

*FraGes is a centre for the interdisciplinary research of definitions and changes to relations between the sexes in a sociocultural context. The aim of FraGes is to network existing projects in the field of women and gender studies at the Universität Leipzig, to develop its own research projects, and to provide scholarly support to young academics and students in the field of gender research.*

*The tasks of FraGes are as follows:*

- *Networking research initiatives in the field of gender studies*
- *Developing and conducting its own research projects*
- *Providing support to students and young academics in their gender studies projects*
- *Anchoring gender studies in teaching at all levels of training and education*
- *Organising series of lectures, colloquia, guest lectures and conferences*
- *Publicising the research findings and activities of FraGes*
- *Cooperation with non-university, national and international institutions and organisations*

## 2.5 BIOTECHNOLOGISCH-BIOMEDIZINISCHES ZENTRUM LEIPZIG (BBZ) BIOTECHNOLOGICAL-BIOMEDICAL CENTRE

Direktor	Prof. Dr. Helmut Papp Prorektor für Forschung und wissenschaftlichen Nachwuchs
----------	--

Sitz	Ritterstrasse 16-22, 04109 Leipzig
------	------------------------------------

Telefon	(0341) 97 37 830
---------	------------------

Telefax	(0341) 97 37 839
---------	------------------

E-Mail	bbz@uni-leipzig.de
--------	--------------------

URL	<a href="http://www.uni-leipzig.de/bbz">www.uni-leipzig.de/bbz</a>
-----	--

### 2.5.1 Arbeitsgruppe beim Prorektor für Forschung und wissenschaftlichen Nachwuchs

- Prof. Dr. Gottfried Alber  
Direktor des Institutes für Immunologie der Veterinärmedizinischen Fakultät
- Prof. Dr. Klaus Arnold  
Prodekan der Medizinischen Fakultät und Direktor des Institutes für  
Medizinische Physik und Biophysik
- Prof. Dr. Annette Beck-Sickinger  
Direktorin des Institutes für Biochemie der Fakultät für Biowissenschaften,  
Pharmazie und Psychologie
- Prof. Dr. Stefan Berger  
Institut für Analytische Chemie der Fakultät für Chemie und Mineralogie
- Prof. Dr. Frank Emmrich  
Direktor des Institutes für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin  
der Medizinischen Fakultät
- Prof. Dr. Ulrich Hahn  
Institut für Biochemie der Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und  
Psychologie

- Prof. Dr. Markus Löffler  
Direktor des Institutes für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Medizinischen Fakultät
- Prof. Dr. Erhard Rahm  
Institut für Informatik
- Prof. Dr. Martin Schlegel  
Dekan der Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie
- Prof. Dr. Peter Welzel  
Prodekan der Fakultät für Chemie und Mineralogie
- Dr. Svenne Eichler  
Geschäftsführerin des BBZ

## 2.5.2 Forschungstätigkeit am Zentrum

*Research activities outlined in English on p. 233*

An der Universität Leipzig wird auf der Grundlage des Rahmenprogramms „Biotechnologie-Offensive Sachsen“ der Sächsischen Staatsregierung ein Biotechnologisch-Biomedizinisches Zentrum aufgebaut. Dabei handelt es sich um eines von zwei Bioinnovationszentren in Sachsen. Die Förderperiode hat eine Laufzeit von fünf Jahren (2001-2005) mit einem Finanzvolumen von etwa 19 Mio € Die finanziellen Mittel werden aus HWP und EFRE zur Verfügung gestellt. Ab 2006 erfolgt die Finanzierung aus dem Haushalt der Universität.

Das Biotechnologisch-Biomedizinische Zentrum ist eine zentrale Einrichtung der Universität Leipzig. Mit der Konzentration auf die Schwerpunkte „Moleküldesign“ und „medizinische Biotechnologie“ verbindet sich das erklärte Ziel der Universität, mit dem BBZ die Kompetenzen der vorhandenen Arbeitsgruppen und der neuen Professuren zu bündeln. Dem dient auch die Einrichtung von Nachwuchsgruppen. Durch eine eigene Geschäftsführung, die in die Verwaltung des Hochschulbereiches eingebunden ist, ist die Administration und Vergabe der Forschungsmittel effizient organisiert.

Im BBZ sollen vorhandene universitäre biotechnologisch relevante Forschungsrichtungen, mit neuen komplementären Forschungsfeldern aber auch außeruniversitären Forschungsrichtungen der Biomedizin und Biotechnologie zusammenarbeiten. Hinzu kommt eine enge Verflechtung von Wirtschaft und Wissenschaft durch die Ansiedlung von etablierten und neu zu gründenden Biotechnologieunternehmen.

Die Aufgaben des BBZ sind:

- Förderung der Forschung und Entwicklung auf den Gebieten der Biotechnologie und Biomedizin sowie verwandten Disziplinen
- Initiierung neuer Studiengänge, Weiterbildungs- und Fortbildungsangebote
- Förderung des Wissenstransfers in wirtschaftliche Aktivitäten

Professuren des BBZ

- Professur für Strukturanalytik von Biopolymeren
- Professur für Bioanalytik
- Professur für molekularbiologisch-biochemische Prozesstechnik
- Professur für Molekulare Zelltherapie
- Professur für Zelltechniken und angewandte Stammzellbiologie
- Professur für Molekulare Pathogenese

Selbständige wissenschaftliche Nachwuchsgruppen des BBZ

- Molekulare Infektionsmedizin
- Molekulare Diagnostik – Mikroarray-Techniken
- Angewandte molekulare Evolutionsforschung
- Strukturaufklärung membranassoziierter Proteine mittels Festkörper-NMR
- Protein Engineering
- Protein-Ligand-Wechselwirkung mittels Ionen-Cyclotron-Resonanz Massenspektrometrie

Die Nachwuchsgruppe **Molekulare Infektionsmedizin** (Dr. Reinhard Straubinger) befaßt sich mit Persistenzmechanismen von *Borrelia burgdorferi* und Impfstrategien bei der Lyme-Borreliose des Hundes. Lyme-Borreliose ist eine durch Zecken übertragene und durch Bakterien der Gruppe *Borrelia burgdorferi* sensu lato hervorgerufene Infektionskrankheit bei Mensch und Tier. *Borrelia burgdorferi* ist eine Gruppe von spiralförmigen, aktiv beweglichen Bakterien aus der Familie der Spirochäten. Trotz einer ausgeprägten humoralen und zellulären Immunantwort des Wirtes und trotz antibiotischer Behandlung können Borrelien in Geweben infizierter Wirte persistieren. Vor kurzem wurde gezeigt, daß *Borrelia burgdorferi* nicht nur in der typischen Spiralenform vorzufinden ist, sondern daß das Bakterium unter Streßbedingungen sich in kugelförmige Gebilde („Zysten“) verwandeln kann. Untersucht werden soll wie sich diese beiden Formen im Genom als auch im Proteinhinweis unterscheiden, und ob diese Zystenform die Grundlage für persistierende Infektionen ist.

Neben den Persistenzmechanismen soll die humorale Immunantwort des Hundes nach Impfung mit handelsüblichen Impfstoffen gegen den Erreger der Lyme-Borreliose, die in Europa und den USA vertrieben werden, quantitativ und qualitativ untersucht werden. Dabei soll mit Hilfe von ELISA-, Immunoblottechniken, Absorptionsstudien mit rekombinanten Antigenen und passiven Immunisierungsversuchen mit Mäusen

überprüft werden, welche Unterschiede zwischen den einzelnen Impfstoffen bestehen. Im einzelnen soll geklärt werden, wie sich die ausgewählten Impfstoffe in Hinblick auf die Schutzdauer als auch auf das Antikörperprofil unterscheiden.

Die Nachwuchsgruppe **Molekulare Diagnostik – Mikroarray Technologien** (Dr. Peter Ahnert) leistet einen Beitrag zur Ergründung der Rolle genetischer Variationen in der Ausprägung der interindividuellen humanen Diversität. Die Basis dafür sind Phenotyp-Genotyp-Assoziationsstudien in komplexen, häufigen Krankheiten. Folgende Aspekte werden in diesem Zusammenhang bearbeitet: Methoden zur Analyse komplexer biologischer Systeme: Meta-Datenbank für Kandidatengene und -polymorphismen, Netzwerkanalyse; Genotypisierung von Einzelnukleotid-Polymorphismen (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs); Data-Mining, Mustereerkennung und Statistik für die Erkennung von Phenotyp-Genotyp-Assoziationen.

In der Nachwuchsgruppe **Angewandte Molekulare Evolution** (Dr. Susanne Brakmann) werden Nucleinsäure-Polymerasen und Exonucleasen mit Verfahren der gerichteten Evolution funktional optimiert. Wichtigstes Ergebnis des vergangenen Jahres war das Auffinden einer Polymerase, die zwei farbstoffmarkierte Nucleotidanaloga anstelle der natürlichen Substrate akzeptiert und DNA ausschließlich aus diesen Monomeren zu synthetisieren vermag. Mit Arbeiten zur Assayentwicklung basierend auf der Detektion verschiedener Fluoreszenzcharakteristika (Farbe/Intensität oder Polarisierung) werden die Grundlagen für weitere Screeningverfahren gelegt.

In der Nachwuchsgruppe **Strukturaufklärung membranassoziierter Proteine mittels Festkörper-NMR** (Dr. Daniel Huster) wurden Arbeiten zur Interaktion von ras-Peptiden mit Lipidmembranen durchgeführt. Insbesondere wurde die Lokalisation dieser membranbindenden lipidmodifizierten Peptide in der Membran untersucht. Wir beschäftigten uns mit einem Heptapeptid, das dem C-Terminus des menschlichen N-Ras-Proteins entspricht. In unseren Studien gelang es, eine Modellvorstellung vom Einbau dieser Peptide in die Membran zu erarbeiten. Danach ist das Peptidrückgrat in der Lipid-Water-Interface lokalisiert, während die Acylketten sowie hydrophoben Seitenketten des Peptides in die Membran insertieren. Die Lage einzelner Peptidsegmente ist durch breite Verteilungsfunktionen charakterisiert. Das Peptid besitzt eine hohe Dynamik in der Membran, die durch Kollisionen mit hochbeweglichen Lipidmolekülen zustande kommt. Es konnten keine typischen Signaturen einer definierten Sekundärstruktur des Peptides gefunden werden. Die Peptidketten sind hinsichtlich ihrer Struktur und Dynamik den Phospholipidketten sehr ähnlich. In einer zweiten Arbeitsrichtung wurden Untersuchungen zur Dynamik von Kollagen in nativem biologischem Knorpel durchgeführt. Während ein Großteil der Makromoleküle im Knorpel hochbeweglich ist, weist das Kollagen eine sehr eingeschränkte Dynamik auf. Durch den Einsatz der Höchstfeld-Festkörper-NMR-Spektroskopie bei 750 MHz können diese Untersuchungen erstmalig an biologischem Gewebe auch ohne Isotopenmarkierung durchgeführt werden. Die angewendete Methodik erlaubt

eine umfangreiche Charakterisierung der Dynamik aller im natürlichen Knorpel vorhandenen Moleküle, die insbesondere für Gewebezüchtung im Rahmen des Tissue Engineerings von großer Bedeutung ist. Es bestehen Zusammenarbeiten mit Firmen der Biotechnologie.

Die Nachwuchsgruppe **Protein Engineering** (Dr. Thomas Greiner-Stöffe) befaßt sich mit der Erhöhung der Thermostabilität von Enzymen, um das molekularbiologische und biotechnologische Anwendungsspektrum dieser Proteine zu erweitern. Für die Automatisierung einer Methode für die homologe *in vitro* Rekombination von Proteinen wird eine Exonuclease III-Variante benötigt, welche beim wiederholten Aufheizen auf 94 °C unter Erhalt der katalytischen Aktivität im unteren Temperaturbereich (25-40 °C) reversibel denaturiert. Primär soll durch rationales Protein-Design und/oder *in vitro* Evolutionsansätze eine solche thermostabilisierte Exonuclease III-Variante generiert werden. Außerdem ließe sich die hierfür neu zu etablierende Selektions-Screening-Strategie auch auf weitere Projekte des Protein-Engineerings anwenden. An den erzeugten Enzymvarianten sollen weiterhin die Mechanismen zur Erhöhung der Thermostabilität untersucht werden.

Die Nachwuchsgruppe **Protein-Ligand-Wechselwirkung mittels Ionen-Cyclotron-Resonanz-Massenspektrometrie** (Dr. Andrea Sinz) identifiziert Interaktionsseiten in Proteinkomplexen mit Hilfe von chemischem Cross-Linking und Massenspektrometrie. Die Identifizierung von Interaktionsseiten in Proteinkomplexen stellt eine der zentralen Fragestellungen für strukturelle Proteomics-Studien dar. Unter Verwendung moderner massenspektrometrischer Methoden in Kombination mit chemischem Cross-Linking sollen neue Methoden zur Aufklärung interagierender Proteinsequenzen entwickelt werden. Zur Identifizierung der Cross-Linking-Produkte aus den hochkomplexen Reaktionsgemischen ist eine massenspektrometrische Methode erforderlich, die eine hohe Massengenauigkeit liefert, wie beispielsweise die FT-ICR (Fourier Transform-Ionen-Cyclotron-Resonanz) Massenspektrometrie. Nach der Etablierung der Methode anhand bekannter Proteinkomplexe sollen verschiedene biologisch relevante Komplexe strukturell charakterisiert werden.

## Research Activities at the Centre

*On the basis of the overall program "Biotechnology Offensive in Saxony" of the Saxon State government, a Biotechnological-Biomedical Centre (BBZ) is being established at the Universität Leipzig. It is one of two Bioinnovation Centres in Saxony. The financial support of about €19 million runs for a period of five years (2001-2005). The money is being made available from the University Scientific Program (HWP) and the European Regional Development Fund (ERDF). From 2006 the Centre will be financed out of the Leipzig University budget.*

The BBZ is a central research department of the Universität Leipzig. With its focus on the key issues of “Molecular design” and “Medical Biotechnology” the University is aiming to bring together the competence of existing research groups and new chairs. The establishment of junior research groups serves the same purpose. The services of an independent management office integrated within the University administration enables the effective deployment of research funds.

In the BBZ, existing biotechnologically relevant university research groups are to cooperate with new complementary research fields and also with non-university research groups of biomedicine and biotechnology. Additionally, there will be close cooperation between commercial and scientific institutions by integrating established and newly founded biotechnological enterprises.

The aims of the BBZ:

- Promotion of research and development in the fields of biotechnology and biomedicine and in related disciplines
- Initiation of new courses of study, offering new types of in-service and further training
- Promotion of knowledge transfer into economic activities

Chairs at the BBZ

- Structural Analysis of Biopolymers
- Bioanalysis
- Molecular Biological/Biochemical Processing
- Molecular Cell Therapy
- Cell Techniques and Applied Stem Cell Biology
- Molecular Pathogenesis

Independent junior research groups at the BBZ

- Molecular Medicine of Infectious Diseases
- Molecular Diagnostics - Microarray Techniques
- Applied Molecular Evolution
- Solid-state NMR Studies of the Structure of Membrane-associated Proteins
- Protein Engineering
- Protein-Ligand Interaction by Ion Cyclotron Mass Spectrometry

The junior research group **Molecular Medicine of Infectious Diseases** (Dr. Reinhard Straubinger) is concerned with mechanisms that allow *Borrelia burgdorferi* to persist stably in its mammalian hosts and with vaccination strategies in relation to canine borreliosis. Lyme borreliosis is a tick-borne disease in humans and animals and is caused by the bacterium *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *Borrelia burgdorferi* is a organism belonging to a group of spiral and mobile bacteria from the taxonomic family of spirochetes. *Borrelia* can persist in tissues of infected hosts in spite of a

marked humoral and cellular immunity and despite sufficient antibiotic therapy. Recently it was shown that *Borrelia burgdorferi* cannot only be found its typical spiral shape but also in a spherical form (“cyst”) under stress conditions. The goal of the study is to investigate whether these two forms of *Borrelia burgdorferi* differ in their genomic and protein makeup and whether the cystic form is the basis for persistent infection.

In addition to studies dealing with mechanisms of persistent infection, we also investigate quantitatively and qualitatively the immune response in dogs vaccinated with vaccines against the causative agent of Lyme borreliosis that are sold commercially in Europe and the USA. By applying ELISA and immunoblot techniques, absorption studies with recombinant antigens, and passive transfer of canine sera into mice, we investigate the differences that exist among the individual vaccines. Specifically, the duration of the protection as well as the specific antibody profile induced by the vaccines are under investigation.

The goal of the junior research group **Molecular Diagnostics – Microarray Techniques** (Dr. Peter Ahnert, Ph.D.) is to contribute to the elucidation of the role of genetic variation to human interindividual diversity. The focus is on the analysis of common complex diseases on the basis of phenotype-genotype association studies. In this context we are interested in the following topics: Methods for the analysis of complex biological systems: meta database for candidate genes and polymorphisms, network analysis; Genotyping of single nucleotide polymorphisms (SNPs); Data mining, pattern recognition and statistics for the identification of phenotype-genotype associations.

The junior research group **Applied Molecular Evolution** (Dr. Susanne Brakmann) employs the method repertoire of directed evolution to the functional optimization of nucleic acid polymerases and exonucleases. Predominant result of the past year was the identification of a polymerase which simultaneously accepts two different fluorescently labeled nucleotide analogs, and which synthesizes DNA exclusively from these artificial monomers. Efforts to the development of polymerase assays based on the detection of diverse fluorescence characteristics (color/intensity or polarization) build the basis for further screenings.

In the junior research group **Solid-state NMR Studies of the Structure of Membrane-associated Proteins** (Dr. Daniel Huster) the interaction of ras peptides with lipid membranes was investigated. In particular, the localization of these lipid modified peptides in the membrane was studied. We have worked with a heptapeptide that mimics the C terminus of the human N ras protein. In our studies, we could develop a model of the insertion of the peptide into the lipid membrane. According to this model, the peptide backbone is located in the lipid water interface while the acyl chains as well as the hydrophobic peptide side chains insert deeply into the membrane. The

position of the molecular segments is best described by broad distribution functions with regard to the membrane normal. The peptide is highly dynamic in the liquid-crystalline bilayer due to collisions with very mobile phospholipid molecules. There are no typical signatures of a defined secondary structure of the peptide. With regard to structure and dynamics, the peptide acyl chains show a very similar behavior as the phospholipid chains.

In a second field of research, we have investigated the dynamics of collagen in native cartilage tissue. While a large portion of the macromolecules in cartilage is very mobile, the collagen fibrils are relatively rigid. For the first time, these experiments could be carried out on native biological tissue without isotopic labeling by means of high-field solid-state NMR spectroscopy at 750 MHz. This methodology allows a comprehensive characterization of the dynamics of all cartilage molecules in a segment specific fashion. These studies are related to recent efforts in in vitro tissue engineering of articular cartilage. We have established close collaborations with biotech companies working in this field.

The junior research group **Protein Engineering** (Dr. Thomas Greiner-Stöffe) works on the increase of the thermostability of enzymes for the improved application of these proteins in molecular biology or biotechnology. For the automation of a method for the homologous in vitro recombination of proteins we need an exonuclease variant, which is only reversibly denatured by heating to 94 °C for several times. This variant should retain the catalytic activity at low temperatures (25-40 °C). We try to generate such a variant using rational protein design or in vitro evolution approaches. Furthermore we hope, that we can use a thereby established new selection-screening-strategy in other projects of protein engineering. Finally we want to investigate the mechanisms for increasing thermostability using the generated exonuclease variants.

The junior research group **Protein-Ligand Interaction by Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry** (Andrea Sinz, Ph.D.) identifies protein interfaces in complexes by chemical cross-linking and mass spectrometry. Identification of interfaces between interacting proteins plays a central role in structural proteomics studies. Novel methods for characterizing protein interfaces will be developed using modern mass spectrometric techniques in combination with chemical cross-linking. For correct identification of cross-linking products from highly complex reaction mixtures, a mass spectrometric technique providing high mass accuracy is required, as for example, FT-ICR (Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance) mass spectrometry. The method will be established on the basis of structurally known protein complexes before applying it to biologically relevant protein complexes.

## 2.6 INTERDISZIPLINÄRES ZENTRUM FÜR BIOINFORMATIK (IZBI) INTERDISCIPLINARY CENTRE FOR BIOINFORMATICS

Koordinator Prof. Dr. Markus Löffler  
Medizinische Fakultät,  
Institut für Medizinische Informatik, Statistik und  
Epidemiologie

Sitz Kreuzstr. 7b, 04103 Leipzig

Telefon (0341) 14951-10

Telefax (0341) 14951-19

E-Mail kontakt@izbi.uni-leipzig.de

URL www.izbi.uni-leipzig.de

### 2.6.1 Koordinierungsgruppe

- Prof. Dr. Y. v. Cramon  
MPI für Neuropsychologische Forschung
- Dr. D. Drasdo  
MPI für Mathematik in den Naturwissenschaften
- Prof. Dr. U. Hahn  
Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie, Institut für Biochemie
- Prof. Dr. F. Horn  
Medizinische Fakultät, Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin
- Prof. Dr. J. Jost  
MPI für Mathematik in den Naturwissenschaften
- Prof. Dr. M. Löffler  
Medizinische Fakultät, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie
- Prof. Dr. S. Pääbo  
MPI für Evolutionäre Anthropologie