

Neue Perspektiven für die Wirkstoff-Produktion in *Sorangium cellulosum* · *Clostridium kluyveri*, vor 70 Jahren entdeckt und erst jetzt verstanden · Analyse und Nutzung der Genomsequenz des Tomatenpathogens *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* · Moose erobern die Welt! · Der Keimung von Zuckerrübensamen auf der Spur · Die GABI-Primärdatenbank – Komplexe Integration von Daten aus Modell- und Nutzpflanzen · Mit Silizium-Mikrochips auf Antikörpersuche · Hula Hoop für DNA · Das FUGATO-M.A.S.-Net-Projekt

**Des Weines
wunderbare Wirkung**
Das Wissenschaftlerportrait
Seite 28



Inhalt

2	Inhalt
3	Editorial

Forschung

4	Analyse des größten bekannten Bakteriengenoms: Neue Perspektiven für die Wirkstoff-Produktion in <i>Sorangium cellulosum</i>
7	<i>Clostridium kluyveri</i>, vor 70 Jahren entdeckt und berühmt geworden, aber in seinem Wesen erst jetzt verstanden
9	Funktionelle Analyse und praktische Nutzung der Genomsequenz des Tomatenpathogens <i>Clavibacter michiganensis</i> subsp. <i>michiganensis</i>
11	Moose erobern die Welt! Sequenzierung des ersten Genoms einer nicht vaskulären Pflanze
13	Transkriptom- und Proteom-Untersuchungen der Keimung von Zuckerrübensamen
17	Die GABI-Primärdatenbank GabiPD – Komplexe Integration von GABI-Daten aus Modell- und Nutzpflanzen
20	Mit Silizium-Mikrochips auf Antikörpersuche
23	Hula Hoop für DNA – Eine hoch sensitive Detektionsmethode für DNA Microarrays
25	Auf der Suche nach Genen, welche die Mastitisempfindlichkeit beim Rind beeinflussen – Das FUGATO-M.A.S.-Net-Projekt

Portraits

28	Wissenschaftlerportrait: Jochen Bogs Des Weines wunderbare Wirkung
31	Firmenportrait: Bio-Protect GmbH Biologischer Pflanzenschutz für den Obstbau
33	Netzwerkportrait: Machen erst Ribonukleinsäuren den Menschen zum Menschen?

Veranstaltungen

35	FUGATO – Statusseminar 2008
35	DECHEMA-Statusworkshop „Microbial Genome Research in the Age of Ultrafast Sequencing Technologies“
36	Veranstaltungen auf einen Blick
37	Kick-off für die Zukunft Das 8. GABI Status Seminar in Potsdam

Aktuelles

38	Leibniz-Preis 2008 für RNA-Forscherinnen – 2,5 Millionen Euro für die Spitzenforschung in Deutschland
38	Ausgezeichnete Wissenschaftskommunikation Redakteurin des Jenaer Uni-Journals erhält Preis für besten Medizin-Wissenschaftsartikel
39	FUGATO-Sekretariat mit neuer Besetzung
39	GABI Geschäftsstelle mit neuer Besetzung
40	Presentation of the French Plant Genomic Resources Centre
42	Buchvorstellung: Energiepflanzenforschung kompakt
42	MedSys – Ausschreibung des BMBF zur medizinischen Systembiologie
43	Neue RNA Interferenz Technologie zur Krebstherapie führt zur Gründung der Science and MedService GmbH in Jena
43	ERA-Net PathoGenoMics – Europäische Zusammenarbeit im Kampf gegen humanpathogene Bakterien und Pilze
44	Leopoldina wird Nationale Akademie
44	Wissenschaftsstandort Deutschland soll attraktiver werden
44	Salmonellenuntersuchung bei Schweinen
45	PLANT – KBBE: Internationale Zusammenarbeit in der Pflanzengenomforschung
45	Nanotechnologieauf Deutschland-Tournee
46	Industrielle Genomforschung an Mikroorganismen BMBF-Ausschreibung „GenoMik-Industrie“
46	BioEnergie 2021 Herausforderung für Forschung und Technologie in Deutschland
47	“Munich Centre for Organelle Research (CORE)” – Neues Zentrum soll Entstehung des Lebens erforschen
48	Wissenschaft kompakt
51	Stellenmarkt
55	Glossar
55	Impressum

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

der erste GenomXPress dieses Jahres präsentiert sich mit zahlreichen Neuerungen, sowohl den Inhalt als auch das Layout des Magazins betreffend. Wichtigste Änderung ist dabei die Erweiterung des wissenschaftlichen Fokus um den zukunftsweisenden Forschungszweig der Systembiologie. Der GenomXPress war bislang eine gemeinsame Publikationsplattform der vier großen vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Genomforschungsinitiativen NGFN (Nationales Genomforschungsnetzwerk), GABI (Genomanalyse im biologischen System Pflanze), GenoMik (Genomforschung an Mikroorganismen) und FUGATO (Funktionelle Genomforschung am tierischen Organismus). Zentrales Anliegen war es, der interessierten Öffentlichkeit neueste Informationen aus der deutschen Genomforschung zu präsentieren. Jüngste Entwicklungen zeigten, dass Genomforschung und Systembiologie vielfältige Anknüpfungspunkte haben. Um dies nun auch im GenomXPress widerzuspiegeln, beteiligen sich in Zukunft die vom BMBF geförderte Systembiologie-Initiative HepatoSys (Systembiologie der Leberzelle) sowie die Helmholtz Allianz Systembiologie am Magazin. Die Präsentation systembiologisch ausgerichteter Forschungsbeiträge wird zweifellos eine enorme wissenschaftliche Bereicherung darstellen. Ferner werden wir Sie künftig auch über Nachrichten aus der RNA-Forschung informieren, die vom redaktionellen Gast, dem RiNA Netzwerk beigetragen werden. In einem Profil auf Seite 33 stellt sich das Netzwerk vor.

Neben der sehr erfreulichen Erweiterung des Teams durch die Kolleginnen und Kollegen der Geschäftsstellen der Systembiologie und RNA-Forschung ist leider auch ein Weggang geschätzter Kollegen zu vermelden. Auf dieser Seite wurden Sie während der letzten Jahre unter anderem von Helga Frankenstein (NGFN) und Jens Freitag (GABI) begrüßt. Beide waren langjährige Redaktionsmitglieder und haben den GenomXPress entscheidend mitgeprägt. Für beide haben sich neue, sehr erfreuliche Zukunftsperspektiven ergeben. Das Redaktionsteam wünscht den ehemaligen Mitstreitern daher das Beste für die Zukunft.

Wie Sie bereits erkennen können wurde auch das Layout des Heftes einer gründlichen Überarbeitung unterzogen. Ein glänzender Einband stellt von nun an den wissenschaftlichen Beiträgen im Inneren des Heftes ein adäquates Äußeres zur Seite. Um das Lesen zu erleichtern, wurden die Artikel optisch übersichtlicher gestaltet. Weitere Änderungen betreffen unter anderem die Umbenennung von Rubriken wie „News&Confuse“, die nun schlicht „Aktuelles“ heißt. Auch die Struktur der wissenschaftlichen Beiträge wurde leicht modifiziert. Der Leser findet nun zu Beginn jedes wissenschaftlichen Artikels eine kurze Zusammenfassung. Diese in allgemeinverständlicher Form gehaltenen Kurzfassungen sollen dazu beitragen, dass sich auch dem interessierten Laien die Relevanz der präsentierten Forschungsarbeiten sofort erschließt.

Wie gewohnt haben wir wieder eine Vielzahl interessanter Forschungsartikel zusammengetragen: Die Beiträge der GenoMik-Plus Netzwerke beschreiben neueste Ergebnisse zur Genomanalyse des Pflanzenschädling *Clavibacter michingangensis* subsp. *michiganensis*, einem Pathogen der Tomate, sowie des *Myxobacterium Sorangium cellulosum*, einem äußerst begabten Produzenten von bioaktiven



Naturstoffen. Die Tatsache, dass das von einem *S. cellulosum*-Stamm produzierte Epothilon vor kurzem die Zulassung als Krebsmedikament erhielt, unterstreicht sowohl die wissenschaftliche als auch die kommerzielle Relevanz der Forschung an diesem Bakterium.

Eines der wichtigsten Meldungen des letzten Quartals war sicherlich die erfolgreiche Sequenzierung des Kleinen Blasenmützenmooses *Physcomitrella patens*. Wie es zu diesem Genomprojekt kam, und welchen wirtschaftlichen Nutzen die neuen Erkenntnisse bringen können wird auf Seite 11 erläutert.

Die moderne funktionelle Genomforschung generiert große Mengen an Daten, wie etwa bei dem GABI Projekt zur Untersuchung der Keimung von Zuckerrübensamen (S. 13). Damit diese komplexen Datensätze auch in anderen Projekten eingesetzt werden können sind Datenbankstrukturen notwendig, die eine Integration dieser Datensätze ermöglichen. Ein Beispiel hierfür ist die GABI Primärdatenbank, die auf den Seiten 17ff. vorgestellt wird.

Die veränderten Qualitätsansprüche der Verbraucher bestimmen heute die Produktion von Lebensmittel. Bereits auf der Produktionsebene Milch, wünscht sich ein jeder Landwirt glückliche Kühe im Stall, da die Gesundheit der Tiere, insbesondere die Eutergesundheit, starken Einfluss auf die Wirtschaftlichkeit des Betriebes hat. Im Hinblick auf Verbesserung von Tiergesundheit und Produktqualität, wird im Rahmen des FUGATO-Verbundprojektes M.A.S.-Net, eine funktionale Analyse der genetischen Mechanismen durchgeführt, welche die Immunabwehr im Milchdrüsenewebe von Kühen beeinflussen.

Mit „Hula Hoop für DNA“ stellen Forscher aus dem NGFN ihre Arbeit an einer hoch sensitiven Detektionsmethode für DNA Microarrays vor. Ebenfalls im NGFN entwickeln Forscher moderne „aktive“ Halbleiterchips, mit denen sie hochkomplexe, kombinatorische Peptidarrays im Mikromaßstab konstruieren – ein Werkzeug, mit dem aus dem riesigen Potential von Millionen möglicher Antikörperspezifitäten unseres Immunsystems das Antikörperspektrum eines infizierten Menschen individuell ausgelesen werden soll.

Wir hoffen sehr, dass die Neugestaltung des GenomXPress Ihren Zuspruch findet und die Artikel dieser Ausgabe auf Ihr Interesse stoßen. Aber sehen und urteilen Sie selbst!

Es grüßt Sie ganz herzlich
das gesamte Redaktionsteam
des „neuen“ GenomXPress.

Analyse des größten bekannten Bakteriengenoms: Neue Perspektiven für die Wirkstoff-Produktion in *Sorangium cellulosum*



Das bislang mit Abstand größte bakterielle Genom wurde bei einem Myxobakterium der Gattung *Sorangium cellulosum* gefunden und von einem Konsortium aus Bielefelder, Braunschweiger und Saarbrücker Wissenschaftlern entschlüsselt. Sein Erbgut trägt etwa dreimal so viel Information wie das von *Escherichia coli*! Hinter den sequenzierten 13 Millionen Basenpaaren verbergen sich Informationen, die für die Biotechnologie von besonderem Interesse sind, wie z. B. die genetische Grundlage der Biosynthese und der Produktionsregulation von Naturstoffen, die als Arznei- oder Pflanzenschutzmittel eingesetzt werden. Die neuen Erkenntnisse erlauben nun die Wirkstoffbildung besser zu verstehen und die biotechnologische Herstellung gezielt zu optimieren.

Olena Perlova, Klaus Gerth, Rolf Müller

Myxobakterien als Wirkstoff-Produzenten

Am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig – ehemals Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) – wird seit fast 30 Jahren mit dieser Gruppe von Mikroorganismen gearbeitet. Zunächst fasziniert von der für Prokaryoten einmaligen Fähigkeit zu komplexen morphogenetischen Prozessen, die zu fruchtkörperartigen Strukturen führen (Abb.1), wurde gezeigt, dass die Myxobakterien gleichzeitig auch sehr gute Produzenten ganz neuartiger niedermolekularer Wirkstoffe sind. Solche Substanzen finden weit verbreitet Anwendung in der Pharmazie und der Agrarwirtschaft, z. B. als Antibiotika, Fungizide oder Chemotherapeutika.

Naturstoffe, die von Myxobakterien produziert werden, stellen häufig sehr komplexe Verbindungen dar, für deren Biosynthese die Mikroorganismen besondere Strategien entwickelt haben. Diese Verbindungen sind auf synthetischen Wegen nur unter großem Aufwand oder gar nicht herstellbar, was dazu führt, dass sie nach wie vor häufig fermentativ aus den Mikroorganismen gewonnen werden. Besondere Herausforderungen für die Synthese stellen die Größe der Verbindungen und die dreidimensionale Anordnung verschiedener

Molekülgruppen dar. Über hundert neue Metabolite wurden bereits aus Myxobakterien isoliert, fast fünfzig Prozent davon aus Kulturretrakten von Vertretern der Gattung *Sorangium cellulosum* (1). Damit sind Myxobakterien eine der wenigen in den letzten Jahrzehnten entdeckten neuen Produzentengruppen für Wirkstoffe und werden mittlerweile zu den „talentiertesten“ Sekundärstoffproduzenten überhaupt gerechnet. Erstaunlicherweise besitzen die gebildeten Naturstoffe – bis auf ganz wenige Ausnahmen – völlig neue Grundstrukturen, oft Kombinationen aus Peptiden und Polyketiden. Sie werden meist als „Familien“ von Derivaten nahe verwandter Verbindungen produziert.

Wirkstoffe aus Sorangien und ihr wirtschaftliches Potential

Fast gleichzeitig mit der Publikation der kompletten Genomsequenz von *Sorangium cellulosum* So ce56 in *Nature Biotechnology* (2) wurde ein weiterer Durchbruch bei Arbeiten mit Sorangien bekannt. Im Oktober 2007 wurde einem Wirkstoff aus *S. cellulosum* So ce90 – dem Epothilonderivat Ixabepilone – von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA die Zulassung als Mittel zur Behandlung von Brustkrebs



Abb. 1: a) Fruchtkörper von Sorangien; b) Schwarmkultur auf einer Agaroberfläche

erteilt (http://newsroom.bms.com/index.php?s=press_releases&item=308) und ist mittlerweile unter dem Namen IXEMPRA auf den Arzneimittelmarkt (<http://ixempira.com>).

Bereits 1985 wurde an der GBF Epothilon in Extrakten von *Sorangium cellulosum* So ce90 entdeckt und zunächst als Wirkstoff gegen pflanzenpathogene Pilze patentiert (3). Nachdem bekannt wurde, das Epothilon ähnlich wie das Krebsmittel Taxol wirkt, indem es die Zellteilung von höheren Zellen durch Bindung an das Tubulinskelett hemmt und insbesondere gegen die sich besonders häufig teilenden Krebszellen wirkt, arbeiten Biologen intensiv an der Stamptoptimierung und der Etablierung eines industriell nutzbaren Fermentationsprozesses. Das gesamte „Know-how“ wurde in Lizenz an Bristol Meyers Squibb übertragen, wo die Entwicklung der Epothilone neben anderen Pharmafirmen als Antitumormittel vorangetrieben wurde und wird.

Sekundärstoffe aus Sorangien sind also offensichtlich von besonderem wirtschaftlichem Interesse (1). Eines der ersten bei Sorangien entdeckten Antibiotika war das Sorangicin. Es wirkt genauso wie das in der Medizin bereits eingesetzte Rifampicin. Die Entdeckung kam jedoch seinerzeit zu spät, für ein zweites „Rifampicin“ war auf dem Arzneimittelmarkt kein Platz. Als Pflanzenschutzmittel erwies sich das Soraphen lange Zeit als hoch interessant. Dieser Hemmstoff der Fettsäuresynthese – bevorzugt bei Pilzen – bewährte sich in Feldversuchen hervorragend gegen Erreger von Pilzkrankungen, unter anderem bei Reis und Wein und wurde fast bis zur Produktionsreife entwickelt. Erst eine in späten Studien nachgewiesene Schädigung von Embryonen der Ratte bedeutete das Ende der Entwicklung.

Bei der Mineralisierung pflanzlichen Materials leben die Sorangien in ihrem natürlichen Biotop in direkter Konkurrenz mit zelluloseabbauenden niederen Pilzen. Ob dieser Befund in direktem Zusammenhang mit der auffallenden Häufigkeit von antifungischen Wirkstoffen aus Sorangien steht, bleibt derzeit eine Spekulation (Abb. 2).

Besonderheiten des Sorangien-Genoms

Die Sequenzierung des Genoms eines Vertreters der Sorangien im Rahmen des BMBF geförderten Projekts „GenoMik“ war für weiterführende Arbeiten folglich von großer Bedeutung, um das biotechnologische Potenzial besser zu erschließen. Die gewonnenen Erkenntnisse tragen dazu bei, die Sekundärstoffbiosynthese und auch deren Regulation besser zu verstehen und in Zukunft eine gezielte Expression und Produktionsoptimierung zu ermöglichen.

Insgesamt wurden im Sorangiumgenom 9367 Gene annotiert (Abb. 3a). Diese Zahl übertrifft sogar deutlich diejenige von eukaryotischen Modellorganismen wie der Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*). Die Genomgröße von *Sorangium cellulosum* und der hohe GC-Gehalt waren eine enorme Herausforderung für die Sequenzierung und die bioinformatische Auswertung der Daten, die in enger Zusammenarbeit des Bielefelder Kompetenzzentrums, des HZI, sowie zahlreicher Forschergruppen im In- und Ausland durchgeführt und von der Universität des Saarlandes aus koordiniert wurde.

Myxobakterien besitzen eine für Bakterien einmalige Überlebensstrategie. Unter Hungerbedingungen sammeln sich Millionen von Einzelzellen, vereinen sich zu Zellaggregaten und bilden in einer „kooperativen Morphogenese“ mehr oder weniger komplexe, gattungsspezifische „Fruchtkörper“. Diese bestehen bei Sorangien aus Massen von Sporangiolen (Abb. 1a), in denen sich die einzelnen vegetativen Zellen in einer „zellulären Morphogenese“ in Myxospo-

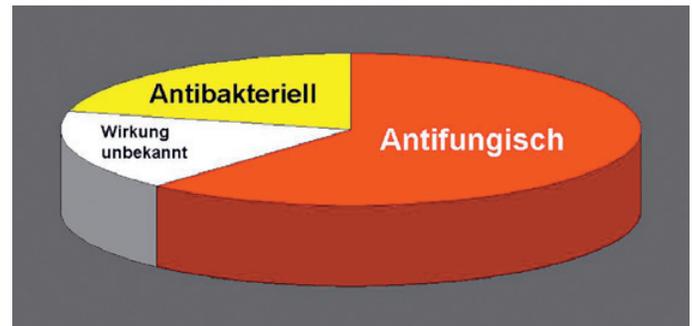


Abb. 2: Wirkung der Metabolite aus Sorangien

ren umwandeln – Zellen, in denen der Stoffwechsel zum Erliegen kommt und die gleichzeitig unempfindlich gegen Austrocknung werden. Für diese morphogenetischen Prozesse sind ebenso wie für die Produktion von Sekundärmetaboliten komplexe Regulationsprozesse erforderlich, die in der DNA kodiert sein müssen.

Auch andere Organismen mit komplexen Lebenszyklen sind gleichzeitig Sekundärstoffproduzenten. Dazu gehören beispielsweise die Cyanobakterien oder die Streptomyceten, welche als Aktinomyceten zu den erfolgreichsten Wirkstoffproduzenten überhaupt zählen. Es scheint hier ein Zusammenhang zwischen der Fähigkeit zu morphogenetischen Prozessen und einer Sekundärstoffproduktion zu bestehen. Diese Bakterien besitzen gleichzeitig sehr große Chromosomen. Jedoch ist dasjenige von *S. cellulosum* mit 13,1 Mbp noch einmal etwa um ca. 4 Mbp größer als alle anderen bisher sequenzierten bakteriellen Genome, was fast der Größe des Genoms des allseits bekannten Darmbakteriums *Escherichia coli* entspricht.

Obwohl bereits hunderte bakterielle Genome sequenziert wurden und ein Vergleich auf viele Gemeinsamkeiten innerhalb der überaus unterschiedlichen Bakteriengruppen schließen lässt, bietet die genetische Information aus *S. cellulosum* viel Neues: So zeigen 34,7% aller kodierten Proteine keine signifikanten Ähnlichkeiten mit in Datenbanken hinterlegten Sequenzen. Weitere 13% zeigen Ähnlichkeiten mit hypothetischen Proteinen aus anderen Organismen, deren Funktion jedoch bisher noch unbekannt ist. Erstaunlicherweise liegt damit die Anzahl der in *S. cellulosum* gefundenen „neuen“ Gene in der Größenordnung kompletter bakterieller Genome.

Vertreter der Gattung *Sorangium* sind weltweit verbreitete und häufige Vertreter der Bodenmikroflora. Von den Ökologen bisher kaum wahrgenommen, gehört die Art *Sorangium cellulosum* zu den wenigen Vertretern aerober, gram-negativer Zellulosezerersetzer. Weitere Charakteristika sind ihre Fähigkeit sich auf Oberflächen gleitend in Schwärmen (Fig. 1b) fortzubewegen und ein hoher GC-Gehalt des Genoms, der die Sorangien von anderen gleitenden Zellulosezeretzern – den Cytophagen und Sporocytophagen – unterscheidet. Sorangien sind, im Vergleich zu den meisten anderen Myxobakterien wie der Gattung *Myxococcus*, im Stoffwechsel deutlich vielseitiger. Sie können außer Aminosäuren auch alternative Kohlenstoff-Quellen, wie die Polysaccharide Zellulose und Stärke, sowie auch deren Abbauprodukte verwerten. Neben Zellulose sind Pektine und Hemicellulosen typische Bestandteile der pflanzlichen Zellwand. Deren Bestandteile wie Mannose oder Xylose werden ebenfalls als Nahrungsquelle genutzt (4). Die ausgeprägte genetische Ausstattung (über 40 Gene) für den Abbau dieser Zucker konnte über das Genom von *Sorangium* verteilt identifiziert werden. Mittlerweile wurden sehr einfache synthetische Medien entwickelt, die mit Glukose als Koh-

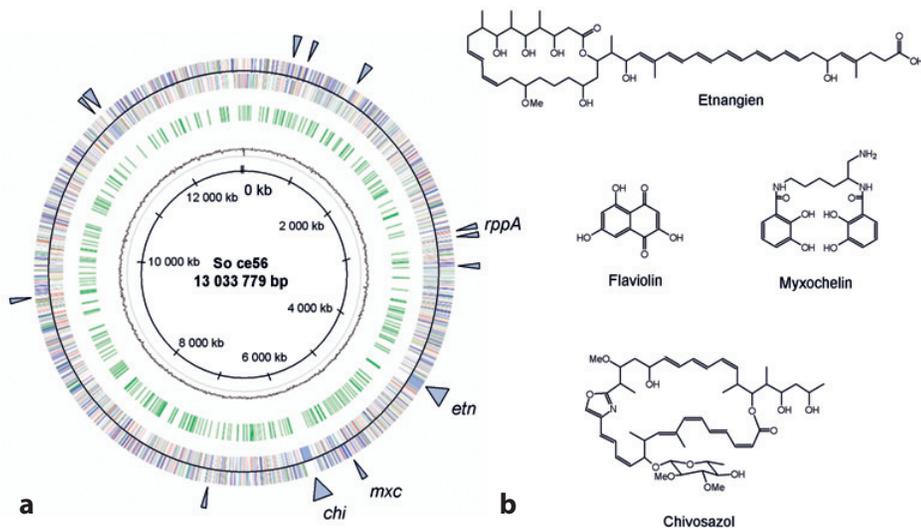


Abb. 3: a) Das Genom von *Sorangium cellulosum* So ce56. Innerer Kreis: Maßstab in Kilobasenpaaren (kb); Kreis 1 – GC-Gehalt Profil mit Mittelwert von 71,4%; Kreis 2 (grün) – Serin/Treonin/Tyrosin-Proteinkinasen; Kreis 3 – Alle Gene auf beiden DNA-Strängen farblich kodiert entsprechend der Funktion; äußerer Kreis – Lokalisierung der Gene und Gencluster, die in der Biosynthese von Sekundärmetaboliten eingebunden sind; *chi*: Chivosazol, *mxc*: Myxochelin, *etn*: Etnangien; *rppA*: Flaviolinsynthase
b) Chemische Strukturen der bekannten Sekundärmetabolite aus *S. cellulosum* So ce56.

lenstoff-Quelle und Ammoniumionen oder Nitrat als Stickstoff-Quelle das Wachstum von Sorangien ermöglichen. Alle anderen Primärmetabolite – wie die Aminosäuren – können von Sorangien *de novo* synthetisiert werden.

Ein einziges weiteres Myxobakterien-Genom – von *Myxococcus xanthus* – wurde kürzlich sequenziert (5). Interessanterweise hat die Vergleichsanalyse beider Gattungen gezeigt, dass wider aller Erwartungen die allgemeine Genomorganisation und –struktur sehr stark unterschiedlich ist, obwohl die Unterteilung in unterschiedliche funktionale Kategorien ähnlich ist. So sind in der Erbsubstanz beispielsweise sehr viele Regulatorproteine kodiert. Die Genomanalyse von *S. cellulosum* zeigt dabei eine erstaunliche Vielfalt von Regulatorproteinen auf, die ursprünglich nur aus Eukaryoten bekannt waren – die Serin/Threonin/Tyrosin-Proteinkinasen. Mehr als dreihundert dieser Proteine (kodiert auf fast 1 MBp!) wurden annotiert (Abb. 3a) und zeigen großteils einen sehr ungewöhnlichen oder bisher gar nicht bekannten Aufbau. In Proteomstudien konnten wir zeigen, dass ca. 40% der Proteine in *S. cellulosum* in der Tat phosphoryliert vorliegen, woraus sich ableiten lässt, dass posttranslationale Proteinmodifikationen einen überaus wichtigen Anteil bei der Regulation in Sorangien spielen (2). Die komplexen globalen Regulationsnetzwerke in *S. cellulosum* unterscheiden sich somit signifikant von denen anderer Bakterien. Auch die Zahl an Zweikomponenten-Regulationssystemen und EBPs („enhancer binding proteins“), die ebenfalls bei der Übertragung externer und interner Signale und bei der Koordination des Stoffwechsels eine Rolle spielen, ist ungewöhnlich hoch. Die zahlreichen Regulatorgene können jedoch nicht alleine die außerordentliche Größe des Genoms erklären. Die Frage nach aufgenommener Fremd-DNA (beispielsweise von Bakteriophagen oder Plasmiden) ist derzeit nicht eindeutig zu beantworten, obwohl offensichtlich zumindest einige Gene durch horizontalen Gentransfer übertragen wurden. Hierzu gehören mit hoher Wahrscheinlichkeit auch Gene, die für die Biosynthese von Naturstoffen wie beispielsweise den Epothilonen verantwortlich sind.

Die Mehrzahl dieser Wirkstoffe produzieren Sorangien unter Verwendung hochkomplexer und multimodularer Enzymsysteme, den Polyketidsynthetasen (PKS) und den nichtribosomalen Peptidsynthetasen. Diese Multienzymkomplexe sind oft in Biosynthesegenclustern kodiert, die 100 kb oder sogar mehr an genetischer Information bein-

halten. Meist sind Sorangien sogar Multiproduzenten, die bis zu zwölf unterschiedliche Metabolite gleichzeitig produzieren können (1). Zusätzlich befinden sich noch „ruhende“ Biosynthesegencluster im Genom, deren Produkte bislang nicht bekannt sind. Der Modellstamm *S. cellulosum* So ce56 produziert, wie viele andere Vertreter der Gattung *Sorangium*, mehrere Sekundärmetabolite gleichzeitig (Abb. 3b). Chivosazol ist ein zelltoxischer und fungizider Wirkstoff während Etnangien als Nukleinsäurepolymeraseinhibitor antibakteriell wirkt. Zudem wurden die der Eisenversorgung dienenden Myxocheline aus Kulturextrakten dieses Stammes isoliert. Neben den zugehörigen Biosynthesegenclustern zeigt die Analyse des Genoms, dass es auf dem Chromosom noch diverse zusätzliche Regionen gibt, die Information für die Biosynthese weiterer Naturstoffe beinhalten. Die Befähigung zur Biosynthese dieser komplexen Substanzen sowie deren Regulation erklären so einen wichtigen Teil des Sorangiengenoms und ermöglichen in Zukunft gezielte Eingriffe zur Herstellung neuer und veränderter Wirkstoffe.

Zukünftige Chancen einer wirtschaftlichen Nutzung

In *M. xanthus* konnten insgesamt achtzehn Gencluster für die Biosynthese von Sekundärmetaboliten gezeigt werden. Die Entwicklung und Optimierung chemisch-analytischer Methoden erlaubte uns die Identifizierung von weiteren bisher unbekanntem Sekundärmetaboliten (6,7), ähnliches gilt auch für *S. cellulosum*. Um das offensichtlich vorhandene genetische Potenzial der Myxobakterien weiter zu erschließen, wird daran gearbeitet, auch „ruhende“ Gene zu aktivieren und so zu neuen Naturstoffen als potentiellen Wirkstoffen zu kommen. Die Expression dieser Gene ist eine große Herausforderung für die Sekundärstoff-Forschung. Eine Möglichkeit, an der bereits erfolgreich gearbeitet wurde, ist die heterologe Expression der Biosynthesegene in anderen schneller wachsenden und einfacher zu kultivierenden Wirtsorganismen. Voraussetzung hierfür sind Kenntnisse des Biosynthese-Mechanismus. Eine Polyketidsynthase unbekannter Funktion aus *S. cellulosum* konnte auf diese Weise in *Pseudomonas putida* exprimiert werden und führte zur Produktion von Flaviolin, einer Verbindung, die bei Myxobakterien bisher unbekannt war (8). Große Biosynthesegencluster aus Myxobakterien wurden ebenfalls bereits erfolgreich heterolog exprimiert. Myxochromid und Myxothiazol konnten in *M. xanthus* und in *P. putida* hergestellt wer-

den, wobei zum Teil signifikante Steigerungen der Ausbeute erreicht wurden (4). Weitere Ansätze, die Biosynthesen zu optimieren liegen in der Erforschung der Regulation im Originalproduzenten. In *S. cellulosum* wurde ein wichtiger Regulator der Chivosazol-Biosynthese identifiziert und experimentell verifiziert; ChiR ist für die Transkription der Biosynthesegene notwendig und eine Überexpression dieses Regulators führt zu einer Verfünfachung der Ausbeute (9). Dieses Beispiel zeigt, wie die Verfügbarkeit der Genomsequenz direkt biotechnologisch verwertbar ist.

Genetische Information kann sogar die Arbeit der Naturstoff-Chemiker bei der Aufklärung neuer Moleküle sowie deren dreidimensionaler Struktur unterstützen. Genaue Kenntnisse der Stereochemie des Moleküls sind von hoher Bedeutung für die Etablierung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen und eine unabdingbare Voraussetzung für die Totalsynthese oder eine chemische Derivatisierung. Die detaillierte Analyse der Biosynthesepoteine des Chivosazols erlaubte so Voraussagen der Molekularbiologen zur absoluten Konfiguration des Moleküls, die nachfolgend auch chemisch bestätigt werden konnten (10).

Die Verfügbarkeit der Genomsequenz von *S. cellulosum* stellt einen Meilenstein der Naturstoff-Forschung mit Myxobakterien dar. Sie ermöglicht die biotechnologische Produktionsoptimierung und das Auffinden neuer Wirkstoffe. Mit der geplanten Entschlüsselung der Erbinformation auch weiterer Stämme von *S. cellulosum* wird es bald möglich sein, sehr viel gezielter nach unbekanntem Wirkstoffen in dieser aussichtsreichen Ordnung der Bakterien zu suchen und deren Produktion zu verbessern.

Referenzen

1. Gerth, K. et al. 2003. *Myxobacteria: Proficient producers of novel natural products with various biological activities – past and future biotechnological aspects with the focus on the genus Sorangium*. *J. Biotechnol.* 106:233–253.
2. Schneiker, S., O. Perlova et al. 2007. *Complete genome sequence of the myxobacterium Sorangium cellulolum*. *Nat. Biotechnol.* 25:1281–1289.
3. Reichenbach, H. and G. Höfle. 1999. *Myxobacteria as producers of secondary metabolites*, p. 149–179. In S. Grabley and R. Thiericke (ed.), *Drug Discovery from Nature*. Springer, Berlin.
4. Gerth, K., O. Perlova and R. Müller. 2007. *Sorangium cellulolum*, p. 329–348. In D. Whitworth (ed.), *Myxobacteria: Multicellularity and differentiation*. ASM Press, Washington DC.
5. Goldman, B. S. et al. 2006. *Evolution of sensory complexity recorded in a myxobacterial genome*. *P. Natl. Acad. Sci. USA* 103:15200–15205.
6. Bode, H. B. and R. Müller. 2005. *The impact of bacterial genomics on natural product research*. *Angew. Chem. Int. Ed.* 44:6828–6846.
7. Meiser, P., H. B. Bode and R. Müller. 2006. *DKxanthenes: Novel secondary metabolites from the myxobacterium Myxococcus xanthus essential for sporulation*. *P. Natl. Acad. Sci. USA* 103:19128–19133.
8. Gross, F. et al. 2006. *Bacterial type III polyketide synthases: Phylogenetic analysis and potential for the production of novel secondary metabolites by heterologous expression in pseudomonads*. *Arch. Microbiol.* 185:28–38.
9. Rachid, S. et al. 2007. *Deciphering regulatory mechanisms for secondary metabolite production in the myxobacterium Sorangium cellulolum* ce56. *Mol. Microbiol.* 63:1783–1796.
10. Janssen, D. et al. 2007. *Chivosazole A – Elucidation of the absolute and relative configuration*. *Angew. Chem. Int. Ed.* 46:4898–4901.

Kontakt

Prof. Dr. Rolf Müller
 Institut für Pharmazeutische Biotechnologie,
 Universität des Saarlandes
 rom@mx.uni-saarland.de

Clostridium kluveri, vor 70 Jahren entdeckt und berühmt geworden, aber in seinem Wesen erst jetzt verstanden

***Clostridium kluveri* wächst ohne Beteiligung von Sauerstoff mit Ethanol und Acetat als alleinigen Energiequellen. Gebildet werden dabei Butyrat, Caproat und H₂. Diese Stoffwechselleistung war thermodynamisch mit den bisher bekannten Mechanismen der Energiekonservierung nicht erklärbar. Hier wird ein völlig neues Prinzip vorgestellt, um thermodynamisch ungünstige Reaktionen zum Laufen zu bringen.**

Henning Seedorf, W. Florian Fricke, Birgit Veith, Holger Brüggemann, Heiko Liesegang, Axel Strittmatter, Marcus Miethke, Wolfgang Buckel, Julia Hinderberger, Fuli Li, Christoph Hagemeier, Rudolf K. Thauer, Gerhard Gottschalk

Clostridium kluveri entstammt dem Schlamm eines Delfter Kanals, den H. A. Barker in Anreicherungskulturen mit Ethanol als Kohlenstoff- und Energiequelle einsetzte. Isolierung und Anzucht dieses Bakteriums machten zunächst Schwierigkeiten, da größere Mengen von Hefeextrakt benötigt wurden, dann aber stellten Barker und Bornstein fest, dass der Hefeextrakt weitgehend durch Acetat ersetzt werden konnte. Dieses anaerobe Bakterium vergärt also Ethanol und Acetat, und es benötigt für sein Wachstum CO₂ in Form von Bicarbonat und als Vitamine Biotin und *para*-Aminobenzoesäure. Mikrobiologen, besonders in prägenomischer Zeit, waren fasziniert von dieser Gärung. Ethanol und Acetat können natürlich stöchiometrisch zu Butyrat umgesetzt werden, und das ist eine thermodynamisch sehr günstige Reaktion, jedoch war überhaupt nicht erkennbar, wie dabei ATP für Wachstum und Vermehrung gewinnbar wäre. Aber es wird molekularer Wasserstoff entwickelt. Verschlussene Kulturen von *Clostridium kluveri* können einen solchen Wasserstoffüberdruck aufbauen, dass die Stopfen nur so durch die Gegend fliegen bzw. die Glasgefäße zerbersten. Wie kommt es zu dieser massiven H₂-Entwicklung?

Schon in den 60er Jahren haben sich zwei von uns (R.T. und G.G.) mit *C. kluveri* beschäftigt. Das Ergebnis zahlreicher Untersuchungen war, dass offenbar ein Zusammenhang bestand zwischen H₂-Entwicklung und ATP-Synthese aus Acetyl-CoA über Acetylphosphat. Die entscheidende Frage jedoch nach der treibenden Kraft für die H₂-Entwicklung blieb ungeklärt.

Clostridium kluveri wird berühmt

Bevor darauf eingegangen wird, soll noch kurz erklärt werden, weshalb *Clostridium kluveri* als ein berühmtes Bakterium bezeichnet werden kann. An erster Stelle sind hier die Arbeiten von E. R. Stadtman und H. A. Barker, erschienen zwischen 1948 und 1952, zu nen-

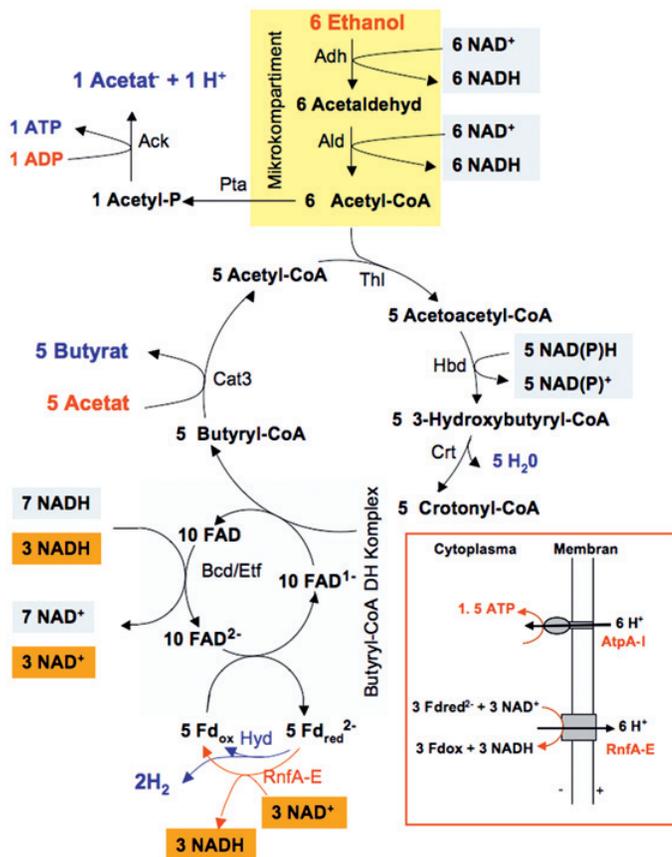


Abb. 1: Bildung von Butyrat und molekularem Wasserstoff aus Ethanol und Acetat durch *Clostridium kluyveri*

nen. Darin wird beispielsweise nachgewiesen, dass Ethanol über Acetaldehyd zu Acetylphosphat oxidiert und Acetoacetat phosphoroclastisch zu Acetylphosphat und Acetat gespalten werden kann. 1951 wurde von Stadtman, Novelli und Lipmann die Beteiligung von Coenzym A an diesen Umsetzungen erkannt. Diese Untersuchungen zusammen mit Lynens Entdeckung des Acetyl-CoA (1951) legten das Fundament für die Formulierung des Weges der β -Oxidation von Fettsäuren (siehe K. Decker: „Die aktivierte Essigsäure“, Enke-Verlag, Stuttgart, 1959).

Aber noch mehr bakterientypische Reaktionen wurden in *Clostridium kluyveri* entdeckt, wie die Bildung von Formiat für den Biosynthesestoffwechsel durch Synthese von Pyruvat aus Acetyl-CoA, CO_2 und reduziertem Ferredoxin (Pyruvat: Ferredoxin-Oxidoreductase) und anschließender Spaltung des Pyruvats in Acetyl-CoA und Formiat (Pyruvat:Formiat-Lyase), oder die Entdeckung der Re-Citrat-Synthase, die sich einer anderen Stereochemie bedient, um das prochirale Zentrum von Citrat aus Oxalacetat und Acetyl-CoA aufzubauen, als die weit verbreitete Si-Citrat-Synthase. Hier kann gleich ein Ergebnis aus der Sequenzierung des Genoms von *C. kluyveri* vorweggenommen werden, denn das Gen dieser Re-Citrat-Synthase konnte entdeckt und für eine Bestätigung der mehr als 40 Jahre alten Experimente herangezogen werden.

Genomdaten helfen bei der Enthüllung eines neuen Prinzips der Energiekopplung

Das Genom von *Clostridium kluyveri* ist knapp vier Megabasen groß, 3838 CDS (coding sequences) konnten identifiziert werden, darunter

sind übrigens vier Bereiche, die für Polyketid/nicht-ribosomale Peptid-Synthetasen-Hybride bzw. für eine nicht-ribosomale Peptid-Synthetase kodieren. Die Interpretation der Genomdaten in Bezug auf den Energiestoffwechsel von *Clostridium kluyveri* wurde durch zwei Befunde begünstigt, die nicht unmittelbar mit der Auswertung der Genomsequenz zusammenhängen. Einmal waren zunächst in *Clostridium tetani*, dann aber auch in anderen Clostridien die Gene für den Rnf-Cluster nachgewiesen worden. Der darin kodierte, aus sechs Untereinheiten bestehende Enzymkomplex koppelt den Elektronentransfer von reduziertem Ferredoxin auf NAD^+ mit Protonentranslokation. Rnf kann in *Clostridium kluyveri* natürlich nur von Bedeutung sein, wenn reduziertem Ferredoxin im Zuge des Gärungsstoffwechsels wirklich gebildet werden kann, und da ist eine Reaktion entscheidend, die in den Marburger Laboratorien konzipiert und experimentell verifiziert worden ist. Es geht um die Butyryl-CoA-Dehydrogenase-Reaktion. Auf den ersten Blick ist das Ergebnis dieser Untersuchungen erstaunlich. NADH und Crotonyl-CoA werden danach nicht im Verhältnis von 1 : 1 umgesetzt; vielmehr gehen zwei NADH in diese Reaktion ein, und es kommt zu einer Gabelung des Elektronenflusses vergleichbar dem Coenzym-Q-Zyklus. Zwei Elektronen fließen zum elektronegativen Ferredoxin und zwei Elektronen zu dem elektropositiven Crotonyl-CoA:



Wie *Clostridium kluyveri* Energie gewinnt

Mit Blick auf alle Gene, die auf dem Genom von *Clostridium kluyveri* vorhanden sind, können wir jetzt das Wesen dieses Bakteriums, also seinen Energiestoffwechsel, verstehen. In Abbildung 1 legen wir die Umsetzung von 6 Ethanol und 4 Acetat zu 5 Butyrat und 2H_2 zugrunde. Das von *C. kluyveri* ebenfalls gebildete Caproat wird dabei nicht berücksichtigt. Die Bildung von 5 Butyryl-CoA ist über die Butyryl-CoA-Dehydrogenase-Reaktion zunächst mit der Reduktion von 5 Ferredoxin verknüpft. Zwei reduzierte Ferredoxine werden durch die Bildung von 2H_2 re-oxidiert und 3 werden über das Rnf-System unter Reduktion von 3NAD^+ zu 3NADH umgesetzt. So entsteht in dieser Gärung einmal ATP durch Substratkettenphosphorylierung in der Acetat-Kinase-Reaktion, dann aber weiterhin durch Nutzung des Protonengradienten, der im Rnf-System aufgebaut wird.

Originalveröffentlichung:

• Henning Seedorf, W. Florian Fricke, Birgit Veith, Holger Brüggemann, Heiko Liesegang, Axel Strittmatter, Marcus Miethke, Wolfgang Buckel, Julia Hinderberger, Fuli Li, Christoph Hagemeier, Rudolf K. Thauer, Gerhard Gottschalk: *The genome of Clostridium kluyveri, a strict anaerobe with unique metabolic features*, PNAS 2008; 105(6):2128-33

Kontakt:

1) Gerhard Gottschalk

Georg-August-Universität Göttingen

E-Mail: ggottsc@gwdg.de

2) Rudolf K. Thauer

Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie

E-Mail: thauer@mpi-marburg.mpg.de

3) Wolfgang Buckel

Philipps-Universität Marburg

E-Mail: buckel@staff.uni-marburg.de

Funktionelle Analyse und praktische Nutzung der Genomsequenz des Tomatenpathogens *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis*



Die Genomsequenz des Tomatenpathogens *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* wurde ermittelt. Eine Reihe von Genen, deren Produkte eine Rolle in der Krankheitsauslösung spielen können, ist im Rahmen der funktionellen Genvorhersage identifiziert und teilweise bereits experimentell verifiziert worden. *Clavibacter* enthält etwa 3100 Gene, und die wichtigen Stoffwechselwege scheinen vollständig vorhanden zu sein. Allerdings fehlen Wege, um Nitrat und Sulfat zu verwenden, was die Überlebensfähigkeit von *Clavibacter* im Boden einschränkt. Die Genomdaten lassen den Schluss zu, dass es sich bei den *Clavibacter*-Arten um ‚neue‘ Pathogene zu handeln scheint, die sich möglicherweise aus pflanzenassoziierten Bakterien entwickelt haben.

Karl-Heinz Gartemann und Rudolf Eichenlaub

Das Gram-positive Bakterium *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* ruft bei Tomaten die bakterielle Welke hervor. Diese Krankheit äußert sich in fortschreitender Welke der Blätter und dem Auftreten von Läsionen am Spross der befallenen Tomaten und führt letztlich zum Tod der betroffenen Pflanzen. Die Krankheit ist von großer ökonomischer Bedeutung, da bei Ausbrüchen erhebliche Ernteaufschläge zu verzeichnen sind. Zusätzlich kann *Clavibacter* latente, symptomlose Infektionen hervorrufen, und dann in die Samen der Tomate eindringen. Kontaminiertes Saatgut ist daher eine der Hauptverbreitungsquellen der Krankheit. Die einmal ausgebrochene Krankheit kann bisher nicht bekämpft werden, so dass Saatgut auf Abwesenheit von *Clavibacter* getestet werden muss, bevor es eingesetzt werden kann.

Im Rahmen des Genomik-Netzwerkes wurde die vollständige DNA-Sequenz des Genoms von *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* (Cmm) bestimmt (Gartemann *et al.*, 2008). Davon ausgehend wurden die im Genom vorhandenen Gene und ihre mögliche Funktion vorhergesagt (Abb. 1). In einem parallelen Projekt ist die Genomsequenz des Kartoffelpathogens *Clavibacter michiganensis* subsp. *sepedonicus* (Cms) erstellt worden (Bentley *et al.*, 2008), so dass eine vergleichende Auswertung der Genomdaten ermöglicht war.

Beide Genome sind etwa gleich groß (3,3 Mb, etwa 3100 Gene). Cmm enthält zwei zirkuläre Plasmide (pCM1, pCM2), die u.a. je ein Gen tragen, dessen Produkt direkt an der Ausprägung der Welke beteiligt ist. Die Genfunktionen, die für die Infektion und Besiedlung der Wirtspflanze notwendig sind, liegen dagegen chromosomal kodiert vor. Dies zeigt sich daran, dass ein Plasmid-freier Stamm die Tomate erfolg-

reich besiedeln kann, ohne Krankheitssymptome auszulösen. Experimentell konnte gezeigt werden, dass eine etwa 120 kb große Region, die vor allem für Genprodukte, die am Stoffwechsel von Zuckern beteiligt sind, und weiterhin eine ganze Reihe von sekretierten Proteasen kodiert, an der erfolgreichen Besiedlung beteiligt ist. Gene für einzelne dieser Proteasen wurden bereits mittels Antibiotikakassetten inaktiviert, und auch diese Mutanten zeigten eine beeinträchtigte Kolonisationsfähigkeit. Somit sind anscheinend eine ganze Reihe von Genen an der Kolonisation beteiligt, die teilweise geclustert in dieser Region vorliegen. Die Region gleicht daher Pathogenitätsinseln, wie sie in Gram-negativen Bakterien beschrieben sind. Die genaue Funktion der Proteasen in der Cmm-/Tomaten-Interaktion ist im Augenblick Gegenstand experimenteller Untersuchungen. Weitere Gene, für die eine Rolle in der pathogenen Wechselwirkung vorhergesagt ist, liegen verstreut über das Chromosom verteilt.

In vielen krankheitserregenden Bakterien hat eine Anpassung an den relativ stabilen Lebensraum innerhalb ihrer Wirtsorganismen stattgefunden, die durch den Verlust von nicht mehr benötigten Genen gekennzeichnet ist

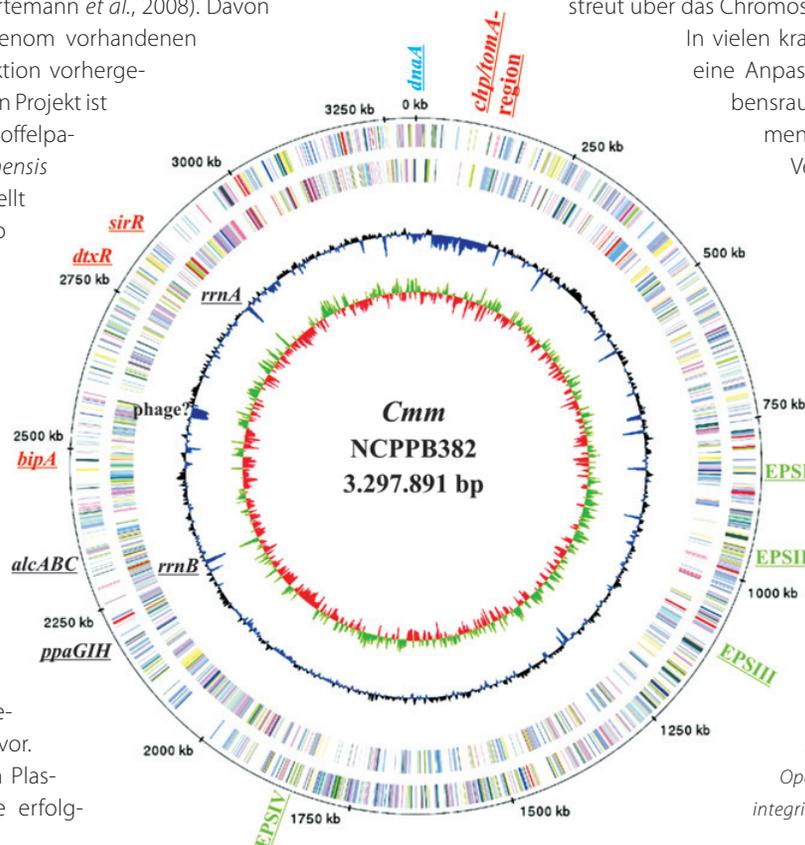


Abb. 1. Karte des Chromosoms von *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis*. Der äußerste Ring gibt eine Positionsangabe und zeigt wichtige Gene oder Genregionen, die vermutlich mit der Krankheitsauslösung in Zusammenhang stehen. Die beiden nach innen folgenden Ringe zeigen die vorhergesagten Gene des Hin- und Gegenstrangs, der vierte Kreis gibt Abweichungen vom durchschnittlichen GC-Gehalt von 72,6 % an. In diesem Kreis sind zusätzlich die beiden Operons für die ribosomale RNA und ein integrierter Prophage angezeigt.

A)

Anzahl der
Stämme

2	(382)	CCTGCGGTCCGCGTGCTGCCGAGCGGCGCTG
2		ATC-----CC-----A-----
7		-----CGG--GG--CT----GC
8		AAC-GTCCGGAGCC-----GG--CT-----
4		AAC-GTCCGGAGCCCGG--GG--CT--GC-GC
1		----GTCCGGAGCC-----A-----
1		----GTCCGG-GCGCG-CCGG--CT----T--
3		----GTCCGG-GC-CG--C-G-T--CCGC-GC
4	(2979)	ATC-----C-CG--C-G-T--CCGC-GC
1		ATCTGTCCGG-GC-CG--C-G-T--CCGC-GC

B)

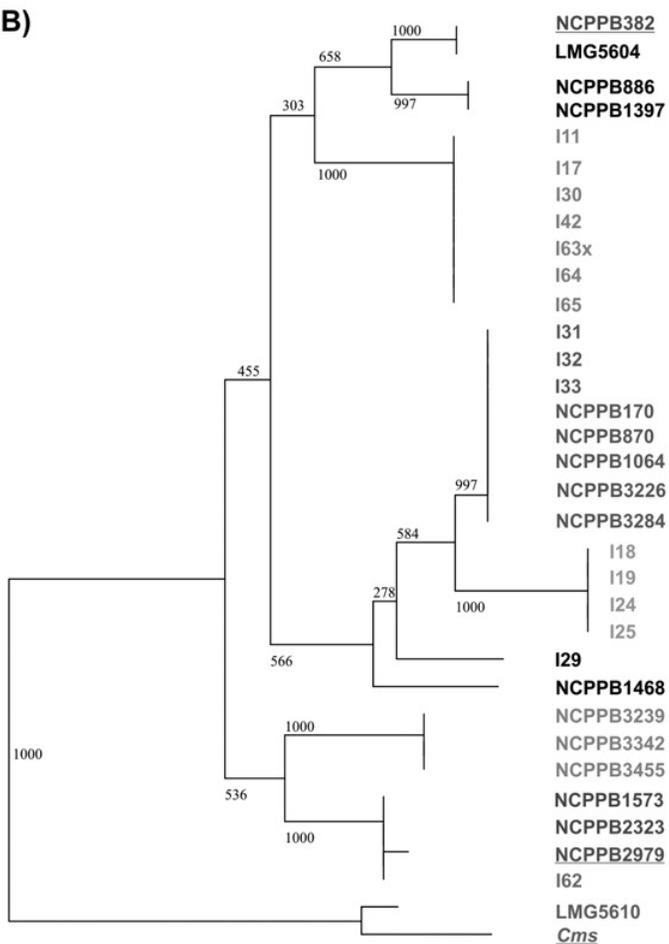


Abb. 2. Stammbaum verschiedener Cmm-Stämme basierend auf der MLST-Analyse für ein Gen. Für eine Reihe von Stämmen wurde ein Teil des *sdhA*-Gens, das für eine Untereinheit der Succinatdehydrogenase kodiert, mittels Polymerasekettenreaktion vervielfältigt. Anschließend wurde die DNA-Sequenz der 777 bp langen PCR-Produkte ermittelt. Insgesamt traten nur an 32 Positionen Sequenzunterschiede auf. Diese 32 Positionen sind in A gezeigt, auf Basis dieser Unterschiede ließen sich die Stämme in 10 Gruppen einteilen (A). Bei Auswertung dieses Genes werden zumeist noch mehrere Stämme in eine Sequenzgruppe eingeordnet, eine genauere Unterscheidung wird in Zukunft durch die Analyse weiterer Gene erfolgen. Der Stammbaum für das *sdhA*-Gen (B) zeigt die Aufspaltung der Cmm-Stämme in zwei große Verwandtschaftsgruppen, deren eine den sequenzierten Stamm 382, die andere den Typstamm NCPPB2979 enthält.

(Genomreduktion). Gene, deren Produkte z.B. im Boden mit vielen, selbst kleinräumig sehr unterschiedlichen Lebensräumen eine wichtige Rolle für das Überleben der jeweiligen Bakterien spielen, sind in diesen Pathogenen durch Mutationen inaktiviert und/oder vollständig verloren gegangen. Besonders Gene, die für Regulatoren der Genexpression oder Transportproteine kodieren, sind davon betroffen. Eine ausgeprägte Genomreduktion lässt sich jedoch für die *Clavibacter*-Arten anhand der Genomdaten nicht belegen, Cmm und Cms haben noch viele Gene, die für Regulatoren und Transporter kodieren. Daraus kann man die Hypothese ableiten, dass diese Gram-positiven pflanzenpathogenen Bakterien sich erst vor relativ kurzer Zeit aus verwandten Bakterien, die mit Pflanzen assoziiert lebten, entwickelt haben, also „neue“ Pathogene sind. Diese Hypothese kann in Zukunft durch einen Genomvergleich mit verwandten pflanzenassoziierten Bakterien überprüft werden. Allerdings fehlen Cmm bereits einige wenige Stoffwechselwege, die für das Überleben im Boden eine wichtige Rolle spielen, z.B. die Verwertung von Sulfat und Nitrat als Schwefel- und Stickstoffquellen. Das Fehlen dieser Stoffwechselwege erklärt wahrscheinlich, dass die *Clavibacter*-Arten im Boden nicht gut überleben, es sei denn, sie können abgestorbenes Pflanzenmaterial verwerten.

Da Cmm in der EU ein Quarantäneorganismus ist, und Saatgut als frei von *Clavibacter* zertifiziert werden muss, ist eine zuverlässige Diagnostik für das Bakterium von großer Wichtigkeit. Ausgehend von den nun vorhandenen Genomdaten kann die Diagnostik für *Clavibacter* direkt verbessert werden. Dazu wurde bereits ein neues Projekt mit der Zielsetzung, erstmals epidemiologische Daten für *Clavibacter* zu gewinnen, begonnen. Diese MLST („multi locus sequence typing“) genannte Analyse ermöglicht z.B. die Ausbreitung von Stämmen weltweit verfolgen zu können. Das Verfahren basiert auf der Vervielfältigung von bis zu 10 Genen, die für das Bakterium essentiell sind und dementsprechend nur wenige Mutationen anreichern, über die PCR (Polymerasekettenreaktion). Mit einer sich anschließenden Analyse der Sequenzunterschiede in diesen Genen für einzelne Isolate ist die Erstellung von Verwandtschaftsstammbäumen für verschiedene Cmm-Stämme ermöglicht (Abb. 2)

Weiterhin wird die genetische Untersuchung einzelner Gene, für die aufgrund der Genomdaten eine Beteiligung an der Pathogenität vermutet wird, in Zukunft ein genaueres Verständnis der Ursachen und Abläufe der bakteriellen Welkekrankheit der Tomate ermöglichen und so eventuell in Zukunft auch Möglichkeiten zur Bekämpfung der Krankheit oder der Züchtung resistenter Tomatensorten eröffnen.

Referenzen

- Gartemann, K.-H., Abt, B., Bekel, T., Burger, A., Engemann, J. et al. (2008). The genome sequence of the tomato-pathogenic actinomycete *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* reveals a large island involved in pathogenicity. *J. Bacteriol.* 190: 2138-2149.
- Bentley, S., et al. (2008). Genome of the actinomycete plant pathogen *Clavibacter michiganensis* subsp. *sepedonicus* suggests recent niche adaptation. *J. Bacteriol.* 190: 2150-2160.

Kontakt

Prof. Dr. Rudolf Eichenlaub, Dr. Karl-Heinz Gartemann
Lehrstuhl Gentechnologie/Mikrobiologie
Universität Bielefeld
E-Mail: eichenlaub@uni-bielefeld.de,
karl.gartemann@uni-bielefeld.de

Moose erobern die Welt!

Sequenzierung des ersten Genoms einer nicht vaskulären Pflanze – Den Freiburger FORSYS Wissenschaftlern Prof. Ralf Reski und PD Dr. Stefan Rensing ist es mit Hilfe eines großen internationalen Konsortiums gelungen, das Genom des Kleinen Blasenmützenmooses *Physcomitrella patens* zu entschlüsseln. Die Erforschung des Kleinen Blasenmützenmooses ist für die Entschlüsselung der Geheimnisse der Nutzpflanzen das, was Fruchtfliege und Maus für das Studium des Menschen und seiner Krankheiten seit Jahrzehnten sind.

Dr. Sabine C. Stebel, FRISYS Projektadministration, Institut für Biologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Schänzlestraße 1, 79104 Freiburg

Wie alles begann

Auf dem internationalen Mooskongress „Moss 2004“ fand unter der Leitung von Ralf Reski ein Konsortium der Moosforscher zusammen, deren Ziel es war, das Genom des Kleinen Blasenmützenmooses zu entschlüsseln.

Nach drei Jahren war es dann so weit: Das internationale Konsortium von 70 Wissenschaftlern aus 45 Laboratorien vor allem aus den USA, Großbritannien und Japan unter maßgeblicher Mitarbeit des Freiburger Moos-Forschungspioniers Prof. Ralf Reski und PD Dr. Stefan Rensing veröffentlichte das lange ersehnte, nahezu vollständig sequenzierte Genom des Kleinen Blasenmützenmooses im Wissenschaftsjournal *Science* (1).

Die eigentliche Sequenzierung erfolgte am Joint Genome Institute (JGI) des US-amerikanischen Energieministeriums in Walnut Creek (Kalifornien) nach der so genannten Schrotflinten-Methode (whole genome shotgun), welche auch von Craig Venter für das Humangenom-Projekt angewendet wurde. Die computerbasierte Analyse des Moosgenoms wurde unter der Leitung des FRISYS Lecturers Stefan Rensing mit den neuesten bioinformatischen Methoden durchgeführt.

Physcomitrella patens

Das Kleine Blasenmützenmoos befindet sich in guter Gesellschaft. Bisher wurden nur wenige Genome vielzelliger Lebewesen entschlüsselt, darunter das des Menschen, der Maus und des Fadenwurms. Aus dem Pflanzenreich stehen die Genome der Ackerschmalwand, der Pappel, des Reis, der Weinrebe und einiger einzelliger Algen zur Verfügung.

Das Erbgut des Kleinen Blasenmützenmooses umfasst 480 Millionen Basenpaare mit etwa 36.000 Genen, was die Zahl der bisher beim Menschen nachgewiesenen Gene etwa um die Hälfte übertrifft.

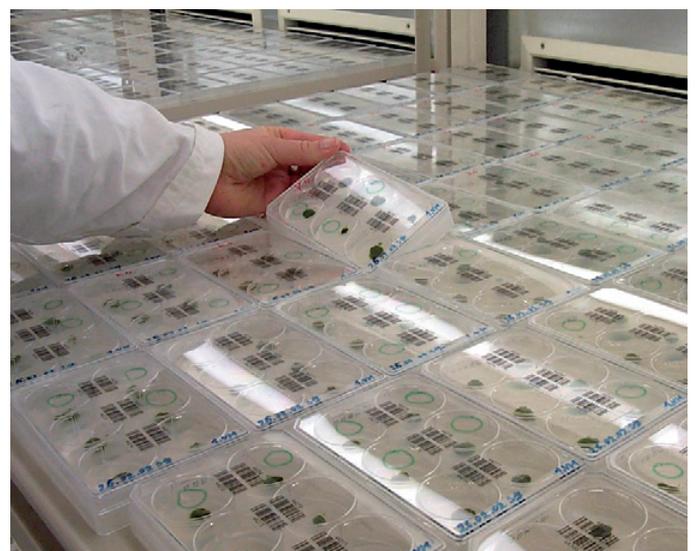
Das Kleine Blasenmützenmoos (*Physcomitrella patens*) ist eine in Auenwäldern beheimatete, zu den Laubmoosen zählende Pflanze. Das Moosgenom steht in seiner Evolution zwischen den Algen und den Blütenpflanzen, welche eine Milliarde Jahre der Weiterentwicklung trennen.

Was man aus der Vergangenheit lernen kann

Durch den Vergleich des Moosgenoms mit den Genomen der Blütenpflanzen und Algen konnten die Freiburger Wissenschaftler rekonstruieren, welche Veränderungen in den Pflanzen bei der Eroberung



Physcomitrella patens im Bioreaktor. Foto: Stefan Rensing



Moos in 6-Wellplatten mit Barcode (Hochdurchsatz Mutantenscreen)
Foto: Carmen Hafner / Yvonne Ebinger / Johanna Wessolleck



Prof. Ralf Reski. Foto: Universität Freiburg

zung des Landes stattgefunden haben. Sie haben dabei einerseits Gene eingebüßt, die für das Leben im Wasser nützlich sind, dafür hingegen Gene hinzugewonnen, um mit den vergleichsweise ungemütlichen Lebensbedingungen an Land zurechtzukommen. Es handelt sich dabei hauptsächlich um Gene, welche eine komplexe Steuerung von Wachstum und Entwicklung durch Pflanzenhormone ermöglichen, und um vor umweltbedingtem Stress zu schützen.

Die Sequenz des Kleinen Blasenmützenmooses zeigt, dass die ersten Landpflanzen wahrscheinlich noch tolerant gegen Austrocknung waren, diese Eigenschaft jedoch in den Samenpflanzen verloren gegangen ist. Anders als Moose können sich diese, einmal ausgetrocknet, nicht so schnell, wenn überhaupt, wieder erholen.

Da die Gene des Kleinen Blasenmützenmooses auch in Blütenpflanzen ihre Funktion behalten, können sie dazu verwendet werden, moderne Hochleistungspflanzen stressresistenter zu machen, und so die Ernteerträge in extremen Landstrichen zu erhöhen, oder Nutzpflanzen widerstandsfähiger gegen die negativen Auswirkungen der globalen Erwärmung zu machen.

Die Informationen, welche aus diesem ersten sequenzierten Genom einer nicht vaskulären Pflanzen, also einer Pflanze ohne spezialisierte Leitbündel, über den Aufbau der Zellwand, der Hauptkomponente der irdischen Biomasse, gewonnen werden können, könnten sich als Schlüssel zu zellulosebasierten Biotreibstoffen erweisen.

Das Moosgenom ist die elementare Voraussetzung um Lebensprozesse dieser einfach gebauten Pflanzen im Rechner zu modellieren und so Nutzpflanzen besser zu verstehen und an die Bedürfnisse der Menschheit anzupassen.

Wirtschaftlicher Nutzen

Moose sind für die Wissenschaft von sehr großem Interesse, da sie es erlauben, den evolutionsgeschichtlichen Übergang der Pflanzen vom Wasser zum Festland vor 450 Millionen Jahren zu untersuchen. Dieser Schritt erforderte die Anpassung der Pflanzen an ihre neue Umgebung. Anders als im Wasser waren sie an Land extremen Temperaturschwankungen, Trockenheit und hoher UV-Strahlung ausgesetzt, was sich in entsprechenden Anpassungen vieler zellulärer Prozesse und somit auch des Genoms widerspiegelt. Der Umgang der Moose mit klimatischem Stress ist für die heutige Pflanzenzüchtung

von großem Interesse, da die Blütenpflanzen viele dieser Eigenschaften im Laufe ihrer Entwicklung verloren haben.

Da Moosen die ausdifferenzierten Stängel, Wurzeln, Blätter und Blüten der Blütenpflanzen fehlen, ermöglicht dies eine effiziente, Platz sparende Haltung und Vermehrung im Bioreaktor. Zudem verfügt das Moosgenom, anders als bei Mensch und Blütenpflanze, nur über einen einfachen Chromosomensatz, es besitzt also keine „Sicherheitskopie“ der Gene, wodurch zielgerichtet und einfach in das Genom des Mooses eingegriffen werden kann. Diese für Pflanzen einzigartige Technologie ermöglicht es, die Funktion von Genen durch ihr Ausschalten (*knock-out* Mutanten) zu ermitteln.

Durch diese Eigenschaften ist das Kleine Blasenmützenmoos besonders für die Pharmaindustrie von großem Interesse. Es lässt sich über Monate Platz sparend in Photobioreaktoren kultivieren und kann für die Herstellung eiweißbasierter Medikamente verwendet werden. Anders als die bisher für die Medikamentenherstellung verwendeten Mikroorganismen, sind Moose zur Glykosylierung, dem Anbau von Zuckermolekülen an Eiweiße (Proteine), befähigt, wozu sonst nur die deutlich empfindlicheren tierischen Zellkulturen in der Lage sind. Diese Glykosylierung ist bei vielen therapeutisch genutzten Medikamenten von Bedeutung.

Mit dem entschlüsselten Moosgenom steht den Freiburger Forschern nun die Blaupause zur Verfügung, die es ermöglichen wird, die Pflanzenbiotechnologie sicherer und effizienter zur Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe zu nutzen, wie therapeutischer oder diagnostischer Antikörper, Gerinnungsfaktoren, humanem Serumalbumin und vielen anderen Proteinen.

Zu diesem Zweck gründeten Ralf Reski und Gunther Neuhaus 1999 das Unternehmen „greenovation Biotech“, welches sich auf die Entwicklung eines Moosbioreaktors konzentriert. Das Kleine Blasenmützenmoos wächst sehr schnell zu einer bestimmten Dichte heran und gibt das gewünschte Protein ins Medium ab, welches vor allem aus Wasser und Mineralien besteht. Anders als tierische Zellkulturen kann das Moos bis zu sechs Wochen im System bleiben. Das geschlossene System des Moosbioreaktors stellt sicher, dass weder das gentechnisch veränderte Moos, noch das Fremdprotein in die Umwelt gelangen können. Das Unternehmen bietet Kunden an, ein Produktionssystem im Moos zu etablieren, welches das gewünschte pharmazeutische Protein herstellt. Um eine Machbarkeitsstudie zu erstellen, benötigen die Forscher zehn bis zwölf Wochen und weitere vier bis sechs Monate dauert es, bis die stabile Proteinproduktion gewährleistet ist.

Die Optimierung dieser Technologie wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt.

Referenzen

1. Rensing, S. A. et al. *The Physcomitrella genome reveals evolutionary insights into the conquest of land by plants. Science* 319, 64-9 (2008).

Kontakt

Prof. Dr. Ralf Reski
 Fakultät für Biologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
 Schänzlestraße 1, 79104 Freiburg
 E-Mail: Ralf.Reski@biologie.uni-freiburg.de

PD Dr. Stefan Rensing
 Fakultät für Biologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
 Schänzlestraße 1, 79104 Freiburg
 E-Mail: stefan.rensing@biologie.uni-freiburg.de

Transkriptom- und Proteom-Untersuchungen der Keimung von Zuckerrübensamen



Identification of inherent factors determining seed quality, germination efficiency and early seedling vigour of sugar beet by transcriptome and proteome profiling

Julie Catusse, Jean-Marc Strub, Alain van Dorsselaer, Claudette Job, Dominique Job (Proteom); Elena Pestsova, Peter Westhoff (Transkriptom); Juliane Meinhard, Andreas Menze, Uwe Fischer

Die Zuckerrübe ist neben dem in tropischen Klimazonen angebauten Zuckerrohr die wichtigste Nutzpflanze zur Erzeugung von Zucker. Nach Angaben der Wirtschaftlichen Vereinigung Zucker betrug im Jahr 2006 die Anbaufläche für Zuckerrüben in Europa rund 1,75 Mio. ha, mit den auf dieser Fläche angebauten Rüben konnten 16,7 Mio. t Zucker produziert werden. Auch für die sich zunehmend entwickelnde Bioethanol-Produktion sind Zuckerrüben als Rohstoff von Interesse.

Die zur Familie der *Amaranthaceae* gehörende Zuckerrübe (*Beta vulgaris* L.) ist eine 2-jährige Pflanze, die im ersten Vegetationsjahr die für die Zuckergewinnung wichtige Rübe ausbildet und erst im zweiten Jahr zur Blüte und Samenbildung kommt.

Bei der Aussaat wird das genetisch monogermine Saatgut auf ‚Endabstand‘ abgelegt, sodass die aufwachsenden Rüben ausreichend Platz für ihre Entwicklung haben. Nicht keimende Samen führen zu Fehlstellen, die sich letztlich auf den Ertrag auswirken. Die Produktion qualitativ hochwertigen Saatguts, das auch unter widrigen äußeren Bedingungen schnell, homogen und vollständig keimt, stellt eine zentrale Voraussetzung für eine gute Bestandesbildung dar und ist vorrangiges Ziel eines jeden Saatgutproduzenten.

Die Keimung selbst ist ein komplexer physiologischer Prozess, die dabei ablaufenden biochemischen Reaktionen und Regelmechanismen sind zum großen Teil noch unverstanden. Dies gilt auch für die ‚inneren‘ Faktoren, die zu einer qualitativen Differenzierung des Saatgutes beitragen. Saatgutqualität wird durch die genetische ‚Grundausstattung‘ definiert, aber auch durch äußere Einflüsse modifiziert. Ungünstige Witterungsbedingungen während der Abreife können z.B. zu einer Verschlechterung, gezielt eingesetzte Vorbehandlungsverfahren (Priming) zu einer Verbesserung der Keimleistungen führen.

Die Verfügbarkeit geeigneter molekularer und/oder biochemischer Marker könnte nun dazu beitragen, das Qualitätspotential von Saatgut genauer zu charakterisieren und Produktionsverfahren weiter zu optimieren.

Zur genaueren Beschreibung der Keimungsprozesse sowie zur Identifizierung möglicher qualitätsbestimmender Faktoren bei der Zuckerrübe setzten die am deutsch-französischen GABI-Génoplante Kooperationsprojekt beteiligten Arbeitsgruppen Methoden der globalen Expressionsanalyse (Transcriptomics, Proteomics) ein. Ähnliche Untersuchungen wurden in der Vergangenheit bereits an Modellorganismen wie z.B. *Arabidopsis* durchgeführt und belegen das Potential dieser Analyseverfahren.

Die Proben

Die Arbeiten wurden an einer 2002 in Italien produzierten und nach KWS Standards aufbereiteten Saatgutpartie durchgeführt. Zur Charakterisierung des Transkriptoms / Proteoms im Keimungsprozess wurden sowohl ungekeimte Samen (=T0), als auch Samen der frühen (T1), mittleren (T50) bzw. späten (T95) Keimstadien untersucht (entsprechend 0%, 1%, 50% bzw. 95% gekeimte Samen). Bei weiteren Proben wurde die Keimqualität gezielt verändert: eine beschleunigte Keimung gegenüber der **Kontrolle** (= **C**) wurde durch ein **Priming** (= **P**) erreicht, während sich nach einer **Alterung** (= **A**) die Keimgeschwindigkeit deutlich verringerte. Wurden Alterung und Priming (= **AP**) miteinander kombiniert, konnten die Qualitätsverluste z.T. revertiert werden.

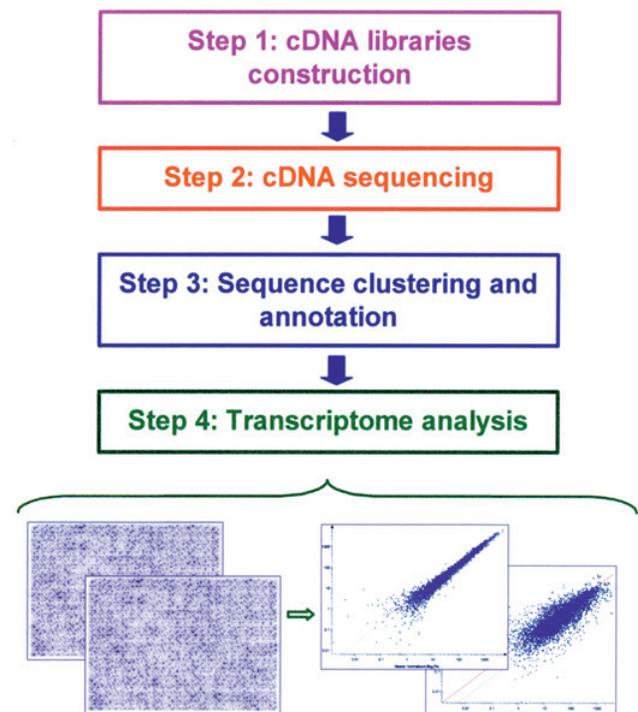


Abb.1: Das experimentelle Konzept der Transkriptom-Untersuchungen ist schematisch in Abb.1 zusammengefasst. Aufwändige Vorarbeiten sind notwendig, bevor die eigentlichen Expressionsstudien durchgeführt werden können.

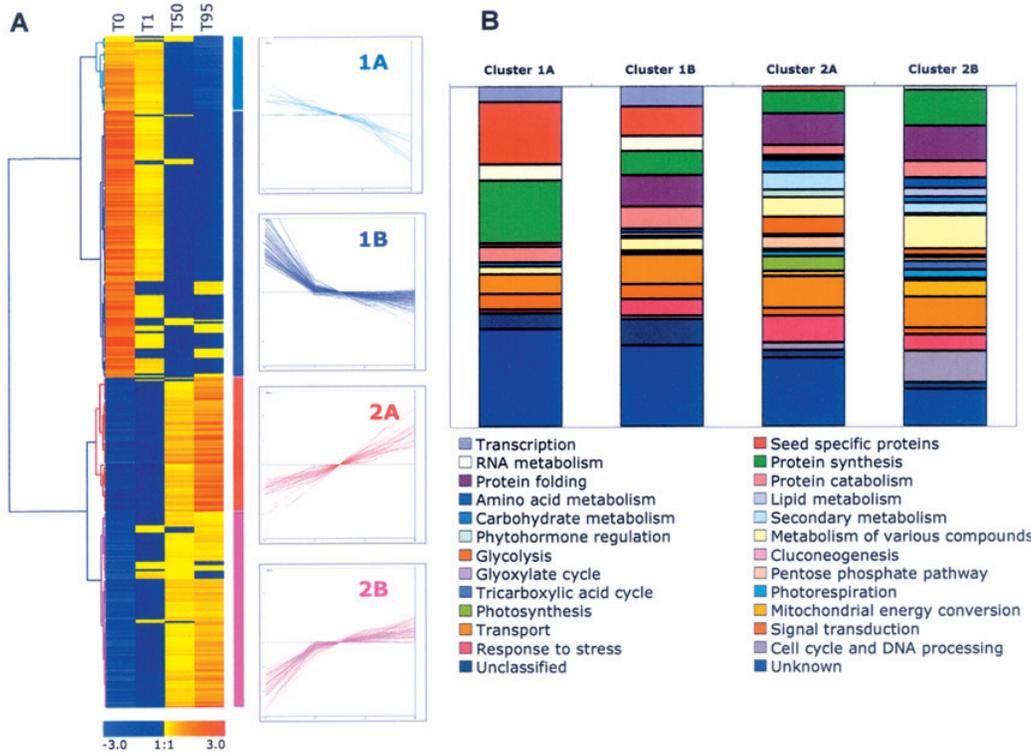


Abb. 2: Gene, die ein gleichartiges Expressionsverhalten zeigen, lassen sich zu Gruppen zusammenfassen (Abb.2A). Sie unterscheiden sich in den zugeordneten funktionalen Kategorien deutlich voneinander (Abb. 2B).

Untersuchungen des Transkriptom

Experimentelle Vorgehensweise (Abb. 1)

Aus ungekeimten bzw. gekeimten Samen wurden vier cDNA Büchereien erstellt (Schritt 1) und eine Kollektion von 2.789 Samen-spezifischen ESTs (Expressed Sequence Tags) generiert (Schritt 2). Diese wurden zu insgesamt 2.251 Unigenen zusammengefasst und über Datenbanken annotiert (= Zuordnung einer wahrscheinlichen Funktion) (Schritt 3). Die Expressionsprofile dieser Gene wurden im Weiteren mittels Makroarray-Hybridisierungen analysiert (Schritt 4).

Hierarchische Clusteranalyse

Basierend auf ihren Expressionsmustern (Abb. 2A) während der Keimung wurden die Gene zwei großen Clustern – entsprechend zunehmender / abnehmender Transkripthäufigkeit – zugeordnet, die wiederum in je zwei Sub-Cluster unterteilt werden konnten. In der Darstellung entspricht jede Zeile einem individuellen Gen, die Keimstadien werden durch vertikale Säulen repräsentiert. Die Signalintensitäten sind auf einer log Skala (Basis 2) angegeben, gelbe/rote Markierungen zeigen einen erhöhten, blaue Einträge einen verringerten Expressionszustand der Gene an. Ergänzend sind die unterschiedlichen Expressionsmuster der vier Sub-Cluster dargestellt. Insgesamt zeigten 674 Gene eine differentielle Expression während der Keimung.

Funktionale Klassifizierung

Die den vier Sub-Clustern zugeordneten Gene können funktionalen Klassen zugeordnet werden (Abb. 2B). Die Farbsignaturen zeigen die Unterschiede zwischen den Gruppen auf. So akkumulieren im Keimungsverlauf z.B. verstärkt Transkripte, die im Zusammenhang mit dem Zellzyklus bzw. der Prozessierung von DNA stehen oder eine Funktion für die Photosynthese haben. Transkripte für Speicherproteine nehmen hingegen ab, da sie während der Keimung nicht benötigt werden.

Transkriptom-Änderungen nach Saatgutbehandlungen

Die Untersuchung der Saatgutproben mit künstlich veränderter Saatgutqualität resultierte in der Identifizierung von 388 differentiell exprimierten Genen. In gealterten Proben wurden für 101 Gene erhöhte Transkriptmengen gefunden, während in geprümten Samen 174 Gene erhöhte mRNA Gehalte aufwiesen. Gene, die in Proben unterschiedlicher Keimqualität eine unterschiedliche Transkriptmenge aufweisen, können prinzipiell als Marker für Saatgutqualität geeignet sein.

Untersuchungen des Proteoms

Experimentelle Vorgehensweise (Abb. 3)

Von jeder Probe wurden min. 8-10 Proteinextrakte aus 3 biologischen Wiederholungen mittels 2D Gelelektrophorese untersucht. Quantif-

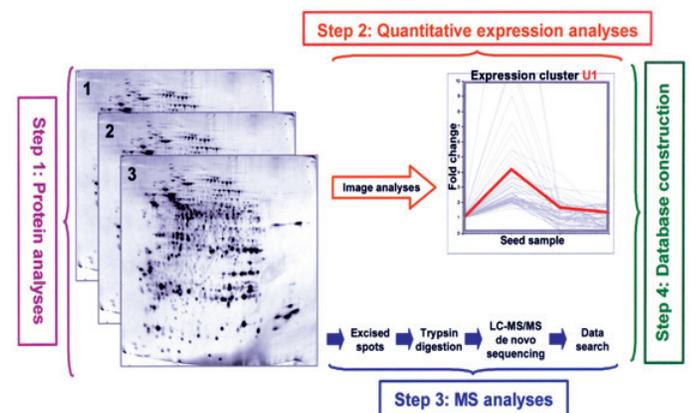


Abb. 3: Das experimentelle Konzept der Proteom-Untersuchungen ist in Abb.3 dargestellt. Nach Auftrennung der komplexen Proteinproben können für einzelne Proteine Sequenzinformationen erstellt und zu Identifizierungszwecken genutzt werden. Auch quantitative Veränderungen, z.B. während der Keimung, lassen sich erfassen.

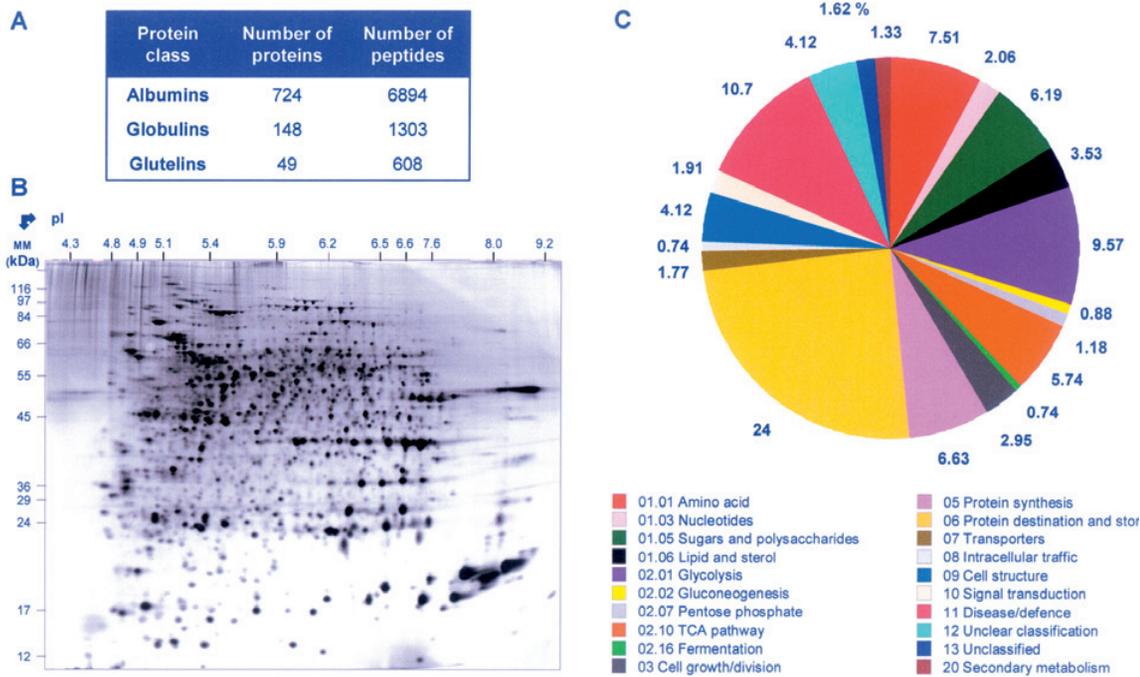


Abb. 4: In Abb.4 sind Informationen zum Proteom des ungekeimten Rübensamens zusammengestellt. Die Samen enthalten eine große Anzahl verschiedener Proteine (Abb. 4A, 4B), die eine charakteristische, funktionale Signatur aufweisen (Abb.4C).

ziert wurden qualitativ hochwertige Protein-Spots, die Expressionsanalysen wurden nach Job *et al.*, 2005 durchgeführt. Die Ergebnisse wurden einer Cluster-Analyse unterzogen und die Proteine entsprechend ihrem Expressionsverhalten gruppiert. Im dargestellten Beispiel zeigen die grauen Linien die Veränderungen jedes Spots im Cluster, die rote Linie das Mittel aller Spots (siehe auch Abb. 5). Unterschiede zwischen 2 Proben wurden statistisch überprüft.

Für die Massenspektroskopische Analyse wurden Proteine aus dem Gel ausgeschnitten, mit Trypsin verdaut und die Peptide mittels de Novo Sequenzierung durch LC-MS/MS charakterisiert.

Alle Sequenzinformationen und Expressionsdaten wurden in einer Datenbank zusammengefasst. (www.seed-proteome.com).

Das Proteom des ungekeimten Samens (Abb. 4)

Es wurden drei Klassen von Samenproteinen näher untersucht, die löslichen Albumine sowie zwei Gruppen von Speicherproteinen (Globuline, Gluteline). Abb. 4A gibt eine Übersicht über die untersuchten Proteine bzw. analysierten Peptide wieder. Insgesamt wurden 921 Proteine identifiziert. Abb. 4B zeigt die ‚reference map‘ der Albumine, sie stellt den Ausgangszustand für weitergehende Analysen dar. Die funktionale Klassifizierung der Albumine ist in Abb. 4C wieder gegeben, sie zeigt u.a. eine hohen Anteil in den Kategorien ‚protein destination and storage‘ (24%), disease + defense (10,7%) und glycolysis (9,6%).

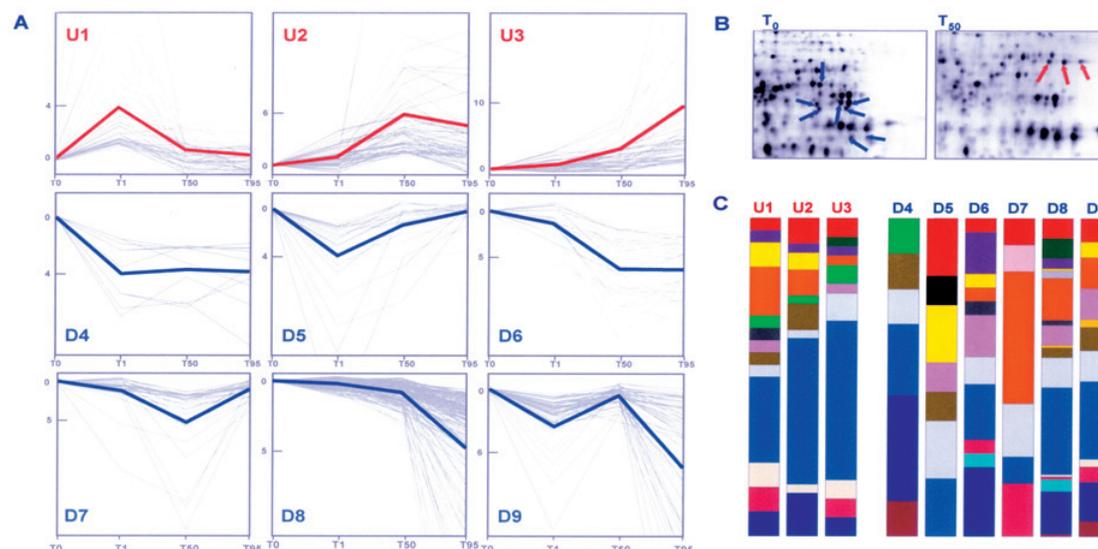


Abb. 5: Die während der Keimung zu beobachtenden Veränderungen im Proteinmuster sind in Abb.5A bzw. 5B dargestellt; die unterschiedlichen funktionalen Signaturen in Abb. 5C.

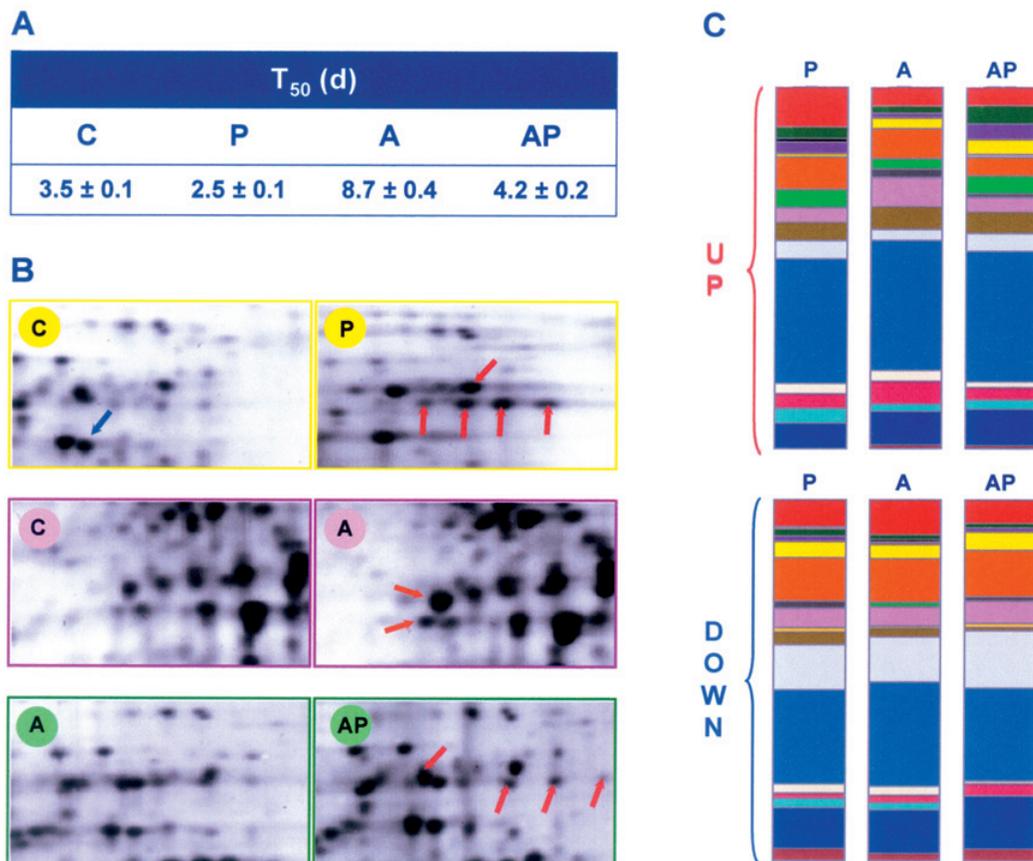


Abb. 6: Durch Saatgutvorbehandlungen können die Keimeigenschaften der Samen (Abb.6A) modifiziert werden. Dies führt auch zu charakteristischen Veränderungen im Proteinmuster (Abb.6B). Die funktionalen Signaturen der akkumulierenden bzw. verschwindenden Proteine der verschiedenen Varianten sind in Abb.6C dargestellt.

Veränderungen des Albumin-Proteoms während der Keimung

Die während der Keimung zu beobachtenden Veränderungen des Proteoms sind in Abb. 5 dargestellt. Die Cluster-Analyse (Abb. 5A) ergab für drei der Expressions-Cluster (U1, U2, U3) eine Akkumulation der Proteine, für sechs weitere (D4-D9) eine Abnahme. In Abb. 5B sind exemplarisch Veränderungen von Protein-Spots in ausgewählten Ausschnitten der 2D-Gele abgebildet, blaue Pfeile kennzeichnen Spots, die im Keimungsverlauf verschwinden, rote Pfeile solche, die größer werden. Die funktionale Klassifizierung der Albumine innerhalb der verschiedenen Expressionscluster ist in Abb. 5C dargestellt. Die Farbsignaturen spiegeln die unterschiedliche Zusammensetzung der Cluster im Keimungsverlauf wieder.

Veränderungen des Albumin-Proteoms nach einer Vorbehandlung des Saatguts

Das Saatgut wurde durch Vorbehandlungen in seinen Eigenschaften gegenüber der Kontrolle modifiziert. Die Zeiten, die benötigt werden, um 50% Keimung zu erreichen (T₅₀) sind in Abb. 6A dargestellt; nach Priming sind dies 2,5, nach Alterung 8,7 Tage. Die Behandlungen führen zu Veränderungen in den Proteinmustern, wie die in Abb. 6B dargestellten Beispiele verdeutlichen. Blaue Pfeile stehen für Proteine, die im Keimungsverlauf verschwinden, rote für solche, die akkumulieren. Die funktionale Klassifizierung der Proteine in den Varianten ist in Abb. 6C zusammengefasst.

Zusammenfassung

Im Rahmen des Kooperationsprojektes wurden 2789 ESTs sowie 921 Proteine (davon 724 Albumine) aus Rübensamen näher charakteri-

siert und in Bezug auf die während der Keimung, sowie die im Zusammenhang mit den Saatgutbehandlungen stehenden Veränderungen genauer beschrieben. Dabei konnten grundlegend neue Informationen über den Keimungsprozess der Zuckerrübe gewonnen werden. Die Vorbehandlungs-induzierten Veränderungen von Transkriptom und Proteom geben erste Hinweise auf mögliche Qualitäts-bestimmende Faktoren, die im Hinblick auf ihre Brauchbarkeit in der Praxis jedoch weiter intensiv zu verifizieren sind.

Die sehr umfassende parallele Analyse sowohl des Transkriptoms als auch des Proteoms keimender Zuckerrübensamen ermöglicht erstmals detaillierte Einblicke in die molekularen Mechanismen, die zur Ausbildung einer neuen Pflanze führen.

Literatur

- Catusse J (2007) *Using proteomics to dissect germination and seed vigor in sugar beet*. PhD thesis. University of Pau and Pays de l'Adour (France). CNRS-BayerCropScience joint laboratory (UMR 5240), Lyon (France)
- Job C, Rajjou L, Lovigny Y; Belghazi M, Job D (2005) *Patterns of protein oxidation in Arabidopsis seeds and during germination*. *Plant Physiol.* 138, 790-802

Kontakt

Uwe Fischer
KWS SAAT AG, Einbeck
E-Mail: u.fischer@kws.com

Dominique Job
CNRS/Bayer CropScience Joint Laboratory,
Bayer CropScience (UMR CNRS 5240), Lyon
E-Mail: dominique.job@bayercropscience.com

Die GABI-Primärdatenbank GabiPD – Komplexe Integration von GABI-Daten aus Modell- und Nutzpflanzen



Die GABI-Primärdatenbank GabiPD am Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie (www.gabipd.org) gibt Forschern und Züchtern Einblick in verschiedene Daten aus Modell- und Nutzpflanzen, die im Rahmen von GABI-Projekten gewonnen wurden. Die Visualisierung, Interpretation und Verlinkung dieser Daten im öffentlichen Kontext eröffnet neue Einblicke. Darüber hinaus gewährt GabiPD einen effizienten Zugang zu anderen bioinformatischen und biologischen GABI-Ressourcen.

Birgit Kersten, Axel Nagel, Diego Mauricio Riaño-Pachón, Jost Neigenfind, Elke Weber, Robert Wagner, Svenja Diehl

GabiPD am Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie

Im Rahmen des deutschen Pflanzengenomprogrammes GABI [1] werden wertvolle Forschungsergebnisse zu Modellpflanzen, wie *Arabidopsis thaliana* und verschiedensten Nutzpflanzen gewonnen. Damit diese wachsenden GABI-Datenressourcen effizient gespeichert, verknüpft und visualisiert werden, erfolgte im Jahre 2000 die Gründung der GABI-Primärdatenbank GabiPD, die seitdem vom BMBF gefördert wird. Nach ihrem Start am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, etablierte sich die GabiPD am Deutschen Ressourcenzentrum für Genomforschung RZPD zu einer weitgenutzten Ressource. Mit Beginn der GABI-FUTURE Förderperiode im August 2007 wechselte die GabiPD zum Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie (MPIMP), einer Umgebung mit hohem wissenschaftlichem Potential in der Pflanzenforschung.

Die GABI-Primärdatenbank ist über die GabiPD-Webseite erreichbar [2]. Der Großteil der integrierten Daten ist öffentlich und ohne Nutzerpasswort zugänglich. Registrierte Nutzer (GABI- oder WPG-Teilnehmer) haben in einem Passwort-geschützten Bereich darüber hinaus exklusiven Zugang zu nicht-öffentlichen Datensätzen. Neben der Bereitstellung von GABI-Daten gibt GabiPD den Nutzern auch die Möglichkeit, eigene Daten unter Verwendung der GabiPD-BioTools online zu analysieren.

Welche Pflanzenspezies und welche Daten finden die Nutzer in GabiPD?

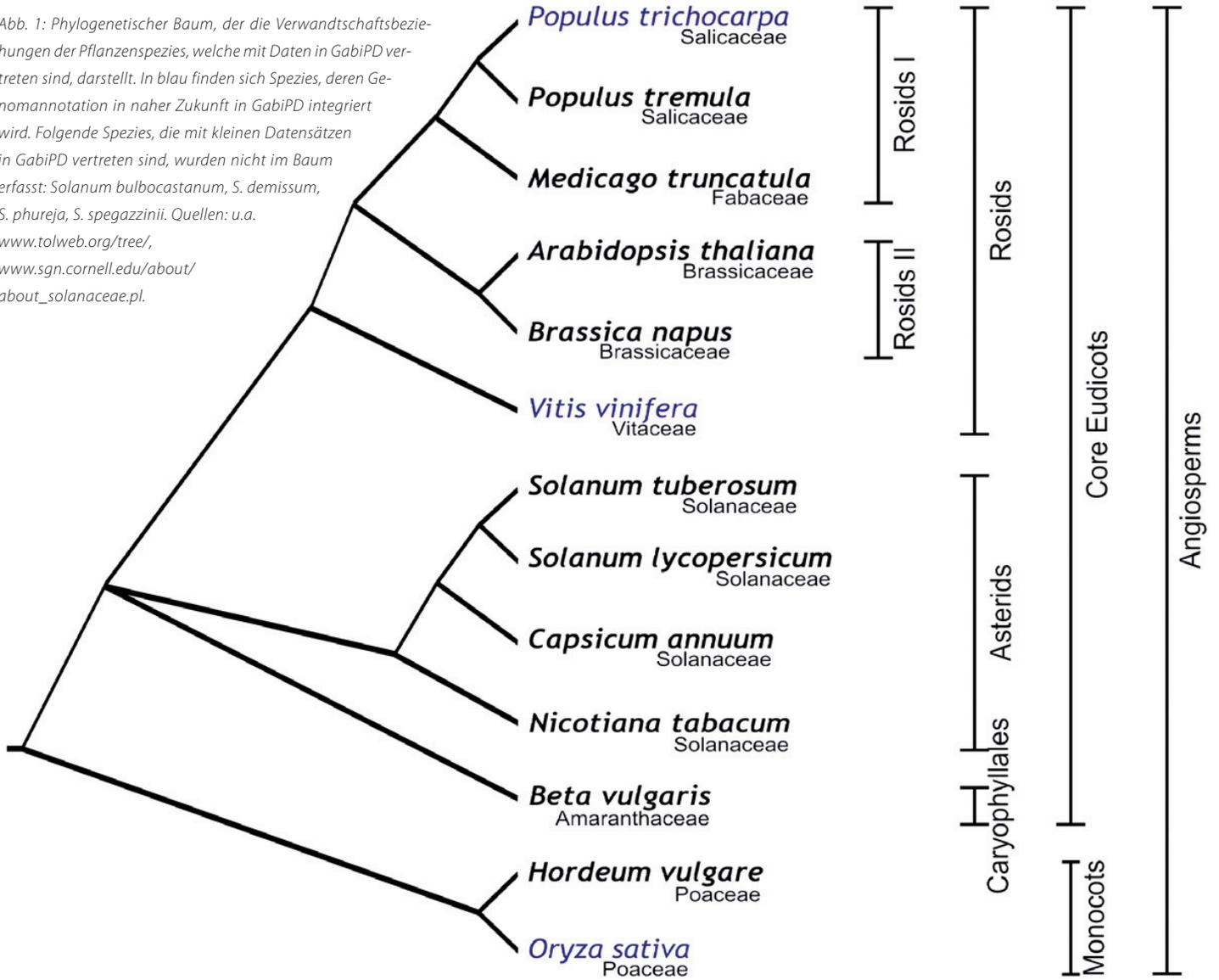
Neben umfangreichen Daten zur Modellpflanze *Arabidopsis* finden die Nutzer Daten zu verschiedenen wichtigen Nutzpflanzen, wie u.a. Gerste und Kartoffel. Abbildung 1 zeigt die verschiedenen Spezies, welche mit Daten in GabiPD vertreten sind, im Kontext ihrer verwandtschaftlichen Beziehungen. Die flexible Datenbankstruktur und die entwickelten Programmmodule von GabiPD ermöglichen eine semiautomatische Datenverarbeitung. Somit wird eine schnelle Integration von Datensätzen verschiedenen Typs in die Datenbank gewährleistet. Eine Anpassung von GabiPD an neue Datentypen ist zeitnah möglich. In GabiPD sind verschiedenste Arten von „omics“-Daten erfassbar. So finden sich etwa in PoMaMo (Potato Maps and More; [3]) umfangreiche Genomikdaten zu Kartoffel. Neben Sequenzinformationen sind hier genetische und funktionelle Karten

von Kartoffel und anderen Nachtschattengewächsen integriert, die in enger Zusammenarbeit mit dem GABI-CONQUEST-Projekt entwickelt wurden. Verschiedene Resistenzmarker sind auf den Chromosomen grafisch abgebildet und können von Züchtern genutzt werden, um Pflanzen mit bestimmten Merkmalen auszulesen. Oft werden als Marker Variationen in genomischen Sequenzbereichen, sogenannte SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) genutzt. Solche SNPs sind in GabiPD visualisiert und für verschiedene Pflanzenlinien vergleichend dargestellt. Inwiefern sich verschiedene Pflanzengewebe auf der Proteinebene unterscheiden, können sich die GabiPD-Nutzer auf den Proteomiks-Seiten anschauen. Hier hat man interaktiven Zugang zu Gelen verschiedener *Arabidopsis*- und Raps-gewebe, die mittels 2-dimensionaler Gelelektrophorese erstellt wurden. Komplexe Genexpressions- und Metabolitdaten werden mit dem MapMan-Web-Tool anschaulich auf verschiedene Stoffwechselwege abgebildet. Die MapMan Software [4], welche im Rahmen des MapMen-Projektes weiterentwickelt wird, kann über die GabiPD-Projektseiten heruntergeladen werden.

Visualisierung, Analyse und Verknüpfung der Daten eröffnet neue Einblicke

Über die Darstellung der GABI-Primärdaten hinaus führt das GabiPD-Team umfangreiche Datenanalysen durch. Die Ergebnisse dieser Analysen werden visualisiert und verknüpft mit den Originaldaten dargestellt. So hat der GabiPD-Nutzer nicht nur Zugang, z.B. zu originalen EST-Sequenzen, sondern auch zu den Ergebnissen verschiedener Analysen dieser Sequenzen, wie zu Blast-Analysen und zur Vorhersage der offenen Leserahmen. Das ist beispielhaft in Abbildung 2 für einen *Arabidopsis*-cDNA Klon gezeigt. Vom Blast-Hit der Sequenz kann der Nutzer über die „GreenCards“-Schaltfläche (Abb. 2) zu einer ausführlichen Beschreibung des zugehörigen *Arabidopsis*-Genes in GabiPD wechseln. Hier sind Sequenzinformationen (TAIR7) und nützliche Links zu anderen GABI-Ressourcen, wie Aramemnon und GABI-KAT, sowie zu Gen-basierten pflanzlichen Datenbanken, wie u.a. MIPS, TAIR integriert. Des Weiteren findet der Nutzer hier auch Links zu allen GabiPD-Daten, welche im Zusammenhang mit diesem Gen stehen. Auf diese GreenCards-Genbeschreibung in GabiPD kann der Nutzer auch zugreifen, wenn er direkt nach dem entsprechenden *Arabidopsis* AGI-Code (TAIR7) in GabiPD sucht.

Abb. 1: Phylogenetischer Baum, der die Verwandtschaftsbeziehungen der Pflanzenspezies, welche mit Daten in GabiPD vertreten sind, darstellt. In blau finden sich Spezies, deren Genomannotation in naher Zukunft in GabiPD integriert wird. Folgende Spezies, die mit kleinen Datensätzen in GabiPD vertreten sind, wurden nicht im Baum erfasst: *Solanum bulbocastanum*, *S. demissum*, *S. phureja*, *S. spegazzinii*. Quellen: u.a. www.tolweb.org/tree/, www.sgn.cornell.edu/about/about_solanaceae.pl.



Auch für GabiPD-Daten aus Nutzpflanzen, deren Genom bisher noch nicht sequenziert wurde, sind wertvolle Verknüpfungen geschaffen worden. So gelangt der Nutzer von den genetischen Karten von Gerste, über die Marker zu zugehörigen EST-Informationen (Abb. 3). Hier finden sich Ergebnisse von EST-Clusteranalysen, die das GabiPD-Team in Zusammenarbeit mit dem IPK Gatersleben durchgeführt hat. Der Nutzer kann daran z.B. ablesen, welche EST-Sequenzen sich im selben Clustercontig befinden und damit möglicherweise auf denselben Marker verweisen. Auf der Basis dieser Clusterinformationen hat das Team in GabiPD eine Liste von IPK-Gersteklonen zusammengestellt, die ein neues 27K-UniGeneset repräsentieren.

Diese Art der Zusammenstellung von originalen und prozessierten Daten im öffentlichen Kontext ermöglicht den GabiPD-Nutzern ganzheitliche Betrachtungen und neue Interpretationsansätze.

GabiPD ermöglicht effizienten Zugriff auf andere GABI-Ressourcen

GabiPD ermöglicht einen effizienten Zugriff auf andere bioinformatische und biologische GABI-Ressourcen. So gelangt der Nutzer von den Arabidopsis-Genbeschreibungen mit einem Klick, z.B. zur Ara-

memnon-Datenbank, wo er prüfen kann, ob es sich bei dem Proteinprodukt des entsprechenden Genes um ein Membranprotein handelt. Wenn es zu dem Gen eine zugehörige T-DNA-Linie bei GABI-KAT gibt, so findet man einen entsprechenden Link in der GabiPD-Genbeschreibung. Die GABI-KAT-Linien sind auch zugänglich, wenn man in GreenCards nach „*Arabidopsis thaliana*: being mutants“ sucht. Sind GabiPD-Nutzer an pflanzlichen cDNA-Klonen für die eigene Forschung interessiert, so finden sie in den GabiPD-Klonbeschreibungen einen Bestelllink, wenn der jeweilige Klon über die imaGenes GmbH (einen der RZPD-Nachfolger) verfügbar ist (Abb. 2).

Ausblick

GabiPD wird zunehmend als Referenzsystem für wissenschaftliche Publikationen genutzt. Die Webstatistiken von GabiPD zeigen kontinuierlich ansteigende Nutzerzugriffe. Die Beteiligung des GabiPD-Teams an internationalen Arabidopsis WebServices erlaubt nunmehr auch erste automatisierte Abfragemöglichkeiten. Das GabiPD-Team ist Partner in weiteren GABI-FUTURE-Projekten (MapMen, Papatomics, GABI-GAIN), was zu synergetischen Effekten bei der weiteren Entwicklung von GabiPD führen wird. Mit der Vernetzung von GabiPD

Clone: MPMGp2011A01205
Genotype (Genotype)
 species: **Arabidopsis thaliana**
 type: wildtype
 common name: thale cress
 cultivar: Columbia

Library:
 lib name: MPMGp2011
 tissue: inflorescence meristem
 stage/tissue: about one week after bolting
 cloning vector: pQE-3ONAST-attB (AY386205) site
 host: E. coli SCS-1pSE111
 library description: cDNA library ATM1 (MPMGp2011) was generated in expression vector for expression of N-terminal His-tagged proteins. The vector is compatible with recombinant (GatewayTM attB-sites). About 1 week after bolting...

Material available:
ImaGenes. Order: **MPMGp2011A01205G**
 To order clones please register first at ImaGenes to obtain a password.

Sequence: 205a01.p1
 submitter of sequence: **Provider link**
 length: 577
 tracefile: [view \(download\) NEW](#)
 direction: forward
 frame: 3
 priming: 5-prime
 GenBankAc: **CK121891**
 description: Frame 3 corresponds to the reading frame of the vector (frame prediction, if provided, see 4:1558-66).

Open Reading Frames (length >= 60 bps) for sequence 205a01.p1:

Blast Search against TAIR7_cdna_20070425 on 13.11.07

205a01.p1
 CTGATCGAA CAAAGGATTC GTTCTGAAG TATGATCC GAGT
 TTCATGAGT GAGCCAGCTC TTCTATGTAG GTTCTCTGTG TGTA
 AGAGGCCAG TATGAGAGA GTTCTCTGAG CTCTGCTGA GATC
 CGAAGATCA GCGGATGAC GAATCAGCG GGGAGAGTA GCTC
 TTCAAGTCC GCGGATCTA CTCAGTCTT GAGAGTTTC TGAN
 AGGGTACCG TATAGGGGT AAATGCTC TTTCATAAT GTT
 GTTCTAAT TACTTAACT CTAAGTGA CGGTGTGCT TCT
 TTTTITGAA AGAAGTGGT TCAACTCTT TTAAGGTGG TCT
 TTTTAAATCG GTATCGGCT TATTAGTT TGAATTTG GTTTA
 GGTTTTTTT TGAAGAAAT TCAAAATATC TTGAANA

Type Position Orientation
ORF 3-269: forward
ORF 65-3: reverse
ORF 336-265: reverse
ORF 576-508: reverse
ORF 577-479: reverse

Blast Searches:
TAIR7_cdna_20070425 on 13.11.07
 e-val siml. overlap accno description
 00e0 97.7 449 **AT5G63700.1** AT5G65700.1 | Symt
 meristem 1; ATP bin
 serine/threonine kinase
 chr5:2629893-2630243 FORWARD

Abb. 2: Datenintegration und –verknüpfung über GreenCards. Beschreibung eines Arabidopsis cDNA-Klones in GabiPD mit Sequenz (links). Dieser Klon ist über die ImaGenes GmbH bestellbar (provider link). Original trace file der Sequenz (rechts oben). Ergebnisse von Sequenzanalysen: Vorhersage der offenen Leserahmen (rechts Mitte). Ergebnisse der Blast-Analyse gegen TAIR7 (rechts unten). Über die GreenCards-Schaltfläche (unten links, rot eingekreist) gelangt man vom Blast-Hit zu einer ausführlichen Beschreibung des entsprechenden Genes in GabiPD.

gabiPD GABI Primary Database
 Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie
 Potsdam-Golm

BarleyChromosome_1 use applet version legend

Marker (SNP): GBS0546

Mapping Info
 map: species chr. mapped as position submitter
 Dom x Rec Barley 1 GBS0546 7.2 on Dr. Nils Stein
 Consensus Stein2008 Barley 1 GBS0546 7.2 on Dr. Nils Stein
 Related to Sequence, corresponding to BioObject: **HF19G17**

Submitter: HF19G17
 Dr. Nils Stein
 length: 917
 priming: 5 prime
 GenBankAc: **BU988993**
 IPI CR:EST: **HF19G17Z**

Type Position Orientation
ORF 1-177: forward
ORF 2-484: forward
ORF 120-369: forward
ORF 178-277: forward
ORF 309-378: forward
ORF 432-508: forward
ORF 487-567: forward

Contig40015.1 members

Legend:
 - forward
 - reverse
 - start
 - stop
 - blasthit
 - representing clone
 HCB456 - name

Abb. 3: Vergleichende genetische Karten von Gersten-Chromosom 1 in GabiPD (oben). Unterschiedliche Markertypen werden in verschiedenen Farben abgebildet. Interaktiver Zugang zu detaillierten Markertypen und Informationen über mögliche cDNA-Klone (orange eingekreist), die in Beziehung zum Marker stehen. Zugehörige EST-Sequenz mit Clusterinformation, die mit Clusterergebnissen verlinkt ist. Clusterergebnisse mit Visualisierung des Alignments der Sequenzen aller Clustercontig-Mitglieder sowie der Blast-Hits auf der Consensus-Sequenz des Clustercontigs (unten rechts).

mit den bioinformatischen Ressourcen am MPIMP und der Universität Potsdam wurde begonnen.

Das GabiPD-Team wird in Zukunft einen kompakteren Überblick über die Daten geben, um den Nutzern den Einstieg in die für sie interessanten Daten zu erleichtern. Darüber hinaus wird das Team den GABI-Partnern weiterhin mit bioinformatischen Services zur Seite stehen. Neben der kontinuierlichen Integration neuer GABI-Daten, wird GabiPD in Zukunft auch Zugang zu Phosphorylierungsstellen in Arabidopsisproteinen bereitstellen, die aus verschiedenen Phosphoproteomiksstudien stammen [5] bzw. durch bioinformatische Analysen vorhergesagt werden. Die Durchführung neuer Arten von Datenanalysen, wie Domänenanalysen, ist geplant.

Referenzen:

[1] <http://www.gabi.de> [2] <http://www.gabipd.org/> [3] Meyer S, Nagel A and C Gebhardt (2005) PoMaMo – A comprehensive database for potato genome data. *Nucleic Acids Research* 33(Database issue):D666-70. [4] Thimm O, Blaesing O, Gibon Y, Nagel A, Meyer S, Krueger P, Selbig J, Mueller LA, Rhee SY and M Stitt (2004) MAP-MAN: a user-driven tool to display genomics data sets onto diagrams of metabolic pathways and other biological processes. *Plant Journal* 37(6):914-39. [5] Kersten B, Agrawal GK, Iwahashi H and R Rakwal (2006) Plant phosphoproteomics: A long road ahead. *Proteomics* 6(20):5517-5528.

Die GABI-Primärdatenbank im Netz: <http://www.gabipd.org/>

Kontakt

Dr. Birgit Kersten
 Bioinformatik, GabiPD Team
 Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie
 E-Mail: kersten@mpimp-golm.mpg.de

Mit Silizium-Mikrochips auf Antikörpersuche

NSFN **Moderne „aktive“ Halbleiterchips erlauben die Konstruktion hochkomplexer, kombinatorischer Peptidarrays im Mikromaßstab**

F. Ralf Bischoff, Michael Hausmann, Frank Breitling, Volker Stadler, Volker Lindenstruth

Das Immunsystem des Menschen umfasst ein Potential von Millionen möglicher Antikörperspezifitäten. Nach Infektion mit einem Krankheitserreger wird aus diesem Reservoir eine begrenzte Zahl von Antikörpern vervielfältigt, die gegen den Erreger gerichtet sind. In einem Gemeinschaftsprojekt von DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum) und KIP (Kirchhoff-Institut für Physik der Universität Heidelberg) entwickeln wir ein Verfahren, mit dem das Antikörperspektrum eines infizierten Menschen möglichst vollständig und individuell ausgelesen werden kann. Hierbei nutzen wir aus, dass die Antikörper nicht den gesamten Erreger oder das mögliche Zielprotein für die Erkennung benötigen sondern in vielen Fällen bereits an kurze lineare Proteinbruchstücke (Peptide) binden. Ziel ist es, die große Zahl der in Datenbanken vorhandenen Sequenzinformationen schnell und umfassend in Peptide zu übersetzen. In ersten Anwendungen sollen die Proteome von *Borrelia burgdorferi* und *Mycobacter tuberculosis* in Peptidarrays umgesetzt werden. Nach Analyse mit Seren von Patien-

ten, die an Borreliose bzw. Tuberkulose erkrankt sind, erwarten wir Wechselwirkungsmuster von Serumantikörpern mit einzelnen Peptiden, die mit Unterschieden im Krankheitsverlauf sowie der Schwere der Symptome korrelieren. Der Einsatz von Peptidarrays soll die Differenzialdiagnose von Krankheitsbildern ermöglichen, die auf einer Infektion mit dem betreffenden Erreger beruhen.

Hohe Präzision durch Mikrochips

Die notwendige hohe Zahl von unterschiedlichen Peptiden lässt sich nur durch kombinatorische Synthese direkt auf dem Träger erreichen. Um auf möglichst kleinem Raum hochgradig parallelisiert Peptide zu synthetisieren, muss das Reagenz ortsgenau mit hoher Präzision auf den Träger aufgebracht werden. Eine heute gebräuchliche Technik ist das Mikropipettieren (1), bei der einer Miniaturisierung jedoch deutliche Grenzen gesetzt sind: Zum einen ist es nötig Pipetten und Träger mechanisch exakt auszurichten, um bei jedem Reaktionsschritt wieder denselben Bereich zu treffen. Zum anderen muss zwischen den Spots Abstand gehalten werden, um ein Zusammenfließen der Reagenzientropfen zu vermeiden, was zwangsläufig zu großen Arrays führt. Diese Probleme hätte eine Technik mit einem „aktiven“ Träger nicht, bei dem an den vorgegebenen Syntheseorten das Reagenz frei wählbar abgelagert oder ferngehalten werden kann.

Unser Ansatz besteht darin, eine Bibliothek von mehreren zehntausend unterschiedlichen Peptiden auf einem einzigen Silizium-Mikrochip von nur wenigen cm² Oberfläche unterzubringen (2). Dieser Mikrochip dient als programmierbarer „aktiver“ Träger, mit dem auf kleinstem Raum pixelgenau unterschiedlich ausgerichtete elektrische Felder erzeugt werden können. Als Vehikel für den Übertrag der 20 verschiedenen Aminosäuren auf den Träger verwenden wir keine Flüssigreagenzien sondern feste, elektrostatisch aufladbare Mikropartikel, die je nach Richtung des Feldes von den Pixelelektroden des Mikrochips angezogen oder abgestoßen werden. Die Parti-

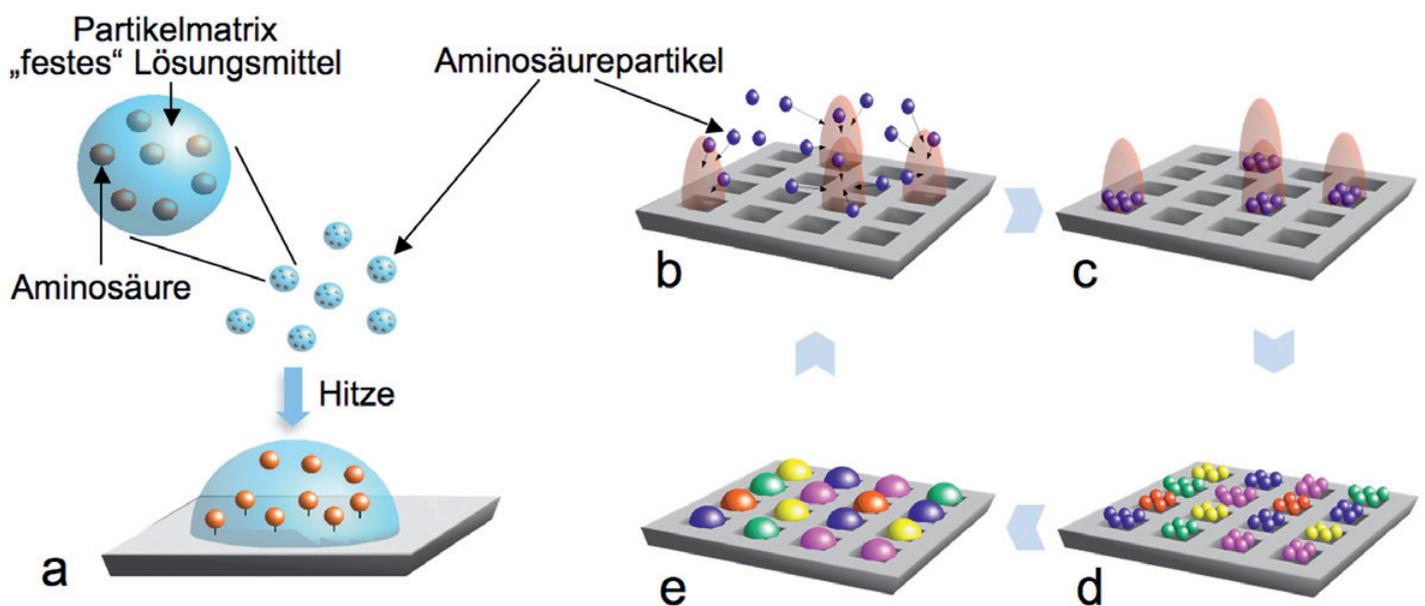


Abb. 1: Schema der kombinatorischen Peptidsynthese. Freisetzung der Aminosäuren durch Schmelzen der Partikel (a). Auf dem Chip wird ein Muster von elektrischen Feldern erzeugt. In Gegenwart eines Aerosols von elektrostatisch aufgeladenen Aminosäurepartikeln (b) werden die Partikel spezifisch auf den angesteuerten Pixelelektroden abgeschieden (c). Durch Wiederholung der Schritte werden alle Syntheseorte auf dem Chip mit entsprechenden Aminosäurepartikeln bedeckt (d). Durch Schmelzen der Partikel bei 90°C werden die Aminosäuren freibeweglich gemacht und koppeln an den Chip (e). Nach dem Wegwaschen der überschüssigen Partikelsubstanz und dem Entschütten der gekoppelten Aminosäuren werden weitere Syntheszyklen ausgeführt bis die Peptide die gewünschte Länge erreicht haben.

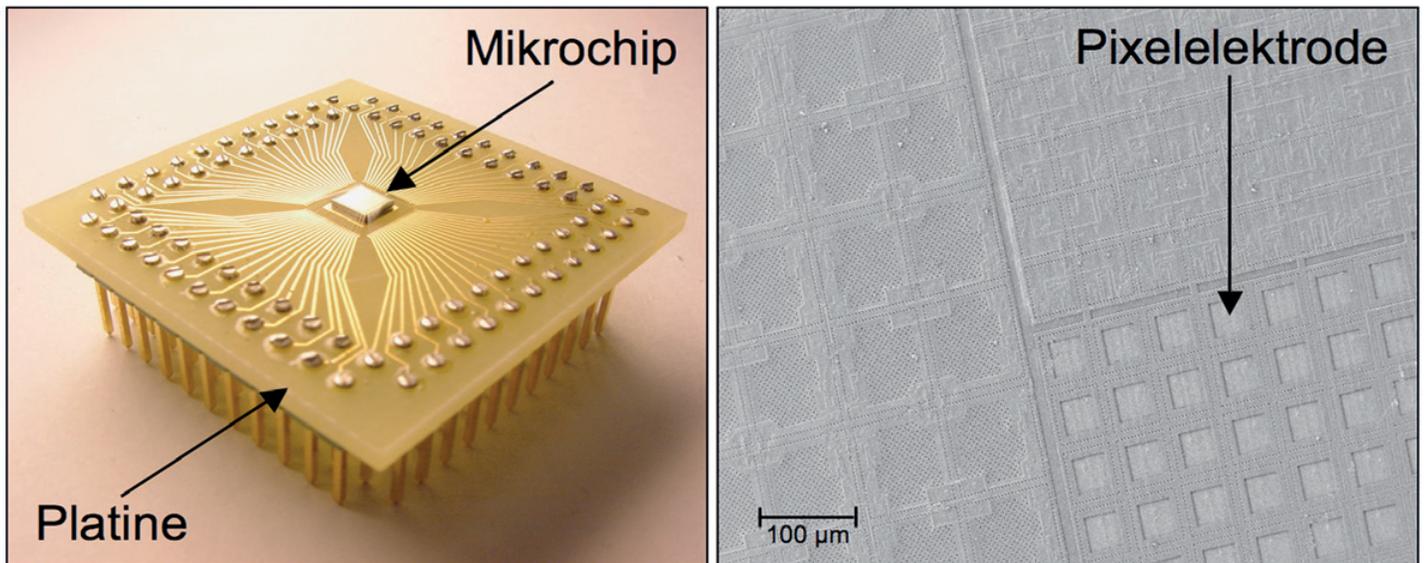


Abb. 2: Elektrodenarray-Mikrochip auf Trägerplatine (links). Elektronenmikroskopische Detailaufnahme eines CMOS-Mikrochips (rechts).

kel enthalten, neben den Aminosäuren und den Additiven für die elektrostatische Aufladung, ein bei Raumtemperatur festes Lösungsmittel für die chemische Kopplungsreaktion.

Nachdem für einen Syntheseschritt alle 20 verschiedenen Sorten von Aminosäurepartikeln aus dem jeweiligen Partikel-aerosol pixelgenau auf die Chipoberfläche aufgebracht worden sind, werden die Aminosäuren durch Schmelzen der Partikel freigesetzt und können simultan an die chemisch modifizierte Pixeloberfläche des Chips bzw. bereits synthetisierte Peptide koppeln. Nach weiteren Wasch- und Syntheseschritten kann so durch sequenzielles Vorgehen eine gewünschte, auf definierten Sequenzen basierende Peptidbibliothek aufgebaut werden (Abb. 1).

Chipdesign mit Spezialsoftware

In Vorversuchen wurde mit einem fest verschalteten Elektrodenarray-Mikrochip (3) (Abb. 2, links) das Anforderungsprofil für den späteren computersteuerbaren CMOS-Mikrochip (**C**omplementary **M**etal **O**xide **S**emiconductor) erarbeitet (Abb. 2, rechts). Zunächst wurden die unterschiedlichen Teilkräfte bestimmt, die bei der Ablagerung von Aminosäurepartikeln wirken. Eine entscheidende Rolle für die Selektivität spielen die elektrostatischen Kräfte, da ein möglichst großer Kontrast zwischen verschiedenartig geschalteten Pixelelektroden direkt von den erreichbaren Feldstärkedifferenzen abhängt. So wurden für das Design des CMOS-Chips mit einer Spezialsoftware mehrere verschiedene Schaltungskonzeptionen untersucht und eine integrierte Schaltung mit schaltbaren Spannungen von bis zu 100V realisiert. Die Chipsteuerung erfolgt durch einen digitalen Ansteuerungsteil mit I²C-Schnittstelle der es erlaubt, von einem PC aus beliebige Beschichtungsmuster zu programmieren.

Der Nachweis der Bindung von optisch markierten Proteinen an Peptide des Arrays soll später direkt durch in die Pixelelektroden des Chips integrierte Photodioden erfolgen. Entsprechende Strukturen zur Charakterisierung der im verwendeten Halbleiterprozess verfügbaren Photodioden und zur Vermessung einzelner Hochspannungstransistoren wurden deshalb in den aktuellen CMOS-Chip integriert. Die erforderliche Auswertungssoftware befindet sich ebenfalls bereits in der Entwicklung.

Modifikation mit Polymerfilm ermöglicht Einsatz von Standardchips

Bei der chemischen Synthese von Peptiden wird die zugesetzte Aminosäure an die freie Aminogruppe der Vorgänger-Aminosäure bzw. an das aminoterminierte Trägermaterial gekoppelt. Standardmäßig hergestellte Mikrochips besitzen allerdings für die Synthese ungeeignete Siliziumnitridoberflächen, die im Vorfeld modifiziert werden müssen. Im Projekt wurde deshalb ein Polymerfilm auf Grundlage von wasserlöslichen, graftpolymerisierten Poly(ethylenglykol)-methacrylaten entwickelt, der eine hohe Aminogruppendichte (bis zu 20nm pro cm²) besitzt (4). Zudem verhindert die Polymeroberfläche die unspezifische Ablagerung von Proteinen auf dem Chip und verbessert so das Signal/Hintergrund-Verhältnis beim Bindungsnachweis. In ersten Versuchen wurden vorsynthetisierte Peptide (Flag und HA-Antikörperpepitop) an die Chipoberfläche gekoppelt. Die nachfolgende Behandlung mit spezifischen Antikörpern ergab eine hintergrundarme Immunfärbung auch in Abwesenheit der üblicherweise verwendeten Blockierungsmittel.

Hohe Lagerbeständigkeit durch Aminosäurepartikel

Entsprechend der 20 verschiedenen Aminosäuren, die ein Protein aufbauen, wurden 20 unterschiedliche Partikelsorten entwickelt. Diese Partikel enthalten neben den aktivierten Aminosäuren das „feste“ Lösungsmittel Diphenylformamid für die spätere chemische Umsetzung sowie Additive für die triboelektrische Aufladung der Partikel, (diese findet im Zyklon einer speziell konstruierten Bestäubungskammer statt; Abb. 3a). Hierzu zählen Polymerharze und metallorganische Komplexe, die je nach Funktion als „Charge Control Agents“ und „Charge Stabilizer“ bezeichnet werden. Die Substanzen werden bei der Herstellung zu einer Masse vereinigt, die mit einer Luftstrahlmühle zu Partikeln von einem mittleren Durchmesser von weniger als 10µm zermahlen wird. Das Ladung/Masse-Verhältnis der Aminosäurepartikel, das die Übertragungseigenschaften aus dem Aerosol auf die Chipoberfläche bestimmt, kann über einen großen Bereich variiert werden und wurde auf Referenzwerte eingestellt, die charakteristisch für einen Drucker-Farbtone (OKI C7000-Serie) sind.

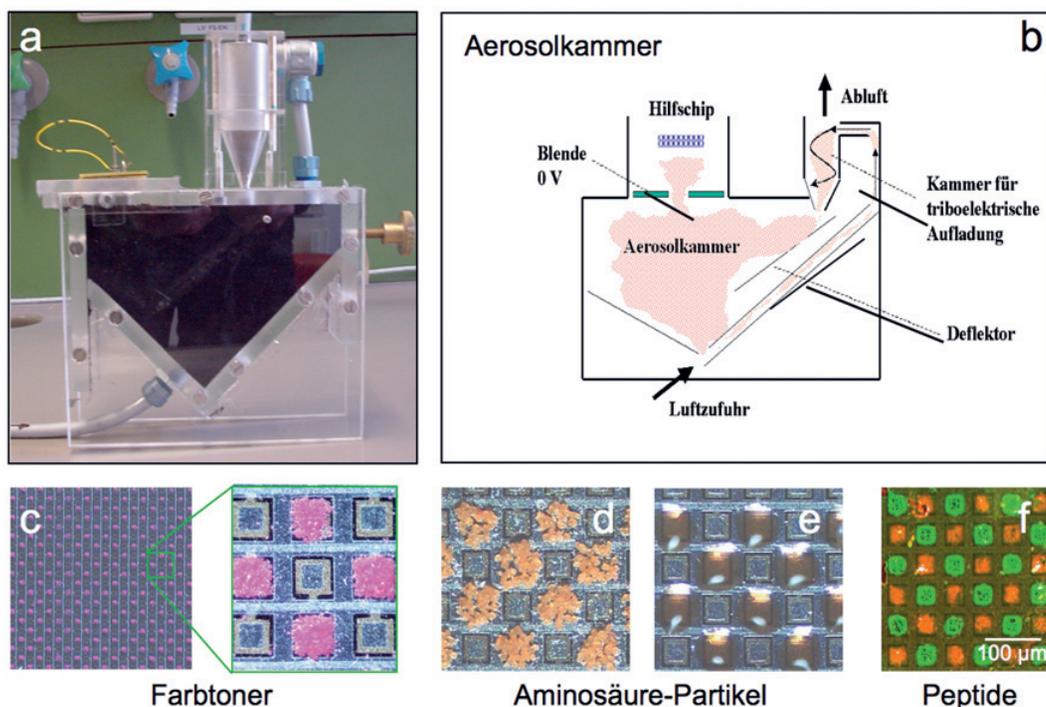


Abb. 3: Peptidsynthese auf einem Mikrochip: Im Zyklon der Aerosolkammer werden die Aminosäurepartikel elektrisch geladen und in ein Aerosolvolumen für die Bestäubung des Chips überführt (a, b). Ausschnitt eines Elektrodenarrays (Testchip) mit abgelagertem Farbtoner (c), mit abgelagerten (d) und geschmolzenen (e) Aminosäurepartikeln sowie mit schachbrettartig synthetisierten Peptiden (f). Immunfärbung der Peptide mit anti-Flag (grün) und mit anti-HA Antikörper (rot) (c).

Die großflächige Testsynthese eines Modell-Antikörperepitops (Flag-Peptid) aus den unterschiedlichen Partikelsorten ergab Ausbeuten von durchschnittlich 94,2% pro Syntheseschritt, was den Verhältnissen bei klassischer Merrifield-Synthese entspricht. Ein großer Vorteil gegenüber der Synthese aus Lösung liegt in der hohen Lagerbeständigkeit der in die Partikel eingeschlossenen aktivierten Aminosäuren.

Peptidsynthese auf dem Chip

Experimente zur Beschichtung des Testchips (3) mit handelsüblichem Drucker-Toner haben gezeigt, dass die ortsgenaue Partikelablagung aus dem Aerosol bei sehr gutem Kontrast möglich ist. Es zeigte sich, dass für ein Schachbrettmuster zur Beschichtung Spannungen von über 20V nötig sind und die Qualität der Beschichtung bei höheren Spannungen noch deutlich zunimmt. Auch die Aminosäurepartikel wurden mit geringen Kontaminationen auf den Elektrodenpixeln abgeschieden (Abb. 3b). In „proof-of-principle“ Experimenten konnten wir unterschiedliche Peptide (Flag und HA-Antikörperepitope) in schachbrettartiger Anordnung auf dem Testchip synthetisieren (5). Der Nachweis der erfolgreichen Peptidsynthese erfolgte anschließend mikroskopisch nach Anfärben mit spezifischen fluoreszenzmarkierten Antikörpern (5, Abb. 3c).

Ausblick

In künftigen Experimenten zum biomedizinischen Screening sollen zunächst auf speziell konfigurierten CMOS-Mikrochips die in der Einleitung genannten Proteome als Satz von überlappenden Peptiden hergestellt werden. Um allgemein Arrays für ein diagnostisches Screening herzustellen, ist die Synthese zu standardisieren. Hierzu wird eine robotergesteuerte Vorrichtung zur Ausführung der einzelnen Beschichtungs- und Synthesesyklen entwickelt. Diese automatisierte Herstellung zusammen mit einer neuen Generation von CMOS-Mikrochips, bei der der Nachweis von Bindungsereignissen bereits über in den Chip integrierte Photodioden erfolgt, sollte es in Zukunft

erlauben, Peptidarrays im Mikromaßstab für ein individuelles Erfassen des Antikörperstatus eines Patienten herzustellen. Diese besitzen das Potential, dem Diagnostiker computergestützt direkt die entsprechende Information zu liefern.

Referenzen

1. Frank, R. (1992) SPOT-synthesis: an easy technique for the positionally addressable, parallel chemical synthesis on a membrane support. *Tetrahedron* 48, 9217.
2. An dieser Stelle danken wir den übrigen Projektbeteiligten, Alexander Nesterov, Kai König, Mario Beyer, Ines Block, Thomas Felgenhauer, Simon Fernandez, Klaus Leibe, Dorothea Freidank, Thorsten Kühlwein, Jürgen Kretschmer, (DKFZ); Gloria Torralba, Ulrich Trunk, Yipin Zhang (KIP) für ihre Unterstützung. 3. Wir danken Christian Wenzel, Andreas Jahn und Johann W. Bartha, Institut für Halbleiter- und Mikrosystemtechnik, TU Dresden, für die Herstellung. 4. Beyer, M., Felgenhauer, T., Bischoff, F.R., Breitling, F. & Stadler, V. (2006) A novel glass slide-based peptide array support with high functionality resisting non-specific protein adsorption. *Biomaterials* 27, 3505.
5. Beyer, M., Nesterov, A., Block, I., König, K., Felgenhauer, T., Fernandez, S., Leibe, K., Torralba, G., Hausmann, M., Trunk, U., Lindenstruth, V., Bischoff, F.R., Breitling, F. & Stadler, V. (2007) Combinatorial Synthesis of Peptide Arrays onto a Microchip. *Science* 318, 1888.

Kontakt

PD Dr. Ralf Bischoff
Arbeitsgruppe Chipbasierte Peptidbibliotheken
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
in der Helmholtz-Gemeinschaft
E-Mail: r. bischoff@dkfz.de

Prof. Dr. Michael Hausmann
Lehrstuhl für Technische Informatik
Kirchhoff-Institut für Physik
E-Mail: hausmann@kip.uni-heidelberg.de

Hula Hoop für DNA – Eine hoch sensitive Detektionsmethode für DNA Microarrays

NGFN **Die Rolling Circle Amplification (RCA) wird in diesem Projekt verwendet, um eine neue, sensitive Nachweismethode für DNA Microarrays unter Berücksichtigung der Mikroumgebung auf die Fluoreszenzsignale zu etablieren.**

Daniela Köster, Elke Mayer-Enthart, Julien Sialelli, Knut Rurack, Ute Resch-Genger, Harald Seitz



Dieses Projekt wurde von der Europäischen Union kofinanziert

DNA Microarrays, auch als „DNA-Chips“ bekannt, werden verwendet, um das Vorkommen von Genen bzw. Gentranskripten zu analysieren. Sie finden breite Anwendung in der Diagnostik, der Genomanalyse und bei der Erstellung von Genexpressionsprofilen. Vor der Analyse muß auf Grund der oftmals geringen Menge an Probenmaterial eine Vervielfältigung der Probe durchgeführt werden, die jedoch leicht zu Fehlern führt. Im Rahmen dieses Projektes werden zwei experimentelle Ansätze verfolgt, durch die ohne einen Verlust an Sensitivität eine Vervielfältigung der Probe vermieden werden kann, 1) das Etablieren eines RCA-basierten Microarray Assays und 2) die Optimierung des Assays für die Detektion der Fluoreszenzsignale.

Hula Hoop für DNA – Prinzip und Vorteile der RCA

Für Microarray Assays wird die zu analysierende RNA in einem ersten Schritt vervielfältigt, in cDNA oder cRNA umgeschrieben und dabei zum Nachweis markiert, z. B. mit Fluoreszenzfarbstoffen wie Cy3 und Cy5. Auf den Microarrays befinden sich an die Oberfläche gebundene DNA-Sonden, an welche wiederum die markierte cDNA oder cRNA spezifisch gebunden wird. Die Signale der verschiedenen hybridisierten Proben können nun aufgrund ihrer unterschiedlichen Markierung ausgelesen werden.

Im Gegensatz zu den herkömmlichen Microarray Assays soll in diesem experimentellen Ansatz ein Vervielfältigungsschritt der RNA-Proben entfallen. Um das zu erreichen wird nicht die Probe selbst, sondern ein an die Probe gebundenes, zirkularisiertes Oligonukleotid mittels RCA amplifiziert. Das vervielfältigte Produkt der RCA (Rolling Circle Product, RCP) führt zu einer Signalverstärkung, bedingt durch die erhöhte Anzahl der eingebauten Farbstoffmoleküle. Das Prinzip der RCA basiert auf der von Bakteriophagen bekannten Sigma-Replikation, wie z. B. von dem *Bacillus subtilis* Phagen *Phi29*.

Die DNA-Polymerase synthetisiert ausgehend von einem Primer in 5'-3' Richtung einen komplementären Strang entlang einer einzelsträngigen zirkulären DNA-Matrize (Abb. 1A & 2B). Nach der vollständigen Synthese des komplementären Stranges ist die Polymerase in der Lage, den neu synthetisierten Strang von der nun vorliegenden doppelsträngigen DNA-Matrize zu verdrängen und mit der Amplifizierung fortzufahren (Abb. 1C). Die Phi29-Polymerase synthetisiert in 30 Minuten ein bis zu 70.000 Nukleotide langes Produkt ohne sich von der Matrize zu lösen. Auf diese Weise werden Tausende kovalent verbundener Kopien einzelsträngiger DNA (Konkatemere) produziert, die komplementär zur Matrize sind (Abb. 1D).

Die Polymerasereaktion erfolgt unter isothermalen Bedingungen, was einen großen Vorteil der RCA gegenüber herkömmlichen Amplifizierungsmethoden darstellt. Hierdurch wird der Transfer der Methode auf eine Array Oberfläche vereinfacht, da die zyklischen Heiz- und Kühlschritte einer PCR entfallen. Durch den Einsatz der RCA können unterschiedliche Signalintensitäten, die von sequenzabhängigen Amplifizierungsraten der verschiedenen RNA-Proben herrühren, umgangen und somit das Auftreten von verfälschten Signalen in Expressionsprofilen vermieden werden. Bei der RCA entstehen im Gegensatz zur PCR kovalent miteinander verbundene DNA-Fragmente (Konkatemere). Das bedeutet, dass das Produkt der RCA und damit auch die eingebauten Signale lokal gebunden bleiben. Das Rolling Circle Product kann über den Nachweis der an die DNA gebundenen Markierungen detektiert werden, z. B. direkt über den Einbau von fluoreszenz-markierten Nukleotiden (Abb. 2A) oder indirekt über die Hybridisierung von fluorophor-markierten Sonden (Abb. 2B). Die direkte Markierung wird in den meisten heute verwendeten Microarray Assays bevorzugt, da so ein weiterer Hybridisierungsschritt mit einer markierten Sonde entfällt. Bei der direkten Markierung kann die Einbaudichte des Fluoreszenzfarbstoffes über die Sequenz der zirkularisierten DNA-Vorlage und über die Menge an eingesetztem Fluorophor beeinflusst werden. Durch die RCA ist es möglich, eine hohe Markierungsdichte für die Fluoreszenzfarbstoffe und damit eine Signalverstärkung zu erreichen, was zu einer größeren Sensitivität des Assays führt. Somit können sehr geringe Mengen an RNA oder DNA, wie sie z. B. aus Biopsien gewonnen werden, ohne Amplifizierung der Probe und folglich ohne die damit verbundenen Fehlerquellen nachgewiesen werden.

Entwicklungsschritte zum Rolling Circle Amplification Assay

Die Entwicklung des Assays erfolgt durch die Optimierung der einzelnen Reaktionsparameter in voneinander unabhängigen Teilprojekten. Im ersten experimentellen Ansatz soll der Assay, basierend auf den Ergebnissen der RCA-Experimente in Lösung, zum Nachweis von DNA auf Magnetpartikel übertragen werden und anschließend auf Microarrays. Hierfür wird ein enzymatisch zirkularisiertes 80mer (80 Nukleotide) Oligonukleotid eingesetzt. Bei der Sequenz der Oligonukleotide ist besonders auf eine Minimierung der Ausbildung von Haarnadelstrukturen zu achten. Auf Grund der Länge der Oligonukleotide lassen sich diese Strukturen nur schwer ganz vermeiden. Die Vorhersage der Haarnadelstrukturen sollte jedoch keine energetisch stabile Struktur im Bereich der Primerbindestelle anzeigen, um eine hohe Ligationseffizienz zu gewährleisten. Zu verschiedenen Zeitpunkten werden Proben der RCA in Lösung entnommen und mittels Dot Blot analysiert. Die in das RCP eingebauten biotin-markierten Nukleotide werden mit Cy3-Streptavidin Fluoreszenz markiert. Biotin

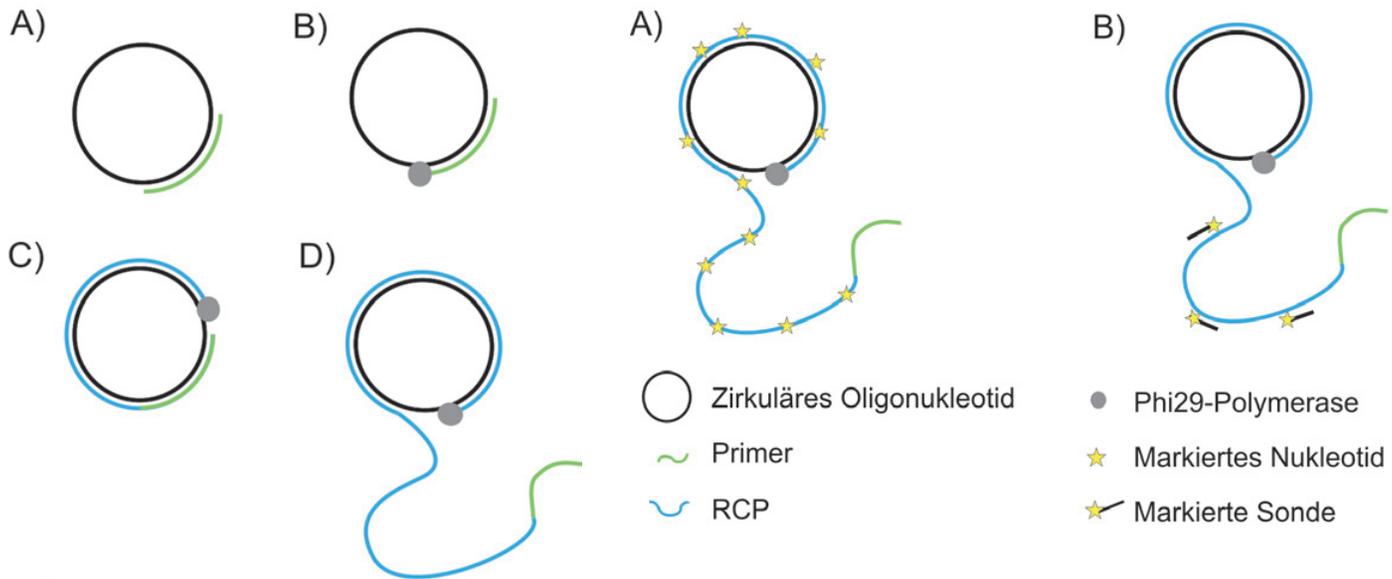


Abb. 1: Prinzip der Rolling Circle Amplifikation. A) Ein Primer hybridisiert an eine zirkuläre einzelsträngige DNA-Matrize. B) Die Phi29-Polymerase synthetisiert an der Matrize entlang und C) verdrängt nach der vollständigen Synthese des Gegenstranges das synthetisierte Rolling Circle Product (RCP) von der zirkulären Matrize. D) Es entsteht ein Produkt aus mehreren verbundenen Kopien (Konkatemere).

Abb. 2: Nachweis des Rolling Circle Product. Das von der Phi29-Polymerase synthetisierte RCP kann A) direkt durch den Einbau von z. B. fluoreszenzmarkierten Nucleotiden während der RCA-Reaktion oder B) indirekt durch die Hybridisierung von markierten Sonden an das RCP detektiert werden.

und Streptavidin gehen eine stabile Bindung ein, so dass letztlich die Nucleotide mit Cy3 markiert sind und die erhaltenen Signalintensitäten mit einem Scanner ausgelesen werden können. Die Reaktion mit dem verwendeten zirkularisierten Oligonucleotid zeigt auf Dot Blots eine Intensitätszunahme im Verlauf der RCA-Reaktion. Demnach konnten biotin-markierte Nucleotide von der Phi29-Polymerase in das RCP eingebaut werden. Von der Verwendung von Cy3- und Cy5-dUTP für die Dot Blot-Analysen wird abgesehen, da freies negativ geladenes Cy3- und Cy5-dUTP an die positiv geladene Nylonmembran bindet und somit kein Quantifizieren der Proben erlaubt.

Das für die RCA-Reaktion in Lösung verwendete Protokoll wurde auf Magnetpartikel übertragen: Ein biotin-markierter Primer wird an mit Streptavidin funktionalisierte Magnetpartikel gebunden. Der auf diese Weise immobilisierte Primer wird in einer RCA-Reaktion zum RCP verlängert. Dieses Produkt kann durch spezifische Restriktionsenzyme von den Magnetpartikeln abgetrennt und in Acrylamidgelen durch das Fragmentmuster des Restriktionsverdau identifiziert werden. Damit wurde in diesem Teilprojekt erfolgreich gezeigt, dass eine RCA-Reaktion an immobilisierten DNA-Fragmenten möglich ist.

Basierend auf diesen Daten wurde der Versuchsaufbau eines RCA Microarray Assays entwickelt. Zunächst wird hierbei die eigentliche RCA-Reaktion auf der Array-Oberfläche optimiert. Der Fokus dieser Forschungsarbeiten liegt auf der Optimierung der Sensitivität im Vergleich zu anderen Detektionsmethoden und der Ermittlung von Varianzen innerhalb eines und zwischen verschiedenen Assays des entwickelten Systems. Für den Assay werden verschiedene direkte Markierungsstrategien untersucht. Dabei werden Markierungen verwendet, die am häufigsten Anwendung beim Auslesen von Microarray Experimenten finden, wie Cyanin-Farbstoffe und andere kommerziell verfügbare, nicht radioaktive Markierungssysteme. Die Ergebnisse des zweiten experimentellen Teilprojektes werden bei der Auswahl der Markierungen bzw. der Detektion berücksichtigt.

Fluoreszenzanalysen am Modell eines Rolling Circle Products

Parallel zum Etablieren des RCA Assays auf Microarrays werden in einem zweiten Teilprojekt die physiko-chemischen Einflüsse auf Fluoreszenzfarbstoffe untersucht. Das Ziel ist die Detektion der Fluoreszenz und somit die Sensitivität des angestrebten Assays zu verbessern. In erster Linie werden die Einflüsse der Mikroumgebung auf die optischen Eigenschaften der verwendeten Farbstoffe durch systematische spektroskopische Untersuchungen an farbstoffmarkierten Oligonucleotiden untersucht. Als Untersuchungsmethoden werden statische und zeitaufgelöste Absorptions- und Fluoreszenzspektroskopie verwendet.

Für eine grundlegende spektroskopische Untersuchung der eingesetzten Chromophore ist das RCP zu groß und die Längenverteilung der DNA im RCA-Ansatz nicht homogen genug. Der Einbau der fluorophor-markierten Nucleotide in das RCP wird durch die Sequenz bestimmt, ist aber statistisch. Aus diesen Gründen werden für die Untersuchungen kurze synthetisch hergestellte Oligonucleotide einer bekannten und leicht zu variierenden Sequenz verwendet, die kovalent an Nucleotide gebundene Farbstoffe enthalten. Die Modellsysteme sind dabei so konzipiert, dass der eingebaute Farbstoff eine bekannte und symmetrische Basenumgebung hat. Dadurch kann der Einfluss der benachbarten Nucleotide auf die Fluoreszenzeigenschaften des Farbstoffs systematisch ermittelt werden. Erste Untersuchungen zeigten dabei u. a., dass die Art des Anknüpfens des Farbstoffs an ein modifiziertes Nucleotide Einfluss auf die Quantenausbeute des Systems, also auf die Effizienz seiner Fluoreszenz hat. Somit kann eine gezielte Auswahl getroffen werden, welche modifizierten Nucleotidtriphosphate in der RCA-Reaktion eingesetzt werden.

Ein Problem, dem bei der Verwendung der Cyanin-Farbstoffe eine große Beachtung beigemessen wird, ist die Fluoreszenzlöschung durch Wechselwirkungen zwischen benachbarten Farb-

stoffen. Dadurch zeigen Fluorophore bei hoher Markierungsdichte ein schwächeres Fluoreszenzsignal als erwartet. Das bedeutet, dass die Fluoreszenzintensität nicht beliebig linear mit der Anzahl der markierten Nukleotide zunimmt. Die Kontrolle der optimalen Markierungsdichte entscheidet auch über die Wirtschaftlichkeit des Nachweisverfahrens, da der Einsatz modifizierter Nukleotide einen nicht unerheblichen Kostenfaktor bildet. Für Aussagen zu möglichen Farbstoff-Farbstoff-Wechselwirkungen wurden inzwischen Oligonukleotide untersucht, die zwei oder mehr Farbstoffe tragen. Erste Ergebnisse liefern Anhaltspunkte dafür, wie groß der Abstand benachbarter Markierungen sein muss – und damit die Markierungsdichte sein darf – um eine Fluoreszenzlöschung zu vermeiden.

Ausblick

Auf Grund der immer stärker werdenden Nachfrage nach simplen, aber dennoch sensitiven Methoden in Forschung und Diagnostik, z.B. zur Analyse von Expressionsmustern von Genen, stellt der RCA basierte Microarray Assay eine mögliche Alternative zu bislang verwendeten Systemen dar.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen das Potenzial des Ansatzes. Die Verbindung von optimalen Versuchsbedingungen für die Quantifizierung unter Verwendung der Rolling Circle Amplification auf DNA Microarrays ist eine vielversprechende Technologie. Durch die experimentellen Ansätze der Projektpartner können Designanforderungen für die zukünftige Farbstoffentwicklung formuliert und die Qualitätssicherung in der Microarray Technologie hinsichtlich der Markierungs- und Detektionsmethoden entscheidend verbessert werden.

Bedanken möchten wir uns für die Unterstützung des Projektes im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes, durch die Max-Planck Gesellschaft und die IBB. Dieses Projekt wird von der EU kofinanziert.

Kontakt

Dr. Harald Seitz

Max Planck Institute for Molecular Genetics,
Department Vertebrate Genomics, Berlin

E-Mail: seitz@molgen.mpg.de

Auf der Suche nach Genen, welche die Mastitisempfindlichkeit beim Rind beeinflussen – Das FUGATO-M.A.S.-Net-Projekt



Euterentzündungen beim Rind – ein Problem für Tierhalter und Verbraucher: Mastitis ist die Entzündung der Milchdrüse in der Gesamtheit ihrer milchbildenden, speichernden und ableitenden Abschnitte. Durch die relative anatomische Selbständigkeit der Drüsenviertel beim Rind können infektionsbedingte Entzündungen auf ein Viertel begrenzt sein.

Manfred Schwerin, Anja Hartmann und Christa Kühn

Mehr als 200 Bakterienarten sowie Vertreter von Pilzen und Algen sind als Mastitiserreger bekannt. Grundsätzlich werden infektiöse und umweltassoziierte Erreger unterschieden. Zu den infektiösen Erregern, die während des Melkens von Tier zu Tier übertragen werden, gehören *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* und *Staphylococcus aureus*. Als umweltassoziierte Keime, die während der Zwischenmelkzeit übertragen werden, gehören *Streptococcus uberis*, koliforme Keime und Enterokokken. Die Infektion mit Mastitisernregern erfolgt in den meisten Fällen galaktogen, d. h. die Erreger gelangen über die Zitzenöffnung und den Strichkanal in die Zitzenzisterne. Seltener kommt die hämatogene Infektion vor, bei der die Invasion der Erreger außerhalb des Milchentzuges erfolgen kann. Vereinzelt tritt die lymphogene Infektion auf, bei der Mastitiserreger vor allem durch offene Wunden eindringen.

Die Eutergesundheit hat eine große wirtschaftliche Bedeutung für den Milchzeuher und das Wohlbefinden der Kuh. Mastitiden verursachen den größten wirtschaftlichen Schaden in der Milchproduktion. Neben Fruchtbarkeitsstörungen sowie Klauen- und Gliedmaßenkrankungen gehören Eutererkrankungen zu den Hauptab-

gangsursachen beim Milchrind und verursachen allein in Deutschland jährlich geschätzte Einbußen von etwa 0,75 Mrd. €. Die Eutergesundheit wirkt sich gleichfalls direkt auf die Produktqualität der Milch aus und findet damit auch Beachtung beim Verbraucher.

Begrenzter Züchterfolg durch konventionelle Selektion auf Eutergesundheit

Mit dem Ziel die Eutergesundheit nachhaltig züchterisch zu verbessern, werden seit mehreren Jahren der Faktor Mastitisresistenz bzw. eng mit der Mastitisinzidenz korrelierte Merkmale züchterisch berücksichtigt. Neben der anatomischen Beschaffenheit des Euters wurden Merkmale, die mit dem Infektionsgeschehen im Euter korrelieren, wie der somatische Zellgehalt der Milch („somatic cell count“, SCC) als Hilfsmerkmale einbezogen. Die Einbeziehung dieser Merkmale erwies sich jedoch in der Vergangenheit aufgrund der niedrigen Heritabilitätswerte für klinische Mastitis selbst bzw. für den somatischen Zellgehalt und der negativ genetischen Korrelation zwischen Gesundheits- und Leistungsmerkmalen als schwierig. Zudem ist der Zusammenhang zwischen der Mastitis und der Zellzahl in der Milch

Beteiligte Forschungseinrichtungen

Forschungsinstitut für die Biologie landwirtschaftlicher Nutztiere

- Forschergruppe Funktionale Genomanalyse (Schwerin, Hartmann, Ernst)
- Forschungsbereich Molekularbiologie (Kühn, Brandt)
- Forschungsbereich Genetik und Biometrie (Reinsch, Baes)

Technische Universität München

- Lehrstuhl für Tierzucht (Fries, Osman)
- Institut für Physiologie (Meyer, Wellnitz, Griesbeck-Zilch)

Justus-Liebig-Universität Gießen

- Institut für Tierzucht und Haustiergenetik (Erhardt, Peter)

Christian-Albrecht-Universität zu Kiel

- Institut für Tierzucht und Tierhaltung (Thaller, Edel)

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

- Institut für Tierzucht und Tierhaltung mit Tierklinik (Swalve, Maak)

Bayrische Landesanstalt für Landwirtschaft

- Institut für Tierzucht (Götz)

Beteiligtes Rechenzentrum

Vereinigte Informationssysteme Tierhaltung

- (Reents, Reinhardt)

Wirtschaftspartner

FBF Förderverein Biotechnologieforschung e.V.

Abb. 1: Das MAS-Net-Konsortium

sehr komplex, so dass die Aussagekraft des SCC, trotz enger Korrelation mit dem Merkmal Mastitisinzidenz ($r_g = 0,65 - 0,70$) für unterschiedliche Situationen nicht immer eindeutig ist. Dies äußert sich im geringen züchterischen Fortschritt in diesem Merkmal.

Ansätze der strukturellen Genomanalyse zur züchterischen Verbesserung der Eutergesundheit

In den bisherigen weltweit bei verschiedenen Rinderrassen durchgeführten Untersuchungen konnte eine Vielzahl an Genomregionen auf den Rinderchromosomen (BTA) 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26 und 27 identifiziert werden, welche signifikant die Mastitisresistenz bzw. die assoziierten Merkmale beeinflussen. Für die merkmalsbeeinflussenden Genorte (QTL) auf BTA2 und 22 wurden darüber hinaus mit dem Chemokinrezeptor 2 (CXCR2)- bzw. dem ‚forebrain embryonic zinc finger-like‘-Gen die möglichen kausalen Gene identifiziert. Beide Gene spielten aber bisher in der untersuchten Deutschen Holstein (DH) Population keine Bedeutung, da in den bisherigen Kartierungsprojekten kein SCC-QTL auf dem Chromosom 22 lokalisiert bzw. eine Merkmalsassoziation der CXCR2-Genvariante nicht bestätigt werden konnte.

Dem gegenüber wurden in der Deutschen Holstein Population im Rahmen nationaler Kartierungsansätze QTL für ‚somatische Zellzahl in der Milch‘ auf BTA2, 7, 10, 18 und 27 nachgewiesen (Kühn *et al.*, 2003). Die Bedeutung dieser QTL für SCC in Hinsicht auf Mastitisabwehr wurde durch unabhängige Untersuchungen aus Norwegen und Finnland unterstrichen, die unter Nutzung von Daten aus der direkten Mastitiserfassung in ihren Rinderpopulationen bestätigten, dass sich z. B. auf BTA18 und 27 QTL für Mastitisabwehr befinden und mit QTL für SCC koinzidieren. Eine effiziente züchterische Nutzung dieser Genominformation setzt jedoch die Klonierung der kausalen Mutation voraus.



Abb. 2: Ein „Bovine DNA-Chip“ ermöglicht die gleichzeitige Analyse einer Vielzahl von Genen. So kann vergleichend untersucht werden, welche Gene in einem bestimmten Gewebe von Tieren mit unterschiedlicher genetischen Prädisposition an Mastitis zu erkranken differenz abgelesen werden.

Das M.A.S.-Net-Projekt: Kombination des strukturellen und des funktionalen Genomansatzes zur Identifizierung von Kandidatengenen der Eutergesundheit

Das Ziel des M.A.S.-Net-Konsortiums (Abb. 1) besteht darin, auf der Grundlage der bekannten QTL-Kartierungsergebnisse und unter Nutzung der entsprechenden genetischen Markerinformation besonders anfällige bzw. besonders unempfindliche, aber gesunde Tiere aus der DH-Population auszuwählen, unter identischen Umweltbedingungen aufzustellen und mittels der DNA-Chip-Technologie (Abb. 2) differenz regulierte Stoffwechselfade und Gene des Euters zu identifizieren. Aus mehr als 150.000 trächtigen DH-Färsen wurden insgesamt 27 gleich alte Tiere des selben Trächtigkeitsstadiums, die sich in ihrer Veranlagung, an Mastitis zu erkranken, deutlich unterschieden, obwohl sie eng verwandt waren, ausgewählt, 12 Wochen vor dem Abkalben aufgekauft und unter vergleichbaren Bedingungen gehalten. Sechs Wochen nach dem Abkalben wurden die Tiere geschlachtet, Gewebeproben von 5 verschiedenen mit dem Erregereintritt bzw. -abwehr verbundenen Eutergeweben (Zitzenkanal, Fürstenbergsche Rosette, Drüsenzisterne, Parenchym, Lymphknoten) entnommen und vergleichend mittels Transkriptom-Analysen untersucht.

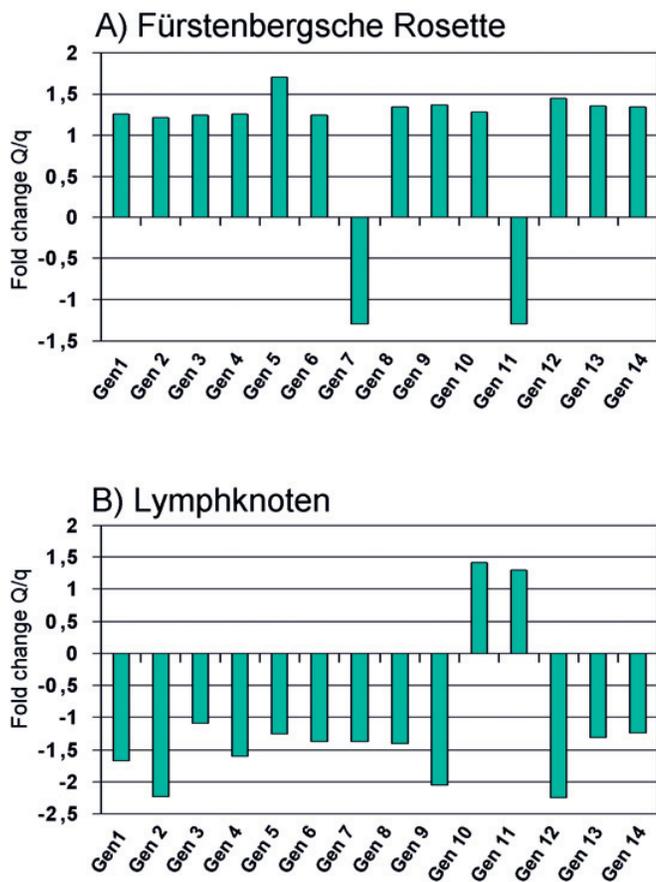


Abb. 3: Differenz zwischen besonders Mastitis anfälligen bzw. besonders unempfindlichen, aber gesunden laktierenden Färsen (6 Wochen p. p.) exprimierte Gene der QTL-Region für ‚somatischen Zellgehalt in der Milch‘ auf Chromosom 18 nach DNA-Chip-Hybridisierung in den Eutergeweben Fürstenbergsche Rosette und Lymphknoten (FDR, $q < 0,02$; ‚Fold change‘ $> 1,2$; „+“: unempfindliche Tiere $>$ anfällige Tiere, „-“: anfällige Tiere $>$ unempfindliche Tiere).

Tiere, deren Markerinformation auf eine genetisch bedingt höhere Abwehrfähigkeit gegenüber Mastitis hinweist, zeigten unter den im Bereich des SCC-QTL lokalisierten Genen eine signifikant erhöhte Anzahl immunrelevanter Gene mit höherem Expressionsniveau in der Fürstenbergschen Rosette im Vergleich zu den Tieren, für die aus den genetischen Markerinformationen eine hohe Empfänglichkeit gegenüber Mastitis vorausgesagt worden war (siehe Abb. 3). Die Fürstenbergsche Rosette, die sich am Übergang des Zitzenkanals zur Zisterne befindet, ist bezogen auf die durch die Zitzenöffnung eindringenden Erreger der erste Ort der immunzellulären Abwehr im Euter. Eine erhöhte Erregerabwehr in diesem Bereich der Zitzenzisterne könnte auch indirekt mit der beobachteten geringeren Immunreaktivität in den nachgeordneten Lymphknoten des Euters in Beziehung stehen. In den verbleibenden untersuchten Geweben (Strichkanal, Drüsenzisterne, Parenchym) konnten keine differenz exprimierten Gene in der BTA18-QTL-Region identifiziert werden.

Basierend auf komparativer funktionaler Genomik, einer genaueren Beschreibung der Lage der QTL auf BTA2, 18 und 27 durch Kopplungs- und Kopplungsungleichgewicht-Kartierung sowie der Nutzung bioinformatischer Ansätze fanden die erzielten Ergebnisse Eingang in die Identifizierung positioneller und funktioneller Kandi-

datengene der Mastitisempfindlichkeit beim DH. Gegenwärtig werden Gene, die den betroffenen Regelkreisen des Immunsystems zuzuordnen sind und die sich in der Region der eingesetzten indirekten genetischen Marker befinden, auf merkmalsassoziierte Varianten hin untersucht.

Fazit und Ausblick

Mit den gegenüber Mastitis besonders wenig anfälligen und besonders stark anfälligen, aber noch klinisch gesunden Kühen stehen für die weiteren Untersuchungen hochinformativere Tiere zur Verfügung, welche die Entwicklung eines verbesserten, familienunabhängigen Gentests für Eutergesundheit ermöglichen. Diesem Ziel dienen bzw. dienen die molekularbiologische Expressionsanalysen in verschiedenen Geweben, bioinformatische Ansätze sowie die methodische Suche nach merkmalsassoziierten Genvarianten. Vor dem breiten Einsatz in der Rinderzucht müssen solche Genvarianten dann noch einen Test in mehreren unabhängigen Rinderpopulationen bestehen, um sicher zu stellen, dass sie wirklich eine Beziehung zur genetisch bedingt unterschiedlichen Abwehrfähigkeit gegenüber Mastitis besitzen. Dieser Nachweis eröffnet dann die Möglichkeit sowohl Leistungsmerkmale als auch solche für Tiergesundheit effizient durch Zucht zu verbessern. Als wichtige Voraussetzung für die effiziente züchterischen Nutzung der identifizierten Genvarianten sollen die genetisch-statistischen Voraussetzungen für eine Marker- bzw. Genunterstützte Selektion zur Verbesserung der Eutergesundheit beim Rind geschaffen werden.

Des Weiteren wird durch vergleichende Transkriptomuntersuchung an primären Euterepithelzellkulturen der gesunden Tiere mit der alternativen genetischen Prädisposition der Mastitisempfindlichkeit, nach in vitro-Inokulation mit den Pathogenen *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus* die zelluläre Immunantwort analysiert, um die Abwehrstrategien der genetisch differierten Tiere näher zu untersuchen und mögliche Unterschiede in der Erregerabwehr aufzuzeigen. Auf diese Weise sollen ko-regulierte Stoffwechselfade, zentrale ‚Schaltstellen‘ der Abwehrbereitschaft identifiziert und mögliche effektive Behandlungsstrategien entwickelt werden.

Referenz

- Kühn, Ch.; Bennewitz, J.; Reinsch, N.; Xu, N.; Thomsen, H.; Looft, C.; Brockmann, G. A.; Schwerin, M.; Weimann, C.; Hiendleder, S.; Erhardt, G.; Medjugorac, L.; Förster, M.; Brenig, B.; Reinhardt, F.; Reents, R.; Russ, I.; Averdunk, G.; Blümel, J.; Kalm, E., 2003: Quantitative trait loci mapping of functional traits in the German Holstein cattle population. *Journal of Dairy Science* 86, 360-368.

Kontakt

Prof. Dr. Manfred Schwerin
 Forschungsinstitut für die Biologie
 landwirtschaftlicher Nutztiere Dummerstorf
 schwerin@fbn-dummerstorf.de

Portrait: Des Weines wunderbare Wirkung

Jochen Bogs ist ein Weinforscher der besonderen Art: Am Heidelberger Institut für Pflanzenwissenschaften sucht er in den Genen der begehrten Trauben nach Kriterien für den wirklich guten und gesunden Tropfen.

Edda Grabar



Foto: J. Bogs

Im Wein steckt die Wahrheit, sagt ein altes Sprichwort. Aber nicht nur das. Wein macht auch gesund, meinen einige Mediziner. Wenn er denn in Maßen genossen wird. Tatsächlich setzten bereits Hippokrates und Hildegard von Bingen bestimmte Weine zur Behandlung von Krankheiten ein. Neben wichtigen Vitaminen enthalten die Früchte eine Vielzahl von so genannten Flavonoiden. Sie bestimmen maß-

geblich den Geschmack und die Farbe des Weines. „Scheinen aber auch gesundheitsfördernd zu wirken, – was sie zu höchst interessanten Forschungsobjekten macht“ sagt Jochen Bogs. Er ist Experte in Sachen Wein. Obwohl er sich selbst weder als ausgewiesenen Weinkenner bezeichnen würde, noch der Weinlobby angehört. Trotzdem kennt er die Gerbstoffe des Weines so gut wie kein Winzer.

Am Heidelberger Institut für Pflanzenwissenschaften untersucht der Molekularbiologe im Rahmen des öffentlichen geförderten Programms „Genomanalyse im biologischen System der Pflanzen (GABI)“, welche Gene dem Wein Farbe und Geschmack verleihen und dem Menschen zu längerem Leben verhelfen, wie es die Franzosen gerne sehen. „Bislang gibt es dafür kaum „objektive“ Qualitätskriterien“, sagt Bogs. Anhand seiner Genanalysen hofft er künftig die Traubenzucht zu verbessern. Denn eine neue Weinsorte zu kreieren kann mitunter eine sehr schwierige und zeitaufwendige Aufgabe sein, die mehrere Jahrzehnte in Anspruch nimmt.

Drei Stoffe für den Wein

Mit großen Schritten wandert er durch das Heidelberger Institut, dessen Gewächshäuser seit nun knapp einem Jahr auch Weinpflanzen beherbergen. Erst im November des letzten Jahres ist Bogs aus Australien zurückgekehrt. Und mit ihm etliche zarte Pflänzchen – für die ihm der institutseigene Gärtner gleich mehrere speziell klimatisierte Räume reserviert hat – sowie Methoden und Ideen, wie man dem Wein etwas mehr von seinen Geheimnissen entlocken kann. Ein recht anspruchsvolles Unterfangen. Schließlich kennen Wissenschaftler inzwischen etwa 6000 verschiedene Flavonoide, die sich in drei Gruppen einteilen lassen: Anthocyane, die Flavonole und die wohl bekannteste Sorte, die Tannine. „Sie geben dem Rotwein den schweren Geschmack und lassen dieses pelzige Gefühl im Mund zurück“, so Bogs.



Foto: Deutsches Weininstitut (DWI)

Schon diese einzige Eigenschaft trennt Nationen, glaubt man den einschlägigen Weinmagazinen. Danach bevorzugen etwa Österreicher und Deutsche die Säure, Italiener neigen eher zum leicht bitteren Wein, Amerikaner brauchen es lieblich, die Väter des Weines aber, die Franzosen, sollen eben dem Tanningeschmack zu getan sein. Und wenn man bedenkt, „dass jeder der 82,5 Millionen Deutschen im Mittel gut 20 Liter Wein im Jahr genießt“, so Ernst Büscher vom Deutschen Weininstitut (DWI), findet Jochen Bogs es nicht nur wissenschaftlich erstrebenswert, dem Geschmack der Trauben auf die Spur zu kommen. „Da steckt ein enormes wirtschaftliches Potenzial dahinter“, meint er halb schmunzelnd.

Weinforschung auf australisch

Genau dafür steht er heute im Forschungslabor: Obwohl seine Beziehung zu den schmackhaften Trauben in Australien seinen Anfang nahm. Im Jahr 2003 bot die Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization (CSIRO) für industrielle Pflanzennutzung ihm an, die Flavonoide des Weines unter die Lupe zu nehmen. In Adelaide liegt das größte Weinanbaugebiet Australiens und „die Forschungsbedingungen dort sind hervorragend, daher bin sehr froh, dass wir nach Adelaide gegangen sind“, sagt Bogs. Wir“ das sind seine Frau und sein damals sechsjähriger Sohn Leon. Ein wesentliches Merkmal des jungen Forschers ist, dass er Herausforderungen annimmt. Selber nach ihnen sucht. Jetzt in Deutschland, aber auch damals schon in Australien.

Die CSIRO, bei der Jochen Bogs schließlich arbeitete, lässt sich wohl am einfachsten mit der deutschen Fraunhofer Gesellschaft vergleichen: Es will eine Verbindung zwischen angewandter Forschung und Industrie herstellen. Ähnlich wie bei den Fraunhofer Institute gibt es längst nicht nur eine CSIRO, sondern die Organisation hat in vielen verschiedenen Forschungsgebieten Kompetenzzentren aufgebaut mit denen die Industrie auch direkt kooperiert.

Das Institut für industrielle Pflanzennutzung in Adelaide arbeitet eng mit der Weinindustrie zusammen. „Die ist dort ganz anders organisiert“, erklärt Jochen Bogs einen für Europäer etwas befremdlichen kulturellen Unterschied. „Es gibt nur wenige Winzer“, erzählt er. Meist würden Farmer lediglich die Trauben anbauen und sie schließlich an große Weinproduzenten verkaufen. Ob das nicht seltsam für ihn gewesen sei? „Ein bisschen vielleicht“, sagt er, aber

schließlich hat ihn CSIRO auf die sonnige Seite der Welthalkugel gebracht. Und umso wichtiger sei es aber für die großen Weinhersteller, „Trauben von ähnlicher Qualität zu von den Farmern zu bekommen“, fährt Jochen Bogs fort. Bislang, so erklärt er, seien die Farbe und der Zuckergehalt ein wesentliches Kriterium. Künftig aber könnte es eine Kombination aus Geschmack, Farben und weiteren Faktoren sein.

Kleine Substanzen mit großer Wirkung

Die Gene der Flavonoidsynthese, die Bogs untersucht, hält er selber für verheißungsvolle Kandidaten. Alle drei Untergruppen der Flavonoide übernehmen wichtige Aufgaben. Die Tannine, die eben den pelzigen Geschmack von Rotweinen verursachen, schützen die Pflanzen vor Schädlingen und ebenso den Samen in der Schale. Zudem spielen sie eine Rolle beim Winterschlaf der Weintraubenkerne, damit junge Pflanzen erst im Frühjahr, wenn die Temperaturen hoch genug sind und die Sonne lang genug scheint, aus der Erde treiben. Die zweite Gruppe, die Flavonole, blockt zu starke UV-Strahlung ab, sorgt dafür, dass die Blütenpollen sich bestäuben lassen und beeinflussen die Wurzelbildung. Die Anthocyane hingegen geben den Blüten und Früchten ihre Farbe. „Sie lassen sie blau, pink bis rot leuchten“, sagt Bogs.

Als Molekularbiologe machte er sich im Erbgut des Weins auf die Spur der Flavonoide und kam zu aussagekräftigen Ergebnissen: Etwa, dass die Tanninbildung erst mit der mit der Blütenbildung anfängt und mit dem Reifungsprozess wieder nachlässt. Das sei kein Wunder, meint Bogs. Schließlich müssten die zarten Früchte vor Schädlingen geschützt werden. Parallel zur Tanninproduktion – allerdings nicht bis zur Reifung, sondern lediglich bis die Trauben zu blühen anfangen – bildet die Pflanze die zweite Gruppe, die Flavonole. Auch dass macht durchaus Sinn, „schließlich wächst in der Blüte auch der Fruchttappa-

rat mit den Pollen heran“, erklärt der Wissenschaftler. Erst während der Reifung und mit dem Ende der Tanninherstellung beginnt dann die Anthocyaninproduktion. Die einzige übrigens, die sich selbst für Laien mit dem bloßen Auge problemlos beobachten lässt– schließlich leitet sie die Blaufärbung der Weintrauben ein.

Fahndung in den Genen

Dass, was Bogs tatsächlich antreibt ist allerdings etwas diffiziler: Die Fahndung nach den richtigen Genen und deren Regulation. Anders als es bislang üblich war, maß er nicht nur direkt die Menge der gebildeten Flavonoide, sondern hält nach so genannten genetischen Profilen Ausschau. „Die vollständige Entschlüsselung des Wein-Erbguts im letzten Jahr hat uns sehr weit voran gebracht“, so Bogs.

Seit dem existiert eine Art Genatlas, in dem alle Forscher nach Genen suchen können. Die über 6000 Flavonoide werden von einer Vielzahl von Enzymen hergestellt. „Der Clou ist, dass alle Flavonoid-Gruppen auf dem gleichen Weg produziert werden und also miteinander konkurrieren“ sagt er. Es sind spezielle Enzyme, die entscheiden, welcher Gruppe der Vorzug gegeben wird. „Wir interessieren uns daher besonders für die molekularen Schaltern, die die Aktivität der jeweiligen Gene und damit die Bildung dieser Enzyme regulieren“, so Bogs.

Diese Stellschrauben machen übrigens auch den kleinen aber feinen Unterschied zwischen weißer und roter Traube aus. Das zeigte ein kleiner Nebenschauplatz seiner eigentlichen Arbeit. „Wir haben in Australien herausgefunden, dass alle Weißweine zwei Mutationen tragen, die den molekularen Schalter, der die Farbstoffbildung anschaltet, außer Kraft setzten“, sagt der Forschungsjunkie. Das Ergebnis – die Trauben bleiben weiß. Die australischen Wissenschaftler schließen daraus das Weißwein phylogenetisch jünger ist, als ihre roten Artgenossen ist.

Abbildung: J. Bogs

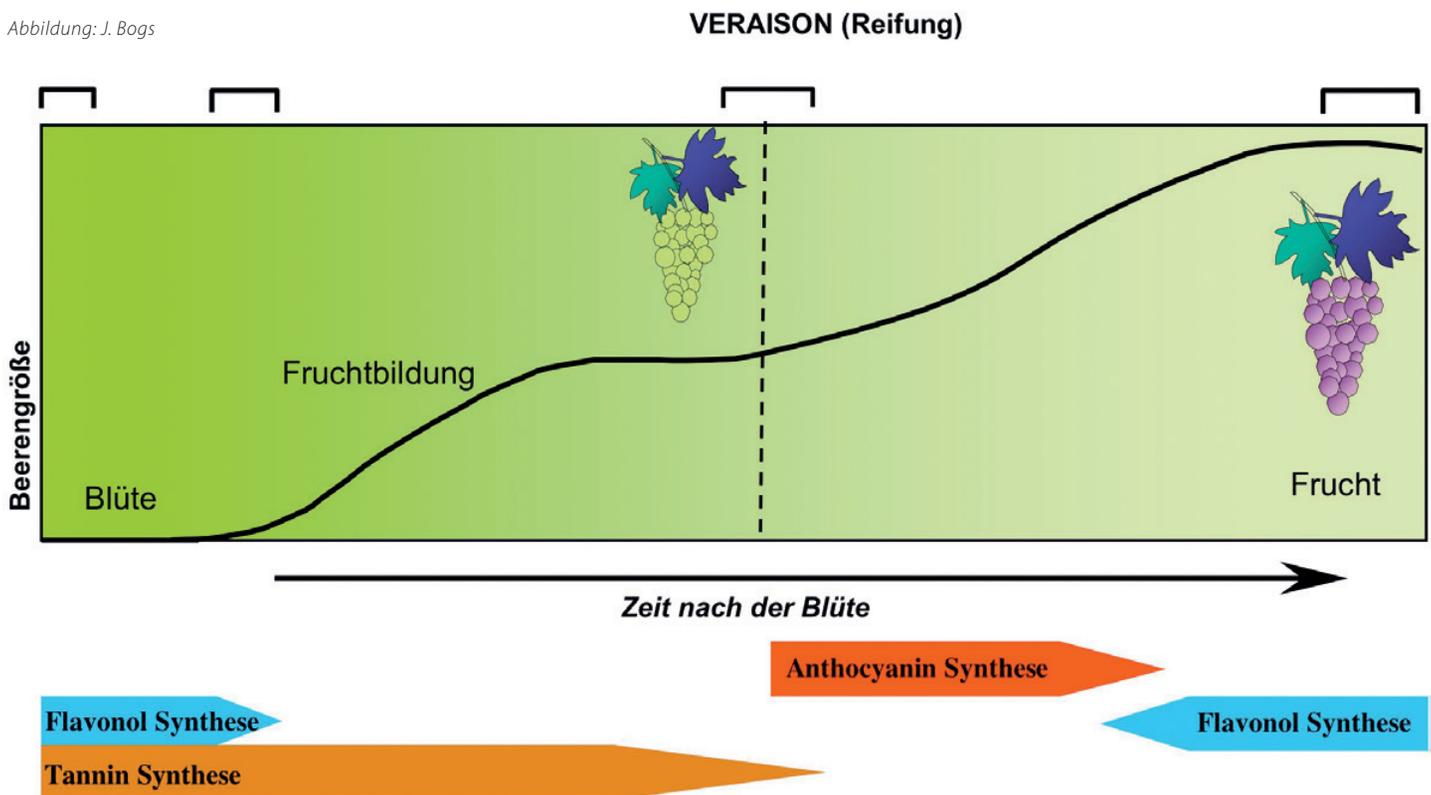




Foto: Deutsches Weininstitut (DWI)

Haarige Wurzeln für den schnelle Erfolg

Diese Schalter nutzte Bogs auch, um die Weinenzyme zu finden, die Flavonoide verändern und für ihre enorme Anzahl verantwortlich sind. Die kleinen Unterschiede können einen entscheidenden Einfluss auf den Charakter des jeweiligen Moleküls haben. „Deshalb ist die Isolierung der Enzyme auch so ein wichtiger Teil unseres Forschungsprojekts“ bemerkt Bogs. So untersuchte er noch in Australien jenes Enzym, das den Unterschied zwischen roten und blauen Früchten ausmacht“, sagt Bogs. Das etwa fehlt Nelken und Rosen, bei denen es aus genau diesem Grund nur rote Sorten und keine blauen gibt. Die Japaner vermarkteten schon diesen Unterschied: Sie nutzten ein ähnliches Enzym, um blaue Nelken zu kreieren.

Um auch dem langsam wachsenden Wein auf etwas schneller auf die Sprünge zu helfen, bedient sich Bogs einer sehr gewitzten Methode. Er sucht die Gene in so genannten „Hairy Roots“ der Weinblätter. Dafür werden den Blättern die molekularen Schalter und ein paar Gene eingepflanzt, die sie im wörtlichen Sinne „Wurzeln schlagen lassen“. In wenigen Wochen sind sie soweit, dass die Forscher die Wirkung der Enzyme an den Wurzeln beobachten können.

Doch Jochen Bogs wäre nicht er selbst, wenn er in den Hairy Roots nicht schon andere Möglichkeiten, als die reine Forschung sehen würde. Sie könnten, meint er, durch ihr schnelles Wachstum auch zur Herstellung ganz bestimmter Flavonoide genutzt werden und falls erforderlich auch in Fermentern angezogen werden. „Richtig spannend wird es dann in ein bis zwei Jahren, wenn wir den Syntheseweg besser verstanden haben und in der Lage sind die verschiedenen Flavonoide aus den Hairy Roots aufzureinigen“ sagt er. Dann können diese auf ihre biochemischen und gesundheitsfördernden Eigenschaften getestet werden.

Nach Forschung fahnden

Die Flavonoide des Weins können auch Menschen vor schädigenden Einflüssen schützen. Mediziner sprechen ihnen eine vorbeugende Wirkung gegen Krebs und die herzstärkende Wirkung des Weins zu. Bekannt geworden als das „Französische Paradox“, das erklärt, warum die Franzosen trotz fetterem Essen, länger leben und weniger an Herz-Kreislauf-Erkrankungen leiden.

So findet es Jochen Bogs auch „gar nicht schlecht“, dass das Heidelberger Institut für Pflanzenwissenschaften direkt zwischen Deut-

schem Krebsforschungszentrum (DKFZ) und Botanischen Garten liegt. Denn dort, stellt er fast beiläufig fest, gäbe es eine Abteilung, die sich ebenfalls den Flavonoiden widmet, und mit der er zu gegebener Zeit gerne zusammenarbeiten würde. Bogs wartet nicht, dass die Forschung auf ihn zu kommt, er fahndet nach ihr genauso wie nach den Genen.

So auch, bevor er aus Australien zurückkehrte. Da streckte er seine Fühler wieder nach dem Labor aus, in dem er sein Handwerk lernte, dem Heidelberger Institut für Pflanzenwissenschaften. Mit seinen gesammelten Forschungsergebnissen und mit einem vom BMBF-geförderten Projekt über Flavonoide kehrte er vor einem Jahr wieder zurück. „Die Förderung des BMBF und die Unterstützung von Thomas Rausch haben es mir erlaubt, meine Forschung fortzuführen und in Deutschland wieder Fuß zu fassen“ sagt Bogs.

Inzwischen hat er auch Verbindungen zu führenden Weininstituten in Deutschland. „Vom Julius Kühn-Institut für Rebenzüchtungsforschung in Siebeldingen bekomme ich meine Pflanzen hier und wir möchten dazu beitragen die Züchtung neuer Weinsorten zu verbessern“, sagt er. Das Institut ist übrigens eines der wenigen, das eine neue pilztolerante Weinsorte gezüchtet und tatsächlich vermarktet hat: Der Regent steht heute bereits in den Weinregalen. „Wein zu züchten, ist ganz schön tricky und aufwändig“, erklärt Bogs. Denn bis die ersten Trauben an den Reben hängen, vergehen drei Jahre. Das heißt, erst vier Jahre nach den Kreuzungsversuchen, weiß der Züchter, ob sein Einsatz von Erfolg gekrönt ist. Bis dann wirklich eine neue Weinsorte daraus entstanden ist, vergehen mehrere Jahrzehnte. Durch seine Forschung könne diese Zeitspanne stark verkürzt und gezielt qualitative hochwertige Reben gezüchtet werden, so Bogs

Man vermisst erst, wenn etwas fehlt

Vermisst er bei all seinen Aktivitäten die Neue alte Heimat Australien überhaupt? Jochen Bogs legt den Kopf schief und überlegt eine Weile. Dann sagt er, dass es ja klar war, dass sie zurückkehren würden, und dass sie sich sehr auf Deutschland gefreut hätten. „Aber man vermisst wohl erst, wenn etwas fehlt“, meint er nachdenklich. Die Wärme, das Meer und natürlich die Freunde. Am schwersten wäre es allerdings für seinen Sohn. „Er muss nämlich hier eine Stunde früher zur Schule gehen als in Adelaide und das passt ihm gar nicht.“

Firmenportrait: Bio-Protect GmbH

Biologischer Pflanzenschutz für den Obstbau

Notwendigkeit des Pflanzenschutzes

Da Kulturpflanzen der Ernährungsgrundlage dienen, müssen Ertragsausfälle durch Schädlinge, Krankheiten und Unkräuter verhindert oder vermieden werden. Während in den letzten Jahren die Produktionskosten in der Landwirtschaft, d.h. Maschinen, Löhne etc angestiegen sind, konnten die Preise für die Fertigprodukte nicht im gleichen Maße angeglichen werden. Der gewerbliche Anbauer steht damit permanent unter Kostendruck. Diesen Preisverfall muss er mit Ertragssteigerungen auffangen. Somit werden vielerorts vermehrt Pflanzenschutzmaßnahmen ergriffen. Während früher vor allem mechanische Maßnahmen durchgeführt wurden, werden inzwischen laufend neue Mittel chemischer Art entwickelt. Dieser chemische Pflanzenschutzmitteleinsatz bringt aber nicht nur Vorteile, sondern führt oft zu Rückstandsproblemen, was sich nachteilig auf die Natur auswirkt. Zudem bilden viele Erreger Resistenzen gegen die eingesetzten Wirkstoffe und können somit nicht mehr mit ausreichender Sicherheit bekämpft werden.

Die Stärken der Natur nutzen

Dies war ein Anstoß für die Firma Bio-Protect, ihre Forschung auf das Gebiet des biologischen Pflanzenschutzes zu fokussieren. Der Grundgedanke: Natürliche Feinde mit natürlichen Gegenspielern bekämpfen.

Den Grundstein legte die Universität Konstanz. Dort isolierten Forscher bereits 1990 eine Vielzahl von Hefestämmen aus der Umwelt und testeten sie gegen pilzliche Fäuleerreger beim Apfel. Die Idee, die dahinter stand, war eine Besiedelung der Wunden durch die Hefe auf der Apfeloberfläche. Dadurch sollte den pilzlichen Schadenserregern sowohl der Platz als auch die Nahrungsgrundlage entzogen werden. Gleichzeitig durfte diese Hefe den Apfel weder geschmacklich noch farblich noch physiologisch beeinträchtigen. Nur einige wenige Stämme durchliefen dieses Auswahlverfahren erfolgreich. Dann liefen die Forschungsgelder aus und die selektierten Mikroorganismen verschwanden mehrere Jahre lang in der Schublade.

Von der Wissenschaft in die Praxis

Nach der Gründung im Jahr 2001 in Konstanz am Bodensee griff die Firma Bio-Protect GmbH die Resultate der Universität Konstanz auf. In mehrjähriger Forschungsarbeit wurde das antagonistische Potential der erfolgreichen Hefestämme zunächst gegen die Bakterienkrankheit Feuerbrand überprüft. Feuerbrand wird durch *Erwinia amylovora* verursacht und zählt zu den gefährlichsten Krankheiten bei Kernobst (Äpfel, Birnen und Quitten). Um im Labor zu schnellen Resultaten zu gelangen, wurde ein *in vivo* Blütenmodell entwickelt, an dem Präparate auf die Wirksam-



Abb. 1: Symptome einer Feuerbrandinfektion im Freiland



Abb. 2a/b: Apfelblüte aus dem *in vivo* Testsystem nach 6 Tagen Inkubation mit und ohne Feuerbrandsymptome. An der befallenen Blüte tritt Bakterienschleim aus.



Abb. 3: Nach der Lagerung mit *Pezizula malicorticis* infizierter Apfel



Abb. 4: Symptome einer Infektion mit *Monilia laxa* an Sauerkirsche

keit gegen den Erreger getestet werden können. Das Modell wurde so optimiert, dass die damit gewonnenen Erkenntnisse auf das Freiland übertragbar sind.

Durch ein geeignetes Produktionsverfahren entstand aus den Hefezellen ein lagerstabiles, lösliches Granulat. Im Labor und im Freiland wurde an der passenden Formulierung und Anwendungskonzentration geforscht, die es den Hefen ermöglichen sollte, sich schnell auf der Blüte zu vermehren. Dabei durften die zur Formulierung des praxistauglichen Präparates genutzten Beistoffe nicht gleichzeitig den Erreger begünstigen. Gleichzeitig sollte das Präparat noch eine für den Anwender vertretbare Aufwandmenge aufweisen. Die Bereitschaft der Obstbauern in der anliegenden Bodenseeregion war sehr groß, der Firma Bio-Protect Flächen für Versuche zur Verfügung zu stellen bzw. Versuchspräparate auch selbst zu testen. Dadurch flossen auch unmittelbare Praxiserfahrungen in die Produktentwicklung ein. Daneben entstanden enge Kontakte zu regionalen Obstbauberatungsstellen (Kompetenzzentrum Obstbau-Bodensee, Marktgemeinschaft Bodenseeobst) und zum Förderverein ökologischer Obstbau (Föko).

Zulassung war Wachstumshürde

Es dauerte noch 6 Jahre bis aus den Hefestämmen ein Produkt wurde. Die intensive Entwicklungsarbeit war nur mit Hilfe finanzieller Förderung durch Bund und Land Baden Württemberg zu leisten. Insbesondere die Zulassung war für die junge Firma eine Wachstumshürde, da die Behörden bislang nur mit chemischen Produkten und nicht mit Mikroorganismen befasst waren. Mittlerweile ist das Präparat BlossomProtect™ als Pflanzenstärkungsmittel im Markt eingeführt. Für die Produktion der Mikroorganismen wurde ein Partner gefunden, der auch die Zulassung außerhalb Deutschlands übernehmen wird.

Neben der Bakterienkrankheit Feuerbrand konzentrierte sich die Firma in weiteren Forschungsarbeiten auf die ursprünglich von der Universität Konstanz erforschte Anwendung, die pilzlichen Erreger der Lagerfäule. Auch hier ist der wirtschaftliche Schaden für die Obstbauern enorm. Und auch bei dieser Krankheit zeigte sich in mehrjährigen Labor- und Freilandversuchen das Potenzial der Hefestämme. Mit einer an die Erfordernisse der Pilzkrankheit angepassten Formulierung kam das Präparat unter dem Namen BoniProtect® auf den Markt.

Auch das dritte und neueste Präparat der Firma mit dem Namen BoniProtect® forte nutzt das Potenzial der Hefestämme, die auch Blüten-

infektionen durch den Pilz *Monilia laxa* bei Sauerkirsche verhindern.

Produkte und Service aus einer Hand

Durch die Forschungsarbeit auf dem Gebiet der pilzlichen und bakteriellen Pflanzenkrankheiten hat die Bio-Protect GmbH unterschiedliche *in vivo* Testsysteme etabliert, mit deren Hilfe im Labor auf die Wirkung im Freiland geschlossen werden kann. Die Firma bietet die entwickelten Testsysteme als Dienstleistung an. Insbesondere Herstellerfirmen ohne eigene Laborkapazität, aber auch Anwender aus der Landwirtschaft können prüfen lassen, ob ein Produkt im Freiland eine Wirkung zeigen würde. Die etablierten Systeme stehen für Feuerbrand, Lagerfäule und Apfelschorf zur Verfügung. Neben der Wirksamkeit kann dabei auch die Resistenz von Erregerpopulationen gegen chemische Fungizide geprüft werden. Auf diesen Service greifen insbesondere Obstbauberater gerne zurück, um zu gewährleisten, dass die von Ihnen empfohlenen Pflanzenschutzmaßnahmen auch noch eine ausreichende Wirkung zeigen.

Die entwickelten Testsysteme ermöglichten der Firma die Teilnahme am Förderprojekt Genomik Plus, bei dem neben dem genetischen Potenzial von selektiven Organismen auch die Wirksamkeit in der Praxis untersucht wird.

Die Perspektiven

Mittlerweile arbeiten bei Bio-Protect neben den beiden Geschäftsführern noch 5 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Sie kommen aus den Bereichen der Biologie und Chemie. Auf dem Gebiet der umweltverträglichen Bekämpfung von Pflanzenkrankheiten besteht nach wie vor hoher Forschungsbedarf. Aktuell arbeitet die Firma an der Entwicklung eines kurativen Präparates gegen Apfelschorf. Erste positive Ergebnisse im Freiland lassen hoffen, dass auch das neue Präparat dem ökologischen Anbau bald zur Verfügung stehen wird. Neben dem Obstbau ist auch der Einstieg in das Gebiet der Zierpflanzen geplant. Hier freuen sich insbesondere die Mitarbeiterinnen, dass nach den Apfelbäumen auch bald duftende Rosenpflanzen Einzug in die Gewächshäuser halten werden.

Kontakt

Bio-Protect GmbH

Lohnerhofstr. 7 – D-78467 Konstanz, Gudrun Mögel

E-Mail: g.moegel@bio-protect.de, www.bio-protect.de

Netzwerkportrait: Machen erst Ribonukleinsäuren den Menschen zum Menschen?

Ribonukleinsäure: mehr als Bote und Gerüst

Die Ribonukleinsäure (RNA) galt lange Zeit als die unbedeutendere Schwester der wichtigen Desoxyribonukleinsäure (DNA), welche die Erbinformation enthält. Lediglich mit Boten- und Transportfunktion als Boten-RNA und Transfer-RNA oder als Struktureinheit in Ribosomen war sie bekannt. RNA-Wissenschaftler führten eher ein Schattendasein im Vergleich zu den Genom-Forschern. Spätestens jedoch seit mit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms klar wurde, wie wenig klassische Gene (d.h. für Proteine kodierend) es gibt und wie gering der Unterschied beispielsweise zum Schimpansen ist, schlägt die große Stunde der RNA: nicht die Gene, sondern deren Regulation machen den Menschen zu dem, was er ist. Die Produkte einer im Vergleich zu Protein-Genen vielfachen Zahl von „RNA-Genen“ steuern zahlreiche Mechanismen und spiegeln somit die wirkliche Komplexität wider. Genom- und RNA-Forschung rücken enger zusammen. Deshalb wird das RiNA Netzwerk RNA-Technologien zukünftig über aktuelle Entwicklungen hier im GenomXpress berichten. Eine engere Verknüpfung der Genom-, Systembiologie- und RNA-Forschung im GenomXpress zielt auf eine umfassendere Information der an den Lebenswissenschaften interessierten Leser ab und scheint somit eine logische Entwicklung. In dieser Ausgabe möchte sich das Netzwerk zunächst vorstellen.



Sitz der RiNA GmbH an der Freien Universität in Berlin-Dahlem



RNA Molekül-Kristalle für Strukturanalysen (Dr. Charlotte Förster, AG Prof. Erdmann, Freie Universität Berlin)

RiNA Netzwerk RNA-Technologien: Rückblick und Perspektiven

Als Mitte der 90er Jahre Professor Volker A. Erdmann (Freie Universität Berlin) Wissenschaftler und Unternehmen mit dem Ziel ein Forschungsnetzwerk zu RNA-Technologien zu gründen um sich scharte, schien dies nur eine kleine wissenschaftliche Nische zu besetzen. Insbesondere die durchgängig proklamierte Anwendungsorientierung der RNA Forschung im geplanten Netzwerk war zu dieser Zeit alles andere als naheliegend. Das erscheint heute ganz anders. So ist mittlerweile die RNA Interferenz als Technik, die es zukünftig ermöglichen wird neuartige Medikamente zu entwickeln, in aller Munde. Generell ist das Interesse an RNA-Forschung in den letzten Jahren sowohl in der akademischen Forschung, als auch der Industrie enorm gestiegen.

60 Millionen Euro für 10 Jahre

Für die im Jahr 1998 erfolgten Zusagen des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und des Landes Berlin über eine 10-jährige Förderung, musste viel Überzeugungsarbeit geleistet werden. 60 Millionen Euro zu gleichen Teilen vom BMBF, dem Land Berlin und der Industrie sollten in Forschungsprojekte fließen, um ein Kompetenz-Cluster für RNA-Technologien in Berlin zu etablieren. Nach durchaus schwierigen Anfängen, konnte durch das Engagement aller Beteiligten ein erfolgreiches Netzwerk aufgebaut werden. Als Organisationseinheit wurde die RiNA GmbH gegründet, die von einem Verein getragen wird. Förderung erhalten sowohl Arbeitsgruppen an Berliner Hochschulen und Kliniken als auch Biotechnologie-Unternehmen. Über verschiedene Netzwerk-Aktivitäten konnten viele neue Kooperationen geknüpft und Synergien geschaffen werden.

Zwar endet in diesem Jahr die gemeinsame Förderung des RiNA Netzwerk RNA-Technologien durch Bund und Land, nicht jedoch die zu leistende Arbeit. Unterstützung für eine Fortführung findet das Netzwerk durch den Bericht des Fraunhofer Instituts für System- und Innovationsforschung: das Berliner RNA-Netzwerk wurde im Auftrag des BMBFs einer intensiven, mehr als 1 Jahr dauernden Evaluierung unterzogen. Das Ergebnis fällt durchweg sehr positiv aus. Hierauf basierend wird sich das Netzwerk RNA-Technologien weiterentwickeln, Verbesserungsvorschläge des Fraunhofer Instituts umsetzen und neue Wege beschreiten.

So wird die bewusst gewählte regionale Beschränkung geöffnet, ohne die Verankerung in der Berliner Wissenschaftsszene aufzugeben. Das Netzwerk RNA-Technologien möchte zukünftig deutschlandweiter Ansprechpartner sein und initiiert internationale Verknüpfungen. Wie bisher wird das Netzwerk weiterhin thematisch für alle Bereiche der RNA-Forschung offen bleiben.

Networking, Forschung und mehr

„Networking“ im engeren Sinne wird durch die Organisation von Seminaren, Workshops und Konferenzen gefördert. Eine neue Internet-Plattform mit vielfältigen Möglichkeiten eines Kommunikationsforums wird derzeit aufgebaut. Alle diese Aktivitäten leben vom Interesse und der Mitarbeit von Wissenschaftlern. So wie bisher besteht hieran wohl kein Mangel.

Waren 1998 Themen wie Antisense oder Ribozyme dominant, so liegt in der aktuellen Förderung ein deutlicher Schwerpunkt auf der RNA Interferenz (RNAi). Projektpartner im Netzwerk zum Themenbereich RNAi sind das Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, die Freie Universität Berlin, die Charité, das Max-Delbrück Centrum für Molekulare Medizin sowie die Biotechnologie-Unternehmen Silence Therapeutics, TaconicArtemis und Amaxa.

In weiteren Projekten werden „RNA Aptamere“ für medizinische und technische Anwendungen entwickelt. Der Netzwerk-Partner Noxon AG entwickelt spezielle Aptamere, die sogenannten „Spiegelmer“, als neue Klasse von Medikamenten bei verschiedene Indikationen.

Die Zell-freie Proteinbiosynthese wurde zunächst in der Freien Universität Berlin (Dr. W. Stiege, AG Prof. Erdmann) bearbeitet und anschließend in der RiNA GmbH zur Marktreife entwickelt. Mit ihr lassen sich beispielsweise gezielt Modifikationen in Proteine einbauen oder auch toxische Proteine synthetisieren.

Die Struktur- und Funktionsanalyse von Ribonukleinsäuren wird in einer Kooperation der Freien Universität Berlin und der Universität Hamburg erforscht. Langfristiges Ziel ist die Vorhersage der Funktion aufgrund der Sequenz einer RNA zu ermöglichen.

Die nur beispielhaft aufgeführte Liste zeigt wie vielfältig und spannend die Themen im RiNA RNA-Netzwerk sind und sicherlich zukünftig bleiben. So zeigen beispielsweise neue Forschungsergebnisse deutliche Zusammenhänge zwischen speziellen Erkrankungen und RNA-Genen auf. Hierbei handelt es sich sicherlich erst um die

Spitze des Eisbergs und wir dürfen auf die weitere Entwicklung sehr gespannt sein.

Technologie-Transfer

Die RiNA GmbH ist bestrebt, die erzielten Ergebnisse in vermarktbar Produkte einfließen zu lassen. Kein leichtes Unterfangen – insbesondere wenn man die Entwicklungszeiträume für Produkte in Relation zu den üblichen 3-jährigen Förderphasen für einzelne Projekte setzt. Dennoch konnten erste Erfolge erzielt werden. So entstand im Bereich der Zell-freien Proteinbiosynthese eine ganze Produktpalette, die vom Industriepartner Qiagen unter dem Namen „EasyXpress“ vermarktet wird. Industriepartner im RNA-Netzwerk zu sein heißt: ein Unternehmen co-finanziert Forschung und erhält im Gegenzug Verwertungsrechte. Somit stellen die Industriepartner gemeinsam mit der RiNA GmbH das Rückgrat des Technologie-Transfers im Netzwerk dar.

Zukünftig wird dem Technologie-Transfer eine wichtige Bedeutung auch im Hinblick auf die Finanzierung des Netzwerkes zukommen.

Neue Netzwerk-Teilnehmer willkommen

Das RiNA Netzwerk RNA-Technologien ist immer offen für interessierte Wissenschaftler, Institutionen und Unternehmen. Neben dem wichtigen Informations- und Wissensaustausch unterstützt das Netzwerk-Team die Teilnehmer beispielsweise bei Antragstellungen, vermittelt akademische und industrielle Partner und übernimmt das Projektmanagement.

Kontakt

Dr. Joachim Klein

RiNA Netzwerk RNA-Technologien GmbH

Takustraße 3, 14195 Berlin, Telefon: 030 – 84416633

Email: klein@rna-network.com, www.rna-network.com

Systems Genomics 2008

Functional Genomics & Systems Biology towards Clinical Research and Therapy

May 2 – 3, 2008, German Cancer Research Center – DKFZ, Heidelberg

Systems Genomics 2008 aims at advancing the integration of high-throughput genomics, quantitative proteomics, computational biology, and clinics. Internationally outstanding speakers will present their latest results in molecular and translational disease research.

Speakers: Rolf Apweiler (EBI Hinxton), Dorit Art (DKFZ Heidelberg), Stephanie Bechtel (DFKZ Heidelberg), Tim Beißbarth (DKFZ Heidelberg), Norbert Frey (University Heidelberg), Anne-Claude Gavin (EMBL Heidelberg), Takashi Gojobori (DDBJ Tokyo), Henning Hermjakob (EBI Hinxton), Esther Herpel (University Clinics Heidelberg), Thomas Hofmann (DKFZ Heidelberg), Wolfgang Huber (EBI Hinxton), Ulrike Korf (DKFZ Heidelberg), Joshua LaBaer (Harvard Medical School Institute of Proteomics Cambridge), Bodo Lange (MPI-MG Berlin), Hans Lehrach (MPI-MG Berlin), Alexander Marmé (University Tübingen), Rainer Pepperkok (EMBL Heidelberg), Andreas Schneeweiß (University Heidelberg), Caroline Shamu (ICSB Longwood Boston), Peter Sorger (Harvard Medical School Boston), Georg Stöcklin (DKFZ Heidelberg), Sumio Sugano (University Tokyo), Gary Temple (NIH Washington), Yosef Yarden (Weizmann Institute Rehovot)

Registration and further information: www.dkfz.de/mga/SG2008/

Systems Genomics 2008 is supported by the National Genome Research Network (NGFN), the Federal Ministry of Education and Research (BMBF), and the German Cancer Research Center (DKFZ).



Veranstaltungen

FUGATO – Statusseminar 2008

Vom 06. bis 07. Mai 2008 veranstaltet das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) das erste FUGATO-Statusseminar in Potsdam. Die Veranstaltung dient als Evaluierung der laufenden Förderinitiative FUGA-



TO und gleichzeitig als kick-off meeting für die Verbünde und Nachwuchsgruppen der 2. Förderrunde FUGATO-plus.

Eingeladen sind alle Projektleiter und über FUGATO bzw. FUGATO-plus angestellte Wissenschaftler, der Wissenschaftliche Beirat FUGATO sowie der Industrieverbund FUGATO e.V. (IVF). Die FUGATO-Part-

ner werden in Vorträgen und Posterpräsentationen die Ergebnisse ihrer 3jährigen Forschungsarbeit in FUGATO vorstellen. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die ab Frühjahr 2008 Ihre im Rahmen von FUGATO-plus bewilligten Vorhaben starten werden, erhalten dort die Möglichkeit, ihre Forschungsprojekte in kurzen Präsentationen vorzustellen. Das Statusseminar, das zukünftig jährlich stattfinden soll, stellt eine optimale Plattform für den Erfahrungsaustausch und die Vernetzung zwischen allen FUGATO- und FUGATO-plus-Partnern aus Forschung und Wirtschaft dar. Die offiziellen Einladungen werden Anfang März an die FUGATO-Community gesendet. Nähere Informationen finden Sie in Kürze auch unter www.fugato-sekretariat.de/

Kontakt

Dr. Janet Schmidtko [FUGATO-Sekretariat](mailto:jschmidtko@fugato-sekretariat.de)

Adenauerallee 174, D-53113 Bonn, Tel.: +49 (0)228 91447-54,

Fax: +49 (0)228 223497, Email: jschmidtko@fugato-sekretariat.de

DECHEMA-Statusworkshop „Microbial Genome Research in the Age of Ultrafast Sequencing Technologies“

DECHEMA e.V., Frankfurt/Main, 5. bis 6. Juni 2008

Vor etwa 10 Jahren, am 22. und 23. Januar 1998, fand in Frankfurt/Main ein von der DECHEMA organisiertes Statusseminar mit dem Titel "Mikrobielle Genomforschung in Deutschland" statt. Ziel des Statusseminars war eine Bestandsaufnahme des aktuellen Standes der mikrobiellen Genomforschung in Deutschland. Wichtigstes Ergebnis dieses Workshops war die Erkenntnis, dass die deutsche Forschung den Anschluss an die internationale Spitze auf dem Gebiet der mikrobiellen Genomforschung zu verlieren drohe und daher eine umfassende Förderung dieses Forschungszweiges dringend geboten sei.

Rückblickend betrachtet erwies sich das Statusseminar als die Initialzündung für verschiedene BMBF-Aktivitäten auf dem Gebiet der mikrobiellen Genomforschung während der vergangenen Jahre. Nun, nach einer Dekade ist es an der Zeit, die Wirksamkeit dieser Fördermaßnahmen einer kritischen Betrachtung zu unterziehen und den Stand der deutschen Forschung auf diesem Sektor im internationalen Vergleich zu beleuchten. Die drei vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen der Förderrichtlinie „Funktionelle Genomforschung an Mikroorganismen für industrielle Produktion, Ernährung, Umwelt und Gesundheit – GenoMik-Plus“ geförderten bundesweiten Genomforschungsnetzwerke mit Zentren in Bielefeld, Göttingen und Würzburg sowie der Verbund GenoMik plus Industrie veranstalten zu diesem Zweck gemeinsam mit der Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V. (DECHEMA e.V.) vom 05. bis 06. Juni 2008 im DECHEMA-Haus in Frankfurt/Main den Statusworkshop "Microbial Genome Research in the Age of Ultrafast Sequencing Technologies". Im Mittelpunkt der Veranstaltung stehen neue, ultraschnelle Hochdurchsatztechnologien

auf dem Gebiet der DNA-Sequenzierung, die gerade die biologische Forschung revolutionieren sowie ihre Implikationen auf den verschiedenen Feldern der Genomforschung. Anwendungsbeispiele auf dem Gebiet der Genomforschung an Mikroorganismen betreffen dabei Bakterien, die eine wichtige Rolle in Medizin, Landwirtschaft und Biotechnologie spielen. Die im Rahmen des GenoMik-Plus Programms eingerichtete Technologieplattform für mikrobielle Genomforschung (TPMG) mit ihren Zentren in Bielefeld (Bioinformatik), Göttingen (DNA-Sequenzanalyse) und Greifswald (Proteomik) wird ebenfalls präsentiert. Weitere zukunftsweisende Themen betreffen die Systembiologie sowie die Synthetische Biologie. Als Vortragende wurden international renommierte Wissenschaftler eingeladen. Der Koordinator des Statusworkshops, Prof. Dr. A. Pühler von der Universität Bielefeld, erhofft sich von der Veranstaltung eine neue Zielbestimmung für die mikrobielle Genomforschung in Deutschland.

Weitere Informationen

Dr. Karsten Schürrie [DECHEMA e.V.](mailto:kschurrie@dechema.de)

Theodor-Heuss-Allee 25, 60486 Frankfurt am Main

Tel. 069-7564-162/247, Fax: 069-7564-169

Schuerrie@dechema.de

und

Dr. Werner Selbitschka Geschäftsführer des

[GenoMik-Plus Netzwerks, Universität Bielefeld, Lehrstuhl für Genetik](http://www.genomik-plus.de)

Postfach 100 131, Tel. 0521-106-5604, Fax: 0521-106-5626

Werner.Selbitschka@Genetik.Uni-Bielefeld.DE

Veranstaltungen auf einen Blick

2008

08.04.-11.04.2008

Genomes 2008, Functional Genomics of Microorganisms

Paris, Frankreich
<http://www.pasteur.fr>

02.05.-03.05.2008

Systems Genomics 2008

Heidelberg, Deutschland
<http://www.dkfz.de/mga/SG2008/>

19.05.-30.05.2008

UN Convention on Biological Diversity

Bonn, Deutschland
http://www.bmu.de/naturschutz_biologische_vielfalt/un-konferenz_2008/kurzinfo/doc/39640.php

22.05.-24.05.2008

Conference on Systems Biology of Mammalian Cells (SBMC 2008)

Dresden, Deutschland
<http://www.sbcm08.de>

31.05.-05.06.2008

EMBO conference series: RNA and Disease – RNA Metabolism and Associated Pathologies

Villa Mondragone Rome, Italy
<http://cwp.embo.org/cfs08-02/application.html>

17.06.-20.06.2008

BIO 2008

San Diego, CA, USA
www.bio2008.org

22.06.-26.06.2008

4th EPSO Conference "Plants for Life"

Toulon (Côte d'Azur), Frankreich
www.epsoweb.org/catalog/conf2008.htm

12.07.-17.07.2008

XX International Congress of Genetics

Berlin, Deutschland
www.geneticsberlin2008.com

19.07.-24.07.2008

15th European Bioenergetics Conference (ebec2008)

Berlin, Deutschland
www.geneticsberlin2008.com

23.07.-27.07.2008

19th Conference on Arabidopsis Research

Montreal, Kanada
www.plantconferences.org/Arabidopsis2008/

28.07.-03.08.2008

RNA 2008 – Thirteenth Annual Meeting of the RNA Society

Berlin, Deutschland
<http://rna2008.mpg.de>
 05.08.-09.08.2008

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

Istanbul, Türkei
www.iums2008.org

10.08.-15.08.2008

XIIth Int. Congress of Virology

Istanbul, Türkei
www.iums2008.org

16.08.-20.08.2008

HUPO 7th World Congress

Amsterdam, Niederlande
<http://hupo2008.nl/>

17.08.-22.08.2008

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

Tampere, Finland
www.fespb2008.org/

07.09.-10.09.2008

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

Faro, Portugal
www.esbes2008.org/

22.09.-24.09.2008

Control of Flowering Time and Applications for Plant Breeding

Salzau (Kiel), Deutschland
www.plantbreeding.uni-kiel.de/salzau

22.09.-26.09.2008

European Conference in Computational Biology

Cagliari (Sardinien), Italien
www.eccb08.org

24.09.-27.09.2008

7. Plant Genomics European Meeting (Plant-GEM)

Albena, Bulgarien
www.plant-gem.org

27.09.-30.09.2008

HGM 2008 – HUGO's 13th Human Genome Meeting

Hyderabad, Indien
<http://hgm2008.hugo-international.org/>

07.10.-09.10.2008

Biotechnica 2008

Hannover, Deutschland
www.biotechnica.de

07.10.-09.10.2008

European BioPerspectives 2008

Hannover, Deutschland
www.bioperspectives.org

16.11.-21.11.2008

10th International Symposium on Biosafety of Genetically Modified Organisms (ISBGMO)

Wellington, Neuseeland
www.isbgmo.info/

2009

10.01.-14.01.2009

XVII International Plant and Animal Genome Conference (PAG)

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

03.03.-05.03.2009

9. GABI Status Seminar

Potsdam, Deutschland
www.gabi.de

28.06.-02.07.2009

3rd FEMS Congress of European Microbiologists

Göteborg, Schweden
www.fems-microbiology.org

Kick-off für die Zukunft

Mit dem 8. GABI Status Seminar startete GABI-FUTURE im März in Potsdam.

Anfang März fand in Potsdam das 8. Status Seminar des deutschen Pflanzengenomforschungsprogramms GABI statt. Gleichzeitig stellte diese Konferenz den offiziellen Start von GABI-FUTURE dar – der dritten Förderperiode des vom BMBF geförderten Programms. Neben den Vorstellungen der einzelnen GABI-FUTURE und ERA-Net PG Projekte rundeten der Eröffnungsvortrag von Michel Caboche (INRA) über das Genom der Weinrebe, eine Podiumsdiskussion zur Zukunft der Pflanzengenomforschung in Deutschland und die Verleihung von drei Preisen für die besten Poster das Programm ab.

Matthias Arlt

Viele bekannte Gesichter, aber auch eine Vielzahl neuer Teilnehmer trafen sich von 4. bis 6. März 2008 im Dorint Hotel in Potsdam zum 8. GABI Status Seminar. Das bereits dritte Seminar an diesem Ort war gleichzeitig auch der offizielle Start der dritten GABI Förderperiode (GABI FUTURE). Mit mehr als 200 Teilnehmern und mehr als 50 wissenschaftlichen Vorträgen war es das größte und umfangreichste GABI Status Seminar aller Zeiten.

Nach den offiziellen Grußreden, unter anderem von Dr. Christian Müller (BMBF), Prof. Dr. Bernd Weisshaar (GABI SCC), Dr. Andreas J. Büchting (KWS Saat AG) und dem frisch gebackenen GABI Geschäftsstellenleiter Dr. Dirk Büssis (s. auch Seite 39) hielt Prof. Dr. Michel Caboche (INRA, Frankreich) den Eröffnungsvortrag über die Genomsequenz der Weinrebe.

In den Folgenden Plenarsitzungen stellten sich alle GABI FUTURE Projekte in kurzen Vorträgen vor. Weiterhin kamen auch die internationalen Projekte aus ERA-Net PG sowie die beiden deutsch-kanadischen Kooperationen zu Wort.

Am Mittwochabend diskutierten die Teilnehmer dann bei einer Podiumsdiskussion zum Thema „Plant Genomics for Health and Envi-

ronment: Impact of new Technologies“ über die Zukunft der Pflanzengenomforschung. Auf dem Podium saßen neben dem Moderator Mathias Boysen von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften die Max-Planck-Direktoren Prof. Dr. Lothar Willmitzer (MPI-MP Potsdam) und Prof. Dr. Maarten Koornneef (MPI-Z Köln), Prof. Dr. Marc Zabeau (ViB sowie Methexis, Gent, Belgien) sowie Dr. Günther Strittmatter (KWS Saat AG Einbeck). Die Teilnehmer stellten dabei vor allem die enorme Leistung der neuen Technologien in den Vordergrund. Ferner böte die natürliche Diversität ein riesiges Reservoir für neue Ansatzpunkte in der angewandten Pflanzengenomforschung. Diese Potentiale geschickt zu Verknüpfen sei das Ziel erfolgsorientierte Pflanzenforschung in naher und mittlerer Zukunft.

Zu fortgeschrittener Stunde wurde dann noch das neue Wissenschaftliche Koordinierungskomitee (SCC) von den PIs der GABI Projekte gewählt. In einer knappen Wahl schafften Prof. Dr. Thomas Altmann (IPK), Dr. Viktor Korzun (KWS Lochow), Prof. Dr. Klaus Pillen (Universität Halle), Prof. Dr. Tina Romeis (FU Berlin) und Dr. Nils Stein (IPK) den Sprung in das Gremium.

Auch in diesem Jahr hatte die Posterpräsentation einzelner Projekte wieder einen festen Platz auf der Agenda. Das GABI SAB (Wissenschaftlicher Beirat) nahm dies zum Anlass die besten Poster der Sitzung auszuwählen. Wie bereits im Jahr zuvor konnten sich drei Teilnehmer über jeweils einen der mit jeweils 500,- € dotierten Auszeichnungen freuen. Die Preise wurden vom Wirtschaftsverbund Pflanzengenomforschung (WPG e.V.) gestiftet. Die besten Poster dieses Jahres stammten von Dr. Katja Kempe (GABI-FUTURE: HYB-WHEAT), Dr. Ronan Sulpice (GABI-II: EVAST) und Dr. Hanna Witucka-Wall (GABI-II: EVAST). Die Preise wurden im Rahmen einer Siegerehrung von Dr. Günther Strittmatter (GABI SAB) und Dr. Frank Wolter (GVS) verliehen.

Insgesamt war das diesjährige Seminar ein voller Erfolg. Zeigte es doch deutlich, dass die deutsche Pflanzengenomforschung auch in der neuen Förderphase viel Elan hat und in naher Zukunft noch für einige Überraschungen sorgen wird. Wir dürfen auf die Ergebnisse der kürzlich angelaufenen Projekte, die bei den nächsten Treffen vorgestellt werden, gespannt sein. Das nächste GABI Status Seminar wird vom 03. bis 05. März 2009 in gewohnter Umgebung im Dorint Hotel Potsdam stattfinden. Nähere Informationen dazu können über die GABI Geschäftsstelle erfragt werden (marlt@mpimp-golm.mpg.de, www.gabi.de).



Abbildung 1: Dr. Andreas J. Büchting von der KWS Saat AG hielt eine Eröffnungsrede, in der er die Geschichte von GABI erläuterte.



Abbildung 2: Die Preisträger des diesjährigen Poster-Preises Dr. Ronan Sulpice (l.), Dr. Katja Kempe (3. v. l.) und Dr. Hanna Witucka-Wall (2. v. r.) mit Dr. Frank Wolter (2. v. l.) und Dr. Günther Strittmatter (r.).

Aktuelles

Leibniz-Preis 2008 für RNA-Forscherinnen – 2,5 Millionen Euro für die Spitzenforschung in Deutschland

Claudia Behncke und Joachim Klein



Die Leibnizpreisträger 2008: vorn (v.l.n.r.) Jochen Mannhart, Elena Conti, Elisa Izaurralde, Präsidentin der KMK Annegret Kramp-Karrenbauer, Bundesforschungsministerin Annette Schavan, DFG-Präsident Matthias Kleiner, Susanne Albers, Holger Boche; hinten (v.l.n.r.) Stefan Hell, Klaus Kern, Martin Beneke, Holger Fleischer, Wolfgang Lück, Martin Carrier (Foto: Jürgen Querbach)

Der bedeutendste deutsche Förderpreis im Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Programm wurde am 11. Februar 2008, in der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften an die RNA-Forscherinnen Dr. Elena Conti (Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried) und an Dr. Elisa Izaurralde (Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Tübingen) verliehen.

Die beiden Molekularbiologinnen haben zusammen grundlegende neue Erkenntnisse zum intrazellulären RNA-Transport und zum RNA-Metabolismus erzielt. Zu der Gemeinschaftsarbeit zwischen Dr. Elena Conti und Dr. Elisa Izaurralde kam es als sie sich 1999 am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg, zuerst zu unterschiedlich Forschungsgebieten der Molekularen Biologie einfanden, später jedoch ihre Arbeiten zusammenführten. Die erfolgreiche Kooperation dieser Wissenschaftlerinnen ermöglichte neue Einsichten in die komplexe Regulation der Genexpression durch die Kombination von Strukturanalyse und biochemischen Arbeiten. So konnten die Wissenschaftlerinnen einen neuen Transportweg der mRNA aus dem Zellkern identifizieren, der erst die Übersetzung in Proteine ermöglicht. Weiter erforschten Dr. Conti und

Dr. Izaurralde den Abbauweg für fehlerhafte RNA-Moleküle, dem ebenfalls eine entscheidende Bedeutung für eine geregelte Genexpression zukommt.

Elena Conti wurde 1967 in Varese (Italien) geboren, studierte Chemie in Pavia und promovierte am Imperial College in London. Nach wissenschaftlich Erfahrungen als Postdoktorandin in New York, USA, wechselte sie als Gruppenleiterin an das EMBL in Heidelberg. Im Jahre 2006 wurde Elena Conti als Direktorin an das Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried berufen.

Elisa Izaurralde, die 1959 in Montevideo Uruguay geboren wurde, studierte in Genf Biochemie und dort promovierte anschließend. Am Heidelberger EMBL war sie anfangs als Postdoktorandin tätig. Dann leitet sie eine selbständige Arbeitsgruppe an der Universität Genf und kehrte als Gruppenleiterin an das EMBL in Heidelberg zurück, wo sie das Genomexpressionsprogramm koordinierte. Elisa Izaurralde ist seit 2005 Direktorin der Abteilung Biochemie am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen.

Vortrag: Elisa Izaurralde. "Mechanisms of post-transcriptional gene silencing by miRNAs"

Host: Jörg Vogel (RNA Biologie, MPIIB)

26. Mai 2008, 16:00 s.t. Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Seminarraum 01, Campus Charité Mitte, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

unterstützt vom RiNA Netzwerk RNA-Technologien

Ausgezeichnete Wissenschaftskommunikation

Redakteurin des Jenaer Uni-Journals erhält Preis für besten Medizin-Wissenschaftsartikel



Dr. Ute Schönfelder aus der Pressestelle der Universität Jena erhält den HEUREKA-Journalistenpreis (Foto: Peter Scheere/FSU)

Jena (23.11.07) Noch bis vor kurzem galten Pilze als harmlose Krankheitserreger. Doch inzwischen liegen Pilze bereits auf Rang 7 in der Statistik, wenn es um Todesursachen durch Infektionen geht. Mit dieser wachsenden Bedrohung durch invasive Pilzinfektionen hat sich Dr. Ute Schönfelder von der Friedrich-Schiller-Universität Jena intensiv beschäftigt. Die Redakteurin des Uni-Journals Jena hat darüber einen umfassenden Artikel für das Magazin "Bild der Wissenschaft" (5/2007) geschrieben. Dieser Text ist jetzt als bester Medizin-Wissenschaftsbeitrag

im Bereich Print ausgezeichnet worden. Am 26.11.2007 wurde der 35-jährigen Journalistin und Biochemikerin der Journalistenpreis HEUREKA bei der Tagung "wissenswert" in Bremen überreicht.

Ausgeschrieben wurde er vom Pharmaunternehmen sanofi-aventis zum zehnten Mal, um "junge Wissenschaftsjournalisten in Deutschland in ihrer Arbeit zu unterstützen". Die eingereichten Beiträge wurden von einer unabhängigen Jury aus renommierten Journalisten und Publizisten nach rein journalistischen Kriterien bewertet.

"Diese Prämierung zeigt, dass der Text nicht nur mir – und der Redaktion – gefiel, sondern auch bei externen Experten Anerkennung findet", freut sich Schönfelder über den mit 5.000 Euro dotierten Preis. "Dies ist zugleich Ansporn, auch im Uni-Journal Jena weiterhin diese Qualität zu bieten", sagt die Redakteurin, die daneben weiterhin für überregionale Zeitschriften tätig sein will, "wenn es die Arbeit in der Pressestelle erlaubt"

An das Pilz-Thema geriet die 35-jährige Mutter zweier Söhne bei ihrer Arbeit in der Jenaer Universitäts-Hautklinik, wo sie vor dem Einstieg in die Pressestelle wissenschaftlich tätig war. "Das Thema war nicht aktuell bestimmt", sagt die Biochemikerin. Als sie durch Zufall auf die Gefahr stieß, die von Pilzen ausgeht, merkte sie, dass "sich bislang nur wenige Wissenschaftler damit beschäftigen". Sie nutzte ihre Fähigkeiten als Wissenschaftlerin und Journalistin, um das Thema für eine breitere Öffentlichkeit aufzubereiten. Im Ergebnis steht nun nicht nur ein achtseitiger Artikel, sondern ab Montag auch ein Preis für exzellente Wissenschaftskommunikation. (Quelle: IDW, 23.11.2007)

FUGATO-Sekretariat mit neuer Besetzung



Mit Jahresbeginn 2008 führt Frau Dr. Janet Schmidtko das FUGATO-Sekretariat mit Sitz in Bonn. Sie tritt damit die Nachfolge von Frau Dr. Sybille Gäde an, die sich aus privaten Gründen neuorientiert hat.

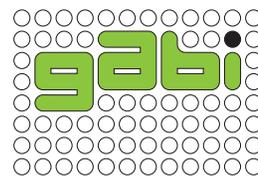
Frau Dr. Schmidtko studierte an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn Agrarwissenschaften mit dem Schwerpunkt Nutztierwissenschaften. Im Anschluss an das Studium promovierte

Frau Dr. Schmidtko bei Herrn Prof. Dr. Henner Simianer am Institut für Tierzucht und Haustiergenetik der Georg-August-Universität in Göttingen und befasste sich dabei mit der zuchtplanerischen Bewertung verschiedener Strategien für die nachhaltige Zucht ökologischer Milchrinder.

Das FUGATO-Sekretariat unterstützt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) sowie den Projektträger Jülich (PtJ) bei der Koordination und Organisation des Förderschwerpunkts FUGATO (Funktionelle Genomanalyse im Tierischen Organismus). Ein wesentlicher Aufgabenschwerpunkt liegt in der Öffentlichkeitsarbeit sowie in der Förderung des Informationsaustauschs unter den ein-

zelnen FUGATO-Partnern, insbesondere zwischen Wissenschaft und Wirtschaft. Hierzu bietet die vom FUGATO-Sekretariat federführend betreute FUGATO-Homepage (<http://www.fugato-forschung.de>) eine wesentliche Plattform. Im Rahmen des betreuten Förderschwerpunkts werden derzeit sechs Verbundprojekte gefördert. Themenschwerpunkte sind die Tiergesundheit, die Fruchtbarkeit und die Qualität tierischer Produkte. Ergänzend dazu wurde die neue BMBF-Förderinitiative „FUGATO-plus“ auf den Weg gebracht. Der Start von neuen Projekten wird hier für das Frühjahr 2008 erwartet. Zudem ist in diesem Jahr die Weiterentwicklung einer bilateralen Kooperation im Bereich der Nutztiergenomanalyse mit dem französischen Förderprogramm Genanimal geplant.

Personalwechsel in der GABI Geschäftsstelle



Auch in der GABI Geschäftsstelle gab es zum 1. Januar einen Personalwechsel. Dr. Dirk Büssis übernahm die Geschäftsstelle vom langjährigen Leiter Dr. Jens Freitag, der ein Jobangebot aus der Industrie annahm. Vielen Dank an Herrn Dr. Frei-

tag für seine äußerst engagierte Leitung der Geschäftsstelle.

Dr. Dirk Büssis studierte Biologie an der Georg-August-Universität in Göttingen, wo er am Institut für Biochemie der Pflanze promovierte. Im Anschluß nahm er PostDoc Positionen in Australien an. Zunächst an der Research School of Biological Science der Australian National University, dann an der Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation, beide in Canberra. 2002 kehrte er nach Deutschland an das Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie zurück.

Die Geschäftsstelle beginnt nun mit neuer Besetzung die dritte Förderphase GABI-FUTURE. Die Geschäftsstelle koordiniert den BMBF Förderschwerpunkt Genomanalyse im biologischen System Pflanze (GABI, www.gabi.de). Die Geschäftsstelle ist dabei Ansprechpartner nicht nur für die Wissenschaftler im Pflanzengenomprogramm, sondern auch für Medien, Politiker sowie für die interessierte Öffentlichkeit. Das GABI Programm hat seit dem Beginn im Jahr 2000 Partner sowohl aus der Grundlagenforschung wie auch aus der Industrie zusammengeführt. In den vergangenen Förderphasen gelang es dabei auch Forschungspartner aus dem europäischen Ausland für eine Zusammenarbeit in der Pflanzengenomforschung zu gewinnen. Die GABI-Geschäftsstelle ist deutscher Ansprechpartner sowohl für das ERA-Net PG Programm (Sub-Call B) als auch für das bald startende Programm PLANT-KBBE.

Die GABI-Geschäftsstelle ist am Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie in Potsdam (Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam) angesiedelt. Ihre Ansprechpartner sind Dr. Dirk Büssis (Leiter, buessis@mpimp-golm.mpg.de) und Dr. Matthias Arlt (Wissenschaftlicher Mitarbeiter, marlt@mpimp-golm.mpg.de).

Presentation of the French Plant Genomic Resources Centre

<http://cnrgv.toulouse.inra.fr/>



A Biological Resource Centre dedicated to the plant genomes

Genomics has seen extraordinary growth since the 1990s and constitutes a major scientific challenge. The numerous genomics programmes carried out on plants led to the creation and proliferation of gene and genome fragment collections. The cloning of genomes into bacterial artificial chromosome (BAC) libraries is an invaluable tool for genome analysis, physical mapping, map-based cloning and sequencing projects. The French Ministry of Research acknowledged the strategic importance of these genomic resources and commissioned INRA (French National Institute for Agricultural Research) to set up a Biological Resource Centre (BRC). BRCs are an essential part of the infrastructure underpinning biotechnology. They consist of service providers and repositories of biological material dedicated to plant genome. In this context, the French Plant Genomic Resources Centre (CNRGV), unique in France, has been set up in 2004. CNRGV is a non-for-profit service centre for plant genomic resources. A new building dedicated to this centre has been officially inaugurated in September 2007 in the presence of Marion Guillou, President of the Institute, Guy Riba (Deputy Director General, in charge of scientific programmes, resources and evaluation) and H el ene Lucas (head of a the research division of Plant Breeding and Genetics).

The activities of this national organisation are to ensure that this important genomic material and their descriptions are maintained and available for the benefit of science and biotechnology.

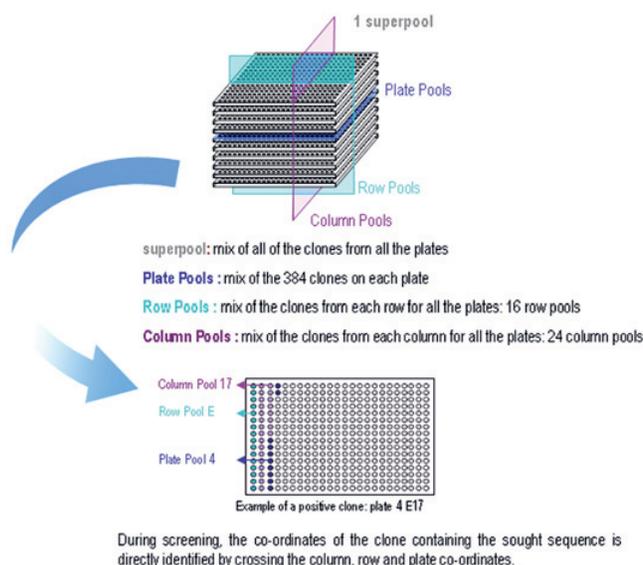
The missions of the CNRGV

CNRGV holds the most relevant BAC and cDNA libraries from top public-sector laboratories (INRA, CNRS, American laboratories) and private laboratories (e.g. arising from G enoplante programmes) for model and crop plants: *Arabidopsis thaliana*, *Medicago truncatula*, tomato, wheat, barley, pepper, grapevine, rapeseed, maize, pea and sunflower. The objectives are to gather, to conserve and to manage genomic collections and to provide high throughput molecular tools to the scientific community. More than 5 millions clones are yet available (see details of the libraries at <http://cnrgv.toulouse.inra.fr/>). These BAC libraries are an invaluable tool for genome analysis, physical mapping, map-based cloning and sequencing projects, they facilitated gene cloning and contributed to rapidly identify homoeologous genes in polyploid species.

The main missions of CNRGV are:

- Centralize and maintain all the plant genomic resources for model and crop plants
- Distribute these genomic resources and their related data at the international level.
- Provide high quality research material
- Provide high throughput technology

Hosting genomic material from additional species is a permanent requirement. We have developed particular relations with several laboratories in order to enrich our libraries with additional clones but also to exchange experience and libraries.



DNA Pools Strategy: Pools of bacterial clones constitute a powerful tool for the screening of genomic libraries. bacterial clones are mixed, with the aim of minimizing the number of reactions required to identify a clone containing a sequence of interest.

CNRGV is not only a repository centre for all these plant genomic libraries but also a service provider dedicated to the scientific community. CNRGV offers a wide range of services for the study of plant genomics collections:

- Production of high quality plant BAC libraries
- Distribution of clones and libraries
- High density colony arrays production
- DNA Pools Production
- Custom screening (for macroarrays and DNA pools)
- Robotic services (rearranging, automated colony picking ...)

CNRGV benefits from leading-edge technologies and automated equipment which guarantees high throughput and standardised processing of the collections. The main equipment is represented by: freezers (-80°C), various automates for clones handling, liquid handling, spotting on macroarrays, high throughput PCR machines, real time PCR machine and automated DNA electrophoresis system, macroarrays scanners. Information systems and traceability of clones and experiments have been optimised with the set up of powerful and adapted data bases.

Ordering on-line clones and services are possible thanks to our website. Fees for services are calculated according to the users' status. The legal status of collections before dissemination to different partners, including public and industry, are carefully checked according to the current regulation. CNRGV has set up a Quality Management System and has obtained certification under ISO 9001:2000 quality standards in 2005.

A European positioning

From the very beginning, this platform was anticipated as largely opened to the European plant academic community and to industry with a rapid development toward the international community. Indeed, service platform dealing with plant species of economical interest are unique in France and very rare worldwide. CNRGV already supplies laboratories throughout the world with genomic resour-

ces. CNRGV is a member of the IWGSC (International Wheat Genomic Sequencing Consortium) coordinating committee and is dedicated to serve as resource center (storage, distribution) for the wheat genomic collections that have been created by various laboratories, providing access to these resources to the international wheat community (<http://www.wheatgenome.org/>)

CNRGV is also a member of the Medicago Stock Center project (<http://medicago.toulouse.inra.fr/cgi-bin/Mt/medicagoo.cgi>). It is dedicated to serve as European resource center (storage, distribution) for the *M. truncatula* genomic collections that have been created by various laboratories, providing access to these resources to the European legume community. It also houses the world reference collections of tomato (www.sgn.cornell.edu/about/tomato_sequencing.pl) and grapevine (<http://www.vitaceae.org/index.php/Genome-Sequencing>) BAC libraries used by their respective sequencing international consortium.

Technical development

CNRGV aims not only at being a repository centre for plant genomic resources but also a service provider dedicated to the scientific community. One of our objectives is to produce efficient tools to facilitate the use of BAC libraries in various applications such as genome analysis, physical mapping, map-based cloning and sequencing projects.

Within this context, we have developed an efficient method to create and screen three dimensional pools (3D-pools) of BAC libraries, in order to resolve high-density filter hybridization limitations. Using smart pooling strategy, large-scale DNA amplification enzyme and RT-PCR technology, we have developed a high-throughput pipeline from the 3D-pool construction to the acquisition of screening results (see description of the pooling strategy). This reliable method is able to minimize the number of PCR reactions needed to screen a BAC library. It can be adapted to different library size and coverage and produces an unlimited quantity of DNA matrix. It could be widely used for isolation of genes of interest, construction of physical map, genomic studies between crop and model species, in alternative to macroarray hybridization.

3D pools are yet available for various libraries ie for wheat, tomato and pepper BAC libraries, and other BAC libraries are under process of being pooled. These pools are available to the scientific community, as well as screening services.

You can contact us to discuss the creation of pools on other plant libraries for your specific project.



Contact

Dr Helene BERGES

French Plant Genomic Resources Centre, INRA – CNRGV

Chemin de Borde Rouge, BP 52627

31326 Castanet Tolosan, FRANCE

Tel: 33(0) 561 28 55 65, Fax: 33(0) 561 28 55 64

E-Mail: hberges@toulouse.inra.fr, <http://cnrgv.toulouse.inra.fr/>

Buchvorstellung Energiepflanzen- forschung kompakt

Tagungsband zum Symposium "Energiepflanzen" erschienen

Auf dem Ende Oktober 2007 vom Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) veranstalteten „Symposium Energiepflanzen 2007“ kamen Forschung, Politik, Wirtschaft und Naturschutz zum aktuellen Stand bei Anbau und Nutzung von Energiepflanzen zu Wort. Die Beiträge fasst der jetzt erschienene Band 31 der Schriftenreihe "Nachwachsende Rohstoffe" zusammen.

Steigende Bioenergieanteile am Energiemix sind zur Erreichung der Klimaschutzziele der Bundesregierung unverzichtbar. Energiepflanzen vom Acker, in den Medien und der Öffentlichkeit teilweise kontrovers diskutiert, können hierzu maßgeblich beitragen. Das BMELV fördert über seinen Projektträger, die Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe (FNR), bereits seit vielen Jahren Forschungs-

vorhaben mit dem Ziel, ökologisch und ökonomisch gleichermaßen tragfähige Lösungen für den Energiepflanzenanbau zu finden. In Berlin wurde Ende Oktober dazu eine Zwischenbilanz gezogen. Die Berichte aus den Projekten machten deutlich, dass es zwar noch viele Fragen, aber mindestens ebenso viele interessante Lösungsansätze gibt. Das Fazit der Veranstaltung lautet dementsprechend: Eine nachhaltige Bioenergieproduktion mit Energiepflanzen ist möglich, Forschung und Entwicklung sind aber weiterhin gefragt. Zudem ist ein verantwortungsvoller Umgang mit den Energiepflanzen in der landwirtschaftlichen Praxis notwendig.

Wer sich über den aktuellen Stand und die mögliche Zukunft des Energiepflanzenanbaus informieren möchte, kann dies im Band 31 der Schriftenreihe "Nachwachsende Rohstoffe" der FNR tun. Das Buch ist für 35,- Euro unter der ISBN-Nummer 978-3-9803927-2-3 direkt beim Th. Mann-Verlag bestellbar.



MedSys – Ausschreibung des BMBF zur medizinischen Systembiologie



Die medizinische Genomforschung hat große Erfolge aufzuweisen. Besonders die nach der Entschlüsselung des menschlichen Erbgutes begonnene

Analyse der Funktion menschlicher Gene und ihrer Bedeutung für die Entstehung von Erkrankungen hat zu neuen Ansatzpunkten für deren Diagnose, Vorbeugung und Behandlung geführt. Gleichzeitig hat diese Forschung zu der Erkenntnis geführt, dass vor allem das vertiefte Verständnis multifaktoriell bedingter Erkrankungen – also zum Beispiel neurodegenerativer Erkrankungen, metabolischer Erkrankungen, Krebserkrankungen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen – auf dem klassischen Weg der genombasierten Forschung allein nicht rasch und effizient genug vorangebracht werden kann. Die Fülle an Einzelfaktoren und Kausalketten, die schlussendlich zur Ausprägung solcher Erkrankungen führt, kann nur durch neue Forschungsansätze in ihrer Gesamtheit analysiert und bewertet werden.

In den führenden Forschungsnationen werden seit wenigen Jahren große Hoffnungen auf einen Durchbruch beim Verständnis und schließlich der erfolgreichen Behandlung dieser Erkrankungen mit der Einführung des systembiologischen Forschungsansatzes in die biomedizinische Forschung verbunden. Die Einführung dieses Forschungsansatzes liegt in der Erkenntnis begründet, dass das Wesen biologischer Prozesse nicht durch die Erfassung statischer molekularbiologischer Daten allein ergründet werden kann, sondern nur durch die Analyse der dynamischen Interaktionen der daran beteiligten Komponenten. Diese zu erschließen ist

das übergeordnete Ziel des Forschungsansatzes der Systembiologie.

Die Systembiologie ist folgerichtig gekennzeichnet durch die quantitative Analyse von dynamischen Interaktionen zwischen den Komponenten eines biologischen Systems mit dem Ziel, das Verhalten des Systems als Ganzes zu verstehen und Vorhersagen zu seinem Verhalten zu ermöglichen. Mathematische Konzepte werden dabei auf biologische Systeme angewandt und in einem iterativen Prozess aus Laborexperiment und Computersimulation überprüft und verbessert. Die Systembiologie hat das Potential, neue Innovationsfelder in der Medizin und der Pharmaindustrie zu erschließen und über das umfassende Verständnis komplexer Erkrankungen neue Ansätze für effizientere Therapien zu eröffnen.

Die frühzeitige Einführung des Forschungsansatzes der Systembiologie in die Lebenswissenschaften durch gezielte Fördermaßnahmen des BMBF brachte Deutschland auf diesem Gebiet bereits in eine wettbewerbsfähige Position. Beispiele beinhalten etwa die Programme "Systembiologie der Leberzelle – HepatoSys", "Quantitative Analyse zur Beschreibung dynamischer Prozesse in lebenden Systemen – QuantPro", "Forschungseinheiten der Systembiologie – FORSYS" und die transnationale Fördermaßnahme "Systembiologie von Mikroorganismen – SysMO". Die erreichte internationale Wettbewerbsfähigkeit auf diesem Forschungsgebiet soll durch die Maßnahme "Medizinische Systembiologie – MedSys" jetzt weiter gestärkt werden. Außerdem baut MedSys auch auf den Erfolgen der Fördermaßnahmen in der medizinischen Genomforschung auf, wie etwa dem Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN).

In der Fördermaßnahme sollen interdisziplinäre nationale Partnerschaften zwischen akademischer Forschung und Industrieforschung im Bereich der medizinischen Systembiologie etabliert und bestehende Partnerschaften ausgebaut werden. So werden auch Verbundvorhaben zwischen akademischer Forschung und Industrie, die in einem interdisziplinären Ansatz aus Theorie und Experiment innovative systembiologische Fragestellungen mit hoher Relevanz für die Medizin bearbeiten, bevorzugt gefördert. In diesen Verbundvorhaben soll ein breites Spektrum an Expertise in die Verbundvorhaben eingebettet sein, so z. B. Medizin, Biologie, Chemie, Physik, Mathematik, Bioinformatik, Ingenieurwissenschaften. Die

Vorhaben sollen eine medizinisch relevante systembiologische Fragestellung mit hohem Anwendungspotenzial in einem multidisziplinären Team bearbeiten. Die geförderten Teams müssen die enge Zusammenarbeit von Experiment und Modellierung nachweisen. Um die Umsetzungsmöglichkeit in die klinische Forschung schon bei der Grundlagenforschung im Modellsystem im Fokus zu haben, wird erwartet, dass klinische Forschergruppen normalerweise Partner in den Verbundvorhaben sind.

Ziel der einzelnen MedSys-Projekte soll es sein, durch einen integrativen Ansatz zu einem besseren Verständnis komplexer Krankheitsbilder zu gelangen. Dazu gehört das über den systembiologischen Ansatz erlangte neue bzw. vertiefte Verständnis pathophysiologischer Mechanismen, also der Ursachen, des Verlaufs und der Regulation von Krankheiten.

(Quelle: BMBF, <http://www.bmbf.de/foerderungen/12066.php>)

Neue RNA Interferenz Technologie zur Krebstherapie

führt zur Gründung der Science and MedService GmbH in Jena

Die Idee ist im Grunde ganz einfach: Ein Medikament gelangt in Form einer Spritze in den Körper und wandert anschließend in genau die Körperzellen, in denen es wirken soll – Nebenwirkungen praktisch ausgeschlossen. "Auf diese Weise könnten beispielsweise aggressive Wirkstoffe gegen Tumoren verabreicht werden, die gezielt die Krebszellen abtöten, anderen Körperzellen aber keinen Schaden zufügen", sagt Dr. Tobias Pöhlmann von der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Doch wie so oft lasse sich, was so einfach klingt, in der Praxis nur langsam umsetzen, räumt der Biologe vom Plazenta-Labor des Universitätsklinikums Jena ein.

Spezielle Ribonukleinsäuren (RNA), die "small interfering RNA"-Moleküle (engl.: kleine, interferierende RNA) werden dazu benutzt, bestimmte Gene "zum Schweigen zu bringen" ("RNA-Silencing"). "Damit wären siRNA-Moleküle prinzipiell gut geeignet, Tumorzellen abzutöten – indem man mit ihrer Hilfe einfach überlebenswichtige Gene in den Krebszellen ausschaltet", erläutert Dr. Pöhlmann das Prinzip. Das Problem bisher: "siRNA wirkt nicht nur spezifisch in den Tumor – sondern prinzipiell in jeder anderen Körperzelle auch".

Pöhlmann und seinem Team ist es nun gelungen, die siRNA-Moleküle mit einem speziellen "Schloss" auszustatten, dessen "Schlüssel" sich nur in den gewünschten Zielzellen befindet. Die siRNA wird also nur in den gewünschten Zellen aktiviert. Ihre "intelligenten siRNA-Moleküle" wollen die Wissenschaftler der Jenaer Universität nun bis zur Marktreife weiterentwickeln und eine Firma – die Science and MedService GmbH – aus der Universität ausgründen. Das Bundesministerium für Wirtschaft gewährt ein EXIST-Gründerstipendium von 100.000 Euro und die Universität Jena stellt den

Gründern Arbeitsplätze zur Verfügung und gestattet ihnen die Nutzung von Laboren und der Infrastruktur der Universität. Nun geht es im kommenden Jahr für die Gründer vor allem darum Partner

für möglichst viele Anwendungen der patentierten Technologie zu finden und außerdem weitere Investoren zu akquirieren.

(Quelle: IDW, 04.01.2008)

ERA-Net PathoGenoMics –

Europäische Zusammenarbeit im Kampf gegen humanpathogene Bakterien und Pilze



Trotz großer Fortschritte in der Medizin in den vergangenen Jahren stellen Infektionskrankheiten nach wie vor eine ernstzunehmende

Bedrohung dar. Dies wird etwa durch die Entwicklung von Resistenzen gegenüber Antiinfektiva und der zunehmenden Verbreitung pathogener Mikroorganismen durch globale Reisen begünstigt. Die Förderung von Projekten zur genombasierten Forschung an pathogenen Mikroorganismen (Pathogenomik) soll daher einen Beitrag liefern, um dieser Bedrohung zu begegnen.

Mit dem Ziel, die internationale Koordinierung der Pathogenomik-Forschung zu verbessern, hat die EU zwei große Initiativen etabliert: das ERA-Net PathoGenoMics ("The Trans-European Cooperation and Coordination of Genome Sequencing and Functional Genomics of Human-pathogenic Microorganisms") und das Network of Excellence "Europathogenomics". Beide Initiativen geben einen Impuls zur Stärkung der funktionalen Genomforschung an pathogenen Mikroorganismen, der die internationale Zusammenarbeit fördert und Ausbildung unterstützt.

Eine aktuelle Bekanntmachung des BMBF zielt darauf ab, auf der Grundlage der vor allem im nationalen Netzwerk "PathogenoMik", also in den Fördermaßnahmen "GenoMik" und "GenoMik-Plus", und im ERA-NET PathoGenoMics bereits erzielten Forschungsergebnisse, gezielt Ansatzpunkte für Innovationen weiterzuentwickeln und den Prozess der Überführung von Forschungsergebnissen in Wirtschaft und Klinik zu verstärken. Die Fördermaßnahme wird dadurch signifikante Beiträge zur "Pharmainitiative für Deutschland" innerhalb der Hightech-Strategie der Bundesregierung liefern.

Die Bekanntmachung ist die zweite ihrer Art innerhalb des Europäischen ERA-Net PathoGenoMics. Sie konzentriert sich auf "Angewandte Pathogenomik: Prävention, Diagnose, Behandlung und Monitoring von humanen Infektionskrankheiten" und dient der Etablierung transnationaler Forschungs- und Entwicklungsprojekte.

Im Jahr 2006 wurde die erste multinationale Bekanntmachung implementiert. Diese Bekanntmachung zielte im Wesentlichen auf die Stärkung der Grundlagenforschung innerhalb der Pathogenomik ab. In einem weiteren Schritt schreibt das ERA-NET PathoGenoMics eine zweite Bekanntmachung aus, die insbesondere den Transfer von Ergebnissen der Grundlagenforschung in die klinische und industrielle Anwendung stärken soll.

Die Projekte sollen auf die Prävention, die Diagnose, die Behandlung sowie das Monitoring von Krankheiten fokussieren, die durch humanpathogene Bakterien und Pilze verursacht werden. Die Projekte müssen auf einem genombasierten Ansatz aufgebaut sein. Zudem müssen sie eine enge Zusammenarbeit zwischen akademischen und klinischen und/oder industriellen Partnern zeigen. Ebenso wichtig wie eine spätere Anwendung der Projektergebnisse ist auch der klare Nutzen für die Öffentlichkeit.

(Quelle: BMBF, <http://www.bmbf.de/foerderungen/12064.php>)

Leopoldina wird Nationale Akademie

Die deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina – älteste wissenschaftliche Akademie Europas – wird Nationale Akademie. "Ich freue mich, dass es nach langer Zeit gelungen ist, auch in Deutschland eine Nationale Akademie einzurichten. Politik und Wissenschaft müssen einen kontinuierlichen Dialog führen. Dafür brauchen wir eine nationale Akademie in Deutschland", sagte die Bundesministerin für Bildung und Forschung, Annette Schavan, am Montag in Berlin.

»Die Natur zu erforschen zum Wohle des Menschen.«
Leitspruch der Akademie seit 1652

"Die Leopoldina hat als Nationale Akademie die anspruchsvolle Aufgabe, in voller Unabhängigkeit wichtige gesellschaftliche Zukunftsthemen wissenschaftlich zu bearbeiten und die Ergebnisse der Öffentlichkeit und Politik in geeigneter Form zu vermitteln. Zudem ist sie die Stimme der deutschen Wissenschaft in internationalen Zusammenhängen, soweit dies nicht Aufgabe anderer Wissenschaftsorganisationen ist", betonte Schavan. Die Leopoldina soll die deutsche Wissenschaft in den internationalen Gremien repräsentieren, in denen auch andere Länder durch ihre Akademien vertreten sind. Darüber hinaus wird sie mit anderen wissenschaftlichen Einrichtungen, beispielsweise mit Vertretern der Länderakademien einschließlich der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) und der neugegründeten Deutschen Akademie für Technikwissenschaften (acatech) und den deutschen Wissenschaftsorganisationen eng zusammenarbeiten.

In den vergangenen Jahren hat die Leopoldina in internationalen Gremien und in der Kooperation mit nationalen Akademien anderer Länder wesentliche Beiträge zu wichtigen Themen der wissenschaftlichen Politikberatung geleistet. Die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina ist eine überregionale Akademie der Wissenschaften, die seit der Wiedervereinigung vom Bund und Sachsen-Anhalt getragen wird. "Wir werden die Akademie wie bisher bei ihrer künftigen Entwicklung gemeinsam unterstützen", so Schavan weiter. (BMBF, 18.02.2008)

Wissenschaftsstandort Deutschland soll attraktiver werden

Wie kann sich Deutschland international in der Wissenschaft noch besser vernetzen? Wie können wir Kooperationen verbessern, um globale Themen gemeinsam zu bearbeiten? Und wie attraktiv ist der Standort Deutschland für Wissenschaftler aus aller Welt? Die Internationalisierungsstrategie, die das Bundeskabinett am Mittwoch beschlossen hat, liefert wesentliche Antworten auf die Frage, wie man Deutschlands Position in der globalen Wissensgesellschaft stärken kann. "Wir wollen die Forschungszusammenarbeit mit den weltweit Besten sinnvoll ausbauen. Die Wissenschaftspolitik muss eine Säule der Außenpolitik sein", sagte Bundesforschungsministerin Annette Schavan am Mittwoch in Berlin. "Wissenschaft kennt keine Grenzen. Um Lösungen für globale Themen wie den Klimawandel oder die Ressourceneffizienz zu erarbeiten, müssen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus aller Welt stärker zusammenarbeiten. Hierzu werden wir unser Innovationspotenzial aktiv einbringen."

Um dies zu erreichen, soll bereits die Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses internationaler werden. Ziel ist, dass Forschungseinrichtungen und Unternehmen zusammen mit Forschungs- und Hochschulinstituten Kompetenzzentren aufbauen, die international sichtbar sind und eine hohe Anziehungskraft auf Studierende, Wissenschaftler und Unternehmer ausüben. "Verstärkte strategische Kooperationen sind wesentlicher Bestandteil einer internationalen Wissenschaftsagenda. Mit der Internationalisierungsstrategie legen wir dafür die Basis", betonte Schavan.

Ein weiteres Ziel der Internationalisierungsstrategie ist die enge Zusammenarbeit mit Entwicklungsländern in den Bereichen Bildung und Forschung, insbesondere durch den Aufbau neuer Forschungs- und Technologiezentren. Die Bundesregierung wird hierzu neue Ansätze zur besseren Abstimmung der Entwicklungszusammenarbeit mit der wissenschaftlich-technologischen Zusammenarbeit entwickeln. Weitere Informationen finden Sie im Internet unter: www.bmbf.de/pub/Internationalisierungsstrategie.pdf (Quelle: BMBF, 20.02.2008)

Salmonellenuntersuchung bei Schweinen

Entsprechend einer EU-Verordnung wurde in den Mitgliedsstaaten das Vorkommen von Salmonellen bei Schweinen untersucht. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat nun die Ergebnisse für Deutschland vorgelegt. Danach wurden bei 12,7 Prozent aller Schweine Salmonellen in den Lymphknoten festgestellt. Nach der EU-Verordnung muss bis zum 01.01.2010 ein Bekämpfungsprogramm beginnen. Der DBV setzt sich dafür ein, dass die bereits beste-

hende nationale Salmonellen-Verordnung hierfür anerkannt wird. Von Januar bis Dezember 2008 wird die Salmonellenbelastung in Zuchtsauenbetrieben ermittelt. Dabei wird gleichzeitig das Vorkommen von MRSA-Bakterien (Methicillin-resistente Staphylococcus aureus) untersucht. Diese Bakterien gelten als große Gefahr in Krankenhäusern, da sie gegen alle gängigen Antibiotika resistent sind.

Quelle: Deutscher Bauernverband (DBV)

PLANT – KBBE: Internationale Zusammenarbeit in der Pflanzengenomforschung



Pflanzen sind die Rohstofflieferanten der Zukunft. Heute liegt der Marktanteil für pflanzliche Biomasse bei lediglich 3%. Doch in den nächsten 20

Jahren wird der Anteil von Biomaterialien und Bio-energie auf rund ein Drittel der gesamten industriellen Produktion ansteigen. Der Schlüssel liegt in der Entwicklung neuartiger und spezialisierter Hochleistungspflanzen, die "maßgeschneidert" Enzyme, Polymere oder Aminosäuren produzieren. Die Genomforschung an Pflanzen hat sich, angetrieben vom rasant steigenden Erkenntnisgewinn und die Technologieentwicklung an Modell- und Kulturpflanzen, zu einem international hoch kompetitiven Forschungsgebiet entwickelt. Der rasche wissenschaftliche Fortschritt wird dabei mit bedeutenden wirtschaftlichen Interessen verbunden. Basis für Innovationen auf dem Gebiet der Pflanzenforschung in den vergangenen Jahren legte dabei der nationalen Förderschwerpunkt Pflanzengenomforschung GABI.

Bereits seit mehreren Jahren existieren zwischen Deutschland, Frankreich und Spanien auf dem Gebiet der pflanzlichen Genomforschung enge Kontakte und gemeinsame Forschungsprojekte im Rahmen von bi- und trilateralen GABI Projekten, sowie Projekten des ERA-Net Plant Genomics (ERA-Net PG). Die neue Fördermaßnahme "Transnatio-

nal Plant Alliance for Novel Technologies – towards implementing the Knowledge-Based Bio-Economy in Europe" (PLANT-KBBE) ist eine gemeinsame Initiative vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) zusammen mit dem Ministerium für Forschung und Innovation (DGRI) in Frankreich – vertreten durch die nationale Forschungsagentur (ANR) – und dem Ministerium für Bildung und Wissenschaft in Spanien (MEC). Ziel dieser Partnerschaften ist es, den zeitnahen Transfer von Forschungsergebnissen in Produktinnovationen zu erreichen.

Darüber hinaus wird die Förderinitiative zusätzliche private Mittel in den Unternehmen aus Deutschland, Frankreich und Spanien mobilisieren. An diesem neuen Programm interessierte Wissenschaftler aller drei Länder treffen sich am 16. und 17. April 2008 in Berlin zu einem "Partnering Workshop". Eine Anmeldung über den "Wissenschaftsmarkt PLANT-KBBE" (<http://www.gabi.de/plantkbbe/>), bei dem auch neue Partner für Projektideen gefunden werden können, ist dazu notwendig. Die notwendigen Zugangsdaten sind beim Projektträger Jülich (r.bueschges@fz-juelich.de) oder über die GABI Geschäftsstelle (marlt@mpimp-golm.mpg.de) erhältlich. Der Ausschreibungstext sowie die nationalen Annexes sind auf der Webseite des MEC zu finden (www.mec.es/ciencia/jsp/plantilla.jsp?area=eranets&id=14).

Nanotechnologie auf Deutschland-Tournee

Der neue nanoTruck geht mit einer Ausstellung auf Reise

Am 19. Februar 2008 gab Bundesbildungsministerin Annette Schavan in Stuttgart auf der Didacta den Startschuss für die dreijährige Deutschlandtour des neuen nanoTrucks. Die neue nanoTruck-Kampagne schließt an die bereits abgeschlossene Reise des alten einstöckigen nanoTrucks an. Damals besuchten innerhalb von drei Jahren rund 270.000 Menschen den Truck an ca. 340 verschiedenen Plätzen. Die rollende Ausstellung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) informiert über die Chancen und Risiken der Nanotechnologie und zeigt Berufsaussichten in diesem Forschungsgebiet auf. Besucher können sich über zahlreiche Fragen informieren – zum Beispiel darüber: Wie können Nano-Farbstoffe fälschungssichere Scheckkarten ermöglichen? Warum dämmen ausgerechnet Nano-Schaumstoffe besonders gut Wärme und störenden Lärm? Wie schafft es eine milchfarbene Mischung aus Nanopartikeln und Eiweißen, erfolgreich Krebs zu bekämpfen? Auf alle diese Fragen gibt der neue nanoTruck schon ab diesem Monat Auskunft. Der Truck wird in

den kommenden drei Jahren quer durch Deutschland touren und unter anderem vor Schulen, vor Universitäten oder auch auf Marktplätzen und auf Großveranstaltungen über die Nanotechnologie informieren.

Der neue nanoTruck ist zweistöckig. Im Untergeschoss zeigen zahlreiche Ausstellungstücke, wie nützlich Nanotechnologie im Alltag sein kann. Viele interaktive Experimente laden zum Ausprobieren ein. So lässt sich zum Beispiel das Freisetzen von Medikamenten im Augeninneren simulieren. Ein weiteres Exponat zeigt, warum Solarzellen mit nanobeschichtetem Glas effizienter arbeiten. Weitere Beispiele sind im Obergeschoss des LKWs zu sehen, ergänzt um einem Veranstaltungsraum für Vorträge und Workshops.

Viele Experten sagen der Nanotechnologie eine große Zukunft voraus – sie gehen von einem wachsenden Milliardenmarkt aus. Entscheidend für den Erfolg der Technologie wird dabei auch sein, dass es genügend Fachkräfte gibt. Ein möglichst frühzeitiger Kontakt mit der Nanotechnologie – auch außerhalb der Schule – ist daher sehr wichtig. Hinzu kommt, dass vielen jungen Menschen nicht klar ist, welche Qualifikationen am besten für einen Job in diesem Bereich vorbereiten. Eltern, Jugendliche und Lehrkräfte können sich im nanoTruck auch darüber ausführlich informieren. Zudem können junge Leute in dem Schülerlabor des nanoTruck testen, ob sie Interesse an naturwissenschaftlichem Arbeiten haben. Hier können sie unter fachkundiger Anleitung wissenschaftliche Techniken ausprobieren. Sie lernen dabei zum Beispiel, wie Nanopartikel hergestellt und nachgewiesen werden. Oder sie können sich das nanoKino oder die Laser-Show "Reise in den Nanokosmos" ansehen. Allerdings sei die Ausstellung nicht nur für junge Menschen interessant, bekräftigte die Ministerin auf der Didacta. Hier könnten Menschen jeden Alters viel lernen – und einen Einblick in die Zukunft gewinnen. (Quelle: BMBF, 19.02.2008)

Industrielle Genomforschung an Mikroorganismen

BMBF-Ausschreibung „GenoMik-Industrie“



In kaum einem anderen Bereich hat die Genomforschung in den zurückliegenden Jahrzehnten so umfassend und dennoch weitgehend unbemerkt von der Öffentlichkeit Einzug gehalten wie beim Einsatz von Mikroorganismen für die industrielle Anwendung: Ob Waschmittelenzyme oder Tierernährung, ob Abluftreinigung, Pharmazie oder Feinchemie, in vielen auch alltäglichen Bereichen werden Mikroorganismen oder Teile von diesen u.a. mit Hilfe moderner Methoden der Genomforschung eingesetzt. Moderne mikrobielle Produktionsverfahren können aber auch dazu beitragen, im Sinne des Klimaschutzes den Bedarf an fossilen Rohstoffen z.B. in der chemischen Industrie zu senken.

Für die Industrie wird die genom-basierte Analyse und Optimierung von Mikroorganismen künftig zu den Grundvoraussetzungen für innovative und wettbewerbsfähige Produkte und Prozesse in den Bereichen Chemie, Pharma, Medizin, Ernährung und im Umweltschutz gehören. Gleichwohl sind die Potenziale der Genomforschung an Mikroorganismen für die industrielle Verwendung noch längst nicht ausgeschöpft. Neue Erkenntnisse in der Genomforschung führen zu einem tieferen Verständnis der physiologischen und regulatorischen Vorgänge von Zellen und ermöglichen so den optimierten Einsatz biologischer Systeme für technische Lösungen.

Aufgrund der dynamischen Entwicklung in der Grundlagenforschung und der zunehmenden Suche der Industrie nach völlig neuen Prozessen und Produkten hat sich ein starker forschungspolitischer Handlungsbedarf ergeben. Die neue Förderinitiative "GenoMik-Industrie" als Teil der "Genomforschung an Mikroorganismen (GenoMik)" soll die Brücke schlagen zwischen der in der Initiative "GenoMik" fokussierten akademischen Forschung und den vorwettbewerblichen Entwicklungsarbeiten im Rahmen des Cluster-Wettbewerbs "BioIndustrie 2021". Das Ziel ist es dabei, die internationale Wettbewerbsfähigkeit der deutschen Bioindustrie zu stärken, um auch bei Beschäftigung und Umsatz zum Spitzenreiter in Europa zu werden.

Der detaillierte Ausschreibungstext ist über Webseite des BMBF einzusehen (<http://www.bmbf.de/foerderungen/12169.php>). Die Bewerbungsfrist läuft bis zum 30. April 2008.

(Quelle: BMBF, 22.02.2008)

BioEnergie 2021

Herausforderung für Forschung und Technologie in Deutschland



Mit dem Ziel, die Potenziale der Bioenergie zu nutzen, sind große Herausforderungen für Forschung und Technologie verbunden. Grundsätzlich ist eine Effizienzsteigerung bei der Erzeugung und Nutzung landwirtschaftlicher Rohstoffe notwendig, um den Anteil von Energie aus heimischer Biomasse substanziell sowie international wettbewerbsfähig zu erhöhen und damit auch die zunehmende Konkurrenz zwischen Energie- und Nahrungs- bzw. Futtermittelproduktion abzufedern. Des Weiteren sind vor allem aus Gründen einer Effizienz- und Wertsteigerung gekoppelte Nutzungspfade für die energetische und stoffliche Verwendung von Biomasse besonders Erfolg versprechend (Bioraffinerie).

Die Hightech-Strategie der Bundesregierung unterstützt das Ziel, den Anteil von Biomasse an der Energieversorgung zukünftig deutlich zu erhöhen. Um dieses Ziel durch neue Impulse aus der Forschung zu erreichen, schreibt das Bundesministerium für Bildung und Forschung im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz die Förderaktivität "BioEnergie 2021 – Forschung für die Nutzung von Biomasse" aus. Die Ergebnisse aus der Förderinitiative sollen dazu beitragen, durch Innovationen auf dem Gebiet der Bioenergie den Anteil an erneuerbaren

Energien zu steigern und damit die Treibhausgasemissionen zu senken. „BioEnergie 2021“ soll dabei für das Jahr 2021 und darüber hinaus in Deutschland eine international wettbewerbsfähige Nutzung von Biomasse ermöglichen und zugleich einen substanziellen Beitrag zur Eigenversorgung mit Energie zu leisten sowie die Technologieführerschaft auszubauen.

In Projekten an Hochschulen und außeruniversitären Forschungseinrichtungen sollen in Zusammenarbeit mit Partnern aus der Wirtschaft neue Umwandlungsprozesse von Biomasse – sowohl aus Energiepflanzen als auch aus biologischen Reststoffen – vorangetrieben sowie die züchterische Optimierung von Energiepflanzen – insbesondere unter Einsatz der Genomforschung und Systembiologie – ausgebaut werden. Die Forschungsarbeiten können sämtliche Nutzungspfade von Biomasse wie Treibstoff, Elektrizität und Wärme umfassen. Ein besonderer Schwerpunkt ist dabei die Förderung von Arbeitsgruppen unter Leitung von jüngeren Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, die ein langfristig angelegtes Forschungsvorhaben mit einem völlig neuen Ansatz zur Nutzung von Biomasse verfolgen wollen.

Mit etwa 70% Anteil unter den erneuerbaren Energien liefert bereits heute die Nutzung pflanzlicher Biomasse (Bioenergie) den größten Gesamtbeitrag bei Strom, Wärme und Kraftstoffen. Durch die Bioenergie können umweltfreundlichere Produktionsverfahren etabliert und die Abhängigkeit von fossilen Rohstoffen reduziert werden. Die Nutzung der Bioenergie bietet zudem Chancen für die Schaffung von Arbeitsplätzen. Die weltweit steigende Nachfrage nach Bioenergie wird auch zu einer verstärkten Nachfrage nach Technologien führen. Hier bieten sich Exportchancen und zugleich die Möglichkeit den Klimaschutz in anderen Ländern technologisch zu unterstützen. (Quelle : BMBF, <http://www.bmbf.de/de/12089.php>)

“Munich Centre for Organelle Research (CORE)”

Neues Zentrum soll Entstehung des Lebens erforschen

Die Entstehung des Lebens und die Entwicklung unterschiedlicher Organismen bildeten schon immer ein wichtiges Forschungsgebiet der Naturwissenschaften. Eine neue Dynamik versprechen jetzt die Entschlüsselung ganzer Genome sowie die großen Fortschritte bei der Untersuchung der Genome, der Proteine und der zellulären Vorgänge. Diese Weiterentwicklung von Genomics, Proteomics und Metabolomics gewähren nicht nur einen tieferen Einblick in die Funktion von Organismen, sondern auch in die evolutionäre Entwicklung, die der Ausbildung der verschiedenen Arten zugrunde liegt. Entscheidend für die Entstehung höherer Organismen war die Integration einzelliger Lebewesen, die sich auch in unseren Zellen als wichtige Bestandteile finden. Arbeitsgruppen der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München haben nun das "Munich Centre for Organelle Research (CORE) als fakultätsübergreifende Einrichtung gegründet, um die bereits bestehende Expertise zur Erforschung dieser endosymbiontischen Organellen an diesem Standort besser zu verzahnen und – auch europaweit – auszubauen.

Die Photosynthese betreibenden Chloroplasten der Pflanzen, die Energie erzeugenden Mitochondrien aller höheren Lebewesen und auch andere wichtige Zellbestandteile stammen von einst frei und unabhängig lebenden Organismen ab. Diese wurden vor Millionen Jahren von Wirtszellen aufgenommen und so dauerhaft integriert, dass sie schon vor langer Zeit ihre genetische Unabhängigkeit verloren haben. "Die Umwandlung der Endosymbionten in die Zellorganellen Mitochondrien und Chloroplasten zur Freisetzung potentieller Synergien bedingte einen massiven Anpassungsprozess auf genetischer, physiologischer und zellulärer Ebene", berichtet Professor Jürgen Soll von der Fakultät für Biologie und Koordinator von CORE. "Neben der Entwicklung der Mitochondrien und Chloroplasten mit ihrer essentiellen Bedeutung für die Energiegewinnung und Transformation eukaryotischer Zellen ist

eine Reihe spezialisierter Formen dieser Organellen entstanden, etwa die Hydrogenosomen, die Mitosomen, die Apikoplasten, aber auch so genannte nicht-photosynthetische Plastiden."

Bereits heute ist München ein Zentrum von internationalem Rang im Bereich der Forschung an endosymbiontischen Organellen. "Dieses Potential wollen wir auch in Zukunft erhalten und noch weiter ausbauen", meint Soll. "Das neu gegründete Zentrum CORE soll die Münchner Arbeitsgruppen untereinander, aber auch mit internationalen Forschergruppen vernetzen, die sich schwerpunktmäßig mit der Entstehung, Funktion und Bedeutung von Mitochondrien und Plastiden beschäftigen." Das Zentrum soll helfen, Forschung und Lehre zum Thema "endosymbiontische Organellen" in der gebotenen Bandbreite fachübergreifend zu koordinieren und zu bündeln. Ein weiteres Ziel ist die Initiierung gemeinsamer Drittmittelanträge mit der dafür nötigen logistischen Unterstützung. CORE wird zudem Seminare und Ringvorlesungen anbieten und damit interdisziplinäre Master- und Graduiertenstudiengänge im Bereich der Lebenswissenschaften unterstützen.

Das Zentrum soll aber auch Teil einer europaweiten Initiative sein, deren Ziel es ist, die Forschung an den Organellen transdisziplinär auszubauen und sichtbar zu machen. So existiert in Norwegen bereits ein weiteres CORE-Zentrum. In München sind derzeit die beiden Sonderforschungsbereiche TR1 "Endosymbiose" und der SFB 594 "Molekulare Maschinen in Proteinfaltung und Proteintransport" Keimzellen des Projekts. "CORE steht aber allen interessierten Wissenschaftlern offen", betont Soll. Gegründet wurde das Zentrum von Professor Kai Hell, Professor Hans-Ulrich Koop, Professor Dario Leister, Professor Jörg Meurer, Professor Jörg Nickelsen, Professor Walter Neupert, Professor Jürgen Soll und Professor Ute Vothknecht.

Quelle: IDW, 13.02.2008

[SBMC 2008] Conference on Systems Biology of Mammalian Cells

Under the auspices of Dr. Annette Schavan, Federal Minister of Education and Research

22.05. - 24.05.2008
Dresden | Germany
Kulturpalast
www.sbcm08.de

Call for abstracts | deadline: 29.02.2008
www.sbcm08.de/08/submission.html

Topics

- » Biomedicine «
- » Developmental Pattern Formation «
- » Self-organization and collective phenomena «
- » New theoretical approaches and cutting edge technologies «

Speakers

Ruedi Aebersold | Zürich · Philippe Bastiaens | Dortmund · Marie-France Carlier | Gif-sur-Yvette · Steven Dooley | Mannheim · Roland Eils | Heidelberg · Darren Gilmour | Heidelberg · Leon Glass | Montreal · Mariko Hatakeyama | Yokohama · Hanspeter Herzel | Berlin · Frank Juelicher | Dresden · Douglas Lauffenburger | Cambridge · Jennifer Lippincott-Schwartz | Bethesda · Stan Maree | Utrecht · Franziska Michor | Cambridge · Bela Novak | Oxford · Olivier Pourquie | Kansas City · Markus Rehm | Dublin · Yasushi Sako | Wako · Jaroslav Stark | London · Jose M. G. Vilar | New York · Hans Westerhoff | Manchester & Amsterdam

Wissenschaft kompakt

Ein Bakteriengenom vom Designer

Wieder einmal ließ der Genforscher J. Craig Venter mit einem Paukenschlag die Welt der Genomforschung erzittern. Forscher seines Instituts um den Medizinnobelpreisträger Hamilton O. Smith gelang erstmals die Konstruktion eines vollständigen bakteriellen Genoms aus einzelnen, synthetisch hergestellten DNA-Bausteinen. Nachdem bereits einer Arbeitsgruppe um Eckard Wimmer von der Stony-Brook-Universität in New York 2002 erstmals die vollständige Synthese eines viralen Genoms, das des Poliovirus, gelungen ist, stellt nun die erstmalige Synthese eines vollständigen bakteriellen Genoms einen Meilenstein auf dem Wege zur Erschaffung lebender Zellen im Labor dar. *Mycoplasma genitalium* ist ein bakterieller Parasit, welcher Entzündungen an den Geschlechtsorganen, der Harnblase und den Atemwegen hervorrufen kann. Sein 580.076 Basenpaar großes Genom, welches die Information für 485 Proteine liefert, gehört zu den kleinsten bakteriellen Genomen. Da dieses trotzdem immer noch 20 Mal größer ist als die bisher im Labor synthetisch hergestellten Genfragmente, wählte das Team um Craig Venter eine besondere Herangehensweise: Sie synthetisierten das Bakterienerbgut gleichsam im Baukastenprinzip. Mit Ausnahme der Gene, die für die pathogenen Eigenschaften verantwortlich sind, wurde das vollständige Erbgut von *M. genitalium* zunächst auf 101 Abschnitte mit jeweils einer Länge von fünf- bis siebentausend Basenpaaren unterteilt. Schrittweise wurden dann die synthetisch hergestellten, sich überlappenden DNA-Fragmente so lange in *Escherichia coli*-Bakterien zusammengefügt, bis jeweils ein Viertel des *M. genitalium*-Genoms zusammengebaut war. Anschließend wurden diese Viertel-Genome durch Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) zum vollständigen Genom zusammengefügt. Nächster Schritt zur Herstellung von künstlichen Lebensformen wird nach Aussagen Craig Venters nach der künstlichen Synthese nun die "Transplantation" des synthetischen Genoms in eine geeignete Wirtszelle sein. Seine Aussage, mit Hilfe dieser Technik zukünftig "in die Design-Phase der Biologie einzutreten" und damit in die Entwicklung von industriell nutzbaren Design-Mikroben, ist jedoch nicht ganz unumstritten.

Originalpublikation: Gibson, DG *et al.*: Complete Chemical Synthesis, Assembly, and Cloning of a *Mycoplasma genitalium* Genome, *Science* Jan 24, 2008 (DOI: 10.1126/science.1151721)

Gendefekt verstellt die innere Uhr

Ob jemand Frühaufsteher oder Langschläfer ist, steckt bereits in den Genen. Aber die innere Uhr bestimmt nicht nur, wer morgens schwingvoll aus dem Bett steigt – die ganze Tagesform hängt davon ab. Was dahintersteckt untersuchte jetzt das Team um Prof. Kramer an der Berliner Charité. Die Wissenschaftler entnahmen dafür Hautzellen von Patienten, die unter Schlafstörungen leiden. Die entnommenen Zellen wurden kultiviert. Im Zelllabor beobachteten die Forscher

anschließend die Aktivität der sogenannten Uhrgene in Abhängigkeit von der Tageszeit. So erhielten sie für jede Testperson ein individuelles Profil. Mit einem Fragebogen bestimmten die Forscher, zu welcher Tageszeit die Probanden verschiedene Aufgaben lieber durchführen. Das Ergebnis: Sind die Gene aktiv, ist es der Mensch auch. Allein am Verlauf der Kurven konnten die Forscher vorhersagen, ob es sich um einen Frühaufsteher oder Langschläfer handelte. Ein Teil der untersuchten Patienten wurde sogar als extremer Spät- oder Frühtyp eingeordnet. Die Analyse ihrer Hautzellen ließ die Forscher vermuten, dass sie einen Gendefekt haben, der ihre innere Uhr verstellt. Rund ein Viertel aller Deutschen leiden darunter und müssen ständig gegen ihren biologischen Rhythmus leben. Sie sind zu anderen Tageszeiten aktiv und können sich nur schwer an die Zeiten von Freunden, Schule oder Beruf anpassen. Schlafstörungen, Stress und psychische Erkrankungen können die Folge sein. Nun ist es jedoch möglich zu bestimmen, ob das Problem genetisch bedingt ist. So kann den Patienten mit einer individuellen Behandlung, etwa mit Lichttherapie, geholfen werden. Dass die sogenannte Masteruhr unseren inneren Rhythmus steuert, ist schon seit einiger Zeit bekannt. Sie ist im Gehirn direkt mit den Sehnerven verknüpft und wird über das Sonnenlicht "gestellt". Doch auch unsere Gene beeinflussen die Masteruhr, wie die Ergebnisse der Studie zeigen. So gibt es unabhängig von der Sonne Frühaufsteher und Langschläfer, Partymuffel und Nachteulen.

Originalpublikation: Brown, SA *et al.*: Molecular insights into human daily behaviour. *PNAS* February 5, 2008, vol. 105, no. 5, 1602-1607.

Nano-Heizplatten für DNA

In der medizinischen Forschung ist der Nachweis von DNA-Defekten ein wichtiges Thema, etwa bei der Erforschung von Erbkrankheiten, die mit fehlerhaften Sequenzen in der DNA zusammenhängen. Diese Defekte führen auch zu einer herabgesetzten Schmelztemperatur der DNA. An den Fehlstellen passen nämlich die beiden DNA-Stränge nicht genau zusammen. Daher trennen sie sich schon bei niedrigeren Temperaturen voneinander als bei einer intakten DNA. Diesen Effekt kann man zum Nachweis von DNA-Defekten nutzen, indem man die Schmelzkurve misst. Die bisher verwendeten Untersuchungsmethoden sind allerdings sehr zeitaufwändig. Einem deutschen Forschungskonsortium ist es jetzt erstmals gelungen, ein Verfahren zu entwickeln, mit dem sich Gen-Defekte in einer tausendstel Sekunde nachweisen lassen – so schnell wie nie zuvor. Der Trick: die DNA wird mit Gold-Nanoteilchen verbunden, die mittels eines Laserpulses zu winzigen Heizplatten werden. Diese erwärmen die Probe und man kann mit einem Messlaser direkt eine Schmelzkurve aufnehmen. Aus dieser Kurve lässt sich dann einfach ablesen, ob die DNA in Ordnung ist oder nicht. Auf das Messprinzip haben die Wissenschaftler bereits ein Patent angemeldet. Und der an dem Projekt

beteiligte Joachim Stehr möchte nach seiner Promotion zusammen mit einem Kommilitonen eine Firma gründen, um die Idee zu vermarkten. Mit regem Interesse der biotechnologischen und pharmazeutischen Industrie ist wohl zu rechnen.

Originalpublikation: Stehr, J. *et al.*: Gold NanoStoves for Microsecond DNA Melting Analysis. *Nano Letters*, Vol. 8, No. 2, 619-622, 2008.

Hobbit mit Gendefekt

Eine internationale Forschungsgruppe unter der Leitung von Dr. Anita Rauch am Universitätsklinikum Erlangen hat jetzt die Ursache einer ausgeprägten Wachstumsstörung des gesamten Körpers aufgeklärt. Menschen mit diesem genetischen Defekt werden nicht größer als etwa einen Meter und weisen einen relativ kleinen Kopf auf, der dem Kopf eines drei Monate alten Kindes vergleichbar ist, sind dabei jedoch intellektuell weitgehend normal. Bei den Betroffenen liegt ein Defekt im Perizentrin-Gen vor. Das für den Defekt verantwortliche Perizentrin-Gen ist ein Schlüsselmolekül zur Verankerung der Fäden, an denen die Chromosomen bei der Zellteilung in entgegen gesetzter Richtung in die neuen Tochterzellen gezogen werden. Möglicherweise kann der Gendefekt auch den Fund einer scheinbar neuen Menschenart in Indonesien erklären. Dieser umgangssprachlich "Hobbit" getaufte *Homo floresiensis* lebte vor 18.000 Jahren auf der Insel Flores. Seine Einstufung als neue Art ist heftig umstritten. Die Erlanger Forscher meinen nun die Lösung des Rätsels gefunden zu haben. Sie vermuten aufgrund der großen Ähnlichkeit mit den jetzt untersuchten Patienten, dass der Körperbau der Floresbewohner durch Perizentrin-Defekte verursacht worden war. "Im Hinblick auf den andauernden Streit um die Natur der menschenartigen Miniaturbewohner der Insel Flores zeigen unsere Erkenntnisse, dass es nicht einer Jahrtausende währenden Evolution Bedarf, um solche Menschen zu erklären", sagt Rauch. "Ein einziger Gendefekt kann ausreichend sein, um einen heutigen Menschen auf das Maß der „Hobbits“ zu schrumpfen und gleichzeitig zahlreiche Anomalien der Knochen hervorzurufen."

Originalpublikation: Rauch, A. *et al.*: Mutations in the Pericentri (PCTN) Gene Cause Primordial Dwarfism. *Science* 8 February 2008: Vol. 319, No. 5864, pp. 816 – 819. (DOI: 10.1126/science.1151174)

Sequenzieren wie an der Supermarktkasse

Volker Deckert und sein Team vom Institute for Analytical Sciences (ISAS) in Dortmund haben kürzlich eine Methode entwickelt, die einen Weg zur direkten Sequenzierung des Erbmaterials weisen könnte. Das Verfahren basiert auf einer Kombination von Raman-Spektroskopie und Rasterkraftmikroskopie. Direkte Sequenzierung bedeutet, die vier Buchstaben des genetischen Codes zu lesen wie mit einer Lupe. Ein DNA- oder RNA-Strang hat einen Durchmesser von nur zwei Nanometern, entsprechend stark muss die Vergrößerung sein. Deckerts Team nutzt dazu ein Rasterkraftmikroskop. Eine winzige versilberte Glasspitze fährt, vom Mikroskop gelenkt, über den RNA-Strang. Ein auf diese Spitze fokussierter Laserstrahl regt den Abschnitt des Strangs, der gerade abgerastert wird, und versetzt ihn in Schwingungen. Aus dem Streulichtspektrum (Ramanspektrum) lassen sich genaue Rückschlüsse auf die molekulare Struktur ziehen. Jeder genetische Buchstabe, sprich jede der vier Nucleobasen, schwingt anders und erzeugt daher einen charakteristischen spektralen "Fingerabdruck". Wenn sich die Methode, die als "Spitzenverstärkte Raman-Spektroskopie" (TERS von engl. Tip-enhanced Raman Spectroscopy) auch auf DNA übertragen lässt, könnte sie die Ent-

schlüsselung des Erbguts revolutionieren. Herkömmliche Methoden zur DNA-Sequenzierung sind sehr komplex, funktionieren nur indirekt und benötigen eine große Menge Erbmaterial. Die von Deckert entwickelte TERS dagegen "liest" den Code direkt, ohne chemische Hilfsmittel oder Umwege. Und es wird nur ein einzelner DNA-Strang benötigt. "Die DNA-Sequenzierung könnte ganz einfach werden", sagt Deckert, "wie das Scannen eines Strichcodes an der Supermarktkasse."

Originalpublikation: Bailo E. *et al.*: Tip-Enhanced Raman Spectroscopy of Single RNA Strands: Towards a Novel Direct-Sequencing Method. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2008 Jan 10

Was Algen den Durchblick verschafft

Wie sehen eigentlich Algen? Dieser Frage gingen Wissenschaftler der Universität Jena um Prof. Dr. Maria Mittag nach. Sie studierten den „Sehapparat“ der einzelligen Grünalge *Chlamydomonas reinhardtii*. Natürlich kann die in feuchten Böden und im Süßwasser vorkommende Alge nicht richtig sehen – wohl aber zwischen hell und dunkel unterscheiden. Dazu nutzen sie ein kleines visuelles System – den Augenfleck. Die Forscher konnten nun den Zusammenbau dieses primitiven Auges entschlüsseln. Dazu haben die Forscher sämtliche Eiweiße, aus denen der Augenfleck aufgebaut ist, isoliert und deren Struktur und Zusammensetzung analysiert. Über 200 Eiweiße konnten sie identifizieren und ihre Modifikationen im Augenfleck der Algen bestimmen. Dabei erlebten die Wissenschaftler eine Überraschung: Zwar liegt der Augenfleck am Rande des Chloroplasten, doch anders als dieser enthält er nur wenig des grünen Farbstoffs Chlorophyll. Vielmehr konnten die Forscher große Mengen von Karotinoiden – orangefarbenen Pigmenten – nachweisen. Außerdem konnten sie Proteine nachweisen, wie diese auch in den Augen und der Zirbeldrüse von Menschen und Tieren vorkommen. Diese beiden Organe sind dort für die Synchronisation des Tag/Nacht-Rhythmus sehr wichtig. Diese Ähnlichkeit sei kein Zufall und könne neben der Lichtwahrnehmung auch bei der Alge an dieser Funktion beteiligt sein, so Prof. Mittag. Auch andere Parallelen konnten die Wissenschaftler aus Jena zum Sehapparat der Wirbeltiere ziehen. Bestimmte Veränderungen an so genannten Rhodopsinen waren ebenfalls vergleichbar zwischen Tier und Alge. Diese Erkenntnisse seien nicht nur Grundlagenwissen für Botaniker, vielmehr können die Ergebnisse auch Hinweise auf die Entwicklung des Sehapparates höherer Lebewesen geben, so die Forscher. Auch sei eine Anwendung der Ergebnisse bei der Entwicklung neuer Therapien bei Blindheit denkbar. Erste Versuche zeigten bereits, dass eine Übertragung des Rhodopsins aus *C. reinhardtii* in blinden Mäusen partielles Sehen vermitteln konnte.

Originalpublikation: Wagner, V *et al.*: The phosphoproteome of *Chlamydomonas reinhardtii* eyespot fraction includes key proteins of the light signalling pathway. *Plant Physiology Preview* (DOI:10.1104/pp.107.109645)

Wenn Singvögel den Ton nicht treffen

Singvögel erwerben wie Menschen die Sprache durch das Nachahmen von Lauten. Dass diese Fähigkeit in Zusammenhang mit einem bestimmten Gen steht konnten Wissenschaftler der Freien Universität Berlin erstmals nachweisen. Sie manipulierten Gehirngegenden junger Zebrafinken, die für das Erlernen von Gesang wichtig sind, um die Produktion des Gens FOXP2 zu unterbinden. In der Folge konnten die Finken den Gesang ihrer Artgenossen schlechter imitieren: Sie kopierten den Gesang unvollständig und imitierten das, was sie imitierten, schlechter als gewöhnlich. Die Ergebnisse ließen Rückschlüs-

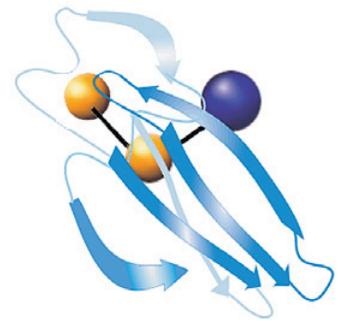
Workshop Molecular Interactions

The workshop »Molecular Interactions« gives insight into recent development in the area of technologies for high throughput, multi-parallel, and single molecule analysis in functional genomics and systems biology.

4th Workshop, 23 – 25 July 2008

Henry-Ford-Bau, Freie Universität Berlin
Garystr. 35, 14195 Berlin, Germany

www.molecularinteractions.de



Including Career Fair
for young scientists
and students

se auf den Spracherwerb von Menschen zu. Das Gen FOXP2 ist offenbar nicht nur an der Entwicklung von Gehirngegenden beteiligt, die für das Sprechen und Singen wichtig sind, sondern es steuert auch den Erwerb dieser Fähigkeiten, indem es an der Steuerung von Mund, Zunge und Kehlkopf beteiligt ist. Denn Patienten mit Mutationen des Gens FOXP2, die unter der Sprachstörung „Developmental Verbal Dyspraxia“ leiden, sprechen vereinfacht – ähnlich den Finken im Versuch -. Sie sprechen zudem Worte, die sie benutzen, variabler aus.
Originalpublikation: Haesler, S *et al.*: Incomplete and Inaccurate Vocal Imitation after Knockdown of FoxP2 in Songbird Basal Ganglia Nucleus Area X, PLoS Biology Vol. 5, No. 12, e321 (DOI:10.1371/journal.pbio.0050321)

Wie Kariesbakterien kommunizieren

Bakterien verfügen über eine eigene Sprache: Sie kommunizieren, indem sie chemische Substanzen, so genannte Signalmoleküle, ausschütten. Damit können sie sich sogar über Artgrenzen hinweg verständigen. Das "Esperanto" unter den Signalmolekülen trägt den Namen "Autoinducer-2", kurz AI-2. Dieses gemeinsame Sprachmolekül ist vor allem dann wichtig, wenn sich bakterielle Gemeinschaften, die Biofilme, entwickeln: Ein Beispiel ist Zahnplaque, den das Kariesbakterium *Streptococcus mutans* bildet. Wissenschaftler des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) haben nun ermittelt, welche Gene im Bakterium durch das Signalmolekül AI-2 beeinflusst werden. Dafür arbeiteten die Forscher mit Bakterien, denen das Gen für die Herstellung von AI-2 fehlte. Diesen Mutanten wurde daraufhin im Labor hergestelltes synthetisches AI-2 gegeben. Mit Hilfe von Microarrayanalysen identifizierten die Wissenschaftler nun die Gene, die durch AI-2 direkt an- oder abgeschaltet wurden. Sie konnten 59 Gene finden, die durch Zugabe von AI-2 wieder in ihren aktiven Zustand zurückversetzt wurden. Hier handelt es sich um die Schaltstellen für die Kommunikation durch AI-2. Dabei handelte es sich vor allem um zwei Klassen von Genen. Zum Einen waren dies Regulatoren, die für das An- und Abschalten von Genen zuständig sind. Zum Anderen waren es Transportproteine, die für die Aufnahme von AI-2 durch die Zellmembran zuständig sind. Die detaillierte Analyse dieser Proteine wird nun zeigen, was AI-2 der Bakterienzelle sagt, und wie es das tut.

Originalpublikation: Sztajer, H: Autoinducer-2-Regulated Genes in *Streptococcus mutans* UA159 and Global Metabolic Effect of the luxS Mutation. Journal of Bacteriology, January 2008, p. 401-415, Vol. 190, No. 1 (DOI:10.1128/JB.01086-07)

Wie Zellen Stress bewältigen

Auch Zellen kennen Stress. Chemische Einflüsse oder hohe Temperaturen können die fein ausbalancierten innerzellulären Prozesse aus dem Takt bringen – empfindliche Proteine können ihre fragile dreidimensional gefaltete Struktur verlieren oder gar miteinander zu Aggregaten verklumpen. Erste Hilfe leisten Hitzeschockproteine (Hsps). Sie bewahren andere Proteine vor dem Verklumpen oder bringen sie notfalls wieder in die korrekte Form. Wo diese "zellulären Sanitäter" ihre Aufgabe nicht wahrnehmen können, werden Krankheiten wie Alzheimer oder das Creutzfeld-Jakob-Syndrom begünstigt. Angesichts der Bedeutung der Hsps auch in Hinsicht auf solche Krankheiten ist ein möglichst umfassendes Verständnis ihrer Arbeit und Regulation wünschenswert. Die TUM-Wissenschaftler um Professor Johannes Buchner vom Lehrstuhl für Biotechnologie untersuchten am Beispiel der Bäckerhefe das Hitzeschockprotein Hsp26. Bei diesem Protein hatten sie eine besondere Eigenheit entdeckt: In der Hefe nimmt es Hitzestress autonom wahr. Bei normalen Temperaturen ist es nicht aktiv, schaltet sich aber bei Hitze selbstständig ein und entfaltet blitzschnell seine Schutzwirkung. Dies zeigten Versuche bei verschiedenen Temperaturen. Lässt man ein Testprotein bei 25°C verklumpen, so zeigt das nicht aktivierte Hsp26 keinen Effekt. Erhöht man die Temperatur aber für nur zehn Sekunden auf 36°C, dann bewahrt Hsp26 schon die Hälfte des Testproteins vor dem Verklumpen. Und nach fünf Minuten bei Hitzestress bleibt das Testprotein in Gegenwart von Hsp26 zu 100 Prozent intakt. Welcher Mechanismus dem zugrunde liegt, haben die TUM-Biotechnologen jetzt herausgefunden. Das Aktivierungssignal ist eine temperaturabhängige Umlagerung innerhalb des Hsp26-Moleküls. Die Forscher konnten sogar den exakten Ort dieses molekularen Temperatursensors lokalisieren – eine als Mitteldomäne bezeichnete Region. Und sie wiesen nach, dass der Sensor in einem engen Temperaturbereich zwei Stellungen einnehmen kann: inaktiv und aktiv. Die Struktur der Mitteldomäne bestimmt, ob und wann Hsp26 aktiv wird und seine Schutzfunktion wahrnimmt. Das hier entdeckte Prinzip, eine Temperaturänderung in eine molekulare Strukturänderung umzusetzen, könnte auch für die Nano-Biotechnologie von Interesse sein.

Originalpublikation: Franzmann, TM *et al.*: Activation of the Chaperone Hsp26 Is Controlled by the Rearrangement of Its Thermosensor Domain. Molecular Cell, Volume 29, Issue 2, 1 February 2008, Pages 207-216 (DOI:10.1016/j.molcel.2007.11.025)

Stellenmarkt

The Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology in Potsdam invites applications for a



PhD Studentship (codes 08/08)

to investigate pectin modification and the reprogramming of minor carbohydrate metabolism under carbon limiting conditions in *Arabidopsis thaliana*. The work will involve working in an international environment together with theoretical scientists, to identify interesting candidate genes and characterise these by reverse genetics approaches using state of the art analytical methods, such as LC-MS, GC-MS and HPLC.

Applicants should have a Diploma or Master's Degree in Biology or Biochemistry with a strong background in plant genetics. Knowledge of programming (e.g. perl, java, R/S) and statistics is desirable but not essential. However, an interest in learning bioinformatics methods is expected. For further information please contact Dr Björn Usadel (usadel@mpimp-golm.mpg.de).

Applications including covering letter, brief statement of interests, curriculum vitae, and the names of two referees should be sent to:

Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie
Personalverwaltung Wissenschaftspark Golm,
Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam

The Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology in Potsdam invites applications for a



PhD Studentship (codes 09/08)

We are looking for a PhD candidate to test, improve and formulate new algorithms to reconstruct gene networks based upon real world, multidimensional data sets, within the newly established group of Integrative Carbon Biology.

The work will further involve predicting the response of genes to environmental conditions based upon template responses and developing bioinformatics tools to aid in the aforementioned analyses.

Please visit mapman.mpimp-golm.mpg.de for further information concerning bioinformatics tools.

Applicants should have a Diploma or Master's Degree preferably in biophysics, physics or mathematics with a strong background in biology, although life scientists with a strong mathematical background will also be considered. Knowledge of programming and machine learning using Gaussian processes would be an advantage. For further information please contact Dr Björn Usadel (usadel@mpimp-golm.mpg.de).

Applications including covering letter, brief statement of interests, curriculum vitae, and the names of two referees should be sent to:

Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie
Personalverwaltung Wissenschaftspark Golm,
Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam



Opening Positions at the University of Verona

Over the past several years the School of Sciences of the Università degli Studi di Verona, located in beautiful Verona, Italy, has doubled in size and made a serious commitment to develop a new multidisciplinary program in Viticulture and Enology.

To continue this growth and foster interdisciplinary collaborations, we invite applications for multiple open-rank faculty positions in Metabolomics (with the Department of Viticulture and Enology) with an emphasis on the following, broadly defined, areas: metabolic flux analysis, nuclear magnetic resonance, mass spectrometry and stable isotope studies of plant metabolism.

It is expected that most positions will be filled at the rank of Associate Professor or Assistant Professor.

However, truly outstanding candidates may be considered for appointment at the Full Professor level.

Applicants should

- have earned a Ph.D. in Chemistry, Biochemistry, Plant Biology-Biotechnology or a closely related field;
- show evidence of exceptional research promise, if applying for a junior faculty position, or exceptional research achievement, if applying for a mid-career or senior faculty position;
- show potential for developing an externally funded research program (junior candidate) or a substantial record of externally funded research (mid-career or senior candidate);
- show commitment to quality advising and teaching at the graduate and undergraduate levels (all candidates).

Since the positions are tenured, candidates are required to have a significant experience at a comparable institution in the same rank they are applying for.

Applicants should send their curriculum vitae, including a list of references, a research statement, addressing both past work and future plans, and a teaching statement to: hiring.scienze@univr.it

If electronic submission is not possible, hard copies of the application materials may be sent to:

Chair of the Hiring Committee c/o Ms. Chiara Ghini,

**Administrative Secretary Facoltà
di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali
Università degli Studi di Verona**

I-37134 Verona, Italy

Applications should be received by April 30, 2008 for full consideration
Posted on the web: March 03, 2008



Post-Doctoral Position

Plant Molecular Biology Institute (IBMP)

A 2.5 years post-doc position is available at the IBMP, Strasbourg, France, on the roles of DNA recombination in plant mitochondrial genome transmission. The project is the study of changes in mitochondrial DNA heteroplasmy and copy number during plant development, gametogenesis, and in certain gene mutant backgrounds. The candidate will use genetic, cell biology and molecular biology approaches to address these questions. The biochemical functions of several proteins involved in DNA recombination as well as their roles in mitochondrial genome transmission will also be studied.

Applicants must have a PhD in biological sciences and will have a strong background in molecular biology and/or cell biology. Particularly, we would be interested in candidates corresponding to at least two of the following criteria:

- has worked on mitochondrial or chloroplast gene expression
- has worked on DNA recombination
- has worked on DNA-protein interactions
- has experience in plant cell biology
- has experience in laser microdissection

The IBMP it is one of the leading French centers devoted to integrative plant biology. The institute hosts about 140 researchers, and is composed of 5 scientific departments, which focus on mitochondrial biogenesis, the molecular and cellular mechanisms of plant growth, differentiation, development and defense reactions against pathogens and environmental stress. These research programs are supported by platforms run by dedicated technical staff: microscopy (RIO label), DNA sequencing, proteomics, bioinformatics and metabolomics. For more details about the Institute and the mitochondrial biogenesis department, consult our web site: <http://ibmp.u-strasbg.fr/>

- two and half year appointment, available immediately
- Salary: 1800 euros net per month
- Applications are accepted till the position is filled

For application, send a CV, qualifications and experience, along with contact details of two referees to: Dr. José Gualberto jose.gualberto@ibmp-ulp.u-strasbg.fr

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



Positions for **1 doctoral student and 2 postdocs in Molecular Biology**, starting on 01. June 2008, duration: 3 years

are available to work in different projects embedded in an integrated genome research network of NGF-Nplus aiming at the identification of genes contributing to the development of bipolar and unipolar disorders and schizophrenia.

1 post doctoral researcher and 1 doctoral student will specifically work within the subproject aiming at the identification of susceptibility genes for bipolar disorder. Another post doctoral researcher will work within a subproject aiming at the identification of allele-specific expression differences of genes at disease-associated loci using state of the art technology. The Department of Genomics offers an excellent multi-disciplinary team-oriented research environment and opportunities. They are further enhanced by extensive collaboration with the Institute for Medical Biometry, Informatics and Epidemiology (University of Bonn), the Max Planck Institute of Psychiatry (Munich) and the Division of Theoretical Bioinformatics (Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg).

We are looking for dedicated post-doctoral scientists (PhD) and a PhD student, keen to integrate knowledge in modern biology and genomic technologies in a high through-put molecular biology environment, and to pursue cutting edge research. The positions are for three years.

Please send a letter of application with a CV (including names and contact information of three references) to PD Dr. Sven Cichon, Institute of Human Genetics, Department of Genomics, Life&Brain Center Sigmund-Freud-Str. 25, D-53127 Bonn, E-Mail: gvanloon@uni-bonn.de

Leibniz-Institute for New Materials, Saarbrücken and Department of Biosciences-Botany, Saarland University



The INM – Leibniz Institute for New Materials, a member of the Leibniz-community, is a basic and applied research institute in transition to new scientific fields and is now expanded to include promising novel aspects of materials science, physics and biochemistry.

The research group Biomineralization works on complex structures of biological origin such as mineralized extracellular matrices (ECM). Our goal is to increase our understanding of the physiological control mechanisms behind the ability of higher organisms to fine-tune the structural and mechanical properties of cell walls / ECM for the application as biogenic resources for hierarchical materials on various length scales.

For a joint project in basic research on plant physiology between the INM and the Molecular Plant Biology at Saarland University, we offer a postdoctoral position in the field of **Molecular Plant Physiology** with a strong focus on the structural characterization of plant material using advanced techniques (i.e. E-SEM, HR-TEM, AFM, CLSM, IR, Raman imaging, Mass spectroscopy), in addition to state-of-the-art analytical chemistry (i.e. GC-MS, HPLC, AAS, ICP-OES).

Candidates should be highly motivated and creative. A strong background in biology (molecular biology, biochemistry) with the focus on plant physiology is required. Experience with Arabidopsis and/or Poaceae is appreciated. At the initial stage of the project, a 1-2 years contract is offered by INM. Successful projects may serve as a starting point for an independent research career.

This joint project between Saarland University and INM can offer you a dynamic, interdisciplinary research environment with open communication between researchers from biology, physics, and chemistry departments. The location of the two institutes is Saarbrücken, a lively town near the German-French border with fast connections into both countries. The INM and the UdS promote equal occupational opportunities. Please contact us for further information, or send your letter of motivation & CV, preferably by E-mail (hardcopy documents can not be returned):

Dr. Ingrid Weiss,
Dept. Biomineralization,
INM – Leibniz Institute for New Materials,
Campus D2 2, 66123 Saarbrücken, Germany. E-mail:
ingrid.weiss@inm-gmbh.de
www.inm-gmbh.de, www.wgl.de

Prof. Dr. Petra Bauer,
Dept. Biosciences-Botany/
Plant Molecular Biology, Saarland University
Building A24, 66123 Saarbrücken, Germany.
E-mail p.bauer@mx.uni-saarland.de
www.uni-saarland.de



Postdoctoral Fellowship

in "Probabilistic models in biology"

Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg
Department of Mathematics and
Physics in cooperation with the ZBSA

Research environment The research group of Prof. Peter Pfaffelhuber from the Department of Mathematics and Physics (www.mathphys.uni-freiburg.de) of the University of Freiburg is a member of the 'Freiburger Initiative für Systembiologie' (www.frisys.de). We have well-established national and international collaborations with various biomathematics groups. The group works in close contact to wet lab scientists in the ZBSA (Zentrum für Biosystemanalyse, www.zbsa.uni-freiburg.de).

Project Many biological systems require the use of probabilistic models. Our research has so far focused on Mathematical Population Genetics and modelling of evolutionary processes. Within the area of Systems Biology, possible research topics are e.g. stochastic effects in chemical reaction networks or genomics modelling of bacterial species. Topics are chosen according to both mathematical interest and relevance in current systems biology research of the FRISYS wet lab scientists. The successful candidate will also have the possibility to follow research projects of his/her own inclination.

Requirements We search for a mathematician or statistician with a strong background in probability theory and with strong interest in biological research. First experience in interdisciplinary research would be highly appreciated but is not prerequisite.

Conditions The salary is according to TV-L E13. The position is available until December 2009 with a possible extension until December 2011.

Application Please send your complete application including a letter of interest, CV, list of publications and the names of two references by 10.4.2008 via email to Peter Pfaffelhuber (p.p@lmu.de).

The [University of Freiburg](http://www.uni-freiburg.de) is an Equal Opportunity Employer and strongly encourages female candidates to apply.

The German Cancer Research Center (DKFZ)
 in Heidelberg invites applications for a



Scientific Project Manager

in the Division of Signaling and Functional Genomics (Head: Dr. Michael Boutros)
 (Reference Number: 22/2008)

Cellular signaling is essential during development and homeostasis of all organisms and aberrant control of signaling pathways has been directly linked to cancer. Research in our Division is directed towards the systematic identification and characterization of signaling pathway components and the development of novel strategies to inhibit signaling pathways implicated in cancer.

The Scientific Project Manager will be responsible for coordinating activities as part of a EU-funded network project, communicate with project partners, contribute to the writing of grant applications and scientific reports, and participate in teaching activities of the Division. The Project Manager will work closely with the head and members of the newly formed Division.

The applicant should be highly motivated and efficient, should have a strong interest in research, and hold a Ph.D. in biology or equivalent degree. Postdoctoral research experience in molecular biology or related field is an advantage. The position requires excellent communication and writing skills in English and German, experience in writing grant applications and scientific manuscripts, an interest in teaching and very good organizational skills.

The position is initially limited to 3 years. Compensation is according to TV-L (E13 or E14 depending on experience and qualification).

Furthermore the Division is looking for a
Research Technician/Engineer (Bioengineer, BTA, MTA or CTA)

We are seeking a research technician to support the Helmholtz technology platform on RNAi screening in the Alliance for Systems Biology. The successful applicant will be responsible for the establishment and application of cell-based assays for high-throughput screening, the management of large-scale RNAi reagent libraries and the development of automated screening protocols.

The applicant should be highly motivated and efficient, should have a strong interest in research, and hold a BTA, CTA, MTA or Bioengineering degree. Applicants should have research experience in academia or industry, be familiar with cell-based assays and/or high-throughput screens, standard cell and molecular biology techniques and have strong organizational skills.

The position is initially limited to 2 years with the possibility of extension.

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

Please send a letter of application, curriculum vitae, and a list of publications (first position only) and contact information of 2-3 referees (first position only) to the following address:

Deutsches Krebsforschungszentrum

Personalabteilung, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg,
 E-Mail: personalabteilung@dkfz.de

Applications will be considered until the positions are filled.

More information can be found at <http://www.dkfz.de/> and <http://www.dkfz.de/signaling>.



Bayer CropScience

in Frankfurt is looking for a

PostDoc

in a tri-national research program (Germany, France, Spain) which has started in May 2007 and goes until May 2010.

In this project the effect of several chemical compounds, which have shown to reduce stress symptoms in plants, on the transcriptome, proteome and metabolome of such plants will be analyzed.

Specific indicator genes for the compound effects will be identified. These indicator genes will later be used to establish a biological screen for other compounds that are beneficial for plant growth under stress conditions.

The PostDoc would have the following tasks:

- establish stress assays in the growth chamber for model and crop plants
- perform and analyze transcription profiling experiments with the model plant Arabidopsis under different stress and non stress conditions
- select indicator genes (with additional input from proteome and metabolome analyses)
- identify their orthologs in other crop plant species
- evaluate the behavior of the orthologs under the specific stress conditions
- fuse promoters of the verified genes to marker genes to establish a screening assay for other anti stress compounds
- verify the screening assay with selected compounds

For these purposes the PostDoc should already have some years of laboratory experience in the field of Molecular Biology (e.g. from an earlier PostDoc position). Experience in the field of plant responses to abiotic stress factors would be very helpful. The applicant should have excellent experimental and organisational skills and a profound knowledge in Bioinformatics. Because the PostDoc will work in a tri-national project, excellent knowledge of the English language and the ability to work in an international team are a prerequisite. Nevertheless the PostDoc should be able to work on his project very independently.

In case you find this project interesting please send your application to
Dr. Peter Eckes

**Scientific Computing, H872N
Bayer CropScience AG**

Industrial Park Hoechst, 65926 Frankfurt
e-mail: peter.eckes@bayercropscience.com



Die Medizinische Klinik II (Direktor: Herr Prof. Dr. med. Heribert Schunkert) und das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik (Direktor: Herr Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Andreas Ziegler) des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, sucht zur Verstärkung des Teams zum nächst möglichen Termin, für die Dauer von drei Jahren, eine/n engagierte/n, motivierte/n und qualifizierte/n

Doktorandinnen/en in Teilzeit mit 19,25 Std./W.

Die Medizinische Klinik II beschäftigt sich mit der Aufklärung der genetischen Ursachen des Herzinfarktes und koordiniert seit 2006 zwei große Forschungsverbünde zu diesem Thema (Cardiogenics, Atherogenomics). Das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik beschäftigt sich mit der Weiterentwicklung und Anwendung statistischer Methoden in der Medizin.

Zu Ihren Arbeitsaufgaben gehört die Mitarbeit in BMBF geförderten (Atherogenomics) sowie durch die Europäische Union geförderten Projekten (ENGAGE, Cardiogenics) zu genetischen Ursachen kardiovaskulärer Phänotypen. Dies schließt die Koordination von statistischen Auswertungen, Weiterentwicklung von genetisch-epidemiologischen Methoden und Kooperation mit internationalen Gruppen ein.

Sie sollten über ein abgeschlossenes Hochschul- oder Fachhochschulstudium in Informatik, Statistik, Mathematik, Biologie oder Biochemie (Schwerpunkt Genetik) verfügen. Für die Tätigkeit sollten Sie Kenntnisse in einer höheren Programmiersprache sowie einem Statistik-Programmpaket besitzen. Aufgrund der internationalen Kooperationen des Instituts sind gute englische Sprachkenntnisse für die Tätigkeit erforderlich. Des Weiteren erwarten wir Kooperationsfähigkeit, Kontaktfreudigkeit und Freude am Arbeiten in einem interdisziplinären Team.

Bei Erfüllung der tariflichen Voraussetzungen erfolgt eine Eingruppierung in die Vergütungsgruppe TVÖD 13. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit zur Verlängerung des Beschäftigungsverhältnisses. Wir bieten Ihnen ein attraktives Themengebiet zur Promotion mit umfassenden Weiterbildungsmöglichkeiten.

Bewerbungen Schwerbehinderter werden bei entsprechender Eignung bevorzugt. Die Stelle kann auch in Teilzeit ausgeübt werden. Frauen werden bei gleichwertiger Eignung, Befähigung und fachlicher Leistung vorrangig berücksichtigt. Das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein fordert deshalb entsprechend qualifizierte Frauen nachdrücklich zur Bewerbung auf.

Wenn wir Ihr Interesse geweckt haben sollten, schicken Sie uns bitte Ihre vollständigen und aussagefähigen Bewerbungsunterlagen möglichst bald an:

PD Dr. rer. nat. Jeanette Erdmann [Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Universität zu Lübeck](#)
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

Weitere Informationen können Sie gerne vorab j.erdmann@cardiogenics.eu erhalten.

www.genomxpress.de

Glossar

Aerosol Gas mit flüssigen oder festen Schwebeteilchen

Antisense Moleküle Interagieren mit Boten-RNA und verhindern deren Übersetzung in Proteine. Somit wird spezifisch ein Gen ausgeschaltet. Mehrere Antisense Moleküle befinden sich in klinischen Entwicklungsphasen zu neuen Medikamenten.

Array miniaturisierter Proben-träger für automatisierte Analyseverfahren, mit dem eine Vielzahl von Proben bzw. Parametern gleichzeitig analysiert werden kann. Je nach Einsatzart spricht man auch von Bio-Chips.

BTA 'Bos taurus chromosome' (Rinderchromosom)

CXCR2 Chemokinrezeptor 2-Gen

DH Deutsches Holstein-Rind

in vitro in Zellkultur

Peptid – Eiweißmolekül, das aus bis zu 100 Aminosäuren (mehr als 100 Aminosäuren: Protein) gebildet wird. Für ihren Aufbau stehen grundsätzlich 20 verschiedene Aminosäuren zur Verfügung.

Pixel Abkürzung für Bildelement (engl. Picture Element), kleinste Bildeinheit eines digitalen Bildes. Die Bildqualität ist von der Anzahl der Pixel pro Zoll abhängig.

Proteom Gesamtheit aller Proteine (Eiweißstoffe) die in einer bestimmten Zelle (z.B. Bakterienzelle) zu einem bestimmten Zeitpunkt vorhanden sind.

QTL 'quantitative trait loci' (merkmalsbeeinflussende Genorte)

Ribozyme werden auch als „molekulare Scheren“ bezeichnet, da sie Boten-RNA Moleküle zerschneiden können und somit Gene ausschalten; Ribozyme sind auch als Katalysatoren für chemische Reaktion einsetzbar.

RNA Aptamere kleine Nucleinsäuren, die ähnlich wie Antikörper hoch spezifisch andere Moleküle oder Strukturen binden können. Aufgrund ihrer chemischen Natur bieten diese Nucleinsäuren gegenüber Anti-

körpern für bestimmte Anwendungen Vorteile, wie z.B. ihre Toleranz gegenüber organischen Lösungsmitteln beim Einsatz in Biosensoren.

RNA Interferenz Mechanismus zum gezielten, zeitweiligen Ausschalten von Genen; nutzt einen natürlichen, zellulären Mechanismus, der wahrscheinlich der Verteidigung gegen Infektionen dient. Kurze doppelsträngige RNA-Moleküle (engl.: short interfering RNA = siRNA) binden sequenzspezifisch an Boten-RNA und leiten deren Abbau ein: das Protein = Genprodukt kann nicht mehr hergestellt werden.

RNA-Technologien Erforschung und molekularbiologische, technische sowie medizinische Anwendungen von Ribonucleinsäuren (engl.: ribo nucleic acid = RNA)

SCC 'somatic cell count' (somatischer Zellgehalt)

Spiegelmere Aptamere aus spiegelbildlichen RNA-Molekülen, die in der Natur nicht vorkommen. Können ebenfalls andere Moleküle spezifisch binden, werden aber nicht von abbauenden Enzymen erkannt – somit besonders geeignet zur Entwicklung als Medikament.

Impressum

GENOMXPRESS 1.08 · Ausgabe 1, Band 8 – März 2008

Der GENOMXPRESS ist ein vierteljährlich erscheinendes Magazin mit Informationen aus der deutschen Genomforschung, Systembiologie und RNA-Forschung. Der GENOMXPRESS erscheint im März, Juni, September und Dezember. Redaktionsschluss für die Ausgabe 2.08 ist der 16. Mai 2008.

Herausgeber Die Koordinierungsstellen der Forschungsnetzwerke GABI, NGFN, GenoMik, FUGATO, FORSYS und HepatoSys.

Redaktion

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

GABI Geschäftsstelle

c/o MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie

Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam

Dr. Silke Argo (NGFN)

NGFN Interim-Geschäftsstelle, c/o DKFZ, B050

Im Neuenheimer Feld 580, 69120 Heidelberg

Dr. Werner Selbitschka, Dr. Dietrich Trzeciok,

Dr. Petra Ehrenreich, Dr. Gabriele Gerlach

(GenoMik) · c/o Universität Bielefeld

Postfach 100131, 33501 Bielefeld

Dr. Janet Schmidtke (FUGATO)

FUGATO Sekretariat

Adenaueralle 174, 53113 Bonn

Dr. Ute Heisner (HepatoSys)

c/o Institut für Physik – Universität Freiburg

Hermann-Herder-Str. 3, 79104 Freiburg

Dr. Jan Eufinger (Helmholtz-Initiative

zur Systembiologie/SBCancer)

c/o Deutsches Krebsforschungszentrum, B080

Im Neuenheimer Feld 580, 69120 Heidelberg

Gastmitglied der Redaktion:

Dr. Joachim Klein (RiNA) RiNA Netzwerk

Takustraße 3, 14195 Berlin

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 · GABI Geschäftsstelle

c/o MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie

Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam

marlt@mpimp-golm.mpg.de

GENOMXPRESSPORTAL

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

www.genomxpress.de



gefördert durch:

