

Die Variabilität der Plastizität · Cholesterin als Risikofaktor bei Alzheimer · FERTILINK – Funktionale Genomforschung zur Verbesserung der Fruchtbarkeit von Nutztieren  
GABI Brain: Die Brücke zwischen Genomforschung und angewandter Pflanzenzüchtung schlagen · VANTED: Datenauswertung im Netzwerk-Kontext · Mit RNAi den Chlamydien auf die Schliche kommen · *Natronomonas pharaonis* – Leben mit zwei Extremen  
Die „Natur des Menschen“ – ein Argument in der Bioethik?

**Pflanzengenomforschung:  
Neue Möglichkeiten  
für die biologische  
Schädlingsbekämpfung.**  
Seite 19



# Inhalt

**Inhalt** .....2

**Editorial** .....3

## Forschung

**Die Variabilität der Plastizität –**  
Proteinviefalt durch subtiles alternatives  
Spleißen an NAGNAG-Motiven .....4

**Cholesterin als Risikofaktor  
bei Alzheimer –**  
Die physiologische Funktion des Amyloid-  
Peptides der Alzheimerkrankheit .....7

**FERTILINK – Funktionale Genomforschung  
zur Verbesserung der Fruchtbarkeit von  
Nutztieren** .....9

**Die Brücke zwischen  
Genomforschung und angewandter  
Pflanzenzüchtung schlagen...** .....13

**VANTED: Datenauswertung  
im Netzwerk-Kontext** .....16

**Auch Pflanzen haben eine  
doppelte Abwehrkette –**  
Dauerhafte Resistenz von Pflanzen gegen  
Pilzparasiten beruht auf einem mehrstufigen  
Abwehrmechanismus .....18

**Neue Möglichkeiten für die  
biologische Schädlingsbekämpfung –**  
Ein Gen steuert den chemischen „Hilferuf“,  
mit dem schädlingsbefallener Mais Schutz-  
insekten anlockt .....19

**Wie Pflanzen die Anzahl  
ihrer Stammzellen regulieren** .....20

**Dem verborgenen Liebesleben  
der Pflanzen auf der Spur** .....21

**Mit RNAi den Chlamydien  
auf die Schliche kommen** .....22

**Natronomonas pharaonis –  
Leben mit zwei Extremen** .....26

## Portrait

**Portrait Heiko Schoof** .....27

**Firmenportrait: IIT-Biotech GmbH** .....29

## Ethik

**Die „Natur des Menschen“ –  
ein Argument in der Bioethik?** .....30

## News & Confuse

### Info

**Bundshaushalt 2006 mit klarem  
Schwerpunkt bei Bildung  
und Forschung** .....32

**6-Milliarden-Initiative stimuliert  
die Forschung in der Wirtschaft** .....32

**Forschen und entwickeln  
zum Nutzen der Menschen** .....33

**Rund 7,6 Millionen Euro für Sicherheit  
in der Nanotechnologie** .....33

**Zugang zu medizinischen Informationen  
für Wissenschaftler und Patienten** .....34

**Kompromiss für die Forschung –  
Die EU bleibt beim Geld hinter  
den Erwartungen zurück** .....33

**Die französische Forschungsagentur  
(ANR) sucht Experten** .....34

**Konzeption eines  
"Europas der Projekte"** .....35

**Kartierung des Pferdegenoms**  
800.000 Euro Forschungsmittel  
aus dem „Niedersächsischen Vorab“ .....34

**Leibniz-Preis 2006:  
Höchstdotierter deutscher Förderpreis  
geht an eine Wissenschaftlerin  
und zehn Wissenschaftler** .....36

**Mit PET Rezeptorensystem  
im lebenden Menschen dargestellt** .....37

**Der Biopark Gatersleben  
nimmt Gestalt an  
Saaten-Union Resistenzlabor GmbH  
als erster Mieter** .....38

## Treffen

**Pflanzenforschung für die Zukunft** .....39

**Sechstes GABI Statusseminar  
in Potsdam** .....41

**14. Plant Animal Genomics  
Conference, San Diego**  
Transposons, Sequenzen und  
internationale Kooperation .....44

## Bücher

**Genlabor & Schule –  
Schülerlabore im Überblick** .....46

**Faszination Nanotechnologie** .....46

## Science Digest

**Jobbörse** .....51

**Impressum** .....52

# Editorial

## Liebe Leserinnen und Leser

Zeit für Veränderungen, Zeit für frischen Wind! Nach der Komplettierung der am GenomXPress beteiligten, nationalen Forschungsprogramme im vergangenen Jahr, ist es an der Zeit, unserem Magazin ein neues Gesicht zu geben. Trotz des frischen Windes der durch die Redaktionsräume fegt, halten wir an Bewährtem fest: So wird Sie auch in Zukunft der GenomXPress über die aktuellen Fortschritte der Genomforschung in Deutschland an Mensch, Tier, Pflanze und Bakterien informieren. Auch in Zukunft werden wir Sie über Ausschreibungen, forschungspolitische Weichenstellungen, wissenschaftliche Meetings und Konferenzen, eben alles, was rund um unser Forschungsgebiet geschieht und für dieses wichtig ist, unterrichten. Mit dem überarbeiteten Layout hoffen wir Ihr Interesse, Ihre Neugierde und Ihre Vorfreude auf die Inhalte des Heftes zu wecken.

Unseren Autoren wollen wir einen Ansporn geben, in ihren Bildarchiven zu stöbern, um mit uns und unseren Lesern die dort liegenden „Schätze“ zu teilen. Der erste Blick ist bekanntlich entscheidend.

Zeit für Veränderungen! Die Bundesregierung ist seit gut 100 Tagen im Amt. Strukturelle und inhaltliche Schwerpunkte der Regierung sind bereits erkennbar. Die Lebenswissenschaften stellen ein Schwerpunktthema für die Forschungs- und Innovationsförderung dar. An Bewährtem wird festgehalten und die für die Wissenschaft wichtige Kontinuität und Langfristigkeit garantiert. Forschung und Innovation bleiben Schlüsselbegriffe und Prioritäten der amtierenden Regierung. Die im Haushalt verankerten Etats sprechen hier eine deutliche Sprache und signalisieren eine Aufbruchsstimmung. Soll Europa bis 2010 zur innovativsten Forschungsregion und zum dynamischsten Wirtschaftsraum der Welt werden, wie dies die Lissabonstrategie im Jahr 2000 formulierte, muss Deutschland zur innovativsten Region Europas werden. Dies sind ehrgeizige Ziele, aber keine unrealistischen.

Im ersten Heft dieses Jahres berichten wir über ein Phänomen, das die Molekularbiologen in Atem hält. Nur 25.000 Gene sind für eine der komplexesten Lebensformen in der Natur verantwortlich, steuern den Supercomputer Gehirn wie es technisch keinen vergleichbaren gibt und sind Programm für sämtliche Entwicklungs- und Differenzierungsprozesse beim Menschen. Wie kann eine solche Komplexität aus nur 25.000 Genen entstehen? Alternatives Spleißen als eine Quelle der Proteomkomplexität schafft einen Teil der benötigten Variationen. Wen wundert es, dass dieses Phänomen einen Forschungsschwerpunkt im NGFN bildet. Lassen Sie sich entführen in die Welt molekularer Maschinen und erfahren Sie, was es mit NAG-NAG auf sich hat. Die Proteinviefalt, die entsteht, muss verwendet aber auch abgebaut werden. Proteinabbauprodukte besitzen häufig Funktionen, welche nicht mit denen des Vorläuferproteins übereinstimmen. Diese können auch Krankheiten auslösen. Solch ein Abbauprodukt ist das Amyloid-beta Peptid. Es lagert sich in enormen Mengen im Gehirn von Alzheimer Patienten ein. Im Artikel Cholesterin als Risikofaktor bei Alzheimer erfahren Sie mehr zu diesem Thema. Darüber hinaus lesen Sie in diesem Heft über FERTILINK, ein Forschungsvorhaben im Programm FUGATO zur funktionalen Genomforschung mit dem Ziel, die Fruchtbarkeit von Nutztieren zu verbessern. Die Bioinformatik ist ein – vielleicht sogar der essentielle Schlüssel der Genomforschung. Sie bringt Ordnung in die Datenflut und hilft diese zu interpretieren. In zwei Artikeln stellen wir unterschiedliche und notwendige Ansätze dar. Das Verbundprojekt GABI-BRAIN entwickelt innovative Softwaretools und neue statistische Konzepte zur Integration der Genomforschung in praxisorientierte Pflanzenzüchtungsprogramme. Ziel ist es, ein Datenbank-System zu entwickeln, welches die gezielte Integration von Informationen aus der Genomforschung in die angewandte Pflanzenzüchtung ermöglicht. Einen anderen Weg stellen wir mit VANTED vor. VANTED ist ein System zur Datenanalyse und



Visualisierung im Kontext komplexer biologischer Netzwerke. Die Genomforschung ist ein hervorragendes Beispiel für die Kombination von methodengetriebener Forschung mit den biologisch relevanten Fragestellungen. Die Methodik der RNA-Interferenz als hochmodernes Werkzeug zur Entschlüsselung der Bakterien-Wirt-Interaktion am Beispiel der Chlamydien gibt Auskunft über die Bedeutung der zellulären Rab-Proteine die wichtige Regulatoren des intrazellulären Transports darstellen und eine große Bedeutung für den Verlauf chlamydialer Infektionen haben.

Dem Kontext von Forschung und Gesellschaft nähern wir uns in unserem Beitrag auf Seite 30. Ist in der Diskussion über Möglichkeiten und notwendige Grenzen der Forschung der Verweis auf „die Natur des Menschen“ ein stichhaltiges Argument in der Bioethik? Forschung und Entwicklung führen zu Grenzverschiebungen. Was uns heute als unvorstellbar erscheint ist morgen bereits Normalität. Dass dieser Prozess ein aktiver ist und von kontroversen Diskussionen begleitet werden muss, liegt in der Natur der Sache. Im GenomXPress versuchen wir in loser Folge über entsprechende Denkansätze und laufende Diskussionen zu informieren.

*Viel Freude beim Lesen, Stöbern, Diskutieren sowie zahlreiche Aha-Effekte wünscht Ihnen im Namen der gesamten Redaktion mit fröhlichen Grüßen aus Potsdam,  
Jens Freitag*

# Die Variabilität der Plastizität – Proteinvielfalt durch subtiles alternatives Spleißen an NAGNAG-Motiven

**Matthias Platzer, Michael Hiller, Klaus Huse, Karol Szafranski, Jochen Hampe, Rolf Backofen, Stefan Schreiber (Jena/Freiburg/Kiel)**

Die vielleicht größte Überraschung des Humanen Genom Projekts war die Entdeckung, dass der Mensch nur über circa 20.000-25.000 Proteincodierende Gene verfügt (IHGSC 2004), d. h. über nur wenig mehr als der Fadenwurm *C. elegans* und die Fruchtfliege *D. melanogaster* und sogar über weniger als die Ackerschmalwand *A. thaliana*. Dies widerspricht scheinbar der geschätzten Anzahl von menschlichen Proteinen, die bei etwa 100.000 liegt: Vor noch nicht allzu langer Zeit ging man davon aus, dass ein Gen nur ein Protein codiert. Mittlerweile sind aber eine Reihe von Mechanismen bekannt, die die Herkunft verschiedener Proteine von einem Gen erklären und damit die alte Regel 'ein Gen = ein Protein' mehr und mehr zur Ausnahme machen.

## Alternatives Spleißen als Quelle der Proteomkomplexität

Einen großen Beitrag zur Vergrößerung der Gesamtheit aller Proteine eines Organismus - des Proteoms - liefert das alternative Spleißen. Bei Eukaryoten muss die Synthesevorschrift für Proteine aus dem Zellkern zum Ort der Proteinbiosynthese im Zytoplasma transportiert werden. Die relevanten Sequenzen liegen im Zellkern aber gestückelt auf so genannten Exons vor. Durch den Prozess des "Spleißens" werden die Exons miteinander verbunden, indem die sie unterbrechenden Sequenzen (Introns) herausgeschnitten werden. An den Nahtstellen von Exons und Introns gibt es Spleiß-Erkennungsstellen, die markieren, welche Teile der mRNA herausgeschnitten werden sollen. Genomisch beginnen Introns meist mit dem Dinukleotid GT (Donor Spleißstelle) und enden mit dem Dinukleotid AG (Akzeptor Spleißstelle). Neue Schätzungen gehen davon aus, dass mehr als 75 Prozent der menschlichen Gene alternativ gespleißt werden (Johnson *et al.* 2003). Dies geschieht durch Überspringen von Exons, Benutzen von alternativen Donoren oder Akzeptoren und Einbehalten von Introns. Alternatives Spleißen erfolgt oftmals in Abhängigkeit vom Gewebe, Zelltyp und/oder

Entwicklungsstadium. Das Spleißverhalten verändert sich auch in Abhängigkeit von externen Stimuli (z. B. Stress, Hitzeschock, Ionenkonzentrationen). Alternatives Spleißen spielt eine wichtige Rolle in vielen biologischen Prozessen, z.B. der neuronalen Entwicklung, der Geschlechtsbestimmung bei der Fruchtfliege oder der Gewebedifferenzierung. Findet alternatives Spleißen im codierenden mRNA-Abschnitt statt, führt das zur Synthese von unterschiedlichen Proteinen (Isoformen).

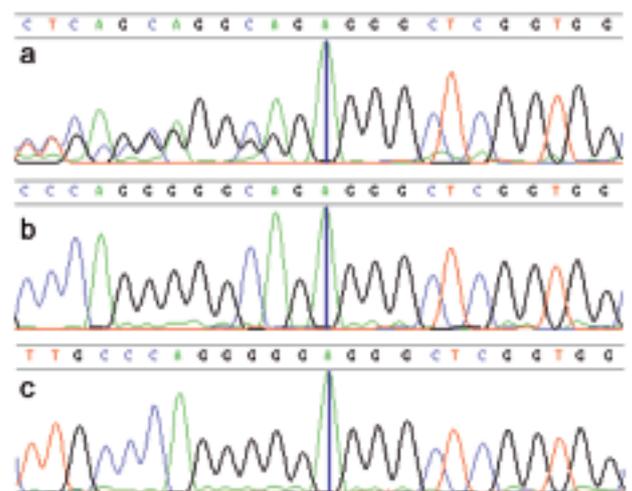
## Kleine Ursache – große Protein-Vielfalt

Wissenschaftler des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) und des Jenaer Centrum für Bioinformatik (JCB) sind auf eine bisher weitgehend unbeachtete Form der Nutzung von alternativen Spleißstellen gestoßen (Hiller *et al.* 2004). Es begann damit, dass bei der Suche nach Gendefekten bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen die Sequenzierung der in DNA umgeschriebenen mRNA (=cDNA) von Patienten und Kontrollpersonen von bestimmten Stellen an in vielen Proben nicht mehr eindeutig ausgewertet werden konnte (Abbildung 1a). Nach Ausschluss aller möglichen labor- und geräte-technischen Fehlerquellen stellte sich heraus,

dass sich diese "schlechten" Ergebnisse zweifelsfrei auf die Überlagerung der Signale von zwei mRNA-Molekülen zurückführen ließen (Abbildung 1b, c). Beide mRNAs unterschieden sich aber nur durch ein NAG Triplet (N steht für A, C, G oder T). Nach dem Vergleich von mRNA- und genomischer Sequenz klärte sich das Phänomen weiter auf. Das alternative NAG lag unmittelbar neben einem weiteren NAG und beide bildeten eine Tandem-Spleißstelle NAG-NAG (Abbildung 2)!

Genomweite bioinformatische Analysen zeigten, dass man diese NAGNAG-Sequenz bei ca. 8.000 Genen (d.h. in 30 Prozent aller menschlichen Gene) an mindestens einer Intron/Exon-Grenze des codierenden Bereichs findet. Bei Vorliegen dieser Sequenz erkennt der Spleißapparat manchmal das erste NAG als Intronende, in anderen Fällen das zweite NAG. Durch dieses minimal alternative Spleißereignis verändert sich die Sequenz der mRNA in jedem Fall nur um drei Nukleotide. Das weit verbreitete Vorkommen von Tandem-Spleißstellen in Genen erlaubt die Expression von zwei Proteinen, die sich in vielen Fällen nur durch eine Aminosäure unterscheiden (Abbildung 3a). Allerdings kommt es in anderen Fällen zum Austausch von einer Aminosäure durch zwei völlig

Abb. 1: Sequenzierung der in DNA umgeschriebenen alternativen NAGNAG-Spleißprodukte. In (a) überlagern sich die Sequenz-Signale des alternativen Transkripts mit CAG Triplet (b) und ohne CAG (c), so dass sich das Sequenzierungsergebnis bis zur Exon-Grenze nicht zweifelsfrei auswerten lässt.



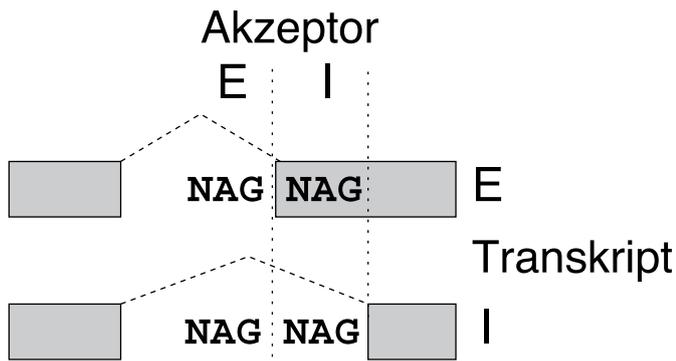


Abb. 2: Nomenklatur der NAGNAG-Spleißstellen und Transkripte. E: zweites NAG wird Teil des Exons; I: zweites NAG bleibt Teil des Introns.

verschiedene Aminosäuren (Abbildung 3b). Als noch gravierendes Ereignis kann durch alternatives Spleißen an NAGNAG-Motiven ein Stopp der Translation eingefügt werden, wodurch ein verkürztes Protein entsteht (Abbildung 3c). Obwohl das Ereignis auf Nukleotidebene recht simpel erscheint, ermöglichen die Tandem-Spleißstellen auf Proteinebene eine Vielfalt von Ausprägungen und vergrößern damit die Plastizität des Proteoms.

### **NAGNAG-Akzeptoren sind nicht zufällig im Genom verteilt**

Diese Tandem-Spleißstellen weisen eine Reihe von Besonderheiten auf. Zum einen sind sie vorzugsweise in Introns, die ein Codon nach dem ersten Nukleotid unterbrechen (Abbildung 3, Phase 1). Trotzdem führte die große Mehrheit nur zur Einfügung einer Aminosäure und nicht zum Austausch einer Aminosäure durch zwei andere. Zum anderen konnten wir zeigen, dass die Einfügung von basischen oder sauren Aminosäuren fast immer in Bereichen passierte, die schon basisch oder sauer waren, wodurch diese Proteinbereiche nur geringfügig verändert werden. Diese Besonderheiten werden als Hinweise interpretiert, dass Tandem-Spleißstellen genomisch nicht zufällig verteilt sind und dass dieses Spleißereignis in der Regel nur zu subtilen Proteinveränderungen führt. Diese subtilen Veränderungen können trotzdem von Bedeutung sein. So sind schon mehrere Fälle bekannt, wo NAGNAG-Isoformen funktionelle Unterschiede aufweisen. Das ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da viele dieser Proteine mit anderen Proteinen oder mit Nukleinsäuren Wechselwirkungen eingehen. Geringe Veränderungen dieser Wechselwirkungen könnten Auswirkungen auf komplexe Prozesse haben.

Interessanterweise konnten wir außerdem zeigen, dass das Spleißen an Tandem-Sequenz-

motiven gewebespezifisch ist. Für einen Teil der untersuchten Gene wurden Gewebe gefunden, in denen ausschließlich das erste NAG, während in anderen ausschließlich das zweite NAG benutzt wird. Die Zellen haben also die Möglichkeit, gezielt nur eine der beiden Proteinformen herzustellen. Welche der beiden NAG-Spleißstellen vorrangig verwendet wird, hängt wahrscheinlich von der Art des Gewebes, vom Entwicklungsstadium und von Umweltfaktoren ab.

### **NAGNAG-Akzeptoren sind auch phylogenetisch weit verbreitet**

NAGNAG-Motive finden sich nicht nur im menschlichen Genom, sondern auch in anderen Spezies wie Maus oder Fruchtfliege. Zusätzlich sind viele Tandem-Spleißstellen des Menschen in der Maus vorhanden und machen etwa die Hälfte aller konservierten alternativen Akzeptoren aus. Diese Fakten sprechen für eine biologische Relevanz der beschriebenen subtilen Form alternativen Spleißens.

Das weit verbreitete Vorkommen des alternativen NAGNAG-Spleißens ist wahrscheinlich von weitreichender und grundsätzlicher Bedeutung für die Biologie von komplexen Organismen. Es könnte auch relevant für die Entwicklung und/oder den Verlauf von komplexen Erkrankungen wie Bluthochdruck, chronische Entzündungen, Übergewicht und Neurodegeneration sein. Beispielsweise weisen Gene, deren Mutationen zu Fettsucht führen können, Tandem-Spleißstellen auf (Leptin, Leptinrezeptor, Ghrelin).

### **Genetische Variationen als Modulatoren des alternativen Spleißens**

Fehlerhafte oder veränderte Spleißmuster sind die Ursache für zahlreiche menschliche Krankheiten. Aus diesem Grund haben wir kürz-

lich eine systematische Suche nach Einzelnukleotid-Variationen (SNP, „single nucleotide polymorphism“) an diesen NAGNAG-Spleißstellen in der menschlichen Population durchgeführt (Hiller *et al.* 2006). Ergebnis: bei manchen Menschen kann an bestimmten NAGNAG-Akzeptoren alternativ gesplissen werden, bei anderen aber nicht. Die identifizierten SNPs zerstören entweder einen bekannten NAGNAG-Akzeptor, erschaffen ein neues NAGNAG oder verändern ein 'N' in einem bekannten NAGNAG-Akzeptor. SNPs, die in diese drei Gruppen fallen, können für das Spleißen an Tandemakzeptoren relevant sein.

An ausgewählten Beispielen haben wir anschließend die Veränderung im NAGNAG-Spleißen experimentell verifiziert. Dabei benutzten wir NAGNAG-zerstörende Allele als "natürliche Knock-out" Experimente und konnten daran zeigen, dass diese Allele nicht mehr alternatives Spleißen erlauben. Damit ist das NAGNAG-Motiv für das von uns untersuchte Phänomen notwendig und es stellte sich die Frage, ob das Motiv auch hinreichend für das alternative Spleißen ist. Um dies zu beantworten, suchten wir durch den Vergleich des Mensch und Schimpansen Genoms menschen-spezifische NAGNAG-Akzeptoren (d.h. NAGNAG-Akzeptoren, die erst nach der Aufspaltung von Mensch und Schimpanse entstanden sind). Durch anschließende Experimente konnten wir bestätigen, dass diese NAGNAG-generierenden Allele alternativ gesplissen werden und dass ein NAGNAG-Motiv hinreichend für das Auftreten der entsprechenden alternativen Spleißformen ist. Interessanterweise, unterliegen die neu entstandenen NAGNAG-Akzeptoren dem gleichen Selektionsdruck bezüglich verschiedener statistischer, evolutionsbiologischer und funktioneller Charakteristika, den wir auch schon für nicht-polymorphe, in der menschlichen Spezies fixierte Tandemakzeptoren beobachtet hatten (Hiller *et al.* 2004).

Solche SNPs können für die Entstehung oder den Verlauf von Erkrankungen relevant sein, wie am Beispiel der Stargardt Krankheit gezeigt wurde (Maugeri *et al.* 1999). Da 28% der von uns identifizierten NAGNAG-SNPs in bekannten "Krankheitsgenen" liegen, sind diese SNPs besonders interessant für weiterführende funktionelle Untersuchungen.

Außerdem erscheint es bemerkenswert, dass eine Reihe der SNPs den I-Akzeptor und gleichzeitig auch die Sequenz des E-Proteins verändern, was im heterozygoten Status zur Expression von drei Proteinisoformen führt (siehe Ab-

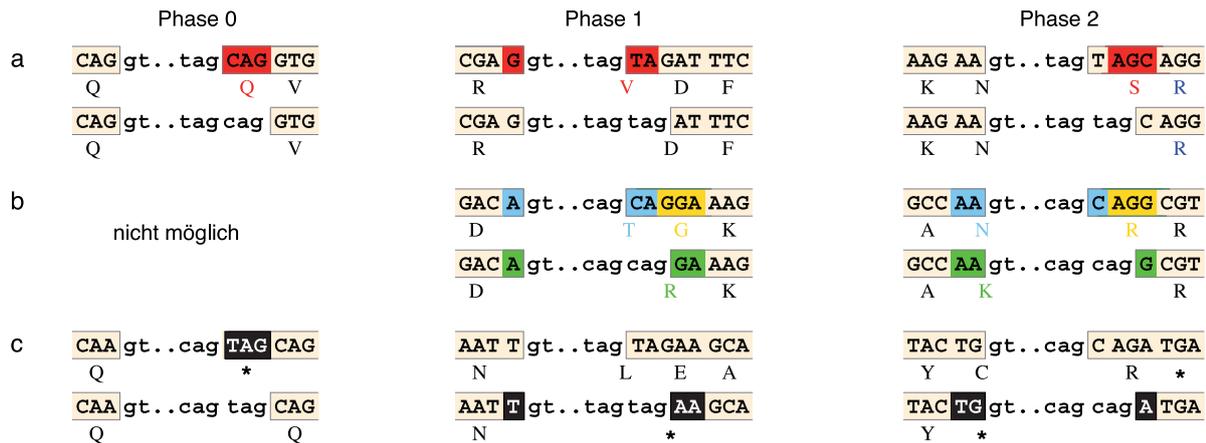


Abb. 3: Wie durch alternatives Spleißen an NAGNAG-Motiven Proteinvierfalt entsteht: Die jeweils obere Zeile stellt einen Ausschnitt der Gensequenz am Exon/Intron-Übergang bzw. am Intron/Exon-Übergang dar. Großbuchstaben repräsentieren Nukleotide, die nach dem Spleißen in der mRNA verbleiben. Klein geschriebene Buchstaben stellen Nukleotide dar, die aus der Protein-Bauanleitung herausgeschnitten werden. Je drei Gen-Buchstaben (Triplet) bilden den Code für einen Protein-Baustein (Aminosäure). Die von den Triplets codierten Aminosäuren sind in der unteren Zeile durch Buchstaben symbolisiert (Q steht für die Aminosäure Glutamin, V steht für Valin usw.). Welche Protein-Varianten durch das alternative Spleißeignis entstehen, hängt zum einen von der Sequenz des Tandem-Motivs ab, und zum anderen davon, an welcher Triplettposition das Intron eingefügt ist. Das Intron kann sich direkt zwischen zwei Triplet-Codons befinden (Phase 0) oder es ist nach dem ersten bzw. nach dem zweiten Nukleotid eines Codons eingefügt (Phase 1 bzw. Phase 2). Drei Proteinvariationen sind auf diese Weise möglich: (a) eine Aminosäure wird eingefügt oder fehlt, (b) Austausch von einer Aminosäure durch zwei völlig verschiedene Aminosäuren, (c) Translationsstopp wird eingefügt oder fehlt.



Abb. 4: Beispiel eines SNPs, der den I-Akzeptor und die Sequenz des E-Proteins verändert (rs2275992 in ZFP91). Das homozygote G-Allel ohne NAGNAG führt zur Expression nur eines Proteins (A), Homozygotie des A-Allels mit NAGNAG erlaubt die Expression von zwei (B) und Heterozygotie von drei Isoformen (C). Großbuchstaben repräsentieren Nukleotide der Exons, Kleinbuchstaben Nukleotide der Introns. Die von den Triplets codierten Aminosäuren sind unter der zweiten Codonposition durch Buchstaben symbolisiert.

bildung 4). Damit gewinnt die Komplexität des Proteoms einen weiteren Freiheitsgrad und bietet die Möglichkeit für die Herausbildung eines Heterozygotenvorteils. Vor dem Hintergrund des generellen Mangels an verlässlichen bioinformatischen Methoden zur Vorhersage von spleißrelevanten SNPs, ist unser – auf NAGNAG-Motive bezogener – Ansatz hoch effizient bei der Identifikation von genetischen Variationen im Spleißprozess.

Damit besteht die Aufgabe, gleichzeitig sowohl den Mechanismus und die Regulation des NAGNAG-Spleißens aufzuklären, als auch zu untersuchen, ob Störungen z.B. im Fettstoffwechsel mit Störungen in Struktur und Funktion der Tandem-Spleißstellen in Verbindung gebracht werden können. Neue diagnostische und

therapeutische Ansätze könnten am Ende dieses noch langen Weges stehen.

**Literatur**

- IHGSC 2004, Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature 431:931-945
- Johnson et al. 2003. Genome-wide survey of human alternative pre-mRNA splicing with exon junction microarrays. Science 302: 2141-2144
- Maugeri et al. 1999. The 2588G->C mutation in the ABCR gene is a mild frequent founder mutation in the Western European population and allows the classification of ABCR mutations in patients with Stargardt disease. Am J Hum Genet 64:1024-1035

**Originalveröffentlichungen**

- Hiller et al. 2004, Widespread occurrence of alternative splicing at NAGNAG acceptors contributes to proteome plasticity. Nature Genet 36:1255-1257
- Hiller et al. 2006, Single-nucleotide polymorphisms in NAGNAG acceptors are highly predictive for variations of alternative splicing. Am J Hum Genet 78: 291-302

**Kontakt**

Matthias Platzer  
 Leibniz-Institut für Altersforschung –  
 Fritz-Lipmann-Institut (FLI/ehemals IMB)  
 mplatzer@fli-leibniz.de

Michael Hiller  
 Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg  
 hiller@informatik.uni-freiburg.de

# Cholesterin als Risikofaktor bei Alzheimer

**Die physiologische Funktion des Amyloid-Peptides der Alzheimerkrankheit! Wissenschaftler im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) erforschen Regelzyklen zur therapeutischen Nutzung in der Zukunft**

**Tobias Hartmann**

In biologischen Systemen wird häufig beobachtet, dass Proteinabbauprodukte eigene Funktionen besitzen, welche nicht mit denen des Vorläuferproteins übereinstimmen. Mindestens genauso häufig dienen diese Abbauprodukte jedoch lediglich dem Recycling der Aminosäuren. Reichert sich aber ein Abbauprodukt an, können Krankheiten entstehen. Solch ein Abbauprodukt ist das Amyloid-beta Peptid ( $A\beta$ ). Es lagert sich in enormen Mengen im Gehirn von Alzheimer Patienten ein und nach heutigem Stand der Wissenschaft wird davon ausgegangen, dass erhöhte  $A\beta$  Konzentrationen die Alzheimer Krankheit auslösen.

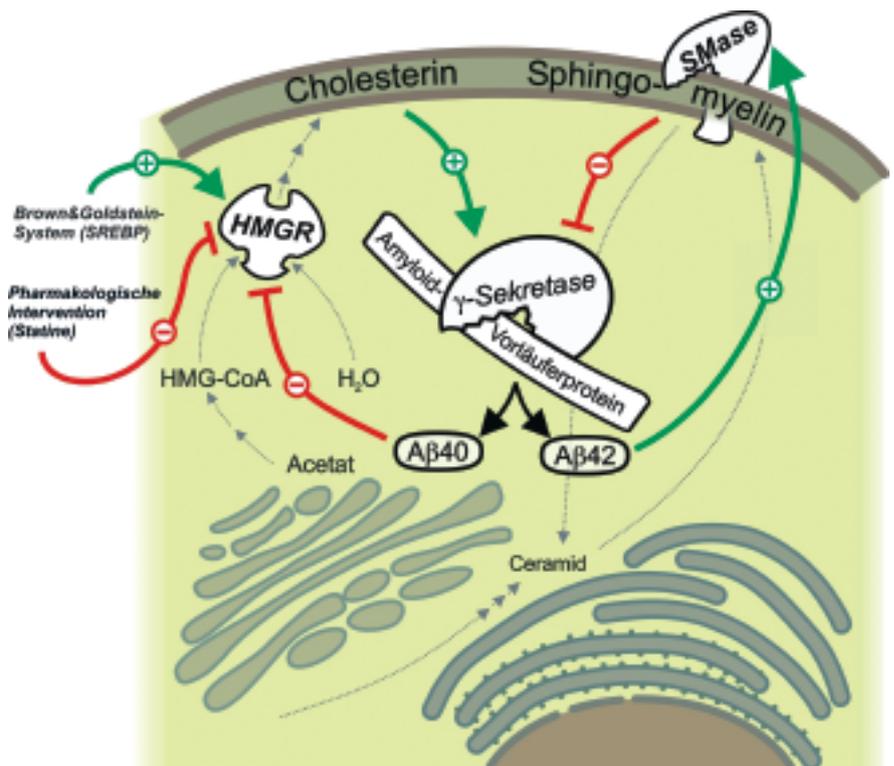
## Cholesterin und Alzheimer

$A\beta$  entsteht während der Spaltung des Amyloid-Vorläufer-Proteins durch zwei Proteasen. Diese Spaltung erfolgt in allen Zellen des menschlichen Körpers und ist normalerweise strikt reguliert. Vor wenigen Jahren hatten wir beobachtet, wie die Freisetzung des  $A\beta$  im Gehirn von Meerschweinchen sowie beim Menschen verringert wird, wenn Cholesterin senkende Medikamente gegeben werden. Es stellte sich dabei heraus, dass die mengenmäßige Freisetzung des  $A\beta$  hauptsächlich von der Fettzusammensetzung zellulärer Membranen abhängig ist. Gleichzeitig wurde Cholesterin in epidemiologischen Untersuchungen als Risikofaktor der Alzheimer Krankheit identifiziert. Im Rahmen einer internationalen Zusammenarbeit, an der auch eine weitere NGFN-Teilnehmerin (Ulrike Müller) beteiligt war, haben wir untersucht ob die bis dahin unbekannte biologische Funktion des Amyloid Vorläufer Proteins möglicherweise mit dem Fettstoffwechsel im Zusammenhang steht. Beim Menschen wird der größere Teil des Cholesterins von den eigenen Zellen vor Ort hergestellt. Ein weiterer Teil entstammt der Leber und der Nahrung. Lediglich das Gehirn hat dabei eine gewisse Sonderfunktion, weil es Cholesterin nahezu ausschließlich selbst herstellt. Die *de novo* Synthese ist daher im Gehirn von besonderer Bedeutung. Die Aktivierung der Cholesterinbiosynthese hängt im Wesentlichen von der Cholesterinmenge im

endoplasmatischen Retikulum der Zelle ab. Sinkt der Cholesterinwert zu stark ab, wird ein Protein sukzessiv durch zwei Proteasen gespalten und eines der Produkte dieser Spaltung aktiviert die Gentranskription der HMG-CoA Reduktase (HMGR). Dieses Enzym katalysiert quasi den entscheidenden Schritt der Cholesterinproduktion. Bemerkenswert ist hierbei, wie stark der Mechanismus dieser Cholesterinregulation dem der  $A\beta$  Produktion ähnelt. Besonders auffällig ist zudem, dass die enzymatische Aktivität und die subzelluläre Lokalisation der  $A\beta$  produzierenden Proteasen vom zellulären Cholesteringehalt abhängt.

## Proteasen weisen den Weg zur Funktion

Wie sich herausstellte handelte es sich bei einer dieser  $A\beta$  produzierenden Proteasen dann auch tatsächlich um die erste „heiße Spur“ auf der Suche nach der physiologischen Funktion der Alzheimer – Proteine. Sollte nämlich diese Protease – die sogenannte  $\gamma$ -Sekretase – tatsächlich eine aktive Rolle innerhalb der Lipidbiologie spielen, dann müßte die Entfernung des Gens für die  $\gamma$ -Sekretase sich auch auf die Lipidzusammensetzung der Zellen auswirken. Tatsächlich führt ein solcher PS-1/PS-2 knock-out dazu, dass Zellen wesentlich mehr



*Fettstoffwechselregulation durch Alzheimerproteine: Abhängig von der zellulären Membranzusammensetzung wird die Aktivität der  $\gamma$ -Sekretase, eine Protease, gesteuert. Bei der Spaltung des  $\gamma$ -Sekretase Substrates dem Amyloid-Vorläufer-Protein wird  $A\beta$  freigesetzt. Entsteht  $A\beta$ 42 so werden Sphingomyelin abbauende Enzyme (SMasen) aktiviert. Sphingomyelin wieder hemmt die Aktivität der  $\gamma$ -Sekretase. Bei der Freisetzung von  $A\beta$ 40 dagegen wird die HMGR, ein Enzym der Cholesterinbiosynthese, gehemmt und weniger Cholesterin wird gebildet. Eine Abnahme der zellulären Cholesterinkonzentration führt zu einer geringeren  $\gamma$ -Sekretaseaktivität und weniger des Hemmstoffes  $A\beta$  wird produziert. Es besteht die Hoffnung das Verständnis dieser Regelzyklen in Zukunft auch therapeutisch nutzbar zu machen.*

Cholesterin anreichern. Gleiches passiert wenn die proteolytische Aktivität dieses Enzyms experimentell unterbunden wird. Infolgedessen kann im nächsten Schritt postuliert werden, dass ein proteolytisches Substrat das Signal der  $\gamma$ -Sekretase weiterleitet. Neben vielen weiteren Substraten spaltet die  $\gamma$ -Sekretase auch sämtliche Mitglieder der Amyloid-Vorläufer-Protein Familie. Da eine biologische Funktion für die Amyloid Vorläufer Proteine unbekannt war und somit eine Rolle bei der Fettstoffregulation zumindest möglich erschien, war damit der nächste Kandidat in der regulatorischen Kaskade identifiziert. Erneut führte ein knock-out des Proteins zur Validierung der Hypothese, denn auch hier wurde wieder ein deutlich erhöhter Cholesteringehalt gefunden.

Wenn nun gleichzeitig mit dem knock-out der Amyloid Vorläufer Proteinfamilie die  $\gamma$ -Sekretase gehemmt wurde konnte dieses nicht mehr den Cholesteringehalt verändern. Dies zeigt, dass Amyloid Vorläufer Proteine essentiell für die Regulation des zellulären Cholesterinspiegels sind, während andere Substrate der  $\gamma$ -Sekretasen keine Rolle mehr für diesen Fettstoffwechsel Phänotyp besitzen. Aber um welches der Amyloid-Vorläufer-Proteine handelt es sich und vor allem ist dies auch *in vivo* von Belang? Bereits der alleinige knock-out des wichtigsten Mitglieds der Amyloid Vorläufer Proteinfamilie, dem des Amyloid-Vorläufer-Proteins selber, reichte völlig aus um den Cholesteringehalt im Gehirn deutlich zu steigern. Was aber gleichzeitig eine verwandte Funktion der anderen Proteine dieser Familie natürlich nicht ausschließt.

### **A $\beta$ und die Regulation des Lipidstoffwechsels**

Bis hierhin war offensichtlich, dass die  $\gamma$ -Sekretase Spaltung des Amyloid-Vorläufer-Proteins eine wichtige Funktion bei der Regulation des Fettstoffwechsels im lebenden Organismus hat. Wie diese Funktion innerhalb der Zelle vermittelt wird, wird enthüllt sich, wenn die Spaltprodukte des Amyloid Vorläufer Proteins näher untersucht werden. Das bedeutendste Spaltprodukt ist das bereits erwähnte A $\beta$ . Die Zugabe von synthetisch erzeugtem, wie auch natürlichem A $\beta$  ist in der Lage die übermäßige Cholesterinproduktion in Zellen wieder zu senken, die keine Amyloid Vorläufer Proteine oder  $\gamma$ -Sekretasen besitzen. Dies geschieht, da A $\beta$  eine Hemmung der Aktivität der HMGR, dem Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese,

bewirkt. Die genauen Details sind noch unbekannt, aber wahrscheinlich ist mindestens noch ein weiterer unbekannter Faktor beteiligt.

Eine andere Bedingung für eine physiologische Funktionen ist die wirksame Konzentration von A $\beta$ , welche ebenfalls im physiologischen Bereich liegen muß. Diese an sich triviale Bedingung ist bei der Alzheimer Krankheit von besonderer Bedeutung. Bei der Krankheit liegt das A $\beta$  Peptid stark angereichert und aggregiert vor. Hierdurch, verändern sich seine Eigenschaften deutlich. Mehrere Berichte zeigen toxische Eigenschaften für aggregiertes A $\beta$ . Die physiologische A $\beta$  Konzentration ist dagegen sehr viel geringer und liegt im picobis einstelligen nano-molaren Bereich. Interessanterweise ist die Cholesterin erniedrigende Wirkung des A $\beta$  genau auf den physiologischen Bereich beschränkt. Bei höheren Mengen wird nur eine geringe Hemmung der HMGR gefunden, vermutlich eine Konsequenz der Peptidaggregation.

Wie bereits zuvor von anderen Aspekten der Cholesterinregulation bekannt gibt es auch bei der A $\beta$  vermittelten Regulation eine enge Verbindung zum Sphingolipidstoffwechsel, allerdings mit einigen Besonderheiten. A $\beta$  wird hauptsächlich in zwei Formen produziert. Die längere Form, das A $\beta$ 42 wird in geringerer Menge hergestellt, verdient aber wegen seinem direkten Bezug zur Alzheimer Krankheit besondere Beachtung. Die häufigere, kürzere Form, das A $\beta$ 40, ist wahrscheinlich von untergeordneter Bedeutung bei der Alzheimer Krankheit könnte aber an zerebral-vaskulärer Pathologie beteiligt sein. Es bewirkt nun nur das A $\beta$ 40, nicht jedoch das A $\beta$ 42, eine Hemmung der Cholesterinsynthese. A $\beta$ 42 aktiviert wiederum Sphingomyelin abbauende Enzyme (SMasen), es kommt dann bei Gabe der verschiedenen A $\beta$  Formen im physiologischen Mischungsverhältnis zu einer gleichstarken Verringerung des Cholesterins und des Sphingomyelins. Im Gegensatz zur HMGR ist neben aufgereinigter SMase und A $\beta$ 42 kein weiterer Faktor notwendig um die Aktivität des Enzyms zu verändern. Diese Interaktion scheint also direkt zu verlaufen.

### **Ausblick**

Diese gleichmäßige Regulation von Cholesterin und Sphingomyelin ist anscheinend, so legen dies zumindest die verschiedenen parallel existierenden Kontrollmechanismen nahe, von großer Bedeutung. In der äußeren Zell-

membran kommen Cholesterin und Sphingomyelin häufig zusammen vor. Dadurch ändert sich lokal die Eigenschaft der Zellmembran und die Funktion, z.B. von Transmembranrezeptoren oder Ionenkanälen könnte, so verändert werden. Für das Verständnis oder die Behandlung der Alzheimer Krankheit könnte das Verständnis der physiologischen Funktion möglicherweise bessere Therapieansätze erlauben. Tatsächlich werden Cholesterin-senkende Statine bereits als mögliche Behandlung der Krankheit untersucht. Wie aus dem beigefügtem Schema ersichtlich, würden Statine sich gut in die Funktion des A $\beta$  eingliedern. Denn diese Medikamente erniedrigen genau wie A $\beta$ 40 die HMGR Aktivität. Statine ersetzen somit die Notwendigkeit der Zelle den Hemmstoff A $\beta$  herzustellen. Gleichzeitig verringert sich bei Statingabe aber auch die Produktion des A $\beta$ 42 und deshalb könnte womöglich das Risiko einer Alzheimer Erkrankung verringert werden. Aber es ergeben sich auch weitere Ansatzpunkte. So könnte der Sphingolipidstoffwechselweg gegebenenfalls ebenfalls zur Senkung der A $\beta$ -Produktion eingesetzt werden. Auch sind Stoffe bekannt, welche das relative Mengenverhältnis der A $\beta$  Formen zugunsten des A $\beta$ 40 verschieben. Im Idealfall würde dies dann nicht nur das Risiko einer Alzheimer Erkrankung senken, sondern beifolgend noch den Cholesterinspiegel erniedrigen.

All diese Möglichkeiten werden zur Zeit intensiv untersucht und die Hoffnung besteht, dass aus zumindest einem dieser Ansätze in Zukunft klinische relevante Behandlungsansätze entstehen.

So würde im Sinn von Theophrast von Hohenheim, besser bekannt als Paracelsus, „Alle Ding' sind Gift und nichts ohn' Gift; allein die Dosis macht das ein Ding kein Gift ist“ aus einem als Toxin bekanntem Stoffwechselprodukt vielleicht noch ein wichtiges Molekül zur Gesundheitsvorsorge.

### **Originalveröffentlichung**

· *Regulation of cholesterol and sphingomyelin metabolism by amyloid- $\beta$  and presenilin.*  
*Nature Cell Biology 7, 1118-1123*

### **Kontakt**

Tobias Hartmann  
*Zentrum für Molekulare Biologie Heidelberg (ZMBH), Heidelberg*  
E-Mail: Tobias.Hartmann@zmbh.uni-heidelberg.de

# FERTILINK – Funktionale Genomforschung zur Verbesserung der Fruchtbarkeit von Nutztieren



*Eckhard Wolf, Georg J. Arnold, Stefan Bauersachs, Helmut Blum, Thomas Fröhlich, Stefan Hiendleder, Heinrich H.D. Meyer, Horst-Dieter Reichenbach, Fred Sinowatz*

## Fruchtbarkeit – das zentrale Merkmal für die Tierzucht

Fruchtbarkeit ist über die Zahl der erzeugten Nachkommen ein direkter Produktivitätsfaktor. Zudem limitiert die Zahl der Nachkommen die Selektionsintensität und damit den erreichbaren Selektionserfolg bzw. genetischen Fortschritt. Aktuelle Daten aus der Rinder- und Schweineproduktion zeigen, dass durch Fruchtbarkeitsprobleme zunehmend drastische wirtschaftliche Verluste entstehen. Fruchtbarkeit ist ein komplexes Merkmal, das von einer Vielzahl an Genen beeinflusst wird. Zudem üben Umwelteffekte einen erheblichen Einfluss auf Fruchtbarkeitsparameter aus. Aufgrund dieser Tatsachen ist der Komplex Fruchtbarkeit mit klassischen quantitativ-genetischen und QTL-Kartierungsansätzen nur schwer zu fassen.

## Selektionsmechanismen im Reproduktionsgeschehen

Fruchtbarkeit ist durch eine Vielzahl biologischer Selektionsmechanismen determiniert, die auf Wechselwirkungen von Gameten, Embryonen und Feten mit ihrer maternalen Umgebung basieren (Abb. 1). Durch Biotechniken der Fortpflanzung, wie die *in vitro* Produktion von Embryonen oder die Kerntransfer-Klonierung, werden diese natürlichen Selektionsmechanismen teilweise umgangen. Inwieweit die bei der Anwendung von Biotechniken der Fortpflanzung mitunter auftretenden Probleme, wie das „Large Offspring Syndrome (LOS)“ bei den Wiederkäuern, damit zusammenhängen, ist bislang unklar.

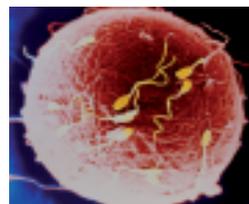
## Neue Einblicke durch holistische Analysen

Eine erfolgversprechende Analyse reproduktionsbiologischer Vorgänge und möglicher Störungen bei der Anwendung von Biotechniken erfordert exakt definiertes biologisches Material, systematische vergleichende Transkriptom- und Proteomanalysen sowie funktionelle Studien. Untersuchungen der Wechselwirkung zwischen Gameten bzw. Embryonen und ihrer maternalen Umgebung sind besonders erfolgversprechend, da Ort und Dauer der

Wechselwirkungen relativ genau definiert und Veränderungen von Genexpressionsprofilen einfacher als bei anderen Merkmalen interpretiert werden können.

## Problem embryonaler Fruchttod

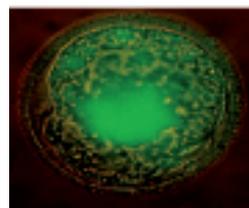
Beim Rind entsteht fast die Hälfte der gesamten Verluste an Trächtigkeiten zwischen dem 8. und 17. Tag nach der Befruchtung, also vor der Implantation (1). Als Ursache für dieses wirtschaftlich wichtige Phänomen des embry-



Eizellreifung und Ovulation

Spermienreifung

Kompetition zwischen Spermien



Syngamie, epigenetische Reprogrammierung

Signaling der Trächtigkeitserkennung Implantation

Selektive Aborte



Intakte Organogenese

Wachstum und Entwicklung



Geburt

Postnatale Entwicklung

Abb. 1. Selektionsstufen in der Reproduktionsbiologie.

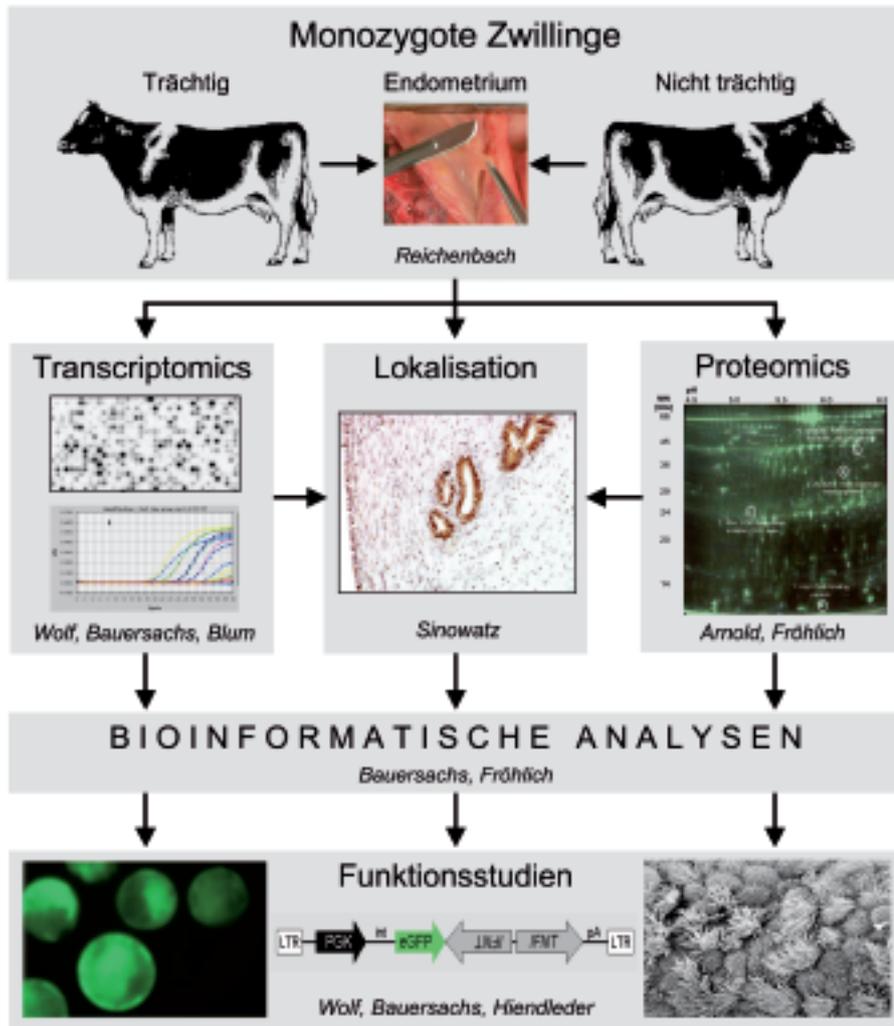


Abb. 2. Strategie zur Identifizierung und funktionellen Charakterisierung Embryo-induzierter Transkriptom- und Proteomveränderungen im Endometrium

nenalen Fruchttodes wird u.a. eine gestörte Kommunikation zwischen dem Konzeptus und seiner maternalen Umgebung diskutiert. Limitierende Größen sind das Trächtigkeitserkennungs-Signaling des Embryos einerseits und die uterine Rezeptivität andererseits. Bei den Wiederkäuern ist das Interferon tau (IFNT) als wichtiges embryonales Trächtigkeitserkennungssignal bekannt. IFNT wird von den Trophekto-dermmzellen der Blastozyste produziert und ist das wichtigste antiluteolytische Signal des Embryos. IFNT reduziert auf parakrinem Wege die Expression von Östrogen- und Oxytocinrezeptoren in der Gebärmutter Schleimhaut und verhindert so die zyklische Freisetzung von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) und damit die Luteolyse (1). Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, dass neben dem IFNT weitere Mechanismen in der embryo-maternalen Kommunikation und Interaktion eine Rolle spielen. Dafür spricht

allein die Tatsache, dass die Sekretion von IFNT in einigen Studien mit der Entwicklungskapazität der Embryonen korrelierte, in anderen Studien jedoch nicht. Für ein umfassendes Verständnis des embryo-maternalen Dialogs sind neben einem Kandidatenansatz systematische vergleichende Transkriptom- und Proteomuntersuchungen zwingende Voraussetzung.

### **Monozygote Zwillinge als ideales Modell für Studien der embryo-maternalen Kommunikation**

Für diese Studien nutzen wir monozygote Zwillinge, die durch „Embryo-Splitting“ erstellt wurden. Für das Experiment werden die Zwillingspaare Zyklus-synchronisiert, um dann jeweils einem Zwilling Embryonen zu übertragen, während der andere Zwilling als Kontrolle einen Scheintransfer erhält (Abb. 2). Dadurch

werden störende, bei nicht verwandten Tieren variable genetische Einflüsse auf die Genexpression in Geweben des weiblichen Genitals eliminiert, was einen enormen Vorteil für die Detektion der spezifisch von Embryonen induzierten Veränderungen der Genaktivitätsprofile darstellt. Signalwirkungen von Embryonen werden identifiziert, indem die mRNA- und Protein-Expressionsmuster in standardisiert gewonnenen Endometriumproben von trächtigen Tieren und ihren nichtträchtigen Zwillingen verglichen werden. Dabei verfolgen wir einerseits einen Kandidatengen-Ansatz, andererseits holistische Ansätze, in denen das Transkriptom bzw. das Proteom der entsprechenden Gewebe auf quantitative Veränderungen des Expressionsprofils untersucht werden. Für die Präimplantationsphase (Tag 18) konnten wir bereits eine Vielzahl von Transkripten im Endometrium identifizieren, deren Abundanz durch die Anwesenheit eines Embryos zunimmt (2). Unter den 87 Genen, die wir als differentiell exprimiert identifiziert haben, befinden sich bereits bekannte Interferon-induzierte Gene, aber auch viele bislang in diesem Kontext unbekannte Gene, die u.a. für die embryo-maternalen Immunmodulation oder für strukturelle Umbildungen des Endometriums vor dem Anhaften des Embryos von Bedeutung sein können (Abb. 3). Parallel zu diesen Untersuchungen durchgeführte Proteomstudien identifizierten eine Reihe von Proteinen, die im Endometrium trächtiger Tiere (Tag 18) in höherer Abundanz als bei nichtträchtigen Vergleichstieren vorkommen (Abb. 4; Ref. 3). Zusätzlich werden optimierte Zellkulturen aus Eileiterepithel bzw. Endometrium in Kokultur mit synchronen Embryonalstadien verwendet, um die Befunde aus dem *in vivo* Modell zu verifizieren und auf ihre funktionelle Relevanz zu prüfen. Darüber hinaus lassen sich mit den *in vitro* Kokultursystemen ergänzend gezielte Versuche in bestimmten, z.B. sehr frühen, Entwicklungsabschnitten von Embryonen durchführen, die mit dem *in vivo* Modell nicht oder nur ungenügend genau realisiert werden können. Für die biotechnologische Anwendung in der Rinderzucht sind dabei besonders Auswirkungen der Kokultur bzw. des Kontakts mit Zellen des weiblichen Genitals auf den Metabolismus und die Entwicklungs-kompetenz von *in vitro* produzierten Embryonen relevant. Diese Effekte werden durch eine detaillierte morphologische und molekulare Phänotypisierung der produzierten Embryonen sowie der maternalen Zellen, die in Kontakt mit den Embryonen waren, geprüft.

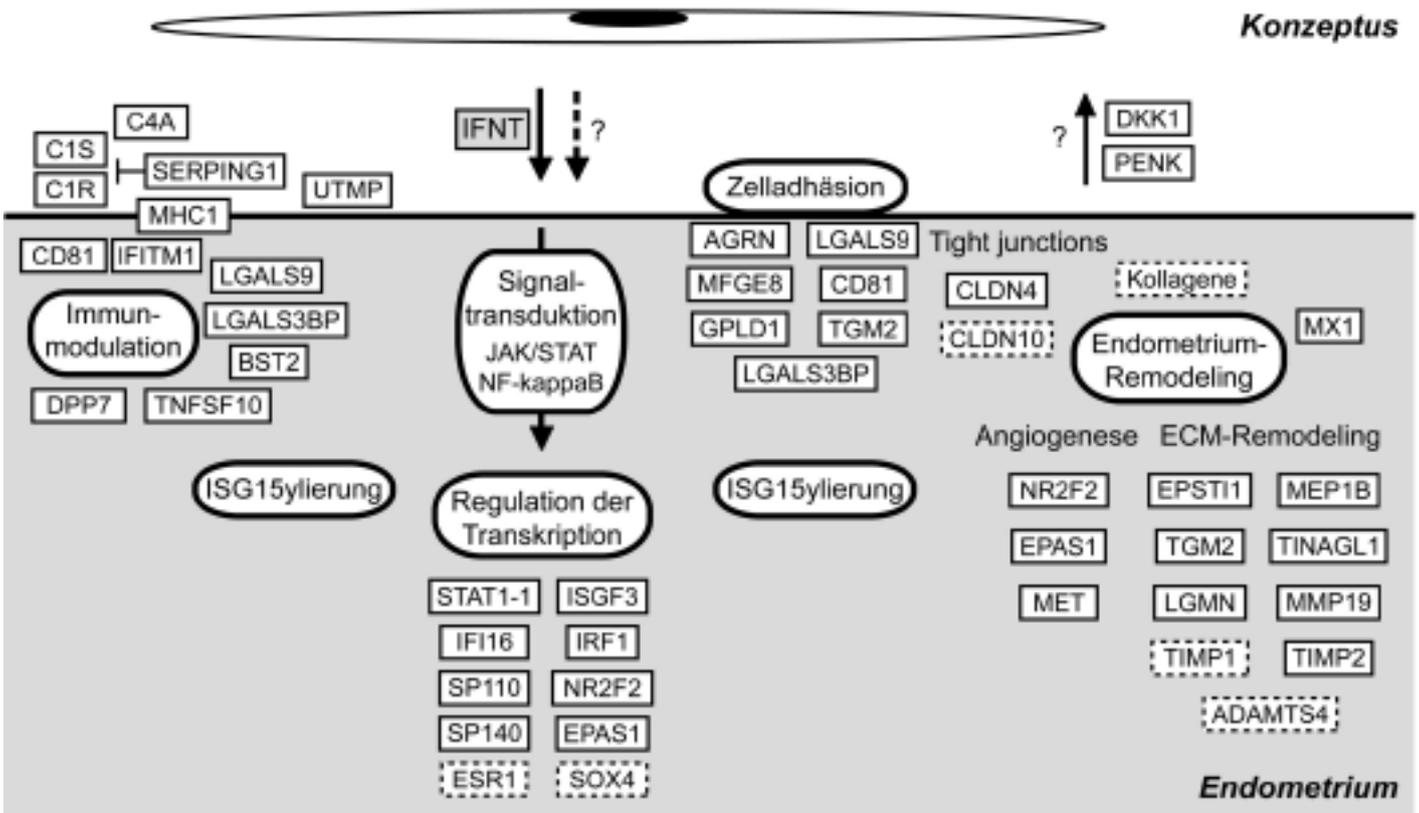


Abb. 3. Embryo-induzierte Transkriptomveränderungen im Rinderendometrium vor der Implantation (Tag 18).

### Zyklusabhängige Steuerung zellulärer Funktionen im weiblichen Genitale

Neben den Untersuchungen an trächtigen Tieren beschäftigen wir uns mit molekularen und funktionellen Veränderungen im Eileiter und der Gebärmutter während des Zyklus, der beim Rind durchschnittlich 21 Tage dauert. Das Epithel des Eileiters als Umgebung entscheidender Reproduktionsprozesse unterliegt hinsichtlich seiner Morphologie wie auch hinsichtlich funktionaler Parameter erheblichen zyklusabhängigen Veränderungen. Um die molekularen Grundlagen dieser Veränderungen zu analysieren, haben wir vergleichende Transkriptomuntersuchungen von Eileiterepithelzellen im Östrus (Zyklustag 0) und im Diöstrus (Zyklustag 12) durchgeführt. Unter den insgesamt 77 differentiell exprimierten Genen wiesen im Östrus viele für die Proteinfaltung und -sekretion relevante Gene eine höhere Aktivität auf, während im Diöstrus vor allem Gene, die für Transkriptionsfaktoren kodieren, ein höheres Expressionsniveau zeigten (4). Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass 3 Tage nach der Ovulation das Genaktivitätsmuster im Epithel des ipsilateralen Eileiters sich von dem des kontralateralen

Eileiterepithels unterscheidet. Es wurden über 30 Gene identifiziert, die reproduzierbar im ipsilateralen Eileiter in ihrer Aktivität hoch- oder herunterreguliert waren. Es handelt sich um Gene, die für das Immunsystem relevant sind, Gene, die das Zytoskelett regulieren, wie auch um Gene, die für Zell-Zell-Interaktion von Bedeutung sind (5). Diese Ergebnisse zeigen, dass innerhalb eines Tieres lokale Unterschiede in der Hormonkonzentration oder der ovulierte Kulus-Oozyten-Komplex entsprechende Veränderungen der Genaktivität im Eileiter induzieren können. Transkriptomstudien von Endometriumpollen, die im Östrus oder im Diöstrus gewonnen wurden, ergaben eine noch größere Zahl von differentiell abundanten Transkripten, die ebenfalls eine Zyklusstadien-spezifische vermehrte Expression bestimmter Funktionsklassen von Genen erkennen ließen (6).

### Dynamische Transkriptom- und Proteomstudien

Die verschiedenen bislang punktuell durchgeführten Untersuchungen haben bereits eine Vielzahl von Genen identifiziert, die in verschiedenen Zyklusstadien bzw. während der Frühgravidität in ihrer Expression verändert

sind. Die gewonnenen Transkriptom- und Proteomprofile stellen aber nur eine Momentaufnahme dar und erlauben keine Rückschlüsse hinsichtlich der dynamischen molekularen Veränderungen in Reproduktionsgeweben während des Zyklus bzw. in der Frühgravidität. Daher werden im FUGATO-Verbund FERTILINK die Daten durch systematische Untersuchung weiterer Zeitpunkte komplettiert. Dadurch hoffen wir, ein detailliertes Bild der molekularen Physiologie von embryo-maternaler Interaktion und Implantation zu bekommen und klären zu können, ob Störungen dieser Mechanismen bei Unfruchtbarkeit eine Rolle spielen.

### Nutzen für die Praxis

Die biotechnologische Anwendung der gewonnenen Erkenntnisse kann sich einerseits auf eine Verstärkung der Signale im embryo-maternalen Dialog konzentrieren, um die Trächtigkeitsrate nach Embryotransfer zu erhöhen und dem embryonalen Frühfötus entgegenzuwirken. Ein denkbares Szenario ist beispielsweise die rekombinante Expression neuer embryonaler Trächtigkeitserkennungsproteine, um sie lokal mit dem Embryo zu transferieren oder auch systemisch zu applizieren. Die generelle Mach-

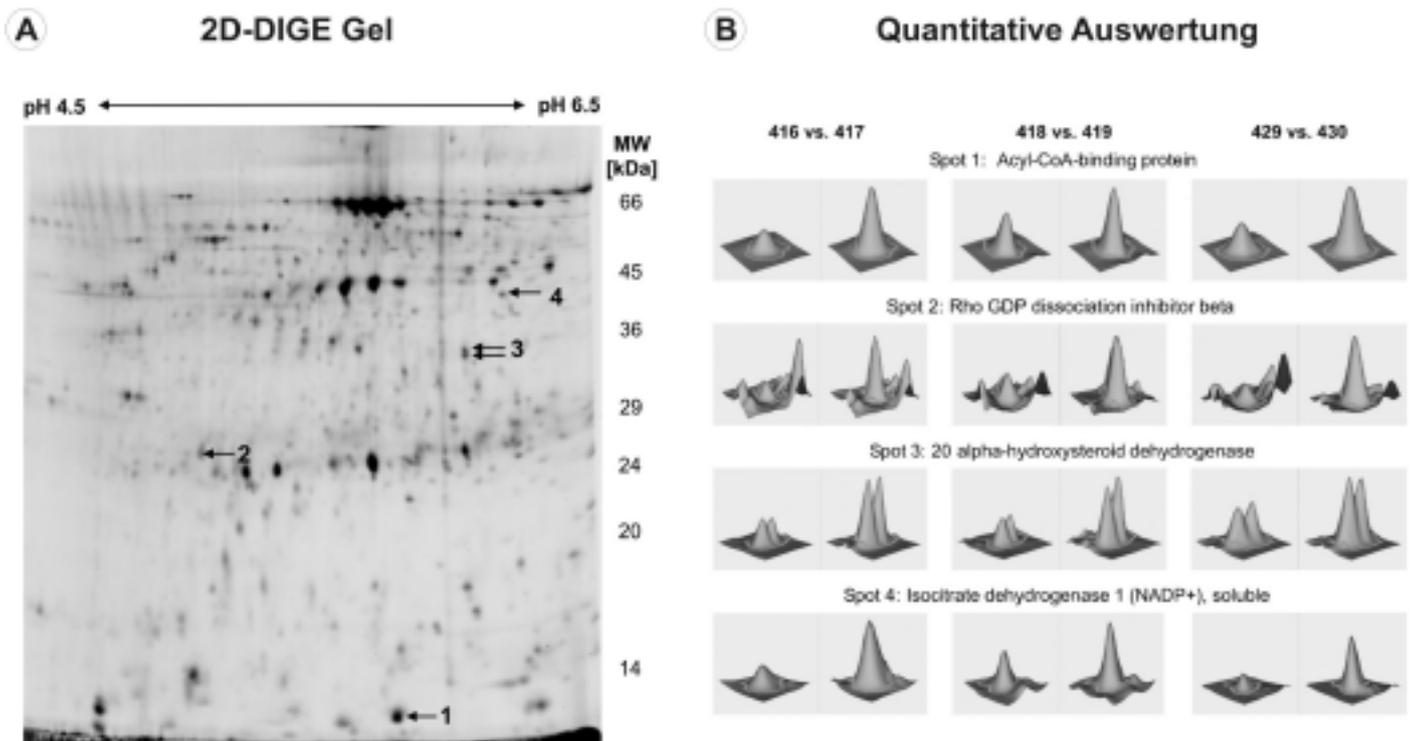


Abb. 4. Quantitative Veränderung des Endometrium-Proteoms während der Frühgravidität (Tag 18). Links: 2D-DIGE Analyse der Endometrium-Proteine eines Zwillingspaars (Cy2 Scan) Rechts: 3D-Darstellung abundanzveränderter Proteine bei Anwesenheit eines Embryos (links nicht-trächtig, rechts trächtig, Faktor > 2,  $p < 0.01$ ). Sechs Tiere (drei Zwillingspaare) wurden analysiert (3).

barkeit dieser Strategie wurde am Beispiel von rekombinatem IFNT bereits demonstriert. Andererseits ist auch die Entwicklung Array-basierter Verfahren für die Differentialdiagnostik von Fruchtbarkeitsstörungen ein Ziel der historischen Analyse embryo-maternaler Interaktionen und anderer Regulationsmechanismen in der Reproduktionsbiologie. In Finnland werden bereits routinemäßig Endometriumbiopsien für solche Untersuchungen gewonnen.

Als Zukunftsperspektive zeichnen sich systembiologische Ansätze in der Tierzucht ab, die auf der Basis holistischer Analyseverfahren, rasch wachsender biologischer Erkenntnisse und neuer mathematischer Modelle eine Verbesserung funktionaler Merkmale, wie Gesundheit und Fruchtbarkeit, ermöglichen sollten.

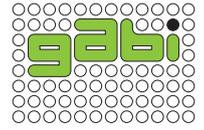
### Literatur

1. Wolf et al. (2003) *Embryo-maternal communication in bovine – strategies for deciphering a complex cross-talk. Reprod. Domest. Anim.* 38:276-289.
2. Klein et al. (2006) *Monozygotic twin model reveals novel embryo-induced transcriptome changes of bovine endometrium in the pre-attachment period. Biol. Reprod.* 74:253-264.
3. Berendt et al. (2005) *Holistic differential analysis of embryo-induced alterations in the proteome of bovine endometrium in the pre-attachment period. Proteomics* 5:2551-2560.
4. Bauersachs et al. (2004) *Monitoring gene expression changes in bovine oviduct epithelial cells during the oestrous cycle. J. Mol. Endocrinol.* 32:449-466.
5. Bauersachs et al. (2003) *Regulation of ipsilateral and contralateral bovine oviduct epithelial cell function in the post-ovulation period - a transcriptomics approach. Biol. Reprod.* 68:1170-1177.
6. Bauersachs et al. (2005) *Gene expression profiling of bovine endometrium during the oestrous cycle: detection of molecular pathways involved in functional changes. J. Mol. Endocrinol.* 34:889-908.

### Kontakt

Prof. Dr. Eckhard Wolf  
 Lehrstuhl für Molekulare Tierzucht  
 und Biotechnologie  
 und Laboratorium für funktionale  
 Genomanalyse (LAFUGA)  
 Genzentrum der Universität München  
 E-mail: ewolf@lmb.uni-muenchen.de

# Die Brücke zwischen Genomforschung und angewandter Pflanzenzüchtung schlagen...



**Das Verbundprojekt GABI-BRAIN entwickelt innovative Softwaretools und neue statistische Konzepte zur Integration der Genomforschung in praktische Pflanzenzüchtungsprogramme**

**M. Heckenberger, A. Büchse, M. Frisch, H.P. Maurer, J. Möhring, J. Muminovic, H.-P. Piepho, J.C. Reif, B. Stich, H.F. Utz, A.E. Melchinger, F. Lichert, A. Braun, J. Breun, F. Dreyer, E. Ebmeyer, E. Knopf, J. Lübeck, A. Schechert, D. Stelling, S. Streng, E. Tacke, A. Zacharias und H. Wortmann**

Hauptziel von GABI ist es, umfassende Informationen über Struktur und Funktion bedeutsamer Pflanzengenome zu erlangen und die Forschungsergebnisse in der Pflanzenzüchtung und nachgelagerten Bereichen zu nutzen. Zahlreiche GABI-Projekte (z.B. GABI-CONQUEST, GABI-Cool, GABI-Rye, GABI-Barley etc.) haben dabei ganz wesentlich zu einem enormen Fortschritt bei der Bereitstellung der benötigten Genomik-Werkzeuge (z.B. dichte SSR- und hochdichte SNP-Markerkarten, klonierte und annotierte Gene usw.) beigetragen, die für die molekulare Züchtung bei wichtigen Nutzpflanzen (z.B. Gerste, Roggen, Mais, Kartoffel) unverzichtbar sind. Viele der erzielten Forschungsergebnisse sind jedoch bislang in der angewandten Pflanzenzüchtung nur eingeschränkt nutzbar. Die Gründe hierfür sind u.a.:

- Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist kein System verfügbar, das sowohl genomische und molekulare, als auch phänotypische und pflanzenzüchterische Daten effizient miteinander in Verbindung bringt und so eine gezielte Einbindung genomischer Daten in die praktische Pflanzenzüchtung ermöglicht.
- Bislang existieren keine oder nur unvollständige Konzepte, wie sich die Pflanzenzüchtung die Information über bekannte Gene nutzbar machen kann. Beispielsweise ist noch völlig ungeklärt, wie sich 10 (oder 100) bekannte Gene schnellstmöglich in einem Genotyp vereinen lassen.
- Züchterisch nutzbare Gene werden i.d.R. in speziell entwickelten Pflanzenpopulationen identifiziert und kartiert. Meistens handelt es sich dabei um Populationen aus rekombinanten Inzuchtlinien (RILs), nah-isogenen Linien (NILs) oder doppelhaploiden Linien (DH-Linien), die aus biparentalen Kreuzungen entwickelt wur-

den. Als Eltern eignen sich solche Genotypen am besten, die sich bezüglich des Zielmerkmals möglichst stark unterscheiden. Leider sind derartige Genotypen in aktuellem Zuchtmaterial nicht oder nur kaum vorhanden. Die Ergebnisse aus den Experimentalpopulationen sind daher im Elitezuchtmaterial – wenn überhaupt – nur mit Einschränkungen gültig. Dazu kommt, dass in biparentalen Kreuzungen maximal 2 Allele für ein monogenes Merkmal untersucht werden können, während deren Anzahl in Wirklichkeit im Zuchtmaterial viel höher sein kann.

- Bei der Serienauswertung von phänotypischen Daten aus Feld- und Gewächshausversuchen bleiben vorhandene Daten (z.B. Pedigreeinformationen oder molekulare Markerdaten aus Routineanalysen) oftmals unberücksichtigt und fließen nicht in die Auswertung mit ein.
- Die erfolgreiche Anwendung der verfügbaren Ressourcen und Forschungsergebnisse aus Nutz- und Modellpflanzen für Problemlösungen in der praktischen Pflanzenzüchtung erfordert somit:
- eine effizienten Speicherung und Verwaltung der in Zuchtprogrammen rasch anwachsenden Fülle genomischer und phänotypischer Daten sowie deren integrierter Auswertung über Experimente, Jahre und Generationen;
  - innovative Verfahren zur Detektion von Genen und QTLs sowie zur Charakterisierung der allelischen Variation in Zuchtmaterial unter Verwendung der in Zuchtprogrammen erfassten Daten;
  - neue Selektionsstrategien, mit denen die rasch wachsende Zahl identifizierter und annotierter Gene in Zuchtprogrammen effizient zur Sortenzüchtung genutzt werden kann.
  - neue statistische Auswertungsmethoden unter Einbeziehung aller verfügbaren Informationen

## Datenmanagement und Qualitätssicherung

Der Erfolg moderner Pflanzenzüchtungsprogramme hängt größtenteils von einer umfassenden Nutzung der Information über jeden Genotyp und seine Verwandten (Vorfahren, Geschwister, Nachkommen) ab. In klassischen Zuchtprogrammen besteht diese Information hauptsächlich aus phänotypischen und Pedigree-Daten. Mit dem Aufkommen der molekularen Marker Anfang der 90er Jahre wuchs die Zahl der in Pflanzenzüchtungsprogrammen erzeugten und ausgewerteten Daten erheblich an. Zusätzlich verkürzte sich die Länge eines Züchtungszyklus erheblich durch die Verwendung von Gewächshausgenerationen, Winterzuchtgärten und markergestützter Selektion während der Jugendphase. Aus diesem Grund ist ein effizientes Datenmanagement unabdingbar für den Erfolg kommerzieller Züchtungsprogramme und unerlässlich für den Umgang mit den großen Datenmengen, die mit Hilfe von High-throughput-Techniken in der Genomforschung erzeugt werden.

Die in der Pflanzenzüchtung derzeit verwendeten Datenmanagement- und Analysesysteme wurden hauptsächlich im Hinblick auf die Lösung einzelner, meist sehr spezifischer Probleme entwickelt. Einige Softwarepakete bieten Werkzeuge zur Verwaltung und biometrischen Analyse molekularer Markerdaten an, erlauben jedoch keine Verknüpfungen zu phänotypischen und Pedigreedaten. Andere Softwarepakete decken spezielle Aufgaben in der Pflanzenzüchtung ab, wie z.B. die Verwaltung von Pedigrees und die Zuchtbuchführung, ermöglichen jedoch keine Verknüpfungen mit genomischen Daten. Zahlreiche Online-Datenbanken verwalten Marker-, Sequenz- und Expressionsdaten für eine Vielzahl von Spezies. Es gibt jedoch derzeit kein Datenbanksystem, in dem



Abb. 1: Ein integriertes Datenmanagementsystem ist eine Grundvoraussetzung zur erfolgreichen Integration der Genomforschung in die angewandte Pflanzenzüchtung.

alle für das effiziente Datenmanagement in modernen Pflanzenzüchtungsprogrammen benötigten Funktionen integriert sind.

Dadurch nutzen die Züchter im allgemeinen nur einen Teil der Daten für Selektionsentscheidungen (z.B. nur die Daten der laufenden Saison) oder sie greifen nur auf die in den Daten direkt vorhandene Information zu (z.B. die Information über verwandte Genotypen wird ignoriert). Die meisten Ansätze in der Genomik können das in ihnen steckende Potenzial jedoch nur dann voll entfalten, wenn die Analyse auf einer großen Zahl von Genotypen aus mehreren Kreuzungen und aktuellen sowie zurückliegenden Genotypen basiert. Diese integrierten Analysen beruhen auf teilweise hochkomplizierten Datenstrukturen und erfordern bestmögliche Datenintegrität und -qualität.

Ziel von GABI-BRAIN ist es daher, ein Datenbank-System zur Verfügung zu stellen, das die gezielte Integration von Informationen aus der Genomforschung in die angewandte Pflanzenzüchtung ermöglicht.

### Simulationstools zur Optimierung von Züchtungsprogrammen in der Genomik-Ära

Das letztendliche Ziel von Genomprojekten wie GABI ist es, die Struktur und Funktion aller (oder zumindest der wichtigsten) Gene und Allele in Modellpflanzenarten und wichtigen Nutzpflanzenarten zu beschreiben und zu charakterisieren. Die Anwendung dieses Wissens in der Pflanzenzüchtung wird aller Voraussicht nach in einem grundlegenden Paradigmenwechsel von einer Phänotyp-basierten zu einer Genotyp-basierten Selektion resultieren. Im letztgenannten Fall basiert die Selektion vollständig (oder kom-

plementär) auf der Anwesenheit bzw. Abwesenheit erwünschter Gene/Allele, die mit Hilfe von Genomik-Tools charakterisiert und diagnostiziert werden. Bislang stecken sowohl die theoretischen Grundlagen als auch die Konzepte zur Implementierung dieses Neuansatzes für die Konstruktion von Genotypen in angewandten Züchtungsprogrammen in den allerersten Anfängen.

Die Prinzipien für die klassische phänotypische Selektion sind nicht direkt anwendbar auf die Genotypenkonstruktion, die üblicherweise als markergestützte Selektion (MAS) bezeichnet wird. Darüber hinaus ist MAS keineswegs einfach zu bewerkstelligen und wird extrem komplex mit einer zunehmenden Zahl von Zielgenen. Aus diesem Grunde ist es nicht möglich, analytische Lösungen zur Optimierung einzelner Züchtungsschritte oder gar gesamter Züchtungsprogramme abzuleiten.

In vielen Gebieten der Forschung und Technologie sind inzwischen Computersimulationen ein Standardwerkzeug geworden, um komplexe Probleme lösen zu können. Die Universität Hohenheim hat Pionierarbeit geleistet bei der Entwicklung einer Software (PLABSIM), die spezifisch auf die Simulation von Züchtungsprogrammen ausgerichtet ist. PLABSIM wurde bereits in mehreren Studien für das optimale Design von markergestützten Rückkreuzungsprogrammen für ein einziges dominantes Gen, ein rezessives Gen und die simultane Introgression von zwei Genen verwendet. Diese Untersuchungen zeigten, dass die Optimierung von MAS selbst im Falle von nur einem oder zwei Zielgenen sehr kompliziert ist, aber auch sehr lohnend und vielversprechend, da hierdurch erhebliche Einsparungen (z.B. mehr als 50% Markerdatenpunkte) von Ressourcen möglich sind.

Mit einer zunehmenden Zahl von Zielgenen und Allelen, die in Genomprojekten wie beispielsweise GABI gefunden werden, wird die Komplexität von MAS exponentiell anwachsen. Dies erfordert weitere Forschungsarbeiten für die Optimierung und den Vergleich verschiedener Selektionsstrategien. Im Rahmen von GABI-BRAIN sollen daher entsprechende Module zu PLABSIM hinzugefügt werden.

### Statistisch-genetische Analysetools

#### 1.) Pedigree-basierte QTL-Kartierung mit Daten aus kommerziellen Züchtungsprogrammen

In Pflanzen wurden zahlreiche QTL-Kartierungsexperimente durchgeführt, wobei vorwiegend

Populationen aus biparentalen Kreuzungen von Inzuchtlinien verwendet wurden, die speziell zu diesem Zweck aufgebaut wurden. Dieser Ansatz hat jedoch den bereits beschriebenen Nachteil, dass nur ein geringer Anteil der allelischen Variation an den QTLs erfasst wird und dass diese Allele häufig nicht repräsentativ für Elitezuchtmaterial sind. Ebenso ist die Auflösung der Kartierung häufig unbefriedigend.

Im Gegensatz dazu werden in kommerziellen Züchtungsprogrammen jedes Jahr tausende von Nachkommenschaften angebaut, die aus einer Vielzahl von verwandten Kreuzungen abgeleitet sind und auf eine Vielzahl agronomisch wichtiger Merkmale in verschiedenen Umwelten geprüft werden. Falls dieses Material unter Verwendung von High-throughput-Einrichtungen (DNA-Sequenzier, DNA-Mikroarrays sowie Proteinchips usw.) parallel mit Genomikwerkzeugen untersucht wird, sollten die gegenwärtigen Limitierungen klassischer QTL-Kartierungsstudien durch neue, Pedigree-basierte und/oder Haplotypen-basierte QTL-Kartierungsansätze überwunden werden. Die wesentliche Idee dieser neuen Ansätze ist, Pedigree- und phänotypische Daten, die routinemäßig in angewandten Züchtungsprogrammen erfasst werden, zusätzlich für die QTL-Kartierung zu nutzen. Dadurch wird die volle QTL-Variation erfasst, die in einem breiten Genmaterial vorhanden ist. Damit wird es dem Züchter ermöglicht, nach dem besten Allel („allele-mining“) sowohl im Elitezuchtmaterial als auch in genetischen Ressourcen zu suchen.

Dieser Ansatz ist für Pflanzenzüchter sehr attraktiv, da er es erlaubt, die bereits verfügbaren Daten aus komplexen Züchtungspopulationen zu nutzen und daraus Information zu gewinnen, die von direktem Nutzen für angewandte Züchtungsprogramme sind. Die Anwendung dieses Ansatzes erfordert jedoch auch geeignete und robuste Werkzeuge für die statistische Analyse. Dabei müssen folgende Probleme gelöst werden:

- Eine extrem unbalancierte Struktur der phänotypischen Daten, da Genotypen routinemäßig in verschiedenen Jahren, Umwelten und Experimenten geprüft werden. Insbesondere werden neue Kandidaten in das System aufgenommen und die ausgemusterten Kandidaten verlassen es.
- Eine große Diversität von Populationsstrukturen aufgrund der Unterschiede zwischen Züchtungskategorien, Nutzpflanzenarten, Züchtungsschemata, Züchtungsstrategien (z.B. viele Kreuzungen mit wenig Nachkommenschaften vs. wenige Kreuzungen mit vielen Nachkommen-

schaften usw.) und unterschiedlicher Größe von Züchtungsprogrammen.

## 2.) Innovative Serienverrechnungen pflanzenzüchterischer Experimente

Die BLUP (Best Linear Unbiased Prediction) Methode, basierend auf gemischten Modellen, wurde vorgeschlagen, um das Problem unbalancierter Datensätze in der Pflanzenzüchtung zu lösen. Darüber hinaus haben Forscher aus der Human- und Haustiergenetik Verfahren zur QTL-Kartierung auf der Basis verschiedener Populationsstrukturen und Züchtungsschemata entwickelt. Es gibt jedoch grundlegende Unterschiede zwischen Pflanzen und Nutztieren einerseits bzw. dem Menschen andererseits hinsichtlich der Pedigree-Strukturen:

- Die Entwicklung homozygoter Inzuchtlinien und deren Kreuzung sind gebräuchliche Verfahren in der Pflanzenzüchtung ohne vergleichbare Parallelen in der Tierzüchtung.
- Populationen in Pflanzenzüchtungsprogrammen haben meist weit weniger „Gründer-Individuen“ als Tier- oder Humanpopulationen und diese sind oft homozygote Inzuchtlinien.
- Die Zahl der Nachkommen pro Kreuzung (z.B. die Größe von Vollgeschwister-Familien) übersteigt i.d.R. bei weitem die Familiengrößen bei Nutztieren oder dem Menschen.

## 3.) Haplotypen-basierte QTL-Kartierung mit Material aus kommerziellen Zuchtprogrammen

Ein neuer vorgeschlagener Ansatz zielt darauf ab, Informationen über die Zustandsgleichheit ("identity in state") von Allelen zu nutzen. Da in Bälde relativ dichte Markerkarten für Anwendungen in Züchtungsprogrammen aller Hauptkulturarten verfügbar sein werden, sind gemeinsame Haplotypen zwischen Eltern ein sehr zuverlässiger Indikator für gemeinsame QTL-Allele. Algorithmen zur Identifikation von Haplotypen sind derzeit ein intensiv bearbeitetes Forschungsthema in der Humangenetik. Sie müssen jedoch auf die spezifischen Situationen in der Pflanzenzüchtung angepasst werden, wie sie beispielsweise bei Auto-Polyploidie gegeben sind (z.B. bei GABI-CONQUEST).

## 4.) Assoziationskartierung im Kontext der Pflanzenzüchtung

Assoziationskartierung (auch als "linkage disequilibrium" (LD)-Kartierung bezeichnet) nutzt das Kopplungsungleichgewicht (LD) zwischen einem interessierenden Gen und eng gekoppelten Mar-

kern für eine hochauflösende Kartierung. In der Humangenetik wurde es als Methode vorgeschlagen, um neue Gene inklusive QTL zu detektieren und deren Effekte zu schätzen. Anders als Pedigree-basierte oder Haplotypen-basierte QTL-Kartierungsmethoden beruht es nicht auf kontrollierten Kreuzungen, sondern benötigt (i) dichte Kopplungskarten und (ii) ein populationsweites LD zwischen den Markern und den interessierenden Genen.

Es können in Pflanzenzüchtungspopulationen verschiedene Ansätze verfolgt werden:

- Gesamt-Genom-Scans mit einer überschaubaren Zahl von Markern (< 10 000), die das gesamte Genom abdecken, sind für eine niedrig auflösende Kartierung aussichtsreich, falls das LD mit geringer Rate abnimmt.
- Kandidaten-Gen-Scans, basierend auf DNA-Sequenzen oder einer ultradichten Markerkarte (mit SNPs), sind für eine hoch-auflösende Kartierung aussichtsreich, wenn das LD mit einer hohen Rate abnimmt. Dies erlaubt u.a. die Bestätigung von Kandidatengen (welche durch Genom-Sequenzierung, vergleichende Genomik, Transkript-Profilierung oder Kollektionen von knock-out Mutanten etc. identifiziert wurden) sowie die Charakterisierung aller an einem bestimmten Locus vorhandenen Allele in einem breiten Genmaterial (Elitezuchtmaterial, genetische Ressourcen usw.) für ein anschließendes „Allele mining“.

Assoziationskartierung in der Pflanzenzüchtung wird durch die Tatsache beeinträchtigt, dass die Hauptfaktoren, welche LD in Pflanzen(züchtungs)populationen generieren, sich ganz wesentlich von denen in Humanpopulationen unterscheiden:

- Zufallspaarung ist eher die Ausnahme als die Regel, wohingegen Selbstung sehr häufig ist.
- Die effektiven Populationsgrößen sind relativ klein, mit wenigen Gründerindividuen in kürzer entfernten Generationen.
- In allen Generationen wird ein starker Selektionsdruck ausgeübt.

Folglich müssen statistische Tests, welche für die in der Humangenetik vorliegenden Situationen entwickelt wurden, für die Besonderheiten von pflanzenzüchterischen Populationen angepasst und weiterentwickelt werden. Es sind im Rahmen von GABI-BRAIN detaillierte Simulationsstudien und insbesondere Validierungen geplant, um die Güte und Grenzen von Assoziationskartierungsansätzen in züchterischen Populationen zu erforschen.

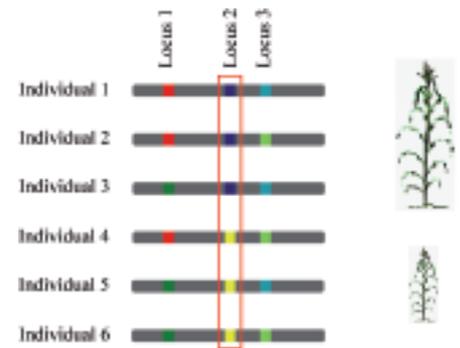


Abb. 2: Illustration des Prinzips der Assoziationskartierung: Während an den Loci 1 und 3 kein Zusammenhang des Markergenotyps (=Farbe des Allels) mit dem Phänotyp (große oder kleine Pflanze) besteht, erscheint bei Loci 2 die kleinste Pflanze immer mit dem gelben Markerallel und die große Pflanze immer mit dem blauen Markerallel.

## Kooperation mit Züchterhäusern

Grundlage sämtlicher Forschungsarbeiten sind umfangreiche, speziell für dieses Projekt erhobene phänotypische und genomische Daten aus Zuchtprogrammen bei sechs verschiedenen Kulturarten (Gerste, Weizen, Roggen, Raps, Kartoffel und Zuckerrübe), sowie detaillierte Informationen über deren Struktur und Dimensionierung. Die untersuchten Kulturarten unterscheiden sich dabei wesentlich in folgenden Gesichtspunkten:

- Ploidiestufe und Genomgröße
- Markerabdeckung und verwendete Markertypen
- Befruchtungssystem und Sortentyp
- Züchtungskategorie und „Züchtungsphilosophie“
- Größe des Züchtungsprogramms

Jede Kulturart ist dabei mit mindestens zwei Züchtungsprogrammen vertreten. Damit wird sichergestellt, dass die Methoden und Software praxisbezogen entwickelt und kulturartenübergreifend einsetzbar sind. Ebenso ist mit anderen GABI-Projekten eine enge Vernetzung geplant.

## Kontakt

A. E. Melchinger und Martin Heckenberger  
 Universität Hohenheim  
 350 Institute of Plant Breeding,  
 Seed Science, and Population Genetics  
 D-70593 Stuttgart/Germany  
 e-mail: melchinger@uni-hohenheim.de  
 heckenb@pz.uni-hohenheim.de

# VANTED: Datenauswertung im Netzwerk-Kontext

*Björn H. Junker, Christian Klukas und Falk Schreiber*

In den letzten Jahren hat sich die Methodik der biochemischen Forschung stark gewandelt. Durch die Entwicklung massiv-paralleler Techniken können heutzutage experimentelle Daten in großem Umfang erhoben werden. Zu diesen modernen Analysemethoden zählen automatisierte Enzym-Assays, Metabolit-Profilung und Transkript-Profilung, bei denen bis zu einige tausend Messwerte simultan aus einer Probe ermittelt werden. Die daraus resultierende Datenbasis erlaubt eine umfassende Gesamtansicht der Biochemie eines Organismus.

Die oben genannten Methoden werden typischerweise zum Vergleich von Wild-Typen mit verschiedenen transgenen Organismen oder zur Analyse der Auswirkung von verschiedenen Umweltbedingungen (wie Umweltstress durch eine erhöhte CO<sub>2</sub>-Konzentration) verwendet. Um verlässliche Aussagen über die Ergebnisse eines Experiments machen zu können, werden Messungen stets mehrmals wiederholt. Außerdem erfolgen für Zeitreihen-Analysen Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten. Diese Faktoren vervielfachen jeweils die Anzahl an Messwerten einer Messreihe. Die erfassten Messdaten sollten dabei im Idealfall nicht isoliert, sondern im Kontext der mit den gemessenen Substanzen in Verbindung stehenden biologischen Prozesse betrachtet werden. Die Interpretation dieser Daten stellt eine große Herausforderung dar: so nimmt der zeitliche Aufwand zur Datenverarbeitung zu, beispielsweise für deren systematische Erfassung, Archivierung und Analyse. Zudem erweisen sich althergebrachte Visualisierungsmethoden als unzureichend für größere Datensätze, so dass neue Methoden immer wichtiger werden. Ziel ist es, die große Menge an Daten in eine Form zu bringen, die einerseits einen Überblick über das Gesamtsystem erlaubt, andererseits aber eine hinreichende Detailtreue gewährleistet.

Nur wenige der bisher verwendeten Analyse- und Visualisierungswerkzeuge erlauben die integrierte Verarbeitung von mehr als zwei Datensätzen. Damit ist es oft nicht möglich, gleichzeitig einen Wild-Typen einer Pflanze mit verschiedenen anderen Linien über einen bestimmten Zeitraum zu vergleichen. Zudem können oft nur Transkript-Daten, nicht jedoch

Metabolit-Daten berücksichtigt werden. Weiterhin werden in diesen Systemen oft statische Bilder verwendet, um den Kontext der Daten zu visualisieren. Dadurch ist es dem Nutzer nicht möglich, Teile der Darstellung dynamisch auf die gewünschte Weise anzupassen.

## **VANTED – Ein System zur Datenanalyse im Kontext biologischer Netzwerke**

Hier soll die neu entwickelte Visualisierungs- und Analysesoftware „VANTED“ (dies steht für „Visualisierung und Analyse von Netzwerken mit Experimentellen Daten“) vorgestellt werden (siehe Abb. 1). Dank der intensiven Zusammenarbeit von Informatikern und Biologen konnten die Programmfunktionen von VANTED auf die in der Praxis der biologischen Forschung relevanten Bereiche hin ausgerichtet werden. VANTED ermöglicht es dem Anwender, umfangreiche biochemische Experimentaldaten auf einfache Art und Weise auszuwerten. Dabei wird die gleichzeitige und integrierte Analyse von Daten unterschiedlicher Wachstumsbedingungen oder transgener Linien zu verschiedenen Zeitpunkten unterstützt. Das

System ermöglicht es, biologische Netzwerke (beispielsweise Stoffwechselwege oder Signaltransduktionswege) zu laden, zu editieren sowie Experimentaldaten im Kontext relevanter Netzwerke zu visualisieren. VANTED unterstützt verschiedene Analyseverfahren: statistische Tests, Korrelationsanalysen und eine automatisierte Gruppierung der Daten entsprechend typischen Konzentrationsverläufen über die Zeit.

Ein System zur Visualisierung und Analyse von experimentellen Daten sollte nicht nur bestehende Anforderungen berücksichtigen, sondern auch zukünftigen Aufgaben und individuellen Wünschen gewachsen sein. Diesen Herausforderungen wurde erstens mit einer modularisierten Entwicklung (Plugin-Konzept) begegnet, welche Anpassungen und Fehlerkorrekturen erleichtert. Zweitens erlaubt eine Script-Schnittstelle die dynamische Erweiterung des Systems durch den Anwender. Die Script-Schnittstelle unterstützt dabei die Programmiersprachen Java und Ruby und somit die benutzerspezifische Erweiterung des Systems mit beliebigen Programmfunktionen.

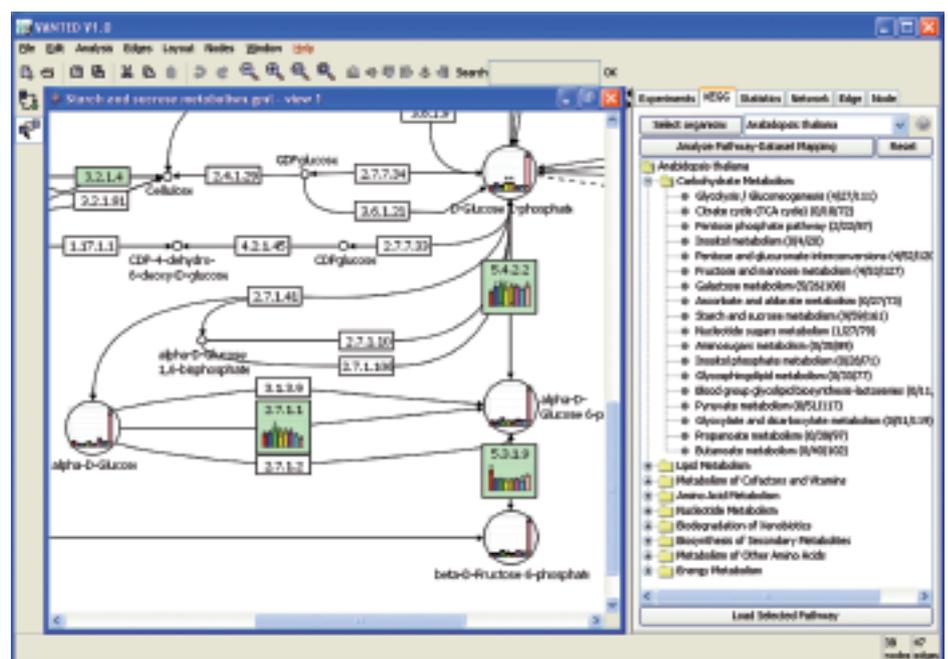


Abb. 1: Netzwerk-Integration von Metabolit- und Enzymdaten

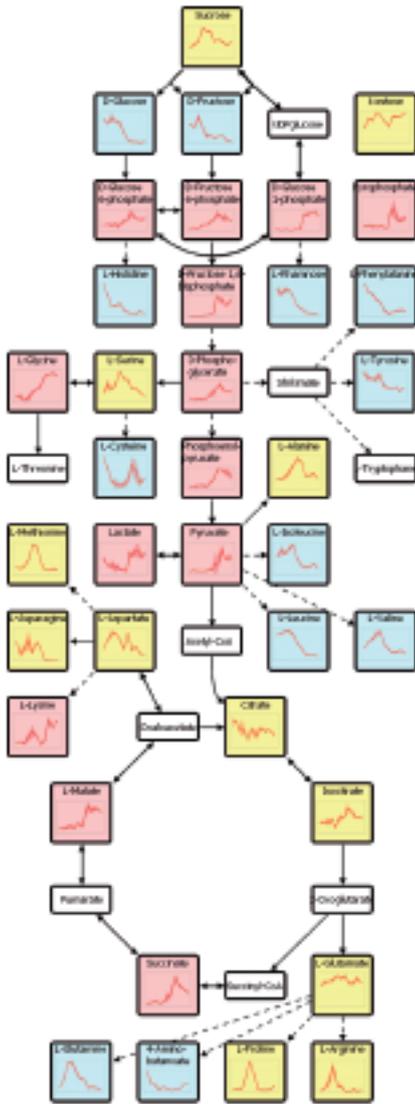


Abb. 2: Zeitreihen-Daten wurden gruppiert und farblich gekennzeichnet

### Wie können komplexe Datensätze integriert ausgewertet werden?

Für die Auswertung experimenteller Daten ist es sinnvoll, eine integrierte Sicht der Messwerte mit den damit verbundenen logischen Abhängigkeiten und Hintergrundinformationen (z.B. in Form eines Stoffwechselweges oder regulatoriver Prozesse) zu betrachten. Diese Herangehensweise entspricht den Ansätzen der Systembiologie, bei der alle Elemente eines biologischen Systems in ihrer Gesamtheit betrachtet werden.

Die folgenden drei Bausteine von VANTED sind dabei von großer Bedeutung:

(1) Im Gegensatz zu einer Reihe bestehender Systeme werden in VANTED dynamische Netzwerke verwendet. Dynamische Netz-

werke können aus Datenbanken (wie KEGG) oder über eine Dateischnittstelle (GML, SBML, Pajek-.NET) geladen werden. Es ist auch möglich, Netzwerke manuell mit einem integrierten graphischen Editor zu erstellen.

Ein großer Vorteil von dynamischen Netzwerken ist die Möglichkeit, diese schnell an unterschiedliche Anforderungen anzupassen. Beispielsweise können Netze auf einfache Art und Weise erweitert werden, falls mehr Substanzen gemessen werden.

(2) Die automatische Integration von Messwerten in relevante Netzwerke wird unterstützt. Eine automatische Zuweisung erfolgt, wenn für die Messwerte und die Netzwerkknoten passende gemeinsame Bezeichner verwendet werden oder die Bezeichner in Synonym-Tabellen (z. B. aus der Enzymdatenbank des Schweizerischen Instituts für Bioinformatik) enthalten sind. Falls eine Integration nicht möglich ist, wird ein neuer Zielknoten erzeugt oder die Daten werden durch eine nutzergegebene Zuweisung integriert.

(3) Während gängige Ansätze oft nur die Einfärbung von Netzwerkelementen basierend auf Einzelwerten (beispielsweise direkte Messwerte oder berechnete Verhältniszahlen) unterstützen, ermöglicht die Einbeziehung von Diagrammen in die Netzwerkdarstellung die Visualisierung komplexer Datensätze. Ein Vorteil, der sich aus der Verwendung von Linien- oder Balken-Diagrammen ergibt, ist die einfache Interpretation einer solchen Darstellung.

### Statistische Tests

Die Messwerte einer Stichprobe schwanken aufgrund von Messungenauigkeiten und der biologischen Variabilität stets um einen wahren Mittelwert. Wird ein Wild-Typ einer Pflanze mit verschiedenen anderen Linien verglichen, oder wird eine Pflanze unterschiedlichem Umweltstress ausgesetzt, so ist von Interesse, ob sich die Messwerte signifikant im Mittelwert unterscheiden. Für normalverteilte Daten können hierzu in VANTED zwei Varianten des t-Tests angewandt werden. Ob eine Stichprobe normalverteilt ist, kann in VANTED mit dem eingebauten David-Schnelltest überprüft werden. Messungen, die dieses Kriterium nicht erfüllen, werden gekennzeichnet und können dann gesondert untersucht werden. Als Alternative zum t-Test wird der U-Test auch für nicht normalverteilte Daten von VANTED bereitgestellt. Ein weiteres Phänomen bei der Erhebung von Messwerten sind Ausreißer. Diese

können in VANTED bei einer genügend großen Stichprobe und der Annahme einer Normalverteilung mit dem Grubbs-Test identifiziert und entfernt werden.

### Korrelationsanalysen

Beziehungen von Daten untereinander können unter anderem mit XY-Diagrammen erkannt werden. VANTED ermöglicht hier die Auswahl einer Menge gemessener Substanzen aus der graphischen Darstellung heraus. Diese werden dann paarweise miteinander in Beziehung gesetzt und in einer quadratischen Anordnung der XY-Diagramme dargestellt. Dabei wird zusätzlich ein Korrelationsfaktor berechnet und mit Hilfe einer Einfärbung des Diagrammrahmens visualisiert. Auf ähnliche Weise kann in VANTED die Korrelation einer ausgewählten Substanz zu allen verbliebenen Substanzen ermittelt werden. Eine positive Korrelation wird dann zum Beispiel durch eine je nach Stärke der Korrelation intensivierte rote Einfärbung, eine negative Korrelation durch eine blaue Einfärbung der Substanz-Knoten dargestellt. Um statistisch signifikante Korrelationen zwischen allen gemessenen Substanzen untereinander zu ermitteln, können automatisiert neue Verbindungen zwischen zwei signifikant korrelierten Substanz-Knoten erzeugt werden. Auch hier wird die Stärke und Richtung der Korrelation durch einen veränderbaren Farb-Gradienten dargestellt. Auf diese Weise ist es mit wenigen Schritten möglich, ein Korrelationsnetzwerk zu erstellen.

### Automatisierte Datengruppierung

Um häufig auftretende typische Muster in den zeitlichen Verläufen der Substanzkonzentrationen zu erkennen, verfügt das System über einen Gruppierungs-Algorithmus, der auf einer so genannten selbst-organisierenden Karte beruht (Self-Organizing Map, SOM). Dieser Algorithmus ermittelt im ersten Schritt eine vorgegebene Anzahl von typischen Mustern in den gemessenen Datensätzen. Beispielsweise kann die Substanz-Konzentration in einer Gruppe von Substanzen mit der Zeit zunehmen und in einer anderen abnehmen. Im zweiten Schritt wird jede gemessene Substanz dem am besten passenden Muster zugeordnet, wodurch sich die gewünschte Gruppierung der Daten ergibt. Die gruppierten Datensätze können dann beispielsweise separiert und individuell dargestellt oder im Netzwerk verschieden eingefärbt werden.

### Beispiele für die Netzwerk-integrierte Datenauswertung

Als erstes Beispiel für eine Netzwerk-integrierte Darstellung von Enzym- und Metabolit-Daten wurde die metabolische Karte "Saccharose und Stärke Stoffwechsel" mit der in VANTED integrierten KEGG-Import-Funktion heruntergeladen und das resultierende Netzwerk dargestellt (vgl. Abb. 1). Grün-gefärbte Netzwerkelemente sind Enzyme, deren Präsenz für die Modell-Pflanze *Arabidopsis thaliana* ausgehend von Sequenzinformationen bestätigt werden konnten. Ausgewählte Enzym- und Metabolitkonzentrationen von einem Kartoffel-Wild-Typen (*Solanum tuberosum*) sowie sieben genetisch modifizierten Linien wurden in das Netzwerk integriert.

Im zweiten Beispiel werden die Darstellung von Zeitreihen-Daten sowie die Möglichkeit der Datengruppierung illustriert. Es wurden Samen der Gerste (*Hordeum vulgare*) über einen Zeitraum von 20 Tagen geerntet und die Konzentrationen der Stoffwechselzwischenprodukte ermittelt (siehe Abb. 2). Jeder Netzwerkknoten steht für einen Metaboliten, die Konzentration über die Zeit ist als Diagramm in jeden Knoten integriert dargestellt. Die Verknüpfungen bilden die Abhängigkeiten der Metabolite ab – in diesem Fall ist ein Teil des Glukose-Stoffwechsels dargestellt. Wiederholte Messungen ermöglichen die Ermittlung einer Standardabweichung, welche als „Linien-Schatten“ sichtbar ist. Ähnliche Profile wurden mit Hilfe einer Gruppierungsfunktion, basierend

auf einer selbst-organisierenden Karte (SOM), identifiziert und farblich gekennzeichnet.

### Ausblick

VANTED ist bereits jetzt ein hilfreiches Werkzeug zur Analyse experimenteller Daten. Um einem breiteren Spektrum von Anforderungen gerecht zu werden, sollen zunächst die Statistikfunktionen ausgebaut und weitere Analysemethoden speziell für Transkriptom-Daten entwickelt werden.

### Kontakt

Falk Schreiber

Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK), Gatersleben  
E-Mail: schreibe@ipk-gatersleben.de

## Auch Pflanzen haben eine doppelte Abwehrkette

### Dauerhafte Resistenz von Pflanzen gegen Pilzparasiten beruht auf einem mehrstufigen Abwehrmechanismus

**Volker Lipka, Jan Dittgen, Pawel Bednarek, Riyaz Bhat, Marcel Wiermer, Monica Stein, Jörn Landtag, Wolfgang Brandt, Sabine Rosahl, Dierk Scheel, Francisko Llorente, Antonio Molina, Jane Parker, Shauna Sommerville, Paul Schulze-Lefert**

Pflanzen sind in ihrer Umwelt vielen verschiedenen Krankheitserregern ausgesetzt. Doch nur sehr wenige davon sind in der Lage, eine Pflanzenart zu befallen und sie "krank" zu machen. Wenn eine Pflanze von einem bestimmten Krankheitserreger nicht befallen wird, ist sie ihm gegenüber resistent – also kein Wirt. Diese dauerhafte Spielart pflanzlicher Immunität gegenüber Parasiten nennt man Nichtwirts-Resistenz. Obwohl diese in der Natur die überwiegende Zahl aller "Angriffe"

durch Parasiten beendet, ist sie bisher nur wenig erforscht. Forscher des Max-Planck-Instituts für Züchtungsforschung in Köln um Volker Lipka, Jan Dittgen und Paul Schulze-Lefert haben jetzt in Zusammenarbeit mit Kollegen der Carnegie Institution, USA, die molekularen Komponenten der Nichtwirts-Resistenz aufgedeckt und beschreiben diesen molekularen Abwehrmechanismus der Fachzeitschrift "Science" (Science, 18. November 2005). Ihre Erkenntnisse lassen gewisse Paralle-

len im Immunsystem von Pflanzen und Tieren erkennen und könnten für die Entwicklung neuer "grüner" Fungizide von essentieller Bedeutung sein.

Den Max-Planck-Forschern ist es gelungen, durch die Isolierung von *Arabidopsis*-Mutanten, die partiell anfällig gegenüber Gerste-Mehltaupilzen sind, die so genannten PEN (penetration)-Gene als wichtige Komponenten der Nichtwirts-Resistenz zu identifizieren. Sind diese defekt bzw. fehlt das dadurch kodierte Protein in der Pflanzenzelle, kann der Pilz weitaus häufiger in Blattepidermis-Zellen eindringen. Deshalb gingen die Wissenschaftler in ihren Experimenten speziell der Frage nach, welche Funktion das PEN2-Protein nun genau bei der Abwehr von Krankheitserregern hat. PEN2 ist ein Enzym und befindet sich in der Membran von so genannten Peroxisomen – räumlich abgetrennten Zellkompartimenten, in denen oftmals Stoffwechselreaktionen ablaufen, die für den Organismus außerhalb dieser Gefäße gefährlich wären. Versucht nun ein Pilz in eine Pflanzenzelle einzudringen, werden solche Peroxisomen mit dem angehefteten PEN2-Protein gezielt zur Angriffsstelle geleitet. Durch die enzymatische Aktivität des PEN2-Enzyms, einer Glykosylhydrolase, können ein oder mehrere Zuckermoleküle von einem anderen Zellbaustein abgespalten werden. Die dadurch freigesetzte Substanz

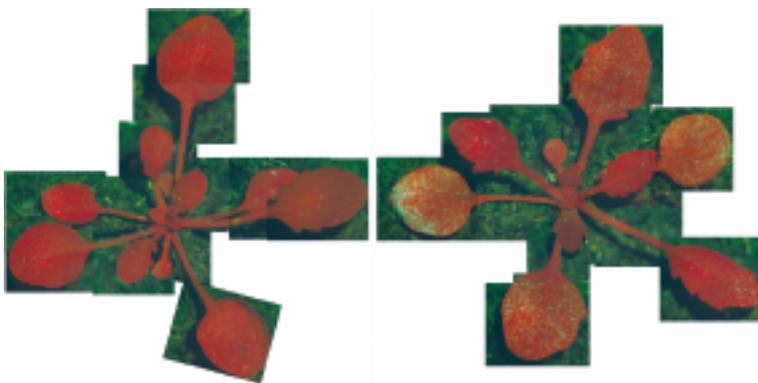


Abb.: Die Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* wehrt sich gegen das Eindringen eines Parasiten. In einer Mutante von *Arabidopsis*, in der das Gen für das PEN2-Protein ausgeschaltet ist (rechte Pflanze, links im Vergleich der Wildtyp), dringt der Gerstenmehltau deutlich häufiger in die Epidermiszellen ein als bei einem Wildtyp. Die angegriffene Zelle reagiert schließlich mit dem Zelltod auf den Eindringling. Die damit einhergehende weiße Fluoreszenz kann durch UV-Licht sichtbar gemacht werden. Für die rote Hintergrundfärbung der Blätter ist die Eigenfluoreszenz des Chlorophylls verantwortlich. Bild: Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung/Volker Lipka

hat wahrscheinlich eine fungizide, also den Pilz-Erreger tötende Wirkung. Umgekehrt konnten die Forscher beobachten, dass bei einem Ausfall von PEN2 die Pflanzen nicht nur anfälliger gegen Mehltaupilze sondern auch gegen andere Pflanzenschädlinge wurden, etwa gegen den Erreger der Kraut- und Knollenfäule der Kartoffel. Dies zeigt, dass es sich bei PEN2 um einen Baustein des pflanzlichen Immunsystems mit einem breiten Wirkungsspektrum handelt. Fällt PEN2 aus, ist die Pflanze jedoch noch nicht vollständig hilflos gegen Pilzkrankheiten – erst muss noch eine zweite Abwehrkette überwunden werden. Dazu unternimmt die Pflanze einen drastischen Schritt: Die angegriffene Zelle stirbt mitsamt dem Angreifer, wodurch das benachbarte Pflanzengewebe vor einer Infektion geschützt werden soll. Bei dieser tödlichen Abwehr spielen ganz andere Proteine eine zentrale Rolle, nämlich EDS1, PAD4 und SAG101. Diese waren den Forschern bereits bei anderen Spielarten des pflanzlichen Immunsystems aufgefallen, bei der die Pflanze durch Imm-

nuzzeptoren auf der Zelloberfläche und im Zellinneren molekulare Merkmale identifiziert, die nur in Parasiten vorhanden sein können. Erst wenn auch dieser zweite Schutzmechanismus ausfällt, kann die Pflanze von den ursprünglich nicht-virulenten Mehltaupilzen schließlich besiedelt werden. Mit ihren Forschungsergebnisse haben die Forscher nun nachgewiesen, dass die Nichtwirts-Resistenz von Pflanzen aus einem mindestens zweistufigen Verteidigungssystem besteht. Deren Stufen entscheiden, ob eine Pflanze für eine Krankheit anfällig ist oder nicht. Dabei könnte die Redundanz der Abwehrschichten und das breite Wirkungsspektrum von PEN2 erklären, warum die Nichtwirts-Resistenz in der Natur ein dauerhafter und breit wirkender Resistenzmechanismus ist. Fällt nämlich ein Baustein einer Abwehrschicht aus, wird seine Funktion durch Komponenten der nächsten Abwehrreihe übernommen. Hingegen hatte man bisher angenommen, dass die Nichtwirts-Resistenz eher auf "passiven" Mechanismen beruht, wie die Bauart der

Zellwand, giftigen Stoffen auf der Pflanzenoberfläche oder fehlenden molekularen Angriffspunkten für Pathogene. Hingegen konnten die Kölner Wissenschaftler nun zeigen, dass aktive Immunantworten einen entscheidenden Beitrag zur Nichtwirts-Resistenz von Pflanzen leisten, wie etwa der beobachtete Transport von PEN2 zur Infektionsstelle.

In weiteren Untersuchungen wollen die Forscher nun jene Stoffe identifizieren, die durch die PEN2-Aktivität an der Infektionsstelle gebildet werden. Es ist zu vermuten, dass diese Stoffe neuartige "grüne Fungizide" mit breitem Wirkungsspektrum zur Bekämpfung von Pflanzenkrankheiten liefern könnten.

#### **Kontakt:**

Paul Schulze-Lefert

*Max-Planck-Institut für*

*Züchtungsforschung, Köln*

Abteilung Molekulare Phytopathologie

E-mail: schlef@mpiz-koeln.mpg.de

## Neue Möglichkeiten für die biologische Schädlingsbekämpfung

**Ein Gen steuert den chemischen „Hilferuf“, mit dem schädlingsbefallener Mais Schutzinsekten anlockt**

**Christiane Schnee, Tobias G. Köllner, Matthias Held, Ted C. J. Turlings, Jonathan Gershenzon und Jörg Degenhard**

Welche genetischen Mechanismen Pflanzen in die Lage versetzen, gezielt chemische Hilferufe an Insekten abzugeben, haben Wissenschaftler der Universität Neuchâtel, Schweiz, und des Max-Planck-Instituts für chemische Ökologie in Jena am Beispiel von Mais herausgefunden. Dessen Pflanzen setzen einen Cocktail aus verschiedenen Duftstoffen frei, sobald sie von einer Raupe angegriffen werden. Die Duftstoffe locken parasitische Wespen an, die ihre Eier in die Raupen ablegen und deren Nachkommen sich dann von der Raupe ernähren. Auf diese Weise wird die Pflanze von den Schädlingen befreit. Beim Mais stellte sich nun heraus, dass lediglich ein einziges Gen (TPS10) angeschaltet werden muss, damit der Hilferuf funktioniert. Dieses Gen trägt die Information für ein Enzym (Terpensynthase), das in der Pflanze so genannte Sesquiterpene herstellen kann - also diejenigen Duftstoffe, die Wespen zu befallenen Maispflanzen locken. Dieser nur auf einem Gen beruhende biologische Pflanzenschutz verspricht

Anwendungsmöglichkeiten in der Landwirtschaft.

Schon seit einigen Jahren ist von mindestens 15 verschiedenen Pflanzenarten bekannt, dass diese sich bei Insektenfraß durch die Abgabe von Duftstoffen schützen, mit denen sie die Feinde ihrer Feinde anlocken. Wissenschaftler nennen das „indirekte Verteidigung“, die nicht nur in der Luft, sondern auch im Erdboden funktioniert.

Um nun zu erforschen, wie dieser Mechanismus biochemisch abläuft, also welche Enzyme und Gene eine Pflanze braucht, um diese Art der Selbstverteidigung auszuführen, haben die Max-Planck-Biologen für ihre Versuche Maispflanzen sowie Raupen der Art *Spodoptera littoralis* (Ägyptischer Baumwollwurm) und parasitische Wespen der Art *Cotesia marginiventris* gewählt. Die Entschlüsselung des umfangreichen Duftgemisches, das Maispflanzen bei Befall in die Luft abgeben, ergab bereits erste Hinweise, um welche Art von Enzym es sich handeln müsste.

Aus einer Genbank isolierten die Forscher verschiedene DNA-Abschnitte und analysierten dann deren Genprodukte (Enzyme) - verschiedene Terpensynthasen. Dass TPS10 tatsächlich das gesuchte Gen war, konnten die Forscher mit Hilfe gentechnisch veränderter Pflanzen belegen: In Pflanzen der Art *Arabidopsis thaliana* brachten sie das Gen TPS10 zusätzlich ein, so dass diese Pflanzen einen Teil des Maisduftes (neun spezielle Sesquiterpene) in ausreichender Menge herstellten. Mit einem so genannten Olfaktometer, einer Apparatur, in der Riechproben angeboten werden, untersuchten die Forscher dann, ob die Pflanzen wirklich die parasitischen Wespen anlocken.

Dazu platzierten die Forscher sowohl duftstoffproduzierende als auch unveränderte Pflanzen in die sechs Arme des Olfaktometers. Als die räuberischen Wespen im Zentralzylinder des Olfaktometers freigesetzt wurden, flogen diese bevorzugt zu jenen Pflanzen, die den Duftstoff produzierten. Hierbei ergab sich noch

ein zusätzlicher und überraschender Befund: Um so zu reagieren, mussten die Wespen das Duftbouquet schon einmal in ihrem Leben wahrgenommen haben und mit dem Duft von Mais ihre Eiablage an der Raupe assoziieren. Denn junge „naive“ Wespen, die ohne diese Erfahrung in das Olfaktometer gesetzt wurden, verteilten sich gleichmäßig über alle Versuchspflanzen - oder bewegten sich gar nicht.

### Literatur

[1]Schnee, C., Köllner, T.G., Held, M., Turlings, T.C.J., Gershenzon, J., Degenhardt, J.: *The products of a single maize sesquiterpene synthase form a volatile defense signal that attracts natural enemies of maize herbivores.* PNAS, 103:1129-1134 (2006)

### Kontakt

Jörg Degenhardt

Max-Planck-Institut für chemische Ökologie

Tel.: 03641 57-1329

E-Mail: degenhardt@ice.mpg.de



Maispflanzen schützen sich, indem sie die Feinde ihrer Feinde anlocken: Auf dem Maisblatt sitzen Raupen, die sich von Mais ernähren, sowie eine parasitische Wespe, die die Raupen angreift.

Bild: Matthias Held und Ted Turlings, Universität Neuchatel, Schweiz

## Wie Pflanzen die Anzahl ihrer Stammzellen regulieren

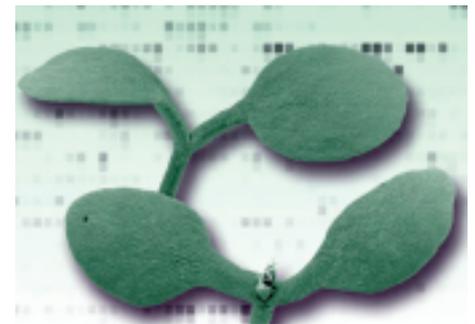
**Andrea Leibfried, Jennifer P. C. To, Wolfgang Busch, Sandra Stehling, Andreas Kehle, Monika Demar, Joseph J. Kieber & Jan U. Lohmann**

Pflanzen verfügen dank totipotenter Stammzellen lebenslang über die Fähigkeit, neue Organe zu bilden. Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie haben jetzt einen Rückkopplungsmechanismus offen gelegt, über den ein wachstumsförderndes Hormon und ein regulatorisches Eiweiß verbunden sind, um die Zahl an Stammzellen in Pflanzen zu steuern (Nature, 22. Dezember 2005). Diese Erkenntnisse sind von grundsätzlicher Bedeutung für die gesamte Stammzellforschung.

Alle oberirdischen Teile einer Pflanze – Blätter, Blüten, Stängel, Samen – entspringen letztlich einem winzigen Gewebebereich an der Spitze des Sprosses. Diese von Biologen als Sprossmeristem bezeichnete Region enthält totipotente Stammzellen, die während der gesamten Lebenszeit einer Pflanze aktiv bleiben. Im Gegensatz zu Tieren, die nach dem Abschluss der Embryonalentwicklung nur noch über gewebespezifische Stammzellen verfügen, können Pflanzen daher über viele Jahre hinweg

weiter wachsen und neue Organe ausbilden.

Diese Fähigkeit birgt jedoch zugleich auch Gefahren: Steigt die Zahl der meristematischen Stammzellen zu schnell an, drohen krebisähnliche Wucherungen. Schrumpft der Stammzellpool dagegen stark, dann verkümmert die Pflanze. Um lebensfähig zu bleiben und die eigene Fortpflanzung zu sichern, muss die Pflanze daher die Zahl ihrer Stammzellen genau ausbalancieren. Wie man heute weiß, geschieht dies über zwei Regelwerke: zum einen über wachstumsfördernde Pflanzenhormone wie Auxin und Cytokinin, die bereits seit mehr als fünfzig Jahren bekannt sind. Auf der anderen Seite wirken auch genetische Faktoren an der Stammzellregulation mit. Vor rund zehn Jahren wurde – ebenfalls in Tübingen – ein mit dem Namen "Wuschel" belegtes, zentrales Steuerungsgen entdeckt, das entscheidenden Einfluss darauf hat, wie viele Zellen als Stammzellen im Sprossmeristem verbleiben. Rätselhaft war bislang jedoch, auf welche Weise Hormone



Zwei Arabidopsis-Keimlinge. Im Vordergrund ein Wildtyp-Keimling mit funktionellem Meristem, dahinter ein Keimling mit einer Mutation im WUSCHEL-Gen, der nach den Keimblättern keine weiteren Organe anlegen kann. Im Hintergrund ist ein Detailausschnitt einer Microarray-Hybridisierung zu sehen.

Bild: Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie

und Gene zusammenarbeiten, um die feine Balance in der Sprossspitze aufrechtzuerhalten.

Dieses Rätsel hat die von Dr. Jan Lohmann geleitete Arbeitsgruppe am Tübinger Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie nun gelüftet. Als Untersuchungsobjekt diente ihnen die "Hauspflanze" der botanischen Forschung, die Ackerschmalwand *Arabidopsis thaliana*, deren Erbgut bereits vor einigen Jahren vollständig entziffert wurde. Mithilfe aufwändiger genetischer und biochemischer Experimente haben Lohmann und sein Team nun vier Gene identifiziert, die als mechanistische Verbindung

zwischen den Pflanzenhormonen und den genetischen Steuerungselementen im Meristem gelten können.

Wie die Genexpressionsanalysen der Tübinger Forscher zeigen, unterliegen die zu den Arabidopsis Response Regulatoren (ARR) zählenden Erbanlagen ARR5, ARR6, ARR7 und ARR15 der genetischen Steuerung durch das Wuschel-Gen. Unter seinem Einfluss wird besonders die Aktivität von ARR7 im Sprossmeristem deutlich gedrosselt. Die aktuelle Studie belegt damit, dass die ARR-Gene direkt an der genetischen Regulation des Stammzellpools beteiligt sind. Zugleich erfüllen sie jedoch auch eine wichtige Aufgabe im hormonellen Regelwerk: Sie sind Teil einer negativen Rückkopplungsschleife, mit der das wachstumsfördernde Pflanzenhormon Cytokinin seine eigene Wirkung begrenzt.

Das Hormon selbst regt die meristematischen Stammzellen zur Teilung an; gleichzeitig aktiviert es jedoch verschiedene ARR-Gene, die ihrerseits die Cytokinin-Signalkette unterbrechen. Wuschel unterstützt den Cytokinin-Effekt, indem es dessen negative Rückkopplung unterbindet. So erklärt sich auch die frühere Beobachtung, dass Arabidopsis-Exemplare mit defektem Wuschel-Gen nur sehr kleine Meristeme ausbilden und in ihrem Wachstum gestört sind. Den gleichen Effekt fanden die Forscher nun auch bei Mutanten, deren ARR7-Gen überaktiv war.

Cytokinin kann seine volle wachstumsfördernde Wirkung demnach nur in Geweben entfalten, in denen das Wuschel-Steuerungsgen aktiv ist. "Die meristematische Regulation ist ein hervorragendes Beispiel dafür, wie die Wirkung von frei zirkulierenden Hormonen auf bestimmte Gewebe begrenzt werden kann. Erst über solche

Mechanismen werde es möglich, dass ein und dasselbe Hormon in verschiedenen Geweben unterschiedliche Wirkungen entfaltet – je nachdem, auf welche genetischen Voraussetzungen es dort trifft.

### Originalveröffentlichung

· Andrea Leibfried, Jennifer P. C. To, Wolfgang Busch, Sandra Stehling, Andreas Kehle, Monika Demar, Joseph J. Kieber & Jan U. Lohmann  
*WUSCHEL controls meristem function by direct regulation of cytokinin inducible response regulators, Nature, 22 December 2005*

### Kontakt

Jan Lohmann  
Max-Planck-Institut für  
Entwicklungsbiologie, Tübingen  
E-Mail: jan.lohmann@tuebingen.mpg.de

## Dem verborgenen Liebesleben der Pflanzen auf der Spur

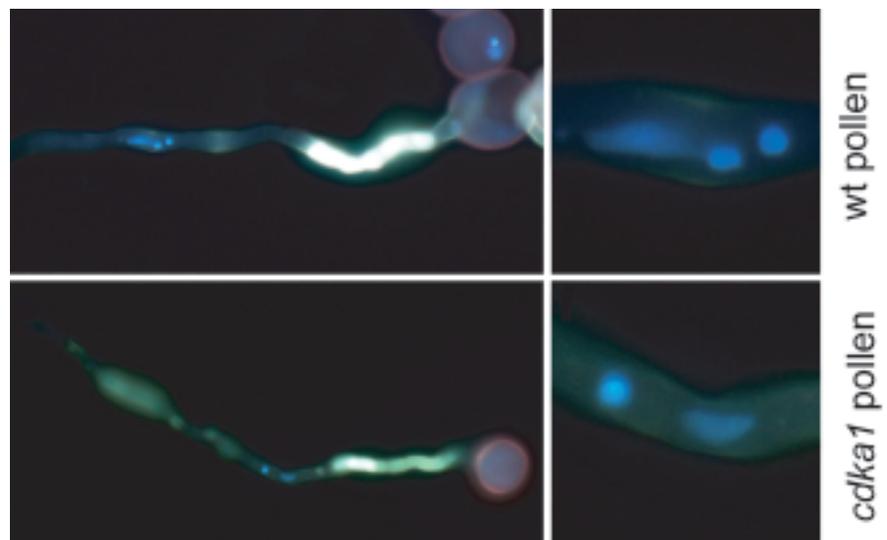
**Moritz Nowack, Paul Grini, Marc Jakoby, Marcel Lafos, Czaba Koncz, Arp Schnittger**

Pflanzensamen bestehen zu einem großen Teil aus dem Endosperm. Dieses hat die wichtige Aufgabe, den pflanzlichen Embryo in der ersten Zeit seiner Entwicklung zu ernähren. Es ist ein komplizierter Doppel-Befruchtungsmechanismus, aus dem bei den Bedecktsamern oder Blütenpflanzen der Embryo und das Endosperm hervorgehen. Sie entwickeln sich gemeinsam zum reifen Samen. Doch die genauen Prozesse und die Kommunikation zwischen beiden Samenteilchen blieben der Wissenschaft bisher größtenteils verborgen. Forscher des Max-Planck-Instituts für Züchtungsforschung und der Universität zu Köln konnten jetzt eine Mutante isolieren, in der nur eine einfache Befruchtung stattfindet. In der Online-Ausgabe der Fachzeitschrift *Nature Genetics* vom 28. November 2005 beschrieben sie, dass diese einfache Befruchtung, bei der ein Embryo entsteht, auch die Entwicklung des Endosperms auslöst, selbst wenn dieses nicht befruchtet wurde.

Bei den Bedecktsamern sind die Samenanlagen in ein Fruchtblatt-Gehäuse eingeschlossen. Der Pollen landet auf der Narbe der Blüte, bildet einen Pollenschlauch aus, und befruchtet danach mit jeweils einer seiner beiden Spermienzellen die Eizelle, aus der der Embryo her-

vorgeht, und die Zentralzelle, aus der das Nährgewebe erwächst. Diese doppelte Befruchtung

ist das Markenzeichen aller Blütenpflanzen. Kölner Wissenschaftler um Arp Schnittger



*Kernfärbung von keimenden Pollen im Wildtyp (Normalfall) und in der cdk2 Mutante aus Arabidopsis thaliana. Nachdem der Pollen auf der Narbe gelandet ist, wird ein Schlauch ausgebildet (hier im Bild). Das Wachstum des Pollenschlauchs wird vom so genannten vegetativen Kern gesteuert (im Bild etwas größer und diffuser). Der Pollenschlauch liefert dann im Normalfall zwei Spermazellen (helle und kleinere Kerne) zum weiblichen Befruchtungspartner. In der Mutante wird Pollen mit lediglich einer Spermazelle gebildet. Nichts desto trotz kann dieser Pollen keimen (siehe Bild), zum weiblichen Partner wachsen und schließlich sogar eine Befruchtung bewirken. Bild: Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung/Arp Schnittger*

haben eine Mutante der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* mit verändertem Pollen gefunden, *cdc2*-Mutante genannt. Durch eine fehlende Zellteilung bilden diese *cdc2*-Pflanzen Pollen mit nur einer einzigen anstelle von zwei Spermazellen. Die Forscher gingen nun der Frage nach, ob es durch den veränderten Pollen überhaupt zu einer Befruchtung kommen kann. Es stellte sich heraus, dass der mutante Pollen tatsächlich lebensfähig ist und sogar zum weiblichen Partner wachsen kann. Dort angelangt verschmilzt die einzige Spermazelle des *cdc2*-Pollen immer nur mit der Eizelle und nicht mit der Zentralzelle. Dies zeigt eine bisher noch nicht entdeckte Hierarchie beim Befruchtungsvorgang bei Arabidopsis.

Darüber hinaus konnten die Wissenschaftler eine weitere erstaunliche Beobachtung machen: Obwohl die Zentralzelle unbefruchtet blieb, begann sich das Nährgewebe zu entwickeln. Die Forscher schlussfolgerten, dass kurz nach der Befruchtung der Eizelle ein positives Signal an die Umgebung abgegeben wird, das für ein normales Wachstum des Endosperms notwendig zu sein scheint. Da durch die *cdc2*-Mutante der Vorgang der Doppelbefruchtung genetisch zerlegt werden kann, eröffnet diese Mutante bisher ungeahnte Möglichkeiten, um die Entwicklung des Endosperm und des Embryos im Samen zu untersuchen. In den nächsten Monaten wollen die Forscher vor allem herausfinden, wie das Signal genau funk-

tioniert und welche chemische Substanz sich dahinter verbirgt.

Die Aufklärung des Mechanismus der Doppelbefruchtung bei Blütenpflanzen und die frühe Samenentwicklung sind besonders auch im Kontext der Pflanzenzüchtung interessant, denn eine Vermehrung ohne Befruchtung wäre für viele Züchtungen vorteilhaft."

### Kontakt

Arp Schnittge

Max-Planck-Institut für

Züchtungsforschung; Köln

Unabhängige Arbeitsgruppe

E-mail: schnitt@mpiz-koeln.mpg.de

## Mit RNAi den Chlamydien auf die Schliche kommen

Dagmar Heuer, Nikolaus Machuy und Thomas F. Meyer

Zu Beginn des letzten Jahrhunderts wurden Erreger der Ordnung Chlamydiales von Stanislaus von Prowazek fälschlicherweise nicht als Bakterien sondern als „a group of peculiar microorganisms that do belong neither to the protozoa nor to the bacteria“ eingestuft. Grund für dieses Missverständnis waren ihre verhältnismäßig geringe Größe und ihr besonderer Entwicklungszyklus in höheren Zellen. Alle Mitglieder der Ordnung Chlamydiales sind obligat intrazelluläre Bakterien, d.h. sie sind für ihre Vermehrung auf die Infektion von Wirtszellen angewiesen. Sie besitzen einen biphasischen Entwicklungszyklus, der durch das Auftreten zweier verschiedener Bakterienformen gekennzeichnet ist (Abb.1). Nur das metabolisch inaktive Elementarkörperchen (EB = engl. elementary body) kann neue Zellen infizieren, während das intrazelluläre metabolisch aktive Retikularkörperchen (RB = eng. reticulate body) nicht infektiös ist. Nach seiner Aufnahme in die Zelle findet sich das EB in einem Kompartiment wieder, das durch eine Membran vom Zytoplasma der Wirtszelle getrennt ist und ‚Inklusion‘ genannt wird. Innerhalb der Inklusion wandeln sich die eingedrungenen EBs in metabolisch aktive RBs um. Nach mehreren Teilungen differenzieren die neuen RBs am Ende des Zyklus zurück zu den infektiösen EBs. Dieser Schritt

verläuft selbst innerhalb einer Inklusion meist asynchron, sodass hier bereits infektiöse EBs neben den sich noch teilenden RBs vorliegen. Nach Freisetzung der Bakterien können die entstandenen EBs wiederum neue Zellen infizieren. Neben diesem akuten Verlauf einer Infektion können die Bakterien auch in ein persistierendes Stadium in der Wirtszelle verfallen. Unterschiedliche Substanzen wie z.B. Interferon- $\gamma$  aber auch Antibiotika können den persistenten Infektionsverlauf induzieren, der

durch das Auftreten so genannter aberranter Formen (AB) gekennzeichnet ist. Diese Formen sind zwar metabolisch aktiv, aber ihre Entwicklung in EBs scheint blockiert zu sein (1). Vermutlich können die Bakterien in diesem Stadium über Jahre hinweg im Wirt überleben. Derart chronische Infektionen bilden vermutlich andauernde Entzündungsherde in den betroffenen Geweben. Diese Überlegungen (zusammen mit einer Vielzahl experimenteller Hinweise) bilden die rationale Grundlage für den oft

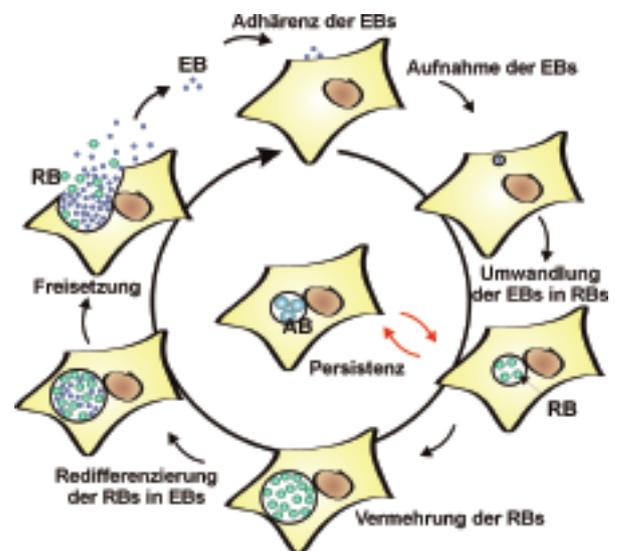


Abb. 1. Der Entwicklungszyklus. In der Abbildung werden folgende Abkürzungen verwendet: RB = Retikularkörperchen; EB = Elementarkörperchen; AB = aberrante Körper.



gehegten Verdacht, Chlamydien könnten so die Entstehung schwerer chronischer Erkrankungen, wie Arteriosklerose, fördern. Gerade diese vermeintliche (kausal bisher aber nicht bestätigte) Assoziation von *C. pneumonia*-Infektionen mit der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat in den letzten Jahren zu einem Boom der Forschungstätigkeit auf dem Chlamydien-Gebiet geführt.

Als intrazelluläre Erreger sind die Chlamydien auf eine außerordentlich enge molekulare Verzahnung ihrer eigenen Vermehrungsmechanismen mit den Prozessen und Abläufen in ihrer Wirtszelle angewiesen. Die Komplexität dieser Wechselbeziehungen aufzuklären und im Detail zu verstehen, stellt eine faszinierende Herausforderung dar, die Einblick in Prinzipien nicht nur der Koevolution von Erreger und Wirt, sondern auch des Wechselspiels zwischen Erregerabwehr und Pathogenese zu geben verspricht. Umso bedauerlicher ist es, dass es bisher nicht gelungen ist, diese Erreger genetisch zu manipulieren oder auch nur stabile Mutanten zu erzeugen. Dieses Manko wird jedoch angesichts der neuen Möglichkeiten zur Manipulation von Wirtszellen relativiert. Die bahnbrechenden Entwicklungen der RNA-Interferenztechnologie eröffnen hier vielversprechende neue Wege.

### **RNA-Interferenz als neues Werkzeug zur Entschlüsselung der Bakterien-Wirts Interaktion**

Ausgangspunkt für das Experiment, die menschliche Wirtszelle genetisch zu manipulieren, ist ein neues Verständnis, das die infektiobiologische Forschung in den vergangenen drei bis vier Jahrzehnten für Infektionen mit bakteriellen Mikroorganismen entwickelt hat, nämlich die meist gleichrangige Rolle der Wirtszelle bei der Erreger-Vermehrung. Dieser Gedanke, der zuvor dem Verständnis der Virusvermehrung vorbehalten war, legt nahe, (i) dass auch zelluläre Faktoren für die Bakterienvermehrung essentiell sind, (ii) dass zelluläre Faktoren auch für die pathologischen Prozesse einer Infektion verantwortlich sind, und (iii) dass solche Faktoren auch als Targets zur Medikamentenherstellung herangezogen werden könnten. Diese weit gefasste Hypothese begründet die wachsende Notwendigkeit, einen Schwerpunkt infektiobiologischer Forschung auf die Rolle der Wirtszelle und deren infektiionsrelevanter Faktoren zu legen.

Zur Funktionsaufklärung von Wirtszellfaktoren stehen uns verschiedenste Ansätze zur

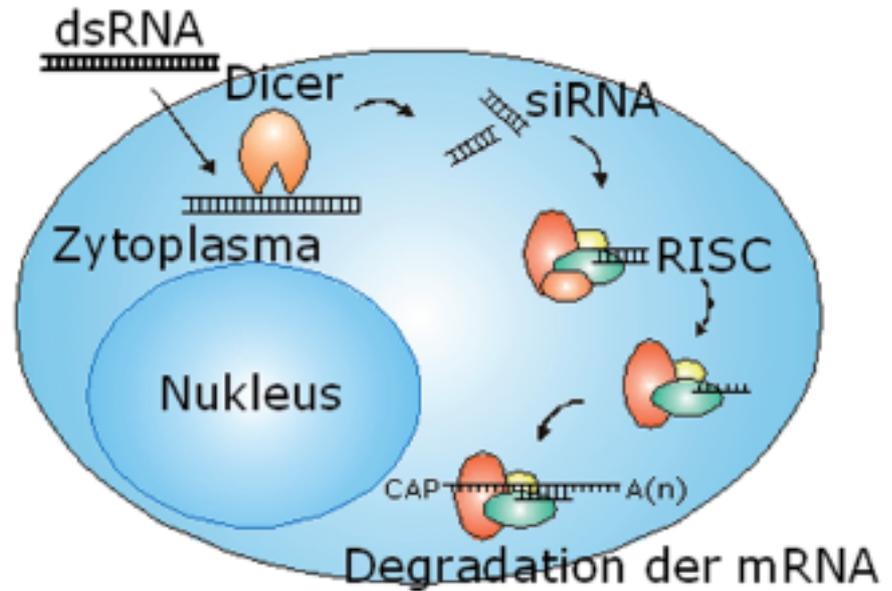


Abb. 2. RNAi Mechanismus. Erläuterungen im Text.

Verfügung. Von großer Bedeutung sind Studien, in denen ein bestimmter Faktor entweder in einen Zustand erhöhter Aktivität (gain-of-function) versetzt oder seine Aktivität möglichst vollständig blockiert wird (loss-of-function). Für ‚gain-of-function‘ Studien kann man Proteine z.B. ‚über-exprimieren‘, wodurch auch ihre Aktivität in der Zelle meist erhöht wird. Des Weiteren können gut charakterisierte Proteine genetisch verändert und in einer konstitutiv aktivierten Form exprimiert werden. Der Vergleich zu Kontrollzellen ermöglicht Rückschlüsse auf die Funktion eines Faktors in einem bestimmten Prozess. Als ein Nachteil der Überexpression stellt sich häufig heraus, dass der neue Zustand nicht dem natürlichen der Zelle entspricht. Derart gewonnene Erkenntnisse sind deshalb zunächst mit Vorsicht zu betrachten; in noch stärkerem Maß trifft dies auch auf die Expression sog. dominant-negativer Genkonstrukte zu (siehe unten).

Bei ‚loss-of-function‘-Studien wird dem System ein bestimmter Faktor entzogen und der untersuchte Prozess im Anschluss in Relation zum Verhalten von Kontrollzellen analysiert. Gibt es Veränderungen, deutet das auf eine Rolle dieses Proteins z.B. im Infektionsprozess hin. Auch für ‚loss-of-function‘-Studien stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Mit chemischen Verbindungen (oft ‚drugs‘ oder ‚compounds‘ genannt) kann die Funktion eines Proteins (bzw. Enzyms) inhibiert werden. Hierbei bleiben der Zelle alle Komponenten erhalten, d.h. Proteinkomplexe, welche den untersuchten Faktor enthalten, bleiben im Idealfall

bestehen. Nachteil chemischer ‚compounds‘ ist häufig deren geringe Spezifität. Bei der Überexpression dominant-negativer Mutanten geht man davon aus, dass die Funktion des endogenen Proteins durch die größere Menge einer inaktiven Variante blockiert wird. Mit der Überexpression dominant-negativer Mutanten läuft man durch unerwünschte Einflüsse auf das komplexe Regelwerk der Zelle Gefahr, dass die gewonnenen Erkenntnisse nicht selten kritisch hinterfragt werden müssen, zumindest aber einer detaillierten Nachuntersuchung bedürfen.

Das Ausschalten eines Faktors und die anschließende Analyse der Funktion des Systems stellt eine elegante Variante der ‚loss-of-function‘-Analyse dar. Bis vor wenigen Jahren waren diese Ansätze allerdings mit erheblichem Aufwand und nur geringer Erfolgsgarantie verbunden. Die Generierung genetischer Knockouts in humanen Zellen ist extrem aufwendig. Die Verwendung von Antisense-Oligonukleotiden ist andererseits häufig mit toxischen Nebenwirkungen verbunden, obgleich die Proteinbildung nur partiell inhibiert wird.

Eines der effizientesten Werkzeuge zur Genfunktionsanalyse wird uns wenige Jahre nach seiner Entdeckung von der Natur selbst in die Hand gelegt, die RNA-Interferenz (RNAi). Dieser fundamentale biologische Prozess scheint sich aufgrund einer evolutionär vorteilhaften übergeordneten Kontrolle der zellulären Genexpression durch sog. Micro-RNAs (miRNA) und einer zusätzlichen Barriere gegen eindringende RNA-Viren entwickelt zu haben. Wich-

tigstes Merkmal der RNAi ist das Auftreten von 21-23 bp langen doppelsträngigen RNA Oligonukleotiden, so genannten ‚small interfering RNAs‘ (siRNAs), die in einen Proteinkomplex namens RISC (RNA-induced silencing complex) eingebaut und entwunden werden, um anschließend die enzymatische Degradierung komplementärer RNA zu erwirken (Abb.2). Nachdem RNAi durch das Einbringen langer doppelsträngiger RNA schon einige Jahre in Organismen wie *Caenorhabditis elegans* und *Drosophila melanogaster* eingesetzt wurde, konnte 2001 ein Weg aufgezeigt werden, wie die hierbei auftretenden unspezifischen Nebeneffekte in Säugerzellen durch die direkte Verwendung von 21 bp langen siRNAs überwunden werden können (2). Indem man chemisch synthetisierte siRNAs direkt in die Zelle einbringt oder siRNAs (kodiert in den sog. short-hairpin RNAs, shRNA) von der Zelle selbst exprimieren lässt, kann nun sehr gezielt die Expression eines bestimmten Proteins verhindert werden. Im Idealfall gelingt ein fast 100%iger ‚Protein-knockdown‘.

Für die nachfolgend skizzierten Untersuchungen wurden chemisch synthetisierte siRNAs gegen eine Vielzahl zellulärer Faktoren eingesetzt. Da sich nicht jede Oligonukleotidsequenz für die Funktion einer siRNA eignet und einen guten ‚knockdown‘ induziert, wur-

den diese im Vorfeld funktionell validiert, und zwar durch Isolierung der RNA aus den behandelten Zellen (48 h nach Transfektion) und Bestimmung der relativen mRNA-Menge der Ziel-mRNA mittels ‚realtime PCR‘ (RT-PCR). Nur solche siRNAs, die zu einer mehr als 70%igen Degradierung der Ziel-RNA führten, wurden für die weiteren Versuche verwendet. Diese Vorgehensweise hat sich bei der hypothesegestützten Analyse von Wirtszellfaktoren in Maßstäben bis zu je 200 Genfunktionen als vorteilhaft herausgestellt, während größere Screens (z.B. nach unbekanntem Faktoren) durchaus auch mit nicht-validierten siRNA-Bibliotheken durchgeführt werden können.

### Der Transferrin-Rezeptor ist für eine effiziente Vermehrung von *C. trachomatis* essentiell

Entsprechend dem oben beschriebenen Prinzip der RNAi wurden in einer Serie von Experimenten HeLa-Zellen mit siRNAs transfiziert. Drei Tage nach der Transfektion wurden die Zellen mit *C. trachomatis* infiziert und nach weiteren zwei Tagen wurde die Anzahl neuer EBs durch Infektion un behandelter HeLa-Zellen bestimmt. Dieser Ansatz lieferte als einen ersten essentiellen zellulären Faktor für die Vermehrung von Chlamydien den Transferrin-

Rezeptor (Heuer *et al.*, zur Veröffentlichung eingereicht). Der Transferrin-Rezeptor wird zur Aufnahme von Eisen in die Zelle benötigt. Eisen ist für fast alle Organismen essentiell, da es als Kofaktor verschiedener Enzyme an unterschiedlichen Prozessen beteiligt ist, wie z.B. der Atmungskette. Auch eine Vielzahl von Mikroorganismen benötigen Eisen zur Vermehrung. Gerade pathogene Bakterien sehen sich dabei in einer schwierigen Situation, da zum einen im Körper des Wirts der größte Teil des Eisens nicht frei vorliegt und sie zum anderen mit ihrem Wirt um das verfügbare Eisen konkurrieren.

Aus diesem Grund haben Bakterien ausgeklügelte Mechanismen entwickelt, Eisen aus ihrer Umwelt aufzunehmen. So besitzen z.B. human-pathogene Neisserien spezifische Rezeptoren, die das humane Transferrin aus dem Serum binden können (3). Auch Chlamydien sind auf Eisen für ihr Wachstum angewiesen. In Zellkulturexperimenten konnte gezeigt werden, dass der Entzug von Eisen durch einen Eisen-Chelat-Komplex zu einem deutlich verminderten Wachstum der Chlamydien führt (4, 5). Die Frage aber, wie sie an das für sie notwendige Eisen gelangen, konnte so nicht geklärt werden. Erst durch das gezielte Ausschalten des Transferrin-Rezeptors mit Hilfe der RNAi konnten wir zeigen, dass dieses zelluläre Protein entscheidend für eine effiziente Vermehrung der Chlamydien ist. Allein die Verringerung des Transferrin-Rezeptors in infizierten Zellen führte zu einem fast 70% reduzierten Wachstum der Chlamydien. Interessanterweise hatte der ‚knockdown‘ des Transferrin-Rezeptors keinen Einfluss auf die intrazelluläre Vermehrung von Salmonellen (Heuer *et al.*, zur Veröffentlichung eingereicht), sodass es sich wahrscheinlich um einen Chlamydien-spezifischen Prozess handelt, der nun im Detail weiter untersucht werden soll.

### Die Bedeutung von Rab-Proteinen für chlamydiale Infektionen

Der Transferrin-Rezeptor wird nach Bindung des Eisen-beladenen Transferrin endozytiert. Nach Ansäuerung der Endosomen wird dieser Komplex wieder zurück zur Plasmamembran transportiert. Innerhalb der Zelle werden die Vesikel durch Rab-Proteine gesteuert (Abb.3). Dies sind kleine GTPasen der ras-Familie. Rab-Proteine regulieren eine Vielzahl von Prozessen, die am Vesikeltransport in der Zelle beteiligt sind, wie das Andocken und die Fusion von Vesikeln, aber auch den Transport entlang von Mikrotubuli. Sie übernehmen damit

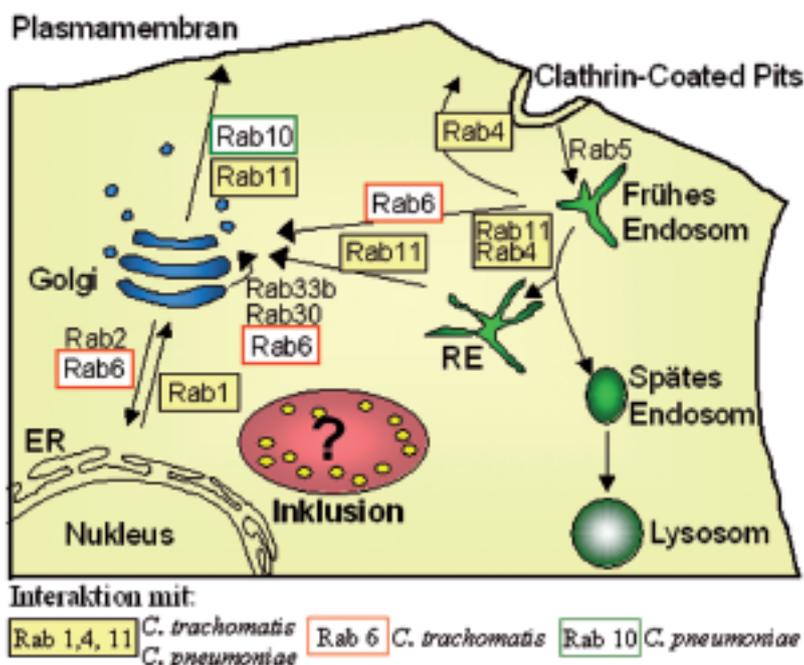


Abb. 3. Lokalisierung von Rab-Proteinen in infizierten und uninfizierten Zellen. Rab-Proteine übernehmen eine wichtige Funktion bei der Regulation des vesikulären Transport. In Chlamydien-infizierten Zellen werden einige dieser Rab-Proteine von ihrer ursprünglichen intrazellulären Lokalisation zur Inklusion umverteilt. Dies geschieht zum einen Spezies-unabhängig (Rab 1, 4 und 11) aber auch wie im Fall von Rab 6 und Rab 10 Spezies-abhängig (7).

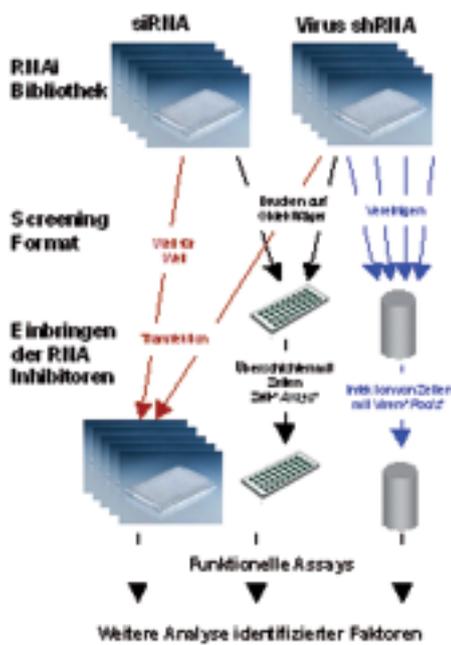


Abb. 4. RNA-Interferenz Screening Formate. RNAi-Bibliotheken können sowohl in chemisch synthetisierter Form als auch als Expressionkonstrukt in einem Plasmid oder einem viralen Vektor vorliegen. Die unterschiedlichen zum Screenen zur Verfügung stehenden Formate zeichnen sich gemeinsam durch den RNAi-vermittelten ‚Targetgen-Knockdown‘ und einen darauf folgenden funktionellen ‚Readout‘/Assay aus. (i) Chemisch synthetisierte siRNA-Bibliotheken können in einem ‚wellbasierten‘ Ansatz in Zellen transfiziert werden. Dieser Ansatz ist verhältnismäßig aufwändig, eröffnet jedoch ein sehr breites Spektrum an ‚Readouts‘. (ii) Sowohl siRNAs als auch shRNA-exprimierende Virenpartikel können auf Objektträger gedruckt werden. Durch Übersichten mit Zellen erhält man einen so genannten Zell-‚Array‘. Vorteile dieses Ansatzes sind die wesentlich geringere Anzahl einzelner Reaktionsräume und ein deutlich reduzierter Ressourcenbedarf. (iii) Im dritten Ansatz werden shRNA-Expressionskonstrukte ‚gepoolt‘, wodurch sich, ähnlich den Zell-‚Arrays‘ die Kavitätenzahl stark reduziert. Während die si-shRNAs in den beiden ersten Ansätzen aufgrund ihrer Position in der Platte bzw. auf dem Objektträger zugeordnet werden können, bedarf der Pool-Ansatz jedoch einer dem ‚Readout‘ nachfolgenden Identifizierung der shRNA.

eine wichtige Funktion innerhalb der Zelle (6). Wie schon erwähnt, vermehren sich die Chlamydien nur innerhalb einer Inklusion. Allerdings ist wenig über die Eigenschaften und Komponenten der chlamydialen Inklusion bekannt. Dies betrifft sowohl das Lumen als auch die Membran der Inklusion. So weiß man, dass

bestimmte Lipide zur Inklusion transportiert und in die Membran der Inklusion und der RBs eingebaut werden. Die Fragen, auf welchem Weg diese Lipide zur Inklusion gelangen und welche zellulären Faktoren dabei eine Rolle spielen, sind bisher unbeantwortet. Da Rab-Proteine wichtige Regulatoren des intrazellulären Transports sind, versuchen wir zu verstehen, welche Bedeutung sie für die chlamydiale Infektion haben. In ersten Befunden zeigt das selektive Ausschalten einzelner Rab-Proteine mittels RNAi einen drastischen Effekt auf die Vermehrung von *C. trachomatis*. So führte der ‚knockdown‘ eines Rab-Proteins dessen Funktion bei der Regulation des Transports u.a. des Transferrin-Rezeptors liegt, zu einer verminderten Vermehrung von *C. trachomatis*. Das Abschalten anderer Rab-Proteine wiederum zeigte interessanterweise ein verbessertes Wachstum der Bakterien in den behandelten Zellen. Diese teils unerwarteten Zusammenhänge zu verstehen, stellt ein Ziel unserer Forschungsarbeiten dar.

### RNAi-omix: Schrittweise Ausweitung der Analysen auf das gesamte humane Genom

Unsere Ergebnisse verdeutlichen das Potential der RNAi auch komplexe Prozesse der Pathogen-Wirtszell-Interaktion zu analysieren und bilden somit den ‚proof-of-concept‘. In der oben skizzierten Analyse wurden Faktoren untersucht, deren Funktion im intrazellulären Transport der Zelle bereits bekannt war; in der Tat basierte unser Ansatz auf dieser Hypothese (hypothesis-driven). Das menschliche Genom kodiert für ca. 25.000 Gene, von denen vielen noch keine Funktion zugeschrieben werden konnte. Bisher ist es anhand der Gen- bzw. Proteinsequenz nicht (oder zumindest nicht mit Sicherheit) möglich vorherzusagen, an welchen zellulären Prozessen ein bestimmtes Protein beteiligt ist. Mit dem genomweiten Einsatz von siRNA-Bibliotheken für die funktionelle Genomanalyse besitzen wir jedoch ein Instrument von unschätzbarem Wert, mit dem einzelne Gene neuen Funktionen, beispielsweise im Infektionsprozess, zugeordnet werden können (Abb.4). Auch wenn solche ‚hypothesefreien‘ (hypothesis-free) Ansätze eingefleischten Analytikern vielleicht wie eine Kapitulation des menschlichen Geistes vor der Biologie erscheinen mögen, wäre es ein Irrtum, das immense Potential globaler RNAi-Analysen zu unterschätzen. Denn RNAi hat sich bereits als ein potentes ‚hypothesis-generating‘ Werkzeug

bewährt, das weiterhin zu unerwarteten Erkenntnissen führen und mit großer Wahrscheinlichkeit eine rasante Entwicklung der funktionellen Genomforschung einleiten wird. Die Robustheit der RNAi sowie die Verfügbarkeit von Pipettierrobotern und automatischen Test (read-out) Systemen, mit denen große Probenzahlen reproduzierbar und in relativ kurzer Zeit bearbeitet werden können, lassen eine Ausweitung oben skizzierter Analysen auf das gesamte humane Genom möglich erscheinen. Selbst die mit relativ hohem Aufwand verbundenen Analysen mit humanen Zellen werden in Kürze neue Einsichten in die zellulären Funktionen bei Infektionsprozessen liefern und einen wichtigen Impuls für die Entwicklung der infektiionsbiologischen Forschung bilden. Schließlich werden wir in die Lage versetzt werden, diejenigen Mechanismen unserer Zellen zu verstehen, mit denen Bakterien schon seit Urzeiten umgehen und zum Zwecke ihrer eigenen Vermehrung nutzen.

### Literatur

- Stephens, R.S. 1999. Genomic Autobiographies of Chlamydiae. In *Chlamydia: Intracellular Biology, Pathogenesis and Immunity*. R.S. Stephens, editor. 9-28.
- Elbashir, S.M., J. Harborth, W. Lendeckel, A. Yalcin, K. Weber, and T. Tuschl. 2001. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature* 411:494-498.
- Schaible, U.E. and S.H. Kaufmann. 2004. Iron and microbial infection. *Nat. Rev. Microbiol.* 2:946-953.
- Al Younes, H.M., T. Rudel, V. Brinkmann, A. J. Szczepek, and T.F. Meyer. 2001. Low iron availability modulates the course of *Chlamydia pneumoniae* infection. *Cell Microbiol.* 3:427-437.
- Raulston, J.E. 1997. Response of *Chlamydia trachomatis* serovar E to iron restriction in vitro and evidence for iron-regulated chlamydial proteins. *Infect. Immun.* 65:4539-4547.
- Zerial, M. and H. McBride. 2001. Rab proteins as membrane organizers. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2:107-117.
- Rzomp, K.A., L.D. Scholtes, B.J. Briggs, G.R. Whittaker, and M.A. Scidmore. 2003. Rab GTPases are recruited to chlamydial inclusions in both a species-dependent and species-independent manner. *Infect. Immun.* 71:5855-5870.

### Kontakt

Dagmar Heuer  
 Max-Planck-Institut für  
 Infektionsbiologie, Berlin  
 E-Mail: heuer@mpiib-berlin.mpg.de

# Natronomonas pharaonis – Leben mit zwei Extremen

Michael Kuhn, Würzburg

Viele Archaeen zeichnen sich dadurch aus, dass sie unter extremen Umweltbedingungen wie hohen Salzkonzentrationen, hohen oder niedrigen pH-Werten oder hohen Temperaturen nicht nur überleben können, sondern zum Teil sogar auf diese extremen Bedingungen angewiesen sind. Diese auch „Extremophile“ genannten prokaryontischen Einzeller stellen hervorragende Modellorganismen dar, aus deren einzigartigen Fähigkeiten man zum Beispiel auch Rückschlüsse auf die Lebensweise der frühesten Organismen der Erde ziehen kann. In der Abteilung Membranbiochemie am Max-Planck-Institut für Biochemie in München wurde kürzlich unter der Leitung von Dieter Oesterhelt das Genom eines weiteren unter Extrembedingungen lebenden Mikroorganismus komplett entschlüsselt (1). *Natronomonas pharaonis*, der erstmals Anfang der 1980er Jahre aus Sodaseen in Ägypten isoliert wurde (2), zeichnet sich dadurch aus, dass es dem Organismus möglich ist gleich zwei extreme Umweltbedingungen, nämlich hohe Kochsalzkonzentrationen und einen hohen pH-Wert zu tolerieren.

Durch Analyse des Genoms von *N. pharaonis* konnten nun jene Überlebensstrategien analysiert werden, mit denen das Archaeon

unter den für andere Mikroorganismen tödlichen Umweltbedingungen seiner natürlichen Habitate noch überleben und sich vermehren kann. Das ringförmige Chromosom besteht aus 2.595.221 Basenpaaren. Dazu kommen noch zwei Plasmide mit 130.989 bzw. 23.486 Basenpaaren die zusammen für etwa 2.800 Proteine kodieren. Daneben zeichnet sich das Chromosom durch seinen hohen Gehalt an G+C (63,4%) aus; die Kodierungsdichte, die Zahl der stabilen RNAs und weitere Charakteristika entsprechen denen anderer Archaeen.

Wie bereits erwähnt, muss sich *N. pharaonis* mit zwei unterschiedlichen und lebensfeindlichen Bedingungen auseinandersetzen: in den stark alkalischen Sodaseen herrschen ein pH-Wert von etwa 11 und gleichzeitig eine Salzkonzentration von über 300 Gramm pro Liter Wasser. Bezüglich des Umgangs mit dem hohen Natriumchloridgehalt des Mediums verhält sich *N. pharaonis* wie seine nahen Verwandten der Gattung *Halobacterium*, die den hohen extrazellulären Natriumchloridkonzentrationen eine noch höhere intrazelluläre Kaliumchloridkonzentration entgegenstellen und damit den osmotischen Kräften der Umgebung entgegenwirken. Weiterhin sorgt bei *N. phara-*

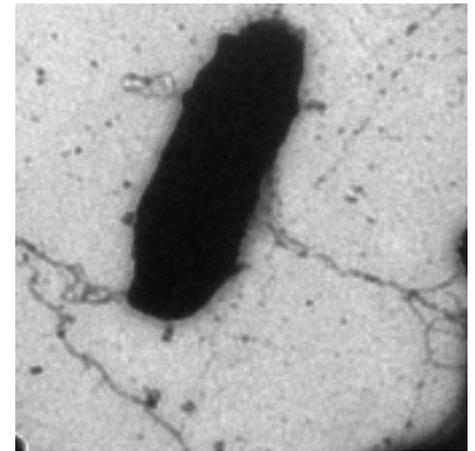


Abb. 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme des Einzellers *N. pharaonis*, der in lebensfeindlichen Salztümpeln wächst. Zwei lange Flagellenbündel der stäbchenförmigen Zelle sind zu erkennen (Foto: C. Klein, Max-Planck-Institut für Biochemie, München).

*onis* wie auch bei *Halobacterium* ein erhöhter Anteil an sauren Aminosäuren in den Proteinen dafür, dass die lebenswichtigen Enzyme auch bei hohen Salzkonzentrationen noch stabil und aktiv bleiben.

Als Anpassung an den extrem hohen äußeren pH-Wert besitzt *N. pharaonis* einen moderat erhöhten pH-Wert in der Zelle, wie es auch für andere alkaliphile Bakterien zum Beispiel aus der Gattung *Bacillus* bekannt ist. Dadurch ist es unter anderem auch möglich, dass die Atmungskette als zentrale Funktion des Energiestoffwechsels den widrigen äußeren Umständen zum Trotz funktionsfähig bleibt. Im Gegensatz zum alkaliphilen Bakterium *Bacillus halodurans* welches für die Kopplung von Atmungskette und ATP-Synthese unter stark alkalischen Bedingungen statt eines Protonen-einen Natriumionengradienten ausnutzt, verwendet *N. pharaonis* auch unter stark alkalischen Bedingungen weiterhin Protonen und vollzieht damit einen kompletten Protonenzyklus.

Ein hoher pH-Wert resultiert unter anderem auch in einer Verarmung des Mediums an Ammoniumionen. Da die Verfügbarkeit von Stickstoff jedoch essentiell ist, hat *N. pharaonis* wie die Genomanalyse zeigte, mehrere Wege zur optimalen Ausnutzung des geringen Angebots an Stickstoffverbindungen entwickelt. Es stehen Aufnahmesysteme für Ammonium, für Nitrat/Nitrit und für Harnstoff zur Verfügung und auch die notwendigen Enzymsysteme um die aufgenommenen Stickstoffverbindungen effizient in den assimilatorischen Zellstoffwechsel einzuführen sind vorhanden.



Abb. 2: Der Lake Zug im Wadi Natrun in der Sahara in Ägypten. Aus einem ähnlichen Habitat wurde *N. pharaonis* ursprünglich isoliert (Foto: A. J. Scotland, *Antiquity* 77, No 296, 2003).

Wie auch andere Halobakterien, so ist auch *N. pharaonis* in der Lage Proteine über den Sec- und den Tat (*twin-arginine*)-Weg zu sezernieren. Bei *N. pharaonis* werden die meisten Proteine allerdings über den Tat-Weg sezerniert wodurch die Faltung der Proteine in einer extremen Umgebung vermieden wird. Erstaunlich ist jedoch, dass bei *N. pharaonis* etwa ein Drittel aller sezernierbaren Proteine sofort N-terminal mit einem Membranlipid verknüpft und dadurch in der Zellmembran verankert wird. Die Fixierung eines

Drittels der sezernierbaren Proteine in der Zellmembran dürfte einen Schutzmechanismus gegen eine alkalische Extraktion der Proteine aus der Zellmembran darstellen. Insgesamt besitzt *N. pharaonis* eine komplexe Zellhülle aus verschiedenen Glykoproteinen bei denen die Glykosylierung an bestimmten Wiederholungssequenzen der Proteine stattfindet und die vermutlich dem Schutz der Mikroorganismen vor den aggressiven Bedingungen in ihren natürlichen Habitaten dienen.

### Literatur

- (1) Falb, M., Pfeiffer, F., Palm, P., Rodewald, K., Hickmann, V., Tittor, J., and Oesterhelt, D. 2005. Living with two extremes: Conclusions from the genome sequence of *Natronomonas pharaonis*. *Genome Research* 15:1336-1343.
- (2) Soliman, G.S.H., and Trüper H.G. 1982. *Halobacterium pharaonis* sp. nov., a new, extremely haloalkaliphilic archaeobacterium with low magnesium requirement. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. C* 3:318-329.

## Der „Middleware“ Konstrukteur

**Eigentlich ist Heiko Schoof Pflanzenphysiologe. Praktisch aber entwickelt er Programme, die es Wissenschaftlern erlauben, einfacher auf Informationen aus dem Internet zu zugreifen.**

**Edda Grabar**

Es ist Ende Januar. Der verschneiteste Winter seit Jahrzehnten erreicht langsam seinen Höhepunkt. Schals, Handschuhe und dicke Socken haben Hochkonjunktur. Heiko Schoof kommt im T-Shirt zur Pforte – die Außentemperatur beträgt etwa zwei Grad minus. Selbst in Köln am Max-Planck-Institut (MPI) für Züchtungsforschung. „Hi, gut hergefunden?“ Es blitzt vergnügt aus den Augen hinter der Brille. „Wir liegen hier etwas einsam.“ Keine Frage. Das stimmt. Nicht mehr als eine Art asphaltierter Feldweg führt zu einem Parkplatz. Links liegt ein weißer Flachbau – der sich grob auf die 70er-Ära datieren lässt. Sonst ist außer Äcker und Wiesen erstmal nichts zu sehen. Das MPI für Züchtungsforschung – kurz MPIZ – versteckt sich fast schamhaft hinter einem Stückchen Restwald zwischen Köln-Bocklemünd und Lövenich. Nichts passt so richtig zusammen. Weder die Bezeichnung des Instituts noch das Gebäude gegenüber der Pforte oder die Umgebung lassen erahnen, dass hier eine der führenden deutschen Forschungsanstalten liegt, in der Wissenschaftler über den genetischen Eigenschaften von Pflanzen brüten.

Seit einem knappen dreiviertel Jahr zählt auch Heiko Schoof zu ihnen. Auch er passt – eigentlich – nicht. Und gerade deswegen wieder doch. Die Pflanzenforschung jedenfalls hat er – eigentlich – weit hinter sich gelassen. Höchstens im weiter gefassten „binären“ Rahmen hat er noch etwas mit ihr zu tun. Denn Schoof ist Bioinformatiker – einfacher ausge-

drückt: Softwareentwickler. „Hm“, gibt er ge-  
dehnt von sich, „das ist auch nicht so ganz  
richtig. Eigentlich konstruiere ich eine Middleware.“

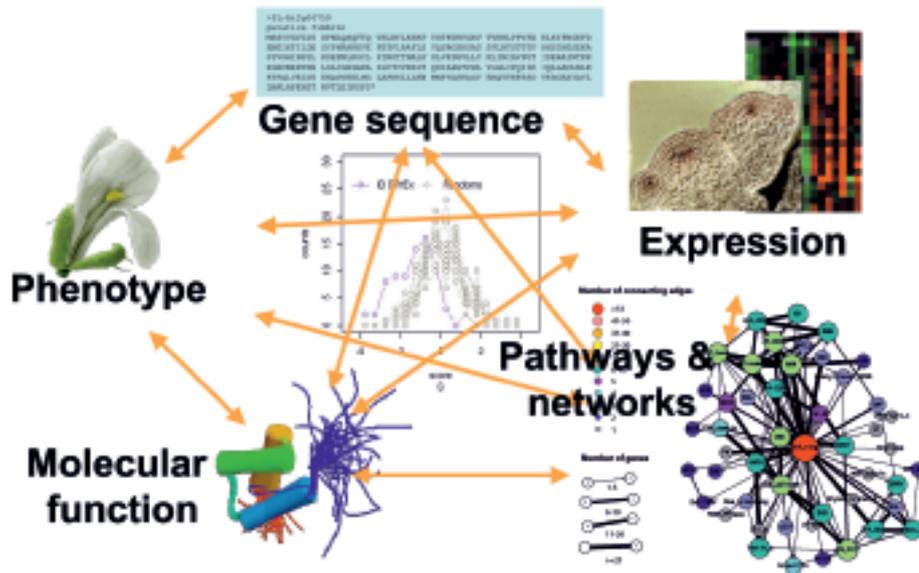
### Google für Biobanken

Eine Middleware ist weder Hardware noch ein Programm mit dem ein Benutzer etwas anfangen kann. Es ist so etwas wie das Register einer Bibliothek für die Informationstechnologie (IT): Das Wissen gibt es, die Computer stehen auch irgendwo auf der Welt herum. Aber mit einem Verzeichnis lassen sich sämtliche

Werke viel schneller finden. Eine unsichtbare Schaltstelle irgendwo im virtuellen Raum zwischen Anwender und harten Daten, die dafür sorgt, dass verschiedene Rechner und Server miteinander kommunizieren – „und vor allem sich gegenseitig richtig verstehen“, sagt Schoof und macht sich daran BioMoby – sein Kind „under construction“ – mit seinem Lieblingsbeispiel zu erklären: Google!

„Bei Google werden unendlich viele Informationen weltumspannend gesammelt“, erläutert er. Der Kniff an dem System sei, dem





Um pflanzliches Leben zu erforschen, müssen verschiedenartige Informationen, von der Genomsequenz über Stoffwechselwege zu mutanten Phänotypen (hier eine Blüte der wuschel-Mutante), in Beziehung gesetzt und zusammen ausgewertet werden. Die Middleware ermöglicht den einfachen Zugriff auf diese heterogenen Informationen.

Google-Nutzer eine ganz einfache Suchmöglichkeit zu bieten, um dann alle beteiligten Rechnersysteme nach den Informationen abzufragen – nach gewissen Regeln. „Google hat ein Ranking entwickelt. Die Seite, auf die am häufigsten verwiesen wird, erhält die höchste Priorität und wird somit als erste Informationsquelle angezeigt“, so Schoof.

So simpel funktioniert das System bei ihm natürlich nicht. Es geht ja auch nicht um einfache Abfragen, bei denen die Genauigkeit des Resultats willkürlich ist. „Schließlich haben wir es mit wissenschaftlichen Informationen zu tun; mit Datenbanken in denen das Wissen über Proteine, Gene, einfache Erbgut-Sequenzen aber auch komplizierte Stoffwechsel-Vorgänge gespeichert sind. Ständig kommen neue Erkenntnisse hinzu, die Informationsportale werden ausgebaut. „Und vor allem gibt es für alle möglichen Organismen etliche Datenbanken, die alle eigene Suchanfrage-Kriterien stellen und sobald sich ein Detail geändert hat, funktioniert eine gespeicherte Abfrage nicht mehr“, beschreibt er die Schwierigkeiten, die Wissenschaftlern ihre Arbeit erschweren.

Wäre es da nicht schön, ein Google für die eigenen Zwecke zu haben? Eines, das sämtliche Datenbanken kennt? Das jede Aktualisierung verarbeitet? Das die Server nach Änderungen abfragt und andere Rechner, die mit ihnen in Verbindung stehen, informiert? Und jede Suche möglichst intelligent und mit sämtlichen Zusatzhinweisen versieht? Hübsch als Link gar-

niert, damit der freudige Anwender nur noch anklicken muss?

### Semantische Dienste im Netz

Die Idee hat einen Charme, dem sich auch die Direktoren des MPIZ nicht entziehen konnten. Schließlich verbringen die Mitarbeiter etliche Stunden damit, eben nach genau solchen Informationen in Datenbanken zu fahnden. So gründeten sie eigens zur Entwicklung neuer „Datenintegrationssysteme und Wissensrepräsentation in verteilten, Service-orientierten Netzwerken“ eine neue Arbeitsgruppe und holten Heiko Schoof nach Köln.

Eigentlich habe er ja mit Informatik so gar nichts im Sinn gehabt, erzählt er. Angefangen hat er als gewöhnlicher Biologe. Es seien schon mehr die chemischen Abläufe gewesen, die ihn gefesselt haben – daher auch der Schwerpunkt Biochemie.

„Mich hat interessiert, wie Leben funktioniert“, sagt er. Denn das Wunderbare sei, dass die Biologie nicht perfekt ist. Wie etwa bei Ingenieuren, die ein Problem sehen und die einfachste Lösung suchen. „Manchmal geht sie scheinbar viele Umwege. Wenn man das System jedoch einmal verstanden hat, stellt man fest, dass gerade der Umweg am sichersten zum Ziel führt.“

Damit sagt er nicht nur etwas über das Leben, sondern sicherlich auch einiges über sich selbst aus. Gerne hätte er auch in der

Medizin seinen Beitrag geleistet – aber nicht um jeden Preis. Als praktizierender Christ, in einem evangelischen Pfarrhaushalt mit katholischer Mutter und festen ethischen Grundsätzen groß geworden – und in der tiefen Überzeugung, das Leben zu achten, „da sagt man nicht unbedacht einfach ja zu Tierversuchen“, sagt Schoof. Er wisse, dass sie für die Entwicklung von Medikamenten notwendig seien, sagt er, „aber selbst machen kann ich das nicht.“ Aber sind nicht auch Pflanzen Lebewesen? Muss man nicht auch bei ihnen Skrupel entwickeln? Schließlich hat er selbst über Jahre die Ackerschmalwand zerpfückt. Ja, sagt er schließlich und ruckelt sich ein wenig auf dem Stuhl, das stimme. „Aber Tiere zeigen ein Verhalten, das fordert mich ethisch anders heraus als eine Pflanze.“ Im Labor zu untersuchen, wie und warum sich Blätter entwickeln, die verantwortlichen Zellen zu suchen – und zu finden! –, um daraus mehr Erkenntnisse zu gewinnen, das könne er durchaus vertreten.

### Die Labormaus unter den Pflanzen

Also forschte er an Arabidopsis. Das auf Deutsch als Ackerschmalwand bezeichnete Gewächs ist die Labormaus der Botaniker. Viele Fragen über Pflanzen werden zuerst an ihr geprüft. „Sie ist so wunderbar einfach aufgebaut und ihr Erbgut überschaubar“, sagt Schoof. Deswegen ließen sich an ihr auch sehr schön Modelle entwickeln. „Um dann festzustellen, dass diese sich nicht so einfach auf komplexe Gewächse übertragen lassen.“ Über Jahre hat er am Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen mit Arabidopsis und der Frage verbracht, was das Pflänzchen groß und schmal werden lässt und warum eine einzige Mutation ausreichen kann, aus ihr ein buschiges Gewächs zu machen. „Wuschel“ hieß die Mutante und das Gen, das das Wachstum kontrolliert. „Es ist das Organisationszentrum, das dafür sorgt, dass im Spross immer genügend pflanzliche Stammzellen bleiben, die sich weiter zu Blüten, Blättern und Stängeln entwickeln können“, erklärt er. Ein sensibel reguliertes System. Denn im Prinzip hemmen sich die Stammzellen im Spross selbst am Wachstum. Dank Wuschel behalten die oberhalb liegenden Zellen ihre Eigenschaft, sich in jeden anderen Gewebetyp entwickeln zu können. Diese Stammzellen aber unterdrücken gleichzeitig die Funktion von Wuschel. So stellt die Pflanze sicher, dass sich Stammzellen nicht unkontrolliert vermehren. Sie rutschen vielmehr zur Seite und bilden neue

Organe. Im Zentrum bleibt eine genau bestimmte Zahl von Stammzellen. So sprießt Arabidopsis kontinuierlich, immer nach oben. „Sobald man Wuschel aber hemmt, sieht sie aus wie ein ungeordnetes Büschel Blätter“, stellt Schoof fest.

Zwei Veröffentlichungen in der renommierten Fachzeitschrift „Cell“, eine Doktorarbeit mit Summa cum laude haben ihm seine Untersuchungen eingebracht und „die Erkenntnisse, auf welche Schwierigkeiten man bei der Suche in Gen- und Proteindatenbanken stößt“, sagt Heiko Schoof. „Oft arbeitet man mit Gensequenzen, deren Funktion man nicht kennt, man weiß nicht wie sie reguliert werden, oder welche Proteine dort binden“, erklärt er. Also sucht man nach Vergleichen. „Und genau dann benötigt man alle möglichen Informationen über alle Moleküle, die es in Arabidopsis gibt“, erläutert er das Problem.

Nun forscht Heiko Schoof nicht mehr vorwiegend an Pflanzen, sondern entwickelt eben ein System, das nicht nur in Sekundenschnelle alle möglichen Server nach neuem Wissen über Arabidopsis abfragt, sondern auch lernt. „Eine

intelligente Middleware sollte nicht nur die Information kennen, sondern sie auch bewerten können“, erklärt er. Sie sollte Muster erkennen können, neue Zuordnungen erschließen, welche Gensequenzen zu welchen Bildern und Rekonstruktionen passen – „auch wenn die irgendwo anders auf der Welt auf einem Computer abgespeichert sind.“

Ein intelligentes System, das sich selbst an neue Anforderungen anpasst? Schon wieder trifft Ethik auf Wissenschaft. Nimmt er dem Menschen damit nicht Entscheidungsmöglichkeiten? „Wir werden lernen müssen, damit umzugehen – etwa so wie man heute überhaupt gewohnt ist, mit einem Computer zu arbeiten“, sagt Schoof. Auch da würden einem ja – zugunsten der Benutzerfreundlichkeit – viele Entscheidungen bereits abgenommen. Einfache Lösungen lässt Heiko Schoof nicht zu. Und geht keiner noch so moralischen Frage aus dem Weg. Die Stammzellforschung aus menschlichen Embryonen etwa lehnt gerade die katholische Kirche konsequent ab. Und würde damit dem komplexen Thema nicht gerecht, meint Schoof. Mit unbeweglichen Ein-

stellungen kann er nicht viel anfangen.

Außerdem, gehöre ja mehr zu seinem Forschungsbereich, als nur die Datenintegration. In der Ackerschmalwand sucht er nach winzigen Botschaften in der DNA-Sequenz, die auf bislang unbekannte Art kontrollieren, welche Gene zu welchem Zeitpunkt eingeschaltet werden. „Und an der Entschlüsselung des Tomaten-Erbguts sind wir hier beteiligt“, sagt er noch.

So neu wie sein Fachgebiet entpuppt sich dann auch Schoofs Arbeitsplatz. Die Plant Computational Biology sitzt nicht etwa in einem der leicht marode wirkenden Eingangsgebäude. Ein paar Meter rechts hinter der Pforte öffnet sich der Blick plötzlich auf einen großen Licht durchfluteten Neubau. Dort verteilt sich Schoofs Wirkensstätte auf zwei Büros, inklusive des High-End-Kaffeeautomaten, „die erste Anschaffung hier – es gibt gewisse Grundausstattungen, die für erfolgreiches Arbeiten einfach notwendig sind – ein anständiger Kaffee gehört dazu“, sagt er – und nippt an seinem Tee.

## Firmenportrait: IIT-Biotech GmbH



Die Abteilung IIT-Biotech der IIT an der Universität Bielefeld GmbH existiert seit dem Jahre 1995 und bietet Dienstleistungen vorwiegend auf dem Sektor DNA-Analytik an. Die IIT-Biotech GmbH wurde aus einer universitären Arbeitsgruppe gegründet und besteht zurzeit aus sechs Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, die sich mit kundenspezifischen Aufträgen vor allem im Bereich DNA-Sequenzierung und Erstellung von Shotgun- und Fosmid-Genbibliotheken beschäftigen. Dies beinhaltet auch bioinformatische Analysen bis hin zur automatischen Annotation bakterieller Genome. Projekte können sowohl als Gesamtpaket als auch als Teilprojekte in Auftrag gegeben werden. Die IIT-Biotech GmbH ist seit Gründung an verschiedenen Großprojekten beteiligt gewesen u.a.

beim Hefegenomprojekt *Saccharomyces cerevisiae* und bei den bakteriellen Genomen von *Sinorhizobium meliloti*, *Azoarcus* sp. BH72, *Alcanivorax borkumensis* SK2, *Clavibacter michiganensis*, *Sorangium cellulosum* sowie bei zwei verschiedenen *Xanthomonas campestris* Stämmen. Größere Genomprojekte, die zur Zeit an der IIT-Biotech GmbH durchgeführt werden, betreffen zwei weitere Bakteriengenome.

Der Service der IIT-Biotech GmbH richtet sich auch an Kunden, die im kleineren Maßstab Dienstleistungen in Anspruch nehmen wollen, wie Standard- und Mikrotiterplatten-Sequenzierungen. In diesem Zusammenhang soll auf die Internetseite <http://www.iit-biotech.de> verwiesen werden, mittels derer auch online-Bestellungen möglich sind.

Schwierig aufzulösende DNA-Sequenzen wie Stopp-Strukturen und repetitive DNA-Abschnitte können häufig unter Standardbedingungen nicht aufgeklärt werden. Hier bietet die IIT-Biotech GmbH einen zusätzlichen Service an, der von Sequenzierungen bei erhöhten Temperaturen mit speziellen Chemikalien bis hin zur Deletionsbildungen von schwierigen DNA-Abschnitten mit Exo III/S1 reichen kann.

Als Ergänzung zur DNA-Analytik werden auf dem Gebiet der Proteomik insbesondere MALDI TOF Analysen angeboten.

### Kontakt

Walter Arnold  
IIT-Biotech GmbH  
service@iit-biotech.de

# Die „Natur des Menschen“ – ein Argument in der Bioethik?

Als Orientierungsnorm vage und vieldeutig geworden

Jens Clausen, Oliver Müller

Neue technische Möglichkeiten der modernen Biomedizin eröffnen immer weiter reichende Zugriffe auf die menschliche Natur. Dem Menschen wird seine eigene Natur auch in Bereichen verfügbar, die bisher durch natürliche Grenzen unzugänglich waren: das unmittelbar Vorgegebene bietet keine Grenze mehr sondern wird intentionalen Veränderungen zugänglich. Gerade die vielfältigen Möglichkeiten der Gentechnik sorgen bei vielen für Beunruhigung und haben die Frage nach dem Maß des Menschen neu gestellt. Traditionell gilt der Rekurs auf die „Natur des Menschen“ als eine solide Orientierung, die über das Selbstverständnis des Menschen Aufschluss geben kann, weil Grenzen und Möglichkeiten klar abgesteckt zu sein scheinen. Doch die wissenschaftlich-technische Entwicklung und der – damit zusammenhängende – Prozess der Säkularisierung bringen es mit sich, dass die „Natur des Menschen“ als Orientierungsnorm zumindest vage und vieldeutig geworden ist.

Dass Eingriffe ins Genom „wider die Natur“ seien, entspricht offenbar der intuitiven Meinung vieler Menschen: „Nature and all that is natural is valuable and good in itself; all forms of genetic engineering are unnatural in that they go against and interfere with Nature, particularly in the crossing of species boundaries; all forms of genetic engineering are, therefore, intrinsically wrong“ (Reiss & Straughan 2001, S. 60). So zitieren Reiss und Straughan die vox populi hinsichtlich der grünen Gentechnik. Dieser Begriff der Natur als das gänzlich Unverfügbare gilt vielen Autoren auch als ein Bestimmungsrahmen für die „Natur des Menschen“. Implizite religiöse Grundlagen unserer westlichen Kultur werden deutlich, wenn Eingriffe in die menschliche Natur als „Gott spielen“ bezeichnet und deshalb als ethisch nicht vertretbare Hybris angesehen werden. Auf eine ganz andere Weise argumentiert Ernst-Ludwig Winnacker: „Die Kultur des Menschen ist immer auch durch Eingriffe in die Natur gebildet und geformt worden. Das gehört unabdingbar zur besonderen Stellung des Menschen in der Schöpfung. [...] In

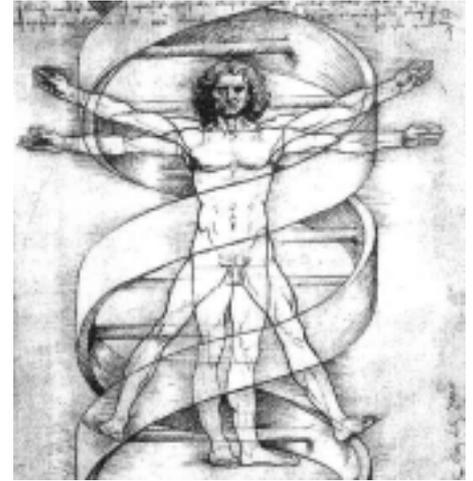
diesem Verständnis setzt die Gentechnik die Reihe der Eingriffe menschlicher Kultur in die Natur fort“ (Winnacker 1997, S. 14).

Nicht zuletzt aufgrund solcher diametral entgegensetzter anthropologischer Bestimmungen und der entsprechenden ethischen Folgen, halten Kritiker wiederum „natürlich“ und „unnatürlich“ für Leerformeln, mit denen sich Beliebiges rechtfertigen oder verwerfen lasse (Birnbacher 2006, S. 147).

## I. Der Diskussionsstopper als Indikator

Auffällig ist, dass das Argument von der „Natur des Menschen“ häufig wie eine Keule geschwungen wird und als eine Art Stopp-Schild verwendet wird. Dass die Natur selbst eine klare Grenze zum Unnatürlichen und deshalb ethisch nicht Vertretbaren anzeigt, mag zumindest in einer intuitiven Verwendung mit einem unreflektierten Naturverständnis als bloße Rhetorik erscheinen. Es wäre eine Art „Killerargument“, das eine weitere Diskussion kaum mehr möglich macht. Dies ist kein Argument im eigentlichen Sinn, sondern ein Versuch, Evidenzen anzuführen für Bewertungen und Überzeugungen, die anderweitig begründet sind. Das muss allerdings nicht unbedingt als ein Mangel angesehen werden. Beispielsweise sieht Leon Kass in einer vehementen, intuitiven Ablehnung eine eigene Weisheit walten (*The Wisdom of Repugnance*: „Weisheit der Abscheu“). Am Beispiel des Klonens: „We are repelled by the prospect of cloning human beings not because of the strangeness or novelty of the undertaking, but because we intuit and feel, immediately and without argument, the violation of things that we rightfully hold dear.“ (Kass 2000, S. 79). Die „Natur des Menschen“ wird dann häufig, wie Kass zeigt, als Evidenz für eine intuitive Ablehnung angeführt – auch wenn es sich nicht um eine richtige Argumentation dreht, scheint das Abscheuempfinden deutliche Grenzen der menschlichen Natur aufzuweisen.

Die Tendenz, unter Rekurs auf eine normativ



Ein neues Maß des Menschen?

verstandene „Natur des Menschen“ bestimmte neue biomedizinische Techniken als unzulässige Grenzüberschreitungen anzusehen, wird auch von Kritikern aufgegriffen. Mit einem Verweis darauf, dass eine solche Argumentation bei bereits lang etablierten Verfahren nicht oder zumindest nicht mehr zu beobachten sei, wird die Auffassung vertreten, in der normativen Verwendung der „Natur des Menschen“ drücke sich ein Konservatismus aus, der den gerade gewohnten Status quo bewahren wolle. Die Ablehnung bestimmter Techniken durch den Rekurs auf die „Natur des Menschen“ sei daher kein überzeugendes Argument. Denn es gründe lediglich in einem Unbehagen, das in erster Linie auf dem Ungewohnten der neuen Technik beruhe und sich mit der Zeit durch Gewöhnung legen werde. So wird z.B. Leon Kass vorgehalten, er trage im Kontext des Fortpflanzungsklonens heute die genau gleichen Argumente (Entwertung des Menschen) vor, wie vor 25 Jahren in der Diskussion um die In-Vitro-Fertilisation (Klotzko 2004, S. 122).

Dennoch sollte nicht vorschnell darüber hinweg gegangen werden. Denn die Überzeugung, dass bestimmte moderne Biotechniken einen unzulässigen Eingriff in die Natur darstellen, ist anscheinend weit verbreitet. In einer repräsentativen Umfrage waren in Deutschland 86% von 1005 Befragten gegen eine präkonzeptionelle Geschlechtswahl (generell 32%; wenn sie nicht medizinisch begründet ist 54%), davon begründeten 79% ihre Entscheidung damit, dies wäre „Gott spielen“, und 76% damit, dass die Geschlechtswahl unnatürlich wäre (Dahl et al. 2004).

Selbst wenn diese Einstellungen philosophisch nicht überzeugen mögen, legen diese Daten nahe, dass ein zweiter Blick auch dann sinnvoll ist, wenn mit der „Natur des Menschen“

lediglich feststehende, intuitive Überzeugungen proklamiert werden. So kann in solchen Fällen die „Natur des Menschen“ dennoch als eine Art Indikator angesehen werden, der als Hinweis auf zwei weiterführende Fragen verstanden werden kann. Zum einen weist er auf Themenkomplexe hin, die einer eingehenden ethischen Reflexion unterzogen werden sollten. Darüber hinaus kann er auch so verstanden werden, dass die gängigen argumentativen Instrumentarien der biomedizinischen Ethik bei bestimmten Fragestellungen an ihre Grenzen stoßen und möglicherweise einer Ergänzung bedürfen.

## II. Ein Paradigmenwechsel in der Ethik?

Zwar wird die „Natur des Menschen“ als religiöses Relikt in der Ethikbegründung teilweise vehement abgelehnt, allerdings haben aktuelle Fragen der modernen Biomedizin in der Philosophie eine bemerkenswerte anthropologisch-ethische Suchbewegung ausgelöst. So überraschte Jürgen Habermas 2001 mit seinen anthropologischen Überlegungen hinsichtlich der Klondebatte, in dem er auf das „gattungsethische Selbstverständnis“ sowie die Vorstellung des „Gewordenen“ der menschlichen Natur rekurrierte. Damit wurden Wertvorstellungen in die ethische Debatte eingeführt, auf die man weitestgehend verzichten zu können glaubte. Dadurch war die Natürlichkeit des Individuums ebenso ein Thema wie die Frage, ob Menschenklonen die Würde der Gattung, also die Gattungsnatur des Menschen, verletzen könnte.

Ein Philosoph, der schon länger mit der „Natur des Menschen“ argumentiert und sich ebenso engagiert in die Gen-Debatte eingemischt hat, ist Robert Spaemann. Allerdings versucht er nicht wie Habermas, neue anthropologische Argumente der Debatte hinzuzufügen, sondern er verortet als einer der prominentesten „Neoaristoteler“ die „Natur des Menschen“ auch in einem größeren teleologischen Kontext. Wie die gesamte Schöpfung zielgerichtet funktioniert, so steckt auch in der Natur des individuellen Menschen eine je „eigene Tendenz“, ein telos, das es zu verwirklichen, zu entfalten gelte. Spaemanns Position ist problemlos vereinbar mit dem traditionellen christlichen Menschenbild – allerdings fragt sich, wie konsensfähig solch starke Prämissen sein können. Besonders interessant ist sein Ansatz, weil er auch ein anderes klassisches moralphilosophisches und juristisches Konzept hinterfragt: das der Person. Die Person ist eine Errungenschaft der Neuzeit, in der das bloße Menschsein vom Personsein getrennt wurde. Personen sind seit-

dem verantwortungsfähige, selbstbewusste Subjekte. Spaemann definiert Persönlichkeit grundsätzlich als „Haben einer menschlichen Natur“ und sagt, Personen „sind nicht einfach ihre Natur, ihre Natur ist etwas, das sie haben“ – und versucht damit, die Dissoziation zwischen der „Natur des Menschen“ und dem Personsein aufzuheben.

Wieder einen anderen Ansatz verfolgt Ludwig Siewig. Auch er betont die neue Bedeutung der „Natur des Menschen“ – gerade in Auseinandersetzung mit modernen Ethiktypen –, ist aber vorsichtiger hinsichtlich einer unhinterfragbaren Wesenbestimmung des Menschen. In seiner Theorie verfolgt er eine doppelte Strategie: zum einen ist der Mensch grundsätzlich das „wertende Wesen“, das sich über körperliche und kulturelle Grundwerte und Standards verständigen kann und zum anderen erweitert er die Frage nach der „Natur des Menschen“ kosmologisch. In seiner *Konkreten Ethik* begründet Siewig, dass wir moralphilosophisch von der Vorstellung einer „guten Welt“ ausgehen müssen. Die „Natur des Menschen“ ist damit nur in der Übereinstimmung mit einem wertorientierten Kosmos angemessen zu beschreiben. Viele Veränderungen der menschlichen Natur, wie etwa die Verbesserung einzelner – „Enhancement“ –, würde in dieser Argumentation die gute Welt, an die auch ein Moment der Gerechtigkeit geknüpft ist, in nicht vertretbarer Weise verändern.

## III. Die „Natur des Menschen“ in aktuellen Anwendungsfragen

Trotz der neuen Relevanz der „Natur des Menschen“ in der moralphilosophischen Diskussion bleiben klassische Fragen der Medizinethik wie beispielsweise die nach Selbstbestimmung und Autonomie, was als ein akzeptables Nutzen-Risikoverständnis zu gelten habe und die Forderung, Dritte nicht zu schädigen, in ihrer Wichtigkeit unangetastet – sie sind allerdings bisweilen durch weitergehende Überlegungen zu ergänzen. Denn viele der neuen technischen Möglichkeiten werfen die Frage nach dem Menschen in einer Form auf, die mit dem traditionellen ethischen Instrumentarium nicht erfasst werden können. Oft geht es dabei um Grenzfragen, beispielsweise ist in dem Themenkomplex der Mensch-Tier-Chimären zu fragen, was z.B. bei der Übertragung von humanen embryonalen Stammzellen auf einen Affenembryo entstehen würde, ein Affe, ein Mensch oder keines von beiden? Ganz ähnlich gelagert sind die Fragen, die sich an die Möglichkeiten von Mensch-Maschine Komplexen anschließen. Lässt sich eine Grenze angeben, jenseits derer die Technisierung des Menschen soweit rei-

chen würde, dass nicht mehr von einem Menschen im eigentlichen Sinne gesprochen werden kann, sondern ein Übergang vom technisierten Menschen zu einer menschenähnlichen Maschine stattgefunden hätte? Auch in bestimmten Bereichen des Enhancements geht es nicht mehr nur um die Wahrung der Autonomie im Rahmen eines akzeptablen Nutzen-Risiko-Verhältnisses und die Nichtschädigung Dritter. Wenn dies alles als gegeben vorausgesetzt werden kann, ist beispielsweise bei der Frage nach einer Vertretbarkeit „kosmetischer Psychopharmakologie“ oder anderer Verfahren zur Steigerung von Gehirnleistungen, z.B. durch technische Stimulationen oder implantierbare Chips zu fragen, welche Menschen wir eigentlich sein wollen. Daher muss eine Verständigung über die werthafteren Aspekte der menschlichen Natur erfolgen, um eine mögliche Orientierung in aktuellen Fragen auszuloten.

## Literatur

- Birnbacher, D. (2006): „Natur“ als Maßstab menschlichen Handelns. In: D. Birnbacher (Hg.) *Bioethik zwischen Natur und Interesse*. Frankfurt a.M.: Suhrkamp, S. 145-165.
- Dahl, E. et al. (2004): *Attitudes towards preconception sex selection: a representative survey from germany*. *Reproductive BioMedicine online* Vol. 9, S. 600-603.
- Kass, L. R. (2000): *The Wisdom of Repugnance: Why we should Ban the Cloning of Humans*. In: G. McGee (Hg.) *The Human Cloning Debate*. Berkeley: Berkeley Hills Books, S. 68-106.
- Klotzko, A. J. (2004): *A Clone of Your Own? Oxford: University Press*.
- Reiss, M. J. & Straughan, R. (2001): *Improving Nature? The science and ethics of genetic engineering*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Winnacker, E.-L. (1997):  *Gentechnik: Eingriffe am Menschen - Ein Eskalationsmodell zur ethischen Bewertung*. München: Utz.

## Kontakt

Dr. Jens Clausen  
 Lehrstuhl für Bioethik  
 Zentrum für Ethik und Recht in der Medizin  
 Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
 E-Mail: jens.clausen@uniklinik-freiburg.de

Dr. Oliver Müller  
 Lehrstuhl für Bioethik  
 Zentrum für Ethik und Recht in der Medizin  
 Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
 E-Mail: oliver.mueller@uniklinik-freiburg.de

www.natur-des-menschen.uniklinik-freiburg.de

## News & Confuse Info

# Bundeshaushalt 2006 mit klarem Schwerpunkt bei Bildung und Forschung

Die Investitionen für die Aufgaben des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) steigen im laufenden Jahr um 5,6 Prozent. Bundesforschungsministerin Annette Schavan sieht in dem vom Kabinett jüngst in Berlin beschlossenen Haushaltsentwurf ein klares Signal: "Wir setzen Kräfte für Innovationen frei." Der Etat des BMBF werde auf über 8 Milliarden Euro steigen. Schavan will die Mittel für Förderung von Forschung, Innovation und Exzellenz in der Wissenschaft einsetzen. Damit sei untrennbar die Unterstützung des wissenschaftlichen Nachwuchses verbunden. "Wir machen den Forschungsstandort Deutschland international zu einem der attraktivsten Orte für die Wissenschaft." Deswegen beziehe die Bundesregierung mit ihrer Innovationspolitik alle Akteure ein. "Die Wirtschaft wird ihre Anstrengungen gleichfalls erhöhen und die Impulse der Forschung für mehr Wachstum und mehr Beschäftigung nutzen."

Als einen wichtigen Schwerpunkt des BMBF-Haushaltes 2006 bezeichnete die Mini-

sterin die Projektförderung in den Bereichen Lebenswissenschaften, Neue Technologien und umweltgerechte nachhaltige Entwicklung. Hier sollen künftig so genannte Leuchtturmprojekte geschaffen werden. Sie erfüllen eine Orientierungsfunktion für die Wissenschaft und machen sie international stärker sichtbar. Im Vergleich zum Jahr 2005 sollen die Ausgaben hierfür um 8 Prozent oder rund 86 Millionen Euro auf 1.155 Millionen Euro steigen.

Die Geistes-, Kultur- und Sozialwissenschaften leisten einen entscheidenden Beitrag zum kritischen Verständnis der Gegenwart und unserer zukünftigen Handlungsmöglichkeiten. Die Förderung für diesen Bereich steigt um fast 6 Prozent oder rund 2 Millionen Euro auf rund 36 Millionen Euro.

Deutschland braucht qualifizierte junge Menschen. Deswegen wird die Förderung von Begabten an Hochschulen und in der beruflichen Bildung um 8 Prozent oder 8 Millionen Euro auf rund 107 Millionen Euro aufgestockt.

Der Bau neuer Großgeräte der natur-

wissenschaftlichen Grundlagenforschung in Deutschland nimmt Fahrt auf. Sie stärken die Stellung der deutschen Grundlagenforschung im internationalen Wettbewerb und machen Deutschland als Wissenschaftsstandort attraktiver. In diesem Jahr werden die Mittel hierfür um rund 28 Prozent auf rund 94 Millionen Euro aufgestockt. Damit ist der Bundesanteil an den Kosten des Baus der Großgeräte PETRA III, XFEL und FAIR sichergestellt.

Die Exzellenzinitiative Spitzenuniversitäten wird in diesem Jahr mit 142,5 Millionen Euro aus dem Bundeshaushalt starten. Die Haushalte der außeruniversitären Forschungseinrichtungen werden im Rahmen des Pakts für Forschung und Innovation um über 3 Prozent (rund 105 Millionen Euro Bundesanteil) gesteigert. Beides dient dem Wettbewerb, der Kooperation und der Vernetzung in der deutschen Forschung und schafft zusätzliche Chancen für den wissenschaftlichen Nachwuchs.

*Quelle: Pressemeldung BMBF*

## 6-Milliarden-Initiative stimuliert die Forschung in der Wirtschaft

Die Bundesregierung investiert so viel Geld in Forschung und Entwicklung wie keine Regierung zuvor. Insgesamt zusätzliche 6 Milliarden Euro hat das Kabinett dafür bis zum Jahr 2009 vorgesehen. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) wird seinen Anteil von 4 Milliarden Euro in exzellente Forschung und zukunftssträchtige Spitzentechnologien investieren. Das BMBF hat zudem die Federführung bei der Gesamtkoordination der 6-Milliarden-Euro-Initiative übernommen.

Mit dieser Initiative geht das BMBF in Vorleistung und erwartet von den Ländern und von der Wirtschaft ebenfalls, dass auch sie ihre

Investitionen in Forschung und Entwicklung steigern. Nur so könne das von der Europäischen Union (EU) vorgegebene Ziel erreicht werden, bis zum Jahr 2010 drei Prozent des Bruttoinlandsproduktes (BIP) für Forschung und Entwicklung auszugeben. Die Ministerin äußerte sich optimistisch, dass dies gelingen werde, denn jeder öffentliche Euro mobilisiert bekanntlich ein Vielfaches an privatem Kapital in der Wirtschaft.

Schavan reagierte damit auch auf neueste Daten, die der Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft am Donnerstag vorgelegt hatte. Demnach sank der Anteil der Ausgaben für For-

schung und Entwicklung am BIP von 2,52 Prozent im Jahr 2003 auf 2,48 Prozent im Jahr 2004. Damit verringerte sich dieser wichtige Indikator erstmals seit 1994 wieder leicht. Der Rückgang ist im Wesentlichen auf eine nachlassende Dynamik der FuE-Aktivitäten in der Wirtschaft zurückzuführen. Inzwischen gibt es allerdings wieder einen positiven Trend: Die Planungen der Unternehmen für 2005 und 2006 deuten auf künftige Steigerungsraten hin.

Die Bundesregierung arbeitet bereits unter Federführung des BMBF an einer Hightech-Strategie, die die Forschung an Spitzentechno-

logien vorantreiben soll. Diese Hightech-Initiative wird eine Brücke zwischen der Forschung und wichtigen Zukunftsmärkten schlagen. Eine Innovationspolitik aus einem Guss wird angestrebt. Zukunfts- und Querschnittstechnologien werden so gefördert und die wirtschaftliche Umsetzung und schaffen innovationsfreundliche Rahmenbedingungen beschleunigt. Wich-

tig seien auch neue Instrumente für den Wissens- und Technologietransfer sowie die Förderung regionaler Schwerpunkte („Cluster“).

Dabei startet Deutschland auf einem hohen Ausgangsniveau: In keinem anderen Land der EU sind die Investitionen in Forschung und Entwicklung absolut betrachtet so hoch wie hier zu Lande. Bei den weltmarktrelevanten

Patenten liegt Deutschland nach Japan auf Platz 2 unter den großen Volkswirtschaften. Und mit einem Welthandelsanteil forschungsintensiver Erzeugnisse von 16,2 Prozent liegt Deutschland gleichauf mit den USA an der Spitze.

*Quelle: Pressemeldung BMBF*

## Forschen und entwickeln zum Nutzen der Menschen

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt 40 neue Forschungsprojekte aus der Biotechnologie. In der dritten Ausschreibungsrunde der Initiative BioChancePlus haben sich mehr als 150 junge Biotechnologie-Unternehmen beworben. Die jetzt ausgewählten Projekte sind technologisch auf hohem Niveau und haben gute Erfolgsaussichten am Markt. Das BMBF stellt für diese Projekte in den nächsten drei Jahren 25 Millionen Euro zur Verfügung. Die Themenpalette der geförderten Projekte ist breit. Sie reicht von Therapien und Diagnoseverfahren für schwer heilbare oder alters-

bedingte Krankheiten wie Krebs, Aids, Rheuma und Alzheimer bis hin zur Entwicklung neuer gesundheitsfördernder Lebensmittel. Auch dabei sind Skizzen zu besonders umweltschonenden, kosten- und energieeffizienten Herstellungsprozessen. Mehr als 50 Unternehmen und über 30 Forschungseinrichtungen sind beteiligt. Eine enge Kooperation von Wirtschaft und Wissenschaft soll sicherstellen, dass Forschungsergebnisse auch auf den Markt kommen. Schon die ersten beiden Ausschreibungsrunden von BioChancePlus sind auf großes Interesse bei den jungen Unternehmen gestoßen. Das BMBF hat

unter 350 eingereichten Skizzen mehr als 140 Projekte ausgewählt. Mit insgesamt 100 Millionen Euro Fördermitteln für alle drei Ausschreibungen konnte das Ministerium zusätzlich 150 Millionen Euro aus der Wirtschaft mobilisieren. Mit BioChancePlus unterstützt das BMBF vor allem forschungsintensive und finanziell riskante Forschungs- und Entwicklungsvorhaben von jungen, innovativen Biotechnologie-Unternehmen in Deutschland – ein wichtiges Signal für den Durchbruch der noch jungen Biotechnologie-Branche in Deutschland.

*Quelle: Pressemeldung BMBF*

## Rund 7,6 Millionen Euro für Sicherheit in der Nanotechnologie

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Industrie investieren in die Forschung zur Sicherheit von Nanomaterialien. Dafür werden im BMBF-Projekt NanoCare Industrie und Wissenschaftseinrichtungen gemeinsam die Auswirkungen industriell hergestellter Nanopartikel auf Gesundheit und Umwelt untersuchen.

Die Potenziale der Nanotechnologie nutzen heißt auch, verantwortungsvoll zu handeln, nach den Auswirkungen zu fragen und, wenn notwendig, Vorsorge zu treffen. Das BMBF stellt für NanoCare in den nächsten drei Jahren rund 5 Millionen Euro zur Verfügung. Die Industrie beteiligt sich selbst noch einmal mit 2,6 Millionen Euro.

Die Nanotechnologie gilt als eines der ergiebigsten Wachstumsfelder der kommenden

Jahre. Sie bietet Lösungen für wichtige Zukunftsthemen wie Energie, Gesundheit, Mobilität und neue Materialien.

Neben der Sicherheitsforschung zur Nanotechnologie bietet das Projekt eine Chance, die Akzeptanz der Nanotechnologie zu erhöhen. Neue Technologien können auch Risiken für Gesundheit und Umwelt mit sich bringen. Um der Verantwortung für die Gesellschaft und für das Individuum gerecht zu werden, müssen begleitend zur Technologieentwicklung die Auswirkungen auf Mensch und Umwelt untersucht werden. NanoCare soll neue wissenschaftliche Erkenntnisse über Umwelt und Gesundheitsauswirkungen von Nanopartikeln zu Tage bringen und diese einer breiten Öffentlichkeit vermitteln. Die Projekt-Partner aus Industrie und Wissenschaft wollen dazu neuartige Nanopartikel her-

stellen und in Modellsystemen auf ihre toxikologische Wirkung untersuchen.

Beteiligt sind 13 Partner. Auf Seite der Industrie sind es die Degussa AG, BASF AG, Bayer MaterialScience AG, Solvay Infra Bad Hönningen GmbH und die SusTech GmbH & Co.KG. Von wissenschaftlicher Seite beteiligen sich die Universitäten Münster, Bielefeld und Saarbrücken sowie das Forschungszentrum Karlsruhe. Weitere Partner sind die IUTA e.V., die ItN Nanovation GmbH, das Institut für Entwicklung und Anwendung von Verfahren zur biologischen Emissionsbewertung und das Institut für Gefahrstoff-Forschung der Bergbau Berufsgenossenschaft an der Ruhr-Universität Bochum. Die Koordination des Projekts liegt beim Forschungszentrum Karlsruhe.

*Quelle: Pressemeldung BMBF*

## Zugang zu medizinischen Informationen für Wissenschaftler und Patienten

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert den Aufbau eines bundesweiten Registers für klinische Studien. Damit werde Wissenschaftlern, Ärzten, Patienten und Politikern eine breite Information über den aktuellen Stand der Forschung ermöglicht, teilte das BMBF jüngst in Berlin mit. Klinische

Studien schaffen das wissenschaftliche Fundament der modernen Medizin. Forschung und Patienten müssen schnell und vollständig über Informationen zu aktuellen Studien verfügen. Unkenntnis geplanter oder durchgeführter Studien kann die Behandlung von Patientinnen und Patienten negativ beeinflussen. Mit der

BMBF-Initiative wird ein nationales Register unter Beachtung von Vorgaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aufgebaut sowie deutsche Interessen und Erfahrungen in die internationale Diskussion eingebracht.

*Quelle: Pressemeldung BMBF*

## Kompromiss für die Forschung – Die EU bleibt beim Geld hinter den Erwartungen zurück

Die EU will ihre Ausgaben für die Forschung steigern – aber nicht so stark, wie Janez Potocnik, EU-Kommissar für Forschung, gefordert hatte. In den Jahren 2007 bis 2013 sieht der Kompromiss für den Bereich der europäischen Wettbewerbspolitik, zu dem auch die Forschung gehört, insgesamt 72 Milliarden Euro vor. Davon sollen schätzungsweise insgesamt 50 Milliarden Euro auf das 7. Forschungsrahmenprogramm (FRP) entfallen. Es startet im Jahr 2007 auf einer Basis von fünf Milliarden Euro, im Jahre 2013 soll diese jährliche Summe um 75 Prozent auf 8,75 Milliarden Euro gestiegen sein. Über sieben Jahre entspricht das insgesamt einem Plus von 15 Milliarden Euro. Die deutsche Wissenschaft hat vom Vorläufer-Programm, dem 6. FRP, stark profitiert. An 80 Prozent der Projekte waren deutsche Forscher betei-

ligt. Die EU Kommission hatte für das 7. FRP auf einen Zuwachs von 30 Milliarden Euro gehofft. Diese Summe wäre notwendig um zu einem Erweckungserlebnis zu verhelfen. Nach Ansicht der EU Kommission wären diese Investitionen notwendig um das Ziel der Lissabon Beschlüsse zu erreichen, bis zum Jahr 2010 europaweit drei Prozent des BIP in Forschung und Entwicklung zu investieren.

Der Einrichtung eines European Research Councils (ERC), eines Europäischen Forschungsrats, der im Jahr 2007 seine Arbeit aufnehmen soll, kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu. Dort sollen sich, ähnlich wie bei Deutschlands DFG, Wissenschaftler um Gelder bewerben können. Bewerber um Gelder des ERC sollen sich aus der „Championsleague“ der europäischen For-

scher rekrutieren. Der EU Kommissar Potocnik sicherte die Politikferne der Förderentscheidungen zu. Allein die Forscher hätten zu bestimmen, ob ein Projekt finanziert wird. Schon im Jahr 2010 solle das ERC evaluiert werden.

Ein anderes großes EU-Projekt ist die Errichtung eines Europäischen Technologie-Instituts (ETI). Nach Vorbild des Massachusetts Institute of Technology in den USA soll es Spitzenforscher aus der ganzen Welt anziehen. Umstritten ist jedoch seine Struktur. Während eine Gruppe von EU-Parlamentariern dafür ist, in Straßburg ein neues Riesens-Institut zu gründen, plädiert etwa Deutschland für einen losen Verbund, der bereits vorhandene Potenziale vernetzt. Diese Lösung wünschen auch Europas Universitäten, die auf zusätzliche Mittel hoffen.

## Die französische Forschungsagentur (ANR) sucht Experten

Die nationale Forschungsagentur (ANR) führt jedes Jahr fächerübergreifende Projektausreibungen (AAP: "Appels à projets") durch. Diese AAP richten sich an die öffentliche Forschung und an Partnerschaften zwischen öffentlichen Laboratorien und Unternehmen. Die Grundlage für die Auswahlentscheidungen bilden vorrangig die Gutachten von Wissenschaftlern der öffentlichen bzw. privaten Forschung. Um so viele Akteure wie möglich zu erreichen, wendet sich die ANR an Forscher, lehrbeauftragte Forscher oder Ingenieure, die in einem Laboratorium der Europäischen Union

arbeiten und einer öffentlichen Einrichtung oder einem Unternehmen angehören. Die Bewerber können von der ANR konsultiert werden, um an der Auswahl der Projekte teilzunehmen:

- entweder als fernbefragte Experten, um die Projekte im Einzelnen zu analysieren und einen Bericht auf der Grundlage wissenschaftlicher und technischer Kriterien zu verfassen
- oder als Mitglied eines Bewertungsausschusses, um an der Auswahl von Experten für die verschiedenen Projekte und ansch-

ließend an der jeweiligen Einstufung der Projekte teilzunehmen.

Das Fachwissen und die Einbeziehung von Experten und Mitgliedern der Ausschüsse gehört zu den Schlüsselfaktoren der Qualität bei der Projektauswahl. Aus diesem Grund ermuntert die ANR alle motivierten Wissenschaftler, unabhängig von ihren Fachgebieten, das Formular auszufüllen, das seit dem 10. Februar 2006 auf der Internetseite der Agentur verfügbar ist.

*Quelle: Pressemitteilung der ANR,*

## Konzeption eines "Europas der Projekte"

Der französische Premierminister Dominique de Villepin skizziert im Rahmen einer breit angelegten europapolitischen Standortbestimmung den Plan einer deutsch-französischen Vorreiterrolle in den Bereichen "Wissenschaft – Technologie – Innovation".

In den hier interessierenden Bereichen schlägt Premierminister de Villepin unter Hinweis auf eines der Schwerpunktthemen des deutsch-französischen Ministerrates (Berlin, 14.3.2006) folgendes vor:

- deutsch-französische Vorreiterrolle in den Bereichen "Herausforderung für die Zeit nach dem Erdöl" ("défi de l'après-pétrole/Energieforschung) und Forschung ("défi de la recherche"/allgemein);
- Konzeption eines "Europas der Projekte". Erschließung und Nutzung neuer Finanzierungsmöglichkeiten (Anleihe der Europäischen Investitionsbank über 10 Milliarden Euro);

- Digitalisierung – im Sinne einer gesellschaftlichen, wirtschaftlichen und kulturellen Querschnittsaufgabe – als europäische Herausforderung
- im wirtschaftlichen Bereich:
  - Entwicklung Europas zu einem der Wachstumsmotoren der Weltwirtschaft;
  - Erhaltung und Modernisierung der in Deutschland und Frankreich bestehenden zukunftsträchtigen Sektoren des produzierenden Gewerbes;
  - Verständigung über Prioritäten und mögliche industrielle Verflechtungen;
  - gezielte Projektförderung in den wichtigsten technologischen Bereichen ("projets les plus stratégiques")
- im universitären Bereich:
  - Verstärkung des bestehenden Kooperationsgeflechts;
  - Ausbau der Deutsch-Französischen Hochschule

(Saarbrücken) zum Zentrum eines Netzwerkes der jeweiligen Forschungspotentiale mit dem Ziel, einen "deutsch-französischen Technologie-Pol" zu schaffen;

- verstärkte Förderung des Studentenaustauschs, Verdoppelung der Zahl der Erasmus-Stipendien

Die am 18.1.2006 von Premierminister de Villepin in der Humboldt-Universität unterbreiteten Vorschläge zur wissenschaftlich-technologischen und industriellen Zusammenarbeit orientieren sich weitestgehend an den Ausführungen von Staatspräsident Chirac in seiner Ansprache vom 5.1.2006 vor den "forces vives de la nation"; sie entsprechen den Lissabon-Zielen. Neu ist der Gedanke einer verstärkten Rolle der Deutsch-Französischen Hochschule im Forschungsbereich in der jetzt vorgeschlagenen Form.

*Quelle: Wissenschaft-Frankreich Nr. 92*

## Kartierung des Pferdegenoms

**800.000 Euro Forschungsmittel aus dem „Niedersächsischen Vorab“**

Forschungsförderung für das „Pferdeland Niedersachsen“: Die Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover und die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung in Braunschweig erhalten rund 800.000 Euro aus dem Niedersächsischen Vorab für die Erforschung des Pferdegenoms. Dies hat die Volkswagen Stiftung auf Vorschlag der Niedersächsischen Landesregierung im Dezember des letzten Jahres beschlossen.

Während die Genome vieler anderer Säugetierspezies inzwischen vollständig oder fast vollständig sequenziert sind, ist das Pferdegenom bis heute nur sehr bruchstückhaft erfasst. Die Kenntnis der Genomsequenz des Pferdes würde wichtige anwendungsorientierte Forschung im Bereich der Zucht- und Veterinärmedizin von Pferden ermöglichen. Das Ziel eines Teams niedersächsischer Wissenschaftler ist daher die physikalische Kartierung des Pferdegenoms.

Für dieses Vorhaben werden dem Institut für Tierzucht und Vererbungsforschung der Stif-

tung Tierärztliche Hochschule Hannover (TiHo) und der Abteilung Genomanalyse der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung in Braunschweig (GBF) 800.000 Euro aus dem Niedersächsischen Vorab zur Verfügung stellt. Die Mittel des Vorab werden vergeben auf Vorschlag der Niedersächsischen Landesregierung, vertreten durch das Niedersächsische Ministerium für Wissenschaft und Kultur. Projektverantwortliche sind an der TiHo Professor Dr. Ottmar Distl und Professor Dr. Tosso Leeb sowie in Braunschweig Dr. Helmut Blöcker. Die Kooperationspartner sind international bestens vernetzt. Mit der Kartierung des Pferdegenoms übernehmen dabei erstmals deutsche Wissenschaftler die Vorreiterrolle auf dem Weg zur Entschlüsselung eines Genoms höherer Tiere.

In dem beantragten Projekt soll eine hoch auflösende „Karte“ des Pferdegenoms erstellt werden. Um diese Karte anzufertigen, wollen die Forscher so genannte BAC-Endsequenzen und fluoreszierende Fingerprints von 150.000 Klonen einer vorhandenen „BAC-Genbank“

des Pferdes bestimmen. Mit Hilfe der BAC-Endsequenzen lassen sich dann Informationen auf den existierenden Pferdegenomkarten lokalisieren und zuordnen. Die physikalische Karte aus diesem Projekt wird künftige genetische Untersuchungen bei Pferden deutlich erleichtern und stellt eine wichtige Voraussetzung dar für die Bestimmung der Genomsequenz des Pferdes – und dies könnte nicht zuletzt auch von Bedeutung sein mit Blick auf die Bekämpfung bestimmter Erkrankungen.

In Deutschland werden derzeit mehr als eine Millionen Pferde und Ponys gehalten. Vor allem für das Pferdeland Niedersachsen haben Pferde eine besondere Bedeutung. Elf der 36 deutschen Zuchtverbände sind in Niedersachsen ansässig. Es wird geschätzt, dass an der Pferdehaltung und der Pferdezucht rund 45.000 Jobs in Niedersachsen hängen.

*Quelle: <http://www.volkswagenstiftung.de/presse-news/presse05/08122005.pdf>*

# Leibniz-Preis 2006: Höchstdotierter deutscher Förderpreis geht an eine Wissenschaftlerin und zehn Wissenschaftler

Die Preisträgerinnen und Preisträger 2006 im Gottfried Wilhelm Leibniz-Programm der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) stehen fest: Der zuständige Bewilligungsausschuss der DFG hat eine Wissenschaftlerin und zehn Wissenschaftler für die Auszeichnung mit dem höchstdotierten deutschen Förderpreis bestimmt. Die Preisträger erhalten eine Förderungsumme von bis zu 1,55 Millionen Euro und können diese Mittel in einem Zeitraum von fünf Jahren flexibel für ihre Forschungsarbeiten einsetzen.

Das Leibniz-Programm wurde 1985 eingerichtet mit dem Ziel, die Arbeitsbedingungen herausragender Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zu verbessern, ihre Forschungsmöglichkeiten zu erweitern, sie von administrativem Arbeitsaufwand zu entlasten und ihnen die Beschäftigung besonders qualifizierter Nachwuchswissenschaftler zu erleichtern. Für den Preis können Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus allen Fachgebieten nominiert werden. Aus den Vorschlägen wählt der Nominierungsausschuss der DFG diejenigen Wissenschaftler aus, von denen er sich durch zusätzliche Förderung eine besondere Steigerung der wissenschaftlichen Leistungen verspricht. Darunter befinden sich auch in diesem Jahr wieder zahlreiche jüngere Forscher.

Aus 148 Vorschlägen wurden für das Jahr 2006 folgende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler als Leibniz-Preisträger ausgewählt. Leibnizpreisträger 2006 sind:

Prof. Dr. Matthias Beller (43), Homogene Katalyse, Leibniz-Institut für Organische Katalyse an der Universität Rostock e.V. (775.000 Euro); Prof. Dr. Peter Wasserscheid (35), Chemische Verfahrenstechnik, Universität Erlangen-Nürnberg (775.000 Euro); Prof. Dr. Klaus Mezger (47), Geochemie, Universität Münster (1,55 Mio. Euro); Prof. Dr. Thomas Mussweiler (36), Sozialpsychologie, Universität zu Köln (1,55 Mio. Euro); Prof. Dr. Felix Otto (39), Analysis partieller Differentialgleichungen, Universität Bonn (1,55 Mio. Euro); Prof. Dr. Dominik Perler (40), Philosophiegeschichte/Theoretische Philosophie, Humboldt-Universität zu Berlin (1,55 Mio. Euro) und HD Dr. Gyburg Radke (30), Klassische Philologie und Philosophie, Universität Marburg (1,55 Mio. Euro).

## **Für Arbeiten mit Bedeutung auf dem Gebiet der molekularen Lebenswissenschaften wurden ausgezeichnet:**

### **Prof. Dr. Patrick Cramer (36), Strukturbiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München (1,55 Mio. Euro)**

Patrick Cramer gelang ein wissenschaftlicher Durchbruch mit der Entschlüsselung der dreidimensionalen Struktur der RNA-Polymerase II, eines der größten Enzyme im Zellkern. Dieses Enzym spielt eine zentrale Rolle beim Prozess der so genannten Transkription, also der Übersetzung genetischer Informationen in Boten-RNA, der Bauanleitung für Proteine. Cramers Daten sind weltweit richtungweisend für Studien in diesem Forschungsfeld. Die Arbeiten des Strukturbiologen zielen langfristig darauf ab, die gesamte für die Biologie einer Zelle grundlegende Regulation der Transkription aufzuklären. Patrick Cramer studierte Chemie in Stuttgart, Heidelberg und Bristol und ging nach seiner Promotion am European Molecular Biology Laboratory in Grenoble zunächst für zwei Jahre als Postdoc nach Stanford in die USA in die renommierte Arbeitsgruppe von Roger Kornberg. Mit nur 32 Jahren wurde er auf eine Professur für Biochemie an das Gen-Zentrum der Ludwig-Maximilians-Universität in München berufen und übernahm dort drei Jahre später die Direktorenstelle.

### **Prof. Dr. Peter Jonas (44), Neurophysiologie, Universität Freiburg im Breisgau (1,55 Mio. Euro)**

Peter Jonas beschäftigt sich mit den Mechanismen der Kommunikation zwischen Nervenzellen im Gehirn. Er hat entscheidend dazu beigetragen, das Zusammenspiel der verschiedenen an der Kommunikation beteiligten Membrankanäle und Transmitterstoffe zu erklären und im zeitlichen Ablauf darzustellen. Seine Arbeiten knüpfen an die Forschung des Nobelpreisträgers Erwin Neher an und führen ein Forschungsfeld weiter, in dem Deutschland weltweit führend ist. Langfristig erhofft man sich von diesen Arbeiten, dass sie Aufschluss über die höheren Funktionen des Gehirns wie das Denken geben. Nach dem Studium der Humanmedizin und Promotion in Gießen ging Peter



*Die Leibniz-Preisträger 2006: Vordere Reihe (von links): Thomas Mussweiler; Peter Wasserscheid; Ute Erdsiek-Rave, Präsidentin der KMK; DFG-Präsident Ernst-Ludwig Winnacker; Annette Schavan, Bundesministerin für Bildung und Forschung; Patrick Cramer; Felix Otto; hintere Reihe: Dominik Perler; Peter Jonas; Ferenc Krausz; Klaus Mezger; Matthias Beller, Gyburg Radke; Marino Zerial. Foto: DFG*

Jonas 1990 an das Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung in Heidelberg und schloss 1992 seine Habilitation ab. 1994 folgte er einem Ruf an die Technische Universität München und wechselte 1995 an das Physiologische Institut der Universität Freiburg. Zu seinen zahlreichen Auszeichnungen gehören der Heinz Maier-Leibnitz-Preis der DFG und der Max-Planck-Forschungspreis.

### **Prof. Dr. Ferenc Krausz (43), Quantenoptik, Ludwig-Maximilians-Universität München und Max-Planck-Institut für Quantenoptik, Garching (1,55 Mio. Euro)**

Ferenc Krausz gilt als der Begründer der "Atto Science", einem Arbeitsgebiet, in dem man die ultraschnellen Bewegungen von Elektronen in Echtzeit beobachten kann. Gemeinsam mit deutschen und österreichischen Kollegen ist dem gebürtigen Ungar erstmals die Entwicklung eines Geräts gelungen, das atomare Prozesse mit bisher nicht möglicher Präzision messen kann. Diese Messungen liegen im Bereich von hundert Attosekunden: eine Attosekunde beträgt 0,000 000 000 000 000 001 Sekunden. Krausz' Forschungen bilden die Basis für neue Arbeitsgebiete, darunter die hochpräzise Materialbearbeitung und die hochauflösende Mikroskopie lebender Organismen. Von Krausz entwickelte Laser werden bereits in Kliniken zur frühen Diagnose von Augen- und Krebskrank-

heiten getestet. Ferenc Krausz hat seine akademische Ausbildung in Budapest und Wien absolviert und wurde 2003 als Direktor an das Max-Planck-Institut für Quantenoptik in Garching berufen. 2004 übernahm er zudem den Lehrstuhl für Experimentalphysik an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

**Prof. Dr. Marino Zerial (47),  
Zellbiologie, Max-Planck-Institut für  
molekulare Zellbiologie und Genetik,  
Dresden (1,55 Mio. Euro)**

Marino Zerial gehört zu den international

führenden Wissenschaftlern auf dem Gebiet der molekularen Zellbiologie. Im Zentrum seines Forschungsinteresses stehen die molekularen Mechanismen bei Transportvorgängen in Zellen. Er hat mit seinen Arbeiten nicht nur einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis grundlegender zellulärer Prozesse geliefert, sondern auch einen Schlüssel zu Einsichten in verschiedenste Krankheiten, die von Virusinfektionen bis degenerativen Erkrankungen des Nervensystems reichen. Marino Zerial studierte an der Universität Triest und schloss dort 1982 seine Promotion ab. Nach einer zweijährigen

Postdoc-Zeit am Institut Jacques Monod in Paris wechselte er an das European Molecular Biology Laboratory in Heidelberg. Seit 1998 arbeitet er als Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden.

Die feierliche Verleihung der Preise im Gottfried Wilhelm Leibniz-Programm für 2006 durch den Präsidenten der DFG, Professor Ernst-Ludwig Winnacker, fand am 8. Februar 2006 in der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften in Berlin statt.

*Quelle: DFG Pressemitteilung*

## Mit PET Rezeptorensystem im lebenden Menschen dargestellt

Den ‚Young Investigator Award‘ der weltweit größten und bedeutendsten nuklearmedizinischen Fachgesellschaft, ‚Society of Nuclear Medicine‘ erhielt jetzt Dr. med. Kai Kendziorra von der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Leipzig für seine erste Darstellung von nikotinischen Acetylcholinrezeptoren bei Demenzerkrankungen mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET).

Bei der Alzheimerschen Krankheit sind sogenannte nikotinische Acetylcholinrezeptoren, hier besonders der Subtyp alpha4beta2, vermindert. Diese Rezeptoren sind gewöhnlich im Gehirn weit verbreitet und spielen eine große Rolle für Aufmerksamkeit und Lernen. Fehlen sie, kommt es zu kognitiven Störungen wie wir sie z.B. von der Alzheimerschen Erkrankung kennen. Bisher konnte der Rezeptoren-

schwund erst *post mortem*, also nach dem Tode durch Autopsie nachgewiesen werden. Am lebenden Menschen war die Darstellung des Rezeptorensystems bisher nicht möglich. „Das große Verdienst von Dr. Kai Kendziorra und seinen Kollegen vom PET-Zentrum an meiner Klinik ist es, diese Rezeptoren am lebenden Menschen dargestellt zu haben.“, erklärt Prof. Dr. Osama Sabri, Direktor der Klinik für Nuklearmedizin. „Er setzte den neuen Radioliganden 2-F18-FA85380 ein, eine radioaktive biochemische Substanz, und konnte dann mit der Positronen-Emissions-Tomographie diese Rezeptoren quantitativ im Gehirn erfassen.“

Über 120 Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Demenz oder Parkinson wurden so am PET-Zentrum der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin untersucht – ein

weltweit einmaliger Rekord. Die Untersuchungen sind sehr aufwändig und dauern über sieben Stunden. Im Ergebnis fanden die Forscher bei den Demenzpatienten im Vergleich zu Gesunden eine Verminderung des alpha4beta2 nikotinischen Acetylcholinrezeptors. Das betraf sowohl Alzheimer-Patienten als auch demente Patienten mit Durchblutungsstörungen im Gehirn. Die geringere Anzahl dieser Rezeptoren korrelierte eindeutig mit eingeschränkten kognitiven Leistungen. Darüber hinaus deutet sich an, dass in primär nicht betroffenen Hirnregionen zusätzliche Rezeptoren ausgebildet werden könnten.

Die ‚Society of Nuclear Medicine‘ würdigte die Leistungen von Dr. Kai Kendziorra mit dem ‚Young Investigator Award‘.

### [SBMC 2006] Conference on Systems Biology of Mammalian Cells

**12.07. - 14.07.2006**  
**Heidelberg | Germany**

Communication Center  
German Cancer Research Center  
(DKFZ), Heidelberg

[www.sbcm06.de](http://www.sbcm06.de)

Zellverhalten und Entscheidungen, die das Schicksal einer Zelle bestimmen, sind das Ergebnis einer koordinierten Aktivierung und Deaktivierung einer Vielzahl von Signalwegen. Eine der Herausforderungen, denen Systembiologen derzeit gegenüberstehen, ist es, Genom-Abläufe zu verfolgen, was bedeutet, die komplexen Interaktionen, welche das gezielte Verhalten von Säugetierzellen auslösen, mittels mathematischer Modellbildung quantitativ zu verstehen.

Ein Ziel dabei ist, den ‚cross talk‘ von Signalwegen mithilfe mathematischer Modelle erklären zu können; ein weiteres Ziel ist es, die Prozesse zu verstehen, mittels derer Interaktionen zwischen Transkriptionsfaktoren und ihren Zielsequenzen in komplexen zellulären Antworten resultieren. Voraussetzung für ein exaktes Verständnis des Verhaltens von Säugetierzellen ist die Zusammenführung verschiedener Forschungsdisziplinen sowie die Zusammenarbeit von Wissenschaftlern, Mathematikern, Chemikern, Ingenieuren und Informatikern.

# Der Biopark Gatersleben nimmt Gestalt an Saaten-Union Resistenzlabor GmbH als erster Mieter



Am Forschungsstandort Gatersleben entsteht mit dem Biopark eine der modernsten Infrastruktureinrichtungen rund um die Pflanze. Nun steht auch der erste Mieter fest. Der Mietvertrag wurde am 3. März 2006 (von Dr. Hans-Friedrich Finck und Dr. Jens Weyen – Saaten-Union Resistenzlabor GmbH und Norbert Diehl – BGI mbH) unterzeichnet.

Nachdem die Erschließung des 10 ha großen Geländes Ende letzten Jahres weitestgehend abgeschlossen werden konnte, geht nun der Hochbau voran. Bereits im September wird das erste Gewächshaus fertig gestellt. Das Laborgebäude folgt im Dezember und das Kommunikationsgebäude im Frühjahr 2007.

Die Saaten-Union Resistenzlabor GmbH wird ihre langjährigen Forschungsaktivitäten im Bereich der Getreidetransformation und der Produktion doppelhaploider Getreidelinien in Züchtung und Forschung ausweiten und Ende 2006 im Biopark Gatersleben eine weitere Betriebsstätte mit 4 Angestellten gründen. Auf insgesamt 530 Quadratmetern modernster Labor- und Gewächshausflächen werden in Zukunft innovative Verfahren zur Unterstützung der Getreidezuchtprogramme der Gesellschafter der Saaten-Union GmbH und der Deutschen Saatveredelung AG erforscht und etabliert.

Die Fortführung und Weiterentwicklung der begonnenen Weizen- und Gerstentransformationsarbeiten ist ein herausragendes Ziel für laufende und zukünftige Forschungsprojekte. Darüber hinaus sollen für die Zuchtprogramme der beteiligten Gesellschafter noch effizientere Verfahren zur Produktion von doppelhaploiden Getreidelinien (über Antherenkultur, isolierte Mikrosporenkultur und weitere Kreuzungen) in Weizen, Gerste und anderen Getreidearten etabliert werden.

Die Saaten-Union Resistenzlabor GmbH, mit Sitz in Leopoldshöhe, wurde im Jahr 1984 als Gemeinschaftslabor gegründet. Vorrangiges Ziel war und ist die gemeinschaftliche Finanzierung von Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der biotechnologisch unterstützten Pflanzenzüchtung. Heute sind die acht Gesellschafter mit Sorten, deren Züchtung mittels Biotechnologie beschleunigt wurde, europaweit und in Übersee außerordentlich erfolgreich. 33 Mitarbeiter arbeiten aktuell in Forschung und Dienstleistung in den Abteilungen Gewebekultur, Molekulargenetik und Transformation. Der Biopark Gatersleben bietet Unternehmen alle Möglichkeiten und Unterstützung, um ihre innovativen Vorhaben zu verwirklichen, also ideale Ansiedlungs- und Wachstumsbedingungen.

In Gatersleben – einem der bedeutendsten Standorte für die pflanzliche Biotechnologie in Sachsen-Anhalt und deutschlandweit gibt es bereits 12 Firmen und Institutionen mit über 600 Arbeitsplätzen in dieser Branche. Dazu zählt z.B. das Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung mit Deutschlands größter Genbank für Kulturpflanzen und einige innovative Start ups.

## **Ansprechpartner**

Dr. Jens Weyen  
*Saaten-Union Resistenzlabor GmbH*  
Hovedisser Str. 92  
33818 Leopoldshöhe  
Tel.: 05208-95 04 92  
Fax: 05208-95 99 175  
weyen@saaten-union-labor.de  
www.saaten-union-labor.de

Dr. Edith Hüttner  
*BGI Biopark Gatersleben  
Infrastrukturgesellschaft mbH*  
Schmiedestr. 1  
06466 Gatersleben  
Tel.: 039482-75 10  
Fax: 039482-75 133  
gemgatersleben@aol.com



Die Vertragsunterzeichnung: Dr. Jens Weyen, Dr. Hans-Friedrich Finck, Geschäftsführer Saaten-Union GmbH und Herr Norbert Diehl als Geschäftsführer BGI mbH (von links nach rechts)

## News & Confuse Treffen

# Pflanzenforschung für die Zukunft

**Visionäres Forum möchte Interessenvertreter und Ressourcen vereinen und Europa im internationalen Wettbewerb langfristig stärken**

**Saskia Dombrowski**

Vertreter der Wissenschaft, der Wirtschaft sowie nicht-staatlicher Organisationen präsentierten am 24. Januar ein neues, langfristiges Forschungskonzept im Bereich der Pflanzenbiotechnologie und Genomforschung für Europa. Im Rahmen der deutschen Auftaktveranstaltung stellte die Technologieplattform (TP) „Pflanzen für die Zukunft“ – eine von etwa 20 im 7. EU-Rahmenprogramm vorgesehenen TPs – ihr Visionspapier und die strategische Forschungsagenda 2025 für die europäische Pflanzenbiotechnologie zur Förderung und langfristigen Positionierung Europas als wissensbasierte Bioökonomie vor.

200 Teilnehmer aus Wissenschaft, Wirtschaft, Politik und zivilgesellschaftlichen Organisationen kamen in die Vertretung des Landes Sachsen-Anhalt in Berlin, um sich über die Ziele der Technologieplattform zu informieren, die mit ihrer Forschungsagenda antritt, um sich sozioökonomischen Herausforderungen verschiedener Art zu stellen. Die Lebensbasis Pflanze und das Potential der Pflanzenbiotechnologie sollen mit vereinten Kräften optimal ausgelotet werden und Lösungsansätze für Aufgaben wie die Sicherung der Versorgung der

europäischen Verbraucher mit gesunden und unbedenklichen Lebensmitteln, die Schaffung einer nachhaltigen Landwirtschaft zur Produktion von Nahrungs- und Futtermitteln sowie für biobasierte Erzeugnisse in Zeiten von Klimawandel und sich erschöpfenden fossilen Brennstoffen, der Erhalt von Kulturlandschaften und der Landschaftsschutz, die Bekämpfung von Krankheiten, die Stärkung der Wettbewerbsfähigkeit des europäischen Agrar- und Lebensmittel-Sektors und der Erhalt der Wahlmöglichkeit für den Verbraucher liefern.

### **Technologieplattform als visionäres Forum**

Bereits 2003 vom Europäischen Rat in Brüssel vorgeschlagenen sind die TPs Ausdruck der neuen EU-Forschungspolitik, die inzwischen mehr als ausschließlich monetäre Aspekte habe, wie Christian Patermann, Direktor im Direktorat Biotechnologie, Landwirtschaft und Lebensmittel bei der EU Kommission, Generaldirektion Forschung, als erster Redner der Veranstaltung betonte. Vielmehr sei die Überwindung der Fragmentierung der Forschung und Entwicklung in Europa ein wichtiges Ziel der europäischen Forschungspolitik

und die Technologieplattformen ein unterstützendes Instrument auf dem Weg dahin. Mit einer kohärenten strategischen Vision soll Europa zum weltweit wettbewerbsfähigsten wissensbasierten Wirtschaftsraum werden – die wissensbasierte Bioökonomie sei dabei ein Meilenstein dieses im Visionspapier beschriebenen Weges.

Erklärtes Ziel der TP ist es, ein Forum aller relevanten Interessensgruppen zu sein: Forschung, Politik, Umweltschutz- und Verbraucherorganisationen, Industrie und Landwirtschaft sollten einen allgemeinen Konsens hinsichtlich der Prioritäten erreichen und Aktionspläne zur Umsetzung der Ziele zu erarbeiten.

### **Partner für die Zukunft Europas**

Entsprechend fanden sich neben Herrn Patermann Interessensvertreter verschiedener Gruppen auf dem Podium der Veranstaltung in Berlin: Peter Paziorek, parlamentarischer Staatssekretär im Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz, Mark Stitt, Direktor des Max-Planck-Instituts für molekulare Pflanzenphysiologie, Jörg Hinrich Hacker, Vizepräsident der DFG,



Im Dialog: Podium – Peter Paziorek, Christian Patermann, Hans Kast, Mark Stitt, Susanne Kutter (Moderation), Jörg Hinrich Hacker, Andreas Büchting und Iris Wolf (v.l.n.r.) – und Auditorium. Bild: Genius GmbH

Andreas Büchting, Sprecher des Vorstandes der KWS SAAT AG, Hans Kast, Geschäftsführer der BASF Plant Science GmbH, sowie Iris Wolf, Abteilungsleiterin Forschung und Technologie der Industriegewerkschaft Bau, Chemie, Energie (IGBCE), diskutierten die TP aus den unterschiedlichen Perspektiven von Politik, Wissenschaft, öffentlicher Forschung, Wirtschaft und Arbeitnehmer. Nicht im Podium fanden sich Vertreter der Zivilgesellschaft, die in der Diskussion etwa durch Steffi Ober, NABU-Genetrikexpertin, vertreten, eine einseitige Ausrichtung der TP und des 7. EU-Rahmenprogramms im Bereich Agrar und Ernährung zugunsten der Industrie beklagten. Der Einladung, an der Erarbeitung des Visionspapiers mit zu wirken waren in Brüssel lediglich die Europäische Verbraucherschutzorganisation BEUC als Vertreter der Zivilgesellschaft gefolgt.

### **Pflanzenbiotechnologie ist mehr als Gentechnik**

Dabei ist eben der breite Konsens und die Akzeptanz durch die Bevölkerung wünschenswert und notwendig – auch damit eine ideologisierte Debatte um die Pflanzenbiotechnologie

nicht zur Lähmung der Entwicklung führt. Europa könnte infolge der gesetzlichen Rahmenbedingungen in einigen Ländern weiter an Boden verlieren und zukünftig seine Wettbewerbsfähigkeit im Bereich der Agrar- und Lebensmittelindustrie verlieren. Nicht nur die USA investieren deutlich in die Pflanzenbiotechnologie, auch in Asien, Kanada, Indien und Südamerika steigen die Investitionen sehr schnell an. Der Anteil der EU am Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen, der weltweit seit einigen Jahren kontinuierlich wächst, ist dafür lediglich ein Beispiel: Für das Jahr 2005 gibt der aktuelle Bericht des International Service of the Acquisition of Agri-Biotech Applications für die EU eine Fläche von 155.000 der weltweiten ca. 90 Millionen Hektar mit gv-Pflanzen an. – Die gentechnische Veränderung von Pflanzen stellt jedoch nur ein mögliches Werkzeug im Repertoire der Pflanzenbiotechnologie dar. Und Gentechnik mit Genomforschung gleich zu setzen, wäre ein Irrtum, der der modernen Pflanzenbiotechnologie nicht gerecht würde. So bezeichnete Mark Stitt die natürliche Diversität als einen essenziellen Schlüssel zur Verbesserung künftiger Sorten und Linien. Aber auch die

„Wiederentdeckung“ traditioneller und die Domestifizierung neuer Kulturpflanzen kann Impulse für die Vergrößerung der agrarischen Biodiversität liefern. Von den in den letzten 10.000 Jahren genutzten Kulturpflanzen werden aktuell nur noch wenige Hundert in unseren Agrarsystemen genutzt.

### **Erste transnationale Ausschreibung**

Ganz im Sinne einer europäischen Pflanzenforschung startete am 1. Februar das ERA-Net Plant Genomics seine erste transnationale Ausschreibung auf dem Gebiet der Pflanzengenomforschung, an der sich Förderorganisationen aus Deutschland, Belgien, Dänemark, Finnland, Italien, Norwegen, Großbritannien, Frankreich, Spanien und den Niederlanden beteiligen. In Deutschland wird das Programm vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. Der Aufruf teilt sich in zwei Teil-Ausschreibungen A und B, die Einreichungsfrist für erste Projektskizzen endete am 16. März 2006.

# 5

**Plant GEMs Venice 2006**  
**Plant Genomics European Meetings**  
 11-14 October 2006 Venice, Italy  
[www.plant-gems.org](http://www.plant-gems.org)

The Plant Genomics European Meetings are annual meetings on the subject of genomics in all its assets and sponsored by four national Plant Genomics programmes in Europe and the European Research Area Network Plant Genomics.

**INVITED SPEAKERS** BILL BEAVIS (SANTA FE, NM, USA) · TOM BEECKMAN (GHENT, BELGIUM) · MARIA LUISA CHIUSANO (NAPLES, ITALY) · RICHARD CLARKE (TÜBINGEN, GERMANY) · CATHERINE FEUILLET (CLERMONT FERRAND, FRANCE) · NICK HARBERD (NORWICH, UK) · STEFAN JANSSON (UMEÅ, SWEDEN) · JUERGEN KROY-MANN (JENA, GERMANY) · HELGE KÜSTER (BIELEFELD, GERMANY) · PETER LANGRIDGE (ADELAIDE, AUSTRALIA) · WILLIAMS MARTIN (DÜSSELDORF, GERMANY) · BLAKE MEYERS (NEWARK, DE, USA) · MICHELE MORGANTE (UDINE, ITALY) · GILES OLDROYD (NORWICH, UK) · CHRISTIAN PATERMANN (BRUXELLES, BELGIUM) · ANDY PATERSON (ATHENS, GA, USA) · JOHAN PELEMAN (WAGENINGEN, NETHERLANDS) · MASSIMO PIGLIUCCI (NEW YORK, NY, USA) · JOANNE RUSSELL (DUNDEE, UK) · FRANCESCO SALAMINI (LODI, ITALY) · OLIVIER VOINNET (STRASSBOURG, FRANCE) · BEN VOSMAN (WAGENINGEN, NETHERLANDS) · MASAHIRO YANO (TSUKUBA, JAPAN) · ZHANG QIFA (WUHAN, CHINA) **PROGRAM BOARD MEMBERS** · RUTH BASTOW (UNITED KINGDOM) · RAOUL BINO (NETHERLANDS) · MICHEL CABOCHÉ (FRANCE) · DIRK INZÉ (BELGIUM) · MAARTEN KOORNNEEF (NETHERLANDS/GERMANY) · KLAUS MAYER (GERMANY) · JAVIER PAZ-ARES (SPAIN) · FRANCESCO SALAMINI (ITALY) · WILLEM STIEKEMA (NETHERLANDS) · ROBERTO TUBEROSA (ITALY) · PABLO VERA (SPAIN) · OLIVIER VOINNET (FRANCE)

## Sechstes GABI Statusseminar in Potsdam

Nach 6 Jahren kann von Tradition gesprochen werden und bereits zum sechsten Mal trafen sich die an GABI Beteiligten aus Forschung und Wirtschaft zum jährlichen GABI-Statusseminar. 180 Kolleginnen und Kollegen kamen zum Statusseminar nach Potsdam, um zu erfahren bzw. zu berichten wie es in den Forschungsprojekten vorwärts geht. Zum zweiten Mal fand das Seminar in Potsdam statt. Der Umzug des BMBF nach Berlin gab hierfür den Ausschlag, die Nähe zum Bundesministerium für Bildung und Forschung ist den GABI Beteiligten wichtig. Das BMBF verfolgt mit der Förderung der „Public-Private-Partnership“ in GABI nicht nur wissenschaftliche, sondern auch strategische und strukturelle Ziele. Nach sechs Jahren GABI muss auch bilanziert werden, ob neben den wissenschaftlichen auch die strukturellen und strategischen Ziele erreicht wurden? Aber zuerst zu den Ergebnissen aus Wissenschaft und Forschung rund um die Genome von Modell- und wichtigen Kulturpflanzen.

### Genomforschung auf hohem Niveau

Mit dem GABI Non-host-Projekt (s. auch S. 18) gelang es, grundlegende Mechanismen der Pathogenabwehr von Pflanzen aufzuklären. Diese beruht auf einer mehrstufigen Immunantwort, berichtete Paul Schulze-Lefert stellvertretend für das Konsortium. Am Beispiel von *Blumeria graminis*, dem Erreger des Mehltaus bei Getreide, gelang es, grundlegende Mechanismen der Penetration aufzuklären und die daran beteiligten Gene zu identifizieren. Diese Gene wiederum eröffnen die Möglichkeit zur gezielten Nutzung von pflanzeneigenen, d.h. innerten Verteidigungsmechanismen. Deren Nutzung kann als „grüner Pflanzenschutz“ bezeichnet werden und wird potenziell zur Reduzierung der heute notwendigen chemischen Verbindungen für den Pflanzenschutz führen – ohne jedoch die Produktivität nachteilig zu beeinflussen.

Ein weiteres Projekt, das ähnlich wie GABI Non-host in enger Kooperation zwischen Wissenschaft und Industrie läuft, beschäftigt sich mit einem potenziellen Energieträger der Zukunft, dem Raps. Wie hoch ist die genetische Diversität in Genen mit agronomischer Bedeu-

tung und welchen phänotypischen Effekt hat diese allelische Vielfalt? Resistenzgene und Gene, die Einfluss auf den Ölgehalt haben, stehen im Fokus der Forschung im Verbundprojekt GABI-BRIDGE. Dabei findet ein Brückenschlag zwischen der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* und dem Raps statt. Zwei Pflanzenarten, die zwar unterschiedlicher nicht aussehen können, evolutionär jedoch eng verwandt sind. Die erzielten Forschungsergebnisse beeinflussen bereits heute laufende Züchtungsprogramme und helfen, diese in Zukunft zielsicherer und damit effizienter zu gestalten.

Beeindruckende Ergebnisse wurden auch aus den laufenden Forschungsprojekten an Kartoffel vorgestellt. Assoziationskartierungen von komplexen quantitativen agronomischen Merkmalen werden beispielhaft für Gene des

Kohlenhydratstoffwechsels an dieser, auf Stärkeeinlagerung spezialisierten Knolle durchgeführt. Die Krux hierbei ist die tetraploide Genomstruktur unserer Kulturkartoffel. Eigentlich ein Alptraum für jeden Genetiker, haben die Kollegen um Christiane Gebhardt Probleme bei der Genotypisierung mit Hilfe von SSCP- (Einzelstrangkonformationsunterschied) und Mikrosatellitenanalysen in den Griff bekommen. Das Raps-Projekt GABI-BRIDGE und das Kartoffelprojekt GABI-CHIP sind beispielhaft für die Bedeutung und Notwendigkeit von Hochdurchsatz Geno- und Phänotypierungsplattformen. Der Wissens- und Technologietransfer in laufende Züchtungsprogramme hinein und die Entwicklung diagnostischer Marker in benötigter Dichte und Zuverlässigkeit hängen hiervon ab – und damit die Konkurrenzfähig-



Kältetolerante Teilnehmer des 6. GABI Statusseminars beim Gruppenbild und Beweis dafür, dass „chilling tolerance“ nicht nur ein Thema im Projekt GABI-COOL ist.



*Der Erfahrungsaustausch stand im Mittelpunkt des Meetings. In den Pausen wurde bei Kaffee und Obst oder am Poster diskutiert.*

keit der deutschen Pflanzenzüchtung. Diese wiederum hat Schätzungen zufolge 30 bis 60% Anteil am agronomischen Fortschritt – eine Tatsache übrigens, die auch Ökolandwirte erkannt haben und verstärkt nutzen wollen. Noch scheitert die breite Entwicklung und Anwendung diagnostischer Marker zur rationalen Pflanzenzüchtung an den Kosten, denn in der Pflanzenforschung kann nicht nach dem Prinzip "Sky is the Limit" gehandelt werden. Genutzt wird, was ökonomisch sinnvoll ist.

Erfolgreich waren die GABI-Forscher auch bei der Suche nach Resistenzgenen gegenüber der Kraut- und Knollenfäule sowie Nematoden. *Phytophthora infestans*, eine Pflanzenkrankheit, die einst für dramatische Hungerkatastrophen in Europa verantwortlich war, hält bis heute die Kartoffelproduzenten in ihrem Bann und sorgt je nach Witterung für Verluste in Millionenhöhe. PoMaMo, das lernten die Statusseminar Teilnehmer, ist kein Museum für moderne Kunst, sondern steht als Abkürzung für die Datenbank „molekulare Marker für Kartoffel und mehr“ am Berliner Ressourcenzentrum Primärdatenbank (RZPD). Die Idee eines zentralen „Lagerhauses“ für sämtliche molekulare Daten wurde in der ersten GABI-Phase kontrovers diskutiert. Mittlerweile hat sich die GABI-Primärdatenbank am RZPD zu einer festen Größe entwickelt. Exzellenter Service für Wissenschaft und Wirtschaft ist die Serviceidee der GABI-Primärdatenbank. Vor allem die kleineren Züchtungsfirmen schätzen diesen Service der Berliner Forscher und Bioinformatiker. In Kursen für die Klientel aus der Wirtschaft bemüht sich die Primärdatenbank, dieses Fachwissen an den Mann und die Frau zu bringen und untermauert den Trainingsaspekt in GABI. – Damit

sind wir wieder bei den strategischen Zielen von GABI. Ein Ziel war und ist es, kleinen und mittelständischen Betrieben den Zugang zu molekularen Daten zu ermöglichen und diese in das Zeitalter der Genomforschung mitzunehmen.

### **Erste Erfolge in Richtung systemorientierte Forschung**

klangen in verschiedenen Vorträgen an. Ein besonderes Highlight war der Vortrag von Ulrich Wobus und Marion Röder. Was am IPK in Gatersleben in den letzten Jahren – auch durch die gezielte Förderung von GABI – möglich wurde, ist Weltspitze aber auch visionär. Komplexe biologische Prozesse konnten am Beispiel der Samenentwicklung durch intelligente Kombination von Ressourcen und Methoden detailgenau abgebildet und auf molekularer Ebene verstanden werden. Zur Bestimmung der beteiligten molekularen Netzwerke versuchen die Kollegen am IPK in Gatersleben Methoden wie die Nutzung von Expressionsprofilen zur Bestimmung von quantitativen Merkmalen (eQTLs) wurden um Proteine (pQTLs) und Metaboliten (mQTLs) ergänzt. QTL steht für eine statistische Wahrscheinlichkeit von Genorten, die für ein bestimmtes Merkmal verantwortlich sind. Wie bei allen grundlegenden Forschungsansätzen ist der Ausgang ungewiss, die Richtung hingegen ist klar erkennbar: eine systemweite Betrachtung durch die Kombination verschiedener Technologieplattformen zur Beantwortung konkreter Fragen.

Als genereller Meilenstein erfolgte in GABI 2 die Kombination von Forschung am Modellorganismus *Arabidopsis thaliana* mit der an Kulturpflanzen. Das Ziel war es, Methoden und

Erkenntnisse schneller in Anwendungen transformieren zu können. Dieser erste Schritt in Richtung eines „Translational Research“ muss ergänzt werden um die gezielte Grundlagenforschung an Nutzpflanzen. Die Vorstellungen einer direkten Übertragung vom Modell- auf Kulturpflanze waren, so scheint es zumindest nach gut einem Jahr Projektlaufzeit, unrealistisch und wahrscheinlich etwas naiv.

Durch Ansätze der vergleichenden Genomforschung werden völlig neue Möglichkeiten der Erforschung von evolutionären Prozessen möglich. Diese wiederum werden die Pflanzenzüchtung und die Aufklärung von Genfunktionsbeziehungen beeinflussen und verändern. Ungefähr 3% der heute verfügbaren Gensequenzen können mit experimentellen Daten untermauert werden. Eine Chance, die sich für Europa auftut, liegt in der Vielfalt der in Europa genutzten Pflanzen und der damit etablierten Forschung an diesen Pflanzen. Besonders deutlich wird dies am Beispiel der Getreide. Botanisch verwandt und zu den Gräsern gehörend, kann durch die vergleichende Genomforschung und die Kombination der in den einzelnen europäischen Ländern vorhandenen unterschiedlichen Expertise ein wahrer Schatz gehoben werden. Die Zeit hierfür, dies machte Wolfgang Werr deutlich, ist reif. Ob *Arabidopsis* hierfür das geeignete Modell ist, erscheint fragwürdig. In den letzten Jahren gewonnene Daten zur Blüten- oder Meristementwicklung deuten darauf hin, dass es mehrere, evolutionär unterschiedliche Strategien gibt. *Arabidopsis* stellt lediglich eine dieser unterschiedlichen Strategien dar.

Die Frage, die sich daraus ergibt, ist die nach der zukünftigen Organisation von Forschungsverbänden. Die Gruppierung in Spezies erscheint einigen Forschern in GABI als nicht mehr zeitgemäß, da diese nicht die Evolution widerspiegeln.

### **Internationale Forschung in GABI**

Ein deutsch-französisches Projekt zum Verständnis der genetischen Diversität bei Getreide könnte ein Beispiel für die zukünftige Struktur in GABI geben. Insgesamt 6 Getreidearten (Weizen, Gerste, Roggen, Reis, Mais und Sorghum) werden in diesem bilateralen Projekt mit gleichen Methoden unter vergleichbaren Bedingungen untersucht. Damit eröffnen sich völlig neue Möglichkeiten der Identifikation von Kandida-

tengen in Pflanzenspezies mit unterschiedlichem genetischen Background (Kopplungsgruppenungleichgewichte) und unterschiedlichen Befruchtungsmodi (selbst- bzw. fremdbefruchtende Getreideart). Anfänge sind also gemacht. Wie die Datenbanken in Zukunft, wenn das Projekt nicht mehr gefördert wird und die zur Analyse genutzte Software weiterentwickelt werden, bleibt zunächst offen.

Die Berichte aus den internationalen Forschungsprojekten wurden wahlweise von Kollegen aus Spanien, Frankreich oder Deutschland gehalten. Diese Projekte sind größtenteils grundlagenorientiert und hervorragende Beispiele dafür, wie durch die internationale Zusammenarbeit die Fähigkeiten, Methoden- und Materialvielfalt aber auch die Expertise potenziert werden konnten. Arbeitsaufgaben zu deren Bewältigung keines der beteiligten Länder allein in der Lage wäre, können so gelöst werden. Diese „Win-Win“ Situation wurde in allen Vorträgen betont.

Dass eine internationale Zusammenarbeit und Kombination von Ressourcen und Technologien nicht nur im prekompetitiven also vorwettbewerblichen Bereich gelingt, beweisen darüber hinaus die ersten Erfolge von bilateralen Projekten zwischen Frankreich und Deutschland mit direkter Beteiligung von Firmen.

### **In seiner zweiten Förderphase angelangt,**

schuf das deutsche Pflanzengenomprogramm Grundlagen im Forschungsfeld und entwickelte sich zu einem europäischen und internationalen Markenzeichen. Wer um die Welt reist, erfährt, dass das „Mädel“ GABI Berühmtheit erlangt hat. Von Anfang an wurde die Pflanzengenomforschung neben nationalen Interessen auch als internationale Aufgabe angesehen. Ohne die frei zugänglichen Datenbanken oder die Möglichkeiten, viele multiparallele Analysemethoden als Service oder als Kooperationsprojekt zu nutzen, würde es die nationale Genomforschung nicht geben. Auch dies war eine Erfahrung, die sich in den letzten Jahren erst etablieren musste.

Das weltweit sichtbare Markenzeichen „GABI“ beruht auf den vielen ausgezeichneten Einzelaktivitäten der beteiligten Partner. Genannt seien hier die hervorragend vernetzte Bioinformatik und deren Einbindung in internationale Forschungs- und Sequenziervorhaben. Die Pionierarbeit und hohe Qualität bei der Annotation von Genomen aber auch die

mehr und mehr an Bedeutung gewinnende Visualisierung von komplexen biologischen Vorgängen sind weitere Beispiele der Arbeiten von GABI-Gruppen. Ressourcen wie die weltweit nachgefragten GABI-KAT-Linien oder die geschaffenen Linien zur verbesserten Analyse der in der Natur vorkommenden Diversität bei Arabidopsis, Gerste und Weizen sind weitere Beispiele einer internationalen Einbindung der deutschen Forschung.

### **Die Definition von Gerste als Referenzsystem**

für andere europäische Getreidearten war ein kontrovers diskutierter Schritt. Reis als weltweites Modellsystem für die Getreide zeichnete sich bereits ab. Gerste entpuppt sich als kluger Schachzug und richtige Entscheidung, um nationale und europäische Interessen miteinander zu kombinieren. Die gesetzten Impulse müssen in Zukunft, auch dies eine Forderung der Forscher, untermauert werden.

Europäischen Forschergruppen bietet sich mit einer europäischen Triticeae-Initiative die Chance, ein weltweit sichtbares und notwendiges Zeichen zu setzen. So verrückt die Idee Gerste und Weizen zu sequenzieren heute noch klingen mag, geboren ist diese Idee bereits und GABI-Gruppen legen mit dem geschaffenen Wissen, den Ressourcen und Technologien entscheidende Grundlagen hierfür. Diese Basis muss jetzt gefestigt werden und wird definieren, wer die Vorreiterrolle spielen und den primären Nutzen ernten wird. Eine wissenschaftsbasierte Gesellschaft beruht auf Erkenntnissen, auf Wissenschaft und Forschung. Die entscheidende Bedeutung kommt der Kombination des vorhandenen Wissens und der Übertragung dieses Wissens in Anwendungen und Produkte zu. Beim Thema Sequenzierung zeigen sich die Fehleinschätzungen der Europäer in den letzten Jahren. Im Post-Genom-Zeitalter angekommen zu sein, heißt nicht auf primäre Sequenzinformationen verzichten zu können. Durch die gerade beginnende neue Sequenzierungswelle, einige Kollegen sprachen in Potsdam sogar von einer neuen Sequenzierrevolution, wird die vergleichende Genomforschung zum Schlüssel für die Aufklärung der Genfunktionsbeziehungen und damit zum Verstehen der molekularen, systemorientierten Zusammenhänge.

### **Was nun kommt**

ist die deutlich schwierigere Aufgabe. Zum einen wird es verstärkt darum gehen, den wirt-

schaftlichen Nutzen aus den grundlegenden Erkenntnissen der Pflanzengenomforschung zu ziehen. So forderte Rudolf Straub vom Projektträger in Jülich bei seiner Eröffnungsrede und den Blick auf GABI-FUTURE, dass Produkte, die das Label GABI tragen, auf den Markt kommen müssen. Neben dem hierfür benötigten langen Atem sind Transferelemente notwendig. Diese gilt es zu integrieren, um die Früchte der Arbeit der Forscher in GABI zu ernten. Das Förderinstrument „GoBio“ im Bundeswirtschaftsministerium zur Unterstützung von Firmengründungen aus Forschungs- und Entwicklungsprojekten heraus, ist ein solches Element, das es mit GABI zu vernetzen gilt. Sieht man sich aktuelle Entwicklungen in der internationalen Szene an, erkennt man, dass in der Biotechnologie in der Regel von einer ersten Idee bis zur neuen Technologie 8 bis 10 Jahre vergehen. Bei Produktentwicklungen wie neuen Medikamenten oder im Fall von GABI neuen Sorten müssen diese Zeiträume sogar noch länger gefasst werden.

Nach dem 6. Statusseminar kann die eingangs gestellte Frage nach den strategischen und strukturellen Zielen grundsätzlich positiv beantwortet werden. In GABI ist ein Netzwerk entstanden, welches Universitäten mit anderen Forschungseinrichtungen wie die Institute der Leibniz- und der Max-Planck-Gesellschaft verbindet. Akademische Exzellenzcluster wiederum wurden mit den Entwicklungsbemühungen der Wirtschaft verbunden. In der laufenden zweiten Programmphase konnten diese gemeinsamen Forschungs- und Entwicklungsbemühungen weiter ausgebaut werden. Aber auch die Verankerung im internationalen Raum wurde weiter ausgebaut und hat sich mittlerweile in Deutschland und in Europa zu einer festen Größe entwickelt. Die entscheidende Frage ist nun, wie es weiter gehen muss? Auch auf diese Frage hat das 6. GABI Statusseminar Antwort geben. Die erste Ausschreibung zu GABI-FUTURE (2007-2013) wird Mitte dieses Jahres erwartet. Die wissenschaftsbasierte Bio-Industrie ist die Dachmarke, die mit GABI-FUTURE untermauert werden soll. Neben der Grundlagenforschung und angewandten Forschung an Pflanzen, wird erwartet, dass eine Integration mit anderen Forschungsfeldern, z.B. der Genomforschung an Mikroorganismen, der molekularen Ernährungsforschung oder der Genomforschung an Nutztieren in GABI-FUTURE gelingt. Forderungen, die auch von den Wissenschaftlern in und um GABI unterstützt werden.

# 14. Plant Animal Genomics Conference, San Diego

## *Transposons, Sequenzen und internationale Kooperation*

Alle Jahre wieder... – so oder so ähnlich begannen unsere Artikel über eine Konferenz zur gleichen Zeit am gleichen Ort mit gleichem Fokus. Januar bleibt Reisezeit und neben der Vorfreude auf die neuesten Highlights aus der Forschungsszene, besteht auch die begründete Hoffnung auf etwas Sonne und die Flucht aus dem europäischen Winter. Unverändert bleibt auch die Teilnehmerzahl von ca. 1500 Wissenschaftlern aus der ganzen Welt. Unverändert bleiben die Visaprobleme von Kollegen aus Asien und Südamerika. Sprecher mussten als „bei der Einreise stecken geblieben“ entschuldigt werden. Typisch für das Plant Animal Genomics Meeting sind nach wie vor die zahlreichen Industrieworkshops und die Präsentation der neuesten Entwicklungen im Untergeschoss des Convention Centers wo die „Science Fair“ stattfindet. Insgesamt 21 technologische und 17 Industrieworkshops sollte es in den Tagen der Konferenz geben. Die Genomforschung, als der am stärksten technologiegetriebene Forschungszweig der Biologie, benötigt und lebt von der Symbiose von Firmen und Forschern.

### **Tausende Sequenzen und neue Sequenziermaschinen**

In diesem Jahr wurde ein technologischer „Knaller“ erwartet. Eine dreistellige Zahlenkombination war seit einer Veröffentlichung in Nature im letzten Jahr in aller Munde, 454. Mit dieser ersten Publikation einer neuen, multi-parallelen Sequenzier-technologie, basierend auf Sequenzierung durch Synthese und mit einer hochauflösenden Imaging-Technologie verbunden, wurde die nächste Phase einer Sequenzierrevolution eingeleitet. „Speed Up, Costs Down“, fasst die Entwicklung zusammen. Viele der Teilnehmer konnten in San Diego zum ersten Mal das „Genome Sequencer 20 System“ von 454 Life Sciences ([www.454.com](http://www.454.com)) wirklich anfassen. Hinter vorgehaltenen Händen wurde aber bereits über Entwicklungen anderer Anbieter diskutiert. Solexa ([www.solexa.co.uk](http://www.solexa.co.uk)), Helicos BioSciences Cor-

poration (<http://helicosbio.com>) oder Agencourt Bioscience (<http://www.agencourt.com>) stünden in den Startlöchern und im Laufe des Jahres werden weitere Systeme erwartet, welche die nächsten Runden im Wettlauf um die Genome einläuten.

Die Wissenschaftler diskutierten bereits das mögliche Ende von heute weit verbreiteten Plattformtechnologien wie jene zur Expressionsanalyse von Affymetrix, Nimblegene, Agilent etc. Warum soll man hybridisieren, wenn man die Produkte aktiver Gene demnächst billigst und weitaus sensitiver sequenzieren kann? Aber das bleibt vorerst Spekulation und andere Firmen wie Third Wave Technologies (Invader Technology) oder Illumina sehen die neuen Sequenziermaschinen als komplementäre technologische Entwicklungen. Multiplex, d.h. die Kombination vieler Analysen in einem Reaktionsansatz, ist das Gebot der Stunde.

### **Notwendige Standardisierungen**

vor allem für Hochdurchsatztechnologien sowie die Bedeutung und Notwendigkeit einheitlicher und allgemein benutzter Ontologien (kontrolliertes Vokabular über alle Organismen, um Gene, Genprodukte, RNA und Proteine etc. zu beschreiben bis hin zu kombinatorischen

Ansätzen) bildeten Schwerpunkte der Diskussion. Dauerthema der letzten Jahre waren und bleiben die sich durch das verbesserte Verständnis von evolutionären Prozessen und die daraus resultierenden neuen Denkweisen und Ansätze in der Erschließung von allelischer Diversität in der Züchtung. Ein weiterer Dauerbrenner blieb die notwendige Vernetzung von existierenden Datenbanken. Wer hat noch den Überblick über alle speziellen Datenbanken, die in Projekten entstanden und gerade am Entstehen sind? Klare Lösungsansätze waren noch nicht zu erkennen. Sicherlich können Systeme wie BioMoby (s. a. S 27) Abhilfe schaffen. Ein erstes gemeinsames Projekt zwischen einem zentralen Institut in den USA und einem in Deutschland laufen gerade in diese Richtung. Wahrscheinlich müssen die Förderorganisationen diesen Prozess noch weiter stimulieren und durch sanften Druck nachhaltig begleiten.

In seinem Plenarvortrag ging Ari Patrino vom US Department of Energy (DoE) zurück in das Jahr 1986 als er einen Antrag zur Sequenzierung des Humangenoms einreichte. Dieser Antrag legte den Grundstein für das heutige „Genomics-to-Life“-Programm, dessen Mission es ist, biologisch generierte Energien zu erzeugen, Umweltschäden biologisch zu beseitigen und den klimatischen Veränderungen des



*Diskutieren unter Palmen.*

CO<sub>2</sub>-Ausstoß entgegenzuwirken. Allein für die Lösung der Energieproblematik investiert das DoE 350 Millionen Dollar Forschungsgelder jährlich. Tendenz steigend. Momentan sind es kapp 1800 Organismen, deren Sequenz vorliegt bzw. in naher Zukunft vorliegen werden. Darunter befinden sich 26 Metagenome. Lediglich oder immerhin, das bleibt Ansichtssache. Größtes Problem bleibt nach Aussagen von Kimmen Sjölander die Tatsache, dass nur wenige der verfügbaren Sequenzinformationen durch experimentelle Daten untermauert sind. Allgemein spricht man von lediglich 3%. Dadurch wird auch deutlich, dass in den Sequenzen alleine nicht der Stein der Weisen liegen kann. Die Kombination mit intelligenten genetischen, biochemischen und physiologischen Experimenten wird helfen, den Nebel um die Genome aufzulösen.

Absolute Highlights waren die Vorträge von Rob Martienssen und Joe Ecker zu RNAi, Heterochromatin Silencing, dem Epigenom und Haplosom. Die Begeisterung der beiden ist bekannt und ansteckend. Als nächste große Herausforderung bzw. nächsten Durchbruch betrachtet Ecker die Einbeziehung von Raum und Zeit in die Analyse biologischer Phänomene.

### Verschiedene nationale Aktivitäten

Erstmals gab es in diesem Jahr einen Workshop, in welchem unterschiedliche nationale Aktivitäten vorgestellt wurden. Dieser Überblick, so die Hoffnung der Organisatoren, ist ein erster Schritt zu mehr Transparenz und damit zu zukünftigen gemeinsamen Anstrengungen. Andere Wissenschaftsdisziplinen sind den Biologen und Physiologen da um gut 100 Jahre voraus. Ohne eine weltumspannende Abstimmung während die Astronomie oder die Kern- und Elementarphysik heute nicht mehr bzw. nur zu immensen nationalen Kosten möglich. Auch die Biologie bewegt sich durch die betrachtete Vielfalt an Organismen, aber auch durch die steigenden technologischen Aufwendungen in diese Richtung. Marc Zabeau wies in seinen einführenden Worten auf die erfolgreichen Genomprojekte hin. Alle diese seien internationale Kooperationen. Einzige Ausnahme bildet seit diesem Jahr die gerade laufende Sequenzierung von Mais, die nun rein amerikanisch läuft.

Berichte über laufende und geplante Forschungsaktivitäten in der Pflanzenbiotechnologie, der Systembiologie und der Genomforschung kamen aus Japan, Australien, Europa, Kanada, den USA und die internationale Allianz

der Agrarforschungsinstitute (CGIAR). Das Beispiel des ERA Net Plant Genomics wurde als mögliche Struktur vorgestellt, wie verschiedene Förderorganisationen ein gemeinsames Ziel verfolgen. Die Erfahrungen dieses gerade laufenden Prozesses können hilfreich und stimulierend für ein globales „Beschnupern“ werden. Ob gemeinsame Projekte und abgestimmte strategische Ziele auf dieser internationalen Ebene erfolgreich sein werden, hängt in erster Linie von den Wissenschaftlern ab. Ideen und Notwendigkeiten müssen von den Forschern definiert und an die Förderorganisationen herangetragen werden. Diskutiert wurde auch, ob während des europäischen P-GEMs in Venedig im Oktober die nächste Gesprächsrunde zwischen Forschern und Förderern eingeläutet werden kann. Die Entscheidung hierfür liegt beim ERA Net Plant Genomics.

Das 14. Plant Animal Genomics Meeting in San Diego war ein erfolgreiches und interessantes Treffen. Neben den zahlreichen und leider, leider zu oft parallel laufenden Workshops, fanden am Rande der Konferenz zahlreiche informelle Treffen statt. So dass die Flucht aus dem Winter letztendlich zu einer Flucht in Besprechungsräume wurde. Bis nächstes Jahr San Diego. Alle Jahre wieder ...

## Neurodegenerative Diseases: Molecular Mechanisms in a Functional Genomics Framework

Berlin, September 6-9, 2006

Max Delbrueck Communications Center (MDC.C)



### Call for Abstracts

Abstracts for the meeting "Neurodegenerative Diseases: Molecular Mechanisms in a Functional Genomics Framework" are now being accepted.

You are invited to submit abstracts relating to the fields of neurodegenerative disease and functional genomics research. Aim of the meeting is to discuss cutting-edge technologies, latest disease mechanism research, disease modelling and new strategies for target identification and therapy development.

You may choose whether to present your abstract in a talk or as a poster. Abstracts must be submitted by June 1, 2006 via the abstract form provided on our website. Abstracts will be reviewed by July 1.

We explicitly encourage students and postdocs to present their work in a "Young Scientists Session." There will be a prize competition for participants, with presentations evaluated by the members of the Organizing Committee. The winners will be reimbursed for their registration fees.

Abstract submission requires registration of the author.

### Speakers

Roberto Cappai, Melbourne  
 Andrew Emili, Toronto  
 Robert Friedlander, Boston  
 Christian Haass, Munich  
 Ulrich Hartl, Munich  
 Michael Hayden, Vancouver  
 Joachim Klose, Berlin  
 Ron Kopito, Stanford  
 Hans Lehrach, Berlin  
 Allen Minton, Bethesda  
 Rick Morimoto, Chicago  
 Paul Muchowski, San Francisco  
 Hitoshi Okazawa, Tokyo  
 Harry Orr, Minneapolis  
 Walter Schubert, Magdeburg  
 Dominic Walsh, Dublin

### Contact

Elena Lucas  
 Max Delbrueck Center  
 for Molecular Medicine (MDC)  
 Robert-Rössle-Str. 10  
 13125 Berlin, Germany  
 Phone +49-30-9406 4232  
 Fax +49-30-9406 4230  
 Email: e.lucas@mdc-berlin.de

### Website

www.smp-protein.de/  
 SMPConference/home.htm

## Genlabor & Schule – Schülerlabore im Überblick



Aktuelle und brisante biowissenschaftliche Themen wie Bio- oder Gentechnologie, Klonen oder Stammzellforschung spielen eine besondere Rolle im Dialog zwischen Naturwissenschaften und Öffentlichkeit. So verwundert es nicht, dass im Bereich der molekularen Biowissenschaften mit mittlerweile über 40 Schülerlaboren besonders viele Konzepte für außerschulische Bildungseinrichtungen entstanden sind. Seit dem Herbst 2002 bietet die Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM) e.V. mit dem Netzwerk Genlabor

& Schule eine Plattform zur bundesweiten Vernetzung dieser Einrichtungen.

Die Arbeit des Netzwerkes ist jetzt in einer Broschüre dokumentiert, die im Dezember 2005 in Zusammenarbeit mit Lernort Labor – Zentrum für Beratung und Qualitätsentwicklung Kiel herausgegeben wurde. Auf 40 Seiten zeichnet die Dokumentation ein breit gefächertes Bild dieser bunten Szene an der Schnittstelle von Bildung und Wissenschaft. Die Beiträge reichen von Fragen nach geeigneten Konzepten und Experimentalangeboten bis zu Möglichkeiten zur Evaluation und zur Finanzierung der Labore. Ein Anhang mit einer Liste aller Einrichtungen und Partner sowie den bisherigen Aktivitäten des Netzwerkes runden die Darstellung ab. "Wir wollen nicht in das übliche Jammern einsteigen über PISA, TIMSS und andere Bildungs-Unworte. Im Gegenteil: Die Dokumentation zeugt vom großen Engagement der Einrichtungen und der Begeisterung der teilnehmenden Schülerinnen und Schüler", so Jörg Maxton-Küchenmeister, Geschäftsführer der GBM und Mitherausgeber der Broschüre.

Eine elektronische Version der Dokumentation kann kostenlos über [www.gbm-online.de](http://www.gbm-online.de) bezogen werden. Für weitere Fragen zur Arbeit der Einrichtungen und des Netzwerkes steht Dr. Jörg Maxton-Küchenmeister, Geschäftsstelle der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM) e.V., Frankfurt am Main, e-mail: [maxton@gbm-online.de](mailto:maxton@gbm-online.de) gerne zur Verfügung.

## Faszination Nanotechnologie

**Saarbrücker Nanotechnologie-Experte gibt Einblicke in die Querschnittstechnologie des 21. Jahrhunderts.**



"Die Nanotechnologie wird in den nächsten Jahrzehnten zu ähnlich tiefgreifenden Veränderungen führen wie die Mechanisierung im 18. Jahrhundert", so der Saarbrücker Experimentalphysiker Prof. Uwe Hartmann. Von Nano-Motoren über super-leistungsfähige Computer bis hin zu völlig neuen Krebstherapien reicht die Spannweite dieses Gebietes, das zu den Basis- und Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts gezählt wird.

Was Nanotechnologie bedeutet, was sie heute schon möglich macht, was morgen möglich sein wird – und was aus heutiger Sicht Vision bleiben wird, beschreibt Hartmann im soeben erschienenen Band "Faszination Nanotechnologie". Auch auf Gefahrenpotenziale und ethische Aspekte geht Hartmann ein, der das NanoBioNet, das größte europäische Netzwerk im Bereich Nanobiotechnologie, mitbegründet hat. Das Buch bietet sowohl für Studium und Weiterbildung als auch dem interessierten Laien einen umfassenden Überblick über die interdisziplinären Grundlagen und industriellen Anwendungen der Nanotechnologie.

Bestimmte Schlüsselthemen von grundlegender Bedeutung wie die Rastersondenverfahren oder die Nanobiotechnologie werden in vertiefender Form behandelt, ohne dass spezielle Vorkenntnisse des Lesers vorausgesetzt werden.

**Faszination Nanotechnologie**  
Spektrum Akademischer Verlag  
ISBN: 3827416582 · EUR 15,00

## NGFN – NeuroNet Spring-Meeting 2006

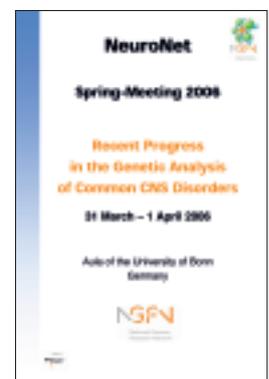
**Recent Progress in the Genetic Analysis of Common CNS Disorders**  
31 March – 01 April, 2006, Aula of the University of Bonn, Germany

### Topics:

- Towards gene identification in complex diseases of the CNS
- Functional genomics in Mendelian variants of complex disorders
- Alcohol addiction – animal models and their relevance to humans
- Biometrical solutions in the age of high-throughput genotyping
- Methods, concepts, and options in the clinic and the genetic laboratory
- Animal models for common CNS diseases

### Speakers and Chairs:

Max P. Baur/Bonn, Sven Cichon/Bonn, Mark Cookson/Bethesda, Andrew Escayg/ Atlanta, Thomas Gasser/Tübingen, Christian Haass/Munich, Tobias Hartmann/Heidelberg, Armin Heils/Bonn, Peter Heutink/Amsterdam, Dirk Isbrandt/ Hamburg, Thomas J. Jentsch/ Hamburg, Philipp Kahle/München, Rejko Krüger/Tübingen, Holger Lerche/Ulm, Birgit Liss/ Marburg, Wolfgang Maier/Bonn, Rafael Maldonado/Barcelona, Massimo Mantegazza/ Milan, Francis McMahon/Bethesda, Bertram Müller-Myhsok/ Munich, Markus Nöthen/ Bonn, Matthias Riemenschneider/Munich, Olaf Rieß/Tübingen, Marcella Rietschel/Mannheim, Thomas Sander/ Berlin, Jaya Satagopan/New York, Gerard D. Schellenberg/Seattle, Thomas G. Schulze/ Mannheim, Johannes Schumacher/Bonn, Jie Shen/Boston, Rainer Spanagel/Mannheim, Peter St. George-Hyslop/Toronto, Stefan Stamm/Erlangen, Ortrud Steinlein/Munich, Konstantin Strauch/ Marburg, Veronica van Heyningen/ Edinburgh, Thomas F. Wienker, Wolfgang Wurst/Munich, Andreas Zimmer/Bonn



**Coordinators** Peter Propping/Bonn, Thomas Gasser/Tübingen **Further information** <http://www.science.ngfn.de> **Registration** via email to [raff@uni-bonn.de](mailto:raff@uni-bonn.de)

# Internationaler Workshop Molecular Systems Biology

vom 06. - 09. Juni 2006 an der Universität Bielefeld

Das Zentrum für Biotechnologie (CeBiTec) der Universität Bielefeld veranstaltet vom 6.–9. Juni 2006 den internationalen Workshop Molecular Systems Biology. Im Mittelpunkt des Workshops steht die Diskussion neuester Forschungsergebnisse und -strategien dieses interdisziplinär ausgerichteten Forschungsfeldes. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Genom-basierten Systembiologie. Speziell abgehandelt werden die systembiologischen Ansätze bei biotechnologisch genutzten Bakterien. Des Weiteren ist vorgesehen, erste Erfolge auf dem Gebiet der Systembiologie von Tier, Mensch und Pflanze zu präsentieren.

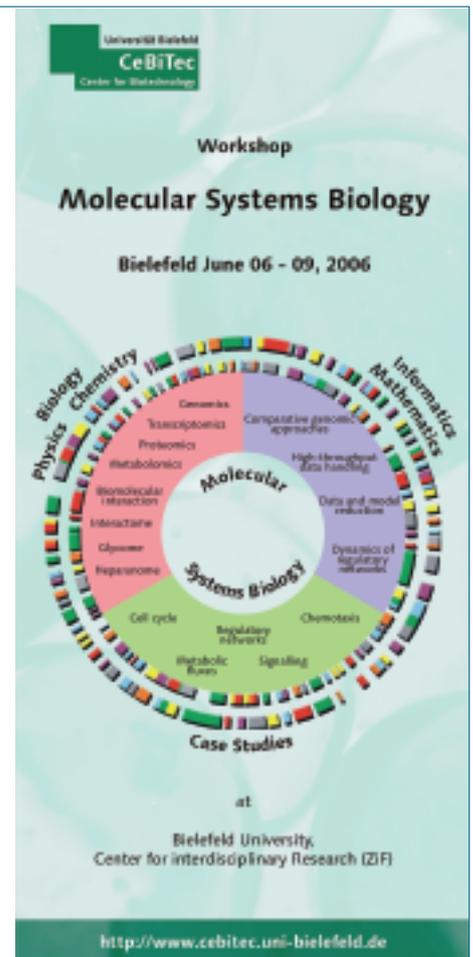
Der Workshop richtet sich auch an den wissenschaftlichen Nachwuchs mit Interesse an dieser jungen Forschungsrichtung.

## Weitere Informationen

Prof. Dr. N. Sewald, Universität Bielefeld, Fakultät für Chemie, Arbeitsgruppe Organische Chemie III, Postfach 100 131, Tel.: 0521 – 106 2051, Fax: 0521 – 106 8094, [norbert.sewald@uni-bielefeld.de](mailto:norbert.sewald@uni-bielefeld.de)

Als Vortragende wurden international renommierte Experten aus den Bereichen Biologie, Chemie, Informatik, Mathematik und Physik gewonnen. Zusagen liegen vor von Lilia Alberghina, Ben Cravatt, Hidde de Jong, Ernst Dieter Gilles, Michael Hecker, Volkhard Helms, Leroy Hood, Dirk Inze, Edda Klipp, Andreas Kremling, Dieter Oesterhelt, Rainer Pepperkok, Jens Timmer, An-Ping Zeng.

Organisatoren des Workshops sind Dario Anselmetti (Physik), Wolf-Jürgen Beyn (Mathematik), Karsten Niehaus (Biologie), Alfred Pühler (Biologie), Norbert Sewald (Chemie) und Jens Stoye (Bioinformatik).



## Science Digest

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

### Methusalem-Mikroben im Meeresboden

Bislang unbekannte Einzeller, die viele Meter tief im Meeresboden vor der Küste Perus leben, werden extrem alt: Sie teilen sich nur einmal in 100 bis 2.000 Jahren, berichten Forscher vom Forschungszentrum Ozeanränder in Bremen in der Zeitschrift Proceedings of the National Academy of Sciences. Im Rahmen des Ocean Drilling Programs nahmen die Wissenschaftler Proben aus tiefen Schichten des Meeresbodens. Sie interessierten sich besonders für urtümliche Einzeller, so genannte Archäen, die unter sauerstofffreien Bedingungen Methan zu Kohlendioxid zersetzen. Bisher kannte man solche anaeroben Methanoxidierer nur aus Gebieten, wo relativ viel Methan vorkommt. Doch die Methankonzentrationen in den teilweise 90 Meter tiefen Sedimentschichten

sind vergleichsweise gering. Genetische Vergleiche zeigten, dass es sich um neue Arten von Methanoxidierern handelt. Die Untersuchungen deuten darauf hin, dass das tiefe Ökosystem Energie vor allem aus dem Abbau von Methan zu Kohlendioxid gewinnt. Der Kohlenstoff, den die Archäen in ihre Zellen einbauen, stammt aber nicht aus Methan, sondern aus fossilem, organischem Material. Die Forscher konnten dies nachweisen, indem sie das Verhältnis unterschiedlich schwerer Kohlenstoff-Atome in den Einzellern bestimmten. Durch eine neue Kombination von Methoden, darunter Untersuchungen der Erbsubstanz und charakteristischer fettartiger Verbindungen, konnten die Forscher nachweisen, wie groß der Stoffumsatz in dem tiefen Ökosystem ist – und dass die untersuchten Einzeller noch lebendig waren. Analysiert man einfach alles vorhandene genetische

Material, weiß man nicht, wann diese Organismen gelebt haben. In einem Ökosystem, das so langsam Stoffe abbaut, kann es sich leicht um längst abgestorbenes, altes Material handeln. Für den Abbau des Kohlenwasserstoffs Methan interessierten sich die Forscher vor allem deswegen, weil Methan ein starkes Treibhausgas ist. Die Mikroben der tiefen Biosphäre bilden wahrscheinlich ein Zehntel der gesamten Biomasse auf der Erde und spielen daher eine wichtige Rolle für den Kohlenstoff-Kreislauf.

Quelle: *BdW* 25.02.2006

### Hühner mit Biss

Moderne Vögel können prinzipiell Zähne bilden, obwohl bezahnte Vogelarten bereits seit Millionen von Jahren ausgestorben sind. Das haben britische und amerikanische Wissenschaftler

gezeigt. So entwickeln sich bei Hühnerembryonen mit einer bestimmten genetischen Veränderung automatisch Zähne, die den Beißern des Alligators ähneln. Auch normale Hühner tragen noch das gleiche genetische Programm für die Entwicklung von Zähnen in sich, das jedoch nicht ausgeführt werden kann, berichten die Forscher. Die Vorfahren moderner Vögel hatten noch Zähne, die sich allerdings vor etwa 70 bis 80 Millionen Jahren zurückbildeten. Parallel dazu entwickelte sich der Schnabel, ein charakteristisches Merkmal aller heute lebenden Vögel. Dennoch ist die Fähigkeit zur Zahnbildung noch im Erbgut heutiger Vögel verankert. Wissenschaftlern war es bereits gelungen, aus dem Kiefergewebe von Geflügel zahnartige Gebilde zu züchten. Dazu benötigten sie allerdings Gewebezellen von Mäusen, die den Genen in den Vogelzellen den Befehl zum Aufbau von Zähnen gaben. Zahnbildung kann auch ohne solche Kommandos von anderen Tieren funktionieren, konnten die Forscher jetzt zeigen. Für ihre Studie untersuchten sie Hühnerembryonen, deren Körperbau wegen einer besonderen Genmutation stark verändert war. Im Ober- und Unterkiefer der Ungeborenen entdeckten die Wissenschaftler zahnartige spitze Auswüchse, die dem Gebiss von Alligatorembryonen im gleichen Entwicklungsstadium ähnelten. Das war für Harris und sein Team nicht überraschend, da Krokodile die nächsten lebenden Verwandten von Vögeln sind. Nicht die Mutation selbst sei Auslöser für die Gebissbildung, vermuten die Forscher. Vielmehr bewirke der Defekt im Erbgut eine anatomische Änderung des Kiefers, so dass molekulare Signale für die Zahnbildung das Mundgewebe erreichen konnten. Auch gesunde Vögel besitzen ein solches genetisches Programm für die Bildung von Krokodilzähnen, das allerdings wegen ihres Körperbaus unterdrückt wird. Die Wissenschaftler fanden dennoch einen Weg, dieses Programm auch bei Hühnerembryonen ohne Genmutation auszuführen. Dazu aktivierten sie ein bestimmtes Protein in deren Körper und konnten so die Bildung von Alligatorzähnen auslösen.

Quelle: *Current Biology*, DOI:

10.1016/j.cub.2005.12.047; BdW 22.02.2006

### Vom Jäger zum Gejagten

Der Mensch entwickelte seine Intelligenz nicht bei der Jagd. Vielmehr hat die ständige Bedrohung durch wilde Tiere zu immer ausgefeilteren Strategien des Zusammenlebens und damit zur Evolution höherer geistiger Fähigkeiten geführt. Diese These vertritt der amerikanische

Anthropologe Robert Sussman von der Washington-Universität in St. Louis nach einer Analyse fossiler Knochen aus verschiedenen Epochen der menschlichen Entwicklungsgeschichte. Das Bild vom Menschen als aggressiver Jäger sei ein Mythos, der höchstens für die letzten Jahrzehnttausende der Menschheitsgeschichte zutreffe. Sussman stützt seine These vor allem auf das Wissen über den Vormenschen *Australopithecus africanus*, der vor etwa fünf bis zweieinhalb Millionen Jahren lebte. Bekannteste Vertreterin der Art ist "Lucy", deren fossile Knochen 1974 in Äthiopien gefunden worden waren. Der *Australopithecus* sei allein von seinen Zähnen her gar nicht in der Lage gewesen, große Mengen Fleisch zu essen, erklärt Sussman und fragt sich daher, warum diese frühen Menschen dann überhaupt gejagt haben sollten. Das Leben des *Australopithecus* sei vielmehr von der ständigen Bedrohung durch Raubtiere geprägt gewesen: Hyänen, so groß wie Bären, streiften damals durch die Savannen Afrikas, Säbelzahniger und zahlreiche andere Großkatzen machten Jagd auf Beute. Ohne Werkzeuge und Waffen konnte der frühe Mensch dieser Bedrohung nur seine Wendigkeit, seine Intelligenz und die soziale Stärke seiner Gruppe entgegenzusetzen. Gemeinsam konnten die frühen Menschen mögliche Angreifer früher entdecken, überlisten oder in die Flucht schlagen. Unsere Intelligenz, die Fähigkeit zur Zusammenarbeit und viele andere Fertigkeiten des amodernen Menschen sind bei jenen Versuchen entstanden, den Angreifern zu entkommen. So die These. Erst mit der Verbreitung aufwändigerer Werkzeuge und der Nutzung des Feuers, die nach Sussmans Schätzung vor höchstens 800.000 Jahren begann, wandelte sich das Leben des Menschen allmählich. Dank neuer Zubereitungsarten konnte er jetzt auch größere Mengen Fleisch verzehren. Eine ausgereifte, systematische Jagd gab es dennoch frühestens vor 60.000 Jahren, schätzt der Anthropologe.

Quelle: *Vortrag auf der Jahrestagung der amerikanischen Forschungsgesellschaft AAAS*; BdW 20.02.2006

### Apfel light

Amerikanische Forscher haben eine Technik entwickelt, den Kaloriengehalt von Äpfeln um rund die Hälfte zu reduzieren. Dazu veränderten sie mit gentechnischen Mitteln den Stoffwechsel in Apfelbäumen, so dass in den Früchten bevorzugt der Zuckerstoff Sorbit eingelagert wird. Gegenüber der üblicherweise gebildeten Fruktose hat Sorbit einen rund 45 Prozent geringeren Kaloriengehalt, berichtet das Magazin *Chemistry &*

*Industry*. Die Wissenschaftler betrachteten zunächst die komplexen Stoffwechselforgänge in Apfelbäumen, die für Geschmack, Aussehen und andere von Verbrauchern geschätzte Eigenschaften verantwortlich sind. Beim Zucker- und damit Kaloriengehalt von Äpfeln fanden sie heraus, dass sich mit gentechnischen Eingriffen der Gehalt des natürlichen Süßstoffes Sorbit im Apfel variieren lässt. Produziert wird das Sorbit in den Blättern des Baums. Erst im Apfel wird der Süßstoff in Fruktose umgebaut. Durch eine Blockade dieses Umbaus auf gentechnischem Wege bleibt das Sorbit im Apfel erhalten. Ein Gramm Sorbit entspricht 2,6 Kilokalorien, während ein Gramm Fruktose 4 Kilokalorien ausmacht. Für den "Apfel light" bedeutet dies einen um 45 Prozent reduzierten Kaloriengehalt, wenn möglichst viel Fruktose durch Sorbit ersetzt wird. In der Lebensmittelindustrie findet künstlich hergestelltes Sorbit als Zuckeraustauschstoff schon breite Anwendung. Außerdem fanden die Forscher heraus, dass der Apfelbaum in den Äpfeln mehr Sorbit produziert, wenn in den Blättern die Produktion dieses Stoffes unterdrückt wird. Auch wenn die Ergebnisse mit gentechnischen Methoden erzielt wurden, könnten Pflanzenzüchter ähnliche Ergebnisse auch mit klassischen Züchtungsverfahren erreichen, berichten die Forscher. Auch in anderen Obstsorten wie Birnen, Pfirsichen, Pflaumen und Kirschen könnte der Fruchtzucker durch Sorbit ersetzt werden.

Quelle: *BdW 18.02.2006*

### Spezielle Medikamente für kleine Patienten

Die meisten Medikamente werden bei ihrer Entwicklung ausschließlich an Erwachsenen getestet. Schon länger ist jedoch bekannt, dass der kindliche Körper auf eine ganze Reihe von Wirkstoffen anders reagiert als der eines ausgewachsenen Menschen. Das liegt vor allem an dem abweichenden Stoffwechsel: Beim Heranwachsenden ist er hauptsächlich damit beschäftigt, Körpergewebe aufzubauen und das Immunsystem sowie das Nervensystem zu vervollständigen. Die dafür nötigen Reaktionen beeinflussen den restlichen Stoffwechsel, so dass Medikamente zum Teil stärker oder auch weniger stark wirken als bei Erwachsenen. Offenbar unterscheiden sich kindlicher und erwachsener Stoffwechsel jedoch nicht nur in diesen bereits bekannten Aspekten. Vielmehr scheinen sich die Abweichungen nach den neuen Ergebnissen auch auf die Systeme zu erstrecken, die direkt für Stärke und Wirkmechanismus von Medikamenten verantwortlich sind.

So variiert beispielsweise die Menge eines Enzyms namens CYP 3A4, das als das wichtigste Werkzeug beim Abbau und Umbau von medizinischen Wirkstoffen gilt, zwischen Kindern und Erwachsenen erheblich: Im Alter von zwei Jahren besitzen Kinder davon nur etwa ein Fünftel bis halb so viel wie Erwachsene, und erreichen erst mit etwa 18 Jahren ähnliche Werte. Andere Enzymwerte sind bei Kindern deutlich höher und fallen im Lauf der Zeit ab, während wieder andere Enzyme bei manchen Kindern kaum und bei anderen dagegen in großen Mengen gebildet werden. Die Wissenschaftler wollen nun nach den Mechanismen suchen, die diese Enzymproduktion steuern. Auf diese Weise hoffen sie, die Reaktionen von Kindern auf bestimmte Wirkstoffe und die möglichen Nebenwirkungen besser vorhersagen zu können.

Quelle: *BdW 17.02.2006*

### **Pilz im Roboterhirn**

Schleimpilze sind merkwürdige Wesen: Sie werden zwar sehr groß, bestehen aber nur aus einer einzigen Zelle mit vielen Zellkernen. Auf Futterquellen wie Bakterien oder Pilze können sie sich wie Amöben zu bewegen, sie umschließen und verschlingen. Auf Licht reagieren sie dagegen eher empfindlich – sobald es irgendwie hell wird, ziehen sie sich zurück. Ermöglicht wird dies durch ein Netz aus winzigen, mit Zellmaterial gefüllten Röhrchen, das den gesamten Organismus durchzieht und sowohl für die Wahrnehmung der Umweltreize als auch die Koordination der Bewegung zuständig ist. Auf der Suche nach einem simplen Kontrollmechanismus für autonome Roboter erreichte genau diese Fähigkeit der Schleimpilze das Interesse von einigen Wissenschaftlern. Die Forscher ließen einen der gelben Organismen in Form eines sechszackigen Sterns auf einem Chip wachsen und koppelten diese Einheit an ihren sechsbeinigen Roboter. Anschließend bestrahlten sie den Schleimpilz an unterschiedlichen Stellen mit Licht, was diesen zu verschiedenen Ausweichmanövern animierte. Die dabei entstehenden Bewegungen wurden vom Chip registriert und auf den Roboter übertragen, so dass dieser genau wie der Pilz vor dem Licht flüchtete. Auch wenn es momentan noch keine konkrete Anwendung für den pilzgesteuerten Roboter gibt, ist das System nach Angaben der Erfinder keine reine Spielerei. Vielmehr sehen sie es als einen Schritt auf dem Weg zu einer autonom arbeitenden Einheit, deren Funktionen und Energieversorgung unabhängig vom Menschen auch bei widrigen Umweltbedingungen funktionieren. Ohne solche autonomen Roboter sei beispielsweise das Arbeiten in ver-

seuchten Gebieten oder auch eine Weiterentwicklung der Nanotechnologie nicht denkbar, erklären die Forscher.

Quelle: *New Scientist, Online; BdW 15.02.2006*

### **Atemkontrolle für den Notfall**

Bereits seit längerer Zeit gibt es die Theorie von der schnellen Eingreiftruppe im Gehirn, die in die Bresche springt, wenn Probleme mit der Atemregulation auftreten. Demnach arbeitet die Notsteuerung normalerweise Hand in Hand mit den Nervenzellen, die für den gleichmäßigen Atemrhythmus zuständig sind, und übernimmt nur bei Sauerstoffmangel die vollständige Kontrolle. In einem solchen Krisenmoment, in dem Gefahr für den gesamten Organismus besteht, sorgt das Notprogramm dafür, dass der Körper wiederholte schnelle Atemzüge macht und sich auf diese Weise sozusagen selbst reanimiert. Während beim normalen Atmen eine ganze Reihe von Nervenzellen aktiv ist, stellen die meisten davon ihre Arbeit unter Sauerstoffmangel ein, konnten Wissenschaftler bei Versuchen mit Ratten zeigen. Die übrigen Zellen reagieren auf den niedrigen Sauerstoffgehalt, indem sie einen winzigen Kanal in ihrer Membran öffnen, durch den Natriumionen in die Zelle hineinströmen können. Dieser Natriumstrom veranlasst dann die fürs Atmen zuständigen Muskeln, sich ruckartig zusammenzuziehen, so dass sehr schnell sehr viel Sauerstoff in die Lungen transportiert wird. Möglicherweise geht demnach der plötzliche Kindstod, bei dem augenscheinlich gesunde Kleinkinder völlig unerwartet versterben, auf eine Fehlfunktion des Kanaleiweißes zurück: Als die Forscher nämlich das Protein blockierten, blieb das typische Luftschnappen bei den Ratten aus, während der normale Atemrhythmus nicht beeinträchtigt wurde. Das zeige, dass das regelmäßige Atmen und das Notfallprogramm völlig unterschiedlich gesteuert werden, schreiben die Forscher. Diese Entdeckung könnte in Zukunft helfen, dem plötzlichen Kindstod vorzubeugen – vorausgesetzt, es findet sich eine Möglichkeit, das Notsystem gezielt zu unterstützen.

Quelle: *Nature Neuroscience, DOI: 10.1038/nn1650; BdW 14.02.2006*

### **Entzifferte Verwandtschaft**

Forscherteams in den USA haben gemeinsam das Genom des Rhesusaffen entschlüsselt. Der Rhesusaffe ist damit neben dem Schimpansen der zweite Affe, dessen Genom entschlüsselt und

katalogisiert wurde. Der Entwurf deckt rund 93 Prozent des Gesamtgenoms und erlaubt Forschern Einblicke in die Evolution des Rhesusaffen. Die Wissenschaftler machen die Aufstellung des Genoms in öffentlichen Datenbanken für Wissenschaftler in der ganzen Welt verfügbar, meldet das National Human Genome Research Institut. Das Genom des Rhesusaffen stimmt in etwa 92 bis 95 Prozent seiner Gensequenzen mit dem menschlichen Genom überein und 98 Prozent mit dem Genom des Schimpansen, der dem Menschen genetisch am nächsten steht. Rhesusaffen gehören zwar nicht zu den Menschenaffen, sondern zu den Trockenasenaffen, doch sind sie dem Menschen sowohl genetisch als auch in der Physiologie und dem Stoffwechsel ähnlich. Aus diesem Grund werden Rhesusaffen häufig in der Forschung eingesetzt – beispielsweise haben Forscher an ihrem Blut erstmals den so genannten Rhesusfaktor festgestellt, eine genetisch bedingte Eigenschaft der Blutkörperchen. In der Aidsforschung hat der Rhesusaffe eine besondere Bedeutung, weil er ähnlich auf das Simian Immunodeficiency Virus (SIV) reagiert wie der Mensch auf die Infektion mit HIV. Das Simian Immunodeficiency Virus ist die Affenversion des HIV, mit dem es genetisch verwandt ist. Rhesusaffen eignen sich daher ausgezeichnet als Modell für die Erforschung von HIV. Die Entschlüsselung des Rhesusaffengenoms ermöglicht es den Wissenschaftlern nun, die Gene des Rhesusaffen mit denen des Menschen und Schimpansen zu vergleichen. Mit dieser Information können sie Rückschlüsse auf die Rolle verschiedener Gene ziehen, die die Immunantwort auf die Infektion mit dem jeweiligen Virus regeln. Rhesusaffen finden jedoch nicht nur in der Aidsforschung Einsatz, sondern dienen auch als Modelle für die Forschung an Infektionskrankheiten und Impfstoffen. Außerdem sind sie wertvolle Probanden in den Neurowissenschaften und der Verhaltensforschung. Für alle diese Forschungsbereiche ist die Entschlüsselung ihres Genoms von großem Nutzen.

Quelle: *Pressemitteilung des NHGRI in Maryland USA; BdW 13.02.2006*

### **Neues Krebsmedikamente durch intensive Grundlagenforschung**

Zum ersten Mal wurde jetzt von der Food and Drug Administration (FDA) in den USA ein Medikament zugelassen, das gleichzeitig für die Behandlung von zwei Krebsarten – dem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom sowie bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST, eine seltene

Form von Magen-/Darmkrebs) nach Versagen oder Unverträglichkeit der Standardtherapie – genehmigt wurde. Das Medikament beruht auf Forschungsarbeiten von Wissenschaftlern am Max-Planck-Institut (MPI) für Biochemie in Martinsried. Dort wurde bereits zu Beginn der 1990er-Jahre nachgewiesen, dass sich das Wachstum von experimentellen Tumoren verlangsamt und Tumorgewebe schrumpft, wenn man das den Tumor umgebende Blutgefäßsystem und damit seine Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff hemmt. Auf diesem Grundprinzip aufbauend entstand das jetzt in Amerika neu zugelassene Therapeutikum, das auf dem Wirkstoff Sunitinib beruht. Seine Markteinführung in Deutschland wird noch in diesem Jahr erwartet.

Quelle: *IdW 08.02.2006*

### Giftiger Genhandel

Der Biss von Spinnen der Gattung *Loxosceles*, die hauptsächlich in Südamerika leben, kann für einen Menschen sehr unangenehm werden: Die Tiere pumpen bei einem Biss ihr Gift in die Haut, das unter anderem die Isolationsschicht um die Nervenzellen herum zerstört. Als Folge davon können sich so genannte Nekrosen bilden, bei denen ganze Hautbereiche absterben. Dieses Gift, das ein Enzym namens Sphingomyelinase D enthält, ist in der Tierwelt einzigartig. Lediglich eine Gruppe von Bodenmikroben der Gattung *Corynebacteria* produziert ein ähnliches Toxin. Wie ähnlich sich die beiden Giftstoffe tatsächlich sind, haben Forscher bei einer Untersuchung der dreidimensionalen Struktur des Schlüsselenzyms entdeckt: Beide Eiweißstoffe haben die Form einer kleinen Tonne mit einer Art Stopfen am Ende – ein absolut ungewöhnliches Merkmal, so die Forscher. Die Gene, die die Informationen für diese Enzyme enthalten, besitzen außerdem eine gewisse Ähnlichkeit mit einer großen Genfamilie, die im Tierreich und auch bei Bakterien relativ häufig vorkommt. Höchstwahrscheinlich hat sich demnach irgendwann eines dieser verbreiteten Gene so verändert, dass der Bauplan für das giftige Enzym entstand, glauben die Forscher. Ob das im Erbgut der Spinnen oder in dem der Bakterien stattfand, können sie bislang nicht sagen. Sicher sei jedoch, dass das veränderte Gen beim Kontakt zwischen Mikrobe und Spinne von dem einen auf den anderen Organismus übergegangen ist und seitdem in beiden von Generation zu Generation weitervererbt wird. Die Entdeckung ist nicht nur für Evolutionsbiologen interessant, sondern auch für Tierärzte und Landwirte, kommentieren die Wissenschaftler: Corynebakterien können nämlich bei Nutztieren verschiedene Krankheiten aus-

lösen. Wenn der Giftstoff also tatsächlich gleich wirkt, könnten die Wirkstoffe, die gegen die Spinnenbisse eingesetzt werden, auch den Tieren helfen, so die Forscher.

Quelle: *Bioinformatics, Bd. 22, S. 264; BdW 03.02.2006*

### Tanz der Gene

Kunst und Ausstrahlung einer Primaballerina werden nach einer Studie israelischer Forscher maßgeblich von ihren Genen geprägt: Tänzer verfügen nämlich sehr viel häufiger als die restliche Bevölkerung über zwei bestimmte Genvarianten, die Extrovertiertheit und Kreativität fördern. Dabei handelt es sich um Gene, die den Transport und die Verarbeitung von bestimmten Botenstoffen im Gehirn steuern, entdeckte ein israelisch-französisches Forscherteam. Für ihre Studie untersuchten die Wissenschaftler 85 Tänzerinnen und Tänzer, die klassisches Ballett, modernen Tanz oder Jazztanz ausübten. Ein Teil der Studie bestand in der genetischen Analyse bestimmter Erbgutabschnitte der Künstler und ihrer Eltern. In einem weiteren Teil mussten die Künstler Fragebögen ausfüllen, die insbesondere auf Eigenschaften wie Kreativität, Ausdrucksfähigkeit und Einfühlungsvermögen abzielten. Anschließend verglichen die Forscher das genetische Profil der Tänzer und die Fragebogenergebnisse mit zwei Vergleichsgruppen: Die eine Gruppe bestand aus 91 Sportlern, bei denen eine ähnliche Körperbeherrschung und Konzentration vermutet wird wie bei Tänzern. Die andere Gruppe bestand aus 872 Menschen, die weder eine tänzerische noch eine sportliche Begabung besaßen. Tänzer zeigen ein ganz charakteristisches genetisches und persönliches Profil, schließen die Forscher aus dem Vergleich der drei Gruppen. Insbesondere zwei Genvarianten, die die Baupläne für den so genannten Serotonin-Transporter und einen Rezeptor für das Hormon Vasopressin enthalten, konnten die Forscher mit der kreativen Ausdruckstärke von Tänzern in Verbindung bringen. Der Botenstoff Serotonin beeinflusst direkt die Gehirnaktivität und steuert Wahrnehmung, Gefühle und Einfühlungsvermögen. Vasopressin kann Ausdruckskraft und Kommunikationsstärke modulieren und spielt bei der Bildung von sozialen Bindungen eine Rolle. Die Forscher gehen davon aus, dass sich im Laufe der Menschheitsentwicklung diese künstlerische Veranlagung ins Erbgut eingeschrieben hat – schließlich spielt neben der Musik der Tanz in fast jeder Kultur eine zentrale Rolle, etwa in Ritualen, beim Ausdrücken von Gefühlen und beim Kontakte knüpfen.

Quelle: *PLoS Genetics, Bd. 1, Nr. 3, S. e42; BdW 03.02.2006*

### Herzengute Grapefruits

Eine Grapefruit am Tag hilft, den Cholesterinspiegel im Blut zu senken. Davon können insbesondere herzkranken Menschen profitieren, da hohe Cholesterinwerte im Blut als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen angesehen werden. Grapefruits mit rotem Fruchtfleisch enthalten besonders viele Inhaltsstoffe mit positiver Wirkung auf den Cholesterinspiegel. Die Wissenschaftler untersuchten 57 Herzpatienten, die sich zuvor einer Bypass-Operation unterzogen hatten. Sämtliche Patienten hatten hohe Cholesterinwerte, die auch durch eine Standardtherapie mit so genannten Statinen nicht gesenkt werden konnten. Daher betrachteten die Forscher in ihrer Studie, wie Zitrusfrüchte als Nahrungsbestandteil die Blutfettwerte beeinflussen. Dazu teilten sie die 39- bis 72-jährigen Patienten in drei gleichgroße Gruppen ein: Eine Gruppe erhielt über 30 Tage zum täglichen Essen eine rote Grapefruit gereicht, die zweite eine gelbe Grapefruit, die dritte Gruppe bekam keine Grapefruits. Die täglichen Grapefruits konnten den Cholesterinspiegel der Patienten deutlich senken, ergab die Auswertung. Die roten Grapefruits hatten dabei den stärksten Effekt. Die Forscher vermuten, dass so genannte Radikalfänger in den Zitrusfrüchten schädliche Stoffwechselfvorgänge verhindern und den Cholesterinspiegel senken. In Laborexperimenten fanden sie heraus, dass die roten Grapefruits gegenüber den gelben besonders viele Radikalfänger und bestimmte bioaktive Substanzen enthalten. Allerdings können den Forschern zufolge auch noch unbekannte Stoffe eine Rolle spielen. Die Forscher weisen allerdings darauf hin, dass Grapefruits bei der Einnahme von einigen Medikamenten Nebenwirkungen verursachen können. Daher sollten Patienten die Ergänzung des Speisezettels mit den Zitrusfrüchten mit dem behandelnden Arzt abstimmen.

Quelle: *Journal of Agricultural and Food Chemistry, Online; BdW 03.02. 2006*



Two Postdoctoral Positions  
in Barley Structural Genomics

### The Leibniz Institute of Plant Genetics and Crop Plant Research

(IPK, <http://www.ipkgatersleben.de>) conducts basic and applied research in the following key research areas: Genetic Diversity of Crop Plants, Dynamics of Plant Genomes, and Integrative Biology of Plant Performance with special emphasis on the model / crop plant species barley (*Hordeum vulgare*). The institute currently hosts about 450 employees and provides state-of-the-art laboratory facilities and bioinformatics resources for high-throughput molecular biology and plant genome analysis.

### 2 postdoc positions (BAT-O IIa)

are immediately available for a period of up to three years (01/01/06) for the construction of a fingerprint-contig (FPC) map of the barley genome. The incumbents will form and coordinate a team for high throughput BAC-DNA isolation, HICF-fingerprinting and contig analysis to develop a physical map of the barley genome. The map will represent a key resource for the systematic isolation of agronomically important genes and will lay the foundation for future sequencing of the barley genome.

The research project is part of collaboration with the Australian Center of Plant Functional Genomics (ACPGF) and the Technical University of Munich and is integrated in ongoing international activities regarding physical mapping in Triticeae species. Applicants should hold a Dr./PhD in Biology, Chemistry/Biochemistry or related areas, and provide of experience in high-throughput technology/utilization of lab automation. A strong interest in bioinformatics / database applications would be advantageous.

For details, please contact

Dr. Nils Stein

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

Prof. Dr. Andreas Graner

([graner@ipk-gatersleben.de](mailto:graner@ipk-gatersleben.de)).

Please send your application including curriculum vitae, a list of publications, a statement on research experience and two references until 20.02.2006 to:

### Leibniz Institute of Plant Genetics and Crop Plant Research (IPK)

Personalwesen, Corrensstraße 3

D-06466 Gatersleben, Germany

Tel.: +49-39482-5327, Fax: +49-39482-5286

[beckerj@ipk-gatersleben.de](mailto:beckerj@ipk-gatersleben.de)



### The Leibniz Institute of Plant Biochemistry, Halle

invites applications as Department Head and Member of the Board of Directors

The Head of the Department will be appointed as a

### W3 Professor of Plant Biochemistry and Biotechnology

in a joint recruitment procedure with the Martin Luther University Halle-Wittenberg.

The Leibniz Institute of Plant Biochemistry carries out research on plant natural products, molecular interactions, plant microbe interactions and metabolic engineering. Further information about the research mission of the institute is available at <http://www.ipb-halle.de>.

We are interested in investigators with strong research programs in plant biochemistry or plant biotechnology. Candidates should have a postdoctoral lecture qualification (Habilitation) or equivalent degree with a track record of research as evidenced by publications. The successful candidate will be expected to establish a competitive research program and teach plant biochemistry. Excellent knowledge is expected in one or more of following areas: plant biochemistry, molecular biology, natural products and plant genetics.

Female scientists are specifically encouraged to apply for this position. Priority is given to physically handicapped candidates with equal qualifications.

Candidates with an outstanding record of research achievements should send a CV, list of publications with reprints of key papers, and a statement of research interests and scientific goals until April 30, 2006 to:

### Leibniz Institute of Plant Biochemistry

Managing Director Prof. Dierk Scheel

Weinberg 3, D-06120 Halle (Saale), Germany

### 2 PhD positions or 1 Postdoc position

in Floral Evolutionary Developmental Biology

In our group we have openings for two graduate students or one Postdoc with strong interest in the evolutionary developmental biology of plants. The project focuses on the evolution of the interaction of floral homeotic proteins (MADS-domain proteins) by integrating experimental and bioinformatic approaches.

Floral homeotic proteins of higher eudicotyledonous flowering plants are key determinants of floral organ identity. They exert their function by constituting multimeric complexes that bind to cis-regulatory DNA sites in their target genes. We wonder how this situation originated during evolution by studying evolutionary informative taxa such as gymnosperms and basal flowering plants. Given the enormous importance of floral homeotic proteins and their interaction behaviour for flower development in eudicots, unraveling the evolutionary trajectories that led to the present day interaction network may help to elucidate the origin of the angiosperm flower – still on of the most enigmatic questions in biology.

In the experimental part of the project, interactions of floral homeotic proteins are studied by “wet lab techniques” such as gel retardation assays, the yeast-2/3/4-hybrid system and co-immunoprecipitation assays. Candidates applying for this part of the project should have a Diploma or Master degree in Biology, Biochemistry or related fields. Experience in the techniques mentioned above is of advantage, but not absolutely required. Demonstrable practical experience in standard molecular biology techniques, including molecular cloning is essential, however.

In the bioinformatics part of the project, the question is addressed as to whether protein-protein interactions affect the rates of protein evolution. Candidates applying for this part of the project should have a Diploma or Master degree in Bioinformatics, Biochemistry, Biology or related fields, and should have demonstrable experience with methods of phylogeny reconstruction (e.g. Neighbor Joining, Maximum Likelihood, Maximum Parsimony) using sequence data, and profound knowledge of Molecular Evolution methods.

Postdocs applying for the position should be prepared to work in both parts of the project. Candidates will be considered on a competitive basis and only applications containing all the required documents will be reviewed. Applicants will be considered from 1st of March 2006 until the positions are filled. Interested candidates should send the following, preferably as PDF files via e-mail:

1. A statement detailing your research experience and scientific interests.
2. An updated Curriculum Vitae (including a complete list of publications).
3. The names and contact information of at least two scientists available for reference.

Please send your application or informal inquiries to Prof. Günter Theißen

### Friedrich-Schiller-Universität Jena Lehrstuhl für Genetik

Philosophenweg 12, D-07743 Jena, Germany

E-mail: [guenter.theissen@uni-jena.de](mailto:guenter.theissen@uni-jena.de)

Tel.: +49-3641-949550.

Introductory literature

Kaufmann et al. (2005). *Gene* 347, 183-198.

Becker, A., Theißen, G. (2003). *Mol. Phyl. Evol.* 29, 464-489.

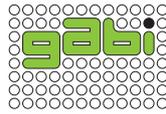
De Bodt et al. (2003). *Trends Plant Sci.* 8, 475-483.

Theißen, G., Saedler, H. (2001). *Nature* 409, 469-471.

gefördert durch:



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



Genomanalyse  
im biologischen  
System Pflanze



Genomforschung an  
Mikroorganismen



Nationales  
Genomforschungsnetz



Funktionelle Genomanalyse  
im tierischen Organismus

## Impressum

GenomXPress Nr. 1/06 · März 2006  
Newsletter von GABI, GenoMik, NGFN und FUGATO  
mit Informationen aus der deutschen Genomforschung.

Der GenomXPress erscheint im März, Juni,  
September und Dezember. Redaktionsschluss  
für die nächste Ausgabe ist der 12.5.2006.

## Herausgeber

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

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

**ISSN 1617-562X** Dieser Newsletter wird aus Mitteln des BMBF gefördert.

Layout & Satz: Dirk Biermann, [biermann@potsdam.de](mailto:biermann@potsdam.de)  
Druck: sd:k Satz & Druck, Teltow

## Redaktion

Dr. Jens Freitag · Dr. Saskia Dombrowski  
GABI Geschäftsstelle  
c/o Max-Planck-Institut für  
Molekulare Pflanzenphysiologie  
Am Mühlenberg 1 · 14476 Golm  
Tel 0331-567-8301 · Fax 0331-56789-8301  
[freitag@mpimp-golm.mpg.de](mailto:freitag@mpimp-golm.mpg.de)

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

Dr. Werner Selbitschka (GenoMik Bielefeld)  
Dr. Dietrich Trzeciok (GenoMik Göttingen)  
PD Dr. Michael Kuhn (PathoGenoMik Würzburg)  
Universität Bielefeld  
Postfach 100131 · 33501 Bielefeld  
Tel 0521-1065604 · Fax 0521-1065626  
[werner.selbitschka@genetik.uni-bielefeld.de](mailto:werner.selbitschka@genetik.uni-bielefeld.de)

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

