# GENOMXPRESS 2.08

Gesunde Sau – Gesunde Ferkel · Mit kleinen RNAs gegen Krebs · Gehirn in Not · Der Zebrafisch *Reggae* · Parkinson: Vom Modell zur Heilung · Kommunikationsprobleme bei Bakterien Ein zellwandloses Archaeon aus der Urzeit? · Genomsequenz von *Xanthomonas campestris* pv. campestris · Die Erfolgsgeschichte Raps geht weiter · Transgenes Obst – Papayagenom entschlüsselt · Montezumas Rache steckt auch in der Blase · Moos als Produzent von Krebsmedikamenten

**Erbgut eines biologischen Kuriosums: Schnabeltiergenom erstmals sequenziert**
Seite 29

*Schnabeltier unter Wasser*
*Foto: Dave Watts*

Vorgang führt zu einer Art Verdampfung der Initiatormoleküle und quasi im Huckepackverfahren zur Ionisierung der Probe. Neben der Anwendung in dieser „on chip metabolomic"-Methode findet dieses Verfahren ebenfalls Anwendung als „on chip enzyme assay", bei dem Enzymsubstrate auf die Oberfläche aufgebracht werden und so die Enzymaktivität von Zelllysaten untersucht werden kann.

Auch die Struktur- und Funktionsanalyse von gereinigten Proteinen rückt als Hochdurchsatzverfahren in greifbare Nähe, wie Alexei Savchenko vom Zentrum für strukturelle und funktionelle Proteomics aus Toronto darlegte. Ein Großteil der Genomsequenzen kodiert für Proteine, deren Funktionen immer noch nicht bekannt sind. Durch die geschickte Kombination von zwei komplementären Ansätzen, der Strukturaufklärung von gereinigten Proteinen mit Hilfe der Röntgenstruktuanalyse und dem direkten Screening nach enzymatischen Aktivitäten, gelang ihm bereits die Funktionsbestimmung und damit die experimentelle Annotation von zahlreichen bislang nicht charakterisierten Genen. Spezialisiert hat sich Alexei Savchenko dabei auf Effektorproteine von pathogenen Bakterien, welche über einen speziellen Transportmechansimus in die Wirtszelle transportiert werden, um dort deren Aktivität zu beeinflussen und daher für das Überleben dieser pathogenen Organismen und den Infektionsverlauf essentiell sind.

Man muss kein Prophet sein um vorhersehen zu können, dass die Entwicklung massiv-paralleler Hochdurchsatzverfahren auch in Zukunft weiter vorangetrieben und dass deren Einsatz nicht nur in der Genomforschung für noch manch überraschendes Ergebnis sorgen wird.

# Systems Genomics 2008 in Heidelberg

## Von Genomics zur "Systems Genomics" von Krankheiten

**Die NGFN Verbundprojekte SMP-Cell und IG-Cellular Systems Genomics veranstalteten gemeinsam mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum am 2. und 3. Mai die internationale Konferenz „Systems Genomics". Sprecher aus den USA, Japan, England, Israel und Deutschland berichteten über neueste Entwicklungen in den Bereichen Genomics, Functional Genomics, Proteomics, Computational Biology, Systembiologie und schließlich der Translation von Erkenntnissen in die Klinik, alles Felder, die insbesondere auch im Verbund IG-CSG des NGFN*plus* abgedeckt werden. Das Konferenzzentrum des DKFZ lieferte den passenden Rahmen, um über Erfolge aus dem NGFN-2 und Strategien für NGFN*plus* zu diskutieren.**

Stefan Wiemann, Heidelberg

Peter Sorger von der Harvard Medical School in Boston berichtete in seiner Keynote Lecture gleich zu Beginn, wie komplex biologische Systeme sind. Minimale Unterschiede in der Genexpression und der Proteinkonzentration sind etwa dafür verantwortlich, dass sich einzelne Zellen auch in homogenen Zellkulturen in ihrer Reaktion auf Stress unterscheiden. Caroline Shamu vom ICCB Longwood Zentrum in Boston sowie Sprecher des EMBL (Rainer Pepperkok) und des DKFZ (Stephanie Bechtel und Michael Boutros) stellten whole-genome screens vor, in denen sie etwa die Transportmaschinerie der Zellen und krebsrelevante Signalwege wie Wnt und p38 untersucht hatten. Ulrike Korf (DKFZ) berichtete über zeitaufgelöste und quantitative Messungen der Aktivierung von Proteinen in Signalwegen, die sie in Lysaten mittels phospho-spezifischer Antikörper auf Protein Arrays durchführt. Anne-Claude Gavin (EMBL) stellte mittels Tandem Affinity Purification (TAP) und Massenspektrometrie fest, dass über 80% der Proteine einer (Hefe)-Zelle in Komplexen vorliegen, und dass diese Komplexe sich dynamisch in ihrer Protein-Komposition verändern. Zudem scheinen viele Proteine in unterschiedlichen Komplexen Funktionen zu erfüllen. Wolfgang Huber (EBI) stellte Software zur Analyse von Screening-Daten vor. Dorit Arlt und Tim Beißbarth (DKFZ) arbeiten zusammen an dem systembiologischen Erstellen und Tes-

*Prof. Wiestler eröffnet die Konferenz Systems Genomics*

*Peter Sorger, Caroline Shamu und Stefan Wiemann im Gespräch, vorn: Sumio Sugano*

*Yosef Yarden während seiner Keynote Präsentation*

*Joshua LaBaer erläutert die NAPPA Proteinarray-Technologie*

ten von Interaktionsnetzen, um Mechanismen der Resistenzbildung bei Brustkrebs aufzuklären. Rolf Apweiler (EMBL-EBI), derzeit Präsident der HUPO Organisation, machte ein Plädoyer für ein humanes Proteom Projekt, für das die von Henning Hermjakob (EMBL-EBI) vorgestellten Ansätze zur Standardisierung der Beschreibung von Daten eine der vielen Voraussetzungen sind.

### Und welchen Einfluss haben Erkenntnisse aus Genomics etc. in der Klinik?

Norbert Frey (Universitätsklinikum Heidelberg) berichtete von seinem Ansatz zur Identifizierung von Mechanismen und Genen, die mit der Kardiomyopathie verknüpft sind. Die Klonierungspipeline der SMP-Cell wurde eingesetzt, um die Protein-kodierenden Sequenzen von Genen in verschiedenen zellulären Modellen zu untersuchen. Das Hefe-2-Hybrid-System und Zebrafisch Mutanten wurden hergestellt, um die Funktion der Proteine zu untersuchen. Bei Patienten wurden auch bereits Mutationen für einige der Gene gefunden. Damit hat Norbert Frey einige vielversprechende Kandidaten, die für die Ausbildung von Kardiomyopathie verantwortlich sein könnten und sich möglicherweise in Zukunft auch als Ansätze für Therapien anbieten könnten. Alexander Marmé (Universitätsklinikum Tübingen) stellte die Frage, welchen Einfluss die Genomik auf die Prognose und Therapie von Krebspatienten bisher genommen hat. Zunächst sprach er von den gegenwärtig verwendeten Markern aufgrund derer die Entscheidung für oder gegen eine Therapieform getroffen werden, und von der häufig nicht überzeugenden Erfolgsquote. Im Anschluss stellte er dann Gensignaturen vor, mit denen Brustkrebspatientinnen zum Einen höhere Erfolgsaussichten in der Therapie haben und zum Anderen der Einsatz von unwirksamen Therapien vermieden werden soll. In der abschließenden Keynote Präsentation informierte Yosef Yarden (Weizmann Institute of Science, Rehovot) über systembiologische Ansätze mit dem Ziel Angriffspunkte für Brustkrebstherapien zu entdecken. (Krebs)-Zellen können sich an veränderte Bedingungen sehr schnell anpassen, wodurch z.B. Resistenzen entstehen. So gäbe es für viele Prozesse Ersatz-Wege, die einen Großteil der beabsichtigten Wirkungen kompensieren könnten. Wenn aber, so Yossi Yarden, auch diese Umleitungen blockiert werden könnten, sollte es für die Zellen keine Möglichkeit mehr geben der Therapie zu entkommen. Er schlug eine Folge von kombinatorischen Therapien vor, die sich an molekularen Markern der jeweiligen Tumoren sowie an bereits erworbenen Resistenzen ausrichten, um jeweils flexibel gegen den Brustkrebs vorzugehen. Erste klinische Studien sind bereits im Gange und stärken die Hoffnung, dass durch die Kenntnis von Protein und Signalnetzwerken, wie sie auch in verschiedenen NGFN-Verbünden wie dem IG-CSG beforscht werden, neue und wesentlich verbesserte Therapien für Krebs und andere Krankheiten entwickelt werden.

Einig waren sich die Teilnehmer, Sprecher wie Diskussionsteilnehmer am Ende, dass die erfolgreiche Umsetzung von Erkenntnissen aus den Bereichen Genomik bis Systembiologie hinein in die Klinik nur durch unmittelbare Zusammenarbeit erzielt werden kann. Die verschiedenen „Communities“ müssen miteinander kommunizieren und gemeinsam an Fortschritten hin zu verbesserten diagnostischen und therapeutischen Ansätzen arbeiten. Schließlich sind Ergebnisse aus der *in vitro* Forschung unmittelbar *in vivo* zu überprüfen und zu validieren. Nur so kann letztlich ein Nutzen für den Patienten erzielt werden.

# Neue Partner im Osten

## Workshop zur Systembiologie in Moskau

**Der Aufbau und die Vertiefung von Kooperationen zwischen Russland und Deutschland auf dem Gebiet der Systembiologie und Bioinformatik war das Ziel des „Helmholtz Russian-German Workshop on Systems Biology“, der von 27. bis 29. Februar 2008 in Moskau stattfand. Auf deutscher Seite nahmen an dem Workshop Wissenschaftler aus fünf Helmholtz-Zentren sowie aus verschiedenen Universitäten teil. Sie trafen dort auf über 50 russische Wissenschaftler, ein Großteil davon Nachwuchswissenschaflter, vor allem aus dem Bereich Bioinformatik.**

Ursula Schöttler, Jan Eufinger und Bertram Heinze

Organisiert wurde der Workshop gemeinsam durch das Helmholtz Büro in Moskau, die Helmholtz Allianz Systembiologie und durch das Deutsche Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ) in Zusammenarbeit mit Partnern in Russland. Hervorzuheben ist das Engagement von Dr. Inna Lavrik, Wissenschaftlerin am DKFZ, deren gute Kontakte in die russische Wissenschaft maßgeblich dazu beitrugen, ein hochinteressantes Teilnehmerfeld zusammenzustellen, sowie des Helmholtz Büros in Moskaus unter Leitung von Dr. Bertram Heinze, für die ausgezeichnete Organisation vor Ort. Auf russischer Seite waren unter anderem Prof. Mikhail Gelfand, Vize-Direktor des "Institute for Information Transmission Problems" in Moskau und Prof. Nikolay Kolchanov, Leiter des Institutes für Zellbiologie und Genetik in Novosibirsk, an der Organisation beteiligt.

Finanziert wurde der Workshop durch eine Zuwendung des Internationalen Büros des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und über Mittel aus dem Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft, sowie durch den Russischen Fond für Grundlagenforschung (RFFI).

Das Forschungsgebiet der Systembiologie hat in den letzten Jahren große Beachtung gefunden und wird innerhalb der Helmholtz-

*Besuch der deutschen Delegation an der Lomonossov Universität in Moskau. Die Lomonossov Universität ist die größte Universität Russlands. Während der Besichtigung einiger Institute auf dem Campus bekamen die Teilnehmer einen Eindruck über die Arbeitsbedingungen vor Ort.*

# GENOMXPRESSPORTAL

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

**www.genomxpress.de**

gefördert durch:

Bundesministerium für Bildung und Forschung

gabi Genomanalyse im biologischen System Pflanze

NGFN Nationales Genomforschungsnetz

GenoMik

FUGATO

HELMHOLTZ ASSOCIATION
Alliance on Systems Biology

Network Systems Biology HepatoSys