



Foto: (b9)

Erbinformationen in drei Dimensionen

Marieke Oudelaar überzeugte im wettbewerbsstarken Exzellenzprogramm der Max-Planck-Gesellschaft (MPG) für Wissenschaftlerinnen. Sie leitet seit Oktober die Lise-Meitner-Gruppe *Genomorganisation und -regulation*. Gemeinsam mit ihrem Team möchte Oudelaar untersuchen, wie die Organisation der Erbinformation in unseren Zellen mit der Genaktivität zusammenhängt.

Schnee knirscht unter den Schuhen und die Fichten auf dem Faßberg tragen weiße Plüschhauben. Klirrende Kälte lässt jeden Atemhauch zu einem weißen Nebelschleier kondensieren. Perfektes Wetter für Marieke Oudelaar: „Schon während meiner Zeit am Karolinska-Institut in Schweden habe ich es geliebt, auf Skitour in den hohen Norden zu gehen. Ich mag die kalten Winter und den Schnee sehr.“ Am Stockholmer Institut schloss Oudelaar ihren Master in Biomedizin ab, bevor sie an die britische Universität Oxford wechselte, zunächst als Doktorandin, später als *Junior Research Fellow*. Anfang Oktober letzten Jahres trat sie ihre neue Stelle als Lise-Meitner-Gruppenleiterin am MPI-BPC an. Mit jedem Karriereschritt wuchs auch das Interesse an ihrem heutigen Forschungsgebiet.

Sprechende und stumme Gene

„Mich faszinierte schon immer dieses Rätsel, wie sich aus einem Samen ein Baum entwickelt oder aus einer befruchteten Eizelle ein vielzelliger Organismus wie ein Mensch“, erinnert sie sich. „Das Kuriose daran ist, dass es in einem komplexen Organismus hunderte verschiedener Zelltypen gibt. Auch wenn alle die exakt gleiche Erbinformation oder DNA teilen, erfüllen diese Zellen doch ganz verschiedene

Funktionen.“ Der Unterschied liegt darin, dass diese Zelltypen jeweils andere Gengruppen aktivieren und verwenden. Wie dieser Prozess reguliert ist, steht im Mittelpunkt der Arbeit ihrer Lise-Meitner-Gruppe *Genomorganisation und -regulation*. „Wir möchten auf molekularer Ebene verstehen, wie Gene an- und abgeschaltet werden“, erklärt sie. „Insbesondere interessiert uns, wie die DNA im Zellkern räumlich organisiert ist und wie dies mit der Regulation der Genaktivität zusammenhängt.“

Die DNA einer Zelle wäre auf ihre volle Länge ausgestreckt etwa zwei Meter lang. Trotzdem muss sie in einen winzigen Zellkern passen, der dünner ist als ein menschliches Haar. „Das ist nur möglich, weil die DNA im Zellkern stark verdichtet und gut organisiert ist“, erklärt Oudelaar. Dafür muss sie sich in bestimmten dreidimensionalen Strukturen auffalten. Diese wiederum beeinflussen, ob aktivierende Signale die Gene ansprechen und einschalten können. Die detaillierten Mechanismen der DNA-Organisation und -Regulation und ihre Beziehung zueinander liegen jedoch noch im Dunkeln. Würde man diese Vorgänge besser verstehen, ließen sich damit nicht nur fundamentale Fragen der Biologie beantworten, sondern auch solche, die über die Grundlagenforschung hinausgehen: Eine abweichende Genregulation spielt bei un-

terschiedlichen Krankheiten eine Rolle. „Genetische Variationen in regulatorischen DNA-Sequenzen tragen wesentlich dazu bei, die Anfälligkeit für menschliche Krankheiten zu steuern. Mutationen in solchen Sequenzen können dazu beitragen, dass Tumoren entstehen.“

Auf der Suche nach Antworten in der dritten Dimension

Um herauszufinden, wie die dreidimensionale Organisation der DNA mit der Genaktivität zusammenhängt, wendet Oudelaar modernste Forschungstechniken an und entwickelt diese weiter. „Das Konzept für diese Methoden entstand vor etwa zwei Jahrzehnten“, erklärt sie. „Wir haben darauf aufgebaut und die Methodik weiterentwickelt, um detailliertere Informationen über die in der Zelle gebildeten dreidimensionalen DNA-Strukturen sammeln zu können.“ Ein weiteres Ziel ist, die Verfahren effizienter zu machen und die Menge des erforderlichen Ausgangsmaterials zu reduzieren: „Anfangs musste man Millionen von Zellen verwenden, um brauchbare Daten zu erhalten. Jetzt sind wir bei ein paar Tausend angelangt. Das ist ein wichtiger Schritt, denn er ermöglicht die Analyse von krankheitsrelevanten Zelltypen des Menschen, wo das Probenmaterial oft begrenzt ist.“

Bei sogenannten *Chromosome Conformation Capture* (3C)-Techniken fixieren die Wissenschaftler die DNA im Inneren des Zellkerns und bearbeiten sie so, dass Teile der DNA, die im dreidimensionalen Raum nahe beieinander liegen, miteinander verknüpft werden. Diese neuen Verbindungen identifizieren die Forscher mittels moderner Sequenziermethoden, sogenanntem *Next Generation Sequencing*. Aus den Daten können sie auf die Organisation der DNA zurückschließen. „Anhand der neu gebildeten Verknüpfungen versuchen wir, die ursprüngliche 3D-Struktur der DNA im Zellkern wieder zusammenzupuzzeln“, fasst die Biologin zusammen. „Das ist mit viel Rechenarbeit am Computer verbunden.“

Nur etwa die Hälfte ihrer Forschung findet im biologischen Labor statt, der andere Teil erfolgt mit enorm viel Rechenpower. Oudelaar rekrutiert ein vielseitiges Team, bestehend aus experimentellen und Computerbiologen. „Idealerweise sollen die Teammitglieder sowohl die Experimente als auch die Analysen selbst durchführen. Auch wenn Studierende keinen Schwerpunkt in der Bioinformatik haben, finde ich es wichtig, dass sie die Chance wahrnehmen und ihre Kenntnisse in quantitativer Forschung erweitern. Besonders in der Big-Data-Welt der Genomik müssen Biologen heutzutage mit bioinformatischen Analysen zurrecht kommen.“ Das sei ein Grund, warum sie mit nur zwei Mitarbeiterinnen am Institut begonnen habe: „Ich möchte genug Zeit haben, um alle gut zu betreuen. Wir werden schrittweise expandieren, einen neuen Doktoranden im Frühjahr einstellen und einen im Herbst.“

Weibliche Talente für die Wissenschaft

Was hat Oudelaar motiviert, die Position im Lise-Meitner-Programm der MPG anzunehmen? „Mein Partner und ich wollten nach sechs Jahren in Großbritannien zurück nach Kontinentaleuropa. Er ist in Deutschland aufgewachsen, und ich in den Niederlanden“, erklärt sie. „Dass der Fokus der MPG auf Grundlagenforschung liegt, es großzügige Forschungsförderung gibt und eine hochmoderne Infrastruktur, machte dieses Angebot für mich sehr attraktiv. Außerdem bietet das Lise-Meitner-Programm ideale Bedingungen, um eine Gruppe zu etablieren“, betont die Nachwuchsforscherin.

Kennengelernt hat Oudelaar das MPI-BPC durch Patrick Cramer und sein Team, die sich ebenfalls mit Genregulation beschäftigen. „Mir war sofort klar, dass dies ein Institut mit tollen Kollegen und einer hervorragenden Infrastruktur ist.“ Langfristig möchte sie die vielen Möglichkeiten am MPI-BPC nutzen, um ihre Forschung zu erweitern und zu diversifizieren. „Im Moment konzentrieren wir uns auf Molekularbiologie und Genomik“, sagt sie. „Aber ich möchte sehr gern mehr Mikroskopie in unsere Arbeit integrieren. Dieses Institut bietet eine fantastische Ausstattung und Kooperationsmöglichkeiten, um neue Mikroskopie-basierte Werkzeuge zu nutzen und die dreidimensionale Organisation der DNA zu erforschen.“ (is/fk)

Über das Lise-Meitner-Exzellenzprogramm

Die MPG rief das Lise-Meitner-Exzellenzprogramm ins Leben, um weibliche Talente in der Wissenschaft zu fördern und langfristig mehr Direktorinnen an die Spitze der Max-Planck-Institute zu berufen. Die MPG stellt nicht nur materielle und personelle Ressourcen zur Verfügung, sondern ermöglicht es Kandidatinnen auch, frühzeitig eine leitende W2-Position einzunehmen. Jede Lise-Meitner-Gruppenleiterin darf an einem Max-Planck-internen Tenure-Track-Verfahren teilnehmen und hat damit die Chance auf eine entfristete Stelle.

In den ersten beiden Ausschreibungsrunden bewarben sich rund 470 Kandidatinnen um eine Position als Gruppenleiterin, davon erhielten 22 einen Ruf. Benannt wurde das Programm nach der Ausnahmephysikerin Lise Meitner, einer Pionierin auf dem Gebiet der Kernspaltung.



(Photo: IISG)

Genetic information in three dimensions

Marieke Oudelaar secured a place in the highly competitive Max Planck Society's (MPS) new excellence program for female junior researchers and now heads the first Lise Meitner Group at the MPI-BPC. With her team she wants to uncover how the organization of the DNA inside our cells is related to the regulation of the activity of our genes.

Now crunches underfoot and the spruces on the Faßberg wear fluffy snow-caps. The bone-chilling cold condenses every breath into a white misty haze. Perfect weather for Marieke Oudelaar: "During my time at the Karolinska Institute in Sweden, I enjoyed going on ski tours in the far north. I really loved the cold winters and the snow," she says. At the institute in Stockholm, Oudelaar completed her master's in biomedicine, before joining the University of Oxford (United Kingdom). There, she stayed for six years, first as a PhD student and later as a Junior Research Fellow. At the beginning of October last year, she took up her new position as Lise Meitner Group Leader at the MPI-BPC. As her career progressed, so did the interest in her current area of research.

Talking and silent genes

"I have always been fascinated by the mystery of how a seed becomes a tree or how a fertilized egg becomes a human being," she recalls. "The curious thing is that such complex organisms contain hundreds of different cell types. These cells perform very different functions, yet all share the exact same genetic information or DNA." The difference between these cell types is the subset of genes they activate and use. The regulation of this process is the focus of her Lise Meitner Group *Genome Organization and Regulation*. "We would like to understand at the molecular level how genes are switched on and off," she states. "In particular, we are interested in how DNA is spatially organized inside the

nucleus and how this is related to the regulation of gene activity."

A cell's DNA stretched to its full length would be about two meters long. Nevertheless, it needs to fit into a tiny cell nucleus that is thinner than a human hair. "This is possible because the DNA is highly compacted and organized in the cell nucleus," Oudelaar explains. The result is that DNA is folded in specific three-dimensional structures. These structures influence whether genes can be accessed by activating signals and switched on. However, the details of the mechanisms underlying DNA organization and regulation and their relationship remain obscure. A better understanding of these processes would not only answer important fundamental questions in biology, but is also highly relevant beyond basic research, as aberrant gene regulation plays a role in various diseases. "Genetic variation in regulatory DNA sequences plays an important part in moderating susceptibility to human disease and mutations in such sequences can contribute to the development of tumors."

Seeking answers in the third dimension

To shed light on how the DNA's three-dimensional organization is related to gene activity, Oudelaar applies and further develops cutting edge research techniques. "The concept of these methods was developed about two decades ago," she explains. "We have built on these methods and further pushed the technology to be able to collect more

detailed information about the 3D DNA structures formed within the cell." Another aim is to make the technique more efficient and to limit the required input material: "In the beginning, one had to use millions of cells to get useful data. We are now down to a few thousand. This is an important step, because it allows analysis of human disease-relevant cell types, where sample material is often limited."

In these so-called chromosome conformation capture (3C) techniques, the DNA inside the cell nucleus is fixed and processed, such that parts of the DNA that are close to each other in 3D space are connected. These newly formed connections are identified using next-generation sequencing. This information can be used to infer the organization of the DNA. "Based on these newly formed connections, we try to puzzle back together the original three-dimensional structure of the DNA in the nucleus," the biologist sums up. "Here, a lot of computational work is involved."

Only about half of her work takes place in the so-called wet lab, the other part is carried out in the office using lots of computer power. Oudelaar is therefore recruiting a diverse team, containing experimental and computational biologists. "Ideally, team members should do both the experiments and the analyses themselves. Even when students don't have a strong background in bioinformatics, I find it important that they get the chance to develop their quantitative research skills. Nowadays, especially in the big data world of genomics, biologists need to be comfortable with bioinformatic analyses." That is also one reason why she started her group at the institute with only two lab members. "I want to have enough time to supervise everyone properly. We will expand gradually, recruiting a new PhD student in spring and another one in fall."

Female talents for science

What motivated Oudelaar to accept the position within the MPS' Lise Meitner Program? "My partner and I wanted

to return to continental Europe after six years in the UK. He is German, and I am from the Netherlands," she explains. "The MPS' focus on basic research, the generous research funding, and state-of-the-art infrastructure made this offer highly attractive for me. In addition, the Lise Meitner Program provides ideal conditions to start a group," emphasizes the junior researcher. She first became familiar with the MPI-BPC through Patrick Cramer and his team, who also work on gene regulation. "It was very clear to me that this is an institute with great colleagues and infrastructure." In the long term, she would like to use the ample opportunities at the MPI-BPC to expand and diversify her research. "At the moment, we focus on molecular biology and genomics," she says. "But I am very keen to integrate more microscopy in our work. This institute offers fantastic facilities and potential to collaborate to explore new microscopy-based tools to study the DNA's three-dimensional organization." (is)

About the Lise Meitner Excellence Program

The MPS established the Lise Meitner Excellence Program to support female talents in science and, in the long term, to bring more female directors to the top of Max Planck institutes. The MPS not only offers material and personnel resources, but also enables female candidates to take up a senior W2 position at an early stage. Every Lise Meitner Group Leader is allowed to participate in a Max Planck-internal tenure track procedure and thus has the chance of a permanent position.

In the first two rounds of applications, around 470 female candidates applied for a position as group leader, of whom 22 received a call. The program was named after the exceptional physicist Lise Meitner, a pioneer in the field of nuclear fission.



Marieke Oudelaar und ihre Doktorandinnen Magdalena Karpinska und Abrar Aljahani (von links).
 Marieke Oudelaar and her PhD students Magdalena Karpinska and Abrar Aljahani (from left).

Fünf Fragen

5 questions to Marieke Oudelaar



Wie tanken Sie nach einem harten Arbeitstag Energie?

Ich jogge gern oder mache Yoga – einfach etwas Körperliches, um den Geist ein wenig zu entspannen.

How do you recharge your batteries after a tough day?

I like to go for a run or do yoga – something more physical to relax my brain a little.

Was ist das Spannendste in Ihrem Beruf?

Ich finde es faszinierend, neue Entdeckungen machen zu dürfen, etwas zu lernen, was vorher niemand wusste, und zu unserem Wissen über diese Welt und die darauf lebenden Organismen beizutragen.

What fascinates you most about your job?

I find it really amazing that we have the opportunity to make new discoveries, learn something that no one knew before, and contribute to our knowledge about this world and the living organisms on it.

Welche Superkraft hätten Sie gern?

Ich fände es toll, fliegen zu können, schon seit meiner Kindheit.

Which superpower would you like to have?

Ever since I was very little, I thought that it would be amazing to be able to fly.

Welchen anderen Beruf könnten Sie sich vorstellen?

Ich könnte mir vorstellen, Schriftstellerin oder Journalistin zu sein, vielleicht aber auch Lehrerin.

Which other job could you imagine doing?

I guess I would like to be a writer or a journalist. I could also imagine being a teacher.

Was würden Sie tun, wenn Sie mehr Zeit hätten?

In beruflicher Hinsicht wäre es schön, mehr Zeit zum Lesen zu haben, sowohl innerhalb als auch außerhalb meines Fachgebiets. Außerhalb der Wissenschaft würde ich die Imkerei ausprobieren, neue Sprachen lernen oder Musikinstrumente spielen. Es gibt so viele interessante Dinge!

What would you do if you had more time?

Work-wise it would be great to have more time to read, both within and outside my field. If I had to spend more time outside of science, I would try out beekeeping, learn new languages, or play musical instruments. There are so many interesting things to do!