

# GENOMXPRESS SCHOLAE 1

Krebs – warum genießt diese Krankheit so eine Aufmerksamkeit? · Krankheitsresistenzen bei der Honigbiene · Reben für morgen – Weinbau mit Zukunft · MON810 – ist ein Verbot wirklich angebracht? · Metagenomanalyse: Biotechnologische Nutzung der mikrobiellen Vielfalt · Suche und Optimierung neuer Antibiotika · Helfer der Wissenschaft: Modellorganismen

Schülersausgabe

**Selber einmal Forscher sein**

Über die Rolle der Schülerlabore in Deutschland

Seite 48

Foto: Gläsernes Labor, Berlin

# GENOMXPRESS – wer steckt dahinter?

Der GENOMXPRESS ist ein vierteljährlich erscheinendes Magazin, das gemeinsam von den Genomforschungsnetzwerken des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (FUGATO, GABI, GENOMIK und NGFN) herausgegeben wird. Das Magazin berichtet über Forschungsergebnisse aus den Netzwerken und aktuelle The-

men der Forschungslandschaft. Dabei richtet sich der GENOMXPRESS an Wissenschaftler verschiedener Fachgebiete, Politiker, Lehrer, Journalisten und an die interessierte Öffentlichkeit. Informationen zum Heft und kostenloses Abo unter:

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



**SCHÜLERAUSGABE:** In der vorliegenden Ausgabe des GENOMXPRESS SCHOLÆ wurden die didaktischen Hinweise und Musterlösungen entfernt. Aus diesem Grund fehlen in dieser Datei einige Seiten und die PDF-Ausgabe besitzt einen reduzierten Umfang im Vergleich zur gedruckten Lehrerausgabe. Lehrer können die vollständige Ausgabe kostenlos bestellen (siehe Seite 49).

## Inhalt

- 2 Inhalt
- 3 Einleitung
- 5 Die Netzwerke in der Übersicht

### Angewandte Aspekte der medizinischen Genomforschung

- 5 Krebs – warum genießt diese Krankheit so eine Aufmerksamkeit?
- 7 Arbeitsmaterial/Aufgaben
- 10 Infokarte 1 **Das Neuroblastom**
- 11 Infokarte 2 **Brustkrebs** (Mammakarzinom)
- 12 Infokarte 3 **Leukämien**
- 14 Infokarte 4 **Maligne Lymphome**
- 15 Infokarte 5 **Lungenkrebs** (Lungenkarzinom)

### Angewandte Aspekte des Lebenssystems Tier

- 16 **Nutztier Biene**
- 18 Arbeitsmaterial/Aufgaben
- Fugapis – Funktionelle Genom Analyse auf Krankheitsresistenzen bei der Honigbiene**

### Angewandte Aspekte des Lebenssystems Pflanze

- 21 **Reben für morgen – Weinbau mit Zukunft**
- 23 Arbeitsmaterial/Aufgabe
- 26 **Mon810 – ist ein Verbot wirklich angebracht?**
- 26 Didaktik
- 27 Mögliche Lösungen
- 28 Arbeitsmaterial/Aufgaben

### Angewandte Aspekte mikrobieller Systeme

- 32 **Weisse Biotechnologie, Metagenomanalyse, Antibiotika**
- 34 Arbeitsmaterial/Aufgaben
- Biotechnologische Nutzung der Vielfalt – Metagenomanalyse erschließt bisher ungenutzte mikrobielle Diversität**
- 35 **Wirkstoff-Forschung aktuell: Funktionelle Genomforschung zur Suche und Optimierung neuer Antibiotika**

### Fachübergreifendes Thema

- 39 **Tiere als Modellorganismen**
- 43 **Modellorganismen**
- 44 Infokarte Expertengruppe 1: **Fruchtfliegen als Helfer im Kampf gegen Grippe**
- 45 Infokarte Expertengruppe 2: **Neuer Hoffnungsschimmer im Kampf gegen Aids**
- 46 Infokarte Expertengruppe 3: **Mit Zebrafischen gegen das Vergessen**
- 47 Infokarte Expertengruppe 4: **Funktionsweise des Genom-Stabilisators**

### Aus der Redaktion

- 48 **Zum Stellenwert außerschulischer Experimentierangebote für die Schule**
- 50 **Das Gläserne Labor auf dem Campus Berlin-Buch**
- 51 **Vernetzung der Schülerlabore:**  
Erfolgsfaktor für eine Stärkung von Qualität und Umfang der außerschulischen Experimentierangebote
- 51 **Impressum**

## »Was ist das Ziel dieser Forschung? Ein Grundimpuls liegt wohl in der uralten uns eigenen Entdeckungslust, mehr über uns und unsere Umwelt zu verstehen ...«

Seit mehr als neun Jahren berichtet der GENOMXPRESS nun schon regelmäßig über aktuelle Ergebnisse aus der angewandten Genomforschung in Deutschland. Und die Palette der Forschungsthemen ist bunt. Von der funktionellen Genomforschung an Mikroorganismen im Förderprogramm GENOMIK (Genomforschung an Mikroorganismen) zur Erforschung der Lebensgrundlage Nutzpflanze im GABI-Programm (Genomanalyse im biologischen System Pflanze), von der funktionellen Genomforschung am Nutztier bei FUGATO (Funktionelle Genomanalyse im tierischen Organismus) bis hin zur medizinischen Genomforschung im NGFN (Nationales Genomforschungsnetz) reichen die Themen der Genomforschungsprogramme des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF). Doch was verbindet die Wissenschaftler an all diesen unterschiedlichen Organismen? Es ist das große gemeinsame Ziel, die neuesten Erkenntnisse der Forschung dem Menschen nutzbar zu machen. Im GENOMXPRESS 3.09 fasste Silke Argo die Motivation für diesen Weg hin zu einer wissenschaftlichen Gesellschaft zusammen:

*„Was ist das Ziel dieser Forschung? Ein Grundimpuls liegt wohl in der uralten uns eigenen Entdeckungslust, mehr über uns und unsere Umwelt zu verstehen. So unterschiedlich die individuellen Motive auch sein mögen – ein großes gemeinsames Thema ist der Erkenntnisgewinn zum Erhalt und zur Steigerung der Gesundheit und der Lebensqualität der Menschen. Die Forschung wird damit zur Vorlauftforschung für Anwendungen, die in interdisziplinärer Zusammenarbeit von Menschen in Akademia und Industrie erarbeitet werden. (...) Die Genomforschung hat durch die vorausschauende und zielgerichtete Förderung des BMBF große Fort-*

*schritte gemacht. Insbesondere die langfristige Förderung hat ein günstiges Klima für nachhaltige Projekte geschaffen und dadurch erst die Erschließung zukunftsweisender Forschungsfelder wie der Systembiologie ermöglicht.“*

Die vorliegende, speziell für Schulen konzipierte Ausgabe des GENOMXPRESS verfolgt das Ziel, anhand ausgewählter Beispiele über diese Forschungsbereiche und neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu berichten. Der Schule kommt in einer wissenschaftlichen Gesellschaft eine enorme Bedeutung zu. Hier geht es um junge, aufgeschlossene Menschen, die daran interessiert sind, Neues zu erfahren, und die gleichzeitig das Erlernte in konkrete berufliche Orientierung umsetzen. Die vorliegende Ausgabe dient somit auch dazu, die Schüler zu motivieren, sich über den Unterricht hinaus mit aktuellen Forschungsergebnissen zu beschäftigen und sie damit in die Lage zu versetzen, an aktuellen ethischen und politischen Diskussionen teilnehmen zu können. Denn nur wenn die Schüler über ausreichend Hintergrundwissen verfügen, können sie sich auch eine fundierte und begründbare eigene Meinung bilden. Einer wesentlichen Forderung in den Rahmenlehrplänen der Länder wird damit entsprochen. So führt der Rahmenlehrplan Biologie SII in Berlin beispielsweise aus:

*„Beim Lernen konstruiert jede Einzelne/jeder Einzelne ein für sich selbst bedeutsames Abbild der Wirklichkeit auf der Grundlage ihres/seines individuellen Wissens und Könnens sowie ihrer/seiner Erfahrungen und Einstellungen. Dieser Tatsache wird durch eine Lernkultur Rechnung getragen, in der sich die Schülerinnen und Schüler ihrer eigenen Lernwege bewusst werden, diese weiterentwickeln sowie unterschiedliche Lösungen reflektieren und selbst-*

**Der GENOMXPRESS SCHOLÆ gliedert sich in fünf Module:**

**Modul 1:**  
Angewandte Aspekte der  
medizinischen Genomforschung

**Modul 3:**  
Angewandte Aspekte  
des Lebenssystems  
Pflanze

**Modul 2:**  
Angewandte Aspekte  
des Lebenssystems Tier

**Modul 4:**  
Angewandte Aspekte  
mikrobieller Systeme

**Modul 5:**  
Fachübergreifendes  
Thema

ständig Entscheidungen treffen. So wird lebenslanges Lernen angebahnt und die Grundlage für motiviertes, durch Neugier und Interesse geprägtes Handeln ermöglicht. Fehler und Umwege werden dabei als bedeutsame Bestandteile von Erfahrungs- und Lernprozessen angesehen.“

Dem Biologielehrer soll mit diesem Magazin Material an die Hand geben werden, um seinen Unterricht noch stärker nach den Prinzipien der **Wissenschaftlichkeit** und der **Aktualität** zu gestalten. Die schnelle wissenschaftliche Entwicklung gerade in vielen Teilbereichen der Biologie erfordert vom Lehrer ein Höchstmaß an Bereitschaft zur Weiterbildung. Die hier vorgestellten Unterrichtsbeispiele sind als **Anregung und Hilfe** bei der Gestaltung des Oberstufenunterrichtes gedacht. Es wurden jeweils Originalartikel aus den letzten Ausgaben des GENOMXPRESS so aufgearbeitet, dass sie im Kursunterricht eingesetzt werden können. Es wurden dabei verschiedene Sozialformen und Aufgabenarten berücksichtigt. Teile dieser Module können auch als Testaufgaben oder Hausaufgaben verwendet werden. Bei einigen Themen bietet sich auch eine Fortsetzung als Schülervortrag an. An dieser Stelle ist differenziertes Arbeiten möglich. Dieses Material will einen Beitrag zur Förderung der verschiedenen **Kommunikationsformen** leisten.

### Wie funktioniert GENOMXPRESS SCHOLAE?

Im vorliegenden GENOMXPRESS SCHOLAE wurden Forschungsartikel aus früheren Ausgaben des GENOMXPRESS ausgewählt und für Unterrichtszwecke aufgearbeitet. Die unterschiedlichen Module des Heftes stellen Informationsangebote dar. Sie bauen nicht aufeinander auf, können also je nach Situation frei in den Unterricht integriert werden. Neben den vier Bereichen Mensch,

Tier, Pflanze und Mikroorganismus findet sich auch ein fachübergreifendes Thema in diesem Heft. Anhand von Beispielen wird hier das Wesen von Modellorganismen dargestellt.

Vor jedem Themenaspekt oder Kapitel findet sich ein Textteil auf grauen Seiten (Didaktik). Zu jedem Thema sind die Kontexte, Basiskonzepte, Kompetenzbereiche und didaktische Hinweise getrennt aufgeführt. Außerdem bietet der Didaktik-Teil Lösungsvorschläge und ergänzende Informationen für den Lehrenden. Dieser Teil ist nicht für die Schüler gedacht und nur in der Druckversion des Heftes zu finden. Alle anderen Teile sind auch in der PDF-Version verfügbar, die unter [www.genomxpress.de](http://www.genomxpress.de) abrufbar ist.

Jedes Thema beginnt mit einführenden Texten, Abbildungen und/oder Grafiken zum jeweiligen Fachgebiet (Arbeitsmaterialien). Diese Sammlungen stellen eine fachliche Grundlage zum Thema dar und sollen als Basis für die Bearbeitung der Aufgaben dienen. Die Aufgabenvorschläge für die Schüler (Arbeitsaufträge) dienen der vertiefenden Analyse der Materialien, der zusätzlichen Recherche und dem Diskurs in der Gruppe. Um eine angeregte Diskussion zu unterstützen, finden sich in einigen Kapiteln zusätzlich Infokarten oder Materialien für Expertengruppen. Diese weiterführenden Informationen eignen sich besonders für Gruppenarbeiten mit anschließender Auswertung im Kurs. Auch zu diesen Materialien und Aufgaben finden sich Musterlösungen im Teil Didaktik.

Wir wünschen Ihnen viel Freude und Erfolg mit dieser ersten Ausgabe des GENOMXPRESS SCHOLAE!

Die Koordinierungsstellen der Netzwerke FUGATO, GABI, GENOMIK und NGFN sowie das Team des Gläsernen Labors Berlin-Buch



# Die Netzwerke in der Übersicht



## NGFN – Nationales Genomforschungsnetz

Die Forscher des NGFN ergründen die genetischen Ursachen weitverbreiteter Krankheiten wie Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Im Programm der Medizinischen Genomforschung leisten Experten verschiedenster Fachrichtungen aus Akademie und Industrie damit einen entscheidenden Beitrag zur Bekämpfung dieser Leiden. Die enge Zusammenarbeit der Wissenschaftler führt zur schnellstmöglichen Umsetzung der Erkenntnisse in bessere Medikamente und Therapien.

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



## FUGATO – Funktionelle Genomanalyse im tierischen Organismus

Die Forschung für eine nachhaltige Tierproduktion ist der Kern der BMBF-Initiative FUGATO. Die moderne, funktionelle Genomforschung stellt auch hier die Basis für die angewandte Forschung dar. Die Forschungsschwerpunkte dieser Projekte liegen in den Bereichen Tiergesundheit sowie Produktqualität, dienen also sowohl dem Tierschutz als auch dem Verbraucher. Mit Hilfe der funktionellen Genomforschung können diese sehr komplexen Eigenschaften effizient in Zuchtprogramme eingesetzt werden.

[www.fugato-forschung.de](http://www.fugato-forschung.de)



## GABI – Genomanalyse im biologischen System Pflanze

Die Photosyntheseleistung der Pflanzen ist Grundlage der Landwirtschaft und somit der Ernährung von Mensch und Tier. Die angewandte Forschung an dieser Lebensbasis ist das Kernstück des BMBF Programms GABI. Dabei stellt die Genomforschung die Grundlage für zahlreiche Anwendungen dar – von „smart breeding“ bis zur Pflanzenbiotechnologie. Wissenschaftler und Pflanzenzüchter arbeiten in GABI Projekten eng zusammen an den Nutzpflanzen der Zukunft.

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



## GENOMIK – Genomforschung an Mikroorganismen

Für das menschliche Auge unsichtbar, haben Bakterien große Relevanz in allen Bereichen des Lebens – ob als Erreger von Infektionskrankheiten oder als Produzenten industrieller Produkte. Im Rahmen von GENOMIK fördert das BMBF Projekte zu biotechnologisch relevanten Mikroorganismen, zu Bakterien mit Relevanz für Umweltschutz und Landwirtschaft, sowie zu humanpathogenen Bakterien. Mit Gesundheitseinrichtungen und Wirtschaftsunternehmen werden die Forschungsergebnisse zur Anwendungsreife geführt.

[www.genomik-plus.de](http://www.genomik-plus.de)

## Krebs – Warum genießt diese Krankheit so eine Aufmerksamkeit?

Etwa ein Viertel (25,4 %) der Todesfälle in Deutschland geht auf eine Krebserkrankung zurück. Damit ist Krebs hierzulande nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen (43 %) die zweithäufigste Todesursache.

Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts erkranken in Deutschland jährlich rund 420.000 Menschen neu an Krebs und im Jahr 2005 starben 211.400 Patienten an den Folgen dieser Erkrankung. Während in den letzten dreißig Jahren die Todesrate trotz Fortschritten in der Krebsforschung nur um etwa 5 % gesunken ist, ging im Vergleich die Sterberate bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen um ca. 35 % zurück (Bericht des Bundesgesundheitsministeriums 2008).

Der Krebsforscher Rudolf Virchow (1821-1902) sagte einmal, dass es für ihn ein „Albtraum sei, wolle man ihn nach der Definition des Krebses fragen“. Genetiker definieren Krebs heute als „molekularen Unfall des Zellgenoms“. Das medizinische Wörterbuch benennt Krebs als „allgemeine Bezeichnung für eine maligne (böartige) Neubildung menschlicher oder tierischer Gewebe, welche durch fortgesetztes Wuchern eine immer weitergehende Zerstörung von Geweben und Organen hervorruft“. Bereits im 2. Jahrhundert n. Chr. schrieb der griechisch-römische Arzt Galenus: „An der Brust sahen wir häufig Tumoren, die der Gestalt eines Krebses sehr ähnlich waren“.

Krebs entsteht durch eine unkontrollierte Zellvermehrung als Folge von Veränderungen im Genom der „entarteten“ Zellen. Das betrifft somatische Mutationen in der DNA wie z. B. Punktmutationen, Chromosomenumbauten und Polyploidisierungen, aber auch epigenetische Veränderungen, u. a. die DNA-Methylierung. Eine Krebszelle kann sogar „fremde“ DNA-Sequenzen enthalten, z. B. übertragen durch Papillom-, Herpes- oder Hepatitis B-Viren. Aktuelle Forschungsergebnisse zufolge erfüllen auch kleine RNAs (microRNAs) als Regulatoren bedeutende Funktionen bei der Zellvermehrung, Zelldifferenzierung und dem programmierten Zelltod (Apoptose) von Brust-, Blut- und Darmkrebszellen.

Durch die ungehemmte Wucherung der Krebszelle entsteht eine Geschwulst, der Tumor. Verbleiben die Tumorzellen in ihrem Ausgangsgewebe, gilt der Tumor im Allgemeinen als gutartig (benigner Tumor). Böartige Tumoren (als maligne Tumoren bzw. Krebs bezeichnet) wachsen hingegen zumeist in das sie umgebende gesunde Gewebe ein. Auch können Tumorzellen, die über Blut oder Lymphe in andere Organe des Körpers gelangen, dort Tochtergeschwülste (Metastasen) bilden. Dabei weckt die Entdeckung von Tumorstammzellen neue Hoffnungen, Krebs an der Wurzel zu fassen, effektiver bekämpfen und den Metastasen Einhalt gebieten zu können. (Abb. 1)

Forscher haben in den letzten Jahren bei immer mehr Krebsarten Hinweise darauf gefunden, dass die Geschwülste Tumorstammzellen enthalten, die an schwer erreichbaren Partien des

Körpers ruhen und mit speziellen Schutzmechanismen ausgestattet sind, wodurch sie eine Krebstherapie überleben. Damit wäre auch ein erneuter Ausbruch des Tumors nach einiger Zeit erklärbar.

Gesunde adulte Stammzellen befinden sich in unserem Körper in jedem Organ. Zum Beispiel sorgen die Stammzellen in den Haarwurzeln nach einer Chemotherapie für die Erneuerung des Haarwachstums, andere in der Haut für deren Regeneration nach einer Verletzung.

Die Forschung an den Tumorstammzellen wird gegenwärtig intensiviert, um diese sicher erkennen und bekämpfen zu können.

Im Rahmen der normalen Zellzykluskontrolle werden Zellen, die Defekte aufweisen wie z. B. DNA-Schäden oder unvollständige Replikation, gezielt vernichtet. So ist der Eintritt in die S-Phase von der Überwindung des Restriktionspunktes abhängig. Weitere Kontrollpunkte sind in der S-Phase, am Übergang von der G2-Phase zur Mitose und während der Mitose (Abb. 2). Indem die Regulationsmechanismen des Zellzyklus nicht mehr funktionieren, teilen sich die Tumorzellen unbegrenzt weiter.

Dabei spielen Proto-Onkogene und Tumor-Suppressorgene eine wesentliche Rolle. Erstere codieren für Proteine, die das Wachstum der Zelle fördern, während die Proteine der Tumor-Suppressorgene die Zellvermehrung hemmen. Durch Mutationen werden die Proto-Onkogene zu krebsauslösenden Onkogenen, so dass ein Überschuss an Wachstum-stimulierenden Proteinen entstehen kann. (Abb. 4)

Mutierte Tumor-Suppressorgene können die Zellteilung an den Kontrollpunkten nicht mehr auf DNA-Schäden kontrollieren, wodurch eine unkontrollierte Vermehrung der Zellen und damit die Tumorbildung ermöglicht wird.

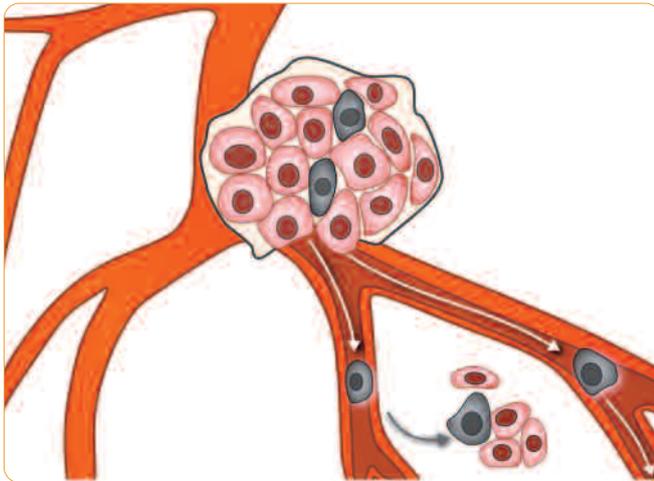
Gelingt beispielsweise die Reparatur der DNA-Schäden durch die zelleigenen Enzyme nicht, verhindert das vom Tumor-Suppressorgen TP53 codierte Protein p53 die DNA-Replikation bzw. leitet bei zu großen Schäden die Apoptose ein. Dieser zelluläre Selbstmord verhindert in diesem Falle die Krebsentstehung, denn solange TP53 noch nicht mutiert ist, führt p53 seine Funktion voll aus und die genetisch schadhafte Zelle kann sich nicht teilen.

Bei mehr als 50 % aller Krebspatienten lassen sich somatische Mutationen des TP53 Tumor-Suppressorgens auf Chromosom 17 nachweisen. Durch die ungehemmten Zellteilungen kommt es in der Folge zu vielen Veränderungen der Chromosomen, die durch fehlende, zusätzliche oder vertauschte Fragmente charakterisiert sind. Sogar überzählige oder völlig fehlende Chromosomen kennzeichnen oft den Zellkern einer Krebszelle (Abb. 3).

Auch das Methylierungsmuster der DNA in der Tumorzelle ist verändert. Methylgruppen werden durch eine Methylase mit Cytosin verbunden, wodurch die betroffenen Gene nicht mehr abgelesen werden können. Während die Methylierung in den Zellen aus normalem Gewebe unter 10 % liegt, ist die Methylierung in Tumor-

## Arbeitsmaterial

## Modul 1 Medizinische Genomforschung



**Krebszelle**      **Krebsstammzelle**

Abb. 1: Tumor mit Krebsstammzellen: Während die meisten Zellen eines Tumors nur in einer wohlbehüteten Umgebung wachsen können, ermöglicht eine spezialisierte molekulare Ausstattung den Krebsstammzellen, fernab vom Primärtumor Tochtergeschwülste zu bilden und Krebstherapien zu überleben. (GENOMXPRESS 2007, Sonderausgabe, S. 13)

zellen um ein Vielfaches (bis zu 80 %) höher (GENOMXPRESS, Sonderausgabe 2007, S. 36).

Die Auslöser solcher molekularen Veränderungen im Zellkern sind vielfältig. Allgemein kommen als Mutationen-auslösende Faktoren Karzinogene (krebserregende Stoffe) der Umwelt und die Lebensweise (z. B. Ernährung, Rauchen) in Frage.

Manche chemischen Stoffe (u. a. viele ringförmige Kohlenwasserstoffe, bestimmte Farbstoffe, Asbest, Dieselrußpartikel), physikalische Faktoren (u. a. UV-, Röntgen-, Radium-Strahlung), bestimmte Viren (z. B. Papillom-Viren, Hepatitis-Viren) und Bakterien (z. B. Helicobacter pylori) gehören zu den Karzinogenen. Aber auch spontane Veränderungen innerhalb des Genoms können zur „Entartung“ der Zelle beitragen. Nur 5-10 % aller Krebserkrankungen gehen auf ererbte genetische Defekte zurück.

Stahl, Strahl, Chemo und Immuno lauten verkürzt die „Waffen“, die hauptsächlich zur Bekämpfung der Volkskrankheit Krebs eingesetzt werden. Bedeutende Fortschritte auf diesen Gebieten haben die Heilungsaussichten gegenüber der Zeit vor 40 Jahren verbessert, obwohl die anvisierten Ziele noch lange nicht erreicht sind. Deshalb gewinnt die Vorbeugung in den letzten Jahren immer mehr an Gewicht, gibt es doch einige Erkenntnisse zur Prophylaxe der verschiedensten Krebserkrankungen.

Mit vielfach verbesserten Medikamenten zur Krebsbekämpfung konzentrieren sich die Forscher auch auf die Stärkung des Immunsystems durch Impfung. Unter anderem werden genmanipulierte Krebszellen, Tumor-Proteinbruchstücke oder Stammzellen als Impfstoff genutzt, um eine spezifische Immuntherapie zu erreichen. Im Tierversuch injizierten die Forscher Mäusen artemeigene embryonale Stammzellen (diese weisen starke Ähnlichkeiten zu Krebszellen auf) und pflanzten ihnen später Lungenkrebszellen unter die Haut. Nur 20 % dieser „geimpften“ Mäuse erkrankten an Lungenkrebs, während die Kontrollgruppe (ohne Impfung mit

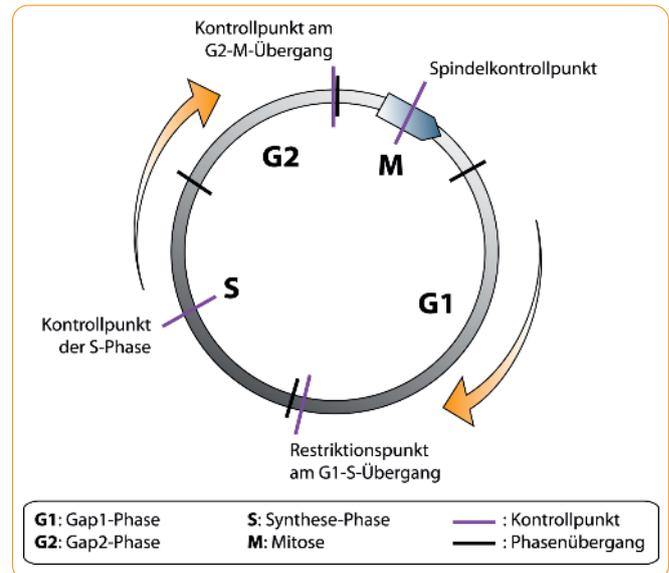


Abb. 2: Skizze mit Zellzyklus-Phasen- M- G1- S- G2- sowie mit dem G1- Restriktionspunkt und dem G2/M Kontrollpunkt

embryonalen Stammzellen) zu 100 % Lungentumore entwickelte. Trotz dieser ermutigenden Erfolge sei es – laut den Wissenschaftlern – jedoch noch zu früh, eine vergleichbare Behandlung von Menschen anzuvizieren (GENOMXPRESS 4.06, S. 42).

In den letzten Jahren wurden therapeutische Antikörper entwickelt, die bestimmte Antigene auf den Tumorzellen erkennen. Auf diese Weise können die Krebszellen (sofern sie bestimmte Zielproteine aufweisen) markiert und danach beispielsweise vom körpereigenen Immunsystem erkannt und zerstört werden. Auch eine Kombinationstherapie mit zellteilungshemmenden Medikamenten (Chemotherapie) scheint sehr vielversprechend.

Auf dem Gebiet der Strahlentherapie können mit Hilfe des seit 2009 eingerichteten Schwerionen-Synchrotrons in Heidelberg (Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum = HIT) Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs und des Rückenmarkes mit Kohlenstoff-Ionen wirkungsvoll bekämpft werden.

Für viele überraschend ist, dass für etwa 35 % aller Krebserkrankungen die Ernährungsgewohnheiten verantwortlich gemacht werden. Damit ist falsche Ernährung ein Risikofaktor ähnlich wie das Rauchen. Während jedoch die Bestandteile des Tabakrauches weitgehend bekannt und analysiert sind, ist die Zahl der verschiedenen riskanten Stoffe in unseren Lebensmitteln kaum überschaubar.

Welche Substanz in unserer Nahrung wird als krebefördernd

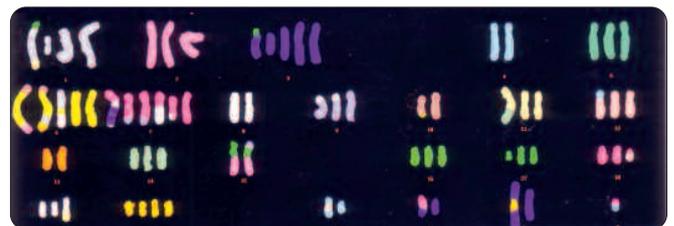


Abb. 3: Schadhafte Chromosomen einer Krebszelle (GENOMXPRESS, Sonderausgabe 2007, S. 19)

## Arbeitsmaterial

## Modul 1 Medizinische Genomforschung

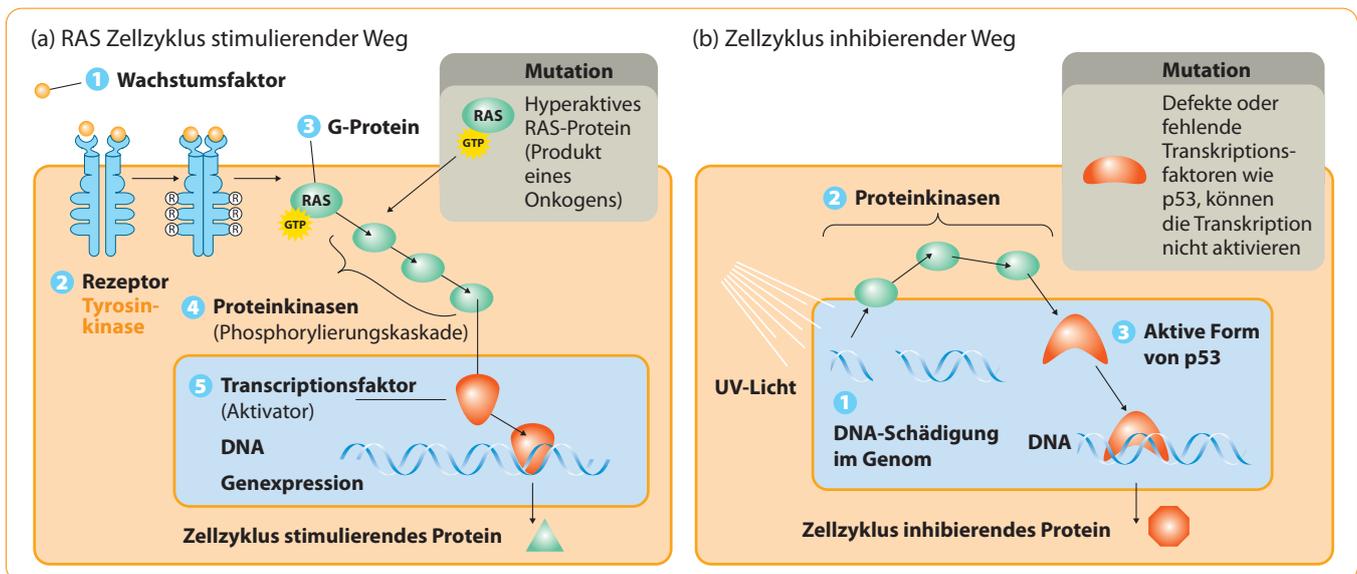


Abb. 4: Krebsentstehung durch Mutation (a) Protoonkogene (b) Tumorsuppressorgene

angesehen und welche kann uns vor Krebs bewahren? Allgemein bekannt ist, dass zu viel Fleisch (insbesondere rohes und stark gepökelt Fleisch), Alkohol, zu viele Kohlenhydrate (Süßigkeiten!) und wenig ballaststoffreiche Nahrung zu Übergewicht führen und damit das Krebsrisiko erhöht wird. Ein Übergewicht bei einem Body Mass Index (BMI) von 40 und mehr erhöht das Risiko bei Männern um mehr als 50 %, bei Frauen um mehr als 60 % im Vergleich zu Normalgewichtigen mit einem BMI von 18,5-25 kg/m<sup>2</sup>.

Nachweisbar haben Obst und Gemüse (bei einem Verzehr von täglich ca. 500 g insgesamt) einen vor Krebs schützenden Effekt. Dabei spielen die Anthocyane in vielen Früchten und Gemüsearten eine besondere Rolle. Anthocyane sind Polyphenole, die eine gesundheitsfördernde Wirkung besitzen und einen Schutz gegen bestimmte Krebsarten bewirken. Deshalb entwickeln Wissenschaftler in Zusammenarbeit mit Pflanzenzüchtern neue Obst- und Gemüsesorten, die einen hohen Gehalt an Polyphenolen besitzen. So ist es einer Gruppe aus vier europäischen Ländern gelungen, durch gentechnische Veränderung der Tomatenpflanze, den Anthocyanengehalt in den Früchten, die jetzt eine violette Farbe haben, wesentlich zu erhöhen (GENOMXPRESS 4.08, S. 15-16).

Dass auch die im Wein vorhandenen Flavonoide eine vorbeugende Wirkung gegen Krebs haben, ist bekannt. Nur ist die Menge das Maß aller Dinge, was bedeutet, mehr als ein Glas pro Tag erhöht wiederum die schädigende Wirkung des im Wein enthaltenen Alkohols. Durch die genaue Erforschung der molekularen Vorgänge in der Traube soll die Züchtung qualitativ hochwertiger Weinreben mit entsprechendem Gehalt an Flavonoiden möglich werden (GENOMXPRESS 1.08, S. 30).

Wissenschaftler vermuten seit langem einen Zusammenhang zwischen dem Genuss von grünem Tee und vermindertem Krebsrisiko, zeigen doch statistische Vergleiche, dass bestimmte Krebserkrankungen in den asiatischen Ländern wesentlich seltener vorkommen als in der Europäischen Union. Amerikanische Forscher entdeckten, dass die im Tee enthaltenen Gerbstoffe (Catechine) freie Radikale abfangen und so den Menschen vor krebserregenden

den Stoffen schützen. In einer Versuchsreihe stieg bei Probanden, die täglich eine Grüntee-Kapsel (entsprechend 8-16 Tassen Tee) einnahmen, die Aktivität spezieller Enzyme an, die für den Abbau krebserregender Substanzen zuständig sind (GENOMXPRESS 3.07, S. 42).

## Arbeitsaufträge

1. Lesen Sie das Arbeitsmaterial über Krebs. Gliedern Sie den Text in sinnvolle Abschnitte und formulieren Sie für diese Teile jeweils die passende Teilüberschrift.
2. Wiederholen Sie in diesem Zusammenhang den Zellzyklus, den Bau der DNA und das Wesen der Mutationen. Charakterisieren Sie die Rolle des Tumorsuppressorgens TP53.
3. Wählen Sie eine Infokarte aus und setzen Sie sich mit der gewählten Krebsart auseinander. Informieren Sie die anderen Schüler über die entsprechende Krebsart und leisten Sie damit Ihren Beitrag zur Vervollständigung der geplanten Übersicht.
4. „Stahl, Strahl, Chemo und Immuno“ Setzen Sie sich mit dieser Aussage auseinander und diskutieren Sie neue Ansätze zur Behandlung dieser Erkrankungen.
5. Formulieren Sie sinnvolle persönliche Maßnahmen zur Prävention von Krebserkrankungen. Erarbeiten Sie dazu als Gruppe ein Mind-Map.

Infokarte 1

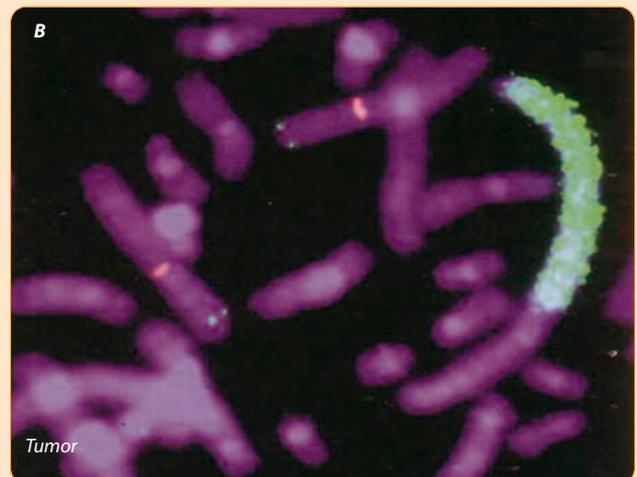
# Das Neuroblastom

Neuroblastome sind Tumoren des sympathischen Nervensystems. Sie gehören neben der Leukämie und Hirntumoren zu den häufigsten Krebserkrankungen des Kindes- und Jugendalters. Neuroblastome können überall dort auftreten, wo sich Stammzellen normaler Nervenzellen befinden, wie z. B. in der Nebenniere und in der Neuralleiste entlang der Wirbelsäule.

Wegen des variablen Krankheitsverlaufs von Spontanheilung bis zu tödlichem Ausgang haben sich (im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes) Neuroblastom-Experten zum GRANT-Netz (engl. German Research Association for Neuroblastoma-targeted Therapies) zusammengeschlossen. Sie erreichten in den letzten Jahren wesentliche Einblicke in die Funktionen wichtiger Gene und Proteine zur Klärung der Ursachen der Phänomene Selbstheilung oder Tod (GENOMXPRESS, Sonderausgabe 2007, S. 14).

Bei etwa 30 % aller Neuroblastome liegt eine Vervielfältigung des MYCN-Proto-Onkogens auf dem Chromosom 2p24.1 vor. In einer Tumorzelle können bis zu 700 Genkopien zugleich existieren, die nach spezifischer Markierung als homogen gefärbte chromosomale Region unter dem Fluoreszenzmikroskop sichtbar sind (s. Abb.).

Zudem konnten in gutartigen Neuroblastom-Gewebeproben erhöhte Mengen eines bestimmten Rezeptors (p75) auf der Oberfläche der Zellen nachgewiesen werden. Im Tierversuch wurde sichtbar, dass Mäuse, die Tumorzellen implantiert bekamen, die diesen Rezeptor besaßen, keinen Tumor bildeten. Dagegen erkrankten Mäuse an einem Neuroblastom, die mit Tumorzellen ohne den bestimmten Rezeptor infiziert worden waren. Dies ist ein weiterer konkreter Ansatz für die Prognose und Therapie des Neuroblastoms (GENOMXPRESS, Sonderausgabe 2007, S. 15-16).



Darstellung der Chromosomen (lila) einer normalen (oben) und einer Neuroblastomzelle (unten). Als homogen angefärbte Region (grün) sind in der Tumorzelle die zahlreichen Genkopien des MYCN-Proto-Onkogens erkennbar. Da das MYCN-Gen Einfluss auf den Zellzyklus nimmt, haben Patienten mit stark erhöhter Kopienzahl dieses Gens eine deutlich ungünstigere Prognose als Neuroblastom-Patienten ohne diese Veränderung (GENOMXPRESS, Sonderausgabe 2007, S. 15).

**Anteil der Neuroblastome/Ganglioneuroblastome an allen Krebserkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren**

Altersabhängiges Auftreten	Alter < 1 Jahr	Alter 1-4 Jahre	Alter 5-9 Jahre	Alter 10-14 Jahre
Fallzahl pro 1.000.000	589	605	120	35
<b>Zeitspanne nach Diagnose</b>	<b>5 Jahre</b>	<b>10 Jahre</b>	<b>15 Jahre</b>	
Überlebenswahrscheinlichkeit	79 %	77 %	75 %	

Quelle: Deutsches Kinderkrebsregister 2009 (umfasst die Jahre 1999-2008)

## Infokarten

## Modul 1 Medizinische Genomforschung

## Infokarte 2

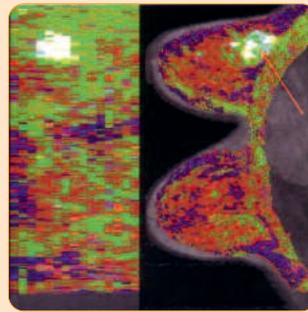
## Brustkrebs (Mammakarzinom)

Der maligne Tumor der Brust, das Mammakarzinom (von lat. mamma, der weiblichen Brust), wächst fast immer ungehemmt vom Drüsenanteil der Brust in das umgebende Brustgewebe ein. Einzelne Tumorzellen können über das Blut oder die Lymphbahnen in andere Regionen gelangen und dort Metastasen bilden. Davon abzugrenzen sind die benignen Tumoren, die sich z. B. im Bindegewebe der Brust bilden können, nicht in andere Gewebearten einwachsen und auch keine Metastasen bilden.

Frauen, die als erbliche Anlagen bestimmte Genvarianten des Brustkrebsgens BRCA1 (für engl. breast cancer 1) auf Chromosom 17 bzw. des Gens BRCA2 auf Chromosom 13 tragen, haben ein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Diese beiden Gene sind somit Beispiele für eine genetische Prädisposition.

Bei der Mehrzahl der Frauen steigt die Erkrankungswahrscheinlichkeit ab dem 40.-50. Lebensjahr deutlich an. 2004 wurde bei rund 57.000 Frauen in Deutschland die Diagnose Brustkrebs gestellt. Die meisten Patientinnen erkrankten nach den Wechseljahren. Die relative Überlebensrate liegt bei 81 %, das bedeutet, dass vier von fünf Patientinnen die Erkrankung überleben. Die Sterblichkeitsrate sinkt, wenn auch langsam, seit Jahren. Fachleute sehen die Gründe hierfür in der verbesserten Früherkennung (z. B. durch Mammographie) und neuen Therapiemöglichkeiten. Selten erkranken auch Männer an Brustkrebs, jedoch betrifft es im Verhältnis zu 100 Frauen nur einen Mann.

Sogenannte Microarrays ermöglichen es, die Genaktivität in Zellen (bspw. Tumorzellen) zu untersuchen. Durch Vergleiche von verschiedenen Proben kann man Gen-Gen-Interaktionsnetze modellieren, die Erkenntnisse über das Zusammenspiel der Gene untereinander zulassen. So wurden z. B. neue Verbindungen zwischen unterdrückten Genen und der Aktivität tumorrelevanter Signalproteine entdeckt. Die Fähigkeit von bösartigen Tumoren, in umgebendes Gewebe einzuwachsen, resultiert im Wesentlichen aus Veränderungen in verschiedenen Signaltransduktionswegen. Das kann im Falle einer Brustepithelzelle beispielsweise bedeuten, dass die Weiterleitung von Informationen innerhalb der Zelle zu einer Aktivierung oder Hemmung der Zellvermehrung führt oder die Zelldifferenzierung verändert wird (GENOMXPRESS 2.07, S. 6).



Mammakarzinom (Das Humangenomprojekt, DHGP Berlin 2003)

Auch wurden spezifische Proteine analysiert, die als „molekulare Pumpen“ fungieren. Diese Pumpproteine, die zur Familie der ABC-Transporter (ABC = engl. adenosine triphosphate binding cassette) gehören, können u. a. Chemotherapeutika aus den Tumorzellen heraus transportieren, so dass die Krebszelle nicht geschädigt wird.

Zur Unterbindung der Pumpaktivität der ABC-Transporter werden kleine interferierende RNA-Moleküle (siRNA) bereits im Tierversuch erfolgreich eingesetzt. Diese kleinen RNA-Stücke können Gene stilllegen, so dass ihre Protein-Produkte nicht gebildet werden. Vielleicht können demnächst kleine therapeutische siRNAs die Wirkung von Krebsmedikamenten beim Menschen gewährleisten.

Weitere neue Erkenntnisse machten die Herstellung spezifischer therapeutischer Antikörper möglich, die gegen ein bestimmtes Protein auf den Brustkrebszellen gerichtet sind. Bei rund einem Drittel der an Brustkrebs erkrankten Frauen ist das Gen HER2 (engl. human epidermal growth factor receptor 2) mutiert, weshalb die Tumorzellen auf ihrer Oberfläche zu viel HER2-Protein aufweisen. Da HER2 ein Rezeptor für einen Wachstumsfaktor ist, erhält die Zelle vermehrt Teilungssignale, so dass ein verstärktes Zellwachstum die Folge ist und ein Tumor entsteht. Ein an die Rezeptormoleküle andockender, monoklonaler Antikörper kann hier zur Therapie eingesetzt werden, um die Bindung der Wachstumsfaktormoleküle und damit die weitere Ausbreitung der Krebszellen zu verhindern. Dieses Beispiel weist auf die Notwendigkeit der exakten Analyse des Zusammenhangs zwischen der Struktur des biologischen Moleküls und seiner Funktion hin. Liegt eine HER2-Überexpression als Krankheitsgrund vor, ist die Behandlung mit dem therapeutischen Antikörper erfolgversprechend.

### Risikofaktoren für Brustkrebs:

Zunächst hat das Alter einen großen Einfluss auf die Ausbildung von Brustkrebs, im Durchschnitt tritt diese Krebsform mit 63 Jahren auf. Man geht davon aus, dass im Alter die Fähigkeit der Körperzellen abnimmt, Schäden im Genom zu korrigieren. Auch scheinen Geschlechtshormone (Östrogene, Gestagene) eine wesentliche Rolle zu spielen. So gilt die Hormonersatztherapie, wie sie viele Jahre standardmäßig gegen Wechseljahresbeschwerden zum Einsatz kam, heute als risikosteigernd. Außerdem fördern Bewegungsmangel, Übergewicht sowie übermäßiger Alkoholgenuß die Brustkrebsrate. Das individuelle Risiko eines Menschen, Krebs zu bekommen, wird somit von zahlreichen, zusammenwirkenden Faktoren bestimmt.

## Infokarte 3

# Leukämien

Leukämien (Blutkrebs) sind maligne Erkrankungen des blutbildenden und des lymphatischen Systems. Die weißen Blutkörperchen (Leukozyten) stellen das Immunsystem des Körpers dar, welches den Organismus z. B. gegen Bakterien und Viren verteidigt. Bei einer Leukämie vermehren sich die noch unreifen Vorstufen der Leukozyten so stark, dass einerseits das Immunsystem durch einen Mangel an reifen Leukozyten geschwächt ist, andererseits auch die Bildung anderer Blutzellen, wie den roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und den Blutplättchen (Thrombozyten), beeinträchtigt ist.

Leukämien teilt man entsprechend dem Krankheitsverlauf und der Sorte der entarteten Zellen ein in akute und chronische Leukämien, die wiederum untergliedert werden in myeloische bzw. lymphatische Leukämien.

Bei einer **myeloischen Leukämie** sind die blutbildenden myeloiden Vorläuferzellen entartet (myelo-, Wortbildungselement mit der Bedeutung „das Knochenmark betreffend“, abgeleitet von gr. myelos = Mark), während die **lymphatische Leukämie** überwiegend die Lymphozyten und deren Vorläuferzellen betrifft.

In Deutschland erkranken jährlich fast 10.000 Personen an Leukämien, darunter viele Kinder. Die Leukämie, als Weißblütigkeit benannt, beschrieb Rudolf Virchow bereits 1845 als Krankheit der Leukozyten mit Vergrößerung der Milz, Leber und Lymphdrüsen sowie Zellwucherungen im Knochenmark.

Heute geht man in der auf Leukämie gerichteten Forschung davon aus, dass, durch verschiedene äußere (u. a. chemische Substanzen, Viren, Strahlen) und innere Faktoren (gene-

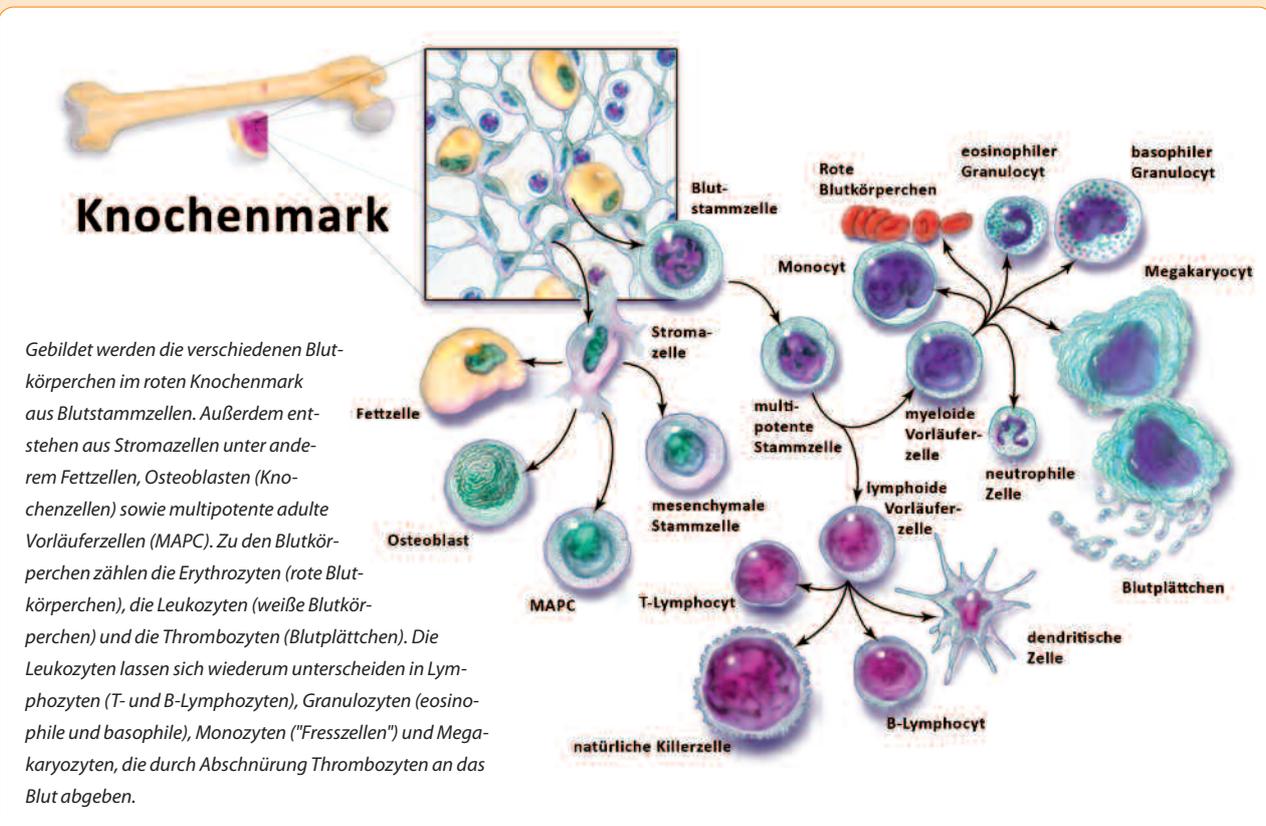


Abb. 1: Die Blutzellen und deren Entwicklung aus Blutstammzellen des roten Knochenmarkes. (Abbildung: Andrew Swift, Scientific American, 06/2004).

## Infokarten

## Modul 1 Medizinische Genomforschung

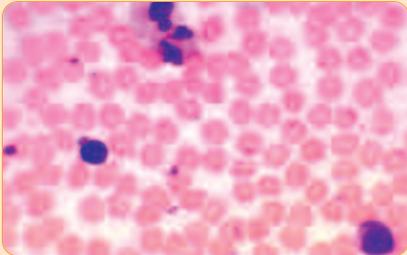


Abb. 2: Blutbild eines gesunden Menschen. Die roten Blutkörperchen (hellrosa) machen den Hauptanteil der Blutzellen aus. (G. Wabnitz, Heidelberg)

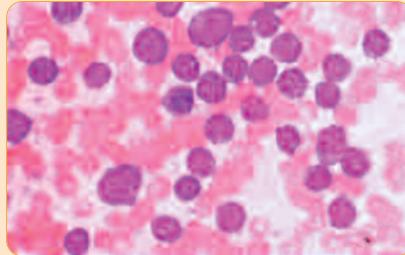


Abb. 3: Blutbild der akuten myeloischen Leukämie (AML). Es ist eine krankhafte Vermehrung myeloider Leukozyten (dunkellila gefärbt) zu beobachten. (K.P. Hellriegel, Berlin)

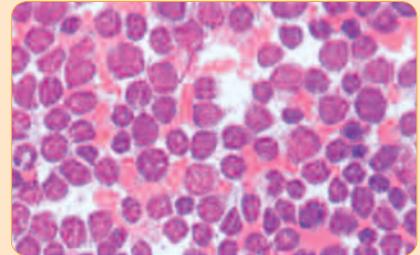


Abb. 4: Blutbild der akuten lymphatischen Leukämie (ALL). Es liegt eine starke Überproduktion lymphoider Leukozyten (dunkellila gefärbt) vor. (K.P. Hellriegel, Berlin)

tische Veranlagungen) verursacht, eine unkontrollierte Vermehrung und Differenzierung der blutbildenden Stammzellen zu einer irregulären Blutbildung führen. Auch die normale Apoptose der Leukozyten ist gestört.

Es entsteht eine Anämie durch den Mangel an Sauerstoff transportierenden Erythrozyten, ein Mangel an blutungsstillenden Thrombozyten und ein Mangel an funktionstüchtigen Leukozyten mit den entsprechenden Folgeerscheinungen, wie u. a. einer Beeinträchtigung der Immunabwehr.

Wie bereits bei den Ursachen für Krebserkrankungen angeführt, wurden auch bei Leukämien in den Tumorzellen typische chromosomale Anomalien (u. a. Translokationen, Deletionen, Inversionen, Polyploidien) festgestellt.

Die **chronisch myeloische Leukämie** (CML) weist im Blutbild erheblich mehr Leukozyten auf, als das normalerweise der Fall ist.

Die CML war die erste maligne Krebserkrankung, für die ein spezifischer Chromosomendefekt nachgewiesen werden konnte. Es handelt sich dabei um eine reziproke Translokation zwischen den Enden der langen Arme der Chromosomen 9 und 22, die zu einem abnormen Gebilde führt, dem „Philadelphia-Chromosom“, benannt nach dem Ort seiner ersten Beschreibung. In 95 % aller CML kommt es zu dieser Chromosomenveränderung, die zur Aktivierung eines Proto-Onkogens auf dem Chromosom 22 führt. Das dadurch codierte Fusionsprotein mit erhöhter Tyrosinkinaseaktivität veranlasst die leukämische Zelle zu exzessiver Zellteilung.

Auch für die **chronisch lymphatische Leukämie** (CLL) sind reziproke Chromosomen-Translokationen typisch (Chromosomen 11 und 14), wodurch ein Fusionsgen wirksam wird, dessen Fusionsprotein letztendlich zur Entartung der Lymphozyten beiträgt. Wie bei der CML entwickelt sich auch die CLL langsam (oft über mehrere Jahre hinweg) und betrifft meistens Menschen ab dem 45. Lebensjahr.

Die **akute myeloische Leukämie** (AML), die innerhalb weniger Wochen schnell und heftig auftritt, hat als Hauptmerkmal gegenüber dem Normalblut die stark vermehrte Anzahl unreifer Leukozyten (Myeloblasten) (Abb. 2-3). Bei Erwachsenen (mit einem Altersgipfel über 60 Jahren) ist die AML die häufigste akute Leukämie, während sie bei Kindern erst an zweiter Stelle steht.

Dafür ist die **akute lymphatische Leukämie** (ALL) bei Kindern die häufigste Leukämie-Variante, während sie bei Erwachsenen seltener auftritt. Nach den Daten des Kinderkrebsregisters (2007) ist die ALL (Abb. 4) für insgesamt 29 % aller Krebserkrankungen bei Jugendlichen unter 15 Jahren verantwortlich.

Die häufigste zytogenetische Veränderung bei der ALL im Kindesalter ist eine Translokation zwischen den Chromosomen 12 und 21.

Aber auch die bei der CML bereits beschriebenen Philadelphia-Translokation kann gelegentlich bei der ALL nachgewiesen werden. Während jedoch weniger als 5 % der betroffenen Kinder diesen Defekt aufweisen, findet er sich bei den über 60-jährigen ALL-Patienten in mehr als 50 % der Fälle. Die unterschiedlichen Translokationen im Kindes- und Erwachsenenalter geben eine Teil-Erklärung für die besseren Heilungschancen von Kindern mit ALL (bis 80 %) im Vergleich zu Erwachsenen (30 bis 40 %) beim Einsatz der Chemotherapie in Verbindung mit therapeutischen Antikörpern und Blut-Stammzellen.

Mit der Entdeckung von Krebsstammzellen hatten Krebsforscher des Nationalen Genomforschungsnetzes auch eine Antwort auf die Frage, wer für die Resistenz der Krebszellen gegenüber bestimmten Therapien verantwortlich ist (GENOMXPRESS 2007, Sonderausgabe, S. 14). Dadurch, dass sich diese Stammzellen im Knochenmark in einer Art „Tiefschlaf“ befinden und sich nicht teilen, entziehen sie sich der Chemotherapie. Gegenwärtig untersuchen die Wissenschaftler, wie die Krebsstammzellen von Leukämiepatienten wieder zur Teilung angeregt werden können, um sie durch die anschließende Chemotherapie dauerhaft zu vernichten.

## Infokarte 4

# Maligne Lymphome

Maligne Lymphome (Lymphknotenkrebs) sind Erkrankungen des blutbildenden und des lymphatischen Systems. Sie können als Gewebsneubildung überall im Körper ihren Anfang nehmen und in einem Lymphknoten, in einer Gruppe von Lymphknoten oder in einem lymphatischen Organ (z. B. Milz) auftreten. Die Erkrankung beruht auf einer malignen Umwandlung von lymphatischen Zellen unterschiedlicher Reifungs- und Differenzierungsstufen, die sich in den Lymphknoten festsetzen und für die unkontrollierte Vermehrung des Gewebes verantwortlich sind. Die Immunabwehr ist gestört. Je nachdem, welche Zellart überwiegend betroffen ist, entstehen verschiedene Lymphomtypen. Traditionell wird zwischen den Hodgkin-Lymphomen und den Non-Hodgkin-Lymphomen unterschieden, deren weitere Untergliederungen hier nicht einbezogen werden. Das Hodgkin-Lymphom ist durch das Auftreten mehrkerniger Riesentumorzellen (Reed-Sternberg-Zellen) und einkerniger Hodgkin-Zellen (Abb. 1) charakterisiert, die zur Lymphknotenschwellung im Halsbereich und anderer Lymphknotenregionen des Körpers führen.

Unter der Bezeichnung Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) wird eine Vielzahl von Lymphom-Unterarten zusammengefasst, bei denen sich vorwiegend die B-Lymphozyten unkontrolliert vermehren (Abb. 2). Es kommt ebenfalls zur Lymphknotenschwellung und Vergrößerung der Milz. In der EU gibt es ca. 230.000 NHL-Fälle. Jedes Jahr kommen rund 70.000 neue Patienten hinzu – mit steigender Tendenz.

Durch die systematische funktionelle Genomforschung haben Krebsforscher des Nationalen Genomforschungsnetzes die Arbeitsschwerpunkte „Akute Leukämien“ und die „Funktionelle und therapierelevante Analyse krebsrelevanter Gene“ bearbeitet. Die dabei erworbenen Erkenntnisse über die molekularen Vorgänge in der Zelle und im Organismus haben zu Fortschritten im Verständnis dieser Krebserkrankungen und zur Entwicklung darauf basierender therapeutischer Maßnahmen und Medikamente geführt (GXP 2007, Sonderausgabe, S. 12f).

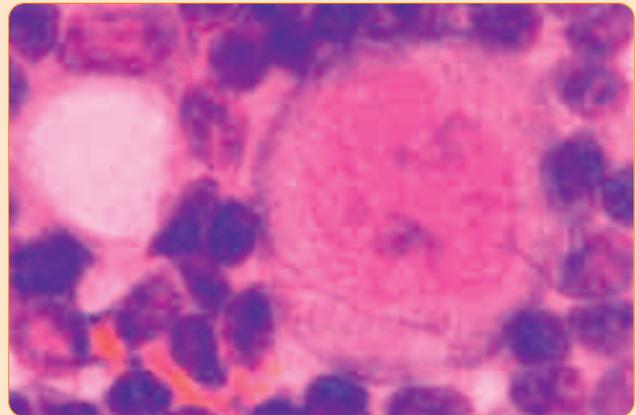


Abb. 1: Hodgkin-Lymphom (K.P.Hellriegel, Berlin, Pschyrembel-Klinisches Wörterbuch, 2004)

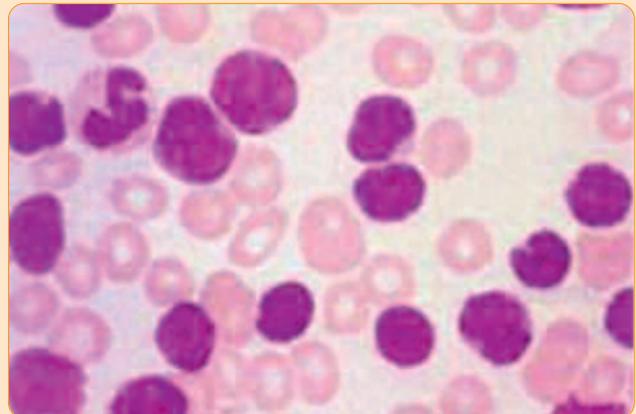


Abb. 2: Non-Hodgkin-Lymphom (K.P.Hellriegel, Berlin, Pschyrembel-Klinisches Wörterbuch, 2004)

### Anteil der Lymphome/retikuloendothelialen Neoplasien an allen Krebserkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren

Altersabhängiges Auftreten	Alter < 1 Jahr	Alter 1-4 Jahre	Alter 5-9 Jahre	Alter 10-14 Jahre
Fallzahl pro 1.000.000	21	236	681	1141
<b>Zeitspanne nach Diagnose</b>	<b>5 Jahre</b>	<b>10 Jahre</b>	<b>15 Jahre</b>	
Überlebenswahrscheinlichkeit	93 %	92 %	92 %	

Quelle: Deutsches Kinderkrebsregister 2009 (umfasst die Jahre 1999-2008)

## Infokarte 5

# Lungenkrebs

## (Lungenkarzinom)

Während für die Entstehung von Brustkrebs kein direkter Zusammenhang mit einer Schadstoffexposition nachgewiesen ist, sind 90 % aller Lungenkarzinome auf das Rauchen zurückzuführen. 2007 starben in Deutschland 43.005 Personen (30.406 Männer und 12.599 Frauen) an Krebserkrankungen der Lunge/Bronchien, des Kehlkopfes oder der Luftröhre.

Bereits Jugendliche unter 14 Jahren beginnen heute mit dem Rauchen, so dass ihr späteres Erkrankungsrisiko umso höher ist. Auch durch Passivrauchen inhaliert der Mensch im sogenannten Nebenstromrauch eine Vielzahl von Schadstoffen. Raucher (mit steigender Zahl bei Frauen) sind 10- bis 20-mal häufiger betroffen als Nichtraucher.

Die im Tabakrauch oder anderen Schadstoffen enthaltenen chemischen Kanzerogene gehen Verbindungen mit den DNA-Basen ein, werden aber in einer normal funktionierenden Zelle von den zelleigenen Reparaturenzymen entfernt. Unterbleibt die Reparatur, kommt es zu Mutationen in der DNA und das Krebswachstum kann im Lungengewebe beginnen (Abb. 1).

Es trifft, wie das Leben beweist, nicht jeden Raucher. Als Grund hiervon sehen die Wissenschaftler eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber kanzerogenen Stoffen, so wie Menschen auch unterschiedlich stark auf Medikamente ansprechen.

Vielfach sind dafür genetische und funktionelle Veränderungen in der Enzymwirkung innerhalb des individuellen Stoffwechsels verantwortlich.

In Japan wurde z. B. ein bestimmtes Gen entdeckt, das vermehrt bei Lungenkrebskranken auftritt. Dieses Gen codiert für ein Enzym, welches die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe, wie sie im Tabakrauch vorkommen, in ein reaktiveres Produkt umwandelt, das den Lungenkrebs fördert.

Andere Studienergebnisse aus Europa und den USA bestätigen, dass eine verminderte Fähigkeit der Zelle, DNA-Schäden zu beheben, mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko verbunden ist.

Bewiesen ist, dass sich das Erkrankungsrisiko eines starken Rauchers, der zum Nichtraucher wurde, innerhalb von zehn Jahren vom 15-fachen auf das Fünffache des Risikos eines lebenslangen Nichtrauchers verringert. Nach 15 Jahren Abstinenz ist das Risiko nur noch doppelt so hoch und nach 20-25 Jahren hat ein ehemaliger Raucher das Risiko eines Menschen, der noch nie geraucht hat.

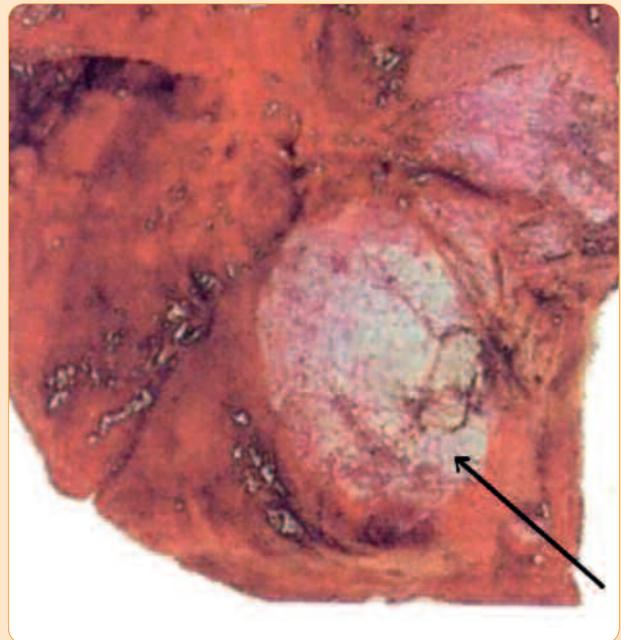


Abb. 1: Tumor im Lungenunterlappen (Stein, F.; Berlin, Pschyrembel-Klinisches Wörterbuch, 2004)

**Anteil aller Krebsfälle mit Todesfolge, die auf das Rauchen zurückzuführen sind weltweit: rund ein Drittel**

**Rauchen erhöht nachweislich das Risiko für:**

**Lungenkrebs**  
**Kehlkopfkrebs**  
**Mundhöhlenkrebs**  
**Magenkrebs**  
**Speiseröhrenkrebs**  
**Blasenkrebs**  
**Bauchspeicheldrüsenkrebs**  
**und einige weitere Krebsarten**

Quelle: Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums / Deutsche Krebshilfe

# Fugapis – Funktionelle Genom Analyse auf Krankheitsresistenzen bei der Honigbiene

In den letzten Jahrzehnten erlebte die Honigbiene (*Apis mellifera*) in Deutschland wie auch in anderen europäischen Ländern einen dramatischen Rückgang der Völkerzahlen. Davon betroffen waren sowohl von Imkern gehaltene als auch freilebende Bienenvölker. Dieser europaweite Verlust von Honigbienen ist nicht nur ein Problem für die Imkerei sondern auch für viele Nutz- und Wildpflanzen, deren Bestäubung direkt von der Honigbiene abhängt. Als ursächlich für dieses Verluste wurden vor allem Erkrankungen der Bienenbrut identifiziert. Alle Versuche krankheitsresistente Honigbienen zu züchten haben allerdings bisher keine befriedigenden Ergebnisse erzielen können. Das liegt zum einen an der sehr zeitaufwendigen Auswahl von resistenten Phänotypen, und zum anderen an dem nur schwer zu kontrollierenden Paarungssystem der Honigbiene: Königin und Drohnen paaren sich im Flug weitab des Bienenstandes. Ziel von Fugapis ist es mittels funktioneller Analyse des Honigbienen-genoms jene Gene zu identifizieren welche maßgeblich an der Resistenzbildung beteiligt sind. Die identifizierten Gene und Genkaskaden werden dann die Zucht von resistenten Honigbienen entscheidend erleichtern und beschleunigen.

F. Bernhard Kraus, Peter Rosenkranz, Eva Frey, Jürgen Tautz und R.F.A. Moritz



## Imkerei, Völkerverluste und Bienenkrankheiten

Imkerei, ob als Beruf oder Hobby ausgeübt, ist eine Tätigkeit, die sowohl für den Einzelnen als auch für die gesamte Gesellschaft von großer Bedeutung ist. Der direkte finanzielle Gewinn der Bienenhaltung wird häufig unterschätzt und übersteigt z.B. den Ertrag aus der Schaf- und Ziegenhaltung um 20%. Zusätzlich steigern Honigbienen auch die Produktivität der Landwirtschaft durch ihre Bestäubungsleistung. Insgesamt profitieren über 80% aller Kulturpflanzen von der Bestäubung durch Bienen<sup>1</sup>. Von mindestens ebenso großer Bedeutung ist auch, dass die Honigbiene unzählige Wildpflanzen bestäubt und damit wesentlich zur Aufrechterhaltung der Funktion ganzer Ökosysteme beiträgt (Abb. 1).

Der massive Rückgang der Imkerei in den zurückliegenden Jahrzehnten hat somit direkte Auswirkungen sowohl auf Gesellschaft als auch auf die gesamte Umwelt. Die Dichte an Honigbienen-völkern ist, trotz Imkerei, momentan sogar niedriger als sie unter natürlichen Bedingungen in ungestörten Habitaten zu erwarten wäre. Eine Hauptursache für diesen dramatischen Rückgang der Honigbiene in ganz Europa sind die hohen Völkerverluste durch neue und alte Pathogene der Honigbiene<sup>2</sup>. Ganze Bienenstände und imkerliche Betriebe wurden aufgelöst weil Imker nicht mehr in der Lage oder Willens sind, weiterhin mit anhaltend hohen Völkerverlusten und chemischen Behandlungsmethoden zu arbeiten.

Als Reaktion auf den europaweiten Rückgang der Honigbiene wurde nun schon seit mehreren Jahrzehnten der Versuch

unternommen, krankheitsresistente Honigbienen durch klassische Zuchtprogramme heranzuziehen. Leider waren die Ergebnisse dieser Bemühungen bisher nicht sehr vielversprechend. Ursache für die geringen Erfolge sind die langen Zeitintervalle, die benötigt werden um den Phänotyp eines Bienenvolkes zu testen. Die Leistungsprüfung eines Bienenvolkes erfordert zwei Jahre, ein langer Zeitraum wenn es darum geht auf neu eingebrachte Krankheiten durch Zucht zu reagieren. Ein weiteres Problem, das bei der Züchtung von Honigbienen auftritt ist, dass das Honigbienen-volk eine äußerst komplexe genetische Struktur darstellt, deren Eigenschaften aus der Interaktion tausender einzelner Arbeiterinnen resultieren. Diese Arbeiterinnen sind zwar alle die Nachkommen einer einzigen Königin haben aber 20 oder mehr verschiedene Väter, da sich die Königin mit vielen Männchen paart. Diese genetische Komplexität des Bienenvolkes reduziert die Genauigkeit von Zuchtwahl erheblich und klassische Zuchtprogramme haben sich deshalb oft als ungeeignet oder schwer durchführbar erwiesen.

Honigbienen haben ein breites Verhaltensrepertoire zum Aufspüren und Entfernen erkrankter Bienenbrut, allerdings tritt dieses Verhalten auf Kolonieebene natürlich erst dann zutage, wenn das Bienenvolk bereits stark infiziert ist. Folglich ist es für



**Arbeitsmaterial** **Modul 2 Lebenssystem Nutztier**



Abb. 1: Fotos A und B zeigen blütenbesuchende Honigbienen; C und D zeigen eine Bienenlarve bzw. adulte Bienen, die von Varroa Milben befallen sind. (Fotos A und C Peter Rosenkranz, Foto B Richard Odemer, Foto D von Frank Neumann)

die Praxis von großem Interesse solche immunologischen Mechanismen auf der Ebene des Individuums zu kennen, die Infektionen von vornherein verhindern. Die genetischen Grundlagen des Immunsystem bei Insekten sind gut untersucht und mehrere Gene, die die Immunabwehr bei der Fruchtfliege *Drosophila* kontrollieren sind bereits identifiziert worden. Da seit kurzer Zeit auch das Genom der Honigbiene komplett sequenziert zur Verfügung steht sind neue, DNA basierte Zuchtkonzepte für die Honigbiene möglich, die direkt auf der Identifizierung spezifischer Immungene beruhen.

**Zielsetzung von Fugapis**

Ziel von Fugapis ist es, Gene der Honigbiene zu identifizieren, die bei der Krankheitsresistenz eine signifikante Rolle spielen und diese Gene dann funktionell zu charakterisieren. Dies beinhaltet sowohl Gene, die spezifisches Verhalten kontrollieren, als auch solche die Einfluss auf physiologische Mechanismen haben. Um dieses Ziel zu erreichen wird eine genetische Besonderheit der Honigbiene genutzt, die sie für genetische Studien geradezu prädestiniert: Drohnen der Honigbiene sind haploide Organismen und sind daher, im Vergleich zu diploiden Organismen wie den Arbeiterinnen, genetisch sehr einfach zu charakterisieren. Auch wenn Arbeiterinnen die allermeisten Aufgaben im Bienenstaat erledigen, sind sowohl Drohnen wie Arbeiterinnen gleichermaßen von Krankheiten und Parasiten der Bienenbrut betroffen. Drohnen sind deshalb aufgrund ihres haploiden

Genoms bei gleichzeitigen identischen Selektionsdrücken durch Krankheiten, der Organismus der Wahl für die Selektion resistenter Phänotypen<sup>3</sup>.

In Fugapis werden zunächst Hybrid-Königinnen aus entsprechenden Honigbienen Zuchtlinien herangezogen, die dann resistente, beziehungsweise krankheitsanfällige Drohnen erzeugen. Dies erfolgt unter Einbeziehung des deutschlandweiten Monitoring Projekts, das 125 Bienenstände und mehr als 1500 Bienenvölker umfasst und somit ein sehr breites Spektrum an Koloniephänotypen abdeckt. Die von den Hybridköniginnen produzierten Drohnenlarven werden dann einzeln infiziert und in resistente oder krankheitsanfällige Individuen kategorisiert, welche dann als Grundlage für entsprechende DNA Pools dienen (Abb. 2). Die Pathogene/Parasiten die in Fugapis als wichtigste Erkrankungen der Bienenbrut im Fokus stehen sind zum einen die brutparasitische Milbe *Varroa destructor* (Abb. 1) als auch das Bakterium *Paenibacillus larvae*, welches die amerikanische Faulbrut verursacht. Ein weiteres Merkmal auf das die Drohnen Larven untersucht werden ist die generelle Immunkompetenz, hier werden Unterschiede und die Stärke der Immunantwort kategorisiert. Nach dem Erhalt entsprechender Genpools aus den resistenten und anfälligen Drohnen werden die Regionen des Honigbienen-genoms, die mit Krankheitsresistenzen gekoppelt sind, mittels 500 DNA Markern (Mikrosatelli-

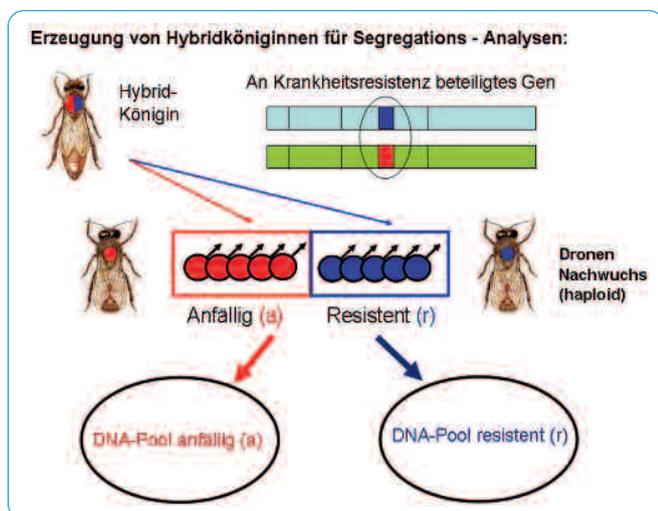
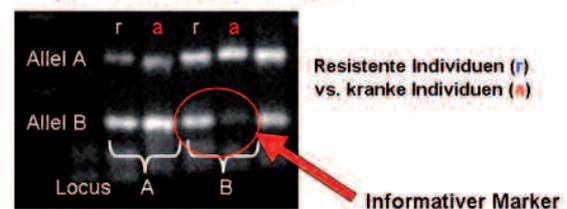


Abb. 2 Erzeugung von Hybridköniginnen und Drohnen für die Segregationsanalyse

**Bulk segregation analysis (BSA)**

- DNA-Pools aus definierten Phänotypen von Drohnen
  1. Varroa Tolleranz
  2. Faulbrut Resistenz
  3. Generelle Immunkompetenz
- Detektierung von unterschiedlichen Amplifikationsmustern von 400 Mikrosatelliten Markern:



Identifizierung von Kopplungsgruppen für Resistenzen

Abb 3: Prinzip einer Segregationsanalyse (BSA) an resistenten (r) und anfälligen (a) Individuen

## Arbeitsmaterial

## Modul 2 Lebenssystem Nutztier

ten) in einer Segregationsanalyse (*Bulk Segregation Analysis*) kartiert (Abb. 3). Da das gesamte Honigbienenengenom bereits bekannt ist und die gesamte DNA Sequenzinformation zur Verfügung steht, ist es anschließend möglich, die so identifizierten genomische Regionen einer weiteren Feinkartierung zu unterziehen. Diese Verfahren erlaubt es dann, einzelne Gene, die an der Resistenzbildung maßgeblich beteiligt sind, zu identifizieren und funktionell zu charakterisieren. Komplementär zu der Genkartierung werden auch vergleichende Genexpressionsstudien zwischen resistenten und krankheitsanfälligen Drohnenlarven mittels Microarrays durchgeführt, um die an der Resistenz beteiligten Genkaskaden zu identifizieren.

Nach der erfolgreichen Identifizierung von Resistenzgenen der Honigbiene ist die Entwicklung von SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) innerhalb dieser Gene geplant. Für jedes Gen kann so ein Set von SNPs entwickelt werden, das resistente bzw. krankheitsanfällige Allele des jeweiligen Gens eindeutig charakterisiert. Kombinationen dieser SNPs Sets sollen zu einem DNA basierten Zuchtwerkzeug entwickelt werden, das es ermöglicht, mit bisher unerreichter Präzision und minimalem Aufwand, unterschiedlichste Zuchtlinien der Honigbiene auf Krankheitsresistenzen zu screenen.

### Referenzen

1 Carreck NL, Williams IH 1998 *The economic value of bees in the UK*. *Be World* 79:115-123 2 Moritz RFA et al. 2007. *The size of wild honeybee populations (Apis mellifera) and implications for the conservation of honeybees*. *J Insect Conserv* (2007) 11:391–3973 3 Behrens et al. 2007 *Infection of drone larvae with American Foulbrood*. *Apidologie*, *Apidologie* 38 (2007) 281–288

### Glossar

**Diploid:** mit doppeltem Chromosomensatz ausgestattet.

**Haploid:** mit einfachem Chromosomensatz ausgestattet.

**Mikrosatelliten:** Kurze, nicht kodierende repetitive DNA Sequenzen im Genom eines Organismus.

**Phänotyp:** Summe aller morphologischen, physiologischen und Verhaltens-Eigenschaften eines Organismus.

**Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs):** Variationen einzelner Basen eines DNA Stranges.

### Kontakt

Dr. Bernhard Kraus  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,  
Institut für Biologie  
E-mail: Kraus@zoologie.uni-halle.de



Varroa Milben, Foto: Helga R. Heilmann

## Arbeitsaufträge

1. Veranschaulichen Sie sich den Umfang der „Bienen – Problematik“ in einer Stoffsammlung oder als Mind Map.
2. Diskutieren Sie die Aussage: „Ohne Honigbienen – kein funktionsfähiges Ökosystem“. Nutzen Sie Ihr Mind Map als Grundlage.
3. Welche Probleme, Ziele bzw. Fragen stehen vor den Wissenschaftlern?
4. Halten Sie einen Kurzvortrag über einen speziellen Bereich des Themas. Mögliche Vorträge könnten vergeben werden:
  - a. Verhalten der Bienen
  - b. immunologische Mechanismen
  - c. Sequenzierungsmethoden
  - d. Michael Lattorff – Portrait ([www.genomxpress.de](http://www.genomxpress.de))
5. Beschreiben Sie die Erzeugung von Hybridköniginnen und Drohnen.

## Reben für morgen – Weinbau mit Zukunft

**Untersuchungen der Weinrebe (*Vitis spec.*) bezüglich ihrer Resistenz gegen den Echten Mehltau (*Erysiphe necator*) im Era-Net-PG-Projekt GRASP.**

Die Weinrebe (*Vitis vinifera* L.) ist eine der weltweit wichtigsten Kulturpflanzen mit einer langen europäischen Tradition. Ihre Früchte dienen insbesondere der Produktion von Wein, Tafeltrauben und Rosinen. Allerdings weisen die europäischen Weinreben keinerlei Resistenzen gegenüber Schaderregern wie dem Echten und dem Falschen Mehltau (*Erysiphe necator* und *Plasmopara viticola*) auf. Diese beiden Krankheitserreger verursachen ohne regelmäßige Pflanzenschutzmaßnahmen große Qualitäts- und Ertragsverluste. Der Pflanzenschutz verursacht wiederum hohe Kosten und belastet die Umwelt.

Martina Rex, Reinhard Töpfer, Eva Zyprian

Julius Kühn-Institut (JKI) Bundesforschungsinstitut für Kulturpflanzen; Institut für Rebenzüchtung Geilweilerhof, Siebeldingen

Die beiden Mehltauerreger haben ihren Ursprung in Nordamerika und sind im 19. Jhd. nach Europa eingeschleppt worden. Amerikanische und einige asiatische Wildreben (*Vitis spec.*) besitzen, im Gegensatz zur europäischen Art (*Vitis vinifera*), vielfach Resistenzeigenschaften gegen die Mehltaupilze. Allerdings ist die Qualität der Weine aus solchen Wildreben ungenügend. Um eine hohe Weinqualität mit der Resistenz gegen die Schaderreger zu kombinieren, werden daher neue Rebsorten gezüchtet. Die traditionelle empirische Züchtung einer neuen Rebsorte aus einer kontrollierten Kreuzung erfordert etwa 25 bis 30 Jahre. Diese Zeitspanne kann durch neue molekulare Techniken um bis zu 10 Jahre verkürzt werden.

In den letzten 15 Jahren wurden weltweit molekular-genetische Analysen der Weinrebe durchgeführt und soweit vorangebracht, dass im Jahr 2007 das Rebgenom vollständig sequenziert werden konnte (Jaillon *et al.*, 2007; Velasco *et al.*, 2007). Dies bie-

tet den Wissenschaftlern nun verbesserte Grundlagen zur Entwicklung Merkmals-gekoppelter molekularer Marker, die es ermöglichen, die Entwicklung neuer Rebsorten zu beschleunigen.

Im Rahmen des europäischen ERA-Net-PG-Verbundprojektes GRASP werden molekulare Marker entwickelt, die mit der Resistenz gegen den Echten und den Falschen Mehltau sowie mit Qualitätsmerkmalen von Kelter- und Tafeltrauben genetisch verknüpft sind. Diese Merkmals-gekoppelten Marker werden in der Züchtung neuer, mehltaresistenter Reben für die nachhaltige Produktion von qualitativ hochwertigen Trauben und Wein zum Einsatz kommen.

Am GRASP Projekt sind 17 Arbeitsgruppen aus sechs europäischen Ländern (Frankreich, Italien, Portugal, Spanien, Niederlande und Deutschland) beteiligt. Innerhalb des Projektes werden Erkenntnisse über die physiologischen und molekularen Mechanismen für Resistenz und Qualität der Weinrebe erarbeitet.

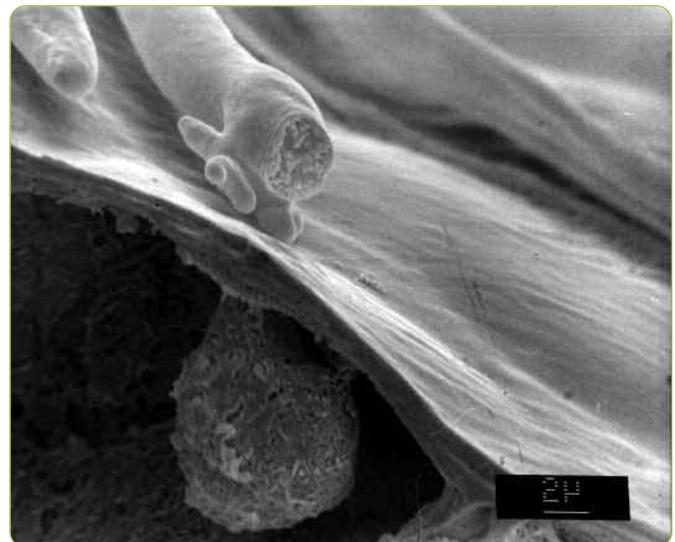
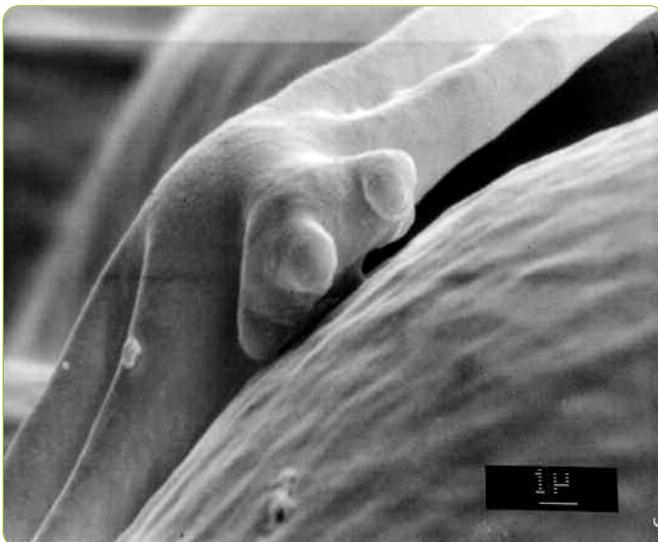


Abb. 1: Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Echtem Mehltau an der Rebe: a) Appressorium mit „Bohrhyphe“ und b) Haustorium innerhalb der Pflanzenzelle (Quelle: R. Wind, JKI-IRZ Geilweilerhof)

## Arbeitsmaterial

## Modul 3 Lebenssystem Pflanze

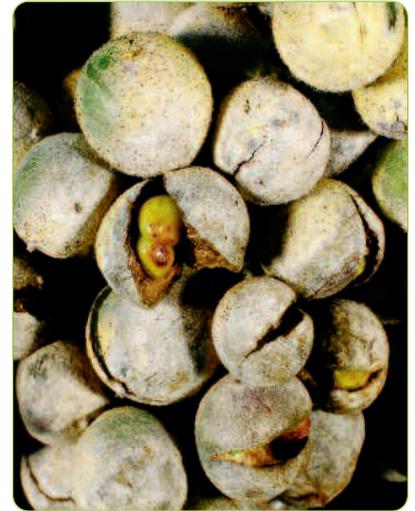


Abb. 2a): Blätter einer Rebsorte, deren Oberflächen mit Echtem Mehltau überzogen sind. b) Bei Befall mit Echtem Mehltau trocknet die Beerenhaut und die Beere platzt auf. Es kommt zum so genannten Samenbruch. (Quelle: D. Schneider, JKI-IRZ Geilweilerhof)

In Deutschland liegt der Schwerpunkt der Arbeiten auf der Untersuchung der Resistenz gegen den Echten Mehltau.

Der Echte Mehltau (*Erysiphe necator*) gehört zur Klasse der Schlauchpilze (Ascomyceten) und bildet einen grauweißen Belag auf allen grünen Rebsorten, den Blattoberseiten und den Beeren. Fällt eine Spore des Pilzes z. B. auf eine Beere, so beginnt sie nach kurzer Zeit auszukeimen und bildet Hyphen, aus welchen wiederum zahlreiche Haftorgane (Appressorien) entstehen. An der Unterseite der Appressorien entwickeln sich „Bohrhyphen“, die mechanisch in die Epidermiszellen eindringen, sich dort verzweigen und Saugorgane (Haustorien) bilden mit denen sich der Pilz ernährt (Abb. 1a und b). Junge Beeren wachsen nach Befall nicht mehr weiter und vertrocknen. Bei größeren Beeren kommt es zum so genannten „Samenbruch“ – die Beerenhaut platzt auf und die Samenkerne werden sichtbar (Abb. 2).

Um die Mechanismen der erfolgreichen Abwehr gegen den Echten Mehltau zu erforschen und Gene zu identifizieren, die damit im Zusammenhang stehen, waren in Vorarbeiten zunächst vergleichende Microchip-Analysen durchgeführt worden. Auf diesem Chip befand sich eine Reihe von Genen, deren Aktivität im Zusammenhang mit einer Abwehrreaktion gemessen werden konnte. Etwa 100 signifikant differenziell exprimierte Kandidatengene wurden in diesen Arbeiten ermittelt. Ein Satz von 27 Genen, die im Microchip-Experiment bei erfolgreicher Pilzabwehr induziert erschienen, wurden durch quantitative Echt-Zeit-PCR validiert (Welter, 2008). Eine Auswahl dieser Kandidatengene wird innerhalb des GRASP-Projektes nun weiter untersucht.

Dazu wurden zuerst Daten der Befallserhebung zur Mehltauresistenz, die am Geilweilerhof über viele Jahre erhoben wurden, zusammengestellt und ein Probensatz aus 45 resistenten, anfälligen und intermediären Reben ausgewählt. Über all diese Proben wurden die Kandidatengene sequenziert und Sequenzvarianten identifiziert, die für die Variation der Ausprägung der Resistenzeigenschaften verantwortlich sein könnten. Diese Veränderungen sind sowohl einzelne Basenaustausche (Punktmutationen) als auch kleine Insertions- oder Deletionsereignisse. Solche Verände-

rungen wurden erstaunlich häufig gefunden, ihre mittlere Frequenz beträgt 1/95 Basen. Um Varianten zu identifizieren, die eine funktionelle Rolle in der Mehltauresistenz der Weinrebe spielen, wurde anschließend nach den entsprechenden Veränderungen in der Aminosäuresequenz der Gen-kodierten Proteine gesucht.

Neben den kodierenden Regionen der Kandidatengene spielen ihre regulatorischen Promotorbereiche eine wichtige Rolle. Hier finden spezifische Wechselwirkungen mit DNA-bindenden Proteinen statt, die für die Steuerung der Aktivität (das „An- bzw. Abschalten“ der Transkription) des entsprechenden Kandidatengens verantwortlich sind. Aus diesem Grund werden auch die Promotorregionen der Kandidatengene untersucht. Sequenzvariationen (Einzelbasenaustausche oder Insertions-/ Deletionsereignisse) in diesen regulatorischen Bereichen zwischen resistenten und anfälligen Reben könnten zu einer unterschiedlichen Genregulation und damit einer verschiedenartigen Steuerung der Merkmalsausprägung führen.

Mit speziellen statistischen Verfahren können Assoziationen zwischen bestimmten Sequenzvarianten (einzelnen, indikativen Basenaustauschen) und der Ausprägung der Resistenzeigenschaft identifiziert werden. Das Auffinden einer positiven Assoziation führt im Idealfall zur Identifizierung eines Gens, welches für die Resistenz bzw. Anfälligkeit eine Rolle spielt, also für deren Ausprägung verantwortlich ist. Da es sich bei der Mehltauresistenz um ein quantitatives Merkmal handelt (d. h. es treten alle Übergänge von hoch resistent bis völlig anfällig bei den Weinreben auf), ist mit der Beteiligung mehrerer Gene zu rechnen. Ziel dieser Arbeiten ist daher, solche Assoziationsstudien innerhalb verschiedener am Geilweilerhof vorhandener Kreuzungspopulationen und einem ausgewählten Satz resistenter Reben aus der Rebensammlung des Instituts durchzuführen, um die Resistenzquellen zu erfassen.

Die identifizierten Basenaustausche können als molekulare Marker in der Züchtung neuer Rebsorten zur frühzeitigen Selektion von Kreuzungsnachkommen auf genetischer Ebene eingesetzt werden.

## Arbeitsmaterial

## Modul 3 Lebenssystem Pflanze



Abb. 3: Infektionsversuch mit Echtem Mehltau. a) Die Inokulation erfolgt durch direkten Kontakt der zu infizierenden Blätter mit einem bereits sichtbar infizierten Blatt. a) Die Kontrollpflanzen werden mit einem Blatt Papier berührt, um den Berührungsreiz der Inokulation nachzustellen.

Neben den Assoziationsstudien sollen für die Kandidatengene genauere Expressionsanalysen durchgeführt werden. Dazu werden zunächst verschiedene Rebsorten mit einem unterschiedlichen Resistenzgrad gegen den Echten Mehltau gezielt mit dem Pilz beimpft (Abb. 3). Über den Zeitraum der anschließenden 24 Stunden werden zu verschiedenen Zeitpunkten Proben genommen, die mit Hilfe der quantitativen Echt-Zeit PCR auf eine unterschiedliche Aktivität der Kandidatengene untersucht werden. Innerhalb der verschiedenen Expressionsmuster wird es dann möglich sein, Rückschlüsse auf frühzeitige Abwehrreaktionen der Pflanze gegen das Eindringen des Pilzes zu ziehen und damit den Mechanismus der erfolgreichen Abwehr verstehen zu lernen.

### Literatur

- Jaillon O et al. French-Italian Public Consortium for Grapevine Genome Characterization (2007): The grapevine genome sequence suggests ancestral hexaploidization in major angiosperm phyla. *Nature* 449, 463-467
- Velasco R et al. (2007): A high quality draft consensus sequence of the genome of a heterozygous grapevine variety. *PlosOne* 2 (12)
- Welter, L.J. (2008): Genetic and molecular analysis of mildew disease resistance in grapevine. Dissertation, Universität Karlsruhe

### Kontakt

Martina Rex und Eva Zyprian  
JKI-Bundesforschungsinstitut für Kulturpflanzen,  
Institut für Rebenzüchtung Geilweilerhof, Siebeldingen  
martina.rex@jki.bund.de, eva.zyprian@jki.bund.de

## Arbeitsaufträge

1. **Lesen Sie den Artikel: „Reben für morgen – Weinbau mit Zukunft“.** Ziehen oder wählen Sie eine Wiederholungskarte. Setzen Sie sich mit dem Schwerpunkt auseinander und stellen Sie anschließend in der Wiederholung ihren Sachverhalt den anderen Schülern vor. Mögliche Themen für Wiederholungskarten: Mendelsche Regeln / molekulare Marker / Mutationen / Pilze / Züchtung / PCR / Proteinbiosynthese / Genregulation
2. **Informieren Sie sich im Internet über Weinarten, Weinbau, Mehltau, Schädlinge, Spritzmittel, deren Einfluss auf Mensch und Umwelt sowie deren Verbrauch usw.!** (z. B. [www.smul.sachsen.de/lfl/publikationen/download/24\\_1.pdf](http://www.smul.sachsen.de/lfl/publikationen/download/24_1.pdf))
3. **Warum werden Anstrengungen zur Verbesserung der Rebenqualität unternommen? Führen Sie wesentliche Aspekte an.**
4. **Erläutern Sie mit Hilfe eines Fließschemas die Vorgehensweise der Wissenschaftler "Reben für morgen" zu züchten.**
5. **Unterbreiten Sie Vorschläge, wie man die neuen Erkenntnissen sinnvoll einsetzen könnte.**

## MON810 – ist ein Verbot wirklich angebracht?

### Zum Stand der ökologischen Sicherheitsforschung zu Bt-Mais

Seit 1996 werden mit Genen des *Bacillus thuringiensis* veränderte Maispflanzen auf weltweit stetig wachsenden Flächen angebaut. In Spanien waren es zuletzt fast 100.000 Hektar, rund 15% der gesamten Anbaufläche von Mais. Dennoch läuft eine sehr hitzige Debatte über das Für und Wider der Nutzung von Bt-Mais als Futter- und Nahrungsmittel. Oft wird behauptet, es sei nur wenig über die möglichen Auswirkungen dieser Pflanzen auf die Umwelt, den Boden, Tier und Mensch bekannt. Dabei gibt es schon seit Jahren eine intensiv betriebene Sicherheitsforschung, die schon viele Antworten auf brennende Fragen gefunden hat. So zum Beispiel zur Wahrscheinlichkeit einer Beeinträchtigung von geschützten oder bedrohten Schmetterlingen.

Stefan Rauschen



Eine Schmetterlingsraupe frisst im Laborversuch an einer mit Bt-Maispolen behandelten Blattscheibe (Foto: Mechthild Schuppener, RWTH Aachen)

Eigentlich ist die Sache mit *Bacillus thuringiensis* ganz einfach. 1911 wurde dieses Bakterium von Ernst Berliner in Thüringen als Verursacher der „Schlaffsucht“ bei Raupen von Mehlmoten identifiziert und beschrieben. Man stellte fest, dass die Sporen von *B. thuringiensis* gegen Schmetterlingsraupen wirksam sind und verwendete bereits in den späten 20er Jahren des letzten Jahr-

hunderts dieses Wissen, um den Maiszünsler *Ostrinia nubilalis* zu bekämpfen. Doch erst mit der Entdeckung der Tatsache, dass die toxische Wirkung durch in den Sporen enthaltene Proteine verursacht wird, wurde Mitte der 50er Jahre der Grundstein für die Anwendung dieser biologischen Kontrollmaßnahme gegen eine Reihe von schädlichen Schmetterlingen gelegt. Seitdem werden Spritzmittel auf Basis von *B. thuringiensis* angewendet, um im Obst-, Gemüse- und Forstbau und in der Landwirtschaft Schädlinge zu bekämpfen. Auch die Mückenbekämpfung in sumpfigen Gebieten wurde so durchgeführt. Die Spezifität der Spritzmittel bei

gleichzeitiger Nützlingschonung machten sie schnell beliebt. Ihr größter Nachteil ist die nur sehr kurzfristige Wirksamkeit.

In den folgenden Jahrzehnten wurde viel geforscht. Man fand viele verschiedene Stämme von *B. thuringiensis*, die viele unterschiedliche Proteine bilden. Diesen ist gemein, dass sie als Kristalle in den Sporen des Bakteriums zu finden sind. Daher werden sie Cry-Proteine genannt, und auf Grund ihrer strukturellen Eigenschaften und Gemeinsamkeiten werden sie in verschiedene Familien eingeteilt. Eine weitere Gemeinsamkeit der Proteine ist, dass sie zwar auf unterschiedliche Gruppen von Gliedertieren wirken, dies aber sehr spezifisch. So fand man Cry-Proteine, die gezielt gegen Zweiflügler (Fliegen und Mücken), solche, die gegen Käfer, und wiederum andere, die gegen Fadenwürmer (Nematoden) wirken.

Letztlich konnte man die Gene, die für die Bildung der jeweiligen Cry-Proteine verantwortlich sind, identifizieren und isolieren. Damit eröffnete sich nun die Möglichkeit, durch gentechnische Verfahren Pflanzen zu erzeugen, die selbst in der Lage sind, Cry-Proteine zur Abwehr von Schädlingen zu produzieren.

#### Wirkungsweise von Bt-Proteinen und ihre Spezifität

Die Kristalle aus Bt-Proteinen werden durch Fraß aufgenommen und im Darm der Insekten aufgelöst. Anschließend durchlaufen die freigesetzten Proteine eine Spaltung durch spezifische Enzyme.



Der Bt-Mais MON810 enthält ein Cry-Protein, das spezifisch auf bestimmte Schmetterlingsarten wirkt (Foto: Matthias Artl).

Der Maiszünsler (*Ostrinia nubilalis*) ist ein wichtiger Schädling. Auch in Deutschland breitet er sich zunehmend aus (Foto: © Entomart.be).

## Arbeitsmaterial

## Modul 3 Lebenssystem Pflanze



Schmetterlinge wie der Kleine Fuchs (*Aglais urticae*) sind so genannte "Nicht-Zielorganismus" des Bt-Mais. Inwiefern sich der Mais auf diese Schmetterlingsarten auswirkt steht im Fokus der Sicherheitsforschung (Fotos: Mechthild Schuppener, RWTH Aachen).

Diese Prozessierung liefert erst die eigentlich aktiven Cry-Toxine. In einem nächsten Schritt kommt es zu einer Anlagerung der aktiven Proteine an spezifische Rezeptoren in den Zellmembranen des Darmepithels. Diese Wechselwirkung führt zur Bildung von Oligomeren aus mehreren Proteinen, die dann einen Poren-förmigen Komplex bilden. Dieser wiederum interagiert mit anderen Rezeptoren und wird daraufhin in die Zellmembran eingelagert, was zur Störung der Funktion, zur Lyse der Zelle und letztlich zum septischen Tod des Insekts führt.

Noch sind nicht alle Schritte und Reaktionen dieser sehr komplexen Wechselwirkungen und Abläufe genau bekannt. Klar ist aber, dass es spezifischer Rezeptoren und der Erkennung der Cry-Proteine bedarf, damit die verschiedenen Stufen der Interaktion durchlaufen werden können. Nur dies führt zur toxischen Wirkung und begründet die außerordentliche Spezifität der verschiedenen Bt-Proteine. Von Kritikern der Bt-Technologie wird häufig angeführt, dass in den gentechnisch veränderten Pflanzen bereits die aktivierten Formen der Bt-Proteine gebildet werden. Und das somit, da die ersten Schritte der Wechselwirkungen zwischen Protein und Organismus übersprungen werden, die Wirkbreite der Proteine erhöht sei. Dabei wird übersehen, dass es letztlich nur auf die Reaktion der Proteine mit spezifischen Rezeptoren in der Darmwand ankommt. Sind diese Rezeptoren nicht vorhanden, kann es auch nicht zu einer Giftwirkung kommen.

### Kommerzialisierte Bt-Pflanzen und Spritzmitteleinsatz

Die ersten Kulturpflanzen, die mit Genen aus *B. thuringiensis* verändert wurden, waren Baumwolle und Mais. In beiden haben Landwirte mit Schmetterlingsraupen als gravierenden Schädlingen zu kämpfen. Das Spritzen von Insektiziden ist in beiden Kulturen technisch aufwändig. Ein besonderes Problem stellt zudem dar, dass die Larven der Schmetterlinge sich in die Pflanzen selbst einfressen, und damit durch von außen aufgebrachte Insektizide nicht bekämpft werden können.

Mittlerweile sind neben Baumwolle und Mais auch verschiedene Bt-Kartoffeln und eine Bt-Tomate hinzugekommen. In Europa dürfen allerdings nur Bt-Maissorten auf Basis von MON810 angebaut werden.

Die Bt-Pflanzen schützen sich also durch die Bildung eines Inhaltsstoffes, der auf bestimmte Fraßschädlinge giftig wirkt, selbst; im Idealfall ohne dass der Mensch zusätzliche Maßnahmen ergreifen muss. Dies trifft aber nicht bei allen angebauten Bt-Kul-

turpflanzen zu. Während Bt-Mais MON810 eine fast 100%ige Kontrolle des Maiszünslers gewährleistet, ist die Kontrolle der diversen schädlichen Schmetterlinge in Bt-Baumwolle bei weitem nicht so hoch. Dies liegt daran, dass nicht alle Schädlinge gleich sensibel auf die in den Pflanzen gebildeten Cry-Proteine reagieren. Häufig reicht die Konzentration, die man in den verschiedenen Pflanzengewebe vorfindet, dann nicht aus, um ein hohes Maß an Schädlingskontrolle zu gewährleisten. In diesen Fällen sind dann weitere Kontrollmaßnahmen, zum Beispiel weiterhin das Spritzen von Insektiziden, von Nöten. Dies ist natürlich auch dann der Fall, wenn auch gegen Schädlinge vorgegangen werden muss, gegen die die Bt-Pflanze gar nicht resistent ist. Ein Beispiel wäre ein schädlicher Käfer in einer Bt-Kultur mit Resistenz gegenüber Schmetterlingen. Dieser Umstand führt dann mitunter dazu, dass nicht in allen Bt-Kulturen und auch nicht in allen Anbaugebieten eine Reduktion des Spritzmitteleinsatzes stattgefunden hat. Auch dies wird häufig als Kritikpunkt angeführt, übersieht aber einfach, dass die Bt-Technologie Resistenzen gegen einzelne Schädlinge vermittelt, diese nicht gegenüber allen Schädlingen gleich gut funktioniert, und dass es darüber hinaus natürlich Schädlinge gibt, gegen die die jeweilige Bt-Pflanze gar nicht resistent ist.

### Wirkung auf geschützte oder bedrohte Schmetterlingsarten in Naturräumen

Durch Bescheid des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit wurde der Anbau von MON810 im April dieses Jahres vorübergehend verboten. Es wurde eine Reihe von Studien angeführt, die die Möglichkeit von Risiken für Nichtziel-Organismen, darunter Schmetterlinge, Marienkäfer und auch Wasserorganismen, belegen sollen. Im folgenden soll auf die mögliche Wirkung auf Nichtziel-Schmetterlinge eingegangen werden.

Das im MON810 gebildete Cry1Ab-Protein wirkt spezifisch auf Schmetterlinge. Daher ist es prinzipiell möglich, dass neben den eigentlich anvisierten Arten auch andere Schmetterlinge beeinträchtigt werden könnten. Ob es dazu kommt, hängt von einer ganzen Reihe von Faktoren ab.

Das Risiko für einen Organismen leitet sich im wesentlichen von zwei Parametern ab, der Exposition gegenüber einem Giftstoff und der Stärke der Auswirkung, die der Giftstoff auf den Organismus ausübt.

Die Exposition hängt für Nichtziel-Schmetterlinge wieder von einer Reihe von Faktoren ab. Nahezu alle Nichtziel-Schmetterlinge

## Arbeitsmaterial

## Modul 3 Lebenssystem Pflanze



Schadbilder des Maiszünslers (*Ostrinia nubilalis*) in Maispflanzen. Die Larven fressen sich durch die Stängel der Pflanzen (links). Dadurch werden die Pflanzen instabil und brechen ab, wie auf diesem Feld in Thüringen (rechts). Die Verletzungen an den Kolben können zum Befall mit Schimmelpilzen führen und die Qualität des Ernteguts massiv beeinträchtigen (Mitte, Fotos: [www.transgen.de](http://www.transgen.de)).

können nur über den auf ihren Futterpflanzen abgelagerten Maispollen in Kontakt mit den Bt-Proteinen kommen, da sie nicht direkt an Mais fressen. Das heißt, es müssen empfindliche Larvenstadien genau dann auftreten, wenn der Mais Pollen schüttet. Der Pollen von Mais ist schwer und wird nur geringfügig über längere Distanzen verfrachtet. Damit auf den Futterpflanzen merkliche Pollenmengen deponiert werden, müssen diese zudem in unmittelbarer Nähe zu den Maisfeldern vorkommen. Es muss also zunächst einmal eine räumlich-zeitliche Koinzidenz zwischen Maisblüte, Futterpflanze und Larvenstadien der Schmetterlinge geben, damit überhaupt eine Exposition angenommen werden kann.

Die Stärke der Auswirkung des Giftstoffes auf den Nichtziel-Organismus ist der zweite Parameter, der entscheidend zur Größe des Risikos beiträgt. Hier ist zum einen von Bedeutung, wie eine bestimmte Giftmenge auf ein einzelnes Individuum wirkt. Es können dabei letale oder auch subletale Effekte auftreten. Zum anderen ist wichtig, wie stark sich der Effekt über einzelne betroffene Individuen auf die Population im Agrarraum oder den Gesamtbestand auswirkt. Hier stellt sich die Frage, wie groß der Anteil der möglicherweise gefährdeten Population ist, und inwieweit ein Effekt durch die Bt-Proteine eine neben den natürlichen Mortalitätsfaktoren bedeutende Quelle zusätzlicher Einflüsse ist.

Eine solch umfassende Risiko-Abschätzung wurde bereits im Jahr 2001 für den Monarchfalter in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt und publiziert (Sears *et al.*, 2001). Hierbei wurden zwei Bt-Maissorten betrachtet, nämlich Bt176, der nicht mehr auf dem Markt ist, und MON810. Es zeigte sich, dass die Auswirkungen von MON810 auf die gesamte Population des Monarchfalters verschwindend gering sind. Dies liegt vor allem daran, dass sich nur geringe Spuren des Cry1Ab-Proteins im Pollen von MON810 finden, und deswegen selbst Pollenmengen von 1.000 Körnern je Quadratmeter Oberfläche der Futterpflanze nicht ausreichen, um eine Beeinträchtigung der Larven oder gar eine Mortalität zu verursachen (Hellmich *et al.*, 2001). Solch hohe Pollendeckungen werden aber allenfalls direkt im oder am Maisfeld selbst erreicht, nicht aber in der weiteren Umgebung des Maisfeldes, und erst recht nicht in größeren Entfernungen. Dies wurde auch durch Messungen des Pollenflusses im FFH Gebiet „Ruhlsdorfer Bruch“ bestätigt, wo im Abstand von 5 Metern zu einem Maisfeld bis zu 175 und im Abstand von 120 Metern noch 10 Pollenkör-

ner je Quadratmeter gefunden werden konnten (LUA, 2008).

Über die Empfindlichkeit der vielen Schmetterlingsarten gegenüber Cry1Ab gibt es nur wenige Daten. Letztlich lassen sich natürlich nicht alle Arten testen. Das Bundesnaturschutzgesetz verbietet darüber hinaus die Testung mit besonders geschützten Arten. Für diese Fälle lässt sich nur von den besten vorhandenen Daten ausgehen, also von den bislang als empfindlichsten erkannten Arten. Das ist im Falle des Cry1Ab die Kohlmotte *Plutella xylostella*, für die Felke und Langenbruch (2005) zeigen konnten, dass einzelne bis wenige Pollenkörner der Maissorte Bt176 ausreichen, um deutliche Beeinträchtigungen hervorzurufen. Für Pollen von MON810 fanden sie dahingegen, dass (rechnerisch) 571 Pollenkörner pro Quadratmeter zu keinerlei Beeinträchtigungen führen. In einem Feldversuch zeigten zudem Gathmann *et al.* (2006), dass die Kohlmotte auch dann nicht beeinträchtigt ist, wenn sich ihre Larven auf Futterpflanzen direkt neben MON810-Beständen entwickeln. Hier wurden Pollendeckungen von mehr als 600 Körnern je Quadratmeter dokumentiert.

Zusammenfassend erscheint eine Beeinträchtigung von Schmetterlingspopulationen in der Agrarlandschaft durch MON810 als äusserst unwahrscheinlich.

### Ausblick

In Zukunft werden vermehrt gentechnisch veränderte Pflanzen auf den Markt kommen, die mehrere Resistenzmerkmale in sich vereinen. Derzeit werden beispielsweise in den Vereinigten Staaten Sorten auf den Markt gebracht, die resistent sind gegen den Maiszünslers *O. nubilalis* und gegen den Westlichen Maiswurzelbohrer *Diabrotica virgifera virgifera*. Letzterer ist ein aus Mittelamerika stammender Käfer, der ein bedeutender Schädling im Mais ist und sich seit den 90er Jahren stark in Europa ausbreitet.

In zunehmendem Maße werden nun auch in einzelnen Bt-Sorten mehrere verschiedene Bt-Proteine kombiniert, die sich gegen denselben Schädling richten. Oder es werden modifizierte Cry-Proteine genutzt, die stärker gegen bestimmte Schadorganismen wirken sollen.

Alle diese Sorten müssen auf ihre Umweltverträglichkeit im Vorfeld ihrer Zulassung geprüft werden. Die Erkenntnisse, die wir bislang an gentechnisch veränderten Pflanzen gewonnen haben, sind hierbei von großem Nutzen. Dies bedeutet aber keineswegs,

## Arbeitsmaterial

## Modul 3 Lebenssystem Pflanze

dass damit das Urteil „unbedenklich“ für diese zukünftigen Sorten schon gefällt wäre. Vielmehr wissen wir jetzt, worauf geachtet werden muss, wie man wissenschaftlich an die sich auftuenden Fragen herangeht, und wie man mit restlichen Unsicherheiten umgehen kann. Somit bleiben, trotz vieler grundlegender Erkenntnisse, noch Fragen offen, die auch in Zukunft durch unabhängige Biosicherheitsforschung beantwortet werden müssen.

### Referenzen

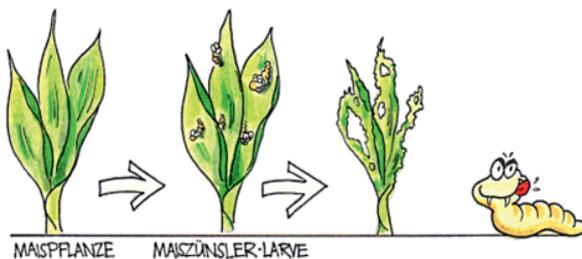
Gathmann A et al. (2006) Impact of Bt maize pollen (MON810) on lepidopteran larvae living on accompanying weeds Mol Ecol 15:2677-2685 • Felke, M. & Langenbruch, G.A. (2005) Auswirkungen des Pollens von transgenem Bt-Mais auf ausgewählte Schmetterlingslarven. BfN-Skripten 157 www.bfn.de/fileadmin/MDb/documents/skript157.pdf • Hellmich RL et al. (2001) Monarch larvae sensitivity to Bacillus thuringiensis purified proteins and pollen. PNAS 98: 11925-11930 • LUA (2008) Fachbeiträge des Landesumweltamtes, Titelreihe, Heft-Nr. 109, Durchführung eines Pollenmonitorings von Mais im Naturschutzgebiet Ruhlsdorfer Bruch 2007 – Umweltbeobachtung gentechnisch veränderter Kulturpflanzen – www.mluv.brandenburg.de/cms/media.php/2320/fb\_109.pdf • Sears MK et al. (2001) Impact of Bt corn pollen on monarch butterfly populations: A risk assessment. PNAS 98: 11937-11942

### Kontakt

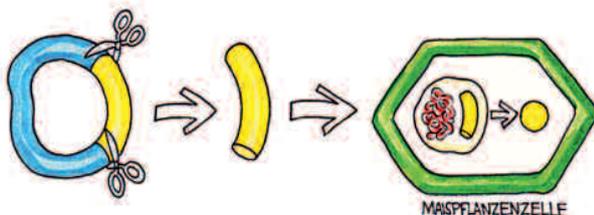
Dr. Stefan Rauschen  
 Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen  
 E-Mail: rauschen@bio3.rwth-aachen.de

## Arbeitsaufträge

1. Welche Spezifität ermöglicht den Einsatz der Sporen von *Bacillus thuringiensis* in der Landwirtschaft? Erläutern Sie in diesem Zusammenhang warum Genaustausch im Allgemeinen überhaupt möglich ist.
2. Charakterisieren Sie das Cry- Protein.
3. Erläutern Sie die Wirkungsweise von Bt- Proteinen. Erstellen Sie ein Fließschema zur besseren Veranschaulichung der Abläufe.
4. Erklären Sie mit Hilfe ihrer angefertigten Stichpunkte die Bedeutung von Bt- Pflanzen.
5. Wiederholen Sie in diesem Zusammenhang die Metamorphose der Schmetterling.
6. Widerlegen Sie begründet die Bedenken der MON810 Gegner. Beziehen Sie in ihre Darlegungen auch das Experiment aus den USA mit ein.



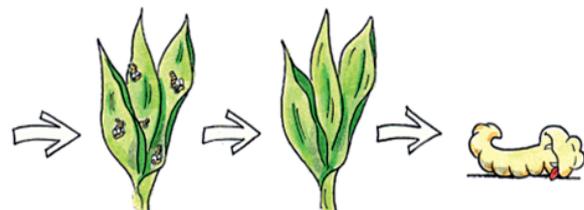
1. Der Maiszünsler (*Ostrinia nubalis*) zerstört jährlich 7% des weltweiten Maisanbaus.



3. Das cry1Ab-Gen wurde aus dem Bakterium isoliert und in das Maisgenom eingebaut.



2. Das Bakterium *Bacillus thuringiensis* (Bt) bildet das Cry1Ab Protein, das auf den Maiszünsler tödlich wirkt.



4. Die Maispflanze kann sich nun "selbst" gegen den Maiszünsler schützen.

Quelle: www.gensuisse.ch

# Biotechnologische Nutzung der Vielfalt – Metagenomanalyse erschließt bisher ungenutzte mikrobielle Diversität

Wolfgang Liebl, TU München

**Mikroorganismen sind auf der Erde ubiquitär verbreitet – von der Atmosphäre über terrestrische und aquatische Lebensräume an der Erdoberfläche bis hin zu Lebensräumen tief in der Erdkruste und in der Tiefsee – und liegen fast immer in mehr oder weniger komplexen mikrobiellen Konsortien mit anderen Mikroorganismen vergesellschaftet vor. Sie vollbringen essentielle Stoffumwandlungen in globalen Stoffkreisläufen und vermögen zum Teil unter ganz erstaunlichen Lebensumständen (Extreme von Hitze und Kälte, Acidität und Alkalinität, Salzgehalt, Strahlung, Druck, Nährstofflimitierung usw.) zu überleben und sich zu vermehren.**

Schätzungen zufolge enthält die Biosphäre 100- bis 1000-mal mehr mikrobielle Genome (etwa  $10^{30}$ – $10^{31}$ ) als alle Zellen von Pflanzen und Tieren zusammen genommen. Aufgrund dieser astronomisch erscheinenden Zahl, aber auch wegen der von Mikrobiologen und Biochemikern oft an isolierten Stämmen gewonnenen Erkenntnisse über die große chemische und metabolische Vielfalt der Mikroorganismen, kann davon ausgegangen werden, dass sowohl die größte genetische Biodiversität, als auch die größte enzymatische und physiologische Biodiversität bei den prokaryontischen (Bakterien und Archaeen) und eukaryontischen Mikroorganismen (Pilze, Mikroalgen, Protozoen) und deren Viren bzw. Phagen zu finden ist. Hochdurchsatz-Sequenzierungsmethoden erlauben heute eine viel umfassendere Beurteilung der mikrobiellen Diversität als dies bisher möglich war.

In ihren natürlichen Lebensräumen liegen Mikroorganismen fast immer in mehr oder weniger komplexen mikrobiellen Gemeinschaften vor. Die meisten dieser Mikroorganismen sind bisher nicht kultiviert (d.h. im Labor gezüchtet) geschweige denn genauer untersucht worden. Diese enorme, aber großteils unerforschte mikrobielle Diversität beinhaltet auch die genetische Basis für neue, biotechnologisch nutzbare Enzyme, Stoffwechselwege und Wirkstoffe. Aber wie kann man diese potentiell nutzbaren Substanzen untersuchen, wenn man die Mikroorganismen nicht im Labor züchten kann?

## Metagenomanalyse – der Ausweg aus dem Dilemma

Die relativ junge Disziplin der Metagenomanalyse bietet einen Ausweg aus dem Dilemma, dass wir aus der gewaltigen Vielfalt der Mikroorganismen nur einen recht bescheidenen Anteil kultivieren und näher untersuchen können. Bei der Untersuchung von Metagenomen (bzw. auch von Metatranskriptomen und Metaproteomen) umgeht man das Problem der unkultivierbarkeit der Mehrzahl der Mikroorganismen und untersucht direkt die Gesamtheit der Genome (bzw. Transkriptome oder Proteome) in einer Umwelt-

probe. Metagenomanalysen sind dazu geeignet, einerseits die Zusammensetzung komplexer mikrobieller Konsortien zu analysieren und andererseits nach Genen für neue biotechnologisch relevante Enzyme oder Stoffwechselwege zu suchen. Für die Suche nach neuen Genen in Metagenomen gibt es grundsätzlich zwei verschiedene Vorgehensweisen, sequenzbasiert oder funktionsbasiert. In beiden Fällen stellen die Isolierung von Metagenom-DNA direkt aus Umweltproben oder aus Anreicherungskulturen und die Verwendung dieser DNA für die Herstellung von Genbanken mit kleinen oder großen Fragmenten in einem geeigneten Wirt/Vektor-System in der Regel die ersten Schritte dar. Dieses Wirt/Vektor-System allerdings ist häufig noch ein Problem. Üblicherweise wird das Darmbakterium *Escherichia coli* als Wirtsorganismus für die Herstellung von Metagenom-Genbanken eingesetzt. Allerdings sind nicht alle „Fremdgene“ aus den Metagenom-Genbanken in *E. coli* funktionsfähig, viele davon können in diesem Wirtsbakterium nicht abgelesen (man sagt auch exprimiert) werden. *E. coli* stellt beim funktionellen Screening von Metagenom-Klonbibliotheken also gewissermaßen eine Art Filter dar, der aus den heterologen (=fremden) Genen bzw. deren Genprodukten lediglich jene heraus filtert, die kompatibel sind mit dem *E. coli* eigenen Genexpressionsapparat. Hier setzen jetzt viele aktuelle Forschungsprojekte an: es geht um die Entwicklung von neuen Wirt-/Vektor- und Genexpressionssystemen, um den riesigen Fundus natürlicher Reaktionen des mikrobiellen Stoffwechsels besser erkunden und für die Anwendung erschließen zu können.



Nur ein Bruchteil der existierenden Bakterien und Pilze lässt sich wie hier im Labor kultivieren. Die Metagenomanalyse erlaubt es, auch die nicht kultivierbaren Mikroorganismen zu untersuchen und deren natürliche Vielfalt zu nutzen (Foto: emerald-photo – Fotolia.com).

# Wirkstoff-Forschung aktuell: Funktionelle Genomforschung zur Suche und Optimierung neuer Antibiotika

Seit gut 60 Jahren sind mycelartig wachsende grampositive Bodenbakterien aus der Gruppe der Aktinomyceten eine der wichtigsten Quellen für bioaktive Naturstoffe. Diese Naturstoffe dienen als Grundlage für viele Antibiotika und Cytostatika. Während in den siebziger Jahren noch Hoffnung bestand, schwere Infektionskrankheiten durch den Einsatz von Antibiotika weltweit auszurotten, hat sich die Lage inzwischen dramatisch verschlechtert: Das vermehrte Auftreten multi-resistenter Keime, die mit Standardtherapien kaum noch bzw. nicht mehr therapierbar sind, stellt inzwischen in vielen Krankenhäusern ein großes Problem dar. So sind z.B. in vielen südeuropäischen Ländern mehr als 25 % der klinischen *Staphylococcus aureus* Isolate resistent gegen das Antibiotikum Methicillin (MRSA), welches normalerweise zur Behandlung der Infektion eingesetzt wird (European Centre for Disease Prevention and Control, 2008). Obwohl diese Entwicklung absehbar war, wurden im den letzten Jahrzehnt nur sehr wenige neue Substanzklassen, die auch gegen multiresistente Erreger wirksam sind, zu medizinisch einsetzbaren Antibiotika entwickelt und in den Markt eingeführt. Deshalb besteht ein dringender Handlungsbedarf bei der Suche und Entwicklung neuer Antiinfektiva.

Tilmann Weber und Wolfgang Wohlleben

Die meisten derzeit im klinischen Einsatz befindlichen Antibiotika auf Naturstoffbasis wurden über einen klassischen Screening-Ansatz identifiziert, bei dem potentielle Antibiotikaproduzenten aus Bodenproben isoliert, unter verschiedenen Bedingungen kultiviert und die jeweiligen Biosyntheseprodukte auf ihre Wirkung getestet wurden. Inzwischen wurde dieses Screening auch auf Isolate, die aus ungewöhnlichen Lebensräumen wie der Tiefsee oder Höhlensystemen isoliert wurden, erweitert. Oft werden jedoch nicht die ursprünglichen Naturstoffe als Medikament eingesetzt, sondern Derivate, die durch chemische Modifizierung entstanden sind. In den letzten Jahren hat nun der Ansatz des „Genetic Screenings“ und der anschließenden Möglichkeit zum „Genetic Engineering“ bei der Auffindung und Optimierung neuer Naturstoffe zunehmend an Bedeutung gewonnen.

## Biosyntheseprinzipien von Naturstoffen

Obwohl die Strukturvielfalt der Naturstoffe immens ist, erfolgt deren Synthese sehr häufig nach ähnlichen biochemischen Prinzipien: Als Grundbausteine der Antibiotika dienen Metabolite wie z.B. Aminosäuren, Acetyl-CoA oder Zucker, die entweder direkt aus dem Primärmetabolismus entnommen oder spezifisch für die Antibiotikabiosynthese von der Bakterienzelle gebildet werden.

In einem zweiten Schritt werden diese Grundeinheiten dann durch hochspezialisierte Enzyme verknüpft. Im Falle von nicht-ribosomal synthetisierten Peptiden, wie z.B. Vancomycin, oder komplexen Polyketiden wie z.B. Erythromycin, erfolgt die Verknüpfung durch modular aufgebaute Megaenzyme zu linearen Biosyntheseintermediaten. Mit Molekulargewichten, die in Extremfällen 2 Mio. Da überschreiten, gehören diese Enzyme zu den größten und komplexesten Enzymsystemen der Natur. Im letzten Schritt der Biosynthese können diese Intermediate dann vielfältig durch Halogenierungen, Methylierungen, oxidative Modifizierungen

oder intramolekulare Ringschlüsse verändert werden. Diese Ähnlichkeit der Biosyntheseprinzipien vieler Antibiotika auf Enzym-Ebene ermöglicht eine gezielte Suche nach deren Biosynthesegenen.

Hierzu werden Gensonden aus konservierten Bereichen dieser Enzyme abgeleitet, die dann zum Screening von Genombibliotheken dienen. Durch den Einsatz von Automatisierungstechnik konnte dieses Verfahren während der letzten Jahre im industriellen Einsatz für die Hochdurchsatz-Analyse optimiert werden. Die isolierten Gencluster stellen wiederum die Grundlage für die heterologe Expression der Biosynthesewege sowie deren „Engineering“ dar.

Im Rahmen eines Verbundprojekts innerhalb der vom BMBF geförderten Netzwerk-Initiative GenoMik-Plus (Genomforschung an Mikroorganismen für industrielle Produktion, Ernährung, Umwelt und Gesundheit) arbeiten verschiedene Arbeitsgruppen aus Deutschland (Prof. Dr. A. Bechthold, Universität Freiburg, Prof. Dr. S. Grond, Universität Tübingen, Prof. Dr. C. Hertweck, Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung, Jena, Prof. Dr. A. Pühler, Universität Bielefeld, Prof. Dr. D. Schwartz / Prof. Dr. R. Biener, Hochschule Esslingen, Dr. U. Wehmeier, Universität Wuppertal, Prof. Dr. W. Wohlleben / Dr. T. Weber, Universität Tübingen) zusammen an der Weiterentwicklung dieser Technologien und deren praktischen Einsatz für Aktinomyceten.

## Das Ziel der Tübinger Mikrobiologen

um Prof. Wohlleben und Dr. Weber war es, im Genom des Aktinomyceten *Streptomyces collinus* Tü 365 Gene zu identifizieren, die für die Biosynthese des Antibiotikums Kirromycin verantwortlich sind und das daraus gewonnene Wissen zur Optimierung der Produktion einzusetzen. Das Antibiotikum Kirromycin führt durch die Bindung an den bakteriellen Elongationsfaktor EF-Tu zu einem Abbruch der Proteinbiosynthese. Durch einen „Genetic Screening-

## Arbeitsmaterial

## Modul 4 Mikrobielle Systeme

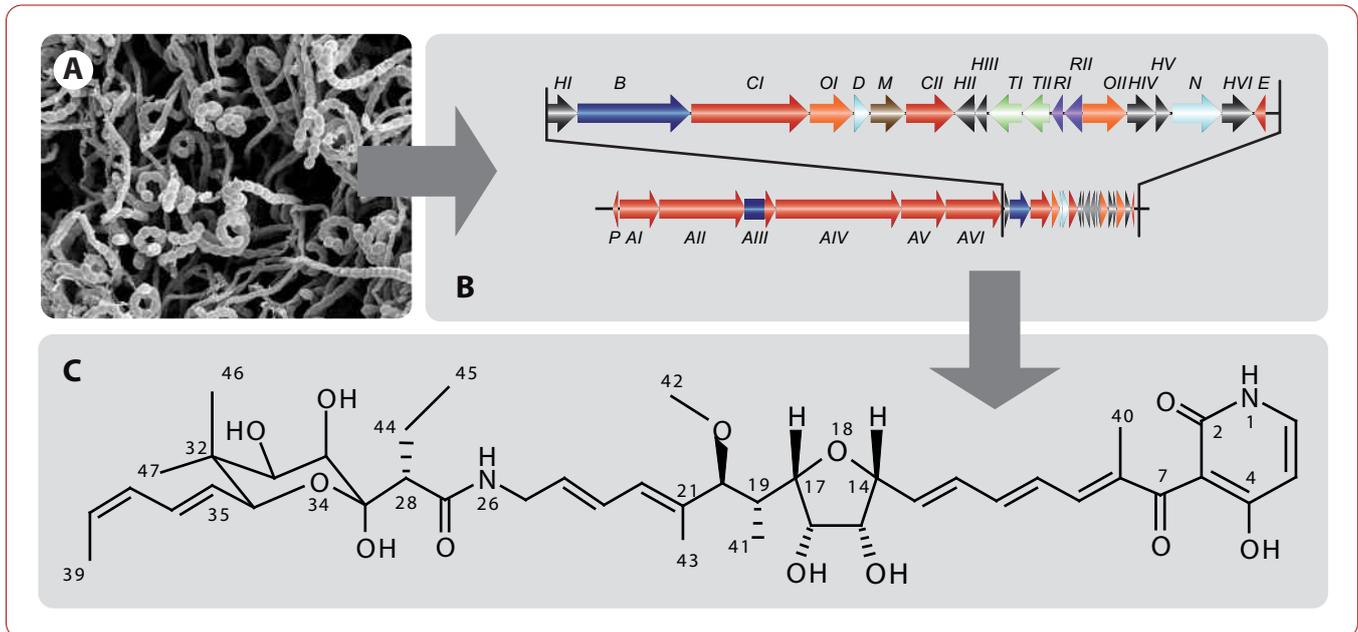


Abb. 1: Von der DNA-Sequenz zum Antibiotikum: Grundlegende Schritte bei der Identifizierung und Auswertung von Sekundärmetabolit-Biosynthese Genclustern, wie sie beim Genetic Screening oder Gesamtgenom-Sequenzierungsansätzen anfallen. Über einen Genetic Screening-Ansatz wurde das Kirromycin-Biosynthesegencluster aus dem Produzentenstamm *S. collinus* (A; Rasterelektronen-Mikroskop-Aufnahme) identifiziert. Es enthält 36 Gene mit einer Größe von insgesamt 82 kb (B). Über Computeranalysen kann aus diesen Sequenzdaten ein Biosynthesemodell vorgeschlagen werden, wie Kirromycin (C) in dem Bakterium gebildet wird.

Ansatz“ konnte das Kirromycin-Biosynthese-Gencluster, eine 82 kb umfassende Region im Genom des Produzenten, identifiziert und isoliert werden. Das Cluster enthält alle Gene, die für die Biosynthese benötigt werden. Mithilfe der Sequenzdaten und Funktionsvorhersagen der Gene konnte ein Biosyntheseweg durchgeführt werden: So konnte z.B. durch die Inaktivierung eines Transkriptions-Repressors die Produktionsrate von Kirromycin im Vergleich zum Wildtyp-Stamm verdoppelt werden.

### Genomforschung als Mittel zur Identifizierung neuer Antibiotika-Biosynthese-Gencluster

Die Entwicklung von „Next Generation Sequencing“ Technologien und die damit verbundene Kosteneinsparung bei der Sequenzierung bakterieller Gesamtgenome eröffnen auch neue Chancen zur Identifizierung und Isolierung neuer Antibiotika-Biosynthesewege. Während es noch vor kurzem unumgänglich war, in einem arbeits- und zeitaufwändigen Verfahren Genombibliotheken herzustellen, die als Basis für das Genetic Screening benötigt werden,

## Zusatzinfo

### Tübinger Mikrobiologen isolieren komplexen Gencluster aus *Streptomyces*-Bakterien.

Antibiotika sind Substanzen, die von Mikroorganismen produziert werden und die das Wachstum anderer Mikroorganismen hemmen oder sie töten können. Das macht man sich in der Medizin zunutze, da unter den Bakterien etliche Krankheitserreger des Menschen sind. Einige Gruppen von Mikroorganismen wie zum Beispiel die Bodenbakterien der Gattung *Streptomyces* bilden besonders viele verschiedene Antibiotika. Bereits 1972 haben Tübinger Mikrobiologen entdeckt, dass ein bestimmter Stamm namens *Streptomyces collinus* Tü 365 das Antibiotikum Kirromycin produziert. Es hat ein vergleichsweise enges Wirkungsspektrum und schädigt zum Beispiel Erreger wie Streptokokken und *Haemophilus influenzae*, die eine Reihe von Ent-

zündungskrankheiten verursachen können, sowie *Neisseria gonorrhoeae*, den Erreger der Geschlechtskrankheit Gonorrhoe. Bisher wird das Antibiotikum Kirromycin noch nicht als Medikament genutzt. Doch wäre es prinzipiell für die Medizin interessant, da ein enges Wirkungsspektrum einen gezielten Einsatz bei vergleichsweise geringen Nebenwirkungen ermöglichen könnte. Dr. Tilmann Weber, Dr. Kristina Laiple, Eva Pross und Prof. Wolfgang Wohlleben vom Mikrobiologischen Institut der Universität Tübingen haben in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern der Universität Göttingen und einer Berliner Biotechnologiefirma auf genetischer Ebene die verschlungenen Wege erforscht, auf denen das kompliziert gebaute Molekül Kirromycin in den *Streptomyces*-Bakterien hergestellt wird. Über ihre Forschungsergebnisse berichteten sie in der Fachzeitschrift *Chemistry & Biology*.

Kirromycin bringt in empfänglichen Bakterien die Proteinherstellung zum Stillstand, indem es an den so genannten Elon-

## Arbeitsmaterial

## Modul 4 Mikrobielle Systeme



*Streptomyceten sind wichtige Produzenten von Antiinfektiva. Foto: Pelzer, S et al. (2004) Prokaryotic and eucaryotic cells in biotech production. In: Kayser, O., Müller, R.H. (eds.) Pharmaceutical Biotechnology, Drug Discovery and Clinical Applications. Wiley-VCH-Weinheim, 9-33. Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.*

ist es jetzt bei vergleichbarem Finanzeinsatz innerhalb viel kürzerer Zeit möglich, die Biosynthesegencluster direkt in Draft-Genomsequenzen zu identifizieren und zu analysieren.

Die Vorarbeiten des GenoMikPlus-Netzwerks und weiterer internationaler Arbeitsgruppen, die sich über Jahrzehnte mit den Biosynthesemechanismen beschäftigten, ermöglichen es, direkt aus den Sequenzdaten Rückschlüsse auf die putativen Biosyntheseprodukte zu ziehen. Unter Zuhilfenahme phylogenetischer und anderer Merkmale können im Fall von modularen PKS oder NRPS

Vorhersagen zu den eingebauten Substraten getroffen werden.

So ist es z.B. möglich, aus dem Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein bestimmter funktioneller Einheiten in den PKS-Megaenzymen auf das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit funktionaler Gruppen in den gebildeten Polyketiden zu schließen. Fast alle diese Methoden basieren ursprünglich auf manueller Sequenzanalyse. Deshalb entwickelten die Tübinger Wissenschaftler in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Bioinformatik Tübingen (Prof. Huson/Prof. Kohlbacher) Softwaretools, die diese Analyseschritte

gationsfaktor EF-Tu bindet. Dieser wird gebraucht, um die Grundbausteine der Proteine aneinanderzufügen. Da der bakterielle Elongationsfaktor anders aufgebaut ist als der äquivalente Elongationsfaktor höherer Organismen stellt er eine sehr interessante Ansatzstelle für Antibiotika dar, die derzeit nicht klinisch genutzt wird. Daher sind Kirromycin und verwandte Stoffe neben wichtigen Werkzeugen in der Proteinbiosyntheseforschung auch interessante Kandidaten für die Medikamentenentwicklung. In der neuen Veröffentlichung berichten die Wissenschaftler über ihre Arbeiten, die sie im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Verbundprojekts GenoMik-Plus (Genomforschung an Mikroorganismen für industrielle Produktion, Ernährung, Umwelt und Gesundheit) durchgeführt haben. Im Genom des *Streptomyces*-Bakteriums konnten sie die Gene identifizieren, die die Bauanleitung des Kirromycins enthalten. Indem sie einzelne Gene gezielt ausgeschaltet haben – woraufhin die Kir-

romycin-Herstellung ausgesetzt war – konnten sie zeigen, dass die richtigen Gene aufgefunden wurden. Kirromycin ist ein sehr komplexes Molekül: Es besitzt eine Art langgestrecktes Rückgrat aus Kohlenstoffatomen. Die Analyse der DNA-Sequenzdaten zeigte den Forschern, dass die Biosynthese von Kirromycin einige neue, bislang nicht auf molekularer Ebene verstandene Schritte enthält. Diese illustrieren, so schreiben Tilmann Weber und seine Kollegen in ihrer Veröffentlichung, wie groß das Potenzial für die Herstellung von chemisch extrem komplexen Stoffen in den *Streptomyces*-Bakterien ist. Ihre Forschungsergebnisse bilden notwendige Grundlagen, um zu verstehen, wie das Antibiotikum Kirromycin und Stoffe ähnlichen Typs in Mikroorganismen synthetisiert werden. Erst dadurch hat man die Möglichkeit, die Substanz durch molekularbiologische Techniken zu verbessern.

*Quelle: Pressemitteilung der Universität Tübingen vom 25.02.2008*

## Arbeitsmaterial

## Modul 4 Mikrobielle Systeme

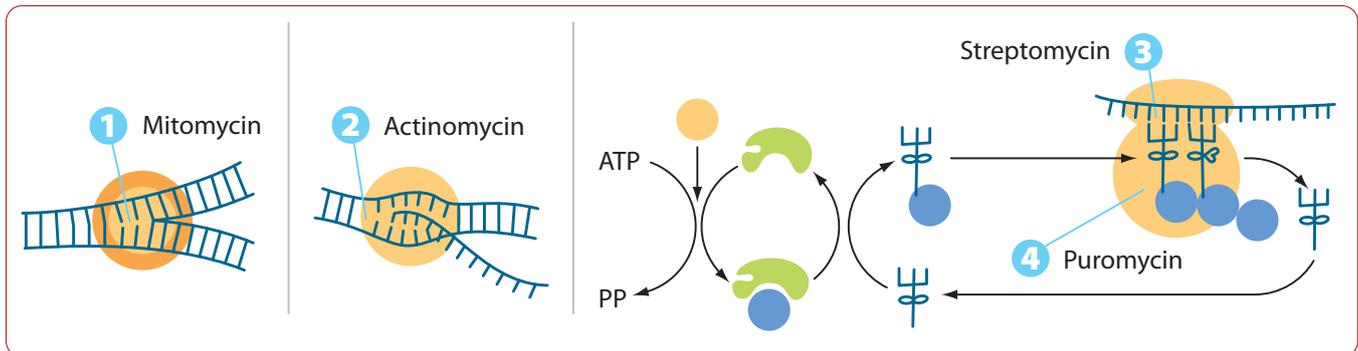


Abb. 3: Das Schema der Nukleinsäure- und Proteinbiosynthese zeigt Angriffspunkte verschiedener Antibiotika an der Nukleinsäure- und Proteinbiosynthese. 1. Mitomycin reagiert mit Guanin und Cytosin zu einem Komplex. 2. Actinomycin bindet an Guanin in der DNA. 3. Streptomycin bindet an die kleine Untereinheit der Ribosomen von Bakterien, nicht aber von Eukaryonten. 4. Puromycin enthält eine freie Aminogruppe

weitgehend automatisieren. Mit Hilfe der Software NRPSpredictor (Rausch, C. *et al.*, 2005), die sowohl als eigenständiges Programm als auch über eine benutzerfreundliche Webseite ([www-ab.informatik.uni-uebingen.de/software/NRPS\\_predictor](http://www-ab.informatik.uni-uebingen.de/software/NRPS_predictor)) verfügbar ist, können Spezifitätsvorhersagen für NRPS-Enzyme gemacht werden. CLUSEAN (Weber, T. *et al.*, 2009) ist eine Pipeline, mit der Sekundärmetabolit-Biosynthesegencluster automatisiert mit unterschiedlichen Tools (Domänenidentifizierung, Spezifitätsvorhersage) untersucht werden können. Die Software erlaubt es, auch große Mengen an Sequenzdaten innerhalb kurzer Zeit auszuwerten und so Gencluster zu identifizieren, die für potentielle Wirkstoff-Biosynthesen codieren.

Diese Technologie wird, so die Tübinger Forscher, in den nächsten Jahren zunehmend an Bedeutung gewinnen. Zukünftig wird

sich das in silico-Screening nach potentiell interessanten Biosynthesegenclustern in Gesamtgenomsequenzen als Alternative und Ergänzung zum biologisch-/chemischen Screening etablieren

#### Quellen und Artikel

Tilmann Weber, Kristina Juliane Laiple, Eva Karoline Pross, Adriana Textor, Stephanie Grond, Katrin Welzel, Stefan Pelzer, Andreas Vente, and Wolfgang Wohlleben: *Molecular Analysis of the Kirromycin Biosynthetic Gene Cluster Revealed,  $\beta$ -Alanine as Precursor of the Pyridone Moiety*. In: *Chemistry & Biology*; Vol 15, 175-188, 22 February 2008; doi: 10.1016/j.chembiol.2007.12.009.

**Infos über Kirromycin:** Biosynthesis of the polyketide antibiotic kirromycin

**Kirromycin-Datenblatt:** PubChem Substance ID 24896207;

## Arbeitsaufträge

**Lesen Sie die Arbeitsmaterialien und beantworten Sie die folgenden Aufgaben:**

**1. Mikroorganismen kommen überall auf der Erde vor. Die Basiskonzepte Variabilität und Vielfalt sowie „Angepasstheit“ lassen sich bei den Bakterien anwenden. Begründen Sie diese Aussage.**

**2. Wiederholen Sie, bzw. recherchieren Sie in der Literatur oder im Internet die folgenden Themen: Metagenom, Metagenomanalyse, Transkriptom und Proteom. Welche Ziele verfolgt man bei der Metagenomanalyse von Umweltproben?**

**3. Analysieren Sie das Schema in Abb.3 der Nukleinsäure- und Proteinbiosynthese. Benennen und beschreiben Sie kurz die Vorgänge, die sich an den bezeichneten Stellen (1 bis 4) normalerweise abspielen.**

Das Schema in Abbildung 3 zeigt Angriffspunkte verschiedener Antibiotika an der Nukleinsäure- und Proteinbiosynthese.

1. Mitomycin reagiert mit Guanin und Cytosin zu einem Komplex  
2. Actinomycin bindet an Guanin in der DNA  
3. Streptomycin bindet an die kleine Untereinheit der Ribosomen von Bakterien, nicht aber von Eukaryonten  
4. Puromycin enthält eine freie Aminogruppe

**4. Entwickeln Sie Arbeitshypothesen über die Hemmwirkung der Antibiotika, deren spezielle Eigenschaften in Aufgabe 3 aufgeführt sind. Begründen Sie, weshalb Mitomycin und Actinomycin Tumorwachstum eindämmen können, nicht aber Streptomycin.**

**5. Ordnen Sie das Antibiotikum Kirromycin in das Schema (Abbildung 3) begründet ein.**

**6. Kennzeichnen Sie die Rolle der Genomforschung bei der Identifizierung der Antibiotika.**

# Modellorganismen

**Hund, Mensch, Bakterium, Fruchtfliege – jedes Lebewesen ist einzigartig – wie kommt man dennoch zu allgemeinen Aussagen über die Funktionsweise des Lebens?**

Lebewesen und biologische Abläufe sind sehr komplex. Eine genaue wissenschaftliche Analyse jedes einzelnen Aspektes geht oft über die Möglichkeiten der Wissenschaft hinaus. Um dieses Problem zu umgehen bedient sich die Forschung eines Tricks. Die Wissenschaftler nutzen bestimmte Lebewesen, an denen sie stellvertretend biologische Grundprinzipien erarbeiten. Erst mit diesen beispielhaften Modellen ist man in der Lage, das Große und Ganze zu verstehen. Genetisch bedingte Krankheiten und deren molekulare Ursachen können mit Hilfe von Modellorganismen charakterisiert werden. Das kleine und unscheinbare Unkraut *Arabidopsis thaliana* wurde zum Dreh- und Angelpunkt der Pflanzenforschung in den vergangenen Jahren.

Die Wahl des Modellorganismus hängt dabei vor allem von der biologischen Fragestellung ab. An wenig komplexen Einzelern kann man zum Beispiel zellbiologische Prozesse untersuchen. Mehrzellige Organismen werden bevorzugt für das Studium von komplexen entwicklungsbiologischen Fragestellungen verwendet. Mäuse sind ideale Modellorganismen für immunbiologische Fragestellungen, da sich das Immunsystem erst in den Wirbeltieren entwickelt hat. In der Genetik, der Molekulargenetik, der Pharmakologie und auch der Neurobiologie gehören Arbeiten an und mit Modellorganismen zum wissenschaftlichen Alltag.

Aber auch ein anderer Aspekt kann die Verwendung von Stellvertreter-Experimenten nötig machen. Will man beispielsweise am menschlichen Hepatitis-B-Virus forschen, ergibt sich ein Wirts-Problem. Das Virus befällt natürlicherweise die Hominiden, also Menschen und Menschenaffen. Experimente an diesen Spezies sind ethisch jedoch schwierig, so dass die Forscher auf einen anderen Modellorganismus zurückgreifen. Das Spitzhörnchen *Tupaia* bietet sich als einzig anfälliges Tier außerhalb der Hominiden geradezu an. Ob es sich jedoch als Modell durchsetzen kann, hängt neben der grundsätzlichen Eignung (Empfänglichkeit für das Virus) auch von der jeweiligen Fragestellung ab.

Da die Gensequenzen fast aller Modellorganismen bereits entschlüsselt wurden, sind Vergleiche zwischen den zu untersuchenden Organismengruppen möglich. Die Funktion bestimmter Gene kann dadurch deutlich schneller aufgeklärt werden. Hier zeigt sich auch, dass ein Modellorganismus umso besser für die Forschung geeignet ist, umso besser er untersucht und verstanden ist.

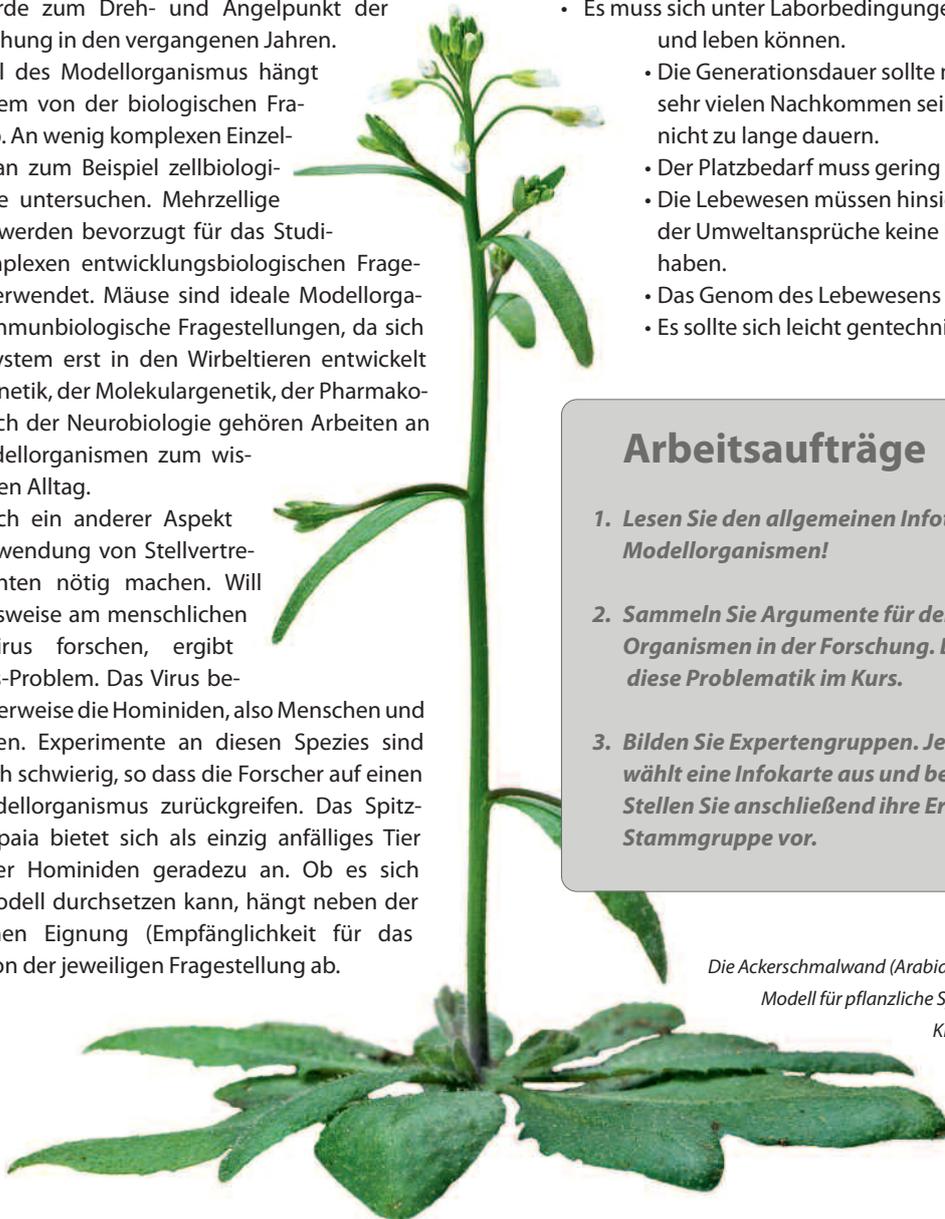
Welche Voraussetzungen muss ein Lebewesen erfüllen, damit es ein „Modellorganismus“ werden kann? Was macht zum Beispiel *Drosophila*, die Hefe oder den Zebrafisch zu guten Modellen?

- Es muss sich unter Laborbedingungen gut vermehren und leben können.
- Die Generationsdauer sollte möglichst kurz und mit sehr vielen Nachkommen sein, damit die Versuche nicht zu lange dauern.
- Der Platzbedarf muss gering sein.
- Die Lebewesen müssen hinsichtlich der Ernährung und der Umweltansprüche keine besonderen Ansprüche haben.
- Das Genom des Lebewesens sollte entschlüsselt sein.
- Es sollte sich leicht gentechnisch verändern lassen.

## Arbeitsaufträge

1. **Lesen Sie den allgemeinen Infotext zu Modellorganismen!**
2. **Sammeln Sie Argumente für den Einsatz dieser Organismen in der Forschung. Diskutieren Sie diese Problematik im Kurs.**
3. **Bilden Sie Expertengruppen. Jede Expertengruppe wählt eine Infokarte aus und bearbeitet diese. Stellen Sie anschließend ihre Ergebnisse in der Stammgruppe vor.**

Die Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) ist ein beliebtes Modell für pflanzliche Systeme. Das Genom des kleinen Krauts wurde bereits im Jahr 2000 entschlüsselt (Foto: Josef Bergstein, MPIMP).



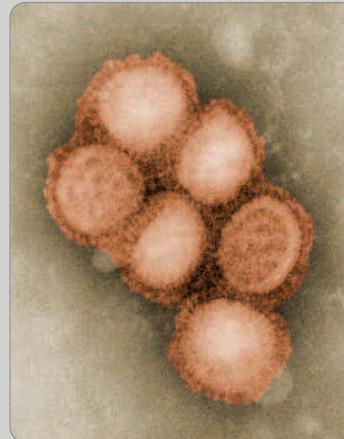
## Infokarte Expertengruppe 1

## Fruchtfliegen als Helfer im Kampf gegen Grippe

Die Grippe ist eine der bedeutsamsten Krankheiten, die die Menschheit bedrohen. Ausgelöst durch Influenzaviren befällt die Krankheit sowohl Säugetiere wie auch Vögel. Das Virus schaffte es immer wieder in Pandemien Millionen von Menschen zu töten. In ruhigeren Jahren sterben immer noch Hunderttausende an den Folgen dieser Orthomyxoviren-Infektion. In den letzten Jahren wurde die potentielle Gefahr einer neuen Pandemie durch den Influenza A-Typ H5N1 auch öffentlich wahrgenommen. Der Bedarf der Forschung an Möglichkeiten diese Krankheit zu verhindern, zu bekämpfen und zu heilen ist entsprechend groß. Einer internationalen Gruppe von Wissenschaftlern ist nun ein wichtiger Schritt gelungen. Sie konnten ein genomweites Screening mit Hilfe der RNA-Interferenz (RNAi) in Zellkulturen der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* etablieren. Dieses System eignet sich um Wirtsfaktoren zu identifizieren, die das Virus unbedingt für die Replikation benötigt. Um dies zu ermöglichen kombinierten die Wissenschaftler zwei Methoden. Zunächst mussten die Forscher dem Virus jedoch beibringen die Insektenzellen zu infizieren. Dafür veränderten Sie Oberflächenproteine des Virus derart, dass es



Die Taufliege *Drosophila melanogaster* ist ein wichtiger Modellorganismus (Foto: Studiotouch -Fotolia.com).



Kolorierte elektronenmikroskopische Aufnahme von Influenzaviren des Typs H1N1 (Foto: Karelmedical - Fotolia.com).

an die Insektenzellen andocken und diese infizieren konnte. Außerdem integrierten Sie ein Luciferasegen, das als optischer Marker fungiert. So konnten sie die Vermehrung der Viren optisch verfolgen. Mit Hilfe der RNAi-Technologie untersuchten die Wissenschaftler dann mehr als 13.000 Gene der Fruchtfliege – etwa 90% aller Gene von *Drosophila*. Sie fanden auf diese Weise mehr als 100 Gene, die eine Replikation des Influenzavirus potentiell beeinträchtigen können. Einige dieser Gene liegen in leicht veränderter Form auch im menschlichen Genom vor. Bei dreien dieser homologen Kandidatengen (ATP6V0D1, COX6A1 und NXF1) konnte bereits gezeigt werden, dass diese spezifisch für Influenza-Viren sind. Mit diesem System schafften die Forscher die Möglichkeit relativ zügig neue Schutz- und Therapieansätze zu identifizieren.

### Originalpublikation

Hao, L. et al. (2008): *Drosophila* RNAi screen identifies host genes important for influenza virus replication. *Nature*, advanced online publication, 09.07.2008. DOI:10.1038/nature07151, aus GENOMXPRESS 3.08 S.46

## Arbeitsaufträge

Lesen Sie das Arbeitsmaterial und bearbeiten Sie folgende Aufträge:

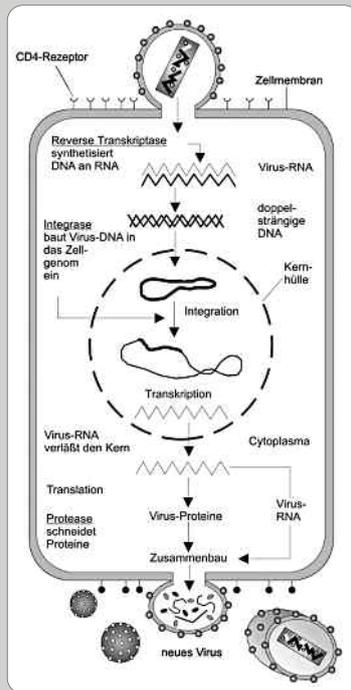
1. Erklären Sie folgende Begriffe: Pandemie, Replikation, Screening und Orthomyxoviren.
2. Bearbeiten Sie das Arbeitsmaterial (Infos und Abbildungen) und stellen Sie die Ergebnisse den Mitgliedern der Stammgruppe vor. Gehen Sie in diesem Zusammenhang auf die Vermehrung der Viren ein.
3. Bewerten Sie das aufgeführte Beispiel eines Modellorganismus im Hinblick auf eine sinnvolle Nutzung.

Infokarte Expertengruppe 2

# Neuer Hoffnungsschimmer im Kampf gegen Aids



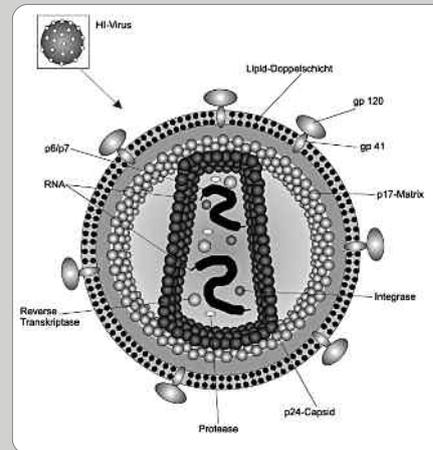
Forscher der Harvard Medical School in Boston sind dem HIVirus bei Labormäusen mit RNA-Molekülen zu Leibe gerückt. Diese Moleküle haben in den infizierten Zellen bestimmte Gene lahmgelegt und die Vermehrung der HI Viren gebremst. Mit dieser "RNA-Interferenz" (RNAi) genannten Methode lassen sich Gene schnell und zielsicher abschalten – eben auch solche welche für Entstehung von Krankheiten oder die Vermehrung von Viren verantwortlich sind. Dazu werden kurze Abschnitte der Ribonukleinsäuren, sogenannte „short interfering RNA“ (siRNA), in die Zellen eingebracht, deren Sequenz genau zu den Genen passt, die abgeschaltet werden sollen. Ein Problem ist die gezielte Einbringung der siRNA in bestimmte Zellen. Den Forschern ist dies nun gelungen, indem sie die siRNA-Moleküle an einen Antikörper koppelten. Der Antikörper bindet spezifisch an T-Zellen, welche wiederum bevorzugt vom HIV befallen werden. Der Antikörper wird von den T-Zellen "verschluckt", welche so die siRNA mit aufnehmen. Diese schaltet dann ein Gen stumm, welches für die Produktion eines Eiweißes nötig ist, mit dessen Hilfe die HIViren in die Zelle eindringen können. Die ersten Versu-



che mit Mäusen, die ein „humanisiertes“ Immunsystem aufweisen, verliefen äußerst erfolgversprechend. Infizierte Mäuse, die mit dem siRNA-Mix behandelt wurden, sahen nahezu aus wie die nichtinfizierten Kontrolltiere. Großer Vorteil dieser Methode ist, dass die Forscher nun nicht mehr auf die ständige Veränderung des Virus reagieren müssen, da sie es nicht mehr direkt angreifen, sondern Gene der Wirtszellen, die das Virus für das Eindringen benötigt, ausgeschaltet haben.

**Originalpublikation**

Kumar, P. et al. (2008) T Cell-Specific siRNA Delivery Suppresses HIV-1 Infection in Humanized Mice. *Cell*, 134. DOI:10.1016/j.cell.2008.06.034 aus GENOMXPRESS 3.08 S.47



Die Abbildung zeigt den Aufbau und die Vermehrung des HIV. (Abb. Daniel Beyer)

## Arbeitsaufträge

Lesen Sie das Arbeitsmaterial und bearbeiten Sie folgende Aufträge:

1. Wiederholen Sie wesentliche Abschnitte der Immunreaktion beim Menschen und stellen Sie diese den Mitschülern vor.
2. Kennzeichnen Sie mit Hilfe des Arbeitsblattes die Wirkung des HI-Virus.
3. Informieren Sie sich über die RNA-Interferenz Technik und erläutern Sie diese ihren Mitschülern in der Stammgruppe.
4. Diskutieren Sie, in wie weit das Mausmodell für diese Forschung geeignet ist.

## Infokarte Expertengruppe 3

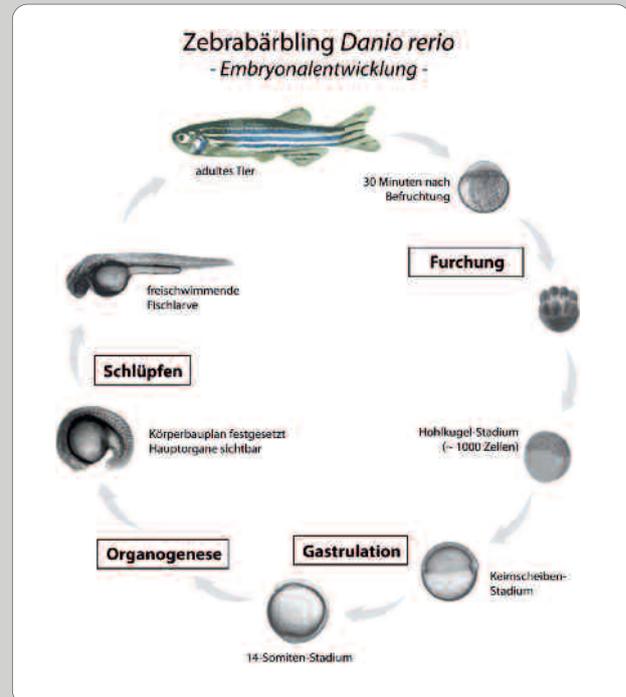
## Mit Zebrafischen gegen das Vergessen

Rund eine Million Menschen leiden in Deutschland an der Alzheimerschen Erkrankung. Weltweit sind es nach Schätzungen zwischen zwölf und 18 Millionen Patienten. Nicht zuletzt wegen der immer älter werdenden Menschen in den westlichen Gesellschaften geht der Trend sogar nach oben. Die Suche nach ursächlichen Therapien tut Not, denn noch immer lässt sich das Sterben im Kopf nicht besiegen. Der Untergang der Neuronen lässt sich auch erst nach dem Tod des Patienten zweifelsfrei belegen. Selbst im Tiermodell konnte die Zerstörung der Nervenzellen bislang nur sehr bedingt beobachtet werden. Forscher haben jetzt ein Gen in Zebrafische eingeschleust, das bei menschlichen Patienten zu einer erblichen Form von Alzheimer führt. Mit Erfolg: Bei den Tieren zeigten sich die charakteristischen Symptome, etwa auch Ablagerungen in Nervenzellen und der selektive Untergang von Neuronen. Dies ließ sich erstmals sogar live beobachten. Dafür sind die durchsichtigen Larven der Zebrafische unter einem Lasermikroskop über einen längeren Zeitraum untersucht worden. Die Wissenschaftler gaben einen Farbstoff ins Wasser, der gezielt sterbende Zellen anfärbt. So ließ sich der Tod der Neuronen direkt beobachten. Damit sollte auch zu sehen und zu testen sein, ob potentielle Wirkstoffe tatsächlich einen schützenden Effekt haben. Erste Versuche mit neu entwickelten Substanzen haben dies bereits bestätigt: Ein Wirkstoff war in lebenden Fischen aktiv – und konnte die krankheitsbedingten Prozesse im Zebrafisch zumindest teilweise blockieren.

**Originalpublikation:** Paquet, D. et al. (2009) A transgenic zebrafish model for Tauopathies allows in vivo imaging of neuronal cell death and drug evaluation. *Journal of Clinical Investigation*, Online 13. April 2009. doi: 10.1172/JCI37537



Der Zebrafärbli (Danio rerio) wird im Laborjargon auch Zebrafisch genannt (Foto: Wikipedia.de).



Embryonalentwicklung Zebrafisch

### Arbeitsaufträge

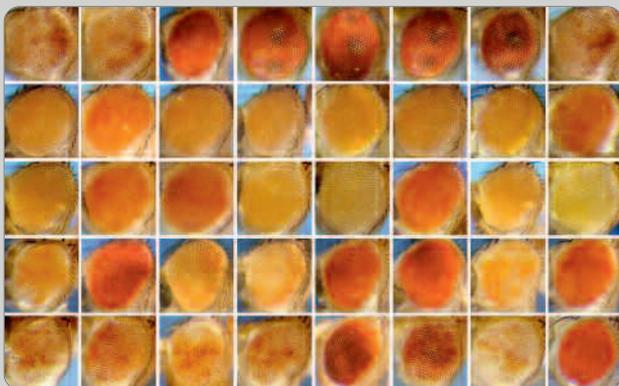
Lesen Sie das Arbeitsmaterial und bearbeiten Sie folgende Aufträge:

1. Erläutern Sie mit Hilfe des Arbeitsblattes ihren Mitschülern die Entwicklung des Zebrafisches.
2. Informieren Sie sich über die Diagnose und den Verlauf der Alzheimer Erkrankung. Fassen Sie wesentliche Erkenntnisse für die Stammgruppenmitglieder zusammen.
3. Wiederholen Sie in diesem Zusammenhang wesentliche Schritte der Herstellung transgener Tiere.
4. Verwenden Sie unter anderem entsprechende Sequenzen der CD „Genial einfach“, um zu klären, ob der Zebrafisch als transgenes Tier ein geeigneter Modellorganismus ist.

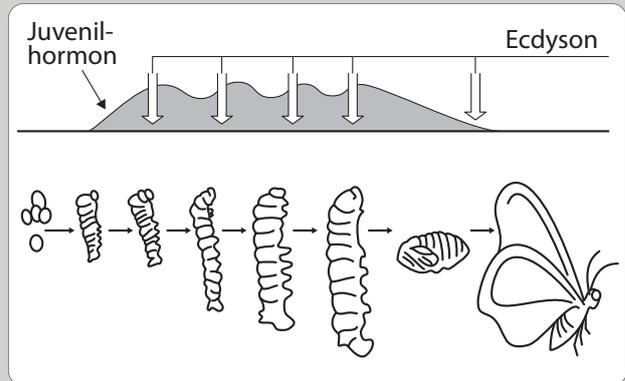
Infokarte Expertengruppe 4

# Funktionsweise des Genom-Stabilisators

In einer Zelle finden sich bekanntlich alle Gene, die der Mensch besitzt. Allerdings muss in jeder Zelle genau das Gen aktiv werden, das an dieser Stelle zu diesem Zeitpunkt gebraucht wird. Alle anderen Gene müssen stillgehalten werden. Dafür sorgt unter anderem das DNMT2-Enzym, indem es eine Strukturveränderung der DNA hervorruft. Dass dieses Enzym tatsächlich die DNA-Modifizierung kontrolliert und welche Reaktionsfolge dabei abläuft, konnten Wissenschaftler jetzt erstmals nachweisen und beschreiben. Sie machten sich dafür eine entscheidende Erkenntnis zunutze: Das DNMT2-Enzym ist evolutionär besonders hoch konserviert, und es gibt nur geringe Unterschiede zwischen dem Säugetier-Enzym und jenem der Taufliege (*Drosophila melanogaster*). In den Fliegen konnten sie das Enzym deaktivieren und anschließend Bereiche identifizieren, in denen normalerweise die Stilllegungen ablaufen. Wenn unter dem Mikroskop beispielsweise gefleckte Augen zu erkennen waren, wussten sie: In der Nähe passiert es. Fällt die Reaktion zur Stilllegung aus, hat dies enorme Konsequenzen für die Stabilität des Genoms. Mobile Elemente werden dann extrem aktiv, und es gehen zum Beispiel ganze Chromosomen verloren. Wenn Genome instabil werden, können Krankheiten wie Krebs entstehen. Daher ist es sehr wichtig die entsprechenden Stabilitätsfaktoren zu kennen. Mit ihrer Arbeit haben die Forscher einen wichtigen Einblick in die molekularen Prozesse erhalten, die für die Stabilität der Genome höherer Organismen verantwortlich sind. Es gibt jedoch noch andere Stilllegungsprozesse, bei denen auch eine gegenseitige Kompensation möglich ist.



Die Farben der Fliegenaugen führten zu den entscheidenden Erkenntnissen (Foto: Martin-Luther-Universität, Arbeitsgruppe Entwicklungsgenetik).



Larvenhäutungen und Verpuppung in Insekten.

Um diese Komplexität zu verstehen, wollen die Wissenschaftler nun das menschliche DNMT2-Enzym künstlich an bestimmte Gene der *Drosophila* koppeln. Die Kernfrage dabei ist, wie das entsprechende Gen stillgelegt wird. Die Rolle dieses wichtigen Enzyms bei unterschiedlichen zellulären Prozessen in verschiedenen Organismen wollen insgesamt sieben Wissenschaftlerteams aus Deutschland und Israel analysieren, die sich zu einer Forschergruppe zusammengefunden haben.

**Originalpublikation:** Sameer Phalke, S. et al. (2009) Retrotransposon silencing and telomere integrity in somatic cells of *Drosophila* depends on the cytosine-5 methyltransferase DNMT2. *Nature Genetics*, Online am 3. Mai 2009. doi:10.1038/ng.360

## Arbeitsaufträge

**Lesen Sie das Arbeitsmaterial und bearbeiten Sie folgende Aufträge:**

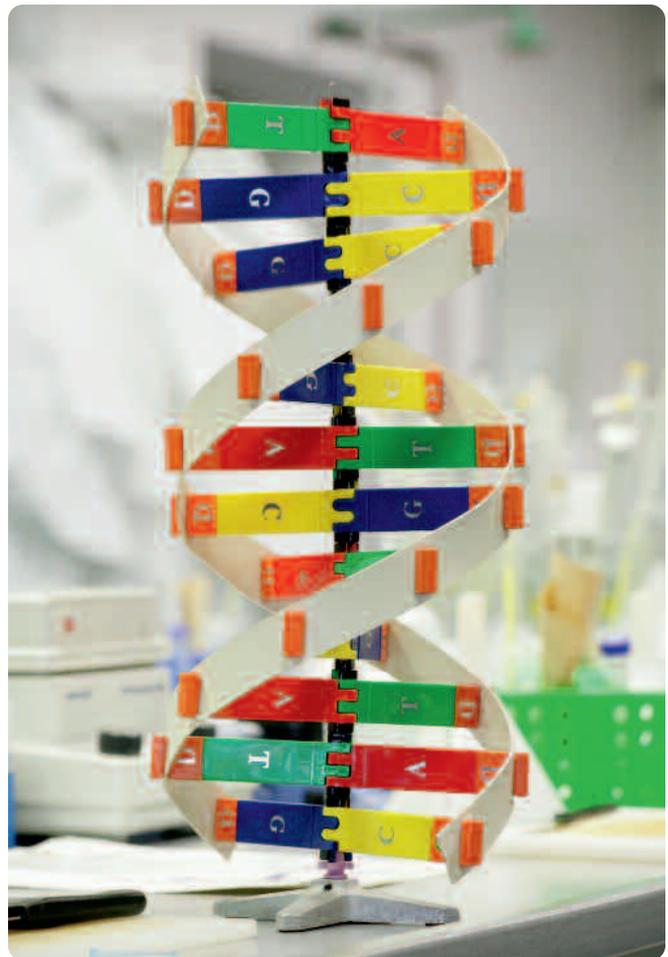
1. Wiederholen Sie den Aufbau der DNA und die Wirkungsweise von Enzymen.
2. Informieren Sie die Mitschüler über den Entwicklungszyklus der Taufliege (*Drosophila melanogaster*).
3. Erklären Sie die wesentlichen Schritte der Genregulation (bei Prokaryoten).
4. Bewerten Sie die Fliegen hinsichtlich Ihrer Eignung als Modellorganismus. Lassen Sie in die Beantwortung eine kurze Zusammenfassung der Vorgehensweise einfließen.

# Zum Stellenwert außerschulischer Experimentierangebote für die Schule

Von Helga Fenz, Fachbereichsleiterin Naturwissenschaft der Robert-Havemann-Oberschule Berlin-Karow und abgeordnete Lehrkraft im Gläsernen Labor

Schülerlabore bieten verschiedene Besonderheiten und Vorzüge gegenüber dem traditionellen naturwissenschaftlichen Unterricht vor allem in Bezug auf Authentizität, Orientierung an wissenschaftlichen und technischen Arbeitsweisen, fachliche Expertise, Entfaltung neuer Lernmöglichkeiten in einem kreativen Umfeld. Diese außerschulischen Lernangebote sind eine Bereicherung und Ergänzung des regulären Unterrichts mit vielfältigen und positiven Wirkungen. Verschiedene Studien belegen, dass Schülerlabore

- das Interesse an Naturwissenschaften und Technik fördern
- Kindern und Jugendlichen über das eigenständige Forschen und Experimentieren im Schülerlabor einen leichteren Zugang zu Naturwissenschaften und Technik ermöglichen
- die Aktivitäten im Labor längerfristige Prozesse in Gang setzen, welche die Sichtweisen der Jugendlichen verändern
- über das selbstständige Experimentieren im Labor auch Problemgruppen und lernschwache Schüler/innen erreicht werden, die sich sonst im Unterricht nur wenig einbringen
- dass Mädchen und Jungen gleichermaßen motiviert aber auf



unterschiedliche Weise angesprochen werden. Insbesondere Mädchen profitieren in besonderer Weise von den Erfahrungen im Labor.

- einen bedeutenden Beitrag bei der Lehrerfortbildung leisten und geeignete Orte zur praxisnahen Ausbildung von jungen Lehrkräften sind

Die Schülerlabore an Universitäten, Forschungseinrichtungen, Museen und Unternehmen haben in Deutschland eine dynamische Entwicklung vollzogen. Seit dem Jahre 1999 sind allein 42 Genlabore entstanden, in denen Kinder und Jugendliche gemeinsam mit Wissenschaftlern experimentieren. Insgesamt gibt es in Deutschland an die 200 Labore im naturwissenschaftlichen und technischen Bereich. In keinem anderen europäischen Land ist die Anzahl und Vielfalt der Schülerlaborszene so groß und bunt wie in Deutschland.

# Ihre Meinung ist uns wichtig.

Bitte nehmen Sie sich einen Augenblick Zeit um einige, für uns wichtige Fragen zu beantworten.

## 1. Einsatz des Materials im Unterricht:

Ich habe das Material bereits eingesetzt  ja  nein

Ich werde in Zukunft dieses Material einsetzen  ja  nein

---

## 2. Die folgenden Module halte ich für rahmenlehrplanrelevant, bzw. werde ich einsetzen:

rahmenlehrplanrelevant: Modul  1  2  3  4  5

einsetzen werde ich: Modul  1  2  3  4  5

---

## 3. Diese Themen würde ich mir für folgende Hefte wünschen:

---

---

## 4. Ich möchte \_\_\_\_\_ Exemplar(e) des GENOMXPRESS SCHOLAE regelmäßig und kostenlos bestellen:

Per Fax oder per EMail: Dr. Matthias Arlt, marlt@mpimp-golm.mpg.de, Fax-Nr.: 0331-567898303

Meine Kontaktdaten:

Name

---

Schule/Institution

---

Straße

---

PLZ, Ort

---

eMail-Adresse

---

Bitte kreuzen Sie noch die folgende Einverständniserklärung an, sonst ist eine Bearbeitung Ihrer Daten nicht möglich ist:

Ich bin mit der Speicherung meiner Daten durch die Redaktion GENOMXPRESS (vertreten durch die GABI Geschäftsstelle am MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie) einverstanden. Meine Daten werden nicht an Dritte weitergegeben, und nicht für Maßnahmen verwendet, die in keinem Bezug zum GENOMXPRESS oder GENOMXPRESS SCHOLAE stehen. Ich kann die gespeicherten Daten jederzeit ohne Angabe von Gründen löschen lassen. Dazu reich ein formloses Anschreiben (Post, Email oder Fax) an die Redaktion.

Datum

Unterschrift

---

# Das Gläsernes Labor auf dem Campus Berlin-Buch

Von Dr. Ulrich Scheller, Teamleiter des Gläsernen Labors

Ursprünglich als Informationszentrum für Gen- und Biotechnologie im Biotech-Park Berlin-Buch für eine breite Öffentlichkeit konzipiert, orientierte sich das 1999 als eines der ersten Schülerlabore Deutschlands gegründete Gläserne Labor schnell am enormen

Bedarf nach außerschulischen Experimentierangeboten für die gymnasiale Oberstufe. Die Schülerzahlen stiegen seit der Eröffnung stetig – von 1550 Schülern im Eröffnungsjahr bis 12.500 Schülern im Jahr 2009. Inzwischen bietet das Gläserne Labor in drei verschiedenen Laboren insgesamt 14 verschiedenen Mitmachkurse zum Thema Genetik, Zellbiologie, Ökologie und Chemie an. Das pädagogische Konzept sieht vor, dass alle Experimente einen engen Rahmenlehrplanbezug haben, die Schüler selbstständig in Kleingruppen experimentieren und dabei durch Wissenschaftler/innen aus den Bucher Forschungseinrichtungen angeleitet werden. Die Kursbetreuung durch Wissenschaftler/innen ist ein Garant für die Vermittlung eines zeitgemäßen Bildes von Lebenswissenschaften, von Tätigkeitsfeldern und Berufsperspektiven für die jungen Menschen – eines der Hauptmotive des außerschulischen Lernorts.

Bei den vielfältigen Kooperationen nehmen Schulpartnerschaften, wie die mit der Robert-Havemann-Oberschule aus Berlin-Karow, einen besonderen Stellenwert ein. Insgesamt zwei Lehrerbordnungsstellen stellen dadurch die didaktische Beratung bei der Entwicklung von neuen Laborkursen, von Lehrmitteln mit hohem Bezug zu aktuellen Forschungsthemen sowie von bedarfsgerechten Lehrerfortbildungen im Gläsernen Labor sicher. Umgekehrt profitiert die Partnerschule von der Schärfung ihres naturwissenschaftlichen Profils, durch die Unterstützung bei Schulveranstaltungen wie dem Tag der Naturwissenschaften sowie durch Sonderkonditionen bei der Vergabe von Laborkursen. Lehrerbordnungsstellen sind somit Berater, Entwickler, Evaluierer und Multiplikatoren neuer Angebote in Schülerlaboren und damit ein unver-

**„Die Angebote der Betreiber außerschulischer Experimentierangebote in der Lehrer- und Erzieherfortbildung gilt es aus Sicht der Bildungsverwaltung der Länder auszubauen. Die außerschulischen Einrichtungen haben großes Potenzial, das für die Fortbildung genutzt werden sollte“**

*Position der Staatssekretäre für Bildung der Länder Berlin und Brandenburg*



zichtbarer Bestandteil einer strategisch ausgerichteten Partnerschaft aller regionalen Akteure an der Schnittstelle von Wissenschaft, Wirtschaft, Schule und Politik. Ihr Erhalt und der weiterer Ausbau dieser sind für die Steigerung von Qualität und Umfang der Experimentierangebote in Schülerlaboren unverzichtbar.

Das Gläserne Labor ist zudem Mitinitiator des Forschergartens, einer Initiative, die in Kindergärten und Grundschulen durch Experimentierkurse die Wissbegierde und Entdeckungsfreude von Kindern und ihr Interesse für Naturphänomene fördern möchten. [www.glaesernes-labor.de](http://www.glaesernes-labor.de) und [www.forschergarten.de](http://www.forschergarten.de)



# Vernetzung der Schülerlabore:

## Erfolgsfaktor für eine Stärkung von Qualität und Umfang der außerschulischen Experimentierangebote

Von Dr. Ulrich Scheller, Teamleiter des Gläsernen Labors

Die Hauptstadtregion Berlin-Brandenburg gehört zu den Regionen, die über ein besonders umfangreiches und breit gefächertes Spektrum außerschulischer Experimentierangebote für Schulen verfügt. Dies ist vor allem auf die Tätigkeit und die Strukturen des regionalen Schülerlabor-Netzwerks GenaU („Gemeinsam für naturwissenschaftlich-technischen Unterricht“) zurückzuführen – einem Netz von 15 Initiativen an Forschungseinrichtungen, Hochschulen und in speziellen Schülerlaboren.

**[www.genau-bb.de](http://www.genau-bb.de)**

Zu den erfolgreichen bundesweiten Netzwerken gehört das Netzwerk der Schülerlabore in der Helmholtz-Gemeinschaft. Die Helmholtz-Gemeinschaft ist die größte Wissenschaftsorganisation Deutschlands und betreibt an mehr als 30 Standorten 15 naturwissenschaftlich-technische und medizinisch-biologische Forschungszentren mit insgesamt 23 Schülerlaboren, die jedes Jahr 40.000 Schüler betreuen. Die Helmholtz-Labore sind ein hervorragendes Beispiel dafür, wie Schülerlabore als wirkungsvolles PR-Instrument für Wissenschaftseinrichtungen, aber auch zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses eingesetzt werden. Die besonderen Angebote richten sich an dem entsprechenden Forschungsgebiet des jeweiligen Helmholtz-Zentrums aus, wie z.B. Krebsforschung, Meeresforschung und Luft- und Raumfahrt.

**[www.helmholtz.de/schuelerlabore](http://www.helmholtz.de/schuelerlabore)**

Das von der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM) e.V. gegründete Netzwerk Genlabor & Schule zielt dagegen darauf ab, speziell die biowissenschaftlich orientierten Schülerlabore zusammenzubringen. Die Initiative vereint 42 Schülerlabore, die sich seit 2003 im zweijährigen Rhythmus zu zweitägigen Workshops treffen. Im Zentrum steht der Erfahrungsaustausch über bestehende und neue Experimentierkurse, z. B. über folgende Fragen: Wie können Klonierungen im Klassenzimmer im Einklang mit dem Gentechnikgesetz sicher durchgeführt werden? Können Fragen etwa zum Klonen oder zur Stammzellforschung für Schulen verdichtet und im Labor aufgegriffen werden? Kann man technisch aufwändige und hochsensible Verfahren wie die Genomanalyse oder die Neurochemie im Schülerlabor angemessen simulieren? Auf welche Weise sind ethische und gesellschaftspolitische Aspekte zu integrieren? Weitere zentrale Themen der Workshops sind traditionell die Finanzierung von Schülerlaboren, rechtliche Rahmenbedingungen, Fragen der Erfolgskontrolle und Qualitätssicherung sowie der Dialog mit Behörden und Ministerien. Über den Internetauftritt werden die beteiligten Einrichtungen detailliert mit ihrem Experimentierangebot und den vorhandenen Materialien dargestellt und aktuelle Hilfsmittel zur kontinuierlichen Vernetzung der Labore angeboten.

**[www.genlabor-schule.de](http://www.genlabor-schule.de)**

Eine bundesweite Übersicht über die Schülerlabore bietet außerdem die Seite **[www.lernort-labor.de](http://www.lernort-labor.de)** an.

## Impressum

### **GENOMXPRESS SCHOLAE 1 (2010)**

GENOMXPRESS SCHOLAE ist eine Publikation der Redaktion GENOMXPRESS. In redaktioneller Zusammenarbeit mit dem Gläsernen Labor Berlin-Buch stellt das Heft aktuelle Themen der deutschen Genomforschung speziell für den Unterricht in der Sekundarstufe II dar. Der GENOMXPRESS SCHOLAE erscheint im jährlichen Turnus vor den Sommerferien.

### **Herausgeber**

Koordinierungsstellen der Forschungsnetzwerke GABI, NGFN, GenoMik und FUGATO

### **Redaktion**

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

GABI Geschäftsstelle

c/o MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie

Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam

Dr. Silke Argo (NGFN)

NGFN Geschäftsstelle, c/o DKFZ, V025

Im Neuenheimer Feld 580, 69120 Heidelberg

Dr. Werner Selbitschka, Dr. Dietrich Trzeciok,

Dr. Petra Ehrenreich, Dr. Gabriele Gerlach (GenoMik)

c/o Universität Bielefeld

Postfach 100131, 33501 Bielefeld

Dr. Janet Staack (FUGATO)

FUGATO Sekretariat

Adenaueralle 174, 53113 Bonn

### **Redaktionelle Bearbeitung und Unterstützung der Module 1–5**

Helga Fenz, Prof. Dr. Günter Lange, Dr. Ulrich Scheller (Gläsernes Labor)

BBB Management GmbH, Campus Berlin-Buch

Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin-Buch

Modul 5 Unterstützung durch Ulrike Mittmann

### **Layout und Satz**

Dirk Biermann ([www.dirkbiermann.net](http://www.dirkbiermann.net))

**Druck** GS Druck und Medien GmbH, Potsdam

**Abo-Service** Das Magazin wird durch Mittel des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert und kostenlos abgegeben. Wenn Sie den GENOMXPRESS SCHOLAE beziehen möchten, wenden Sie sich bitte an:

Dr. Matthias Arlt · GABI Geschäftsstelle

c/o MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie

Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam

[marlt@mpimp-golm.mpg.de](mailto:marlt@mpimp-golm.mpg.de)

# GENOMXPRESSPORTAL

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

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

The screenshot shows the GENOMXPRESSPORTAL website interface. At the top right, there are links for 'Impressum' and 'Suche'. Below the header is a large image of strawberries. A navigation menu on the left includes 'Home', 'Netzwerke', 'Aktuelle Ausgabe', 'Alle Ausgaben', 'Sonderausgaben', and 'Kontakt'. The main content area features an article titled 'Was ist der GENOMXPRESS?' with a sub-header 'Der GENOMXPRESS ist ein vierteljährlich erscheinendes Magazin, das sich mit dem neuesten Stand der Genomanalyse im biologischen System Pflanze, Genetik, Pflanzengenetik und Genomik beschäftigt. Es enthält die neuesten Erkenntnisse der Genomforschung im Tierischen Organismus und die neuesten Erkenntnisse der Genomik, wobei die neuesten Erkenntnisse der Genomik und die neuesten Erkenntnisse der Genomik herausgegriffen werden.' Below this, there is a section for 'Aktuelle Ausgabe' with a thumbnail for 'GENOMXPRESS 2.30' and a list of featured articles. At the bottom right, there is a 'GENOMXPRESS abonnieren' section with a call to action to subscribe to the print edition.

GEFÖRDERT VOM

