population besteht aus mehreren tausend Pflanzen, somit werden viele tausend Selbstungen und dementsprechend Pfropfungen zur Herstellung der Population erforderlich. Dies bedeutet einen erheblichen Arbeits- und Zeitaufwand. Dieser lässt sich halbieren, wenn statt Samen Pollenkörper mit dem Mutagen behandelt und anschließend zur Herstellung der M1-Generation verwendet werden. Jede Pflanze dieser Population ist genetisch homogen. Im Gegensatz zur Samen-mutagenisierten TILLING-Population kann hier bereits von der M1-Population DNA isoliert und zum Screening verwendet werden. Die Selbstung dient dann der Erzeugung von M2-Samen, welche eingelagert werden. Aus diesem Grund wurde im Projekt „Kartoffel“ im Rahmen des Ver-

bundes GABI-TILL diese Technik (Pollenmutagenese) für die Kartoffel etabliert und so die Grundlagen geschaffen, in den kommenden Jahren die begonnene tetraploide TILLING-Population stetig zu erweitern.

Referenzen

Muth, J., Hartje, St., Twyman R.M., Hofferbert, H.-R., Tacke, E., Prüfer, D. (2008). Precision breeding for novel starch variants in potato. *Plant Biotechnology J.* 8: 576-584. • Erin Gilchrist und George Haughn, (2010). Reverse genetics techniques: engineering loss and gain of gene function in plants. *Briefings in Functional Genomics* 9(2): 103-110 • Ossowski, S., Schneeberger, K., Lucas-Lledo, J.I., Warthmann, N., Clark, R.M., Shaw, R.G., Weigel, D., Lynch, M. (2010). The rate and molecular spectrum of spontaneous mutations in *Arabidopsis thaliana*. *Science* 327: 92-94.

Kontakt

Eckhard Tacke, Stefanie Hartje
 BIOPLANT, Biotechnologisches Forschungslabor GmbH
 tacke@bioplant.de, hartje@bioplant.de

Jost Muth, Dirk Prüfer
 Fraunhofer Institut für Molekularbiologie
 und angewandte Oekologie (IME)
 jost.muth@ime.fraunhofer.de, dirk.prufer@ime.fraunhofer.de

sequenziert

Vom Schwamm zum Säuger

Wissenschaftler entschlüsseln Schwamm-Genom

Wissenschaftlern ist es gelungen, die Genomsequenz eines Hornkieselschwamms teilweise zu entschlüsseln. Dabei fanden die Forscher heraus, dass das Genom von *Amphimedon queenslandica*, der im australischen Great Barrier Reef lebt, eine erstaunliche Ähnlichkeit zum Genom komplexerer Tiere einschließlich Säugetieren aufweist.

Obwohl Schwämme primitiv aussehen und auf der untersten Entwicklungsstufe vielzelliger Lebewesen stehen, unterscheidet sich die Zusammensetzung ihres Erbguts nicht wesentlich von der höher entwickelter Tiere. Zu dieser überraschenden Erkenntnis kamen Wissenschaftler, als sie das Genom des Hornkieselschwamms *Amphimedon queenslandica* entschlüsselten. Die Forscher erhoffen sich nun durch das Studium von *A. queenslandica* tiefere Einsichten darüber, wie die Erbanlagen eines möglichen „universellen Vorfahren“ aller Tiere ausgesehen haben könnten – sozusagen an der Schnittstelle zwischen Schwamm und komplexeren Tieren mit echten Geweben.

Das Sequenzieren des Genoms von *A. queenslandica* wurde den Forschern allerdings durch einige biologische Besonderheiten erschwert. Zum einen mussten sie eine ausreichende Menge reiner DNA gewinnen. Da Schwämme jedoch häufig aus einer Mischung aus Schwamm- und Bakterienzellen bestehen, haben die Wissenschaftler Embryonen und Larven des Hornkieselschwamms von einem erwachsenen Schwamm isoliert. Im nächsten Schritt wurden die Chromosomen, Molekülketten aus etwa 170 Millionen Nukleotiden, in kleinere Stücke zerbrochen, um sie sequenzieren zu können.

In einem komplexen Verfahren erstellten die Forscher eine so genannte DNA-Bibliothek. Darin sind die Teile der DNA „archiviert“, die die Bauanleitung für Eiweiße des Schwamms

enthalten. Diese Bibliothek ist relativ frei von sogenannter Junk-DNA, deren Funktion bisher unbekannt ist, und erhöht damit die Qualität der Genomsequenz. Für die Untersuchung nutzten die Forscher ein eigens entwickeltes Computerprogramm. Dieses hatte, basierend auf einem mathematischen Modell, gelernt, welche DNA-Abschnitte zu einem Gen gehören. Die so vorhergesagten Eiweißsequenzen wurden dann mit denen anderer Tiere verglichen. Dabei lässt eine signifikante Ähnlichkeit darauf schließen, dass das entsprechende Gen bereits in gemeinsamen Vorfahren einen Vorläufer hatte, von dem die heutigen Gene abstammen.

Indem die Wissenschaftler das Genom von *A. queenslandica* mit denen anderer Tiere wie einem Wurm, einer Fruchtfliege oder einer Maus verglichen, konnten sie

nachvollziehen, wie bestimmte Gene die Entwicklung eines Organismus kontrollieren, sich evolutionär verändert und entwickelt haben. Dabei fand das Forscherteam heraus, dass die „Kern-Bauanleitung“, die die Entwicklung eines komplexen Tieres steuert, auch im Genom eines Schwamms enthalten ist. Dazu zählen wichtige Kennzeichen von Mehrzelligkeit bei Tieren, wie regulierter Zellzyklus und Zellwachstum und der programmierte Zelltod. Viele dieser Gene, die mit dem Aufkommen von Komplexität bei Tieren in Verbindung gebracht werden, sind nach Ansicht der Forscher mit Krebs verknüpft – einer Krankheit gestörter Mehrzelligkeit.

Originalpublikation Srivastava et al.: *The Amphimedon queenslandica genome and the evolution of animal complexity*. *Nature*. doi: 10.1038/nature09201.



Das Genom des Hornkieselschwamms (*Amphimedon queenslandica*) zeigt erstaunliche Ähnlichkeit zum Genom komplexer Tiere (Foto: Maja Adamska, Sandie M. Degan, Kathryn M. Green, Marcin Adamski, Alina Craigie, Claire Larroux, Bernard M. Degan).

GeneDialog – Der Kommunikation der Gene auf der Spur



In den letzten Jahren wurden durch die enormen methodisch-technologischen Fortschritte der genom-analytischen Verfahren (z. B. QTL-Karten, „large scale“ Genotypisierungsansätze, Expressionschips) und den erzielten Erkenntnissen über Gene und Genomregionen, welche einen Teil der Variabilität quantitativer Merkmale („quantitative trait loci“; QTL) u. a. auch bei Nutztieren erklären, die Voraussetzungen geschaffen, sich mit der nächsten wichtigen Herausforderung der quantitativen Genetik zu befassen – die Mechanismen, die der Vererbung dieser Merkmale zu Grunde liegen, aufzuklären.

Manfred Schwerin

Merkmalverteilung in einer F2-Charolais x Holstein-Kreuzungspopulation weist auf nicht-additiv-genetische Vererbungsmechanismen beim Rind hin

Gegenwärtig in der Tierzucht genutzte Zucht- oder Selektionsmodelle berücksichtigen nicht mögliche unterschiedliche Vererbungsmechanismen, sondern basieren auf der Annahme, dass die Merkmale additiv-genetisch vererbt werden. Es nehmen jedoch die Hinweise zu, dass auch nicht-additiv-genetische Mechanismen signifikant die Variation komplexer Merkmale beeinflussen können. Kreuzt man z.B. Tiere unterschiedlicher Rassen, erwartet man in der Kreuzungspopulation, additiv-genetische Vererbung unterstellt, eine Merkmalsverteilung, die zwischen der beider Rassen liegt.

Eigene Beobachtungen in einer F2-Charolais x Holstein-Kreuzungspopulation zeigen jedoch für einige Merkmale von diesem Erwartungswert deutlich abweichende Verteilungen (s. Abb. 1). Während die Verteilung des Merkmals Geburtsgewicht eine additiv-genetische Vererbung erwarten lässt, weisen die Verteilungen der Merkmale Milchmenge, Temperament und intramuskulärer Fettgehalt auf eine nicht-additiv-genetische Vererbung wie Dominanz oder Epistasie hin.

Epistasie – das Wechselspiel der Gene

Im Zusammenhang mit den quantitativen Merkmalen beschreibt Epistasie den allgemeinen Zustand, dass die merkmalsbeeinflussenden Effekte eines Genes durch andere Gene modifiziert werden (Moore, 2005). Es wird zwischen genetischer, biologischer und statistischer Epistasie unterschieden.

Die **genetische Epistasie** kann als Interaktion zwischen DNA-Sequenzvarianten verstanden werden, die einen besonderen Phänotyp verursachen. Darüber hinaus können genetische Informa-

tionen den Phänotyp durch eine Hierarchie von Genprodukten beeinflussen, die in biologische Prozesse von der Transkription bis zur physiologischen Homöostase involviert sind. Die physischen Interaktionen zwischen Proteinen und anderen Biomolekülen sowie ihre Bedeutung für den Phänotyp bilden die **biologische Epistasie**. Zwischen der genetischen und biologischen Epistasie gibt es eine sehr enge Beziehung, wobei beide auf der Ebene des Individuums auftreten. Unterschiede in der genetischen und biologischen Epistasie zwischen den Individuen einer Population ist die Basis der **statistischen Epistasie**.

Epistatische Mechanismen beeinflussen signifikant die Merkmalsausprägung bei Huhn und Maus

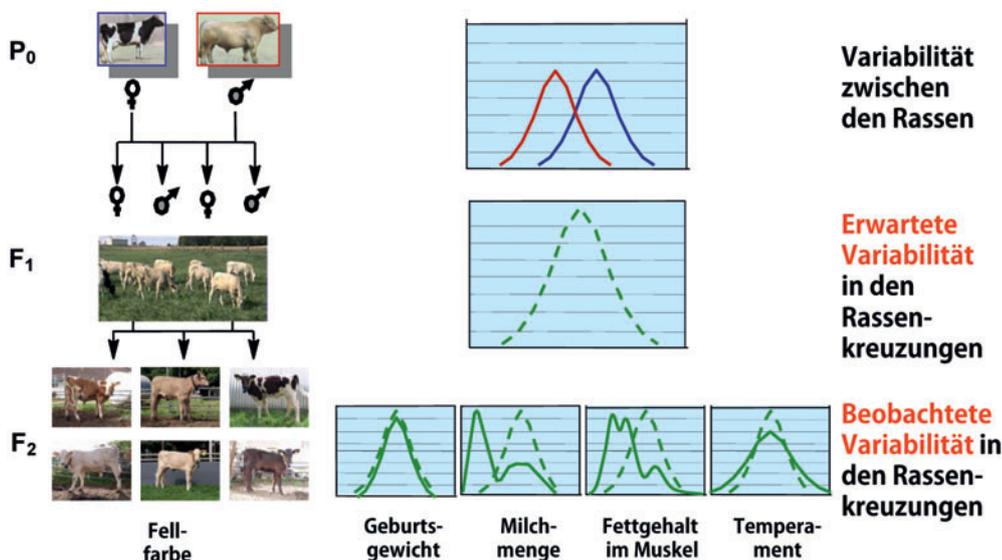
Neuere Entwicklungen in der QTL-Kartierungsmethodik haben es ermöglicht, nicht nur Epistasie zwischen QTLs mit individuellen Effekten, sondern auch neue epistatische QTLs, die vor allem ihre Merkmalseffekte durch Interaktion mit anderen Genen ausüben, zu schätzen. So konnte in ersten derartigen Ansätzen bei Huhn und Maus die epistatisch-genetische Variation von 18 Wachstums- und Gesundheitsmerkmalen, im Mittel mit etwa 33 % und einer Variation für die einzelnen Merkmale von 0 bis 81 % geschätzt werden (Carlborg *et al.*, 2006).

Die meisten Strategien zur Kartierung von Wechselwirkungs-QTLs nutzen genetische Modelle, mit identifizierter statistischer Epistasie, die einen Hinweis auf eine Genotyp- Phänotyp-Abhängigkeit zwischen zwei Loci darstellt, der nicht durch individuelle QTL-Effekte erklärt werden kann. Aber, Epistasie, die auf diesem Wege nachgewiesen wird, muss nicht immer biologisch relevant sein. Deshalb ist es notwendig alle Loci-Kombinationen unter Verwendung anderer „Post“-Kartierungsanalysen zu beurteilen, um zu

untersuchen, ob die Ergebnisse durch biologische Genwechselwirkungen zu erklären sind. Im Verbundprojekt „GeneDialog“ wird deshalb in integrierten Ansätzen die Bedeutung der statistischen, genetischen und biologischen Epistasie bei der Merkmalsausprägung bei Rind und Schwein untersucht.

GeneDialog – integrierter Forschungsansatz zur Aufklärung der Bedeutung der Epistasie bei der Merkmalsausprägung bei Rind und Schwein

Im Verbundprojekt GeneDialog (Konsortium s. Abb. 4) werden basierend auf der Kartierung epistatischer QTL für unterschiedliche phänotypische Merkmale (Milchleistungs-, Exterieur- und



Variabilität zwischen den Rassen

Erwartete Variabilität in den Rassenkreuzungen

Beobachtete Variabilität in den Rassenkreuzungen

Abb. 1: Die beobachtete Verteilung der Merkmale Milchmenge, intramuskulärer Fettgehalt und Temperament weicht in einer F2-Charolais x Holstein Kreuzungspopulation von der nach Maßgabe einer additiv-genetischen Vererbung erwarteten Verteilung ab.

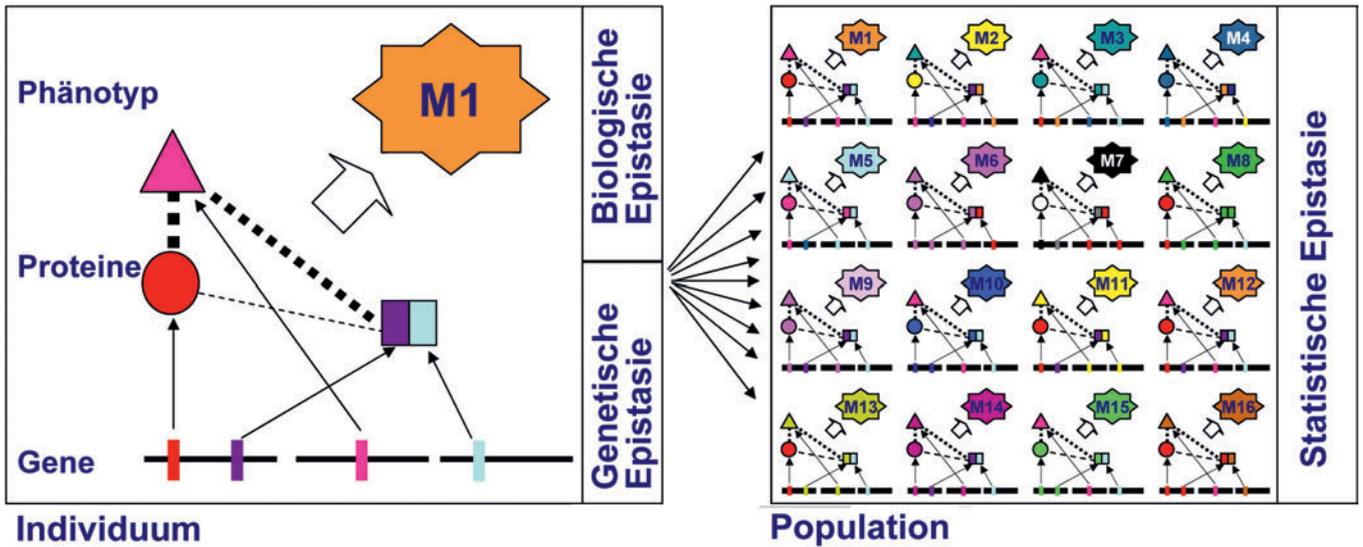


Abb. 2: Epistasie – Interaktion auf den verschiedenen Ebenen des biologischen Systems: 1) Genetische Epistasie: Wechselwirkung zwischen DNA-Varianten; 2) Biologische Epistasie: Wechselwirkung zwischen Genprodukten; 3) Statistische Epistasie: Unterschiede in der genetischen/biologischen Epistasie zwischen den Individuen einer Population.

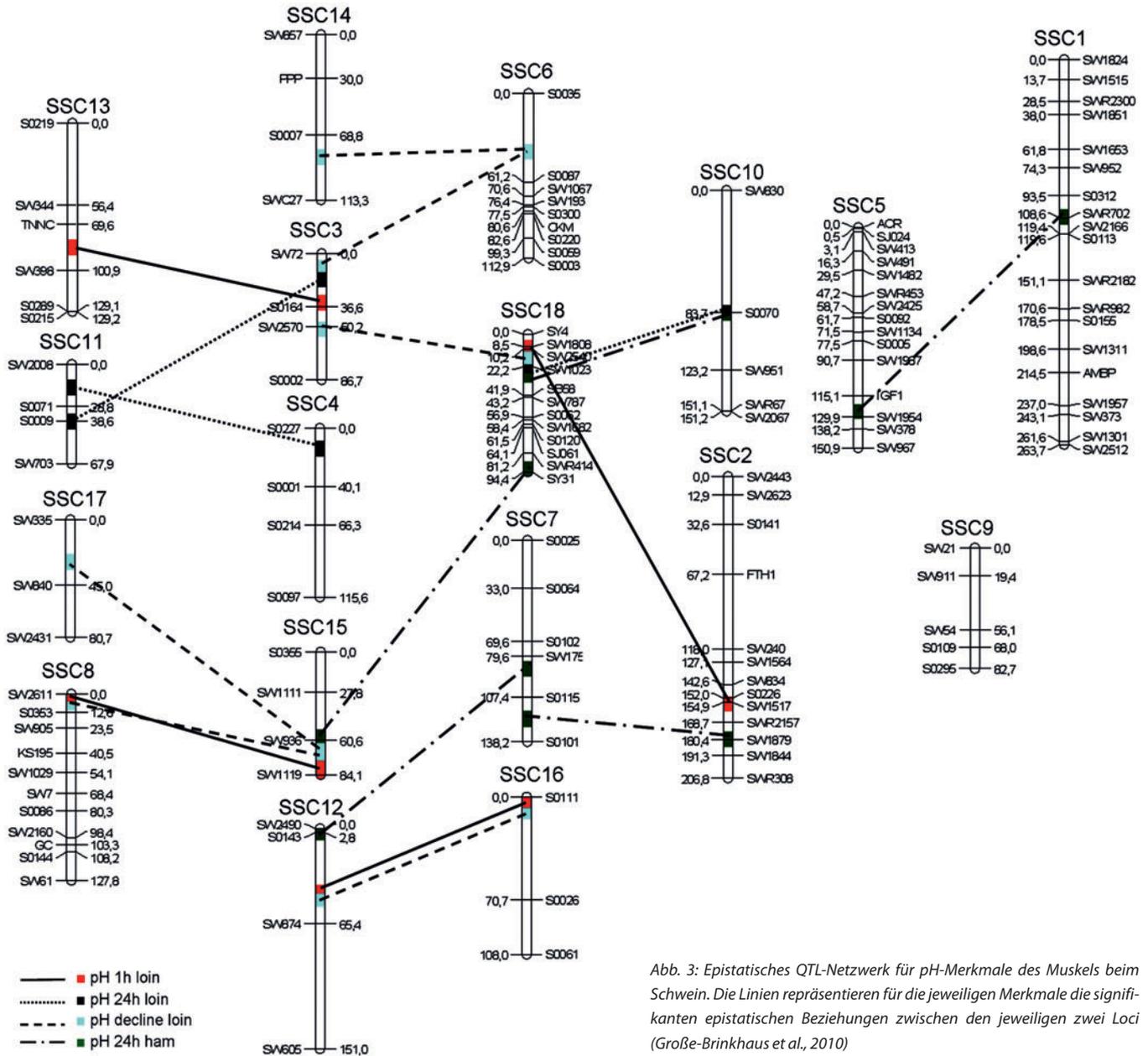


Abb. 3: Epistatisches QTL-Netzwerk für pH-Merkmale des Muskels beim Schwein. Die Linien repräsentieren für die jeweiligen Merkmale die signifikanten epistatischen Beziehungen zwischen den jeweiligen zwei Loci (Große-Brinkhaus et al., 2010)

funktionale Merkmale) die phänotypischen QTL-Wechselwirkungseffekte (statistische Epistasie) in der Deutschen Holstein-Population geschätzt.

Darüber hinaus werden in je einer Experimentalherde des Rindes (F2-Charolais x Holstein-Population: Milchmenge, Milchzusammensetzung) und des Schweins (F2-Duroc x Pietrain-Population: Schlachtkörper-, Fleischqualitäts-, Gesundheitsmerkmale) die epistatischen Merkmaleffekte geschätzt. Die biologische Relevanz beobachteter epistatischer Effekte wird durch die vergleichende Analyse der Gen-Gen-Wechselwirkung (genetische Epistasie) und der Wechselwirkungen der Genexpression (biologische Epistasie) in den entsprechenden Erfolgsorganen dieser Tiere untersucht.

In ersten Auswertungen konnte für beide Tierarten gezeigt werden, dass die Epistasie signifikant die Ausprägung ausgewählter Merkmale beeinflusst. So konnten beim Schwein 17 bzw. 39 epistatische QTL-Paare für Merkmale der Körperzusammensetzung bzw. Fleischqualität identifiziert werden, die bis zu 8 % der phänotypischen Varianz erklären (s. Abb. 3). Grundsätzlich kann erwartet werden, dass die Ergebnisse dieses Projektes einen signifikanten Beitrag für die züchterische Verbesserung der Tiergesundheit und Produktqualität durch entwickelte Selektionsstrategien leisten werden.

Originalarbeit

Große-Brinkhaus, Ch., E. Jonas, H. Buschbell, Ch. Phatsara, D. Tesfaye, H. Jungst, Ch. Looft, K. Schellander, E. Tholen (2010). *Epistatic QTL pairs associated with meat quality and carcass composition traits in a porcine Duroc x Pietrain population. Genetics Selection Evolution* 42:39; doi:10.1186/1297-9686-42-39.

Referenzen

Carlborg, O., Jacobsson, L., Ahgren, P., Siegel, P., Andersson, L. (2006). *Epistasis and the release of genetic variation during long-term selection. Nat. Genet.* 38(4):418-420 • Moore, J. H. (2005). *A global view of epistasis. Nat. Genet.* 37(1):13-14

Kontakt

Manfred Schwerin
Leibniz-Institut für Nutztierbiologie
(FBN) Dummerstorf
Wilhelm-Stahl-Allee 2, 18196 Dummerstorf

Das GeneDialog Konsortium

Koordination

Leibniz-Institut für Nutztierbiologie Prof. Dr. M. Schwerin

Die weiteren Arbeitsgruppen

Institut für Tierzuchtswissenschaft, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Prof. Dr. K. Schellander

Forschungsbereich Genetik und Biometrie, Leibniz-Institut für Nutztierbiologie Dummerstorf Prof. Dr. N. Reinsch, Dr. D. Repsilber

Forschungsbereich Molekularbiologie, Leibnizinstitut für Nutztierbiologie Dummerstorf Prof. Dr. K. Wimmers

Institut für Tierzucht und Tierhaltung, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Prof. Dr. G. Thaller

Abb. 4: Mitglieder des GeneDialog Konsortiums

Krebsstammzellen in Atemnot – die hypoxische Nische



Nationales Genomforschungsnetz

Erkenntnisse aus der Krebsstammzell-Forschung haben einen grundlegenden Paradigmenwechsel in unserem Verständnis von Tumorbiologie mit sich gebracht: Krebs ist nicht einfach als proliferative, sondern als Differenzierungs- oder Stammzell-Erkrankung anzusehen. Zahlreiche neuere Publikationen zeigen, dass Tumorinitiierung und -progression über eine kleine Population von Tumorzellen gesteuert werden, die Stammeigenschaften besitzen und resistent gegenüber traditionellen Tumorthérapien sind: die Krebsstammzellen (CSC). Ihre Erforschung liefert wichtige Ansätze für die Entwicklung neuer Tumorthérapien.

Sascha Seidel, Till Acker

Trotz intensiver Anstrengungen, die Biologie von Glioblastomen zu verstehen und ihre Behandlung zu verbessern, bleibt die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit rund vierzehn Monaten seit Jahrzehnten nahezu gleich. Gegenwärtigen Therapien, die sich häufig aus einer mehrstufigen Kombination von operativer Entfernung, Bestrahlung und/oder Chemotherapie zusammensetzen, gelingt es nicht, ein erneutes Tumorwachstum nach Therapie (Rezidiv) zu verhindern. Neueste wissenschaftliche und klinische Befunde geben eine interessante Erklärung für die oft limitierte Wirksamkeit von Tumorthérapien: bisherige Therapien lassen eine kleine Subpopulation von Tumorzellen im Gewebe zurück, die hiernach, selbst in geringer Anzahl, ein erneutes Tumorwachstum und somit eine Rezidivbildung initiieren können, die so genannten Krebsstammzellen („cancer stem cell“, CSC).

Krebsstammzellen und der Paradigmenwechsel in der modernen Tumorbiologie

Tumorwachstum wird klassischer Weise nach dem stochastischen oder klonalen Evolutionsmodell erklärt. Dieses Modell geht davon aus, dass Tumoren aus hoch proliferativen Zellen zusammengesetzt sind, die das gleiche Potenzial haben, Tumorwachstum voranzutreiben. Tumorheterogenität und -progression resultieren als Folge des vom Tumor-Mikromilieu ausgeübten Selektionsdrucks, der aus den genetischen Mutationen individueller Zellen die Zellklone selektionierte, die am besten angepasst sind, das Tumorwachstum weiter voranzutreiben. Neue wissenschaftliche Befunde haben einen Paradigmenwechsel herbeigeführt, der unser Verständnis von Tumorbiologie grundlegend verändert hat und das rein stochastische Tumormodell durch das Hierarchie- bzw. CSC-Modell erweitert. Dieses Modell besagt, dass Tumoren in ähnlicher Weise wie normales Gewebe aus Zellen mit Stammeigenschaften, d.h. Zellen mit der Fähigkeit zur Selbsterneuerung und Differenzierung, hervorgehen und von ihnen erhalten werden. Tumorheterogenität wird zusätzlich durch eine Differenzierungshierarchie erklärt, in der CSC an der Spitze stehen. Im Unterschied zum stochastischen Modell hat allerdings nur diese Subpopulation von Tumorzellen, die CSC, die Fähigkeit, Tumorwachstum zu initiieren und propagieren. Hierdurch ergeben sich direkte Auswirkungen auf die klinische Anwendung. Eine effiziente Tumorbehandlung muss nicht nur den differenzierten Hauptteil des Tumors, sondern spezifisch den CSC-Typ treffen. Um zielgerichtete anti-CSC-Medikamente und Behandlungsstrategien entwickeln zu können, ist allerdings ein genaues Verständnis der Biologie dieses Zelltyps notwendig.

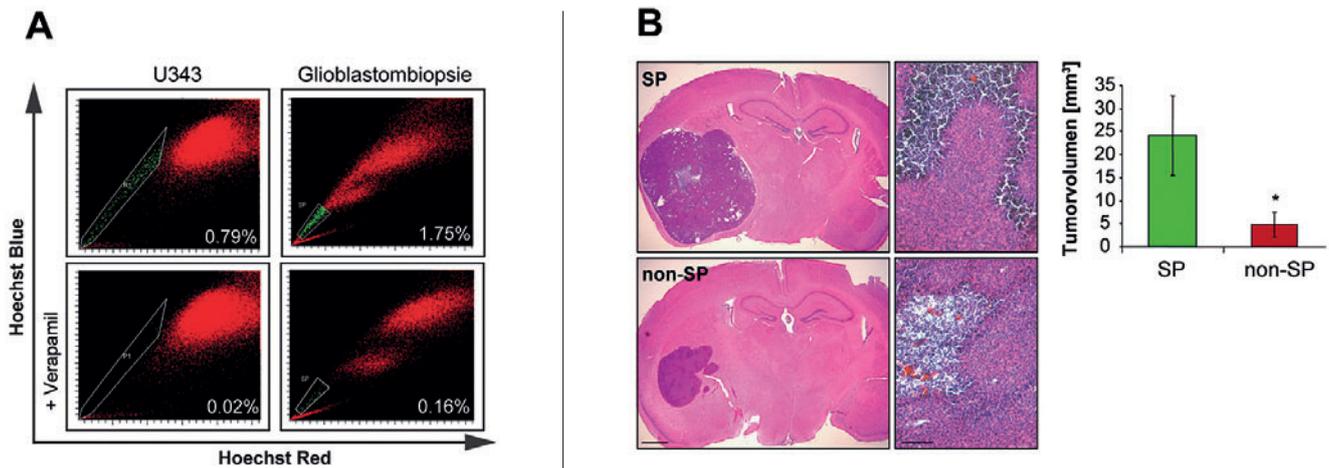


Abb. 1: Identifizierung von Krebsstammzellen im Glioblastom. A. Glioblastomzellen enthalten eine SP-Population. Inkubiert man Glioblastomzellen (Zelllinie U343, Glioblastom-Biopsie) mit dem Farbstoff Hoechst 33342, zeigt die Mehrheit der Tumorzellen (non-SP) eine hohe Fluoreszenz (rot, bei allen vier dargestellten Analysen im rechten oberen Quadranten lokalisiert) im Diagramm der Durchflusszytometrie (FACS). Lediglich eine kleine Subpopulation, die so genannte Side Population (SP, grün, bei der oberen Reihe im linken unteren Quadranten zu sehen) weist eine geringe Fluoreszenz auf. Diese Zellen zeigen Stammzeleigenschaften und exportieren den Farbstoff über ABC-Transporterproteine, was über die Gabe des Inhibitors Verapamil (untere Reihe) unterbunden werden kann. B. Die SP Subpopulation bildet größere Tumore im Gehirn von Mäusen als die non-SP. C. Schematische Darstellung der differentiellen Genexpressionsanalyse zwischen SP und non-SP der Glioblastomzelllinien G55, LN229 und U343 über Micro-

Identifizierung von Krebsstammzellen

Tumorstammzellen konnten bisher in zahlreichen soliden Tumorentitäten wie z.B. Lunge, Kolon, Magen, Leber, Mamma, Prostata, Pankreas und Hirntumoren identifiziert werden. Die Isolierung von CSC aus Hirntumoren basiert häufig auf Markern wie CD133, die auf der Zelloberfläche exprimiert werden. Diese Marker ermöglichen die Anreicherung und Charakterisierung von CSC, werden jedoch nicht in allen Tumoren exprimiert. Wir haben in unserer Studie (Seidel *et al.*, 2010) eine weitere Methode zur Isolierung von CSC aus Gliomen angewendet, die so genannte Side Population (SP) Technik. Sie basiert auf der Fähigkeit von Stammzellen, lipophile Farbstoffe wie Hoechst 33342 mittels ATP-binding cassette (ABC)-Transporter Proteinen aus der Zelle zu schleusen und damit eine geringere Fluoreszenz-Intensität (SP) aufzuweisen (Abb. 1A, grün dargestellte Zellpopulation) als der Hauptteil der Tumorzellen (non-SP) (Abb. 1A, rot dargestellte Zellpopulation). Dies erlaubte die Isolierung einer Population (SP) von Tumorzellen, die im Vergleich zur non-SP größere Tumore im Gehirn von Mäusen bildete und weitere Charakteristika von CSC zeigte (Abb. 1B). Um einen näheren Einblick in die Mechanismen zu bekommen, die in CSC aktiv sind, wurde die SP von der non-SP aus drei der untersuchten Glioblastomzelllinien separiert (Abb. 1C). Die Bestimmung unterschiedlich exprimierter Gene zwischen diesen beiden Populationen über komparative Microarray-Hybridisierung definierte eine molekulare CSC-Signatur von 73 Genen (Abb. 1D).

Stammzellen sind typischerweise in Nischen, spezialisierten Mikromilieus, lokalisiert und erhalten dort wichtige Signale von benachbarten Zellen. Um näheren Aufschluss über die Lokalisation von CSC zu erhalten, wurden prominent exprimierte Gene der CSC-Signatur wie z.B. ASPHD2 als Marker zur *in vivo* Detektion von CSC innerhalb von Tumoren benutzt. Interessanterweise ließen sich CSC in Glioblastombiopsien bevorzugt um Blutgefäße (vaskuläre Nische) und in Regionen mit niedrigen Sauerstoffkonzentrationen (hypoxische Nische) finden (Abb. 2A). Diese Befunde lassen den Schluss zu, dass sowohl Blutgefäße als auch Hypoxie wichtige Komponenten von CSC-Nischen sind. Ob es sich hierbei um unterschiedliche CSC-Populationen handelt, von denen die eine abhängig von niedrigen Sauerstoffkonzentrationen und die andere abhängig von Signalen aus der vaskulären Nische und höheren Sauerstoffkonzentrationen ist, oder ob es sich eher um einen dynamischen Austausch des CSC-Pools zwischen hypoxischer und vaskulärer Nische handelt, ist Gegenstand aktueller Forschung.

Sauerstoffmangel als wichtiger Regulator von Krebsstammzellen

Bereiche niedriger Sauerstoffkonzentration (Hypoxie) sind eine charakteristische Eigenschaft maligner Tumore und bestimmen über die Induktion von adaptiven Mechanismen aggressives Tumorverhalten ganz entscheidend mit. Um zu untersuchen, ob Hypoxie auch essentiell für die Regulation von CSC ist, wurden

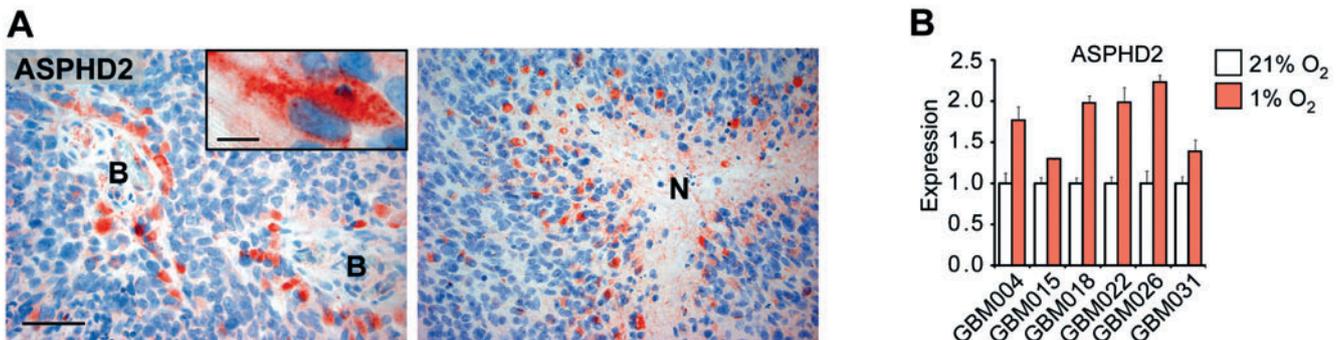
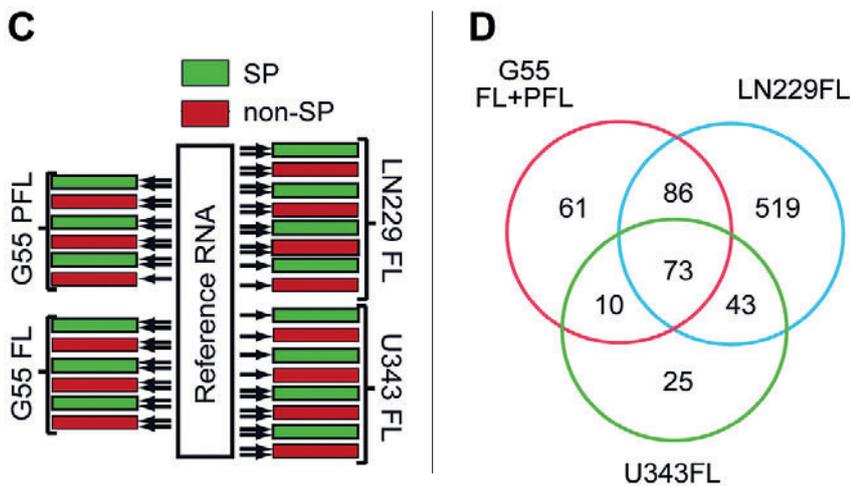


Abb. 2: Krebsstammzellen werden durch die vaskuläre und hypoxische Nische reguliert. A. Der CSC-Signaturmarker ASPHD2 markiert Tumorzellen im Glioblastom, die um Blutgefäße (B) innerhalb der vaskulären Nische und um nekrotische Areale (N) in der hypoxischen Nische gelagert sind. B. Niedrige Sauerstoffkonzentrationen (Hypoxie) induzieren den CSC-Phänotyp. Glioblastomzellen wurden unter Hypoxie kultiviert und die Expression des CSC-Signaturgens ASPHD2 über quantitative real-time PCR bestimmt. (Die Abbildung ist adaptiert aus Seidel *et al.* 2010)



array-Hybridisierung. Glioblastomzellen wurden mit verschiedenen Kombinationen der Wachstumsfaktoren bFGF (F), PDGF (P) und EGF (E) kultiviert. D. Die differentiell exprimierte Gene überlappen zwischen den Glioblastom-Zelllinien G55, LN229 und U343. Die Studie definierte eine CSC-Signatur von 73 Genen, die in der SP aller Zelllinien exprimiert wurde. Gene dieser Signatur regulieren den Krebsstammzell-Phänotyp im Glioblastom. (Die Abbildung ist adaptiert aus Seidel *et al.* 2010)

primäre Glioblastomzelllinien unter niedrigen Sauerstoffkonzentrationen (1% gegenüber 21% in der Atemluft) kultiviert. In allen Zelllinien führte die Inkubation unter reduzierter Sauerstoffkonzentration zu einer Hochregulation des Stammzellmarkers CD133 sowie zu Genen der CSC-Signatur (Abb. 2B) und ging funktionell mit einer Erhöhung der Selbsterneuerungskapazität der CSC einher. Als nächstes interessierte uns zu eruieren, über welche Signalwege Hypoxie den CSC-Phänotyp induziert. Tumorphypoxie aktiviert ein komplexes Netzwerk zellulärer Regulationsmechanismen, die differentiell durch zwei Mitglieder der Familie der Hypoxie induzierbaren Transkriptionsfaktoren, HIF-1 und HIF-2, gesteuert werden. In der Tat zeigten unsere Untersuchungen eine Expression von HIF-1 und HIF-2 in der hypoxischen CSC-Nische, in der auch Gene der CSC-Signatur hochreguliert waren. Genetische Manipulation zur Aktivierung oder Ausschaltung des jeweiligen Transkriptionsfaktors identifizierte eine bedeutende Rolle von HIF-2 (und nicht HIF-1) in der Steuerung des CSC-Phänotyps innerhalb der hypoxischen Nische. Interessanterweise machen die physiologischen Charakteristika HIF-2 zu einem idealen Kandidaten der CSC-Regulation, da HIF-2 bekannte Stammzell-Signalwege wie z.B. c-myc und Oct4 induziert und im Vergleich zu dem eher akut wirkenden HIF-1 präferentiell unter den in der Nische vorherrschenden chronisch hypoxischen Bedingungen aktiviert wird. Bisherige tumorbiologische Untersuchungen als auch therapeutische Interventionen haben sich allerdings vor allem auf HIF-1 gerichtet. Unsere Daten identifizieren nicht nur die hypoxische Nische als wichtigen Regulationsmechanismus von CSC, sondern zeigen mit HIF-2 einen bisher unbekannt Schlüsselmechanismus und ein mögliches entscheidendes therapeutisches Target zur gezielten Ausschaltung von CSC auf.

Krebsstammzell-Nischen als therapeutische Achillesferse

Der begrenzte Erfolg vieler Tumorthérapien ist zum Teil auf die genetische Variabilität und Instabilität von Tumoren zurückzuführen, welche als Reservoir für die Selektion therapieunempfindlicher Tumorzellen dient. Die Abhängigkeit der CSC von spezifischen Nischen könnte ihre therapeutische Achillesferse sein (Garvalov *et al.* 2010). Nischen setzen sich primär aus nicht-transformierten Zellen oder zellunabhängigen Faktoren wie dem Sauerstoffangebot zusammen. Sie stellen daher gerade in Bezug auf Resistenzentwicklungen eine stabilere therapeutische Zielstruktur zur Eliminierung von CSC dar. In der vaskulären Nische sind CSC

bevorzugt um Blutgefäße lokalisiert und erhalten dort wichtige Signale für ihre Homöostase. Anti-angiogene, d.h. gegen Blutgefäßwachstum gerichtete Therapien treffen die vaskuläre Nische und sind daher eine vielversprechende Strategie zur Eliminierung von CSC und der Tumormasse. Eine Reihe von anti-angiogenen Substanzen wie z.B. VEGF (*vascular endothelial growth factor*)-Inhibitoren sind bereits für die klinische Anwendung zugelassen. Wir haben kürzlich den Transport des Rezeptors für VEGF von der Zelloberfläche in das Zellinnere von Blutgefäßen als weiteres Therapietarget in einem präklinischen Gliommodell identifiziert (Sawamiphak *et al.*, Nature 2010). Anti-angiogene Therapieansätze zeigen allerdings klinisch bisher nur einen begrenzten Erfolg. Eine Erklärung mag darin liegen, dass die Unterbrechung der Blutgefäßversorgung Tumorphypoxie erhöht, wodurch der zweite Nischen-Typ, die hypoxische CSC-Nische, und damit die Transkriptionsfaktoren der HIF-Familie stimuliert werden.

HIFs fördern Tumorstammzellwachstum und begünstigen einen aggressiven Tumorphänotyp u.a. über Induktion von Invasion/Metastasierung, Angiogenese und Zellproliferation. Der HIF-Signalweg ist aus zweifacher Hinsicht ein interessantes therapeutisches Target. HIF-Inhibition richtet sich nicht nur gegen die Hauptmasse der Tumorzellen, sondern würde über Inhibition der hypoxischen Nische auch die CSC treffen. Verschiedene Substanzen, die den HIF-Signalweg blockieren, sind in der Entwicklung und klinischen Testung. Allerdings richten sich bisherige Strategien vor allem gegen den Faktor HIF-1. Die hier vorgestellte Studie zeigt jedoch, dass das weitere Familienmitglied HIF-2 für die Steuerung der CSC verantwortlich ist. Zukünftige Studien sollten daher die Aktivität der gegenwärtig vorhandenen Anti-HIF Substanzen auf CSC untersuchen bzw. spezifische anti-HIF-2 Inhibitoren entwickeln, um CSCs effektiv eliminieren zu können.

Die enge Zusammenarbeit von Grundlagen- und translationaler Forschung hat es ermöglicht, die Krebsstammzelle als entscheidendes Therapieziel in der Tumorbehandlung zu identifizieren. Spezifische CSC-Signalwege beginnen sich als therapeutische Zielstrukturen herauszukristallisieren und läuten ein neues spannendes Kapitel in der Krebsforschung und -therapie ein.

Danksagung

Die hier vorgestellte Studie wurde vom BMBF im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN-Plus) im Verbund Brain Tumor Network (Koordinator: Prof. Dr. Peter Lichter) gefördert.

Originalpublikationen

Garvalov BK, Acker T: Cancer stem cells: a new framework for the design of tumor therapies. *J Mol Med.* 2010 Oct 2; doi: 10.1007/s00109-010-0685-3 • Seidel S *et al.*: A hypoxic niche regulates glioblastoma stem cells through hypoxia inducible factor 2a. *Brain* 2010; 133: 983-95; doi: 10.1093/brain/awq042 • Sawamiphak S *et al.*: Ephrin-B2 regulates VEGFR2 function in developmental and tumour angiogenesis. *Nature.* 2010; doi:10.1038/nature08995

Kontakt

Prof. Dr. med. Till Acker
 Institut für Neuropathologie
 Universitätsklinikum Gießen und Marburg
 E-Mail: Till.Acker@patho.med.uni-giessen.de

Lipide und Herzinfarkttrisiko – Eindrucksvolle Bestätigung eines klassischen Risikofaktors durch genomweite Assoziationsstudien



Zu viel LDL (Low Density Lipoprotein)-Cholesterin im Blut kann die Entstehung von Arterienverkalkung und Herzinfarkt begünstigen. Mittlerweile sind mehrere genetische Faktoren bekannt, die das Erkrankungsrisiko beeinflussen. Solche Risikovarianten zu erkennen, ist jedoch nicht nur zur Abschätzung der individuellen Erkrankungswahrscheinlichkeit von Nutzen; vielmehr hilft die Entdeckung krankheitsassoziiierter Genorte dabei, das Krankheitsgeschehen im Detail zu verstehen. So lassen sich zuvor unbekannte beteiligte Faktoren auffinden, von denen sich manche als potentielle Zielmoleküle für neue Behandlungen erweisen könnten.

Patrick Linsel-Nitschke, Jeanette Erdmann, Heribert Schunkert

LDL-Cholesterin vermag das Herzinfarkttrisiko zu beeinflussen

Die erste Beschreibung eines Herzinfarkt-Genes erfolgte 1974 mit der Entdeckung des LDL-Rezeptors als defektem Protein bei der familiären Hypercholesterinämie. Für diese Entdeckung wurde 1985 der Nobel-Preis für Medizin an Michael S. Brown und Joseph L. Goldstein verliehen. Die homozygote familiäre Hypercholesterinämie ist eine sehr seltene, autosomal-dominante Stoffwechselkrankheit, die zu extrem erhöhten Cholesterinwerten im Blut und Herzinfarkten bereits im Kindes- oder Jugendalter führt. Sie stellt das klassische genetische Modell für eine Stoffwechselstörung mit erhöhtem Herzinfarkttrisiko dar. Mit den Methoden der klassischen Mendelschen Genetik, also vor allem der Kopplungsanalyse, wurden bei Patienten mit Hypercholesterinämie weitere seltene Mutationen in Genen identifiziert, die eine wichtige Rolle bei der Regulation der LDL-Cholesterin Konzentration im Blut spielen und das Arteriosklerose-Risiko beeinflussen. Hierzu zählen zum Beispiel die Serin-Protease PCSK9, welche intrazellulär den LDL-Rezeptor spaltet, aber auch Apolipoprotein B100, das Hauptstrukturprotein der LDL-Lipoproteine. Parallel zu dieser genetischen Evidenz für Cholesterin als Risikofaktor für den Herzinfarkt erfolgte in den vergangenen zwei Jahrzehnten eine Reihe von klinischen Studien zur pharmakologischen Senkung des LDL-Cholesterins mit Hilfe der Statine. In diesen randomisierten Studien konnte einheitlich eine eindrucksvolle Senkung der kardiovaskulären Sterblichkeit durch die pharmakologische Senkung des LDL-Cholesterins belegt werden.

Im Gegensatz hierzu gestaltete sich die Entdeckung von Herzinfarktgenen mit Kopplungsanalysen lange Zeit wie die Suche nach der Stecknadel im Heuhaufen. Erst mit der weiten Verfügbarkeit von DNA-Arrays für genomweite Assoziationsstudien (GWAS) hat sich dieses Bild grundlegend gewandelt, indem diese Methode es erlaubt, parallel nach einer enormen Vielzahl genetischer Varianten in Patienten- und Kontrollgruppe zu fahnden.

GWAS – Die Suche nach Risikofaktoren aus Genomebene

Die erste GWAS für den Herzinfarkt wurde 2007 unter Beteiligung der Lübecker, Münchener und Regensburger Arbeitsgruppen aus dem NGFN in Kooperation mit britischen Kollegen veröffentlicht (1). Der prominenteste Herzinfarkt-Locus aus dieser Studie befand sich in einer intergenischen Region, also zwischen zwei Genen, auf Chromosom 9p21. Dieser Locus wurde inzwischen durch zahlreiche nachfolgende Studien bestätigt. Neben dem 9p21-Locus wurde in dieser Studie erstmals der Chromosom 1p13-Herzinfarkt-Locus beschrieben. Der bedeutendste Einzelnukleotidaustausch (SNP = Single Nucleotide Polymorphism) an diesem Ort liegt in einer Region, in der sich vier Gene von weithin unbekannter Funktion befinden.

Wenige Monate nach der ersten GWAS für den Herzinfarkt erschienen dann die ersten GWAS-Studien für den quantitativen Phänotyp Serum-Lipide, also im Hinblick auf den Blutfettgehalt der Probanden. Diese Arbeiten waren aus mehreren Gründen bemerkenswert: In allen Studien fand sich eine hochsignifikante Assoziation des beschriebenen Chromosom 1p13-Herzinfarkt-Locus mit LDL-Cholesterin. Dieser zunächst überraschende Fund deutete darauf hin, dass dieser 1p13 Genort den LDL-Cholesterin-gehalt im Blut mitbestimmt und auf diese Weise das Herzinfarkttrisiko beeinflusst. Ferner fanden sich in zahlreichen der klassischen Kandidatengene des Lipidstoffwechsels häufige Polymorphismen mit hochsignifikanter Assoziation zu Serum-Lipiden. Beispiele hierfür sind der LDL-Rezeptor, Apolipoprotein E, Apolipoprotein B, HMG-CoA-Reduktase, ABCA1. Dieser Befund ist bemerkenswert, da für einige dieser Gene bereits sehr seltene Mutationen durch Kopplungsanalysen beschrieben waren und zum Teil auch durch Mausmodelle die Funktion erforscht war. Die Tatsache, dass durch GWAS in eben diesen Genen des Lipidstoffwechsels häufige Polymorphismen mit hochsignifikanter Assoziation gefunden wurden, belegt eindrucksvoll das Prinzip der allelischen Reihung.

Weitere GWAS-Studien unter Beteiligung von Wissenschaftlern aus NGFN-Plus konnten in den letzten beiden Jahren die Bedeutung der genetischen Variabilität in Genen des Lipidstoffwechsels für den Herzinfarkt weiter untermauern. Tregouet und Kollegen (2) führten die erste genomweite Haplotyp-Analyse zum Myokardinfarkt durch. Ein Haplotyp ist eine Variante einer Nukleotidsequenz, die auf einem bestimmten einzelnen Chromosom liegt, also entweder der väterlichen ODER der mütterlichen Version des betreffenden Chromosoms. Die Wissenschaftler identifizierten als Hauptlocus einen Haplotyp des LPA-Genes auf Chromosom 6. Dieses Gen kodiert für das Protein Lipoprotein a und stellt das Struktur-Protein eines Arteriosklerose-fördernden, dem LDL-Cholesterin eng verwandten Lipoprotein dar. Ebenfalls unter wesentlicher Beteiligung von Arbeitsgruppen aus NGFN-Plus konnten Linsel-Nitschke und Kollegen einen häufigen Polymorphismus im LDL-Rezeptor identifizieren, den ca. 11% der europäischen Bevölkerung tragen und der bei Vorliegen zweier Allele zu einer Erniedrigung des LDL-Cholesterins von durchschnittlich 14 mg/dL führt (3). Die Erniedrigung des LDL durch diese Variante lässt sich bereits bei Kindern nachweisen und setzt sich bis ins hohe Lebensalter fort. Mit Hilfe einer sogenannten Mendelschen Randomisierung konnte gezeigt werden, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen genetisch determinierter lebenslanger Erniedrigung des LDL-Cholesterins und Herzinfarkttrisiko hochwahrscheinlich ist.

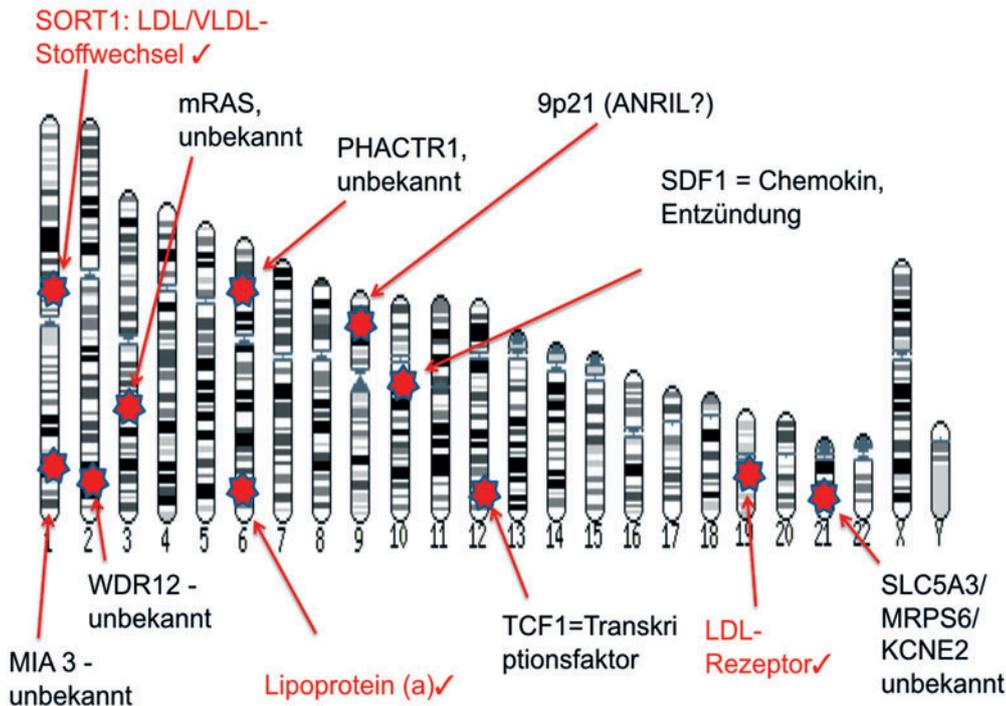


Abb. 1: GWAS-Loci für den Herzinfarkt (Stand Herbst 2010). Von den bisher identifizierten Herzinfarkt-Loci, die breit repliziert wurden, wirken 3 von 11 Loci über den Lipidstoffwechsel (rot).

Bislang sind elf Genorte bekannt, die die individuelle Herzinfarkt-Wahrscheinlichkeit erhöhen

Fasst man den Stand der Herzinfarkt-GWAS im Herbst 2010 zusammen, so finden sich elf Loci mit genomweiter Signifikanz die umfangreich repliziert werden konnten (Abbildung 1). Bei immerhin drei dieser elf Loci (rot markiert in Abbildung 1) besteht der funktionelle Zusammenhang zwischen genetischer Variante und Herzinfarktrisiko über Lipide – eine eindrucksvolle Bestätigung, dass erhöhte Blutfette Herzinfarkte begünstigen.

Eine seltene Variante des Gens Sortilin kann vor einem Herzinfarkt schützen

Aufbauend auf den GWAS Befunden gab es im Jahr 2010 eindrucksvolle Fortschritte in der Genetik des Lipidstoffwechsels, erneut unter wesentlicher Beteiligung von Arbeitsgruppen aus dem NGFN.

Linsel-Nitschke und Kollegen konnten zeigen, dass die Chromosom 1p13-Variante mit der mRNA-Expression von Sortilin (SORT1), einem Multiliganden-Rezeptor, korreliert. Mittels Zellkultur-Experimenten konnte gezeigt werden, dass eine Überexpression von Sortilin zu einer vermehrten Aufnahme von LDL-Cholesterin in die Zellen führt (4). Somit geriet Sortilin als mögliches Gen, das die funktionelle Bedeutung dieses Locus erklären könnte, in den Mittelpunkt des Interesses. Tatsächlich konnte diese Vermutung durch eine hochrangig publizierte Arbeit von Musunuru und Mitarbeitern eindrucksvoll bewiesen werden, in der Aufklärung der funktionellen Details gelang (5). Durch Feinkartierung des Locus identifizierten Musunuru und Kollegen die kausale Variante im Chromosom 1p13-Locus: Der nicht kodierende SNP rs12740374 liegt in einer Bindungs-Stelle für den Transkriptionsfaktor C/EBP. Bei der häufigen Variante ist die Bindung von C/EBP unterbrochen, wohingegen die seltene Variante zur Bindungsstelle führt. Bei der Bindung von C/EBP an die seltene Variante wird eine vermehrte Transkription von SORT1/Sortilin induziert, was wiederum zu vermehrter LDL-Aufnahme und verminderter VLDL (Very Low Density Lipoprotein)-Sekretion aus der Leber führt. Somit haben die Träger der seltenen Variante niedrigere Lipid-Spiegel und sind gegen den Herzinfarkt geschützt. Der Chromosom 1p13/SORT1-Locus stellt somit ein hervorragendes Beispiel

dar, wie der Kreis von einem GWAS-Assoziationsbefund über die kausale Variante und einen neuen Stoffwechselweg bis hin zur Krankheit geschlossen werden kann.

Mehr als 50 neue Genorte entdeckt, die Blutfette beeinflussen

Ein weiterer Meilenstein in der Lipid-Genetik wurde, ebenfalls unter Beteiligung verschiedener Gruppen des NGFN, mit der GWAS-Meta-Analyse zu Serum-Lipiden des sogenannten Global Lipids Consortium erreicht (6). Diese GWAS-Meta-Analyse von mehr als 100.000 Individuen europäischer Abstammung stellt hinsichtlich Größe, statistischer Aussagekraft und Umfang der Ergebnisse eine wahre Tour-de-Force dar: 95 Loci erreichten genomweite Signifikanz, 56 dieser Loci waren bisher nicht bekannt. Ein Teil der neu-ent-

deckten Loci wurde darüber hinaus auch in nicht-europäischen Populationen repliziert und für drei Gene wurde ein funktionelles Maus-Modell etabliert.

Betrachtet man das zuvor diskutierte Beispiel von Chromosom 1p13/SORT1, so kann man annehmen, dass aus den 56 neuen Genen der Global Lipids Veröffentlichung ein besseres Verständnis des Lipidstoffwechsels erwachsen wird. Da Fettstoffwechselstörungen einen zentralen, vielleicht sogar den wichtigsten Risikofaktor für Arteriosklerose und Herzinfarkt darstellen, eröffnen sich hiermit vielfältige und aufregende Möglichkeiten für die Bekämpfung dieser Volkskrankheiten.

Referenzen

1. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007;357(5):443-53; doi: 10.1056/NEJMoA072366
2. Trégouët DA, König IR, Erdmann J, et al. Genome-wide haplotype association study identifies the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease. *Nat Genet* 2009;41(3):283-5; doi:10.1038/ng.314
3. Linsel-Nitschke P, Goetz A, Erdmann J, et al. Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease – a Mendelian Randomisation study. *Plos One* 2008;20;3(8):e2986; doi:10.1371/journal.pone.0002986
4. Linsel-Nitschke P, Heeren J, Aherrahou Z, et al. Genetic variation at chromosome 1p13.3 affects sortilin mRNA expression, cellular LDL-uptake and serum LDL levels which translates to the risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2010;208(183-189); doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.034
5. Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, et al. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. *Nature* 2010;465:714-21; doi:10.1038/nature09266
6. Teslovich A, et al. Consortium GL. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010;466:707-13; doi:10.1038/nature09270

Kontakt

Dr. Patrick Linsel-Nitschke
 Universität zu Lübeck, Medizinische Klinik II
 E-Mail: Patrick.Linsel-Nitschke@uk-sh.de

Serin-Threoninkinasen der PKD-Familie als neue antiangiogenetische Targets für gastrointestinale Tumoren



Ein Tumor ist im engeren Sinn eine Gewebeneubildung, der eine fehlerhafte Regulation der Zellteilung zugrundeliegt. Wachsen kann ein Tumor nur dann, wenn durch das Einsprossen bzw. die Neubildung von Blutgefäßen die Versorgung der Tumorzellen mit Sauerstoff und Nährstoffen gewährleistet ist. Beim gefährlichen Bauchspeicheldrüsenkrebs spielt die Proteinkinase D2 (PKD2) eine entscheidende Rolle für das Wechselspiel von Tumorwachstum und Blutgefäßneubildung. Daher könnte es über ein gezieltes Unterdrücken der PKD2 gelingen, Bauchspeicheltumoren zu attackieren.

Claudia Temme, Grit Rehbein und Thomas Seufferlein

Unter den zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland finden sich drei Tumorerkrankungen (Platz 3: Bronchialkarzinom, Platz 8: Kolonkarzinom und Platz 9: Mammakarzinom). Trotz vielfältiger Bemühungen zur Krebsprävention wird auf Grund des größer werdenden Anteils älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung eine deutliche Zunahme der Krebsinzidenz prognostiziert. Unter den Tumoren im Magen-Darm-Trakt hat der Bauchspeicheldrüsenkrebs (Fachterminus: Pankreaskarzinom) mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von maximal 20% bei den Patienten, die operiert werden können, eine besonders ungünstige Prognose. Bei der Mehrzahl der Patienten mit Pankreaskarzinom wird die Tumorerkrankung leider erst im metastasierten Stadium festgestellt, so dass das mittlere Überleben lediglich sechs Monate beträgt. Diese Zahlen machen deutlich, dass neue Strategien zur Diagnose und Therapie dieses Tumors unbedingt notwendig sind. Ein besseres Verständnis der Tumorbiologie des Pankreaskarzinoms kann helfen, solche Konzepte zu entwickeln.

Tumore entstehen durch ungehinderte Zellteilung und führen infolgedessen zur Verdrängung von bzw. Invasion in das umliegende normale Gewebe. Das Genom von Tumorzellen weist meist eine Vielzahl von Mutationen in Onkogenen und/oder Tumorsuppressorgenen auf. Oftmals werden durch solche Mutationen Signalwege dauerhaft aktiviert, die normalerweise einer engen Kontrolle unterliegen. Proteinphosphorylierung durch Kinasen ist ein Schlüsselmechanismus in der Signaltransduktion. Proteinkinasen werden nach den von ihnen phosphorylierten Aminosäuren in Tyrosinkinasen und Serin-/Threoninkinasen eingeteilt.

Tumore können ohne die Bildung neuer Blutgefäße, die sie mit Nährstoffen und mit Sauerstoff versorgen, nur bis zu einer Größe von 1-2 mm³ wachsen. Wenn den Tumoren Sauerstoff fehlt, sie also hypoxisch werden, wird in diesen Zellen der spezifische Transkriptionsfaktor HIF1 angeschaltet. Dieser reguliert die Expression vieler Gene, deren Produkte für die Neubildung von Blutgefäßen, d.h. für die Angiogenese, wichtig sind und das Überleben der Tumorzellen sichern. Das wichtigste Zielgen von HIF1 ist der vasculäre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF)-A. Das Anschalten der VEGF-A-Expression ist eine ubiquitäre Zellantwort auf Hypoxie. VEGF-A seinerseits sti-

muliert die Vermehrung, die Migration und das Überleben von Gefäßendothelzellen und damit die Angiogenese.

Proteinkinasen als Schlüsselmoleküle der Blutgefäßneubildung

Im Rahmen des NGFN Forschungsverbundes "Translational Genome Research Network in Pancreatic Cancer" (Koordinator: Prof. Dr. Thomas M. Gress) konnten wir kürzlich zeigen, dass Serin-/Threoninkinasen der Proteinkinase D (PKD) Familie, insbesondere PKD2, eine zentrale Rolle bei der Regulation der Angiogenese in gastrointestinalen Tumoren einschließlich dem Pankreaskarzinom spielen. Die Serin-/Threoninkinasen der PKD-Familie gehören zur Gruppe der Ca²⁺/Calmodulin-abhängigen Proteinkinasen. Die Kinasefamilie besteht aus drei Mitgliedern, PKD1, 2 und 3. PKDs werden durch unterschiedliche Stimuli wie G-Protein-gekoppelte Rezeptoren in der Plasmamembran, β -Untereinheiten heterotrimerer G-Proteine, oxidativen Stress, aber auch direkt durch Diacylglycerol aktiviert. PKDs werden bei Aktivierung phosphoryliert und können dann, je nachdem in welchem Zellkompartiment sie sich befinden, ihrerseits unterschiedliche Zielproteine phosphorylieren. So nehmen die Kinasen Einfluss auf fundamentale Prozesse wie z.B. Proteintransport in der Zelle, Zellmigration und die Vermehrung von Endothelzellen als ein wesentlicher Mediator der in den Endothelzellen durch VEGF-A induzierten Signaltransduktionskaskaden.

Ohne Proteinkinase D2 weniger Wachstum des Pankreastumors

Unsere eigenen Untersuchungen mit humanen Pankreastumoren zeigen eine hohe Expression von PKD2 in den Tumorzellen und in den Gefäßendothelzellen in der Nähe der Tumorzellen im Vergleich zum umliegenden normalen Gewebe. Wir konnten zeigen, dass die Kinase für das Tumorwachstum notwendig ist: Entfernt man PKD2 aus der Zelle oder ersetzt es durch eine inaktive Variante, teilen sich die Tumorzellen langsamer und verlieren ihre Fähigkeit, im Nacktmausmodell größere Tumoren zu bilden. Es stellte sich die Frage, ob das verminderte Tumorwachstum, das durch das Ausschalten von PKD2 in den Tumorzellen zu beobachten ist, durch eine Beeinflussung der

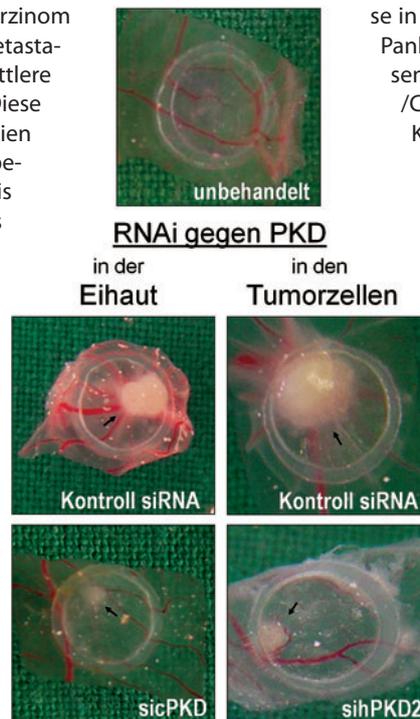


Abb. 1: CAM-Assay zum Nachweis der Bedeutung von PKD2 für das Wachstum von Pankreaskarzinomen. Oben: unbehandelte Eihaut eines Hühnerembryos, von Blutgefäßen durchzogen. Unten, linke Spalte: Die Eihaut wurde vor dem Aufbringen von Pankreaskarzinomzellen entweder mit Kontroll siRNAs (oben) oder mit siRNAs gegen die Hühner PKD (sicPKD; unten) behandelt. rechte Spalte: Die Pankreaskarzinomzellen wurden vor dem Aufbringen auf die Eihaut entweder mit Kontroll siRNAs (oben) oder mit siRNAs gegen humane PKD2 (sihPKD2) behandelt. 48h nach dem Aufbringen der Tumorzellen wurden die entstandenen Tumore herausgeschnitten und fotografiert. Der Tumor (Pfeil) ist als weiße Masse umgeben von zahlreichen Blutgefäßen auf der Eihaut zu sehen.

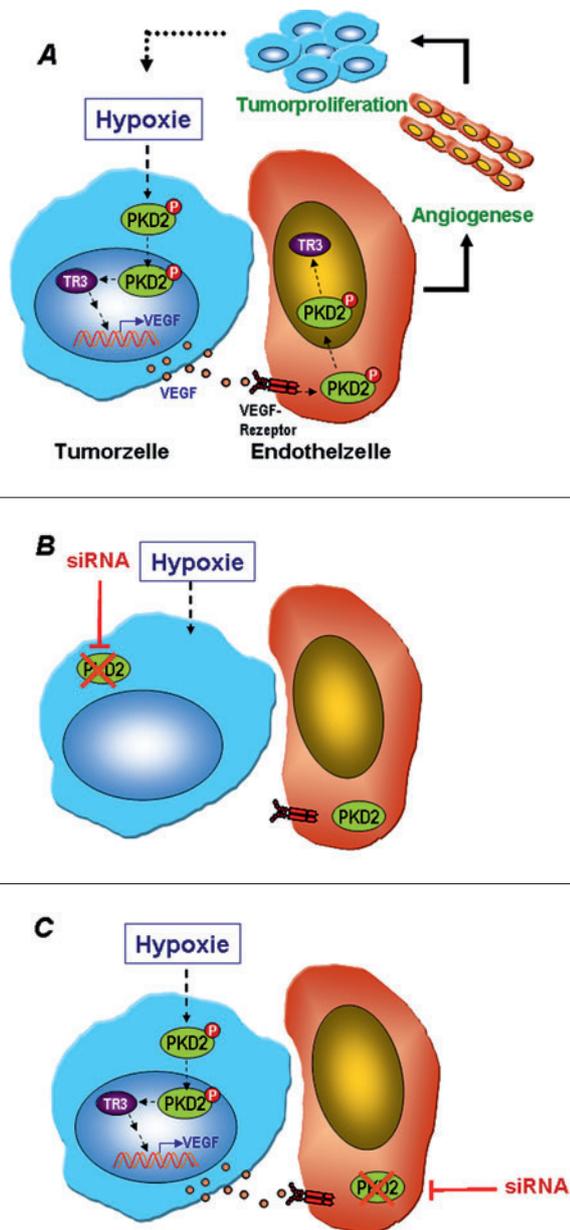


Abb. 2: Modell der PKD2 vermittelten Tumorangiogenese (A) Hypoxie aktiviert PKD2 in der Tumorzelle, die ihrerseits die Transkription von TR3 induziert. TR3 wiederum führt zur Aktivierung des VEGF-A-Promoters und zur Bildung und Ausschüttung von VEGF-A-Protein. Naheliegende Endothelzellen, die den VEGF-Rezeptor auf ihrer Oberfläche tragen, binden das von der Tumorzelle ausgeschüttete VEGF. In der Endothelzelle wird jetzt PKD2 aktiviert und führt auch dort zur Induktion von TR3, was zur Proliferation dieser Zellen führt und demnach zur vermehrten Blutgefäßbildung und als Konsequenz zu vermehrtem Tumorwachstum. Wird PKD2 entweder in der Tumorzelle (B) oder in der Endothelzelle (C) ausgeschaltet, wird dieser Rückkopplungsmechanismus unterbrochen. Es kommt nur noch zu einer stark verminderten Angiogenese und demzufolge zu einem verringerten Tumorwachstum infolge von Hypoxie. PKD2 ist also der Hauptverantwortliche für die hypoxievermittelte Angiogenese sowohl in Tumor- als auch in Endothelzellen.

Hypoxieantwort der Zellen, also z.B. die VEGF-Bildung zu erklären ist. Dieses konnte tatsächlich in zwei unterschiedlichen Tiermodellen gezeigt werden. Ein Tiermodell, in dem die Fähigkeit von Zellen getestet werden kann, Tumore zu bilden, ist der sogenannte CAM-Assay (siehe Abb.1). Hier werden Tumorzellen auf die Eihaut, die Chorioallantoismembran (CAM), eines befruchteten Hühneris an einer Stelle aufgebracht, an der ein Blutgefäß verläuft. Da der Hühnerembryo für einige Tage kein wirksames Immunsystem besitzt, können sich auf der Eihaut Tumore ausbilden, sofern die aufge-

brachten Zellen die dafür notwendigen Eigenschaften besitzen. Wenige Tage nach dem Aufbringen der Tumorzellen lässt sich häufig schon mit dem bloßen Auge ein Tumor entdecken, der herausgeschnitten, angefärbt und unter dem Mikroskop analysiert werden kann. Durch eine Technik, die als RNA-Interferenz (RNAi) bezeichnet wird, kann in Zellkulturen die Bildung einzelner Proteine gezielt verhindert oder zumindest stark reduziert werden. Hierbei werden kurze, spezifische RNA-Moleküle in die Zellen eingebracht, die an die mRNA, die für das Zielprotein kodiert, binden. Zelluläre Enzyme zerschneiden dann die mRNA an der Bindestelle, so dass sie nicht mehr als Vorlage für die Proteinsynthese dienen kann. Bringt man Pankreaskarzinomzellen, in denen die PKD2 Expression durch RNAi sehr stark reduziert wurde, auf die Eihaut, ist auch das Tumorwachstum sehr stark reduziert. Gleiches kann man interessanterweise auch erreichen, wenn man PKD2 nicht in den Tumorzellen selbst, sondern nur in den (Hühner-)Zellen der Eihaut ausschaltet. PKD2 muss also in den Tumorzellen und in den Endothelzellen wirksam sein, damit sich ein Tumor bilden kann. Untersucht man die auf der CAM gebildeten Tumore genauer, stellt man fest, dass das Ausschalten von PKD2 nicht nur zu einem verminderten Tumorwachstum, sondern auch zu einer deutlich reduzierten Angiogenese führt. In den Tumoren lässt sich der Hypoxiemarker HIF1 nachweisen, was auf ein hypoxisches Milieu im Tumor schließen lässt. Es ist bekannt, dass HIF1 die Expression des Transkriptionsfaktors TR3 steigert, dessen Expression durch PKDs induziert wird. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Induktion von TR3 durch PKDs notwendig ist, damit Tumorzellen unter Hypoxiebedingungen VEGF bilden und freisetzen können: Ohne PKDs kann durch Hypoxie in der Tumorzelle praktisch kein TR3 mehr induziert werden und ohne TR3 produzieren Tumorzellen kein VEGF mehr. Damit sind PKDs, vor allem PKD2, in den Pankreastumorzellen für den „Angiogenesetreibstoff“ VEGF absolut wichtig. Schaltet man PKD2 nun in den Endothelzellen aus, ist die Signaltransduktion, die durch VEGF in der Zelle angeschaltet wird, komplett unterbrochen, was die Proliferation und die Migration der Endothelzellen blockiert. Die Ergebnisse in der Zellkultur und im CAM-Assay konnten im Mausmodell komplett bestätigt werden.

Basierend auf unseren Experimenten ergibt sich folgendes Modell: (siehe Abb.2)

Hypoxie in Tumoren führt zur Bildung von HIF1 und nachfolgend zur Aktivierung von PKD2. Aktive PKD2 induziert die Expression/Aktivierung des nukleären Rezeptors TR3, der wiederum die Bildung von VEGF-A induziert und Freisetzung von VEGF aus den Tumorzellen steuert. VEGF stimuliert normalerweise Wachstum und Migration von Endothelzellen über PKDs. Die Inhibition von PKDs führt deshalb zum einen zur Blockade der VEGF-Freisetzung aus den Tumorzellen und damit zum Fehlen des Stimulus für die Endothelzellen, zum anderen aber auch zur direkten Blockade der VEGF-Signalübermittlung in den Endothelzellen. Die PKD-Blockade entfaltet somit eine doppelte Wirkung auf die Tumorangiogenese, sowohl im Tumor als auch im tumorassoziierten Endothel. Durch diese Doppelwirkung am Tumor und in der Tumorumgebung könnten PKDs interessante Targets in der Therapie gastrointestinaler Tumoren darstellen.

Originalpublikation Azoitei N et al.: Protein kinase D2 is a crucial regulator of tumour cell-endothelial cell communication in gastrointestinal tumours. (2010) *Gut*, Oct;59(10):1316-30; doi: [gut.2009.206813v1](https://doi.org/10.1136/gut.2009.206813v1)

Kontakt

Prof. Dr. Thomas Seufferlein
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Innere Medizin-Gastroenterologie
E-Mail: thomas.seufferlein@uk-halle.de

sequenziert

Die kleinen Unterschiede



1.000 Genome-Projekt veröffentlicht Analyse der abgeschlossenen Pilotphase

Kleine genetische Unterschiede zwischen einzelnen Personen helfen zu erklären, warum einige Menschen eher an Krankheiten wie Diabetes oder Krebs erkranken können als andere. Bislang war die Aufdeckung von Krankheitsursachen nur möglich, indem mehrere Millionen genetischer Unterschiede in Tausenden von Patienten abgefragt und gegen die Normalpopulation verglichen wurden. Neue Technologien ermöglichen nun, durch Sequenzierung ganze Genome „Buchstabe für Buchstabe“ zu lesen. Dazu muss man aber wissen, wie die normale Population mit derselben Auflösung aussieht. Das internationale 1.000 Genome-Projekt veröffentlichte jetzt die bislang umfangreichste Karte solcher genetischen Unterschiede oder „Varianten“. Die Wissenschaftler gehen davon aus, dass die vorgelegte Arbeit etwa 95% der genetischen Varianten aller Menschen auf der Erde enthält.

179 Menschen sequenziert

Unter genetischer Variation zwischen Menschen versteht man die Unterschiede in der Anordnung der Bausteine (Basen), aus denen das menschliche Erbgut (Genom) zusammengesetzt ist. Die Unterschiede können sehr klein sein und nur auf dem Austausch einzelner Basen beruhen; sie können aber auch durch große Veränderungen wie Verdopplungen oder Umlagerungen ganzer Chromosomenregionen verursacht werden. Einige Unterschiede treten häufig in weiten Teilen der Bevölkerung auf, während andere sehr selten sind. Wissenschaftler des 1.000 Genome-Projekts untersuchten systematisch das Erbgut von 179 einzelnen Menschen aus verschiedenen Volksgruppen (Populationen). Durch den Vergleich der Einzelgenome untereinander und zwischen den verschiedenen Populationen gelang es den Forschern, einen Katalog der genetischen Varianten zu erstellen.

4,5 Terabasen auszuwerten

Das 1.000 Genome-Projekt ist ein internationales Großprojekt, das sich über mehrere Kontinente, insbesondere USA, Europa und Asien erstreckt. Wissenschaftler aus öffentlich finanzierten Forschungseinrichtungen arbeiten gemeinsam mit Technologiefirmen daran, eine genaue Karte der genetischen Unterschiede der Menschen zu erstellen. Ihr Ziel ist es, eine öffentliche, das heißt für jedermann zugängliche Datenbank zur Verfügung zu stellen. So können Forscher den Einfluss individueller genetischer Veränderungen auf verschiedene Erkrankungen besser einschätzen. Dafür untersuchten die Wissenschaftler Menschen europäischer, westafrikanischer und ostasiatischer Herkunft. Unter Anwendung von Sequenziertechnologien der zweiten Generation wurden bislang die Genome von 179 Personen und zusätzlich die Proteinkodierenden Gene von 697 Personen sequenziert. Jeder Abschnitt der DNA wurde mehrmals sequenziert, so dass insgesamt mehr als 4,5 Terabasen (4,5 Billionen bzw. 4.500.000.000.000 einzelne Bausteine) an DNA-Sequenz gelesen wurden.

1000 Genome von Tumorpatienten

Um die Daten verarbeiten und gemeinsam nutzen zu können, waren neben Entwicklungen im Sequenzierbereich zahlreiche Innovationen im Bereich der EDV erforderlich. Dies beinhaltet

auch die Entwicklung standardisierter Verfahren zur Organisation, Aufbewahrung und Analyse der entstandenen Daten. So konnten die Wissenschaftler schließlich beweisen, dass die Sequenzierung von Einzelgenomen effizient und erfolgreich ist. Bei bisherigen Sequenzierprojekten wie dem Humangenomprojekt wurde das Erbgut mehrerer Personen vermischt, um ein sogenanntes Referenzgenom zu erzeugen. Diese Daten lieferten Informationen über das Erbgut aller Menschen, Aussagen über das Genom einer bestimmten Einzelperson waren daraus jedoch nicht abzuleiten. Der neue Ansatz wird nicht nur in der Hauptphase des 1.000 Genome-Projektes fortgeführt, sondern inzwischen auch bei der Erforschung von Krankheiten angewendet. Die rasante technologische Entwicklung, gekoppelt mit den Erfahrungen aus dem 1.000 Genome-Projekt, erlaubt außerdem Initiativen wie das Treat1000-Projekt. Es soll neue Möglichkeiten für eine personalisierte Medizin schaffen, indem die Genome von tausend Tumorpatienten sowie das veränderte Genmaterial ihrer Tumore sequenziert wird.

15 Millionen Positionen

Die Karte der humanen genetischen Variationen, die in der ersten Phase des 1.000 Genome-Projekts erstellt wurde, enthält 15 Millionen Positionen, an denen einzelne Basen ausgetauscht sind, eine Million kürzerer Insertions- und Deletionsveränderungen und über 20.000 strukturelle Varianten. Weniger als die Hälfte der Varianten war vorher bekannt. Die Projektdatenbank umfasst mehr als 95% aller heutzutage zu messenden Varianten. Die Forscher gehen davon aus, dass sie bis zum Abschluss des Projektes 99% der Varianten identifiziert haben werden. Die jetzt vorgelegte Karte enthält bereits einige Überraschungen. So konnten die Wissenschaftler zeigen, dass jeder Mensch zwischen 250 und 300 genetische Abweichungen trägt, die die normale Funktion der betroffenen Gene verhindern. Weiterhin besitzt jeder von uns zwischen 50 und 100 genetische Variationen, die mit verschiedenen Erbkrankheiten assoziiert sind. Zum Glück besitzt jeder Mensch zwei Kopien von jedem Gen. Daher bleiben wir in der Regel gesund, solange nicht auch die zweite Kopie verändert ist.

60 neue Mutationen

Zusätzlich zu der Untersuchung der individuellen Genvarianten haben sich die Forscher die Genome von sechs Einzelpersonen sehr genau angeschaut. Die beiden sogenannten Kernfamilien bestanden aus jeweils einem Vater, einer Mutter und einer Tochter. Die Wissenschaftler fanden bei den Töchtern neue Varianten, die bei den Eltern nicht vorhanden waren. Sie vermuten, dass bei jedem Menschen ungefähr 60 neue Mutationen auftreten, die bei den Eltern noch nicht vorhanden sind.

2500 Einzelpersonen

Mit dem Abschluß seiner Pilotphase ist das 1.000 Genome-Projekt in die Hauptphase eingetreten. In den nächsten zwei Jahren wollen die beteiligten Gruppen insgesamt 2500 Einzelpersonen aus 27 verschiedenen Populationen untersuchen. Die deutsche Beteiligung am 1.000 Genome-Projekt wird durch die Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung ermöglicht, das die Beteiligung der Berliner Forscher im Rahmen des Programms der Medizinischen Genomforschung, NGFN-Plus, fördert. Weitere Informationen sind auf den Projektseiten des 1.000 Genome-Projekts (www.1000genomes.org) verfügbar.

Originalpublikation *The 1000 Genomes Project Consortium (2010) A map of human genome variation from population scale sequencing. Nature 2010, DOI: 10.1038/nature09534*

Der Protein-Pfadfinder

Ansgar Poetsch im Wissenschaftlerportrait

Ansgar Poetsch erkundet in Bochum das Proteininventar zellulärer Membranen und eröffnet Wege zu zahlreichen Anwendungen in Biotechnologie und Medizin

Text: Claudia Eberhard-Metzger
Fotos: Marion Nelle



Der Weg zu Ansgar Poetsch ist im Gebäude- und Wegegeflecht der Ruhr-Universität Bochum nicht einfach zu finden. Ein mit den Besonderheiten vor Ort vertrauter Student nimmt sich des umherirrenden Besuchers schließlich an und führt ihn ebenso freundlich wie kundig an diversen Baustellen vorbei bis in das Zimmer von Ansgar Poetsch im zweiten Stock des Gebäudetraktes „ND, Eingang Süd“. Ansgar Poetsch wundert sich nicht über die kleine Verspätung: „Das ist hier fast wie in der Zelle – da weiß man auch nicht immer genau, wie etwas in sie hinein- und wieder hinausgelangt.“ So schnell kann man mitten im Thema sein.

Ansgar Poetsch und seine Mitarbeiter erforschen Membranproteine, also diejenigen Eiweiße, die Biomembranen ein- oder aufgelagert und für das Leben jeder Zelle und ihrer Funktion unerlässlich sind, was sich an der großen Vielfalt ihres Aufgabenspektrums zeigt: Membranproteine transportieren Stoffe aus der Zelle hinaus oder leiten Ankömmlinge zielgerichtet ins Innere hinein; sie reichen die Botschaften anderer Zellen zum Kern weiter, sie wirken an der Energiegewinnung mit oder sorgen dafür, dass gleichartige Zellen einander erkennen und sich zu einem funktionstüchtigen Gewebe oder Organ zusammenschließen.

Etwa ein Drittel aller Gene codieren Membranproteine

Doch nicht nur für die Zelle als kleinste Lebenseinheit, auch für zahlreiche Anwendungen sind Membranproteine wichtig, beispielsweise in der Medizin: Rund 80 Prozent aller derzeit zugelassenen Arzneimittel wirken über Membranproteine, die den Wirkstoffen als therapeutischen Zielstrukturen (Targets) dienen. Ebenso wichtig sind Membranproteine für die Biotechnologie: Wer weiß, wie ein Transportprotein in der Membran eines Mikroorganismus verankert ist, wie es genau aussieht, für was es zuständig ist und wie es arbeitet, kann die zellulären Minifabriken gezielt optimieren und die Ausbeute an Protein erhöhen. „Etwa ein Drittel aller Gene einer Zelle codieren Membranproteine“, unterstreicht Ansgar Poetsch die Bedeutung.

Von einer beträchtlichen Anzahl membrangebundener Proteine weiß man allerdings noch nicht, welche Aufgabe sie im Zellleben erfüllen. Unter diesen derzeit noch unbekanntenen Funktionsträgern lassen sich vielleicht interessante Kandidaten finden,

um leistungsstärkere bakterielle Produktionsstämme zu konstruieren, oder neue zelluläre Targets für besser wirksame Medikamente ausmachen, beispielsweise gegen Krebs. Das Ziel von Ansgar Poetsch und den Mitarbeitern seiner Arbeitsgruppe für „Angewandte Membranproteomik“ ist es, bislang nicht bekannte Membranproteine mit innovativen Methoden aufzuspüren, ihre Funktion zu bestimmen und für Anwendungen, etwa in Medizin und Biotechnologie, verfügbar zu machen.

Für diese Aufgabe bringt Ansgar Poetsch reichlich Erfahrung mit. Der 39-jährige Chemiker beschäftigt sich schon seit seinem Studium in der Technischen Universität (TU) Darmstadt mit Membranproteinen. „Das war so eine Art Steckenpferd meines Doktors in der physikalischen Biochemie“, erinnert sich Poetsch. Noch sehr wenig habe man damals über Membranproteine gewusst: Wie sehen sie aus? Wie arbeiten diese Nano-Maschinen? Erst Ende der 1980er Jahre hatte der Nobelpreisträger Robert Huber die Struktur eines membrangebundenen Proteins aufklären können. „Membranproteine waren spannend – und knifflig“, sagt Poetsch. „Und genau deshalb haben sie mich interessiert.“

Zum Erfolg gehört auch Glück

Sowohl während seiner Diplom- als auch während seiner Doktorarbeit an der TU Darmstadt beschäftigte sich Poetsch mit mem-

branverankerten Proteinen und deren Struktur- und Funktionsaufklärung. Zusätzliche methodische Erfahrungen sammelte er unter anderem im Jahr 2001 während seines Aufenthalts als Feodor Lynen-Stipendiat an der University of British Columbia in Vancouver, Kanada. Dort lernte er seine Ehefrau, eine Chinesin, kennen, die mit ihm zurück nach Deutschland ging, wo Poetsch sich Ende des Jahres 2009 an der Ruhr-Universität Bochum habilitierte. Ein auffallender Hinweis

„Das ist hier fast wie in der Zelle – da weiß man auch nicht immer genau, wie etwas in sie hinein- und wieder hinausgelangt.“



auf China findet sich auch im Bochumer Arbeitszimmer von Poetsch: Über dem Schreibtisch hängt ein ungewöhnliches, mit chinesischen Zeichen beschriftetes Bild, das ihm sein Schwiegervater und seine Nichte gemalt haben. Es zeigt Trauben, in China die Symbole des Erfolgs, zu denen sich ein kleines Schwein emporreckt. Das Schwein, erklärt Poetsch, ist in China das Symbol für Glück. Und das Glück muss sich, wie jeder in der Forschung weiß, hinzugesellen, um Erfolg zu haben. Die Schriftzeichen könne er nur zum Teil entziffern, sagt Ansgar Poetsch lächelnd: „Das Chinesische ist eine Wissenschaft für sich.“

Einen Stock höher präsentiert Ansgar Poetsch die Technik, mit der er und seine Mitarbeiter das Proteininventar der Membranen – das „Membran-Proteom“ – von Bakterien, Hefen oder auch menschlichen Zellen erfassen: Massenspektrometer der neuesten Generation, zu einem Preis, der pro Gerät ungefähr dem Wert eines Eigenheims nebst großzügigem Grundstück entspricht. „Als ich vor einigen Jahren in Bochum anfang, konnten wir mit dem damals verfügbaren Gerät rund 100 Proteine in einer Woche identifizieren“, erläutert Poetsch: „Mit den neuen Geräten schaffen wir um die 1000 Proteine in wenigen Stunden.“ Einer finanziellen Zuwendung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung sind die leistungsstarken Massenspektrometer zu verdanken.

„Die Geräte laufen bei uns Tag und Nacht“, sagt Ansgar Poetsch und setzt sich an den Computerbildschirm, um das Ergebnis einer Probenanalyse aufzurufen. Der Bildschirm zeigt die unterschiedlichen Massenspektren der aus der Probe selektierten Pro-

*„Wir wollen die Fitness von *Corynebacterium glutamicum* steigern und es Stress-resistenter machen“*

teine, ein Computerprogramm ordnet die Spektren bereits bekannten Proteinen aus einer Datenbank zu: Eine sehr lange Liste von Namen erscheint, an einer Stelle aber ist „unbekanntes Protein“ zu lesen – das könnte ein Kandidat sein, bei dem es sich lohnt, seine Pfade weiter zu verfolgen.

Biologische Proben – insbesondere Proteine, die zusammen mit vielen anderen Molekülen in Membranen integriert sind – verlangen aufgrund ihrer Molekülgröße und der anspruchsvollen Frage nach den systemischen Zusammenhängen eine besondere Aufbereitung. Ansgar Poetsch und seine Mitarbeiter haben eine Methode entwickelt, mit der sich Membranproteine besser als mit dem bisherigen Standardverfahren herauslösen und identifizieren lassen. Mit klassischen Proteom-Techniken lassen sich die Membranproteine nur schwer erreichen.

Auch Mikroben arbeiten ohne Stress besser

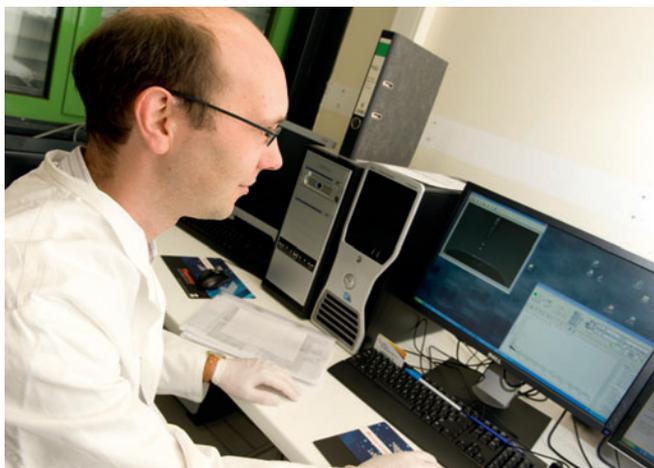
Eines der anwendungsbezogenen Projekte, an denen die Bochumer Wissenschaftler derzeit arbeiten, ist das „Feintuning“ von *Corynebacterium glutamicum* – neben *Escherichia coli* der wichtigste Mikroorganismus für die industrielle biotechnische Produktion und von großer wirtschaftlicher Bedeutung: Das erst Mitte der 1950er Jahre in Japan in einer Bodenprobe entdeckte Corynebakterium produziert heute alljährlich mehr als 1,5 Millionen Tonnen Aminosäuren, allen voran den Geschmacksverstärker L-Glutamat oder die essenzielle Aminosäure L-Lysin, die dem Tierfutter zugesetzt wird. „Wir wollen die Fitness von *Corynebacterium glutamicum* steigern und es Stress-resistenter machen“, erklärt Ansgar Poetsch. Denn wie jedes andere arbeitende Lebewesen, kann auch das fleißige Bakterium in Stress geraten, etwa dann, wenn es ihm an Sauerstoff mangelt, wenn die Temperaturen, bei denen es arbeiten muss, nicht optimal oder Zelldichte, Substrat- und Produktkonzentration zu hoch sind. All diese Störgrößen verursachen den Mikroorganismen Stress und mindern ihr Arbeitsergebnis.

Ansgar Poetsch ist es mit seinen Analysemethoden gelungen,

Änderungen zu erfassen, die sich bei hyperosmotischem Stress in der Bakterienmembran einstellen und dabei Schlüsselspieler zu identifizieren: Wichtige Transportproteine, durch die Substanzen geleitet werden, die das Bakterium vor zu viel Stress schützen können. Auch spezielle Anpassungen im Energie- und Aminosäurestoffwechsel der gestressten Bakterien konnten die Wissenschaftler messen. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse kann jetzt untersucht werden, wie sich robustere Bakterien konstruieren, biotechnologische Prozesse optimieren und die Proteinausbeuten steigern lassen.

Alternative Kohlenstoffquellen für die biotechnologische Produktion

Ob sich außer der herkömmlichen Glukose auch andere Kohlenstoffquellen zur Ernährung der fleißigen Corynebakterien nutzen lassen, ist eine weitere wichtige Frage, der die Bochumer Wissenschaftler derzeit zusammen mit Mikrobiologen der „Chinese Academy of Science“ in Peking nachgehen. Eine Alternative zur teuren Glukose könnten Aromaten wie Benzoat sein, Grundbausteine der Baumrinde. Sie wären zudem als nachwachsender Rohstoff verfügbar, der nicht in Konkurrenz zu Nahrungsmitteln steht. Die Forscher um Ansgar Poetsch haben verglichen, wie sich das Proteininventar von Corynebakterien unterscheidet, die auf Glukose oder Benzoat wuchsen. Dabei stellten sie fest, dass *Corynebacterium glutamicum* beide Kohlenstoffquellen im vergleichbaren Maße verwendet – es ist den Bakterien also mehr oder wenig „gleichgültig“, was ihnen zur Energiegewinnung angeboten wird. Den Bochumer Wissenschaftlern gelang es darüber hinaus, die für die Aufnahme der Aromaten zuständigen Transportproteine ausfindig zu machen. Und sie identifizierten Enzyme, welche die Stoffwechselweichen von Glukose auf Benzoat umlegen. „Mit diesem



„Die Auseinandersetzung mit einer fremden Kultur ist eine große Bereicherung“

Wissen“, sagt Ansgar Poetsch, „lassen sich künftig ideale Bedingungen entwickeln, um Aromaten als Kohlenstoffquellen für die biotechnologische Produktion einzusetzen.“

Nicht Bakterien, sondern Hefen interessieren die Bochumer Forscher in ihrem Projekt „MetaZyme“. Hefen werden in der Biotechnologie genutzt, um Lipide, beispielsweise für Kosmetika, herzustellen. „Wie aber der Stoffwechselweg insgesamt

funktioniert und wo Optimierungsbedarf besteht, ist noch weitgehend unbekannt“, betont Ansgar Poetsch. Die Bochumer haben sich deshalb vorgenommen, die „Produktionsverhältnisse“ in der Hefe mit einem neuen Verfahren genau zu betrachten und möglichst für alle Enzyme, die an der Lipidherstellung beteiligt sind, die Geschwindigkeit des Stoffwechselumsatzes zu bestimmen. „Mit diesen experimentell bislang nur schwer zugänglichen Daten können wir anschließend an Modellen Veränderungen simulieren und neue Ansatzpunkte finden, die wir brauchen, um bessere Hefestämme mittels genetischer Veränderungen zu entwickeln“, erklärt Poetsch

Was lässt uns altern?

Bei der biotechnologischen Produktion treten zeitliche Veränderungen des Proteininventars sehr rasch auf. Bei anderen biologischen Prozessen aber, beispielsweise während des Alterns eines Organismus, verändert sich das Proteom nur langsam. Daran ist Ansgar Poetsch sehr interessiert. Er setzt seine universell anwendbaren Analysemethoden deshalb gerade ein, um das Phänomen Altern besser zu verstehen. Wie verändern sich die Proteine einer Zelle von jung zu alt?, will der Bochumer Chemiker beispielsweise wissen. Wie verläuft die Enzymaktivität über die Zeit hinweg? Gibt es Proteine, die im Alter stärker geschädigt sind und deshalb schneller abgebaut werden? Wie die Dynamik des Proteinauf- und -abbaus die Funktion einer Zelle beeinflusst, ist für Ansgar Poetsch von generellem Interesse. Auch für diese Fragestellungen haben Poetsch und seine Mitarbeiter bereits eine eigene Methode entwickelt. Mit ihr können sie präzise messen, in welcher Menge ein bestimmtes Protein von der Zelle zu einem bestimmten Zeitpunkt hergestellt und abgebaut wird und wie sich ein Stimulus auf diese Dynamik auswirkt.

Wanderer zwischen den Kulturen

Neben seiner engagierten Arbeit bleibt Ansgar Poetsch nur wenig Zeit: „Ein bisschen Tennis, hie und da ein klassisches Konzert ... in der Hauptsache aber bestimmt unser zweijähriger Sohn meine Freizeit. Er hält mich auch ohne Sport ganz schön auf Trab.“ Ein Schwerpunkt seiner künftigen wissenschaftlichen Arbeit sei, „weiterhin neue Methoden zu entwickeln – nicht um der Methoden willen, sondern um mit methodischen Neuentwicklungen Antworten auf Fragen zu finden und Neues zu entdecken“. Dieser methodisch-apparative Ansatz ziehe sich seit Beginn seines Studiums wie ein roter Faden durch sein bisheriges Arbeitsleben.

Als zweiten roten Faden bezeichnet Poetsch augenzwinkernd sein „Talent, immer den schwierigeren Weg zu finden“. Das zeige sich nicht nur an seinem Berufsweg, der nicht immer gradlinig verlaufen sei, sondern auch in seinem privaten Leben, wo die europäische auf die chinesische Kultur treffe. Eine multikulturelle Ehe hat immer zusätzliche Herausforderungen, die Auseinandersetzung mit einer fremden Kultur ist aber auch eine große Bereicherung.“ berichtet Poetsch. Daraus könne eine große Kreativität erwachsen.

Und auch das gilt nicht nur allein für sein Privatleben.

Treffen

Beeren, Rentiere, Pflanzenforscher 5. EPSO Konferenz in Lappland

Als ein isländischer Vulkan mit unaussprechlichem Namen Berühmtheit erlangte, hieß es für die Flugzeuge in Europa am Boden zu bleiben. So mussten auch Wissenschaftler aus 30 Ländern im April zu Hause bleiben. Sie wollten die 5. Konferenz der „European Plant Science Organisation“ (EPSO) im finnischen Lappland besuchen – 250 km nördlich des Polarkreises. Die Konferenz wurde kurzerhand verlegt und fand vom 28. August bis 02. September 2010 im Olos Polar Center statt. Eine organisatorische Meisterleistung, welche die Beteiligten mit großem Lob für die Veranstalter würdigten. Thematisch stand die 5. EPSO Konferenz unter dem Motto „Plants for Life“ – Pflanzen für das Leben. Als europäisches Forum für Pflanzenforschung spielt die Konferenz eine tragende Rolle, dieses Zukunftsthema zu diskutieren und den wissenschaftlichen Diskurs auch auf eine politische Ebene zu heben. Insgesamt nahmen 220 Wissenschaftler aus 33 Ländern an der Konferenz teil. Die Veranstalter begrüßten den hohen Anteil an Doktoranden, und unterstrichen die Bedeutung der Diskussion zwischen den Generationen.

Insgesamt umfasste das Vortragsprogramm 41 Vorträge und einer Keynote Lecture, die sich auf 14 Sitzungen verteilten. In der ersten Keynote Lecture mit dem Titel „Understanding defence mechanisms and enhancing crop disease resistance“ beschäftigte sich Jonathan Jones (Sainsbury Laboratory, Norwich, UK) mit der Frage, wie Ertragsausfällen durch Krankheiten zu begegnen sei.

Nach einem historischen Überblick zeigte er die Möglichkeiten der genetischen Antwort auf. Jones betonte die große Chance, den diversen Krankheiten durch spezifische Züchtung beizukommen, allerdings sei dafür umfassendes Wissen über die biologischen Hintergründe nötig. Nach der Keynote Lecture konnten sich die Teilnehmer einen ersten Eindruck von der Finnischen Natur machen. Eine Fotopräsentation zeigte faszinierende Aufnahmen von Landschaften, Pflanzen und Tieren. Es folgte eine Präsentation der Online-Plattform Naturegate (www.luontoportti.com/suomi/de). Die Webseite ermöglicht es auf einfache und präzise Weise, die finnischen Pflanzen zu bestimmen.

Die Sessions waren alle stark zielorientiert aufgestellt. Dabei war eine Verbesserung der Qualität von Pflanzenprodukten ebenso wichtig wie das Erreichen von Nachhaltigkeit und die Stärkung funktionierender Ökosysteme. Getreu dem umfassenden Ansatz der Tagung wurde jedoch auch auf die europäische Wissenschaftspolitik und Aspekte der Sicherheit von Nahrung und Nahrungsbereitstellung eingegangen. Die Vorträge im Plenum wurden von einer Poster-Präsentation mit mehr als 100 Postern unterstützt. In zwei speziellen Poster-Sessions konnten einzelne Forschungsthemen diskutiert werden. Die Autoren der drei besten Poster konnten sich außerdem über den EPSO Poster Preis freuen. Außerdem fanden im Zuge der Konferenz zwei Workshops statt. Der „Workshop on outreach and education“ diente der Diskussion



Das Olos Polar Center war Veranstaltungsort der 5. Konferenz der „European Plant Science Organisation“ (EPSO) im finnischen Lappland (Fotos: Matthias Arlt).

von zukünftigen kreativen Beispielen und gemeinsamen Aktivitäten der EPSO Mitglieder. Im zweiten Treffen lag der Fokus auf möglichen Beiträgen von EPSO zu „European Technology Platforms“ (ETP). Besonderes Augenmerk lag dabei auf der ETP „Plants for the future“. Die Teilnehmer dieses Workshops wagten einen Ausblick auf die Entwicklung der Pflanzenforschung in der Zukunft und identifizierten relevante Stakeholder und treibende Kräfte auf europäischer und globaler Ebene.

Neben dem fachlichen Programm konnten die Teilnehmer auf einer Exkursion die faszinierende spätsommerliche Welt Lapplands erkunden. Die bereits einsetzende Herbstfärbung der Vegetation und zahlreiche essbare Beeren machten einen Aufstieg auf den Berg Olos zu einem Vergnügen für Gaumen und Auge. Wer sich nicht mit der Pflanzenwelt nördlich des Polarkreises auseinandersetzen wollte, konnte in einer alternativen Exkursion eine landestypische Rentierfarm besuchen. Bei beiden Veranstaltungen standen neben dem Erlebnis vor allem auch Gespräche zwischen den Teilnehmern im Mittelpunkt.

Die nächste EPSO Konferenz wird im Jahr 2013 stattfinden. Wer so lange nicht warten möchte, kann bereits im Jahr 2012 den „Plant Biology Congress“ in Freiburg besuchen. Dieser Kongress wird in Zusammenarbeit von EPSO mit der „Federation of the European Societies of Plant Biology“ (FESPB) organisiert und findet vom 29. Juli bis zum 03. August 2012 statt. Nähere Informationen zu den Konferenzen sind zu gegebener Zeit auf den EPSO Webseiten (www.epsoweb.org) verfügbar. (ma)



3. FUGATO Statusseminar 2011

Vom 9. bis 10. Februar 2011 veranstaltet das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) das dritte FUGATO-Statusseminar in Kassel, zu dem rund 120 Teilnehmer erwartet werden. Ziel der Veranstaltung ist es, die Ergebnisse der in Kürze abschließenden Verbundprojekte in FUGATO-plus vorzustellen und gemeinsam zu diskutieren. Zugleich erhalten die Nachwuchsgruppen in FUGATO-plus die Möglichkeit, erste Zwischenergebnisse Ihrer Forschungsarbeiten zu präsentieren. Darüber hinaus soll das Statusseminar die Kontakte zwischen den FUGATO-Partnern aus Wissenschaft und Wirtschaft stärken und weiter intensivieren.

Neben den aktiv in den Forschungsprojekten arbeitenden Partnern sind auch der Wissenschaftliche Beirat FUGATO sowie der Industrieverbund FUGATO e.V. (IVF) und der Förderverein Biotechnologieforschung e.V. (FBF) eingeladen. Als Gäste werden zudem Vertreter des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) erwartet.

Nähere Informationen finden Sie in Kürze auch unter www.fugato-forschung.de

Kontakt

FUGATO-Sekretariat, Dr. Janet Staack
Adenauerallee 174, D-53113 Bonn
Tel.: +49 (0)228 91447-61, Fax: +49 (0)228 91447-66
Email: jstaack@fugato-sekretariat.de

Genomweite Diagnostik: Chancen, Hoffnungen und Risiken für Patienten



Der NGFN-Workshop „Chancen und Risiken der Genomdiagnostik“, der am 1. Oktober 2010 im Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg stattfand, bot umfassende Hintergrund-Informationen und eine breitgefächerte Diskussion über ethische Aspekte aktueller Schlüsseltechnologien und Projekte der medizinischen Genomforschung.

Stefan Wiemann

Ein wesentliches Ziel der biomedizinischen Genomforschung ist, molekulare Mechanismen von Volkskrankheiten aufzudecken und die gewonnenen Erkenntnisse in gezieltere Ansätze zur Prävention, Diagnose und Prädiktion sowie für personalisierte Therapien von Patienten umzusetzen. Die rasanten Fortschritte in der Genomforschung eröffnen dabei völlig neue und viel versprechende Perspektiven. So können mit Hochdurchsatz-Technologien umfassende Analysen von Patientenmaterialien durchgeführt werden, bis hin zur vollständigen Entschlüsselung von Genomen und der Entdeckung sämtlicher genetischer Veränderungen in einzelnen Patienten.

Damit hat die Genomforschung, wie sie insbesondere auch im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) vorangetrieben wird, ein hohes Potential, erhebliche medizinische Fortschritte zu erzielen, aber auch eine hohe gesellschaftliche Relevanz. Die kritische Auseinandersetzung und die Herausarbeitung von Kriterien für den adäquaten Umgang und die ethisch korrekte Nutzung von Forschungserkenntnissen sind unerlässlich, um im Dialog von Wissenschaft, Gesellschaft und Politik einen allgemein akzeptierten Konsens zu erzielen, der im Einklang mit den gesellschaftlichen Interessen und der Gesetzeslage steht.

Diesem Thema widmete sich am 1. Oktober 2010 ein NGFN-Workshop, bei dem Experten verschiedener Disziplinen über die Grundlagen sowie über die Chancen, Hoffnungen und Risiken einer genomweiten Diagnostik diskutierten. Die Vortragenden waren Prof. Dr. Hans Lehrach (MPI Berlin, *1000 Genomes Project, Treat 1000 Projekt*), Prof. Dr. Peter Lichter (DKFZ Heidelberg, *International Cancer Genome Consortium*), Prof. Dr. Schirmacher (Uniklinik Heidelberg), Jan Geissler (*CML Advocates Network / Leukämie-Online e.V., München*), Prof. Dr. Jens Reich (MDC Berlin, Mitglied des Deutschen Ethikrats), Prof. Dr. Norbert W. Paul (Uni Mainz), Prof. Dr. theol. Peter Dabrock, M. A. (Uni Marburg) und Dr. Bärbel Hüsing (Frauenhofer ISI Karlsruhe). Im Anschluss an die Vorträge erfolgte eine angeregte und umfassende Diskussion.

Genodiagnostik-Gesetz – Der Unterschied zwischen Diagnose und genetischer Analyse

Das im Februar 2010 in Kraft getretene Genodiagnostik-Gesetz wurde erlassen, um eine gesetzliche Regelung von genodiagnostischen Analysen und Untersuchungen zu erreichen und damit einen rechtssicheren Raum zu schaffen. Der Begriff der „genetischen Analyse“ wird hierin jedoch nicht eindeutig geklärt und umfasst nicht nur die Gene selbst (DNA, auch RNA), sondern auch die „Produkte von Nukleinsäuren (Genproduktanalyse)“. Als Genprodukte können Proteine zählen, aber wahrscheinlich auch Metabolite, die z. B. auf die Aktivität von Enzymen schließen lassen können, auch wenn diese nicht unmittelbar mit der Erkrankung zu tun haben.

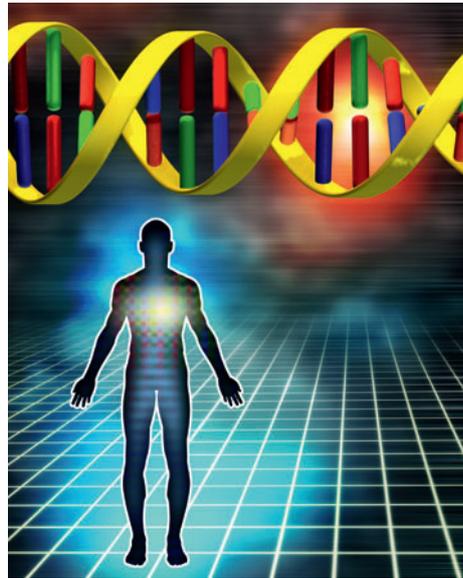
Damit ist aber auch nicht ganz klar, ab wann eine Analyse eine „genetische“ ist und deshalb unter das Gendiagnostik-Gesetz fällt. Im Moment liegt der Unterschied wohl hauptsächlich im Rahmen, in dem die Untersuchung durchgeführt wird. Ist sie mit einer genetischen Beratung verknüpft, handelt es sich um eine genetische Analyse, ansonsten ist dieselbe Untersuchung eine einfache Diagnose.

Konkreter Nutzen der Genomanalyse für die Patienten am Beispiel Krebs

Derzeit werden mehrere internationale Projekte durchgeführt, in denen die Genome tausender gesunder Personen (z. B. www.1000genomes.org, siehe auch Seite 22) sowie von Patienten (z. B. www.icgc.org) vollständig auf genetische Veränderungen untersucht werden. Sowohl „normale“ genetische Varianten als auch beispielsweise mit Krebs verknüpfte Veränderungen werden entdeckt. Letztere Veränderungen werden auch als somatische Mutationen bezeichnet, die erst im Verlauf des Lebens auftreten und allein oder in Kombination mit anderen genetischen Veränderungen Krebs auslösen können. Unter das Gendiagnostik-Gesetz würden Untersuchungen von Tumor-relevanten Mutationen allerdings nicht fallen, da genetische Veränderungen, die erst nach der Befruchtung auftreten, aus dem Geltungsbereich des Gesetzes ausgeschlossen sind sofern diese nach der Geburt stattfinden (§3 Absatz 4). Die positiven Auswirkungen der genomischen Analyse für die Behandlung des Patienten hebt das folgende Beispiel hervor: Bei Krebs, auch bei einzelnen „Arten“ wie Brustkrebs oder Prostatakrebs, handelt es sich um eine Vielzahl verschiedenartiger genetischer Erkrankungen. Je nachdem, welche Gene von genetischen Veränderungen betroffen sind, ändert sich die Prognose für den Patienten und die Therapie muss angepasst werden.

Hoffnungen und Risiken der genom-basierten Vorhersage zukünftiger Erkrankungen

Während die aus Genomanalysen gewonnenen Daten eine individuell zugeschnittene Therapie erlauben könnten, werden jedoch zugleich auch Gene analysiert, die mit ganz anderen Krankheiten assoziiert sind. Damit wird es langfristig eine Wandlung geben von der diagnostischen hin zur prädiktiven Analyse, die über die unmittelbar im Fokus stehende Krankheit hinaus eine Prävention zukünftig zu erwartender Erkrankungen ermöglichen könnte. Derzeit werden über die aktuelle Indikation hinausgehende Informationen vom behandelnden Arzt nicht berücksichtigt. Wie mit solcher „Überflussinformation“ zukünftig umgegangen werden soll, ist eine der zentralen Fragen der Diskussion: Welche Konsequenz hat die Erkenntnis über mögliche Erkrankungen, die mit hoher oder aber mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit eventuell erst in Jahren eintreten werden? Besteht Aufklärungspflicht nur für Erkrankungen, die geheilt werden können, oder auch für solche, für die es derzeit keine wirksamen Therapien gibt? Schon da solche Informationen für den Patienten von einschneidender Natur sein könnten, sollten gendiagnostische Untersuchungen über eine konkrete Indikation hinaus nur in Einheit mit umfassender Information, Aufklärung und Beratung durchgeführt und in den Zusammenhang des tatsächlichen Informationsbedarfs gestellt werden. Da es sich in der Regel lediglich um Wahrscheinlichkeiten handelt und diese mit einem „sicheren Eintreten“ einer Erkrankung verwechselt werden können, dürfen die Konsequenzen für die Lebensqualität nach einer schwerwiegenden Prognose keinesfalls unterschätzt werden.



Persönliche Daten: Wie optimal schützen?

Außer der Quantität der Daten (z. B. aus einer genomweiten Untersuchung) ist eine große Herausforderung an den Datenschutz. Neben dem Arzt gehen u.a. auch Laborpersonal, Informatiker und „Auswerter“ mit den Daten um. Schon aus GWAS-Daten kann auf einzelne Personen zurück geschlossen werden, bei Sequenzierdaten jedoch erst recht. Hier muss maximal mögliche Sicherheit gewährleistet werden. Doch kann insbesondere der Umgang mit den Daten in der Zeit der Informationsgesellschaft auch kontrovers diskutiert werden. So geben zahlreiche Menschen in dem als „Facebook-Effekt“ bezeichneten Phänomen persönlichste Details völlig freiwillig im Internet preis oder stellen sie als Nutzer von Kundenkarten bei Einkäufen Firmen zur Verfügung, die daraus beispielsweise Persönlichkeitsprofile erstellen können. Vor diesem Hintergrund ist es essentiell, dass hochsensible genetische Daten besonders geschützt werden und damit der Schutz der Person durch den Staat geregelt und sichergestellt wird.

Der Zielsetzung, dass die Forschung möglichst schnell den Patienten zugutekommen soll, haben sich inzwischen auch Patientenverbände angenommen. Während der Fokus zunächst auf der Informationsbeschaffung und der Verknüpfung mit anderen Betroffenen lag, wollen inzwischen immer mehr Betroffene direkt in der Planung und Durchführung von Forschungsprojekten und insbesondere von klinischen Studien mitwirken und als gleichwertige Partner in der klinischen Forschung und in der Klinik angesehen werden. Dies wirkt sich positiv auf die Qualität der Patienteninformation, die Rekrutierungsrate in Studien sowie auf die Verbreitung und Umsetzung der Forschungsergebnisse aus. Insgesamt wird die Bereitschaft zur Teilnahme an solchen Studien, die von den Patienten häufig völlig selbstlos angeboten wird, wohl noch unterschätzt.

Geben und Nehmen – Der informierte Patient als Ziel

Ausgewiesene Experten verschiedener Disziplinen diskutieren und stellen die verschiedenen Standpunkte dar. Im Umfeld der genetischen Diagnostik wird sich in den kommenden Jahren die technologische Machbarkeit stark entwickeln, wodurch das große Potential für das Wohl der Patienten weiter gesteigert werden wird. Im wissenschaftlichen Umfeld, aber auch beim Gesetzgeber ist die Notwendigkeit zur Aufklärung erkannt. Wichtig ist, dass vor einer Beurteilung immer die Information erfolgt, denn nur informierte Menschen können sinnvoll urteilen. Dies trifft für den Patienten in einer genetischen Beratung zu, in der der Arzt informieren muss, aber auch im Prozess der Meinungsbildung über den Umgang mit den Chancen und Risiken einer (genomweiten) genetischen Untersuchung. Hier ist eine multidisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Ärzten, Biologen, Politikern und Patientengruppen gefordert.

Den Handlungsbedarf im Hinblick auf den gesetzlichen Rahmen verdeutlicht auch ein am 10.11.2010 veröffentlichtes Papier der Akademiengruppe „Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention“ von Leopoldina, acatech und der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, an dem renommierte Wissenschaftler aus verschiedenen Disziplinen arbeiteten (verfügbar unter www.leopoldina-halle.de).

Medizinische Infektionsgenomik

Auftakt-Treffen der neuen Förderinitiative

Anlässlich des Kick-Off Meetings der neuen, durch das BMBF geförderten Initiative „Medizinische Infektionsgenomik“ kamen vom 12. bis 13. Oktober knapp 70 Teilnehmer aus universitären sowie außeruniversitären Forschungseinrichtungen und der Industrie in Würzburg zusammen. Über die nächsten drei Jahre hinweg wollen die Wissenschaftler nun gemeinsam neue Einsichten über das komplexe Wechselspiel zwischen Erreger und Wirt erlangen und so die Grundlagen schaffen, um Prävention, Diagnose und Therapie von Infektionskrankheiten weiter zu verbessern.

Ob ein Mensch an einer Infektionskrankheit erkrankt oder nicht hängt von vielen und großenteils noch unverstandenen Faktoren und Begleitumständen ab. Während bisher die Untersuchungen vor allem darauf gerichtet waren, die Infektionserreger isoliert von ihrem Wirt zu untersuchen, wagen die 46 Forschergruppen der neuen Förderinitiative „Medizinische Infektionsgenomik“ nun den nächsten Schritt. Um zukünftig das gesamte Infektionsgeschehen zu beschreiben und damit besser zu verstehen, schließen die Wissenschaftler verstärkt den Wirtsorganismus sowie die Interaktion der Krankheitserreger mit der jeweiligen mikrobiellen Begleitflora in ihre Untersuchungen mit ein. Zusammen mit neuen Erkenntnissen über die Veränderung des Erregers während des Infektionsprozesses werden diese Projekte einen wichtigen Beitrag leisten, um zu neuen Ansätzen in der Verhütung und Bekämpfung der Infektionskrankheiten zu gelangen.

Im Rahmen des Kick-Off Meetings wurden die Ziele der insgesamt elf wissenschaftlichen Verbundprojekte vorgestellt, die das gesamte Spektrum infektionsmedizinisch relevanter Erreger abdecken (siehe Tabelle).

Zum Beispiel widmet sich das Projekt unter der Koordination von Karsten Becker von der Universität Münster einem Problem von allergrößter krankenhaushygienischer Bedeutung: der mikrobiellen Besiedlung der menschlichen Nase. Diese ist der bevorzugte „Wohnort“ von sogenannten methicillinresistenten *Staphylococcus aureus*. Diese auch kurz MRSA abgekürzten Bakterien sind derzeit die bedeutendsten Erreger von im Krankenhaus erworbenen Infektionen. MRSA ist gegen die meisten Antibiotika resistent, die zur Behandlung von durch *S. aureus* verursachten Erkrankungen eingesetzt werden. Die größte Ansteckungsgefahr für Patienten geht von Mitpatienten, Ärzten und Pflegepersonal aus, die oft unbemerkt mit MRSA besiedelt sind. Mit Hilfe metagenomischer Analysen wollen die sechs Arbeitsgruppen daher zunächst die Zusammensetzung und Dynamik der mikrobiellen Gemeinschaft der menschlichen Nase bei gesunden und mit MRSA besiedelten Individuen untersuchen. Ferner soll auch ein neuartiger Ansatz zur spezifischen Elimination von MRSA mittels MRSA-spezifischer Viren, sogenannter Bakteriophagen, untersucht werden sowie der Effekt einer derartigen Phagentherapie auf die Zusammensetzung der nasalen Begleitflora.

Wege zu neuartigen Therapieansätzen stehen auch im Mittelpunkt von Untersuchungen zu den „Interaktomen“, dem Wechselspiel zwischen genetischen Faktoren der Erreger des Typhus (*Salmonella Typhi*), der Tuberkulose (*Mycobacterium tuberculosis*), des Trachoms (*Chlamydia trachomatis*), der Legionärskrankheit (*Legionella pneumophila*) sowie der Ulkuskrankheit (*Helicobacter pylori*) und den (Abwehr-)Zellen des menschlichen Wirts. So will der Forschungsverbund um Thomas Rudel von der Universität Würzburg der Frage nachgehen, wie diese Erreger spezielle Strukturen in den Zellen des menschlichen Körpers, die sogenannten Endosomen, ausnutzen, um die menschliche Immunabwehr auszutricksen und sich somit im Körper festzusetzen. Für ihre Untersuchungen werden sie modernste zellbiologische sowie proteinchemische Verfahren einsetzen und somit auch einen wichtigen Beitrag zur Fortentwicklung des Methodenarsenals der Infektionsforschung leisten.

Zwei Beiträge von eingeladenen Sprechern zum Thema der Genomvariabilität von *S. aureus* und *H. pylori* rundeten die Veranstaltung ab und gaben einen Einblick darüber, welchen wichtigen Beitrag derartige Analysen zum Verständnis der Evolution und Ausbreitung von Infektionserregern und damit zur Prävention künftiger Epidemien leisten.

In Folge des Kick-Off Meetings sollen neben den im jährlichen Turnus stattfindenden Netzwerktreffen auch regelmäßige Treffen einzelner Expertengruppen stattfinden, um so den wissenschaftlichen Austausch zwischen den einzelnen Projektgruppen zu unterstützen.

Das BMBF fördert die Initiative „Medizinische Infektionsgenomik“, die von Matthias Frosch von der Universität Würzburg koordiniert wird, mit insgesamt 9,75 Mio Euro über die nächsten 3 Jahre. (gg)

Liste der geförderten Verbundprojekte

- Die Mikrobiota der menschlichen Nasenhabitats – Metagenomische Analyse ihrer Zusammensetzung und Dynamik (Koordination: Karsten Becker, Münster)
- Metagenomik und Wirt-Pathogen-Interaktomik bei diabetischen Fußinfektionen (Koordination: Eva Medina, Braunschweig)
- Metagenomik der Darmmikrobiota bei Darmerkrankungen (Koordination: Jürgen Heesemann, München)
- Das *Pseudomonas aeruginosa* Pangenom: Einfluss der genomischen Diversität auf die Pathogenität und Wirtsantwort bei Atemwegsinfektionen (Koordination: Burkhard Tümmler, Hannover)
- Proteomik der Meningokokken und Pneumokokken – vom in-vitro-Biofilm zur in-vivo-Infektion (Koordination: Sven Hammerschmidt, Greifswald)
- Wirts-Pathogen Interaktion: Einfluss sezerner Proteine von *S. aureus* auf die Zellen und die Zusammensetzung des Immunsystems (Koordination: Susanne Engelmann, Greifswald)
- Charakterisierung der Legionella Überlebensstrategie koordinierenden Pathogen-Wirt-Interaktome (Koordination: Michael Steinert, Braunschweig)
- Pathogen-Wirt-Interaktome und Signalkomplexe in bakteriellen Infektionen (Koordination: Thomas Rudel, Würzburg)
- Chlamydien-Wirt-Interaktome (Koordination: Jürgen Hegemann, Düsseldorf)
- „Next generation Transcriptomics“ bei bakteriellen Infektionen (Koordination: Jörg Vogel, Würzburg)
- Stammspezifische Systembiologie von uropathogenen Bakterien (Koordination: Dieter Jahn, Braunschweig)

Veranstaltungen auf einen Blick

2011

15.01. – 19.01.2011

Plant and Animal Genome XIX Conference (PAG)

San Diego, CA, USA
www.intl-pag.org

18.01. – 19.01.2011

Systems Biology: Between Science and Application

Frankfurt, Deutschland
<http://events.dechema.de/sysbio2011>

03.02. – 04.02.2011

Functional Genomics – NG Applications and Technologies

Frankfurt, Deutschland
<http://events.dechema.de/chips2011>

09.02. – 10.02.2011

3. FUGATO-Statusseminar

Kassel, Deutschland
www.fugato-forschung.de

05.02. – 08.02.2011

Cell Cycle Regulators/ Inhibitors and Cancer

Wien, Österreich
<http://www.vipka.at/ccric2011>

09.02. – 12.02.2011

Gene Targeting, Int. Conference

Wien, Österreich
<http://www.vipka.at/gt2011>

17.02. – 18.02.2011

2nd International Workshop on Protein Analysis of Tissues

München, Deutschland
www.helmholtz-muenchen.de/proteinanalytik2011/

20.02. – 25.02.2011

Gordon Research Conference in Quantitative Genetics & Genomics

Hotel Galvez,
 Galveston TX, USA
www.grc.org/

21.02. – 27.02.2011

Biosystematics 2011

Berlin, Deutschland
www.biosyst-berlin-2011.de

15.03. – 17.03.2011

Statusseminar Pflanzenforschung

Potsdam, Deutschland
www.gabi.de

15.03. – 17.03.2011

The Bioinformatics Roadshow

Düsseldorf, Deutschland
www.ebi.ac.uk/training/roadshow

23.03. – 25.03.2011

5. Biotech NetWorkshop in der Ev. Akademie

Tutzing, Deutschland
www.max-planck-innovation.de

03.04. – 06.04.2011

VAAM Jahrestagung 2011

Karlsruhe, Deutschland
www.vaam2011.de

05.04. – 07.04.2011

European Plant Genetic Resources Conference 2011

Wageningen, Niederlande
www.agrobiodiversity-platform.org

12.04. – 15.04.2011

Emerging Topics of Microbial Pathogenesis

Würzburg, Deutschland
www.leopoldina-halle.de

04.05. – 07.05.2011

Plant Genomics European Meeting (PLANT GEM 9)

Istanbul, Türkei
www.plant-gem.org

07.05. – 10.05.2011

21st ECCMIC 2011 Europ. Congress of Clin. Microbiol. and Infect. Diseases

Mailand, Italien
www.eccmid-icc2011.org/

10.05. – 12.05.2011

Targeted Genome Editing using Zinc Finger Nucleases

Heidelberg, Deutschland
www.embl.de

19.05. – 20.05.2011

Trends in Metabolomics

Frankfurt, Deutschland
<http://events.dechema.de>

01.06. – 05.06.2011

EMBO Conference: Chromatin and Epigenetics

Heidelberg, Deutschland
www.embl.de

20.06. – 22.06.2011

Epigenetics and the Control of Gene Expression

Weißenburg, Deutschland
www.leopoldina-halle.de

22.06. – 25.06.2011

22rd Arabidopsis Conference

Madison, WI, USA
www.union.wisc.edu/arabidopsis

26.06. – 30.06.2011

4. FEMS Kongress für Europäische Mikrobiologen

Genf, Schweiz
www2.kenes.com/fems2011/pages/home.aspx

03.07. – 06.07.2011

Growth and Defence in Plants

Freising, Deutschland
www.leopoldina-halle.de

24.07. – 30.07.2011

XVIII International Botanical Congress

Melbourne, Australien
www.IBC2011.com

02.08. – 06.08.2011

XV Molecular Plant-Microbe Interactions

Kyoto, Japan
www.ismpminet.org/meetings

06.08. – 10.08.2011

Plant Biology 2011

Minneapolis, MI, USA
www.aspb.org

28.8. – 01.09.2011

12th Intl. Conference on Systems Biology

Heidelberg – Mannheim, Deutschland
www.icsb-2011.net

10.09. – 13.09.2011

EMBO Meeting 2011

Wien, Österreich
www.the-embo-meeting.org

18.9. – 21.09.2011

ProkaGENOMICS 2011

Göttingen, Deutschland
www.prokagenomics.org

25.09. – 28.09.2011

DGHM Jahrestagung 2011

Essen, Deutschland
www.dghm.org

25.09. – 29.09.2011

1st European Congress of Applied Biotechnology (ECAB 2011)

Berlin, Deutschland
www.ecab2011.eu/

11.10. – 13.10.2011

Biotechnica 2011

Hannover, Deutschland
www.biotechnica.de

ab 2012

03.07. – 07.07.2012

23rd Arabidopsis Conference

Wien, Österreich
www.arabidopsis.org

01.05. – 31.10.2015

Expo 2015: "Feeding the Planet, Energy for Life"

Mailand, Italien
<http://en.expo2015.org>

www.genomxpress.de

Aktuelles

Ernährungsforschung muss besser werden

BMBF legt Studie zum Innovationssektor Lebensmittel und Ernährung vor



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Wie und warum Essen gesund oder krank machen kann, welchen Einfluss die Ernährung auf Stoffwechselerkrankungen oder Krebs hat – mit diesen Fragen setzt sich die moderne Ernährungsforschung

auseinander. Damit legen Wissenschaftler die Basis für die Entwicklung neuer Lebensmittel und für neue Strategien einer gesundheitsbewussten Ernährung. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) veröffentlichte jetzt eine Studie, die den Innovationssektor Lebensmittel und Ernährung in Deutschland analysiert. Gemeinsam vom Fraunhofer Institut für Verfahrenstechnik und Verpackung und der TU München erarbeitet, bietet die Publikation erstmals eine umfassende Betrachtung und Analyse dieses Sektors. Neben der Wissenschaft umfasst sie auch die Wirtschaft, Förderer und Rahmenbedingungen.

Die Autoren stellen fest, dass der Innovationssektor eine große und in Zukunft noch steigende Bedeutung für die Lösung aktueller gesellschaftlicher Herausforderungen hat, wie die Bekämpfung von Volkskrankheiten und Sicherung der Welternährung. Sie arbeiten aber auch heraus, dass weder Lösungs- noch Wachstumspotenziale unter den derzeitigen Bedingungen voll ausgeschöpft werden können. So seien zum Beispiel die akademischen Forschungskapazitäten stark zersplittert mit einer Vielzahl von Standorten der Universitäten und Fachhochschulen und zu wenig inhaltlicher Schwerpunktsetzung. Außerdem bestehen Defizite bei der interdisziplinären Zusammenarbeit. Hier sind vor allem die Universitäten und die Förderer gefragt, die akademische Ernährungsforschung strategisch erfolgreich aufzustellen.

"Eine gesunde Ernährung ist ein wichtiger Baustein für die Bekämpfung und Prävention von Volkskrankheiten" kommentierte Forschungsministerin Annette Schavan die Veröffentlichung. Hierfür sei eine starke Forschung ebenso wichtig wie ein schneller Transfer der Forschungsergebnisse in die Praxis. Es müssen dringend neue Wege gefunden werden, um die drastische Zunahme von Krankheiten

zu bekämpfen, die mit der Ernährung in Zusammenhang stehen. Dazu gehörten neben Adipositas (Fettleibigkeit) auch Diabetes, Arteriosklerose und Krebs, die zunehmend auch bei Kindern und Jugendlichen auftreten. Das BMBF wird deshalb sein Engagement in der Ernährungsforschung weiter ausbauen und einen Schwerpunkt auf strukturbildende Maßnahmen setzen. Sie zielen insbesondere auf Kompetenzbündelung, Profilschärfung der einzelnen Forschungsstandorte, Verbesserung des Wissens- und Technologietransfers zwischen Wissenschaft und Wirtschaft sowie auf die spezielle Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses.



Du bist was du isst – eine gesunde Ernährung ist ein wichtiger Baustein für ein gesundes Leben. Das BMBF veröffentlichte jetzt eine Studie zum Innovationssektor Lebensmittel und Ernährung (Foto: Barbara Helgason – Fotolia.com).

Große Innovationspotenziale sieht die Studie auch auf Seiten der Ernährungswirtschaft, die in ihren überwiegend mittelständischen Unternehmen bei der Weiterentwicklung ihrer Produktpalette noch zu wenig auf Forschung setzt. "Um die Märkte der Zukunft, die stark auf Gesundheitsaspekte ausgerichtet sein werden, wettbewerbsfähig mitzugestalten, ist ein höheres Engagement auf Seiten der Ernährungswirtschaft in Forschung und Entwicklung erforderlich", so Schavan. Hier sind Wirtschaft und Wissenschaft gemeinsam gefordert, die Zusammenarbeit zu verbessern.

Die Studie finden Sie im Internet unter www.bmbf.de/de/1033.php Quelle: BMBF, 25.10.2010

Etappenziel Gesundheitsforschung

Expertenjury wählt Standorte für Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung

27 Standorte haben sich beim Wettbewerb des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) für den Aufbau von vier weiteren Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung qualifiziert.



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

"Damit ist ein wichtiges Etappenziel erreicht", betonte Bundesforschungsministerin Annette Schavan. Die Resonanz auf die Initiative des BMBF war außerordentlich positiv; es gingen insgesamt 77

Anträge von Universitäten, Universitätsklinika und außeruniversitären Forschungseinrichtungen ein. Die Anträge wurden durch international besetzte Expertengremien begutachtet. Nach einer Vorauswahl waren 39 Antragsteller eingeladen, ihre Konzepte der Jury zu präsentieren. "Die ausgewählten Partnerstandorte werden nun je ein Gesamtkonzept für die Zentren erstellen, das wiederum von den Gutachtergremien abschließend bewertet werden wird", erklärte Schavan.

Bereits im Jahr 2009 hat die Bundesregierung zwei Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung gegründet: das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD). Im kommenden Jahr sollen nun vier weitere dazukommen: Das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislaufforschung, das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung, das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung und das Deutsche Zentrum für Lungenforschung.

Mit den Zentren, die auch untereinander eng kooperieren werden, sollen die Kapazitäten und Qualitäten der deutschen Forschung gebündelt werden, um aufbauend auf einer starken Grundlagenforschung und einer leistungsfähigen klinischen Forschung gemeinsam besser und erfolgreicher klinische Studien durchführen, die Einführung neuer klinischer Ansätze analysieren und deren Wirksamkeit überprüfen zu können. "Die Deutschen Zentren sollen entscheidend dazu beitragen, die Translation, also den Transfer von Forschungsergebnissen aus dem Labor in die breite medizinische Versorgung, deutlich zu beschleunigen", sagte Schavan. Damit soll eine neue Basis für translationale biomedizinische Spitzenforschung gelegt werden, die im internationalen Vergleich sichtbar und konkurrenzfähig ist. Dabei werden die Deutschen Zentren die Gesundheitswirtschaft bereichern und stärken.

Eine Liste der von der Expertenjury vorgeschlagenen Standorte finden sich auf der Seite www.bmbf.de/press/2988.php.

Quelle: BMBF, 08.11.2010

Bundesregierung stärkt die bio-basierte Wirtschaft

BMBF und BMELV starten Nationale Forschungsstrategie BioÖkonomie 2030



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Das Kabinett hat am Mittwoch die "Nationale Forschungsstrategie BioÖkonomie 2030 – Unser Weg zu einer bio-basierten Wirtschaft" beschlossen. Deutlich mehr als zwei Milliarden Euro Fördermittel stellt

die Bundesregierung dafür in den nächsten sechs Jahren zur Verfügung. Thomas Rachel, Parlamentarischer Staatssekretär im Bundesforschungsministerium (BMBF), und Dr. Robert Kloos, Staatssekretär im Bundeslandwirtschaftsministerium (BMELV), betonten bei der gemeinsamen Pressekonferenz: "Wir wollen mit Forschung und Innovation den Strukturwandel von einer erdöl- zu einer bio-basierten Industrie ermöglichen. Dieses Ziel ist mit großen Chancen für Wachstum und Beschäftigung verbunden. Zugleich übernehmen wir auch international Verantwortung für die Weltenergieversorgung, die Rohstoff- und Energieversorgung aus Biomasse sowie für den Klima- und Umweltschutz."

Die Nationale Forschungsstrategie trage einer nachhaltigen bio-basierten Wirtschaft Rechnung, die sich am natürlichen Stoffkreislauf orientiert, eine ausreichende und vielseitige Ernährung sicherstellt und mit hochwertigen Produkten aus nachwachsenden Rohstoffen ihre Wettbewerbsfähigkeit erhöhe, so Kloos.

"Mit der Forschungsstrategie zur BioÖkonomie schlagen wir durch ganzheitliche Ansätze eine Brücke zwischen Technologie, Ökonomie und Ökologie. Im Wechselspiel von wissenschaftlicher Kreativität und Ingenieurskunst sollen sich Wissen und Entdeckungen aus den beiden Gebieten bereichern", betonte Thomas Rachel. Weltweit wurde bisher von keinem anderen Land ein derart ganzheitlicher Forschungsansatz für die nachhaltige Nutzung biologischer Ressourcen vorgelegt.

"Für die Umsetzung dieser Strategie setzen wir ressortübergreifend Schwerpunkte in der Forschung. Weltweit erwarten wir eine steigende Nachfrage nach Lebensmitteln sowie Energie und Rohstoffen aus regenerativen Quellen. Bevölkerungswachstum, Umweltbelastung und Klimawandel verringern jedoch die verfügbaren landwirtschaftlichen Flächen. Die BioÖkonomie-Strategie soll effiziente und nachhaltige Lösungen finden", sagte Kloos.

Als erste Maßnahme kündigte Rachel eine Innovationsinitiative zur weißen Biotechnologie an, in der Wirtschaft und Wissenschaft zusammenarbeiten sollen. Für die Förderung von neuen Forschungsprojekten in der weißen Biotechnologie stellt das Bun-



Forschungsstrategie Bioökonomie: Strukturwandel von einer Erdöl- zu einer bio-basierten Industrie (Foto: Gerhard Seybert – Fotolia.com).

desministerium für Bildung und Forschung bis zu 100 Millionen Euro über fünf bis zehn Jahre bereit.

Die weiße (industrielle) Biotechnologie ist ein wichtiger Impulsgeber für die BioÖkonomie. Dabei werden herkömmliche chemische Produktionsprozesse zunehmend durch den Einsatz von Mikroorganismen oder Enzymen ersetzt. Völlig neue Produkte können dabei entstehen. Biopolymere als Kunststoffersatz, umweltverträgliche Chemikalien, Waschmittelenzyme und Lebensmittelergänzungstoffe aus natürlichen Quellen gehören zu den Produkten.

Unter BioÖkonomie wird die nachhaltige Nutzung von biologischen Ressourcen wie Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen verstanden. Sie umfasst eine Vielzahl von Branchen wie Land- und Forstwirtschaft, Gartenbau, Fischerei und Aquakulturen, Pflanzenzüchtung, Nahrungsmittel- und Getränkeindustrie sowie die Holz-, Papier-, Leder-, Textil-, Chemie- und Pharmaindustrie bis hin zu Teilen der Energiewirtschaft. Bio-basierte Innovationen geben auch Wachstumsimpulse für weitere traditionelle Sektoren, zum Beispiel im Rohstoff- und Lebensmittelhandel, in der IT-Branche, im Maschinen- und Anlagenbau, in der Automobilindustrie, in der Umwelttechnologie, in der Bauwirtschaft sowie in zahlreichen Dienstleistungsbranchen.

Weitere Informationen zur Nationale Forschungsstrategie BioÖkonomie 2030 finden Sie im Internet unter: www.bmbf.de/de/1024.php Quelle: BMBF, 10.11.2010

Fünf Jahre Pflanzengenetik

Isabel Bäurle erhält Kovalevskaja-Preis 2010

Die Pflanzengenetikerin Dr. Isabel Bäurle vom John-Innes-Centre in Norwich, Großbritannien, ist eine der diesjährigen Preisträgerinnen des renommierten "Sofja Kovalevskaja Preises", der von der Alexander-von-Humboldt-Stiftung vergeben wird. Die mit jeweils 1,65 Millionen Euro dotierte Auszeichnung soll jungen Wissenschaftstalenten den Aufbau eigener Forschungsgruppen an deutschen Gasteinrichtungen ermöglichen. Frau Bäurle wird fünf Jahre lang am Institut für Biochemie und Biologie der Universität Potsdam als Gast von Molekularbiologe Prof. Dr. Bernd Müller-Röber das Gedächtnis der Pflanzen erforschen.

Negative Umwelteinflüsse machen Pflanzen Stress und führen so zu Ernteausfällen – ein Problem, das wahrscheinlich durch den Klimawandel noch verschärft wird. Die unmittelbare Reaktion von Pflanzen auf solche Einflüsse ist bereits gut erforscht, nicht aber die Anpassung an anhaltenden oder immer wiederkehrenden Stress, obwohl sie in der Natur von großer Bedeutung ist. Pflanzen erinnern sich durchaus an Stresssituationen und reagieren, wenn sich solche Situationen wiederholen. Dabei sind die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen noch weitgehend unbekannt. Isabel Bäurle will am "Gedächtnis" der Arabidopsis (Ackerschmalwand) zeigen, wie Pflanzen auf molekularer Ebene Umwelteinflüsse wie beispielsweise Hitze speichern und wie Pflanzen überhaupt ohne Nervensystem ein zelluläres Gedächtnis entwickeln. Sie erforscht, wie sich dieses Gedächtnis während der Evolution verändert, um Pflanzen anpassungsfähig für verschiedene Lebensräume zu machen. Die erhofften Einsichten sind auch von wirtschaftlicher Bedeutung und könnten neue Ansätze für die Optimierung von Erträgen liefern. Quelle: IDW, 22.09.2010

Dyneine, Flagellen und silikatgeschützte Lichtsammler

Nachwuchswissenschaftler mit BIOTECHNICA Studienpreis 2010 ausgezeichnet

Frank Bürmann vom Institut für Biochemie der Universität zu Köln erhielt am 6. Oktober den BIOTECHNICA Studienpreis 2010. Der zweite und dritte Preis gingen an Hanna Singer von der Universität Konstanz und Sebastian Röder vom Institut für Allgemeine Botanik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Der vom Verband Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin (VBIO e. V.) ausgeschriebene Preis ist mit insgesamt 5.000 Euro dotiert.

Drei Preisträger galt es aus vielen exzellenten biowissenschaftlichen Abschlussarbeiten für den BIOTECHNICA Studienpreis 2010 auszuwählen – auch in diesem Jahr war dies keine einfache Aufgabe für die Fachjury. Die prämierten Arbeiten zeichnen sich durch besonders hohe Qualität, ein großes biotechnisches Methodenspektrum, Anwendungsbezogenheit und Interdisziplinarität aus. „Es war eine Freude, so viele wirklich herausragende biowissenschaftliche Arbeiten zu sehen“, so Prof. Diethard Tautz, Präsident des Verbandes Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin (VBIO e.V.). „Diese Arbeiten zeigen einmal mehr das Potential, welches in unserem wissenschaftlichen Nachwuchs steckt, und wie wichtig die Förderung der Biowissenschaften und die Unterstützung junger Biowissenschaftler ist“, so Tautz weiter. Auch Dr. Angelika Rösler von Roche Applied Science und ebenfalls Mitglied der Fachjury, zeigte sich beeindruckt: „Exzellenter wissenschaftlicher Nachwuchs ist die Basis für neue zukunftsweisende Entdeckungen in Medizin und Biotechnologie“.

Die Arbeit mit dem Titel „Fundamental characterisation of a bacterial dynamin“ konnte die Jury schließlich überzeugen. Sie honorierten den Biologen Frank Bürmann mit dem ersten Preis in Höhe von 2.500 Euro. Bürmann beschäftigte sich mit den Dyneinen, einer Gruppe von Proteinen, die an Membranen binden und deren Form verändern. Sie sind wichtige Teile des zellulären Membransystems, indem Sie dieses für die Spaltung oder die Fusion vorbereiten. Während Dynamine in Eukaryoten bereits mehrfach untersucht wurden, war die Funktion der bakteriellen Dynamine bisher unbekannt. Frank Bürmann gelang es in seiner Diplomarbeit nicht nur, die Aufreinigung des Dynamin-Proteins zu etablieren, sondern auch dessen Interaktion mit Membranen unter definierten Bedingungen zu untersuchen. Die Arbeit mit dem Titel „Fundamental characterisation of a bacterial dynamin“ beschäftigt sich mit einem bakteriellen Dynamin aus dem Modellorganismus *Bacillus subtilis*. Durch eine Kombination biochemischer, genetischer und zellbiologischer Methoden zeigte Bürmann, dass das Protein in der Lage ist, in geordneter Weise mit gleichartigen Molekülen in Wechselwirkung zu treten und so Membranoberflächen aneinander zu heften. Neben einer erfolgreichen Untersuchung des Proteins in-vitro, suchte Bürmann mit Hilfe zweier genetischer Screening-Verfahren auch nach genetischen und physikalischen Interaktionspartnern des Dynamins. Diese Arbeit des Preisträgers liefert die notwendigen Grundlagen für die funktionelle Untersuchung bakterieller Dynamine. Außerdem enthält sie erste Hinweise, dass diese Proteine nicht wie bisher vermutet an Teilungs-, sondern an Fusionsprozessen beteiligt sein könnten.

Der zweite Preis (1.500 Euro) ging an Hanna Singer. In ihrer Diplomarbeit „A flagellar expression and type III secretion system for the purification of neuropeptide ligands“ entwickelte die Biologin ein System, mit dem bisher unbekannte Toxine möglichst effizient und kostengünstig hergestellt werden können. Die medizinische Forschung ist auf die Entdeckung und Charakterisierung toxischer, neuroaktiver Peptide angewiesen, da diese als potentielle Wirkstoffe zur Schmerzbekämpfung, gegen Epilepsie oder sogar zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen in Frage kommen. Sie machte sich einen kleinen Apparat zu Nutze, mit dem sich Bakterien fortbewegen können: das Flagellum, ein rotierendes Filament, welches einer hochkomplexen Nanomaschine gleicht. Der Zusammenbau des Flagellums setzt den Transport der Untereinheiten über ein spezielles Sekretionssystem voraus. Das von Singer etablierte Protokoll ermöglicht es, die Neuropeptide gleichsam „Huckepack“ mit bakterieneigenen Proteinen des Flagellums, durch das Sekretionssystem aus der Bakterienzelle zu schleusen und anschließend aufzureinigen.

Der mit 1.000 Euro dotierte dritte Platz ging an die Examensarbeit von Sebastian Röder mit dem Titel „Untersuchung der Eigenschaften eines polykationischen silaffinähnlichen Proteins und dessen Kieselsäurefällungen“. Er beschäftigte sich mit der Frage, ob es möglich sei, die pflanzliche Photosynthese zu imitieren und ging einem Teilaspekt dieser Frage nach. Dazu stellte er den Lichtsammelkomplex des Fotosystems II (LHCII) der Pflanzen rekombinant in Bakterien her. Ein solches System zur Herstellung von Lichtantennen im großen Stil böte sich auch an, Sonnenlicht für solartechnische Anwendungen einzufangen. Doch das rekombinante LHCII ist in-vitro nur bei Temperaturen nahe 0°C dauerhaft stabil. Um es zu stabilisieren, kann es etwa in eine Silikathülle eingeschlossen werden. Ziel von Röders Examensarbeit war es, mit Hilfe eines spezifischen Verknüpfungsmoleküls eine chemische Verknüpfung zwischen LHCII und einem silaffinähnlichen Protein zu erreichen. Letztere müssen ebenfalls rekombinant durch Bakterien hergestellt werden. Ein Arbeitsschwerpunkt bestand darin, die Überexpression und Aufreinigung des silaffinähnlichen Proteins zu etablieren. Trotz ungewöhnlicher physikalischer und chemischer Eigenschaften der beteiligten Moleküle gelang es Röder, Reaktionsbedingungen zu schaffen, die eine Verknüpfung ermöglichen. Damit legte Röder den Grundstein für die erfolgreiche Einbettung des Lichtsammelkomplexes, eine wichtige Voraussetzung für die optimierte Nutzung der Sonnenenergie.

Quelle: IDW, 06.10.2010



Verleihung des BIOTECHNICA Studienpreis 2010: Prof. Diethard Tautz (Präsident des VBIO), Sebastian Röder (3. Preis), Hanna Singer (2. Preis), Frank Bürmann (1. Preis), Dr. Angelika Rösler (Roche Applied Science) und Alexander Wurst (Deutsche Messe) (Foto: Deutsche Messe).

Gentechnik-Kennzeichnung lässt Verbrauchertäuschung zu

Studie zur Gentechnik-Kennzeichnung von Lebensmitteln erschienen

Beim Einkauf von Lebensmitteln will der Verbraucher wissen: Ist am Ende auch das in der Packung drin, was draufsteht? Nach heutigem EU-Recht müssen alle Lebensmittel, die aus gentechnisch veränderten Organismen (GVO) bestehen, solche enthalten oder daraus hergestellt wurden, gekennzeichnet werden. Laut einer aktuellen juristischen Studie verfehlt die bestehende GVO-Kennzeichnung jedoch dieses Ziel und ermöglicht es den Verbrauchern



Professor Dr. Stefan Leible kommt in seiner neuen Studie zu dem Ergebnis: Die derzeitige Gentechnik-Kennzeichnung lässt Verbrauchertäuschung zu (Foto: UBT).

nicht, ihre Kaufentscheidung aufgrund von Wahlfreiheit und Transparenz zu treffen. Noch verwirrender wird es bei der Kennzeichnung „ohne Gentechnik“, da zahlreiche Ausnahmen gentechnische Anwendungen in solchen Produkten dennoch gestattet.

Der Verbraucher bekommt durch die bestehende Kennzeichnung ‚ohne Gentechnik‘ keine Information, die seine Wahlfreiheit bei der Kaufentscheidung garantiert. Im Gegenteil, er wird irreführt. Denn ohne Gentechnik muss auch ohne Gentechnik bedeuten und nicht mit ein bisschen Gentechnik.“ Das schlussfolgert Professor Dr. Stefan Leible, Direktor der Forschungsstelle für Lebensmittelrecht der Universität Bayreuth. Leible präsentierte seine Studie zur Gentechnik-Kennzeichnung

von Lebensmitteln auf dem Herbstsymposium zum Thema „Lebensmittelrecht zwischen Technik und Ethik“ an der Juristischen Fakultät der Universität Würzburg.

„Das Label ohne Gentechnik auf Lebensmitteln vermittelt den Verbrauchern die Vorstellung, diese Produkte hätten während ihrer Herstellung keinerlei Kontakte mit Gentechnik gehabt“, so Leible weiter. Tatsächlich sind aber verschiedene Gentechnikanwendungen bei ohne Gentechnik-Lebensmitteln gesetzlich erlaubt. Beispielsweise darf die "ohne Gentechnik"-Kennzeichnung bei tierischen Produkten bereits dann verwendet werden, wenn lediglich bestimmte "GVO-freie Fristen" bei der Fütterung der Tiere eingehalten wurden. Nach den Untersuchungen von Leible lässt der Gesetzgeber eine mögliche Verbrauchertäuschung also ausdrücklich zu.

Aus Verbrauchersicht wenig überzeugend sei aber auch die bestehende EU-Kennzeichnung. Denn einerseits löse ein GVO-Gehalt unterhalb bestimmter Schwellenwerte eine Kennzeichnungspflicht gar nicht erst aus. Und andererseits führten während des Produktionsprozesses verwandte gentechnisch hergestellte Zutaten und sonstige Stoffe von vornherein zu keiner Kennzeichnungspflicht. Außerdem würden von der Kennzeichnungspflicht solche Produkte nicht erfasst, die von Tieren stammen, denen gentechnisch veränderte Futtermittel oder gentechnisch hergestellte Tierarzneimittel verabreicht wurden. „Die fehlende EU-Kennzeich-

nungspflicht für derartig hergestellte Lebensmittel erlaubt dem Verbraucher daher erst recht nicht den Schluss, das von ihm erworbene Lebensmittel habe keinerlei Berührung mit Gentechnik gehabt“, meint Leible. „Echte Wahlfreiheit kann also auch die EU-Kennzeichnung nicht garantieren.“ Der Wissenschaftler kommt daher zu dem Schluss, dass das derzeitige System der Gentechnik-kennzeichnung dringend der Überarbeitung bedarf.

Weitere Informationen finden sich unter der URL www.forschungsstelle-lebensmittelrecht.eu.

Genveränderte Pflanzen erfassen

VDI veröffentlicht neue Richtlinie zum Monitoring

Der VDI gibt mit der neuen Richtlinie VDI 4330 Blatt 10 Standards zur Erfassung gentechnisch veränderter Pflanzen und möglicher Auskreuzungen vor. „Monitoring von gentechnisch veränderten Pflanzen; Floristische Kartierung von gentechnisch veränderten Pflanzen (GVP), ihren Kreuzungspartnern und Kreuzungsprodukten“ beschreibt das Verfahren mithilfe floristischer Kartierungen. Mit dieser Methode sollen gentechnisch veränderte Pflanzen in der Umgebung von Produktions- und Verarbeitungsstätten wie Feldern oder Sortieranlagen zuverlässig erfasst werden. Als Hilfestellung sind die in Deutschland vorkommenden bekannten Kreuzungspartner von Raps und Weizen beispielhaft in Listen aufgeführt. VDI 4330 Blatt 10 nennt Vorgaben zur Wahl des Zeitpunkts und der Zeitskala der floristischen Kartierung. Auch die Auswahl und Umgrenzung des Untersuchungsgebietes sind wichtige Faktoren. Die Datenerhebung mithilfe von Kartierungsbögen, die Auswertung und Dokumentation werden ausführlich beschrieben. Herausgeber der Richtlinie ist die VDI-Gesellschaft Technologies of Life Sciences. Die Richtlinie VDI 4330 Blatt 10 ist ab Oktober zum Preis von 71,80 € beim Beuth Verlag in Berlin erhältlich.

Quelle: IDW, 30.09.2010



Die VDI-Richtlinie nennt u.a. in Deutschland vorkommende Kreuzungspartner von Raps und Weizen (Bild: Michael Wieske/pixelio.de).

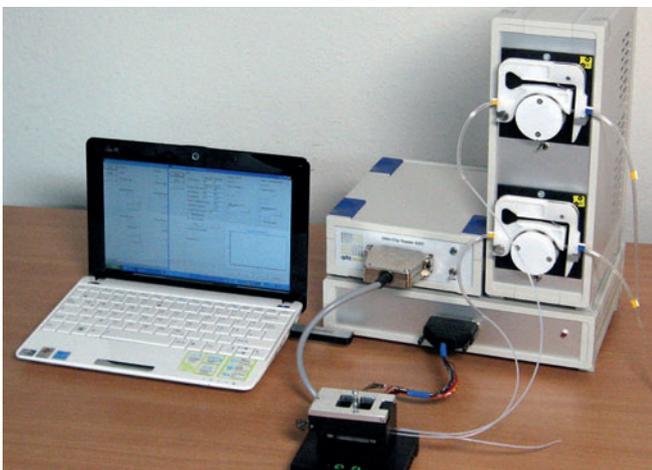
Grüner Daumen mit kleinem Chip

Ein Chip-gestütztes Verfahren weist Pflanzenkrankheiten schnell, frühzeitig und vor Ort nach. Ernteauffälle in Milliardenhöhe könnten vermieden werden.

Phytophthora (griechisch: die Pflanzenvernichtende) sind weit verbreitete Schadorganismen von Zier- und Kulturpflanzen. Diese pflanzenschädigenden Keime verursachen unter anderem den Eichtod, die Wurzelfäule bei Erdbeeren oder die Braunfäule an Kartoffeln. Zierpflanzen wie zum Beispiel Rhododendron sind ebenfalls anfällig. Die Verbreitung der Pflanzenkrankheit hat große ökologische, wirtschaftliche und umweltrelevante Bedeutung. Der geschätzte wirtschaftliche Schaden durch die Kartoffelfäule betrug 2009 mehr als sechs Milliarden Dollar weltweit. Wissenschaftler des IPHT, der BECIT GmbH (Halle) sowie des Julius Kühn-Institutes (Bundesforschungsinstitut für Kulturpflanzen JKI, Braunschweig) stellen bei den Innovationstagen des BMELV ein Chip-gestütztes Detektionssystem vor, mit dem sie innerhalb kurzer Zeit feststellen können, ob eine Pflanze an Phytophthora erkrankt ist.

„Die bisherigen wenigen zugelassenen Nachweismethoden sind nur in spezialisierten Laboren durchführbar. Die Analysen sind teuer und können derzeit nur wenige Phytophthora-Arten identifizieren“, so Sandra Julich, Doktorandin in der Arbeitsgruppe Nanobiophotonik des IPHT. Die Diplom-Ingenieurin entwickelte mit ihren Kollegen der Arbeitsgruppe Mikrofluidik das Nachweisverfahren. Derzeit können fünf verschiedene Phytophthora-Arten eindeutig voneinander unterschieden werden und es ist ein direkter Einsatz von Sporen sowie Blattmaterial der Pflanzen als Ausgangsmaterial möglich. Der Test beruht auf dem Nachweis des Erbgutes (DNA) der Erreger. Auf einem kleinen Chip aus Glas wird zunächst deren DNA vervielfältigt und markiert. Im Anschluss erfolgt auf dem selben Chip der Nachweis der DNA mit Hilfe spezifischer Fängermoleküle. Ist die gesuchte DNA vorhanden, wird über eine enzymatische Reaktion Silber an entsprechenden Positionen des Glaschips abgeschieden. Dieser kann dann optisch oder elektrisch ausgelesen werden. „Zukünftig soll das System weiter automatisiert und verkleinert werden. Die Vision ist ein kompakter Koffer, der alle für den Nachweis nötigen Komponenten enthält und mit auf das Feld oder in die Baumschule genommen werden kann. Zudem sollen weitere Arten des Erregers untersucht und die Nachweiszeit verkürzt werden“, so Julich.

Quelle: IDW, 06.10.2010



Komplettsystem zum Nachweis von Pflanzenkrankheiten (Foto: IPHT/ Julich)

„Getunte“ Schweine

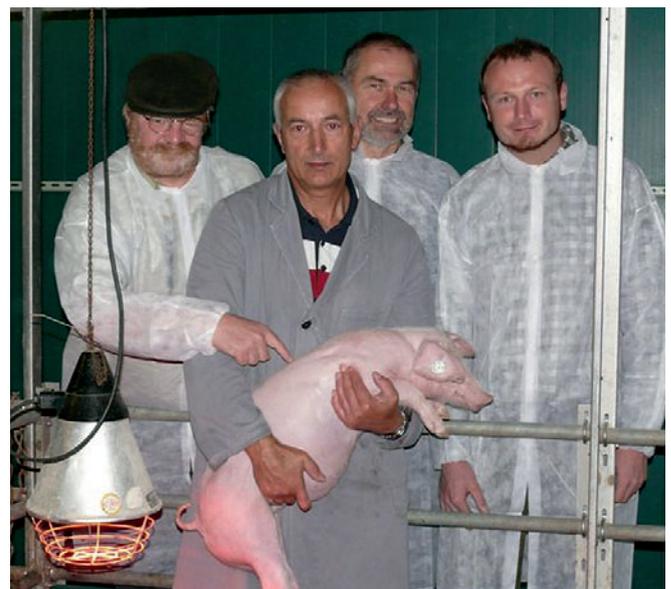
Arznei- und Gewürzpflanzen als Leistungsförderer in der Schweineproduktion

Getunte Autos oder technische Anlagen sind vielen ein Begriff. Was verbirgt sich jedoch hinter „getunten“ Schweinen? Zumal wenn bei diesem „Tuning“ Gewürz- und Arzneipflanzen zum Einsatz kommen? Unter der Federführung des Institutes für Pflanzenbiologie der Technischen Universität Braunschweig, dem Institut für Pflanzenbau und Bodenkunde des Julius-Kühn-Instituts (JKI) und dem Institut für Tierernährung des Friedrich-Löffler-Instituts (FLI) wollen Wissenschaftler in den kommenden drei Jahren pflanzliche Leistungsförderer aus Gewürz- und Arzneipflanzen entwickeln und testen.

Unter „Tuning“ werden in der Landwirtschaft Leistungsförderer verstanden, die z. B. bei Ferkeln gewährleisten, dass diese schneller und gesünder wachsen. In dem Verbundprojekt werden pflanzliche Leistungsförderer wissenschaftlich untersucht und für die Anwendung in der Tierernährung weiterentwickelt. Die Wissenschaftler wollen mit ihrer Forschung einen Beitrag zu einer artgerechten Tierproduktion leisten, der sowohl für die konventionelle aber auch für die ökologische Tierhaltung von Bedeutung ist. Gefördert wird das aktuell gestartete dreijährige Forschungsvorhaben von der Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe e.V. mit fast einer dreiviertel Million Euro.

Thymian, Kapuzinerkresse, Salbei und Knoblauch sind nur einige der erfolgversprechenden Pflanzen. Die Pflanzenbiologen und Agrarwissenschaftler der TU Braunschweig und des JKI wollen in den Pflanzen durch induzierten Stress (z.B. Trockenheit und Salz) hohe Gehalte an für Tiere gesundheitsförderlichen Inhaltsstoffen wie Senfölen und ätherischen Ölen erzielen. Anschließend erforschen Wissenschaftler des FLI die Effekte und Wirkungsmechanismen der so erzeugten pflanzlichen Futterzusatzstoffe auf das Wachstum und die Gesundheit von Schweinen.

Quelle: IDW, 27.09.2010



Ewald Schnug (JKI), Andreas Berk (FLI), Dirk Selmar und Maik Kleinwächter (TU Braunschweig) forschen an pflanzlichen Leistungsförderern für die Tierproduktion (Foto: Haneklaus, JKI).

Ehrendoktor für das Wohlbefinden der Tiere

Schwedische Universität würdigt Professor Dr. Jörg Hartung

Die schwedische Universität für Agrarwissenschaften in Uppsala (SLU) hat Professor Dr. Jörg Hartung, Leiter des Instituts für Tierhygiene, Tierschutz und Nutztierethologie der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover (TiHo), die Ehrendoktorwürde verliehen. Die schwedische Universität würdigt mit der Vergabe des Dr. honoris causa (Dr. h.c.) seine wissenschaftlichen Verdienste um den Tierschutz, den Umweltschutz und den Arbeitsschutz in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung.

Professor Hartung geht in seiner Arbeit Faktoren auf den Grund, die das Wohlbefinden und die Gesundheit von Nutztieren nachteilig beeinflussen können. Dazu zählen chemische, physikalische und biologische Faktoren genauso wie die Haltungsbedingungen der Tiere. Das Ziel seiner wissenschaftlichen Arbeiten ist es, negative Umwelteinflüsse auf landwirtschaftliche Nutztiere frühzeitig zu erkennen, um Krankheiten vorzubeugen und ihre Haltungsbedingungen zu verbessern. Die Mitarbeiter landwirtschaftlicher Betriebe profitieren von seinen Erkenntnissen zu Mikroorganismen, Staub und Bioaerosolen in der Stallluft, da sie zu Verbesserungen der Arbeitsbedingungen führten.

Professor Hartung pflegt weltweit zahlreiche wissenschaftliche Kontakte, so auch zur SLU in Uppsala. Im Zuge von Berufsverhandlungen, Vorträgen, der Bewertung von Doktorarbeiten und einer wissenschaftlichen Evaluation, die die SLU durchgeführt hat, hat er mit verschiedenen Kollegen der SLU zusammengearbeitet.



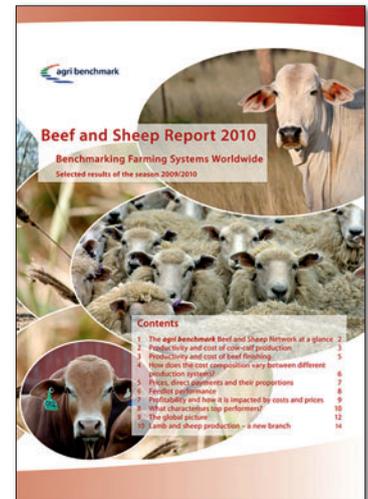
Professor Dr. Beatrix Waechter Alsanus der Fakultät für Landschaftsplanung, Gartenbau und Agrarwissenschaften der SLU überreicht Professor Dr. Jörg Hartung die Ehrendoktorwürde (Foto: Julio Gonzalez, SLU).

Hartung die Ehrendoktorwürde übergeben. Dazu gehören neben einer Urkunde auch ein Hut und ein Ehrenring.

Professor Hartung hat an der Freien Universität Berlin Tiermedizin studiert und an der TiHo seine Promotions- und Habilitationen geschrieben. Bevor er 1993 die Leitung des Instituts für Tierhygiene, Tierschutz und Nutztierethologie an der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover übernahm, war er drei Jahre Leiter der Abteilung „Umwelt“ des Silsoe Research Institute in Bedfordshire in Großbritannien. Hartung ist in zahlreichen nationalen und internationalen Gremien und Kommissionen vertreten und berät neben der Bundesregierung auch die Europäische Union und die Europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde EFSA in aktuellen Fragen zum Tierschutz und der Haltung landwirtschaftlicher Nutztiere. [Quelle: IDW, 14.10.2010](#)

Globaler Blick auf die Rindfleischproduktion

agri benchmark Beef Report 2010 erschienen



Titelblatte des Beef Reports 2010

(Foto: K. Seifert)

Die Kosten für die Produktion von Rindfleisch sind in Niedrigkostenländern wie Brasilien und Argentinien nach wie vor deutlich geringer als in Hochkostenländern wie der EU, die Unterschiede haben sich in den letzten Jahren aber verringert. Dies ist eines von vielen Ergebnissen, die im aktuellen „Beef Report“ des Netzwerkes agri benchmark, einem weltweiten Zusammenschluss von Agrarökonomen, zusammengefasst sind.

Um die Rindfleischproduktion (und seit 2010 die Schafproduktion), ihre Rahmenbedingungen und treibenden Kräfte umfassend bewerten zu können, müssen einheitliche Methoden entwickelt und Daten nach vergleichbaren Gesichtspunkten erhoben und analysiert werden. Dies hat sich das vom Johann Heinrich von Thünen-Institut (vTI) und der Deutschen Landwirtschafts-Gesellschaft (DLG) koordinierte Netzwerk zur Aufgabe gemacht, das mittlerweile mehr als 20 Länder umfasst und rund 75 % der weltweiten Produktion und des Handels mit Rindfleisch repräsentiert.

Der Beef Report 2010 ist die achte Ausgabe seit dem Start des agri benchmark Beef & Sheep Netzwerkes. Der in englisch verfasste Bericht beschreibt die Ursachen, die zu besonders niedrigen und hohen Kosten für Rindfleisch führen und zeigt, dass hohe Kosten zwar häufig mit hohen Erlösen, diese aber nicht mit hohen Gewinnen einhergehen. Die verschiedenen Produktionssysteme haben zwar unterschiedliche Kostenstrukturen, aber keines der Produktionssysteme ist den anderen grundsätzlich überlegen. Verbliebene Direktzahlungen für Rinderproduzenten bestehen im Wesentlichen aus entkoppelten Prämien auf Gesamtbetriebsebene. Die Gesamtbetrachtung macht auch deutlich, dass die Mutterkuhhaltung mehr zu bieten hat als „nur“ die Produktion von Absetzerkälbern. Schlacht- und Zuchttiere sowie Altkühe zur Endmast gehören ebenfalls zum jährlich produzierten Gesamtgewicht je Kuh. „Feedlots“, große Mastanlagen in Übersee, die jährlich tausende von Rindern mit überwiegend zugekauftem Futter mästen, sind zwar enorm produktiv, weisen aber auch deutliche Gewinnchwankungen im Zeitablauf auf.

Der in diesem Jahr im Zeitungsformat erschienene Beef Report 2010 hat 16 Seiten und kann auf der Website www.agribenchmark.org gegen eine Gebühr von 25 Euro zzgl. MwSt. (in Deutschland) und Versandkosten bestellt werden. Erste Ergebnisse zur Schafhaltung, die erstmals in diesem Jahr in die Betrachtung aufgenommen wurden, sind Ende des Jahres in einem gesonderten Bericht auf der agri benchmark Website zu finden.

[Quelle: IDW, 05.11.2010](#)

Gemüse, Obst und Zierpflanzen im Fokus

Kompetenznetz Gartenbau nimmt Arbeit auf

Das Kompetenznetzwerk WeGa (Wertschöpfung im Gartenbau) hat im September 2010 seine Arbeit aufgenommen. Das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) bewilligte Verbundprojekt im Bereich der Agrar- und Ernährungsforschung hat die Produkt- und Produktionssicherheit von Gemüse, Obst, Zierpflanzen und Ziergehölzen im Fokus. Das Netzwerk befasst sich dabei vor allem mit der Entwicklung nachhaltiger Produktion und Vermarktung. "Dies reicht zum Beispiel von der Optimierung gesundheitsförderlicher Inhaltstoffe durch neue Genotypen, über eine schonende Kontrolle von Schaderregern mittels Resistenz oder integrierten Pflanzenschutzverfahren bis hin zu einem sparsamen Umgang von Energieressourcen für die heimische Zierpflanzenproduktion im Gewächshaus", erläutert Netzwerksprecher Prof. Thomas Rath vom Institut für Biologische Produktionssysteme der Leibniz Universität Hannover. Neben innovativer Forschung berücksichtigt das Kompetenznetz WeGa insbesondere die Förderung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses, beispielsweise in Form eines strukturierten Doktorandenprogramms. Gefördert wird WeGa mit insgesamt 6,4 Millionen Euro vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, dem niedersächsischen Ministerium für Wissenschaft und Kultur und den Ländern Brandenburg und Bayern. Darüber hinaus stellen mehr als 30 Wirtschaftspartner insgesamt rund eine Millionen Euro sowie zusätzliche Personalmittel für das Kompetenznetzwerk WeGa zur Verfügung. Die Federführung hat die Leibniz Universität Hannover, von den 44 Verbundpartnern ist die Fachhochschule Osnabrück ebenfalls in Niedersachsen angesiedelt. WeGA kooperiert mit außeruniversitären Forschungseinrichtungen des Bundes und der Länder: mit dem Julius Kühn Institut Braunschweig, dem Leibniz-Institut für Agrartechnik Potsdam, dem Leibniz-Institut für Gemüse- und Zierpflanzen Großbeeren sowie mit der Landwirtschaftskammer Niedersachsen. Am 13. Dezember 2010 wird in Berlin die offizielle WeGa-Auftaktveranstaltung stattfinden. Für das Frühjahr 2011 ist ein wissenschaftlicher Eröffnungsworkshop an der Leibniz Universität Hannover geplant.

Quelle: IDW, 11.10.2010

Nachhaltig zu Food, Feed, Fibre und Fuel

Zentrum für Bioökonomieforschung gegründet

Seit dem 21. Oktober 2010 bündeln das Forschungszentrum Jülich, die Universitäten Bonn und Düsseldorf sowie die RWTH Aachen ihre Forschungsanstrengungen im Bioeconomy Science Centre (BioSC). Es ist das erste Zentrum Europas, das mit einem integrativen Gesamtkonzept Forschung für eine nachhaltige Bio-

ökonomie betreibt. Gemeinsam werden sie die zentralen Themen einer umweltschonenden Ökonomie auf der Basis nachwachsender Rohstoffe bearbeiten.

Bis zum Jahr 2050 werden doppelt so viele Nahrungsmittel wie heute benötigt, um die Weltbevölkerung zu ernähren. Der Klimawandel wird deutlich spürbare Konsequenzen haben und die Vorräte fossiler Rohstoffe werden weiter drastisch abnehmen. Nachwachsende Rohstoffe haben in dieser Situation eine Schlüsselfunktion für Ernährung, Produktionsprozesse und Energieversorgung. Zentrale Themen für das BioSC sind daher die nachhaltige Produktion von Pflanzen, neue Verfahren zur Verarbeitung von Biomasse und der Einsatz von Mikroorganismen zur Herstellung von Wertstoffen. Ebenso werden die Partner Fragen der wirtschaftlichen Umsetzbarkeit der Bioökonomie und ihrer gesellschaftlichen Akzeptanz bearbeiten.

Die über 1000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des BioSC und die weiteren Partner aus Wissenschaft und Wirtschaft, die hinzukommen werden, gehen diese Themen systemisch an: Sie führen ihre Spezialexpertisen auf der Basis einer gemeinsamen Strategie zusammen und erforschen disziplinübergreifend, wie sich neue, auf biologischen Grundlagen basierende Produkte und Prozesse etablieren lassen. Das ist bisher einzigartig in Europa. Prof. Ulrich Schurr, Forschungszentrum Jülich, einer der Gründungsdirektoren des BioSC: „Wir werden zum Beispiel untersuchen, wie sich Wertschöpfungsketten effizient miteinander verknüpfen lassen, um nachhaltig Nahrungs- und Futtermittel, Roh- und Wertstoffe oder Bioenergie zu erzeugen.“ Um mit diesem umfassenden Ansatz erfolgreich zu sein, ist außer der wissenschaftlichen Expertise auch modernste Infrastruktur notwendig. Solche Technologieplattformen gibt es schon: in der genetischen Analyse, in der Quantifizierung und Selektion pflanzlicher Eigenschaften (Phänotypisierung), der Bioanalytik, der Boden- und Grundwassercharakterisierung, dem Feldversuchswesen, der Verfahrenstechnik nachwachsender Rohstoffe und im Supercomputing. Die Partner des neuen Zentrums werden sie gemeinsam nutzen.

Für die Bioökonomie sind besonders die Verknüpfungen von Biomasseproduktion, Verarbeitung und Produktentwicklung wichtig. Mit dem BioSC entsteht erstmals ein Konsortium mit der fachlichen Breite und der Infrastruktur, um die einzelnen Fragen in ihrem Zusammenhang kompetent zu bearbeiten. Prof. Ulrich Schurr: „Wenn ein Aachener Ingenieur etwa ein neues Verfahren zur Verarbeitung von pflanzlicher Biomasse plant, können die Bonner Partner diese Biomasse nachhaltig anbauen, Düsseldorf und Jülich die Pflanzeigenschaften optimieren und Ökonomen untersuchen, unter welchen Kriterien das Verfahren wirtschaftlich ist und welche gesellschaftlichen Aspekte berücksichtigt werden sollten.“ Zeitnah wollen die Mitglieder eine multi- und interdisziplinäre, integrative Graduiertenausbildung zur Bioökonomie aufbauen. Ingenieure und Wirtschaftswissenschaftler sollen dadurch zum Beispiel das nötige Hintergrundwissen in der Biologie erhalten und Biologen Verständnis für die Verfahren bei der Verarbeitung von Biomasse entwickeln können. Hierbei profitiert das BioSC von bestehenden Graduiertenschulen der Partner, die eine thematische Schnittmenge mit der Bioökonomie haben. Für eine rasche wirtschaftliche Umsetzung der Forschungsergebnisse ist auch die Zusammenarbeit mit der Industrie essenziell. Bereits jetzt zeigen zahlreiche mittelständische und global agierende Unternehmen Interesse. Weil die Entwicklung einer Bioökonomie eine weltweite Herausforderung ist, die nur in internationaler Zusammenarbeit bewältigt werden kann, wird das BioSC Kooperationen mit akademischen und industriellen Partnern in Industrie- und Schwellenländern strategisch ausbauen.

Weitere Informationen sind unter der URL www.biosc.de abrufbar.

Quelle: IDW, 21.10.2010

Neue Antibiotika aus dem Erdreich

Rolf Müller erhält den DECHEMA-Preis 2010

Für seine Forschung an biologisch aktiven Naturstoffen, die von bodenlebenden Bakterien produziert und zur Entwicklung neuer Arzneimittel genutzt werden, erhält Professor Rolf Müller den DECHEMA-Preis der Max-Buchner-Forschungstiftung. Der habilitierte Pharmazeut forscht an der Saarbrücker Außenstelle des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) und lehrt an der Universität des Saarlandes. Die Verleihung des mit 20.000 Euro dotierten Preises erfolgt am 26. November 2010 um 16 Uhr im Rahmen eines Festkolloquiums im DECHEMA-Haus in Frankfurt am Main.

Die von Rolf Müller geleitete HZI-Abteilung mit Fokus auf mikrobielle Wirk- und Naturstoffe konzentriert sich auf die Analyse und die Produktion von Molekülen mit biologischer Aktivität. Im Boden lebende Bakterien, sogenannte Myxobakterien und Aktinomyceten, produzieren diese Naturstoffe unter anderem zur Abwehr von mikrobiellen Feinden und Konkurrenten in ihrem Lebensraum. Durch ihre häufig antibakterielle oder antifungale Wirkung tragen diese Moleküle zur Entwicklung neuer Antibiotika bei. Ein Beispiel für einen anderen mikrobiellen Wirkstoff aus Myxobakterien ist Epothilon, das in den USA erfolgreich in der Krebstherapie eingesetzt wird.



Rolf Müller, Träger des DECHEMA-Preises 2010 (Foto: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung).

Die Entdeckung neuer Wirkstoffe spielt besonders in der Infektionsforschung eine wichtige Rolle, da zahlreiche Krankheitserreger Resistenzen gegen die gängigen Medikamente bilden können. Rolf Müller sucht daher mit seinen Kollegen am HZI und am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS), einer Außenstelle des HZI in Kooperation mit der Universität des Saarlandes, nach neuen Naturstoffen. „Wir konzentrieren uns vor allem auf die Entdeckung mikrobieller Naturstoffe, um daraus neue Antibiotika zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten entwickeln zu können“, sagt Rolf Müller. Besonders die Aufklärung des bakteriellen Erbmaterials eröffnet den Forschern neue Wege: Sie ermöglicht ein besseres Verständnis der Herstellung von Naturstoffen. Durch die gerichtete Veränderung der Erbinformation veranlassen die Wissenschaftler die Myxobakterien dazu, ein breiteres Spektrum an Molekülen zu produzieren, als sie es unter natürlichen Umständen tun.

Rolf Müller studierte Pharmazie an der Universität Bonn, an der er auch promovierte. Nach einem zweijährigen Forschungsaufenthalt an der Universität von Washington in Seattle, USA, wurde er 1998 Nachwuchsgruppenleiter an der damaligen Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig und habilitierte im Jahr 2000 an der TU Braunschweig. Seit Oktober 2003 arbeitet Rolf Müller an der Universität des Saarlandes (www.uni-saarland.de) als Professor für Pharmazeutische Biotechnologie und ist seit 2009 Leiter des HIPS. Neben weiteren Auszeichnungen erhielt Rolf Müller 2002 bereits den DECHEMA-Preis für Naturstoffforschung, er betont jedoch, „dass solch ein Preis nicht zu persönlich genommen werden sollte. Hinter den Forschungsergebnissen steckt immer die gesamte Arbeitsgruppe und nicht der Leiter allein.“

Quelle: IDW, 20.10.2010

Gemeinsamer Weg in die Zukunft

Deutsche Agrarforschungsallianz DAFA gestartet

Zweifellos ein „großes Projekt“ sei die Gründung der Deutschen Agrarforschungsallianz, so der Staatssekretär im Bundeslandwirtschaftsministerium Dr. Robert Kloos bei seiner Ansprache im Rahmen der DAFA-Auftaktveranstaltung, die am 11. und 12. November in Berlin stattfand. Zwar seien die einzelnen Einrichtungen der Agrar- und Ernährungsforschung meist gut vernetzt, doch der große Verbund fehle noch. Dieser könne dazu beitragen, den anstehenden Herausforderungen erfolgreicher zu begegnen. Aber auch als ein „Sprachrohr“, als ein zentraler Ansprechpartner für das In- und Ausland wäre die Forschungsallianz interessant. Die gut 130 anwesenden Wissenschaftler, deren Profession laut Broschüre der Deutschen Forschungsgemeinschaft „die elementaren Lebensgrundlagen der Menschen“ sind, hatten sich zum Ziel gesetzt, durch einen starken Verbund auf deutscher, europäischer und auch internationaler Ebene sichtbarer zu werden und eine deutlicher vernehmbare Stimme für eine problemlösungsorientierte, erfolgreiche Agrar- und Ernährungsforschung zu bekommen. Ein Anliegen, für das nun die Weichen gestellt sind.

Wesentlich effizienter muss die Forschung darin werden, tragfähige Lösungen für die existenziellen Bedrohungen der Gesellschaft wie Welthunger oder Artenschwund zu entwickeln – darin waren sich die Vertreter der Forschungsinstitutionen einig. Langfristige Strategien, um die großen Fragen der Menschheit im Agrar- und Ernährungsbereich anzugehen, sind nicht von einzelnen Wissenschaftlern oder Disziplinen zu leisten, sondern nur in einer gemeinsamen Kraftanstrengung zu erreichen. Wesentlich ist jedoch nicht nur die Zusammenarbeit über Disziplinen hinweg, es geht



Auftaktveranstaltung der Deutschen Agrarforschungsallianz DAFA (Foto: Katja Seifert).

auch darum, von der Grundlagenforschung bis zur angewandten Wissenschaft im Hinblick auf die Ziele an einem Strang zu ziehen. Statt nur den eigenen hochspezialisierten Bereich zu überblicken, gilt es Lücken in der gesamten Problemlösungskette zu erkennen und gemeinsam, von den Universitäten, über die außeruniversitären Einrichtungen von

Bund und Länder bis hin zu privatwirtschaftlich finanzierten Instituten zu schließen. Die Vielfalt der Forschungsstellen im Agrar- und Ernährungsbereich im Land muss durch zielgerichtete Koordination zum Trumpf werden. Aufgaben, die die Deutsche Agrarforschungsallianz in Zukunft schultern will.

Eine wichtige Rolle soll dabei den sogenannten Fachforen zukommen, an denen sich die Wissenschaft, die Wirtschaft, andere Nutzer der Forschungsergebnisse sowie die Forschungsförderung beteiligen werden. In den Fachforen soll inhaltlich an den Herausforderungen gearbeitet werden, für die eine hohe Expertise von den Agrar-, Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften bis hin zur Umweltforschung eingebracht werden kann. Erste Anregungen dazu ergaben Impulsvorträge, die im Rahmen der Auftaktveranstaltung gehalten wurden. Bis zur offiziellen Gründung der Allianz am 26.1.2010 mit der ersten Mitgliederversammlung werden Anregungen zu Satzung, Strukturen und Inhalten noch auf www.dafa.de erfasst und diskutiert. Quelle: IDW, 16.11.2010

Wissenschaft kompakt

Genmarkierung entscheidet über blaues Blut

Kaum zu glauben, dass sie derselben Art angehören: Die große, langlebige Bienenkönigin ist zeitlebens damit beschäftigt, Nachwuchs in die Welt zu setzen. Die wesentlich kleineren Arbeiterinnen dagegen sammeln Nahrung, halten den Stock in Ordnung, pflegen und füttern die Brut – sind aber selbst unfruchtbar. Die Honigbiene ist ein Extrembeispiel für unterschiedliche Entwicklungsschicksale. Wissenschaftler fanden nun heraus, dass etwa 550 Markierungen der DNA mit Methylgruppen ausreichen, um aus einer Arbeiterin eine Bienenkönigin zu machen. Dieses Regulationsprinzip zählt zu den so genannten epigenetischen Mechanismen, chemischen Änderungen am Erbgut, die nicht die Abfolge der DNA-Bausteine verändern. Über diesen Steuermechanismus passt sich die Zelle an wechselnde Umweltbedingungen an. Bienenkönigin und Arbeiterin teilen das gleiche Erbgut, trotz aller äußerlichen Unterschiede.

Im Bienenstock entscheidet allein das Futter über die Zukunft des Nachwuchses: Werden die Larven mit Pollen gefüttert, entwickeln sich Arbeiterinnen. Sollen sie zur Bienenkönigin heranreifen, erhalten sie ausschließlich das fett- und eiweißreiche Gelee Royale. Australische Forscher hatten kürzlich die Effekte dieses Kraftfutters imitiert, indem sie in Bienenlarven das Enzym abschalteten, das die DNA mit Methylgruppen markiert. Aus diesen Larven entwickelten sich ausschließlich Königinnen – ganz ohne Gelee Royale. Das war ein eindeutiger Hinweis darauf, dass es Methylmarkierungen sind, die über das Schicksal der Larven entscheiden, indem sie die Aktivität bestimmter Gene beeinflussen. Jetzt konnten die Wissenschaftler herausfinden, welche Gene genau die Biene zur Königin machen. Während sich bisherige epigenetische Untersuchungen auf die Methylmarkierung einzelner Gene konzentrierten, verglichen sie erstmals die Methylierung des gesamten Erbguts von Königinnen und Arbeiterinnen. Die Biene mit ihrem kleinen Genom diente dabei als Modell zum Erproben der Technik. Später, so planen die Forscher, wollen sie solche Untersuchungen auch beim großen Erbgut des Menschen durchführen. Im Gegensatz zum reich methylierten menschlichen Erbgut enthält das Bienengenom deutlich weniger Methylmarkierungen. Bei über 550 Genen entdeckten die Forscher eindeutige Unterschiede zwischen Arbeiterinnen und Königinnen. Diese Gene sind häufig in der Evolution hoch konserviert – für die Forscher ein Hinweis, dass sie wichtige Aufgaben der Zelle erfüllen. Das Team erkannte außerdem einen bislang unbekanntem Mechanismus, über den Genmethylierung die Merkmalsausbildung beeinflussen könnte: Bei Bienen sitzen die Methylmarkierungen besonders häufig an den so genannten Spleißstellen der Gene. Hier wird die Bauanleitung für die Proteinproduktion zurechtgeschnitten. Werden diese Erkennungsstellen durch chemische Markierung unkenntlich gemacht, stellt die Zelle unter Umständen ein verändertes Protein mit abweichender Funktion her. Bisher galt die Theorie, dass Methylmarkierungen an den Genschaltern das Ablesen der Gene



Ob eine Biene zur Königin wird, entscheiden etwa 550 Genmarkierungen (Foto: DKFZ).

blockieren und dadurch zu abweichenden Merkmalen führen. Inzwischen haben die Forscher Hinweise darauf, dass der Mechanismus in der Honigbiene auch bei Krebszellen eine Rolle spielen könnte.

Originalpublikation Lyko, F. et al. (2010) *The Honey Bee Epigenomes: Differential Methylation of Brain DNA in Queens and Workers*. *PLoS Biology* 2010. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000506

Buntbarschen kommt es auf die Größe an

Charles Darwin dachte noch, dass nur die Weibchen im Tierreich wählerisch seien. Die Männchen nahmen dagegen jede, die sie kriegen könnten. Dass das nicht immer stimmt, ist erst seit Ende der 1980er Jahre bekannt. Damals zeigte sich in Experimenten, dass zumindest bei manchen Tierarten auch die Männchen bei der Partnerwahl genau hinschauen. Dass sich die weibliche Wahl auf das Aussehen der Männchen auswirkt, ahnte ebenfalls schon Darwin. So hat z.B. der Pfau im Laufe der Evolution ein prachtvolles Federkleid entwickelt, um damit den Weibchen zu imponieren. Doch jetzt fanden Biologen am Beispiel der Buntbarschart *Pelvicachromis taeniatus* heraus, dass auch die Damen ihr Aussehen verändern, um den Herren zu gefallen. Es ist bislang der erste empirische Beleg für diesen Zusammenhang. Die Forscher haben 73 Buntbarsch-Weibchen geröntgt und anhand der Knochenstrahlen die Größe der Flossen ermittelt. Mit einem interessanten Ergebnis: Die Bauchflosse wird im Vergleich zu anderen Flossen besonders groß. Doch warum ist das so? Die Bauchflosse ist bei Buntbarsch-Weibchen auffällig bunt. Während der Balz stellen die Weibchen sie auf und wedeln sie vor den Männchen hin und her. Daher vermuteten die Forscher, dass die Flosse bei der Partnerwahl eine Rolle spielt und durch diese beeinflusst wird. Um diese



Buntbarsch-Weibchen (vorne) haben im Laufe der Evolution große Bauchflossen entwickelt, um ihre Chancen bei der Partnersuche zu steigern (Foto: Sebastian Baldauf, Universität Bonn).

These zu überprüfen, haben die Forscher einen Partnerwahlversuch mittels Computeranimation durchgeführt. Aquarien mit je einem Männchen wurden zwischen zwei Computermonitore gestellt. Auf dem einen Bildschirm schwamm ein virtuelles Weibchen mit einer kleinen Bauchflosse hin und her, auf dem anderen genau dasselbe Weibchen mit einer großen Flosse. Die Männchen entschieden sich in den Experimenten für die Partnerin mit der größeren Bauchflosse. Weibchen mit großen Bauchflossen haben es tendenziell also leichter, einen Sexualpartner zu finden und mit ihm Nachwuchs zu bekommen. Im Laufe der Evolution sollten sich die Flossen daher immer weiter vergrößern. Doch irgendwann ist Schluss. Zu große Flossen behindern die Fische beim Schwimmen und erschweren beispielsweise die Flucht vor Feinden. Die Flosse kann daher in der Natur keine übertrieben großen Ausmaße annehmen, wie es häufiger bei Fischzuchten anzutreffen ist. Nur aus purer Eitelkeit suchen sich die männlichen Buntbarsche natürlich nicht die Partnerin mit den größten Flossen aus. Die Wissenschaftler konnten zeigen, dass eine große Bauchflosse bei Weibchen eine gute Kondition signalisiert. Dadurch steigen die Überle-

benschancen der Jungbarsche. Weibchen mit guter Kondition können intensive Brutpflege betreiben. Außerdem besteht nicht die Gefahr, dass sie aus Mangel an Nahrung die eigene Brut auffressen.

Originalpublikation Baldauf, S. A. et al. (2010) *Male mate choice scales female ornament allometry in a cichlid fish. BMC Evolutionary Biology* 2010, 10:301. doi:10.1186/1471-2148-10-301.

Erfolgreiche Delfine

Erfolgreiche Jungenaufzucht bei frei lebenden Grossen Tümmlern hängt sowohl von genetischen als auch von sozialen Faktoren ab. So ziehen Delfinweibchen ihre Jungen erfolgreicher auf, wenn sie Unterstützung bekommen. Dies konnte eine internationale Gruppe von Wissenschaftlern erstmals nachweisen. Dass der Fortpflanzungserfolg im Tierreich von vererbten genetischen Merkmalen abhängt, war schon in mehreren Studien nachgewiesen worden. Doch auch soziale Komponenten, wie die Hilfe von nahen Verwandten, spielen eine Rolle. Wissenschaftler haben nun erstmals diese Faktoren gemeinsam betrachtet und dabei festgestellt, dass genetische und soziale Effekte voneinander abhängen. Dazu untersuchten sie in 25-jähriger Arbeit das Verhalten von indopazifischen Grossen Tümmlern in Shark Bay in Australien. Seit zehn Jahren wurden an dieser Population zudem genetische Analysen durchgeführt. So konnten im Laufe der Jahre die genetischen Profile von hunderten von Tieren erstellt werden. Der



Erfolgreiche Delfin-Mütter erhalten Hilfe von Freundinnen (Foto: Universität Zürich).

gemeinsame Einfluss von genetischen und sozialen Effekten auf die Fortpflanzung war in wilden Populationen bis jetzt nicht ausreichend erforscht. Also kombinierten die Wissenschaftler Langzeitbeobachtungen des Sozialverhaltens der weiblichen Delfine mit den Daten über ihre genetischen Beziehungen. Auf diese Weise konnten sie nachweisen, dass der Fortpflanzungserfolg von weiblichen Delfinen zunimmt, je sozialer sie sind oder wenn das Tier Verwandte hat, die ebenfalls gut darin sind, Nachkommen erfolgreich großzuziehen. Für Weibchen, die wenig verwandte Tiere innerhalb der Population haben, wird dann die soziale Kohäsion mit anderen Weibchen umso wichtiger. Bis heute ist es noch nicht vollständig klar, weshalb bei gewissen Arten die Weibchen auf Hilfe bei der Jungenaufzucht angewiesen sind. Bei Orang-Utans beispielsweise, deren Sozialstruktur der der Delfine in gewissem Mass ähnelt, kommen die Mütter bei der Jungenaufzucht alleine zurecht. Ein mögliche Erklärung für die gegenseitige Unterstützung bei Grossen Tümmlern könnte darin liegen, dass die Delfine in Shark Bay häufigen Haiattacken ausgesetzt sind, vermuten die Forscher. Der Schutz durch andere Weibchen könnte die Chance für die erfolgreiche Aufzucht der Jungen verbessern.

Originalpublikation Frère, C. H. et al. (2010) *Social and genetic interactions drive fitness variation in a free-living dolphin population, PNAS Early Edition, November 2010. doi: 10.1073/pnas.1007997107.*

Dialekte der DNA

So unterschiedlich alles Leben auf dieser Erde auch ist, es gibt dennoch eine fundamentale Gemeinsamkeit aller Organismen: die genetische Information, bestehend aus den vier verschiedenen DNA-Basen Guanin, Adenin, Thymin und Cytosin. Aus der Reihenfolge dieser Basen ergibt sich die universelle „Bauanleitung“ für

Proteine des Organismus. Um die Zusammensetzung des Genoms eines Organismus zu messen, wird üblicherweise der so genannte GC-Gehalt berechnet – also der prozentuale Anteil von Guanin (G) und Cytosin (C) unter allen Basen der DNA. Der GC-Gehalt ist innerhalb einer Art immer derselbe, unterscheidet sich aber stark zwischen verschiedenen Organismen: von 17 bis 75 Prozent. Er vermittelt also eine Art Dialekt der universellen Sprache des Lebens. In einer Studie erforschten Wissenschaftler nun, welche Kräfte diesen Dialekt beeinflussen. Dazu wurde der GC-Gehalt von nichtkodierender DNA in einer großen Anzahl verschiedener Bakteriengenome analysiert. Aus einer rein statistischen Perspektive wäre zu erwarten gewesen, dass alle vier DNA-Basen zu gleichen Anteilen vorliegen müssten und der GC-Gehalt dementsprechend immer bei 50 Prozent liegen sollte. Eine solche Gleichverteilung wird jedoch in nahezu keinem Fall vorgefunden, stattdessen treten starke Variationen im GC-Gehalt auf. Ein herkömmlicher Erklärungsansatz vermutet als Ursache der Variationen statische Prozesse, die den GC-Gehalt im Laufe der Jahrmillionen höher oder niedriger „treiben“. Die Untersuchungen der Evolutionsbiologen legen jedoch eine andere Erklärung als einen solchen „Mutationsdruck“ nahe. Unterschiede im GC-Gehalt könnten auch durch bestimmte Selektionsvorteile erklärt werden – beispielsweise könnten Bakterien mit hohem GC-Gehalt möglicherweise besser in heißen Quellen überleben, so die Forscher. Allein durch die bioinformativ Möglichkeit, riesige Mengen an DNA-Sequenzen zu analysieren, konnten sie für über 170 Bakteriengenome berechnen, dass sie sich wirklich selektiv zu unterschiedlichen GC-Werten entwickelten.

Originalpublikation Hildebrand, F. et al. (2010) *Evidence of Selection upon Genomic GC-Content in Bacteria. PLoS Genet* 6(9): e1001107. doi:10.1371/journal.pgen.1001107.

Die grüne Eminenz

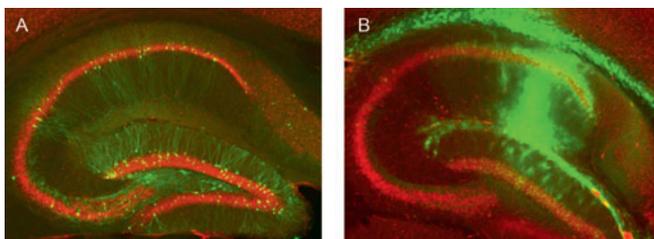
Die Photosynthese ist die Grundlage allen Lebens auf der Erde, weil sie Sauerstoff und energiereiche Verbindungen produziert, die andere Organismen wie der Mensch benötigen. Die Energie für diesen Prozess stammt aus dem Sonnenlicht, das Pflanzen, Algen und Photosynthese betreibende Cyanobakterien mit Hilfe von Photosystemen – eine Art molekulare Sonnenkollektoren – absorbieren. Alle diese Organismen verfügen über zwei verschiedene Photosysteme, die jeweils Licht einer bestimmten Wellenlänge besonders effektiv einsammeln können. In den Photosystemen sind neben den lichtabsorbierenden Chlorophyllen verschiedene Proteine enthalten. Der Aufbau dieser Multiproteinkomplexe erfolgt in mehreren Schritten und benötigt bestimmte Hilfsproteine. Jetzt untersuchte ein Team von Biologen, welche dieser sogenannten Assemblierungsfaktoren bei der Modellpflanze Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) und dem Modell-Cyanobakterium *Synechocystis* von Bedeutung sind. Dabei konnten die Forscher ein neues Protein identifizieren, das mit mehreren wichtigen Proteinen des Photosystems II in Wechselwirkung tritt und wesentlich am Zusammenbau dieses Multiproteinkomplexes beteiligt ist. Das Protein PAM68 kommt sowohl in der Pflanze als auch bei den Cyanobakterien vor. Erstaunlicherweise erfüllt es dabei aber unterschiedliche Funktionen, berichten die Forscher. So ist der neu gefundene Assemblierungsfaktor zwar in allen Fällen für den Zusammenbau früher Baustufen des Photosystems II notwendig. Fehlt das Protein aber, reichern sich in der Ackerschmalwand sehr frühe Zwischenprodukte des Assemblierungsprozesses an, während diese Vorstufen in den Cyanobakterien mit erhöhter Geschwindigkeit verarbeitet werden. Obwohl das Protein für den Aufbau des Photosystems II nötig ist, wird es selbst aber nicht in den Multiproteinkomplex eingebaut. Insgesamt zeigt die Arbeit Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede bei der Photosynthese

von Pflanzen und Cyanobakterien auf. Langfristig könnte das bessere Verständnis der Photosysteme I und II Sonnenenergie effizienter nutzen lassen, hoffen die Wissenschaftler. Denkbar ist unter anderem die Entwicklung künstlicher Photosysteme, etwa in Form neuartiger Solarzellen. Die Ergebnisse können aber auch zur Züchtung von Kulturpflanzen beitragen, die dank robusterer Photosysteme besser mit Lichtstress umgehen können und daher höhere Erträge erzielen. In nachfolgenden Studien will das Team nun nach weiteren Assemblierungsfaktoren suchen und diese Proteine im Detail charakterisieren.

Originalpublikation Armbruster, U. et al (2010) *The Arabidopsis thylakoid protein PAM68 is required for efficient D1 biogenesis and photosystem II assembly*. *Plant Cell online*, 5. Oktober 2010. DOI: 10.1105/tpc.110.077453

Durchbruch beim Gentransfer

Mutierte Gene durch intakte ersetzen – das Ziel der Gentherapie ist klar definiert. Mit lentiviralen Vektoren, Überträgern von Nukleinsäuren aus einer Untergruppe von Retroviren, lassen sich zwar auch schon bisher Gene in Zellen einschleusen. Die meisten Arbeitsgruppen arbeiten jedoch mit Genfähren, die zwar Gene sehr effizient übertragen, dabei aber nicht zwischen verschiedenen Zelltypen unterscheiden können. Sie sind nicht selektiv. Das liegt daran, dass sich Viren im Laufe von Jahrtausenden optimal an ihren Wirt angepasst haben und für den Zelleintritt Rezeptoren nutzen, die auf vielen Zelltypen vorhanden sind. Forschern ist es jetzt gelungen, die Hüllproteine des Masernvirus so zu verändern, dass sie in lentivirale Vektoren eingebaut werden können. Für den Zelleintritt nutzen sie anstatt des natürlichen Rezeptors spezifische Zelloberflächenproteine einzelner Zelltypen. Zwar hatten sich schon andere Arbeitsgruppen am Einbau der Hüllproteine des Masernvirus in lentivirale Vektoren versucht. Doch erst durch „Protein-Engineering“ – die gezielte Verkürzung der Proteine – gelang dies den Wissenschaftlern. In einem zweiten Schritt veränderten sie eines der beiden Hüllproteine – das Hämagglutinin-Protein – so, dass es jetzt nicht mehr an den Rezeptor binden kann, der auf vielen menschlichen Zellen vorhanden ist. Wie aus Schlüsselrohlingen durch Einfräsen von Zacken der passende Schlüssel für ein Schloss gemacht wird, so wandeln die Forscher durch das Anheften kleiner Antikörperfragmente ihren „Rohling“ zu Präzisionsfähren um. Die Antikörperfragmente passen zu charakteristischen Markern auf Zellsubtypen wie der Schlüssel ins Schloss. Um zu prüfen, ob sich damit tatsächlich Gene in definierte Zellen übertragen lassen, bauten die Wissenschaftler ein Gen für ein grün fluoreszieren-



Die neue Genfähre (A) ist hochspezifisch für bestimmte Neuronen im Gehirn der Maus, erkennbar an der grünen Fluoreszenzfärbung an Zellkörpern und deren Ausläufern. Die herkömmliche Genfähre (B) trifft dagegen viele verschiedene Zelltypen (Foto: H. Monyer, Universität Heidelberg).

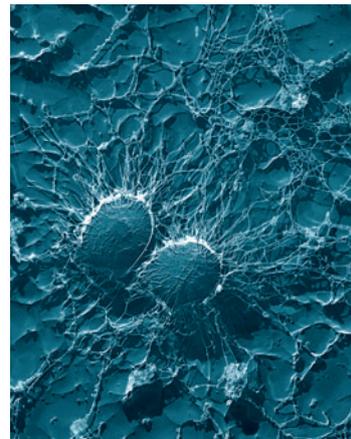
des Protein ein. Durch die Fluoreszenz konnten sie nachweisen, dass die Gene tatsächlich ausschließlich in den gewünschten Zelltyp übertragen werden. Dies gelang sowohl in Zellkulturen als auch *in vivo* nach Injektion winziger Mengen der Genfähren in das zentrale Nervensystem der Maus. Sie haben den Vektor also mit

einer Art Adresscode versehen, der ihm sagt, in welchen Zelltyp im Organismus das Gen übertragen werden soll. Die bisher entwickelten Vektoren decken bereits einen breiten Bereich relevanter Zelltypen im Organismus ab, die für ganz unterschiedliche Gentherapien in Frage kommen. So könnte mit Hilfe des blutstammzellspezifischen Vektors eines Tages die aufwendige Entnahme, Aufreinigung und Kultivierung von Blutstammzellen aus Patienten, die eine Gentherapie erhalten sollen, überflüssig werden. Doch nicht nur für die Entwicklung gezielter Gentherapien ist die Genfähre ein wertvolles Werkzeug. Auch in der Grundlagenforschung kann der Vektor genutzt werden, beispielsweise um im Gehirn gezielt die Funktion einzelner Neuronen-Subtypen zu studieren. So hat das Team das System so stark verfeinert, dass Gene sogar hochspezifisch in ganz spezielle Subtypen von Neuronen übertragen werden können.

Originalpublikation Anliker, B. et al. (2010) *Specific gene transfer to neurons, endothelial cells and hematopoietic progenitors with lentiviral vectors*. *Nature Methods* vol. 7, pp. 929–935. doi:10.1038/NMETH.1514.

Etappensieg mit Antikörpern

In Europa erleiden jedes Jahr mehr als vier Millionen Patienten eine Infektion, während sie im Krankenhaus liegen – denn geschwächte Menschen sind dafür anfälliger als gesunde. Verantwortlich für die so genannten Krankenhausinfektionen ist meistens die Bakterienart *Staphylococcus aureus*. Berühmtheit hat das Kürzel MRSA



Die Bakterienart *Staphylococcus aureus* ist meist für die so genannten Krankenhausinfektionen verantwortlich (Foto: USDA).

erreicht, es steht für *Staphylococcus*-Stämme, die gegen das Antibiotikum Methicillin resistent sind und sich auch mit anderen Wirkstoffen kaum noch bekämpfen lassen. *Staphylococcus aureus*-Bakterien finden sich zwar auch auf der Haut vieler gesunder Menschen, wo sie in der Regel keine Beschwerden hervorrufen. Doch wenn die Erreger bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem ins Körperinnere eindringen, verursachen sie kaum heilbare Entzündungen. Wissenschaftler haben nun einen

neuen erfolgversprechenden Weg entdeckt, solche Infektionen zu behandeln. Es gelang ihnen einen Abwehrmechanismus gegen *Staphylococcus*-Erreger mit Hilfe von Antikörpern zu aktivieren. Antikörper, sind in der Lage, sich an eine ganz bestimmte Stelle an der Oberfläche des Bakteriums anzulagern. So können sie das Bakterium neutralisieren, so dass es nicht mehr aktiv werden kann. Im besten Fall bringen sie das körpereigene Immunsystem sogar dazu, die Bakterien zu vernichten. Die Forscher konnten zeigen, dass die Rate der abgetöteten Bakterien nach der Gabe des Antikörpers um 30 Prozent gestiegen ist; ein Vorteil, der den Unterschied zwischen Sterben und Überleben ausmachen kann. Nun wollen die Forscher den Antikörper aus der Maus auf den Menschen übertragen. Damit es nicht zu unerwünschten Abstoßungsreaktionen kommt, muss dazu das gesamte Molekül „humanisiert“ werden. Dafür verwenden die Wissenschaftler nur die Stelle des Antikörpers, die an das Bakterium andockt. Der Rest des Moleküls wird künstlich so aufgebaut, dass es für Menschen geeignet ist.

Damit die neue Therapie zeitnah zur Anwendung kommt, wollen die Wissenschaftler möglichst bald mit entsprechenden Studien beginnen. Läuft alles nach Plan, rechnen sie bereits für Ende 2012 mit der ersten klinischen Studie.

Originalpublikation Lorenz, U. et al. (2010) *Functional antibodies targeting IsaA of Staphylococcus aureus augment host immune response and open new perspectives for antibacterial therapy. Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, doi:10.1128/AAC.01144-10

Gene und Herzmuskelschwäche

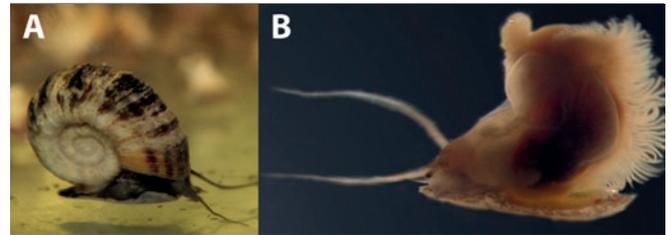
Das Risiko an einer schweren Form von Herzmuskelschwäche, der dilatativen Kardiomyopathie, zu erkranken, wird von bestimmten Genvarianten beeinflusst. Die dilatative Kardiomyopathie stellt die häufigste Form von Herzmuskelerkrankungen dar. Pro 100.000 Personen treten jährlich etwa sechs Neuerkrankungen auf, wobei Männer doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen. Charakteristisch für die Erkrankung sind vergrößerte Herzkammern und Herzvorhöfe. Gleichzeitig ist die Pumpfähigkeit des Herzens eingeschränkt, was sich durch eine geringe körperliche Belastbarkeit und durch Herzstolpern ausdrücken kann. In den vergangenen Jahrzehnten wurden einige genetische Varianten beschrieben, die die familiäre Häufung der Erkrankung erklären. Die sporadische Form, also ohne familiäre Vorbelastung, entzog sich bislang genetischen Untersuchungen. Dies konnte jetzt eine Gruppe von Wissenschaftlern zeigen, indem sie einen genetischen Risikofaktor für die sporadisch auftretende dilatative Kardiomyopathie identifizierten. Die Analyse wurde im Rahmen einer internationalen Kollaboration an mehr als 5.500 Personen durchgeführt. Die Forscher beschreiben, dass bestimmte Veränderungen im sogenannten „HSPB7-Gen“ das Risiko, an einer dilatativen Kardiomyopathie zu erkranken, um fast 50% erhöhen. Das Gen HSPB7 wird im Herzmuskel benötigt und scheint eine Schutzfunktion auszuüben. Die Forscher konnten erstmals eine direkte Verbindung zwischen Veränderungen am HSPB7-Gen und der sporadischen Form der dilatativen Kardiomyopathie nachweisen. Ergebnisse, die zwischenzeitlich durch zwei unabhängige Arbeitsgruppen bestätigt wurden. Damit ist der erste Schritt zu diagnostischen und zukünftig vielleicht auch therapeutischen Anwendungen bei dieser Form der Herzmuskelschwäche getan, so die Autoren der Studie.

Originalpublikation Stark, K. et al. (2010) *Genetic Association Study Identifies HSPB7 as a Risk Gene for Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. PLoS Genet* 6(10): e1001167. doi:10.1371/journal.pgen.1001167

Künstliche Nacktschnecken

Nur ein bis zwei Tage entscheiden während der Embryonalentwicklung der Süßwasserschnecke *Marisa cornuarietis* darüber, ob die Tiere während ihres Lebens ein Gehäuse tragen oder nicht. Wird während dieser Zeit die Wachstumsrichtung des schalenbildenden Gewebes „umprogrammiert“, so entwickeln diese Weichtiere keine äußere gewundene Schnecken- schale. Stattdessen wächst ein kleiner Hohlkegel im Körperinneren – eine ähnliche Entwicklung nehmen die ebenfalls zu den Weichtieren gehörenden Tintenfische. Die Umprogrammierung hat bei der Schnecke auch Konsequenzen für die Lage anderer Organe: So liegt die Kieme nicht, wie üblich, über dem Kopf in einer Mantelhöhle, sondern erstreckt sich stattdessen am Hinterende des Tieres frei ins Wasser. Neue Forschungsergebnisse unterstützen die Ansicht, dass sich die Körpergestalt von Organismen im Laufe der Evolution durch vergleichsweise geringfügige Modifikationen von Signalwegen sprunghaft verändert haben könnte. Dass sich die Körperform von

Schnecken künstlich umgestalten lässt, entdeckten die Wissenschaftler bei Studien zur Giftwirkung von Metall-Ionen. Sie erarbeiteten vor einigen Jahren einen Biotest auf der Basis von sich entwickelnden Schneckenkeimern, der sich als sehr empfindlich erwies. Als sie die Toxizität des in Kfz-Abgaskatalysatoren eingesetzten Edelmetalls Platin überprüfen wollte, stellten sie bei hohen Konzentrationen zweiwertiger Platin-Ionen fest, dass die in den Eiern heranwachsenden Embryonen kein Gehäuse ausbildeten. Weitere Experimente zeigten, dass die Umprogrammierung



Marisa-Schnecke mit Haus (A) und in umgestalteter Form (B) (Fotos: Silke Grünwald (A), Heinz Köhler und Irene Gust (B), Universität Tübingen).

nur in einer gewissen Zeitspanne von ein bis zwei Tagen während der Embryonalentwicklung möglich war. In dieser Zeit wird die Wachstumsrichtung der Schalendrüse festgelegt. Sie bestimmt darüber, ob der Eingeweidesack der Tiere von einem normalen Mantel, der die äußere Schale bildet, überwachsen wird oder ob sich das schalenbildende Gewebe stattdessen in den Körper einstülpt. Es ist somit möglich, nur mit einer kurzzeitigen Platingabe während dieser entscheidenden Entwicklungsphase die Wachstumsrichtung dieses Gewebes mit all seinen Konsequenzen für die Schalenbildung, die Ausprägung des Mantels und die Lage der Kiemen unumkehrbar zu beeinflussen. Nach Absetzen von Platin entwickeln sich die Schnecken entsprechend ihres neuen Entwicklungsprogramms, schlüpfen aus den Eiern, nehmen wie üblich Nahrung auf und ändern ihre neu definierte Körpergestalt auch während des weiteren Wachstums nicht. Sie erreichen ein Alter von mehr als einem halben Jahr. In dieser Zeit wächst in den Tieren eine innere, ebenfalls kalkige Schale in der Form eines leicht gebogenen Hohlkegels heran, die nach dem Tod der Schnecken zurückbleibt. Da auch natürlich vorkommende Nacktschnecken und Tintenfische in der Größe reduzierte innere Schalen ausbilden, könnte die künstlich modifizierte *Marisa-Schnecke* als entwicklungsbiologisches Modell für die Erklärung der Evolution innerer Schalen bei Weichtieren dienen. So wurde das Fehlen eines Gehäuses nach Platinbehandlung auch bei zwei nur entfernt verwandten Lungenschneckenarten beobachtet. Durch die Wirkung von Platin werden die Schnecken genetisch nicht verändert, sie sind keine „Mutanten“. Die Forscher nehmen jedoch an, dass die Regulation der Aktivität, das heißt das An- und Abschalten von Genen, modifiziert wird, und dass derartige Modifikationen auch während der Evolution von Körperformen der Weichtiere bedeutsam waren.

Originalpublikation Osterauer, R. et al. (2010) *Turning snails into slugs: induced body plan changes and formation of an internal shell. Evolution & Development*, 2010; 12 (5): 474. DOI: 10.1111/j.1525-142X.2010.00433.x.

Lohnt sich Sex?

Warum hat die Natur den Sex erfunden? Eine Frage, die Evolutionsbiologen umtreibt, denn Sex bringt einige Nachteile für das Individuum: Bei optimaler Anpassung an die Umwelt ist das Mischen von Genen durch sexuelle Fortpflanzung nämlich von Nachteil, weil unangepasste Gene dazukommen können. Sexuelle Fortpflanzung wird noch kostspieliger, wenn Männchen außer „Genen“ keinen Beitrag zur Aufzucht des Nachwuchses leisten. Weitere Kosten sind das erhöhte Risiko, sich mit sexuell übertrag-

baren Krankheiten anzustecken oder bei der Paarung einem Räuber zum Opfer zu fallen. Bei all diesen Kosten des Sex: Weshalb gibt es ihn? Diese Frage beantwortete jetzt ein Forscherteam. Ihr Ziel war es, eine der Theorien zur Evolution der sexuellen Fortpflanzung experimentell auf den Prüfstand zu stellen. Diese Theorie besagt, dass Sex sich eher entwickelt, wenn sich eine Art in einer heterogenen Umwelt mit räumlich diversifizierten Lebensbedingungen befindet. Sie konnten eine der Hypothesen zur Evolution von Sex, nämlich dass Sex in einer heterogenen Umwelt mit Wanderung zwischen verschiedenen Habitaten von Vorteil sein kann, bestätigen. Die Wissenschaftler beobachteten das Fortpflanzungsverhalten von *Brachionus calyciflorus*, einem sogenannten monogononten Rädertierchen. Interessant ist die Spezies für die Biologen als Modellorganismus, weil sie die Wahl hat: Sexuelle oder asexuelle Fortpflanzung. Mit diesem System sind die Forscher erstmals in der Lage, die Evolution von Sex im Experiment zu verfolgen. Nun lässt sich über viele Generationen hinweg verfolgen, wie die 'Sexrate', beziehungsweise die Investition in sexuelle Fortpflanzung, evolviert. Damit sind wir die Forscher in der Lage, einige der zahlreichen Hypothesen zur Evolution von Sex zu testen. Sie verglichen dafür zwei Populationen: eine unter gleichbleibenden Umweltbedingungen, eine unter wechselnden. Das Ergebnis der Beobachtungen war eindeutig: Bei homogenen Umweltbedingungen zeigten die Probanden wenig Neigung zur geschlechtlichen Fortpflanzung. Gerade einmal sieben Prozent der Eier wurden bei homogener Umwelt geschlechtlich gezeugt. Anders sah die Situation in einer wechselnden Umgebung aus. Hier fanden die Forscher mehr als doppelt so viele befruchtete Eier. Die Zahl der geschlechtlichen Fortpflanzung sank hier nur leicht, stieg in einem zweiten Teil des Experiments sogar wieder an. Die Biologen sehen die heterogenen Umweltbedingungen als einen der Auslöser sexueller Fortpflanzung an. Hier kann der Nutzen des Sex die Kosten überwiegen. Sex ist dann von Vorteil, weil es hilft, die schlechten Genkombinationen, die man mitbringt, schneller los zu werden. Denn der sexuell produzierte Nachwuchs bekommt einen halben Satz der Gene von den Individuen, die an diese Bedingungen schon angepasst sind, folgern die Forscher.

Originalpublikation Becks, L. und Agrawal, A. F. (2010) Higher rates of sex evolve in spatial heterogenic environments. *Nature* 468, pp. 89–92. doi: 10.1038/nature09449.

Rätselhafte Influenzaviren

Das so genannte hochpathogene aviäre Influenzavirus A/H5N1 (aviär, von aves = Vogel) gilt seit Ende der Neunzigerjahre als wichtigster "Kandidat" zur Auslösung einer Influenzapandemie. Vor allem in Asien, zuletzt verstärkt in Ägypten, infizieren sich gelegentlich Menschen durch sehr engen Kontakt zu krankem Geflügel. Von insgesamt 505 Erkrankungsfällen seit dem Jahr 2003 endeten 300 tödlich. Das Virus hat es aber bisher nicht geschafft, leicht von Mensch zu Mensch übertragen zu werden. Es ist zu erwarten, dass eine solche Anpassung sehr wahrscheinlich mit einer deutlichen Verringerung der Sterblichkeit einherginge. Im Jahr 2006 wurden die hochpathogenen aviären Influenza A/H5N1-Viren erstmals in Deutschland bei Schwänen auf Rügen nachgewiesen, Menschen sind in Deutschland bisher nicht erkrankt. Mit H und N werden die beiden Eiweiße der Virushülle Hämagglutinin und Neuraminidase abgekürzt. Es gibt 16 H und 9 N-Subtypen in verschiedenen Kombinationen. Sämtliche Subtypen kommen bei Wasservögeln vor, die das Reservoir für Influenzaviren darstellen. In der menschlichen Bevölkerung tritt die Influenza saisonal auf und wurde in den letzten Jahrzehnten von Influenza A-Viren der Subtypen H1N1 und H3N2 sowie von Typ B-Viren hervorgerufen. Bei Vogel-Influenzaviren enthält ein bestimmtes Eiweiß, NS1, einen Abschnitt, der Zugang zu den wichtigen zellulären "PDZ-

gesteuerten" Signalnetzwerken ermöglicht. Die NS1-Proteine von humanpathogenen Stämmen (die bei Menschen zirkulieren und sie krankmachen) haben diese Fähigkeit dagegen verloren. Florian Zielecki und Kollegen entwickelten und verglichen daher H5N1-Viren, die sich nur in dem PDZ-Erkennungsmotiv unterschieden. Sie fanden zwischen den Varianten keine nennenswerten Unterschiede in der Virulenz, also der Fähigkeit, Krankheit auszulösen. Auch die Fähigkeit zur Beeinflussung von Interferonen (Proteine mit antiviraler Wirkung), die ein wichtiges Merkmal des NS1-Proteins ist, wurde durch das PDZ-Erkennungsmotiv nicht nennenswert beeinflusst. Anders als von der Fachwelt bisher vermutet, zeigt diese Studie, dass wir uns zumindest wegen dieses PDZ-Erkennungsmotivs keine Sorgen machen müssen, so die Forscher.

Originalpublikation Zielecki, F. et al. (2010) Virulence Determinants of Avian H5N1 Influenza A Virus in Mammalian and Avian Hosts: Role of the C-Terminal ESEV Motif in the Viral NS1 Protein. *Journal of Virology* Vol. 84, No. 20, 10708–10718. doi:10.1128/JVI.00610-10

Dem „Schwarzen Tod“ auf der Spur

Anthropologen belegen anhand neuester Untersuchungen, dass tatsächlich das Bakterium *Yersinia pestis* im Mittelalter den "Schwarzen Tod" über Europa gebracht hat. Der Ursprung der Epidemie war bisher rätselhaft und es wurde immer wieder über andere Erreger als mögliche Ursache, insbesondere für den nord-europäischen Raum, spekuliert. Wie das internationale Team anhand von DNA- und Proteinanalysen an Pestskeletten eindeutig



Yersinia pestis, Erreger des „Schwarzen Todes“, im Fluoreszenz-Mikroskop mit Fluoreszenz-markiertem Antikörper gegen ein Kapsel-Antigen (Foto: CDC).

zeigt, ist *Y. pestis* für den Schwarzen Tod im 14. Jahrhundert und die folgenden, während 400 Jahren immer wieder aufflammenden Epidemien auf dem europäischen Kontinent verantwortlich. Die Wissenschaftler untersuchten 76 menschliche Skelette aus mutmaßlichen Pestgruben aus England, Frankreich, Deutschland, Italien und den Niederlanden. Während andere Erkrankungen wie beispielsweise Lepra an deformierten Knochen auch lange Zeit nach dem Tod

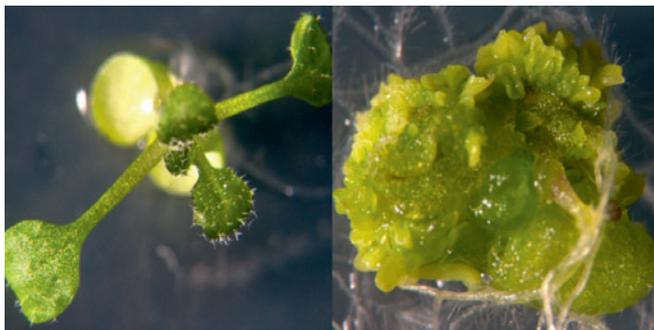
gut erkannt werden können, besteht das Problem bei der Suche nach Pestopfern darin, dass diese Krankheit innerhalb von wenigen Tagen zum Tod führen kann und keine sichtbaren Spuren hinterlässt. Wenn man Glück hat, konnte sich DNA des Erregers in der Zahnpulpa bzw. Proteinspuren in Knochen über lange Zeit erhalten. Und selbst dann ist seine Entdeckung schwierig und kann durch eventuelle Kontaminationen verfälscht werden. Das Team ist mit den Analysen der alten Erbsubstanz, auch "alte DNA" oder "aDNA" genannt, fündig geworden: Zehn Individuen aus Frankreich, England und den Niederlanden zeigten ein *Y. pestis*-spezifisches Gen. Weil die Proben aus dem italienischen Parma und aus Augsburg kein Ergebnis brachten, wurden sie – erfolgreich – einer anderen Methode unterzogen, der Immunochromatographie, auf der beispielsweise auch Schwangerschaft-Schnelltests basieren. Nachdem die Infektion mit *Y. pestis* eindeutig nachgewiesen war, untersuchten die Forscher anhand einer Analyse von ca. 20 Markern, ob eine der bekannten Bakterienvarianten "Orientalis" oder "Medievalis" vorliegt. Aber weder die eine noch die andere Variante wurde gefunden, stattdessen zwei unbekannte Formen, die älter sind und sich von den modernen Erregern in Afrika, Amerika,

dem Nahen Osten und dem Gebiet der früheren Sowjetunion unterscheiden. Eine dieser beiden Formen, die vermutlich wesentlich zu dem katastrophalen Verlauf der Seuche im 14. Jh. beigetragen haben, ist heute mit großer Wahrscheinlichkeit ausgestorben. Die andere scheint Ähnlichkeiten mit Formen zu zeigen, die vor kurzem in Asien isoliert worden sind. Die Forscher zeichnen in ihrer Rekonstruktion der Ereignisse eine Ausbreitungsrouten, die von der anfänglichen Einschleppung des Erregers im November 1347 aus Asien nach Marseille über Westfrankreich nach Nordfrankreich bis England verläuft. Weil im niederländischen Bergen op Zoom ein anderer Typ von *Y. pestis* gefunden wurde, gehen sie davon aus, dass die südlichen Niederlande nicht direkt von England oder Frankreich aus infiziert wurden, sondern von den nördlichen Niederlanden aus. Dies wäre eine andere Infektionsroute, die aus Norwegen kommend über Friesland ihren Weg in die Niederlande genommen hätte.

Originalpublikation Haensch S. et al. (2010) *Distinct Clones of Yersinia pestis Caused the Black Death*. *PLoS Pathog* 6(10): e1001134. doi:10.1371/journal.ppat.1001134.

Das Zellgedächtnis der Pflanzen

Mit einem ähnlichen Mechanismus sorgen bestimmte Gene bei Pflanzen und beim Menschen dafür, dass Zellen Informationen über ihr genetisches Schicksal an ihre Tochterzellen weitergeben können. Diese überraschende Entdeckung haben Biologen der Universität Heidelberg bei Untersuchungen an der molekularbiologischen Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* aus der Familie der Kreuzblütler gemacht. Ausgangspunkt der Untersuchungen war die Entdeckung einer Pflanze, bei der die Funktionen des zellulären Gedächtnisses gestört waren: Die Pflanze wies eine große Zahl von Abweichungen auf, unter anderem verwandelten sich bereits kurz nach der Keimung einzelne Bereiche der Keimblätter wieder in embryoartige Strukturen zurück. Mit molekulargenetischen Untersuchungen konnten die Wissenschaftler zeigen, dass es sich dabei um sogenannte somatische Embryonen handelt, also Embryonen, die von bereits differenzierten Zellen gebildet werden. Damit wird den Tochterzellen das Schicksal der vorhergehenden Zellgeneration nicht mitgeteilt und sie starten noch einmal mit dem Entwicklungsprogramm. Die Forscher konnten zwei Gene ausmachen, deren Defekt für diese Störung verantwortlich ist. Dabei kodieren diese beiden Gene zwei Proteine, die strukturelle Ähnlichkeiten aufweisen mit dem humanen BMI1-Protein. Dieses Protein ist Teil eines molekularen Mechanismus, der als zelluläres Gedächtnis bezeichnet wird. Die Mechanismen des Zellgedächtnisses der Ackerschmalwand sind denen des Menschen sehr ähnlich, auch wenn ein Teil der beteiligten Gene im Verlauf der Evolution ausgetauscht wurde, so die Forscher. Kooperationspart-



Links: Junge, sich normal entwickelnde Ackerschmalwand. Rechts: Ackerschmalwand, bei der die Funktionen des zellulären Gedächtnisses gestört sind. Bereits kurz nach der Keimung verwandeln sich einzelne Bereiche der Keimblätter wieder in embryoartige Strukturen zurück (Foto: RKU Heidelberg).

ner des Teams haben außerdem nachgewiesen, dass das pflanzliche BMI1-Protein wie sein humaner Verwandter ebenfalls wichtige Komponenten der Erbsubstanz – sogenannte Histone – chemisch markiert. Dies hat zur Folge, dass das Gen von einem bestimmten Zeitpunkt an „abgeschaltet“ ist. Diese spezielle Markierung kann ohne Veränderung des DNA-Codes an die durch Zellteilung entstandenen Tochterzellen weitervererbt werden. Das bedeutet, dass die bei *Arabidopsis* gefundenen Gene es den Zellen ermöglichen, die Information über ihr genetisches Schicksal an die nächste Zellgeneration weiterzugeben.

Originalpublikation Bratzel et al. (2010) *Keeping Cell Identity in Arabidopsis Requires PRC1 RING-Finger Homologs that Catalyze H2A Monoubiquitination*, *Current Biology* (2010). doi:10.1016/j.cub.2010.09.046.

Wie Zucker in den Wein kommt

Winzern und Weinliebhabern ist der Effekt zumindest vom Geschmack her vertraut: Je mehr Zucker eine Weintraube in ihren Speichern, den sogenannten Vakuolen, trägt, desto süßer schmeckt sie und desto höher ist der Oechsle-Grad. Das ist aber nur ein Effekt prall mit Zucker gefüllter Vakuolen. Vor kurzem wurde entdeckt, dass Zucker auch dafür sorgt, dass Pflanzen plötzlich einbrechende Kälteperioden besser überleben können als zucker-



Zucker in den Vakuolen macht die Trauben süß und den Wein schwer. Wie der Zucker in die Vakuolen kommt, konnte jetzt aufgeklärt werden (Foto: Okin – Fotolia.com).

arme Verwandte. Außerdem wachsen sie stärker und tragen mehr Frucht – was wiederum den Winzer freuen dürfte. Auf die Suche nach den molekularen Gründen dieser Effekte untersuchte ein Team von Wissenschaftlern jetzt die Bedeutung von Zuckertransportern und den daran beteiligten Protonenpumpen für das Überleben und den Ertrag der Pflanze. Die Zusammensetzung und die Menge der Inhaltsstoffe einer Vakuole hängen davon ab, welche Transport-Proteine in der Hüllmembran dieser Vakuole sitzen. Wichtige Vertreter dieser Transporter sind sogenannte

Protonenpumpen, denn sie treiben den Speicherprozess an. Unter Aufwendung von Energie schaffen diese Pumpen Protonen in die Vakuole hinein und sorgen so dafür, dass die Vakuole viel mehr Protonen enthält als der sie umgebende Zellsaft. In diesem Konzentrationsgefälle steckt Energie – die Protonen drängen mit aller Macht wieder hinaus aus der überfüllten Vakuole, ähnlich wie Luft aus einem prall aufgeblasenen Ballon. Dies ist der Ansatzpunkt für die Zuckertransporter, die in der Vakuolenmembran sitzen: Sie nutzen den energetisch begünstigten Ausstrom von Protonen, um nach dem Austauschprinzip gleichzeitig Zucker in die Vakuole zu schaffen. Obwohl das Phänomen des Protonen-getriebenen Zuckertransports schon in den 70er-Jahren entdeckt wurde, blieb die molekulare Natur des Transportproteins bis vor kurzem im Dunkeln. Ein überlegter Glücksgriff sorgte jetzt für Erhellung: Bei der Untersuchung einer bisher unbekannt Genfamilie der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* – der Ackerschmalwand – entdeckte Neuhaus, dass die Pflanze plötzlich einbrechende Kälteperioden besser überleben kann, wenn Kopien bestimmter Gene in den Transportproteinen eine verstärkte Aktivität zeigen. Der Grund dafür: Die genetisch optimierte Pflanze speichert verstärkt Glukose in der Vakuole und das wirkt wie ein Frostschutzmittel. Mit Hilfe der sogenannten Patch-Clamp-Technik konnten die Forscher

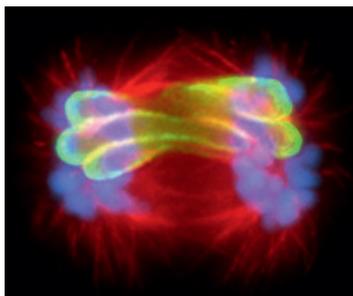
schließlich auch auf isolierten Vakuolen zeigen, dass sie tatsächlich den lang gesuchten Protonen-getriebenen Zuckertransporter aufgespürt hatte. Natürlich bleiben auch nach dieser Entdeckung weitere Fragen bestehen. Die Wissenschaftler wollen nun herausfinden, warum die Kälte-optimierten Arabidopsis-Pflanzen mehr Ertrag geben und ob sich dieser Ansatz auch auf Nutzpflanzen ausdehnen lässt. Außerdem steht die Frage, woran das Transportprotein erkennt, welchen Zucker es transportieren soll, im Zentrum des Interesses. Und wie holt die Pflanzenzelle den Zucker bei Bedarf wieder aus ihrem Zentralspeicher heraus?

Originalpublikation Wingenter, K. et al. (2010) *Increased Activity of the Vacuolar Monosaccharide Transporter TMT1 Alters Cellular Sugar Partitioning, Sugar Signalling and Seed Yield in Arabidopsis*. *Plant Physiology Online*. DOI:10.1104/pp.110.162040.

3.259 Anschläge

Cleverer Rinderparasit

Parasiten haben verschiedene, mitunter ausgeklügelte Wege entwickelt, um sich im Organismus ihres Wirtes auszubreiten. Der Rinderparasit *Theileria* ist ein Einzeller, der in Afrika und weiten Teilen Asiens Rinder infiziert und eine krebsähnliche Krankheit – die Theileriose – auslöst. Er wird durch Zeckenbisse auf das Rind übertragen, wo er zunächst weisse Blutzellen besiedelt und anschliessend auch in rote Blutzellen übergeht. Von dort aus gelangt er wiederum in Zecken, die sich vom Blut des betroffenen Rindes ernähren und anschliessend weitere Rinder befallen. Forscher entdeckten jetzt, auf welch einzigartige und listige Weise *Theileria* sich im Organismus des Rindes vermehrt. Nachdem sich der Parasit in den weissen Blutzellen seines Wirtes eingeknistert hat, bringt er diese dazu, sich fortlaufend zu teilen. Während des natürlichen Prozesses der Zellteilung verdoppeln sich die Chromosomen und werden durch röhrenförmige Proteinfäden, so genannte Mikrotubuli, an die sich gegenüberliegenden Seiten der Zelle gezogen, bevor diese in zwei Teile getrennt wird. Damit wird sichergestellt, dass beide Tochterzellen einen identischen Satz Chromosomen erhalten. Der clevere Parasit "verkleidet" sich als Teil dieses Mechanismus der Wirtszelle, was zur Folge hat, dass er vom Wirt wie die eigenen Chromosomen behandelt wird. So gelingt es ihm ebenfalls, bei jeder Zellteilung gleichmässig auf beide Tochterzellen verteilt zu



Der Parasit (gelb) wird während der Zellteilung zusammen mit den Chromosomen (blau) auf die beiden Tochterzellen verteilt (Foto: Conrad von Schubert, Universität Bern).

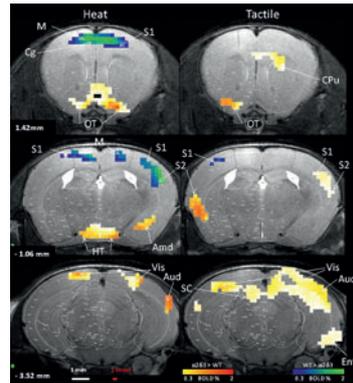
werden und sich entsprechend im Organismus des Rindes exponentiell zu vermehren. Der Parasit macht sich die Funktion bestimmter Wirtszell-Moleküle zu Eigen und wird dadurch zum Trittbrettfahrer der Zellteilung. Dank dieser Erkenntnis können die Wissenschaftler nun besser verstehen, wie die Krankheit funktioniert. Um dem Parasiten auf die Spur zu kommen, hatten sie den Zellteilungsvorgang jeweils an spezifischen

Punkten gestoppt. So konnten sie genau beobachten, wo sich die beteiligten Moleküle der Wirtszelle sowie der Parasit während verschiedener Stadien der Zellteilung befinden.

Originalpublikation von Schubert, C. et al. (2010) *The Transforming Parasite Theileria Co-opts Host Cell Mitotic and Central Spindles to Persist in Continuously Dividing Cells*, *PLoS Biology*, 28. September 2010. doi:10.1371/journal.pbio.1000499.

Ein Gen das Schmerzen steuert

Schmerzen sind wichtig – sie schützen uns vor Gefahren, indem sie uns Dinge meiden lassen die „weh tun“. Aber Schmerzen können auch zur Last werden. Chronischer Schmerz ist weit verbreitet und schränkt die Lebensqualität massiv ein. Ein Forscherteam hat jetzt ein neues Gen entdeckt, das Schmerzen steuern kann. Zur Suche nach dem Gen nutzen die Wissenschaftler einen integrativen Ansatz vorgestellt, der in der modernen Biologie einzigartig ist. Sie griffen auf die Tatsache zurück, dass Organismen, die äußerlich scheinbar nicht miteinander vergleichbar sind, sich in ihren genetischen Anlagen oft gar nicht sehr unterscheiden. Zunächst wurde in winzigen Fruchtfliegenlarven ein Gen entdeckt, das dafür sorgt, dass Fruchtfliegenlarven hohen Temperaturen aus dem Weg gehen. Dieses Gen ist auch in der erwachsenen Fruchtfliege aktiv – hier sorgt es ebenfalls dafür, dass hohe Temperaturen gemieden werden. Ein fast identisches Gen ließ sich in der Maus nachweisen. Mäuse, bei denen dieses Gen deaktiviert ist, zeigten eine deutlich verminderte Wahrnehmung von Hitze-



MRT des Mäusehirns: Schmerzgendefiziente Mäuse dagegen zeigen stärkere Aktivierung von Zentren, die für andere Sinneswahrnehmungen (Synästhesie) zuständig sind (gelb rot; Foto: Andreas Hess).

schmerz. Schließlich konnte das humane Analog-Gen beim Menschen identifiziert werden. Wie vermutet, ergab sich, dass Menschen mit einem Defekt dieses Gens eine verminderte Hitzeschmerz-Wahrnehmung aufweisen. Dasselbe Gen scheint auch für das Phänomen der Synästhesie verantwortlich zu sein. Dabei kommt es zur Aktivierung von zusätzlichen Sinneswahrnehmungen, etwa von Gerüchen oder Farben. Schmerzen können beispielsweise als rot empfunden werden. Alle diese Untersuchungen wurden erst durch moderne Technik möglich. Die Kombination von molekulargenetischen Ansätzen mit experimentellen Schmerzuntersuchungen bei Maus und Mensch und funktionellen Kernspintomographie-Methoden führte zum Erfolg. Die Forscher konnten feststellen, wie das neu entdeckte Gen daran mitwirkt, ob und in welchem Ausmaß Mäuse Schmerzen verspüren. Die Ergebnisse sind z. B. geeignet, neue Schmerzmittel zu entwickeln und zu verstehen, warum ein großer Teil der chronisch Schmerzkranken in Deutschland noch keine befriedigende Therapie erhalten kann. Die Arbeit ist gleichzeitig auch Entwicklungsarbeit auf dem Gebiet der nicht-invasiven Kernspintomographie beim Versuchstier. Anhand der genetisch modifizierten Maus konnten die Wissenschaftler zeigen, dass ein solches Vorgehen zum Erfolg führen kann. So wird die notwendige Entwicklung besserer Schmerzmittel ermöglicht, ohne dass belastende Tierversuche an Säugetieren vorgenommen werden müssen. Im Prinzip schmerzhaft Untersuchungen an Mäusen werden durch die Anwendung der Kernspintomographie schmerzfrei durchgeführt: Die Versuchstiere waren während der Untersuchung in Narkose.

Originalpublikation Neely et al. (2010) *A Genome-wide Drosophila Screen for Heat Nociception Identifies a2d3 as an Evolutionarily Conserved Pain Gene*, *Cell* (2010), 143: 1-11. doi:10.1016/j.cell.2010.09.047

Stellenmarkt



Hertie Institute for Clinical Brain Research

Applications are invited for the

Roman Herzog Postdoctoral Fellowship of the Hertie Foundation

in a research group of her/ his choice at the Hertie-Institute for Clinical Brain Research (HIH, (www.hih-tuebingen.de), University of Tübingen, Germany.

The fellowship is for an initial period of one year, including a monthly stipend of € 2.000 plus monthly overhead costs (for travel and conferences etc.) of € 500. The fellowship can be extended for another year, subject to a positive evaluation.

Requirements and expectation:

- excellent, recent or imminent Ph.D.
- scientific publication record
- fluency in English, basic knowledge of German desirable
- working experience abroad would be advantageous

The successful candidate should not only show professional qualification but also social competence and dedication.

The Roman Herzog Postdoctoral Fellowship is awarded by the Hertie Foundation (www.ghst.de) under the patronage of Germany's former president Roman Herzog. The Frankfurt-based non-profit Hertie Foundation is one of today's largest private foundations in Germany, with assets of around € 800 million. The Hertie-Institute for Clinical Brain Research was founded in 2001. The Foundation remains its major sponsor and partner.

Roman Herzog Fellows should show excellent academic achievements as well as a strong commitment to their principal field of studies and to interdisciplinary work. Above that, Roman Herzog Fellows possess strong personal skills, they are socially committed and interested in sharing their experience and knowledge within the Hertie scholar and alumni network. For over the past ten years, the Hertie Foundation has supported outstanding young researchers, particularly Europeans, in the framework of the Roman Herzog Fellowship programme.

Qualified applicants should submit:

- Cover letter
- Curriculum Vitae (including publication list, background and career plans)
- Statement of research interest at the HIH, especially the research group of choice
- Names and contact information of three academic references

either via e-mail or hardcopy to:

Prof. Thomas Gasser
Hertie-Institute for Clinical Brain Research
 Otfried-Müller-Strasse 27, 72076 Tübingen, Germany
Thomas.Gasser@uni-tuebingen.de

Review of application will begin January 1, 2011
 and will continue until the position is filled.

We are looking forward receiving your application!



International Max Planck Research School Primary Metabolism and Plant Growth (IMPRS-PMPG)

The IMPRS-PMPG is a doctoral programme in plant genomics and systems biology at the Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology and the University of Potsdam. Talented graduate students are accepted into the programme at regular intervals.

Currently, we are inviting applications for

Doctoral Fellowships

to start in summer/autumn 2011.

We seek highly motivated students who can tackle scientific problems in modern plant biology. Doctoral projects will focus on systems-oriented approaches using the model plant *Arabidopsis thaliana*. Our research combines molecular phenotyping ('omics') technologies and cutting-edge analytical techniques with bioinformatics and modelling.

We offer excellent research facilities, interdisciplinary scientific training, and a comprehensive complementary training programme. Our working language is English.

Students holding or about to obtain a Master's or equivalent degree in biology, biochemistry, chemistry, physics, informatics, mathematics, or related fields are encouraged to apply.

For further information about the programme and the online application procedure, please visit our website:
http://www-en.mpimp-golm.mpg.de/IMPRS_GoFORSYS/index.html

The IMPRS-PMPG is embedded in a vibrant research community with more than 100 doctoral students under the guidance of our faculty, their groups, and departments. The Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology is one of the largest plant research centres in Europe. The Science Park Potsdam-Golm hosts three Max Planck Institutes, two Fraunhofer Institutes, the University of Potsdam, and a centre for start-up companies, providing an excellent infrastructure for modern cross-disciplinary training. The campus is located in close proximity to the many research and educational facilities in Berlin.

Further information can be found at:
www.mpimp-golm.mpg.de/ and <http://www.uni-potsdam.de/>

Applications will be accepted until January 28, 2011.

Abonnieren Sie den
GENOMXPRESS.
 So kommt das Magazin
 kostenlos direkt zu Ihnen
 ins Haus. Wie es geht
 finden Sie auf
www.genomxpress.de



Am **Institut für Mikrobiologie und Genetik in der Abteilung für Genomische und Angewandte Mikrobiologie** ist ab sofort im Rahmen eines von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Projektes die Stelle einer/eines

wissenschaftlichen Mitarbeiterin/wissenschaftlichen Mitarbeiters (Doktorandin/Doktorand) - Entgeltgruppe 13 TV-L -

mit 50% der regelmäßigen Arbeitszeit (zzt. 19,9 Wochenstunden) für die Dauer von zunächst 1 Jahr zu besetzen. Eine Verlängerung um zwei weitere Jahre ist möglich.

Voraussetzungen:

Abgeschlossenes Biologiestudium; Erfahrungen mit der Auswertung von DNA-Sequenzdaten sowie der phylogenetischen Charakterisierung und Analyse von marinen Bakteriengemeinschaften (z.B. 16S rRNA-Genanalyse und Erstellung von Stammbäumen sowie Herstellung und Durchmusterung von Genbanken) sind vorteilhaft. Ferner wird die Bereitschaft zur Teilnahme an Probenentnahmen im Rahmen von Ausfahrten mit dem Forschungsschiff Polarstern erwartet.

Ihre schriftliche Bewerbung richten Sie bitte bis 14 Tage nach Erscheinen der Anzeige an:

PD Dr. Rolf Daniel

Georg-August-Universität Göttingen, Institut für Mikrobiologie und Genetik
Grisebachstr. 8, 37077 Göttingen, Tel: 0551-393827, E-Mail: rdaniel@gwdg.de

Bitte reichen Sie die Unterlagen nur in Kopie ein, es erfolgt keine Rücksendung. Die Unterlagen werden nach einer Aufbewahrungsfrist von fünf Monaten vernichtet.

Bei gleicher Eignung werden bei der Auswahl Schwerbehinderte bevorzugt. In vielen Bereichen der Universität Göttingen sind Frauen unterrepräsentiert. Deshalb sind die Bewerbungen von Frauen besonders willkommen und werden in Arbeitsbereichen, in denen Frauen unterrepräsentiert sind, bei entsprechender Qualifikation im Rahmen der rechtlichen Möglichkeiten mit Vorrang berücksichtigt.



Die **Abteilung Molekulare Genetik** (Leiter Prof. Lichter) sucht zum nächstmöglichen Zeitpunkt einen

Wissenschaftlichen Mitarbeiter Postdoc (m/w) (Kennziffer 149/2010)

Ihre Aufgaben: Anwendung und Weiterentwicklung von genetischen Maus-Tumormodellen durch gewebespezifische Genexpression unter Verwendung retroviraler Vektorsysteme mit besonderem Schwerpunkt auf Hirntumoren.

Ihr Profil: Voraussetzung ist ein Studium im biomedizinischen Bereich und entsprechende wissenschaftliche Erfahrung.

Bitte lassen Sie uns Ihre Bewerbung mit Lebenslauf, Zeugnissen, Publikationsliste, kurze Synopsis der bisherigen wissenschaftlichen Arbeiten und 2-3 Adressen von Referenzen zukommen.

Dauer: Die Stelle ist zunächst bis zum 31.05.2013 befristet. Eine Verlängerung ist möglich.

Kontakt: Dr. Bernhard Radlwimmer, Telefon 06221 42-4580.

Bewerbungsfrist: 15. Januar 2011

Die Stelle ist grundsätzlich teilbar.

Chancengleichheit ist Bestandteil unserer Personalpolitik. Bewerbungen von Schwerbehinderten sind uns willkommen. Bei Mitarbeitern (m/w) mit einem unbefristeten Arbeitsvertrag wird das Arbeitsverhältnis durch die Befristung nicht berührt. Bitte richten Sie Ihre aussagekräftige Bewerbung unter Angabe der Kennziffer an:

Deutsches Krebsforschungszentrum

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

Oder bewerben Sie sich vorzugsweise online.

Impressum

GENOMXPRESS 4.10

Band 10, Ausgabe 4 – Dezember 2010

Der GENOMXPRESS ist ein vierteljährlich erscheinendes Magazin mit Informationen aus der deutschen Genomforschung und Systembiologie. Der GENOMXPRESS erscheint im März, Juni, September und Dezember. Redaktionsschluss für die Ausgabe 1.11 ist der 11. Februar 2011.

Herausgeber

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

Redaktion

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

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

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

Dr. Janet Staack (js) (FUGATO)
FUGATO Sekretariat
Adenaueralle 174, 53113 Bonn

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

Layout und Satz Dirk Biermann (www.dirkbiermann.net)
Druck GS Druck und Medien GmbH, Potsdam

ISSN 1617-562X

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

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

GENOMXPRESSPORTAL

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

www.genomxpress.de



GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

