

## Stellenausschreibung

14 Doktorand\*innenstellen (m/w/d)

### Graduiertenkolleg (GRK) "Translationale Evolutionsforschung".

Das Graduiertenkolleg "Translationale Evolutionsforschung" bietet bis zu **14 Doktorand\*innenstellen (auf 3 Jahre und 2,5 Monate befristet, 65% TV-L, TV-ÖD E13)**. Die Graduiertenschule zielt darauf ab, die Relevanz evolutionärer Prinzipien für angewandte Probleme zu untersuchen. Unbeabsichtigte Ergebnisse menschlicher Eingriffe resultieren oft aus Handlungen, die die natürliche Selektion beeinflussen. So verändert beispielsweise der Einsatz von Antibiotika oder Krebsmedikamenten in der Medizin, von Pestiziden in der Landwirtschaft oder die Störung der Ökosysteme der Erde durch den Menschen direkt die natürliche Selektion und beeinflusst damit die Evolution von Organismen. Überraschenderweise werden evolutionäre Konzepte nur selten eingesetzt, um das Verständnis für diese angewandten Herausforderungen zu verbessern und neue nachhaltige Lösungen zu entwickeln. Das Graduiertenkolleg wird Doktoranden in den entsprechenden Kompetenzen ausbilden.

Die GRK TransEvo ist eine gemeinsame Initiative der Universität Kiel, des Max-Planck-Instituts für Evolutionsbiologie in Plön, des Helmholtz-Zentrums für Meeresforschung Kiel (GEOMAR), des Forschungszentrums Borstel (Leibniz-Lungenzentrum) und des Max-Rubner-Instituts Kiel. Das RTG bietet eine international wettbewerbsfähige Forschungsumgebung mit modernsten Einrichtungen. Die teilnehmenden Gruppen arbeiten an einer Vielzahl von wissenschaftlichen Themen, darunter evolutionäre experimentelle, molekulare, genomische und theoretische Ansätze.

Das Graduiertenprogramm beginnt mit einer **Rotationszeit von 2,5 Monaten, gefolgt von einem dreijährigen Doktorandenprojekt** mit Seminaren, Kursen und Workshops. Die Sprache der Graduiertenschule ist Englisch. Während des gesamten Programms wird finanzielle Unterstützung gewährt. Doktorandenprojekte werden als Tandemprojekte (d.h. zwei verwandte Doktorandenprojekte) in einem der folgenden **14 Themen** angeboten:

Weitere Informationen zu unserem PhD-Programm, den PhD-Themen und Bewerbungsunterlagen finden Sie unter: <http://www.kec.uni-kiel.de/training/TransEvo.php>

Motivierte und hoch qualifizierte Studenten sind herzlich willkommen. Ein Master of Science-Abschluss oder ein Diplom sowie ein starkes Interesse an der Evolutionsbiologie sind Voraussetzungen für den Einstieg in das Programm. Wir freuen uns auf Ihre Bewerbung für ein Promotionsvorhaben in der schönen norddeutschen Landschaft.

### Projektbeschreibungen

#### **Tandem 1: Evolutionäres Management von „geernteten“ Populationen**

**Hintergrund** - Fast alle Erntepraktiken üben eine unerwünschte Selektion auf die Zielpopulationen aus. Ein Beispiel ist die Auswahl nach lebensgeschichtlichen und verhaltensbezogenen Merkmalen in ausgebeuteten Fischpopulationen. Alle Fanggeräte sind selektiv, meist in Bezug auf eine minimale Größe der Fische, die durch die Maschenweite bestimmt wird, aber auch in Bezug auf Verhaltensmerkmale bei aktiven Fanggeräten (z.B. Longlining, Angeln). In den letzten zehn Jahren wurden zahlreiche Beispiele für Veränderungen in der Lebensgeschichte über einige Generationen der Fischerei dokumentiert. Ein dramatisches Ergebnis ist, dass die Fischerei Fischbestände mit einer durchschnittlichen Verringerung des Alters und der Größe bei der Reife und manchmal sogar mit reduzierten Wachstumsraten "züchtet". Solche Veränderungen in den Lebereigenschaften können tiefgreifende kaskadierende Auswirkungen haben. Da beispielsweise die Nahrungsspektren sehr stark von der Bandbreite abhängig sind, fressen verschiedene Fischgrößen unterschiedliche Beutetiere, was sich begleitend auf die Rolle des Nahrungsnetzes einer Fischpopulation auswirkt, die jetzt im Durchschnitt kleiner ist. Da die Aquakultur die komplexen Umweltbedingungen für die meisten wild gefangenen Fischarten nicht ersetzen kann, wird der Fang von Wildpopulationen fortgesetzt. Daher ist es unerlässlich, die unerwünschten Auswirkungen

der durch die Fischerei bedingten Selektion sowie einen allgemeinen demographischen Schutz vieler Fischbestände zu verringern und möglicherweise umzukehren.

Ziele:

- Untersuchung der ökologischen und ökonomischen Prozesse, die zu evolutionärem Druck auf die geernteten Populationen führen, umgekehrt werden können.
- Entwicklung und Modellierung neuartiger Fangmethoden, die unerwünschte evolutionäre Auswirkungen mildern und sowohl ein raelisierbares Niveau des Fangs als auch kritische Ökosystemfunktionen erhalten.

### **Promotionsvorhaben 1.1: Fischereibedingte Evolution (PI Thorsten Reusch)**

#### Mögliche Forschungsthemen

1. Meta-Analyse der zugrunde liegenden Faktoren, die fischereibedingte Veränderungen in der Fischpopulation fördern oder einschränken (z.B. lebensgeschichtliche Merkmale, Lebensraum- und Ökosystemtypen, Fanggeräte und -intensität, Art der Bewirtschaftungsregelung).
2. Bewertung der "selektiven" Belastung, die in der Population eines Fischbestands verbleibt und über Jahrzehnte anhalten kann, sobald der Fischereidruck gemildert ist, mittels quantitativer genetischer Modellierung.
3. Schaffung der biologischen Grundlage für die Reform (falls erforderlich) der Bewirtschaftungsregelungen für die befischten Fischbestände im Nordatlantikgebiet, für die Zeitreihendaten über die wichtigsten Merkmale vorliegen.

#### Erforderliche und für das Promotionsvorhaben relevante Fähigkeiten

- Master (oder gleichwertig): Biologie oder Statistik oder verwandte Bereiche.
- Hintergrund in der Evolutionsbiologie oder Ökologie oder Fischbiologie
- Praktische Fähigkeiten: Statistik, rechnergestützte Analysen, experimentelle Analysen von Fischen, genomische Analysen oder grundlegende molekularbiologische Methoden.

Die Beschäftigung erfolgt am GEOMAR Helmholtz-Zentrum für Ozeanforschung Kiel

PI's Homepage: <https://www.geomar.de/en/mitarbeiter/fb3/ev/treusch/>

### **Promotionsvorhaben 1.2: Evolutionäre Fischereiwirtschaft und –management (PI Martin Quaas)**

#### Mögliche Forschungsthemen

1. Verstehen technischer und wirtschaftlicher Faktoren, die zu einer fischereibedingten Evolution führen.
2. Untersuchung wie die Geschichte der fischereiiinduzierten Evolution das zukünftige nachhaltige und wirtschaftlich effiziente Fischereimanagement beeinflusst, mit Hilfe einer Kombination aus ökologisch-evolutionären und ökologisch-ökonomischen Modellen,
3. Quantifizierung eines Optionswertes der konservativen Fischerei mit angepassten Selektivitätsmustern.

#### Erforderliche und für das Promotionsvorhaben relevante Fähigkeiten

- Master (oder gleichwertig): Ressourcenökonomie, ökologische Modellierung oder ein verwandtes Gebiet.
- Hintergrund in Ressourcenökonomie, ökologischer Modellierung oder Statistik
- Praktische Kenntnisse: mathematische Modellierung, Statistik, rechnerische Analysen.

Die Beschäftigung erfolgt am Deutschen Zentrum für Integrative Biodiversität

PI 's Homepage: [https://www.idiv.de/groups\\_and\\_people/core\\_groups/biodiversity\\_economics.html](https://www.idiv.de/groups_and_people/core_groups/biodiversity_economics.html)

### **Tandem 2: Evolution der Zuckerrübe und der damit verbundenen Krankheitserreger: Auswirkungen auf die Pflanzenzüchtung und die Krankheitsbekämpfung**

**Hintergrund** - Antagonistische Wechselwirkungen zwischen Pflanzen und Krankheitserregern können zu einem koevolutionären Wettrüsten zwischen den beiden Partnern führen. Pflanzen haben Strategien

entwickelt, um eindringende Krankheitserreger zu erkennen und zu blockieren, während sich Krankheitserreger ständig weiterentwickeln, um der Erkennung zu entkommen und die Wirtsabwehr zu manipulieren. Die Domestikation von Pflanzenarten wurde durch selektive Züchtung und starke Richtungsauswahl geprägt. Eine solche künstliche Selektion wirkt sich auch auf die koevolutionäre Dynamik zwischen Kulturpflanzen und ihren Krankheitserregern aus. Die Evolution der Pflanzenpathogene wird zudem durch den Einsatz von Fungiziden in der Landwirtschaft geprägt. Ihre häufige Anwendung wählt für resistente Erregersorten aus. Zuckerrüben (*Beta vulgaris*) und ihr Pilzkeim *Cercospora beticola* bieten ein informatives Modellsystem, um die Auswirkungen von Domestizierung, Intensivkultur und Fungizidanwendungen auf die Evolution von Pflanzenpathogenen zu untersuchen. Dieser Erreger gewinnt in der Rübenproduktion weltweit immer mehr an Bedeutung und die Resistenz gegen Fungizide nimmt zu. *B. vulgaris* wurde vor rund 200 Jahren in Deutschland domestiziert und wird weltweit für die Zuckerproduktion angebaut. Die Blattfleckenkrankheit, wie sie durch *C. beticola* verursacht wird, ist auch ein häufiger Erreger des wilden Vorfahren der Zuckerrübe, *B. vulgaris* ssp. *maritima*.

Ziele:

- Bewertung der Auswirkungen der selektiven Züchtung der letzten 200 Jahre auf evolutionäre Prozesse durch Vergleich genetischer und funktioneller Daten von Kultur- und Wildpflanzenarten.
- Ableitung von Evolutionsmustern in den pathogenen Populationen von *C. beticola* auf wilde und kultivierte Rübenarten unter Verwendung vergleichender Populationsgenomik.
- Beurteilung der Anpassungsfähigkeit des Pilzerregers an Fungizide und Pflanzenresistenzmechanismen
- Bewertung, inwieweit die Verfügbarkeit unbehandelter Pflanzen die Konkurrenz zwischen anfälligen und resistenten Erregerstämmen bestimmt.

### **Promotionsvorhaben 2.1: Genetische Analyse der Resistenz der *Cercospora*-Blattfleckenkrankheit (PI Christian Jung)**

#### Mögliche Forschungsthemen

1. Untersuchung der genetischen Grundlagen der *C. beticola* Resistenz bei Rübenarten und Untersuchung der genetischen Vielfalt in Loci, die Resistenzmerkmale bei wilden und kultivierten Rübenarten kodieren.
2. Kartierung eines wichtigen QTL verantwortlich für *C. beticola* Resistenz, der zuvor identifiziert wurde.
3. Klonen eines quantitativen Merkmalsgens aus diesem QTL durch Klonierung unter Verwendung einer neuartigen Mapping-by-Sequencing-Strategie.
4. Vergleichen der Vielfalt der Resistenzgene zwischen Rüben und verwandten Wildarten.

#### Erforderliche und für das Promotionsvorhaben relevante Fähigkeiten

- Master (oder gleichwertig): Biologie oder Landwirtschaft oder verwandtes Gebiet.
- Hintergrund in der Pflanzengenomik, Pflanzenevolution oder Pflanzenzüchtung
- Praktische Kenntnisse: Pflanzengenetik, Genomanalyse, Bioinformatik oder Pflanzenmolekularbiologie.

Die Beschäftigung erfolgt an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

PI's Homepage: <https://www.plantbreeding.uni-kiel.de/de/Staff/prof.-dr.-christian-jung>

### **Promotionsvorhaben 2.2: Evolution von Pflanzenpathogenen auf Kultur- und Wildpflanzenwirten (PI Eva Stukenbrock)**

#### Mögliche Forschungsthemen

1. Beurteilung des Grades der Wirtsspezialisierung und die Variation der Virulenzniveaus anhand experimenteller Assays mit *B. vulgaris*-Linien aus dem Jung-Labor und *B. vulgaris* ssp. *maritima* als Wirte.
2. Analyse des Prozesses der Wirtsspezialisierung nach der Wirtsdomestikation durch detaillierte Analysen genomischer Daten und durch die Korrelation von Phänotyp- und Genotypdaten.
3. Bestimmung des Potenzials der Evolution der Fungizidresistenz durch *In-vitro*-Fungizid-Assays und Analysen von Genomdaten von *C. beticola* aus behandelten und unbehandelten Wirtsstellen.

#### Erforderliche und für das Promotionsvorhaben relevante Fähigkeiten

- Master (oder gleichwertig): Biologie oder ein verwandtes Gebiet.
- Hintergrund in der Pilzgenomik oder Genomevolution oder Pathogenevolution
- Praktische Fähigkeiten: Populationsgenetik, populationsgenomische Analysen, experimentelle Arbeiten mit Pflanzenpathogenen oder Evolutionsexperimente.
- 

Die Beschäftigung erfolgt an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

PI's Homepage: <http://web.evolbio.mpg.de/envgen/eva-h-stukenbrock.html>

### **Tandem 3: Entwicklung und Verbreitung der plasmidbasierten Antibiotikaresistenz**

**Hintergrund** - Plasmide sind genetische Elemente, die prokaryotische Zellen besiedeln, wo sie sich unabhängig vom Chromosom vermehren. Sie gelten als eine der wichtigsten Triebkräfte in der prokaryontischen Ökologie und Evolution, da sie zwischen den Zellen übertragen werden können, was sie zur treibenden Kraft des lateralen Gentransfers macht. Viele Plasmide kodieren für Antibiotikaresistenzgene und ermöglichen so die Verbreitung der Antibiotikaresistenz in der Bakterienpopulation. Dieses Tandem untersucht den Beitrag von Plasmiden zur Entwicklung antibiotikaresistenter Bakterien im Kontext lebensmitteleigener Mikroben. Antibiotika werden in großem Umfang in der landwirtschaftlichen Lebensmittelproduktion eingesetzt, was zur Selektion resistenter Bakterien führt. Antibiotikaresistente Bakterien haben das Potenzial, sich in der menschlichen Population zu etablieren, zum Beispiel durch direkten Kontakt mit Nutztieren, Gülle auf Feldern oder kontaminierten Lebensmitteln. Plasmide, die für diese Resistenzgene kodieren, können auf die menschliche Kommensalfloora übertragen werden, auch wenn die lebensmittelassoziierten Bakterien im menschlichen Körper nur vorübergehend vorhanden sind. Überraschenderweise ist der Weg der Nahrungsmittelverbreitung in das Reservoir der Resistenzgene noch weitgehend unerforscht. Diese Informationen können helfen, die Entstehung spezifischer Resistenzprozesse innerhalb menschlicher Krankheitserreger zu verstehen und möglicherweise auf neue Angriffsziele hinweisen.

Ziele:

- Charakterisierung der Entwicklung, Ausbreitung und Persistenz von Resistenzplasmiden in der Lebensmittelproduktionskette mit besonderem Fokus auf Bakterien aus dem Salat als Modell.
- Bewertung, wie die DNA-Akquisition während der Plasmidevolution zur Verbreitung von Antibiotikaresistenzgenen und auch von arzneimittelresistenten Bakterien in Nahrungssystemen und darüber hinaus beiträgt.
- Entwicklung mathematischer Modelle zur Identifizierung selektiver Bedingungen, die die Ausbreitung von plasmidvermittelten Resistenzen begünstigen, und zur Untersuchung, wie Plasmide in Bakterienpopulationen über evolutionäre Zeitskalen persistieren.

### **Promotionsvorhaben 3.1: Plasmidentwicklung in der Lebensmittelindustrie (PI Tal Dagan)**

#### Mögliche Forschungsthemen

1. Charakterisierung der Entwicklung von Plasmiden, die für Antibiotikaresistenzgene kodieren, die in Lebensmittelbakterien gefunden wurden.
2. Quantifizierung des Umfangs und der Herkunft der DNA-Akquisition durch lateralen Gentransfer in der Plasmidevolution und ihrer Auswirkungen auf die Evolution des Genomgehalts.

#### Erforderliche und für das Promotionsvorhaben relevante Fähigkeiten

- Master (oder gleichwertig): Biologie oder Bioinformatik oder verwandte Gebiete
- Hintergrund in Mikrobiologie, molekularer Evolution oder Bioinformatik
- Praktische Fähigkeiten: phylogénomische Analyse, Genomik, Programmierung, Biostatistik oder Evolutionsexperimente.

Die Beschäftigung erfolgt an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

PI's Homepage: <http://www.mikrobio.uni-kiel.de/de/ag-dagan>



## Promotionsvorhaben 3.2: Mathematische Modellierung der Evolution und Ausbreitung von plasmidvermittelten Antibiotikaresistenzen (PI Hildegard Uecker)

### Mögliche Forschungsthemen

1. Bestimmung der Wahrscheinlichkeit der Resistenzentwicklung unter einer Reihe von selektiven Bedingungen (z.B. Medikamentenheterogenität in Zeit und Raum).
2. Erforschung der evolutionären Dynamik für verschiedene Resistenzmechanismen (z.B. egoistische vs. kooperative Resistenz).
3. Untersuchung der Koexistenz von resistenten und geschützten empfindlichen Zellen unter kooperativer Resistenz und der Folgen für die Persistenzzeit der kooperativen Resistenz nach Entfernung des Antibiotikums.

### Erforderliche und für das Promotionsvorhaben relevante Fähigkeiten

- Master (oder gleichwertig): Mathematik, Physik, theoretische Biologie oder verwandte Gebiete.
- Hintergrund in theoretischer/mathematischer Biologie, Mathematik, Physik oder Informatik oder Evolutionsbiologie.
- Praktische Kenntnisse: mathematische Modellierung, Programmierkenntnisse (z.B. C++, C, Java, Python, Matlab),

Die Beschäftigung erfolgt am Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie, Plön

PI's Homepage: <http://web.evolbio.mpg.de/stochdyn/>

## Tandem 4: Die Evolution von Humanpathogenen unter Antibiotikatherapie

**Hintergrund** - Pathogene Mikroorganismen haben die Geschichte der Menschheit durch wiederholte Epidemien und Pandemien geprägt und zu enormen Sterblichkeitsraten geführt. Die Entdeckung von Antibiotika im 20. Jahrhundert stellte somit einen großen Durchbruch dar, indem sie ansonsten tödliche bakterielle Infektionen massiv reduzierte. Doch die Anwendung dieser Medikamente führte sofort zur Ausbreitung der Antibiotikaresistenz. Vor allem der intensive Einsatz von Antibiotika beim Menschen, aber auch in der Tierhaltung und in der Lebensmittelproduktion in den letzten Jahrzehnten begünstigte multiresistente Krankheitserreger, die oft schwierig und in manchen Fällen nicht behandelbar sind. Die Evolution steht im Mittelpunkt der aktuellen Situation. Jede nachhaltige Behandlungsstrategie muss daher das enorme Potenzial der Krankheitserreger zur Anpassung an neuartige Arzneimittelumgebungen berücksichtigen. Dieses Potenzial kann durch die Untersuchung der Geschichte der Pathogenadaptation mit klinischen Pathogenisolaten von Patienten mit dokumentierten Gesundheitsmerkmalen und antibiotischer Behandlung (z.B. phylogenomische Analyse des *Mycobacterium tuberculosis* complex (Mtb)) bewertet werden. Ein alternativer Ansatz ist die Durchführung von streng kontrollierten Laborevolutionsexperimenten (z.B. Experimente mit alternativen Behandlungsprotokollen mit dem Humanpathogen *Pseudomonas aeruginosa*). Die sequentielle Therapie ist besonders vielversprechend, wenn zwei Medikamente, die eine wechselseitige Kollateralsensitivität aufweisen, abwechselnd eingesetzt werden. Dieses Konzept impliziert, dass die Entwicklung der Resistenz gegen ein Medikament die Anfälligkeit für ein zweites Medikament verursacht. Das klinische Potenzial ist noch unklar.

Ziele:

- Bestimmung der Wirksamkeit neuartiger Behandlungsstrategien wie sequentieller Protokolle zur Verringerung der Resistenzentwicklung in klinischen Krankheitserregerisolaten.
- Identifizierung evolutionärer Kompromisse und damit verbundener molekulargenetischer Mechanismen, die die Wirksamkeit von Antibiotikabehandlungsprotokollen beeinflussen.
- Bewertung, inwieweit die Anpassung von Krankheitserregern an Antibiotika unter Laborbedingungen die Entwicklung der klinischen Krankheitserregerisolate widerspiegelt.
- Beurteilung, welche anderen Faktoren (z.B. Immunstatus des Menschen, genetischer Hintergrund und Diversität des Stammes) die Anpassung des Erregers an Antibiotika beeinflussen.

## Promotionsvorhaben 4.1: Anpassung von Mtb an die Antibiotikabehandlung (PI Stefan Niemann)

#### Mögliche Forschungsthemen

1. Identifizierung potenzieller Mutationen mit geringer Resistenz, die mit einer schrittweisen Erhöhung der Resistenz gegen bestimmte Antibiotika verbunden sind, und Identifizierung damit verbundener evolutionärer Kompromisse.
2. Quantifizierung von fitnessrelevanten Mutationen, die zur Entstehung großer Multidrug-Resistenz-Mtbc-Übertragungsnetze beitragen sollen.
3. Definition von Mutationsraten bei verschiedenen physiologischen Bedingungen (z.B. Hypoxie)
4. Testen Sie alternative Behandlungsprotokolle für Mtbc.

#### Erforderliche und für das Promotionsvorhaben relevante Fähigkeiten

- Master (oder gleichwertig): Biologie, Bioinformatik oder verwandtes Gebiet.
- Hintergrund in Genomik, medizinischer Mikrobiologie oder Biologie von Infektionskrankheiten
- Praktische Kenntnisse: Genomik, Phylogenetik, Computerbiologie oder Mikrobiologie

Die Beschäftigung erfolgt am Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum

PI's Homepage: <https://fz-borstel.de/index.php/en/sitemap/priority-research-area-infections-prof-dr-ulrich-schaible/molecular-and-experimental-mycobacteriology-prof-dr-stefan-niemann/staff>

### **Promotionsvorhaben 4.2: Wirksamkeit der sequentiellen Therapie gegen klinische *Pseudomonas* Stämme (PI Hinrich Schulenburg)**

#### Mögliche Forschungsthemen

1. Verwendung von Evolutionsexperimente, um die Wirksamkeit von sequentiellen Behandlungsprotokollen mit *Pseudomonas aeruginosa* zu testen.
2. Identifizierung von Merkmalsfunktionen unter Selektion während alternativer Antibiotikatherapien unter Verwendung phänotypischer Assays und Genomsequenzierung von experimentell evolvierten Bakterien.
3. Vergleich der phänotypischen und genomischen evolutionären Reaktionen auf die Antibiotikabehandlung zwischen experimentell evolvierten und klinischen Isolaten von *Pseudomonas aeruginosa*.

#### Erforderliche und für das Promotionsvorhaben relevante Fähigkeiten

- Master (oder gleichwertig): Biologie oder verwandtes Gebiet.
- Hintergrund in Evolutionsbiologie oder Mikrobiologie
- Praktische Fähigkeiten: Evolutionsexperimente, Mikrobiologie, Genomanalyse oder Bakteriengenetik
- Master (oder gleichwertig): Biologie oder verwandtes Gebiet.

Die Beschäftigung erfolgt an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

PI's Homepage: <http://www.uni-kiel.de/zoologie/evoecogen/>

### **Tandem 5: Charakterisierung von Trade-offs des menschlichen *FUT2*-Gens zur Verbesserung der Darmgesundheit**

**Hintergrund** - Das Gen *FUT2* kodiert eine  $\alpha$ 1,2 Fucosyltransferase, die für die Expression von ABO-Histo-Blutgruppenantigenen auf Schleimhautoberflächen und in Körpersekreten verantwortlich ist. Individuen, die mindestens ein funktionelles Allel tragen, werden als "Secretors" bezeichnet, während diejenigen, die für Funktionsverlustmutationen homozygot sind, einen "non-secretor" Phänotyp aufweisen. Der non-secretor Phänotyp existiert in der menschlichen Bevölkerung und wurde durch starken selektiven Druck über einen Zeitraum von 3 MY aufrechterhalten. Dies deutet auf das Vorhandensein starker Trade-offs hin, wobei Wechselwirkungen zwischen Wirt und Mikrobe eine wahrscheinliche Ursache sind. Insbesondere sind Non-Secretors resistent gegen eine Infektion mit dem Norwalk (Noro)-Virus, aber anfälliger für andere infektiöse und chronische Krankheiten mit Mikroben, wie beispielsweise die chronisch-entzündliche Darmerkrankung (IBD). Das *Fut2*-Gen ist wichtig für den Aufbau der Darmmikrobiota und deren Management unter Stress. Damit stellt es einen wichtigen genetischen Faktor dar, der

bei der Entwicklung von mikrobiombezogenen Interventionen wie Probiotika oder der fäkalen Mikrobiomtransplantation (FMT) zu berücksichtigen ist. Intestinale Milchsäurebakterien und Bifidobakterien wurden intensiv auf ihre Verwendung als menschliche Probiotika untersucht. Probiotische Mikroorganismen verbessern oder regenerieren die mikrobielle Homöostase durch zwei Szenarien: Besetzung funktionaler Nischen (Wettbewerbsausschluss) oder deren antagonistische Aktivität. Es ist bekannt, dass die Darm-Mikrobiota mit der menschlichen Gesundheit interagiert und die Modulation der Mikrobiota durch Probiotika ein potenzieller Weg ist, um einige Krankheiten zu verhindern.

Ziele:

- Charakterisierung der Reduktion von *Lactobacillus*, die sowohl bei non-secretor Menschen als auch bei Mäusen beobachtet wird.
- Evaluierung, ob eine lokale Anpassung an *FUT2* genotypabhängige Umweltunterschiede zwischen Mikrobiomen besteht.
- Untersuchung, ob ein besseres Verständnis von funktional wichtigen mikrobiellen Verlusten für präventive und/oder therapeutische Zwecke genutzt werden kann.

### **Promotionsvorhaben 5.1: Zusammenhang zwischen *Lactobacillus*-Diversität und Host-*FUT2*-Genotyp (PI Charles Franz)**

#### Mögliche Forschungsthemen

1. Definieren der Taxonomie von *Lactobacillus* sp. auf Speziesebene, die sich je nach *FUT2*-Genotyp in menschlichen Stuhlproben unterscheiden.
2. Bewertung des Pan-Genoms von *Lactobacillus*-Arten nach dem *FUT2*-Genotyp beim Menschen.
3. Charakterisierung funktioneller genomischer Inhalte gemäß dem *FUT2*-Genotyp beim Menschen.

#### Erforderliche und für das Promotionsvorhaben relevante Fähigkeiten

- Master (oder gleichwertig): Biologie oder verwandtes Gebiet.
- Hintergrund in Mikrobiologie, Ernährungswissenschaften oder Genomik.
- Praktische Kenntnisse: mikrobiologische und molekularbiologische Techniken, idealerweise anaerobe Bakterienkultur, vergleichende Genomik, Metagenomik oder Bioinformatik.

Die Beschäftigung erfolgt am Max-Rubner-Institut, Kiel

PI's Homepage: <https://www.mri.bund.de/de/institute/mikrobiologie-und-biotechnologie/mitarbeiterinnen-mitarbeiter/franz-charles/>

### **Promotionsvorhaben 5.2: Evaluierung des Darmmikrobioms zur Anpassung an den Wirts-*Fut2*-Genotyp (PI John Baines)**

#### Mögliche Forschungsthemen

1. Bewertung ökologischer und evolutionärer Veränderungen im Darmmikrobiom während FMT-Experimenten mit Wildtyp- und *Fut2*-defizienten Spender-/Empfängermäusen.
2. Unterschiede im Entzündungsergebnis von autologer und heterologer FMT bei Wildtyp- und *Fut2*-defizienten Mäusen feststellen.
3. Bewertung des Einflusses spezifischer *Lactobacillus*-Stämme auf FMT-induzierte und vom Wirtsgenotyp abhängige Effekte auf die Krankheit.

#### Erforderliche und für das Promotionsvorhaben relevante Fähigkeiten

- Master (oder gleichwertig): Biologie oder verwandtes Gebiet
- Hintergrund in den Bereichen Evolutionsbiologie, Populationsgenetik, Genomik, Mikrobiota oder Mausgenetik.
- Praktische Fähigkeiten: Genomik, Populationsgenetik, Bioinformatik, idealerweise Analyse von Labormausmodellen von Krankheiten, idealerweise Metagenomikanalyse oder grundlegende molekularbiologische Fähigkeiten.

Die Beschäftigung erfolgt am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

PI's Homepage: <http://web.evolbio.mpg.de/evolgenomics/>

## Tandem 6: Evolution wichtigster Life-history Ereignisse - der geschlechtsspezifische Zusammenhang zwischen Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Langlebigkeit

**Hintergrund** - Die natürliche Selektion beeinflusst den heutigen Menschen in den Industrieländern trotz der Vorteile von Hygiene, moderner Medizin und ausreichender Ernährung immer noch. Insbesondere Frauen werden auf eine spätere Menopause und höheres Alter beim letzten Kind selektiert. Diese Erhöhung der reproduktiven Lebensdauer wurde als Antwort auf den westlichen Lebensstandard interpretiert. Aufgrund der geringen Frühgeborenensterblichkeit wird angenommen, dass die aktuelle Selektion in erster Linie durch die Variation der Fruchtbarkeit bestimmt wird. Darüber hinaus gibt es eine wachsende Zahl von Studien, die einen positiven Zusammenhang zwischen dem Alter bei der letzten Geburt und der Langlebigkeit der Mutter zeigen. Brüder von Frauen mit späten Kindern leben ebenfalls länger, was auf eine genetische Komponente hinweist, die ihre Auswirkung vermitteln könnte, indem sie sowohl die sexuelle Entwicklung als auch das Altern verschieben. Der genetische Zusammenhang zwischen Langlebigkeit und späterer Fruchtbarkeit wird durch die Beobachtung gestützt, dass die Variation in drei Langlebigkeitsgenen auch das Alter in den Wechseljahren oder im Ovarialspeicher beeinflusst. Eiproduktion, Schwangerschaft und Stillen sind in der Investition der menschlichen Mutter vereint. Auf diese Weise kann nicht festgestellt werden, wie sich eine aufgeschobene Reifung und eine späte Schwangerschaft auf die Langlebigkeit auswirken. Die Umkehrung der Geschlechterrolle findet sich bei Syngnathiden Fischen (Grasnadeln, Seepferdchen), die durch eine männliche Schwangerschaft gekennzeichnet sind. In diesem Fall sind die Bereitstellung von Eiern und die elterliche Investition entkoppelt: Die Mutter stellt die Eier und der Vater die Investition während der Schwangerschaft. Syngnathide eignen sich daher hervorragend für die experimentelle Validierung der beobachteten Korrelationen beim Menschen.

Ziele:

- Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Spätfertilität / Schwangerschaft und Langlebigkeit beim Menschen auf genetischer und molekularer Ebene.
- Experimentelle Validierung des kausalen Zusammenhangs zwischen geschlechtsspezifischer späterer Fruchtbarkeit/ Schwangerschaft und Langlebigkeit unter Verwendung einer Seenadel mit umgekehrter Geschlechterrolle.
- Bewertung von Genen mit einer Funktion bei wichtigen Ereignissen der Lebensgeschichte (Schwangerschaft, Langlebigkeit) sowohl bei konventionellen als auch bei Geschlechterrollen-umgekehrten Arten, um die homologe Genkooptation bei der konvergenten Evolution der Schwangerschaft bei Frauen und Männern zu bewerten.

### Promotionsvorhaben 6.1: Spätfertilität und Langlebigkeit beim Menschen (PI Almut Nebel)

#### Mögliche Forschungsthemen

1. Erstellung einer Liste von Genen und Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs), die an der Fruchtbarkeit/Schwangerschaft beteiligt sind und für einen Zusammenhang mit der Langlebigkeit getestet werden sollen.
2. Identifizierung neuer Langlebigkeitsgene durch eine Fall-Kontroll-Assoziationsstudie in LLI und jüngeren Individuen durch systematische Analyse von SNPs in den oben genannten Kandidatengenen.
3. Verständnis über mechanistische und funktionelle Prozesse (vom Genotyp bis zum Phänotyp), indem *in silico* und möglicherweise *in vitro* Analysen der nachgewiesenen Langlebigkeit-Fertilitäts-gene und der damit verbundenen SNPs durchgeführt werden.

#### Erforderliche und für das Promotionsvorhaben relevante Fähigkeiten

- Master (oder gleichwertig): Biologie oder verwandtes Gebiet
- Hintergrund in der Genetik/Genomik, Humanbiologie oder Altersforschung.
- Praktische Fähigkeiten: Bioinformatik, Wirbeltier-/Humangenetik; grundlegende Programmierkenntnisse (idealerweise in R), grundlegende molekularbiologische Techniken

Die Beschäftigung erfolgt am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

PI's Homepage: <https://www.ikmb.uni-kiel.de/people/scientists/almut-nebel>

### Promotionsvorhaben 6.2: Schwangerschaft/Spätfertilität und Langlebigkeit bei Seenadeln mit umgekehrter Geschlechterrolle (PI Olivia Roth)



### Mögliche Forschungsthemen

1. Experimentelle Analyse des Trade-offs zwischen später Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Langlebigkeit bei der Grasnadel *Syngnathus typhle*.
2. Experimentelle Bewertung der geschlechtsspezifischen späten Fruchtbarkeit und Langlebigkeit in der Geschlechtsrolle der Grasnadel *Syngnathus typhle*.
3. Identifizierung der molekularen und funktionellen Grundlagen von Schwangerschaft, Fruchtbarkeit und Langlebigkeit in konventionellem und sexuellem Lebensstil unter Verwendung von Transkriptomik und Modifikationen wichtiger Gene für Schwangerschaft und Fruchtbarkeit mit CRISPR/cas9.

### Erforderliche und für das Promotionsvorhaben relevante Fähigkeiten

- Master (oder gleichwertig): Biologie oder verwandtes Gebiet
- Hintergrund in der Evolutionsbiologie, Fischbiologie oder Altersforschung
- Praktische Fähigkeiten: Experimentelle Fischanalyse, grundlegende molekularbiologische Techniken, Genomik oder Bioinformatik.

Die Beschäftigung erfolgt am GEOMAR Helmholtz-Zentrum für Ozeanforschung, Kiel

PI's Homepage: <https://www.geomar.de/en/mitarbeiter/fb3/ev/oroth/>

## **Tandem 7: Die Evolution von Bauchspeicheldrüsenkrebszellen unter Chemotherapie**

**Hintergrund** - Die Entwicklung der Arzneimittelresistenz ist eine häufige Ursache für das Scheitern der Krebsbehandlung, die die Heilung und Prognose der Patienten behindert. Dies gilt insbesondere für das Pankreas-Gang-Adenokarzinom (PDAC), das meist in einem fortgeschrittenen, oft metastasierten und damit nicht heilbaren Stadium diagnostiziert wird. So verläuft die Erkrankung auch bei Patienten, die sich einer erfolgreichen Tumorresektion mit anschließender adjuvanter Chemotherapie unterziehen, häufig weiter. Aktuelle Therapien vernachlässigen jedoch die Heterogenität, die Evolution der Tumorzellpopulationen und auch deren Anpassung an die Chemotherapie. Das Konzept der adaptiven Therapie, d.h. die Verwendung niedrigerer Dosierungen oder intermittierender Phasen ohne Medikamente, könnte genutzt werden, um die Tumorgöße zu kontrollieren, möglicherweise die Gesundheit der Patienten zu verbessern und gleichzeitig die Ausbreitung von Resistenzen zu verringern. Das letztgenannte Ergebnis wird erzielt, wenn arzneimittelresistente Zellen evolutionäre Kosten in Bezug auf die Zellteilungsrate tragen und dann von anfälligen Zellen in Geweben mit niedrigen Medikamentenkonzentrationen oder in arzneimittelfreien Behandlungsphasen übertroffen werden. So könnte die adaptive Chemotherapie helfen, der Entwicklung der Arzneimittelresistenz in PDAC-Zellen entgegenzuwirken, die Tumormasse zu kontrollieren und die Prognose von PDAC-Patienten zu verbessern. Die Übertragung dieser experimentellen Ergebnisse auf den Patienten ist jedoch eine Herausforderung, und mathematische Modelle können helfen, diese Herausforderung zu bewältigen. So können beispielsweise mathematische Modelle Einblicke in die Dynamik der bereits existierenden und *de novo* Resistenzentwicklung liefern. Die mathematische Modellierung ermöglicht es darüber hinaus, die Krebsentwicklung und die therapeutischen Reaktionen in einer abstrakten, aber umfassenden Form zu bewerten und damit experimentelle Ansätze zu ergänzen.

Ziele:

- Verständnis, wie das Konzept der adaptiven Therapie genutzt werden kann, um die Entwicklung der Chemoresistenz zu reduzieren und das Tumorstadium und die Stammzellmerkmale von PDAC-Zellen zu hemmen.
- Modellierung und Analyse der PDAC-Entwicklung in verschiedenen sich verändernden Mikroumgebungen unter Berücksichtigung von: Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkungsweisen, Medikamentenordnung und -konzentration, Erholungszeit zwischen Medikamenteneinnahme und Tumormikroumgebung.
- Generieren von Vorhersagen über das Behandlungsergebnis in iterativer Form zwischen dem experimentellen und dem mathematischen Projekt.

**Promotionsvorhaben 7.1: Experimentelle Analyse der Evolution von Bauchspeicheldrüsenkrebszellen unter Chemotherapie (PI Susanne Sebens)**

### Mögliche Forschungsthemen

1. Analysieren des Einflusses verschiedener sequentieller und adaptiver Therapieschemata auf das PDAC-Zellwachstum und die Selbsterneuerungskapazität und damit auf die Entwicklung von Subklonen.
2. Charakterisierung von langfristig überlebenden PDAC-Zellklonen nach verschiedenen Behandlungsschemata. Überlebende Klone werden sowohl auf phänotypischer als auch auf genomischer/transkriptomischer Ebene charakterisiert.
3. Analysieren des Einflusses der Tumormikroumgebung auf die Arzneimittelwirkung von PDAC-Zellen auf verschiedene sequentielle und adaptive Therapieschemata.
4. Validierung von Vorhersagen aus der mathematischen Modellierung im Teilprojekt Traulsen.

### Erforderliche und für die Projektfähigkeiten der Doktorarbeit relevante Fähigkeiten

- Master (oder gleichwertig): Biochemie, Biologie, medizinische Biowissenschaften oder verwandte Gebiete.
- Hintergrund in Onkologie, Molekularbiologie oder Humanmedizin
- Praktische Fähigkeiten: Zellkultur, Molekularbiologie oder Molekulargenetik

Die Beschäftigung erfolgt an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

PI's Homepage: <https://www.iet.uni-kiel.de/de/arbeitsgruppen/ag-inflammat.-karzinogenese-ss>

## **Promotionsvorhaben 7.2: Mathematische Modellierung der Evolution von Bauchspeicheldrüsenkrebszellen unter Chemotherapie (PI Arne Traulsen)**

### Mögliche Forschungsthemen

1. Entwicklung eines Modells zur Beschreibung der Dynamik einer Zellpopulation unter sequentiell wechselnden selektiven Drücken und/oder adaptiver Therapie.
2. Modellieren der Resistenzentwicklung basierend auf genetischen Mutationen oder phänotypischer Induktion und Bewertung, wie sich die auftretenden Unterschiede in der Krankheitsdynamik widerspiegeln.
3. Ableitung der theoretisch optimalen sequentiellen und/oder adaptiven Therapie bei bestimmten dynamischen Annahmen und Parametern.
4. Erweiterung des Modells zur Beurteilung der Rolle der Tumorumgebung.

### Erforderliche und für das Promotionsvorhaben relevante Fähigkeiten

- Master (oder gleichwertig): Mathematik, Physik, theoretische Biologie oder verwandte Gebiete.
- Hintergrund in theoretischer/mathematischer Biologie, Physik oder Informatik oder Evolutionsbiologie.
- Praktische Fähigkeiten: Standardmethoden der theoretischen Biologie, z.B. stochastische Prozesse oder ODE-basierte mathematische Modellierung, Programmierkenntnisse (z.B. Python oder eine ähnliche Sprache).

Die Beschäftigung erfolgt am Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie, Plön

PI's Homepage: <http://web.evolbio.mpg.de/~traulsen/#home>

### **Die Bewerbungsfrist endet am 15. August 2019.**

Die Auswahlwoche findet vom 8. bis 10. Oktober statt.

Das Programm selbst beginnt am 1. Dezember 2019.

Die Universität ist bestrebt, den Frauenanteil in Forschung und Lehre zu erhöhen und fordert daher entsprechend qualifizierte Frauen zur Bewerbung auf. Vorrang haben Frauen, die über die gleiche Eignung und berufliche Leistung verfügen.

Die Hochschule setzt sich für die Beschäftigung schwerbehinderter Menschen ein. Daher werden schwerbehinderte Bewerber\*innen bei entsprechender Eignung bevorzugt berücksichtigt. Bewerbungen von Menschen mit Migrationshintergrund sind uns ausdrücklich willkommen.

Die Bewerbungen sollten enthalten: ein Motivationsschreiben (max. 1 Seite), einen Lebenslauf, eine Liste der 3 bevorzugten Promotionsthemen (aus den angebotenen Projekten) sowie eine kurze Erläuterung der Präferenzen (max. 1 Seite), die Namen und Adressen von 2 Referenten (die mit der Arbeit des Bewerbers vertraut sind).

Wir bitten Sie ausdrücklich, von der Einreichung von Bewerbungsfotos abzusehen.

Bitte senden Sie die **Bewerbung als einzelne PDF-Datei bis zum 15. August 2019 an:**

**Dr. Sabrina Koehler, Am Botanischen Garten 9, 24118 Kiel, +49 (0) 431 – 880 4148**  
[skoehler@zoologie.uni-kiel.de](mailto:skoehler@zoologie.uni-kiel.de)

Bei Fragen zum RTG-Programm oder zu einzelnen Projekten wenden Sie sich bitte auch an Dr. Sabrina Koehler ([skoehler@zoologie.uni-kiel.de](mailto:skoehler@zoologie.uni-kiel.de)).

## **14 Doctoral Positions within the Research Training Group 2501 on *Translational Evolutionary Research (RTG TransEvo)***

The **Research Training Group (RTG) “*Translational Evolutionary Research*”** is offering **up to 14 PhD positions (3 year and 2,5 month fixed-term positions, 65% TV-L E13)**. The graduate school aims at studying the relevance of evolutionary principles to applied problems. Unintended outcomes of human intervention often result from actions that influence natural selection. For example, the usage of antibiotics or anti-cancer drugs in medicine, of pesticides in agriculture, or human perturbation of the earth’s ecosystems directly change natural selection and thereby affect the evolution of organisms. Surprisingly, evolutionary concepts are only rarely used to improve our understanding of these applied challenges and to develop new sustainable solutions. The RTG will train PhD students in the competences to do so.

This RTG is a joint initiative of Kiel University, the Max-Planck-Institute for Evolutionary Biology in Plön, the Helmholtz Center for Ocean Research Kiel (GEOMAR), the Research Center Borstel (Leibniz Lung Center), and the Max-Rubner-Institute Kiel. The RTG offers an internationally competitive research environment with state-of-the-art facilities. The participating groups are working on a broad variety of scientific topics including evolutionary experimental, molecular, genomic, and theoretical approaches.

The graduate program starts with a rotation period of 2.5 months followed by a PhD project of three years including seminars, courses and workshops. The language of the graduate school is English. Financial support is provided throughout the program. PhD projects are offered as tandem projects (i.e., two related PhD projects) in one of the following 14 topics:

**To obtain further information about our PhD program, the PhD topics, and application details please visit:** <http://www.kec.uni-kiel.de/training/TransEvo.php>

Well-motivated and highly qualified students are welcome to apply. A Master of Science degree or a Diploma as well as a strong interest in Evolutionary Biology are prerequisites for entering the program. We are looking forward to your application for a PhD project in the beautiful landscape of Northern Germany.

### **- Description of tandems and doctoral projects -**

#### **Tandem 1: Evolutionary management of harvested populations**

**Background** - Almost all harvesting practises exert unwanted selection onto the target populations. One example is selection on life-history and behavioral traits in exploited fish populations. All fishing gears are selective, most often with respect to a minimal size of the fish, determined by mesh size, but also in terms of behavioral traits in case of active fishing gear (e.g. long-lining, angling). In the past decade, multiple examples of life-history changes over a few generations of heavy fishing have been documented. A dramatic outcome is that fisheries “breed” fish populations with a mean reduction in age and size at maturity, and sometimes even reduced growth rates. Such changes in vital traits may have profound cascading effects. For example, since food spectra are very much gape width driven, different sizes of fish will also eat different prey, with concomitant effects on the food-web role of a focal fish population that is now, on average, smaller. Because aquaculture cannot replace the complex environmental conditions for most wild caught fish species, harvesting of wild populations will continue. It is thus imperative to reduce, and possibly reverse, the unwanted effects of fisheries-induced selection, along with a general demographic protection of many fish stocks.

### Overall objectives

- Explore how the ecological and economic processes that lead to evolutionary pressure on harvested populations can be reverted.
- Develop and model novel harvesting rules that mitigate unwanted evolutionary effects and sustain both viable levels of harvest and critical ecosystem functions.

### **Doctoral project 1.1: Fisheries-induced evolution (PI Thorsten Reusch)**

#### Possible doctoral research topics

1. Perform a meta-analysis on the underlying factors that promote or restrain fishery-induced changes in fish populations (e.g., life-history characteristics, habitat and ecosystem types, fishing gear and intensity, type of management regime).
2. Assess the "selective" load that remains in the population of a fished stock and may persist over decades once the fishing pressure is alleviated, using quantitative genetic modeling.
3. Build the biological basis to reform (if required) the management regimes of exploited fish stocks in the North Atlantic area where time-series data of key traits are available.

#### Skills required and relevant for doctoral project

- Master (or equivalent): Biology or statistics or related fields.
- Background in evolutionary biology or ecology or fish biology
- Practical skills: Advanced statistics, computational analyses, experimental analysis of fish, genomic analysis, or basic molecular biology methods

Employment at GEOMAR Helmholtz Center for Ocean Research Kiel

PI's Homepage: <https://www.geomar.de/en/mitarbeiter/fb3/ev/treusch/>

### **Doctoral project 1.2: Evolutionary fishery economics and management (PI Martin Quaas)**

#### Possible doctoral research topics

1. Understand the technical and economic factors that lead to fisheries-induced evolution
2. Investigate with a combination of ecological-evolutionary and ecological-economic models how the history of fisheries-induced evolution influences future sustainable and economically efficient fisheries management.
3. Quantify an option value of conservative fishing with adjusted selectivity patterns.

#### Skills required and relevant for doctoral project

- Master (or equivalent): Resource Economics, Ecological Modelling, or a related field.
- Background in resource economics, ecological modeling, or statistics
- Practical skills: mathematical modelling, statistics, computational analyses.

Employment at German Centre for Integrative Biodiversity Research

PI 's Homepage: [https://www.idiv.de/groups\\_and\\_people/core\\_groups/biodiversity\\_economics.html](https://www.idiv.de/groups_and_people/core_groups/biodiversity_economics.html)



## Tandem 2: Evolution of sugar beet and its associated pathogens: implications for plant breeding and disease control

**Background** - Antagonistic interactions between plants and pathogens can result in a co-evolutionary arms race between the two partners. Plants have evolved strategies to recognize and block invading pathogens while pathogens constantly evolve to escape recognition and manipulate host defenses. The domestication of plant species has been shaped by selective breeding and strong directional selection. Such artificial selection also impacts co-evolutionary dynamics between crop plants and their pathogens. The evolution of plant pathogens is further shaped by the use of fungicides in agriculture. Their frequent application selects for resistant pathogen varieties. Sugar beet (*Beta vulgaris*) and its fungal pathogen *Cercospora beticola* provide an informative model system to study the impact of domestication, intensive crop cultivation and fungicide applications on the evolution of plant pathogens. This pathogen is increasingly important in beet production worldwide and fungicide resistance is a growing concern. *B. vulgaris* was domesticated in Germany approximately 200 years ago and is cultivated worldwide for sugar production. Leaf spot disease, as caused by *C. beticola*, is also a common pathogen of the wild progenitor of sugar beet, *B. vulgaris* ssp. *maritima*.

### Overall objectives

- Assess the impact of selective breeding from the past 200 years on evolutionary processes by comparing genetic and functional data from cultivated and wild plant species.
- Infer patterns of evolution in pathogen populations of *C. beticola* on wild and cultivated beet species using comparative population genomics.
- Assess the ability of the fungal pathogen to adapt to fungicides and plant resistance mechanisms
- Evaluate to what extent the availability of untreated plants determines the competition between susceptible and resistant pathogen strains.

### Doctoral project 2.1: Genetic analysis of leaf spot resistance (PI Christian Jung)

#### Possible doctoral research topics

1. Unravel the genetics of *C. beticola* resistance in beet species and investigate the genetic diversity in loci encoding resistance traits in both wild and cultivated beet species.
2. Fine-map a major QTL for *C. beticola* resistance which was identified previously.
3. Clone a quantitative trait gene from this QTL by a map-based cloning approach using a novel mapping-by-sequencing strategy.
4. Compare the diversity of resistance genes between beet and related wild species.

#### Skills required and relevant for doctoral project

- Master (or equivalent): Biology or agriculture or related field.
- Background in plant genomics, crop plant evolution or plant breeding
- Practical skills: plant genetics, genome analysis, bioinformatics, or plant molecular biology.

#### Employment at Kiel University

PI's Homepage: <https://www.plantbreeding.uni-kiel.de/de/Staff/prof.-dr.-christian-jung>

### Doctoral project 2.2: Plant pathogen evolution on cultivated and wild plant hosts (PI Eva Stukenbrock)

#### Possible doctoral research topics

1. Assess the extent of host specialization and variation in virulence levels using experimental assays involving *B. vulgaris* lines from the Jung lab and *B. vulgaris* ssp. *maritima* as hosts.
2. Analyse the process of host specialization following host domestication by detailed analyses of genomic data and by the correlation of phenotype and genotype data.
3. Determine the potential of fungicide resistance evolution by *in vitro* fungicide assays and analyses of genome data of *C. beticola* from treated and untreated host sites.

#### Skills required and relevant for doctoral project

- Master (or equivalent): Biology or a related field.
- Background in fungal genomics or genome evolution or pathogen evolution
- Practical skills: Population genetics, population genomic analyses, experimental work with plant pathogens, or evolution experiments.

Employment at Kiel University

PI's Homepage: <http://web.evolbio.mpg.de/envgen/eva-h-stukenbrock.html>

### **Tandem 3: Evolution and spread of plasmid-borne antibiotic resistance**

**Background** - Plasmids are genetic elements that colonize prokaryotic cells where they replicate independently of the chromosome. They are considered to be a major driving force in prokaryotic ecology and evolution as they can be transferred between cells, making them potent agents of lateral gene transfer. Many plasmids encode for antibiotic resistance genes and this enables the spread of antibiotic resistance throughout bacterial populations. This tandem explores the contribution of plasmids to the evolution of antibiotic-resistant bacteria in the context of food-related microbes. Antibiotics are used at large scale in agricultural food production, leading to the selection of resistant bacteria. Antibiotic resistant bacteria have the potential to establish within the human population, for example through direct contact with farm animals, manure used in fields, or contaminated food. Plasmids encoding for these resistance genes may be transferred to the human commensal flora, even if the food-associated bacteria are present in the human body only transiently. Surprisingly, the food dissemination route to the reservoir of resistance genes is still largely unexplored. Such information may help to understand the origin of specific resistance processes within human pathogens and possibly point to novel targets for intervention.

#### **Overall objectives**

- Characterize the evolution, spread, and persistence of resistance plasmids in the food production chain with a particular focus on bacteria from salad as a model.
- Assess how DNA acquisition during plasmid evolution contributes to the spread of antibiotic resistance genes and also the drug-resistant bacteria in food systems and beyond.
- Develop mathematical models to identify selective conditions favoring the spread of plasmid mediated resistance and to investigate how plasmids persist in bacterial populations over evolutionary time-scales.

#### **Doctoral project 3.1: Plasmid evolution in the food industry (PI Tal Dagan)**

##### Possible doctoral research topics

1. Characterize the evolution of plasmids encoding antibiotic resistance genes, which were found in food bacteria.
2. Quantify the extent and origins of DNA acquisition by lateral gene transfer in plasmid evolution and its implications for genome content evolution.

##### Skills required and relevant for doctoral project

- Master (or equivalent): Biology or Bioinformatics or related fields
- Background in microbiology, molecular evolution, or bioinformatics
- Practical skills: phylogenomic analysis, genomics, programming, biostatistics, or evolution experiments.

Employment at Kiel University

PI's Homepage: <http://www.mikrobio.uni-kiel.de/de/ag-dagan>

#### **Doctoral project 3.2: Mathematical modelling of the evolution and spread of plasmid mediated antibiotic resistance (PI Hildegard Uecker)**

#### Possible doctoral research topics

1. Determine the probability of resistance evolution under a set of selective conditions (e.g. drug heterogeneity in time and space).
2. Explore the evolutionary dynamics for various resistance mechanisms (e.g. selfish vs cooperative resistance).
3. Study the coexistence of resistant and protected sensitive cells under cooperative resistance and the consequences for the persistence time of cooperative resistance after removal of the antibiotic.

#### Skills required and relevant for doctoral project

- Master (or equivalent): Mathematics, physics, theoretical biology or related fields.
- Background in theoretical/mathematical biology, mathematics, physics, or computer science, or evolutionary biology.
- Practical skills: mathematical modelling, programming skills (e.g., C++, C, Java, Python, Matlab).

Employment at Max-Planck-Institute for Evolutionary Biology, Ploen

PI's Homepage: <http://web.evolbio.mpg.de/stochdyn/>

### **Tandem 4: The evolution of human pathogens under antibiotic therapy**

**Background** - Pathogenic microorganisms have shaped human history through repeated epidemics and pandemics, causing enormous mortality rates. The discovery of antibiotics in the 20<sup>th</sup> century thus represented a major breakthrough, massively reducing otherwise fatal bacterial infections. Yet, the application of these drugs immediately led to the spread of antibiotic resistance. Especially the intensive use of antibiotics in humans, but also in animal husbandry and generally food production during the last decades favored multi-drug resistant pathogens that are often difficult, and in some cases impossible to treat. Evolution is at the core of the current situation. Any sustainable treatment strategy must thus take into account the enormous potential of pathogens to adapt to novel drug environments. This potential can be assessed by studying the history of pathogen adaptation using clinical pathogen isolates from patients with documented health characteristics and antibiotic treatment (e.g., phylogenomic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* complex (Mtb)). An alternative approach is the performance of highly controlled laboratory evolution experiments (e.g., experiments of alternative treatment protocols with the human pathogen *Pseudomonas aeruginosa*). Sequential therapy holds particular promise if two drugs that show reciprocal collateral sensitivity are alternated. This concept implies that evolution of resistance to one drug causes susceptibility towards a second drug. Its clinical potential is as yet unclear.

#### **Overall objectives**

- Determine the efficacy of novel treatment strategies such as sequential protocols to reduce resistance evolution in clinical pathogen isolates
- Identify evolutionary trade-offs and associated molecular genetic mechanisms that influence the efficacy of antibiotic treatment protocols
- Evaluate to what extent pathogen adaptation to antibiotics under laboratory conditions reflects evolution of clinical pathogen isolates
- Assess which other factors (e.g., human immune status, strain genetic background and diversity) influence pathogen adaptation to antibiotics

### **Doctoral project 4.1: Adaptation of Mtb to antibiotic treatment (PI Stefan Niemann)**

#### Possible doctoral research topics

1. Identify potential low level resistance mutations associated with a stepwise increase in resistance against particular antibiotics and identify associated evolutionary trade-offs
2. Quantify fitness enhancing mutations that are suggested to contribute to the emergence of large multi-drug resistance Mtb transmission networks
3. Define mutation rates in different physiological conditions (e.g. hypoxia)
4. Test alternative treatment protocols for Mtb

#### Skills required and relevant for doctoral project

- Master (or equivalent): Biology, bioinformatics, or related field.
- Background in genomics, medical microbiology, or infectious disease biology

- Practical skills: genomics, phylogenetics, computational biology or microbiology

Employment at Research Center Borstel, Leibniz Lung Center

PI's Homepage: <https://fz-borstel.de/index.php/en/sitemap/priority-research-area-infections-prof-dr-ulrich-schaible/molecular-and-experimental-mycobacteriology-prof-dr-stefan-niemann/staff>

#### **Doctoral project 4.2: Efficacy of sequential therapy against clinical *Pseudomonas* (PI Hinrich Schulenburg)**

Possible doctoral research topics

1. Use evolution experiments for testing the efficacy of sequential treatment protocols with *Pseudomonas aeruginosa*
2. Identify trait functions under selection during alternative antibiotic therapies using phenotypic assays and genome sequencing of experimentally evolved bacteria
3. Compare phenotypic and genomic evolutionary responses to antibiotic treatment among experimentally evolved and clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*

Skills required and relevant for doctoral project

- Master (or equivalent): Biology or related field.
- Background in evolutionary biology, or microbiology
- Practical skills: Evolution experiments, microbiology, genomics analysis, or bacterial genetics

Employment at Kiel University

PI's Homepage: <http://www.uni-kiel.de/zoologie/evoecogen/>

#### **Tandem 5: Characterizing trade-offs of the human *FUT2* gene for the improvement of gut health**

**Background** – The gene *FUT2* encodes an  $\alpha$ 1,2 fucosyltransferase responsible for the expression of ABO histo-blood group antigens on mucosal surfaces and in bodily secretions. Individuals bearing at least one functional allele are known as “secretors”, whereas those homozygous for loss-of-function mutations display a “non-secretor” phenotype. The non-secretor phenotype exists in human populations and has been maintained by strong selective pressure over a period of 3 MY. This indicates the existence of strong trade-offs, whereby host-microbe interactions are a likely cause. In particular, non-secretors are resistant to infection with the Norwalk (Noro) virus, but are more susceptible to other infectious and chronic diseases involving microbes, such as inflammatory bowel disease (IBD). The *Fut2* gene is important for the assembly of the gut microbiota and its management under stress. Thus, it represents an important genetic factor to consider for the development of microbiome-related interventions, such as probiotics or fecal microbiome transplantation (FMT). Intestinal lactic acid bacteria and Bifidobacteria have been intensely investigated for their utilization as human probiotics. Probiotic microorganisms improve or restore microbial homeostasis by two scenarios: occupation of functional niches (competitive exclusion) or their antagonistic activity. It is well known that the gut microbiota interacts with human health and modulation of the microbiota by probiotics is a potential way to prevent some diseases.

**Overall objectives**

- Characterize the reduction of *Lactobacillus*, which is observed in both non-secreting humans and mice, at the species- and strain level.
- Evaluate whether local adaptation to *FUT2* genotype-dependent environmental differences exists among microbiomes.
- Explore whether improved understanding of functionally important microbial losses may be exploited for preventative or therapeutic purposes.

#### **Doctoral project 5.1: Relationship between *Lactobacillus* diversity and host *FUT2* genotype (PI Charles Franz)**

Possible doctoral research topics



1. Define species-level taxonomy of *Lactobacillus* sp. that differ according to *FUT2* genotype in human fecal samples.
2. Evaluate the pan-genome of *Lactobacillus* species according to *FUT2* genotype in humans.
3. Characterize functional genomic content according to *FUT2* genotype in humans.

#### Skills required and relevant for doctoral project

- Master (or equivalent): Biology or related field.
- Background in microbiology, nutritional sciences or genomics.
- Practical skills: microbiological and molecular biology techniques, ideally anaerobic bacterial culturing, comparative genomics, metagenomics, or bioinformatics

Employment at Max-Rubner-Institute, Kiel

PI's Homepage: <https://www.mri.bund.de/de/institute/mikrobiologie-und-biotechnologie/mitarbeiterinnen-mitarbeiter/franz-charles/>

### **Doctoral project 5.2: Evaluating the gut microbiome for adaptation to host *Fut2* genotype (PI John Baines)**

#### Possible doctoral research topics

1. Evaluate ecological and evolutionary changes in the gut microbiome during FMT experiments with wild type and *Fut2*-deficient donor/recipient mice
2. Determine differences in inflammatory outcome of autologous vs heterologous FMT in wild type and *Fut2*-deficient mice
3. Evaluate influence of specific *Lactobacillus* strains on FMT-induced and host genotype-dependent effects on disease

#### Skills required and relevant for doctoral project

- Master (or equivalent): Biology or related field
- Background in evolutionary biology, population genetics, genomics, microbiota, or mouse genetics.
- Practical skills: genomics, population genetics, bioinformatics, ideally analysis of laboratory mouse models of disease, ideally metagenomic analysis, or basic molecular biology skills.

Employment at University Hospital Schleswig-Holstein

PI's Homepage: <http://web.evolbio.mpg.de/evolgenomics/>

### **Tandem 6: Evolution of key life history events – the sex-specific link between fertility, pregnancy and longevity**

**Background** - Natural selection still acts on contemporary humans in developed countries despite the benefits of hygiene, modern medicine and sufficient nutrition. In particular women are under selection for later menopause and older age at last child. This increase in reproductive lifespan has been interpreted as a response to the Western standard of living. Due to low early-life mortality current selection is thought to be primarily driven by variation in fertility. In addition, there is a growing number of studies that consistently show a positive correlation between the age at last birth and healthy longevity of the mother. Brothers of women who have children late also live longer, indicating a genetic component that could mediate its effects by postponing both sexual development and ageing. The genetic link between longevity and late-life fertility is supported by the observation that variation in three longevity genes also influences age at menopause or ovary reservoir. Egg production, pregnancy, and breast-feeding are united in human maternal investment. This prevents to determine how postponed maturation and late pregnancy affect longevity. Sex-role reversal is found in syngnathid fish (pipefish, seahorses), characterized by male pregnancy. In this case, the provisioning of eggs and parental investment are decoupled: the mother provides the eggs and the father the investment during pregnancy. Syngnathids are thus ideally suited for experimental validation of the observed correlations in humans.

#### **Overall objectives**

- Investigate the correlation between late-life fertility/pregnancy and longevity in humans at the genetic and molecular level
- Experimentally validate the causal relationship between sex-specific late life fertility/ pregnancy and longevity using a sex-role reversed pipefish
- Assess genes with a function in key life history events (pregnancy, longevity) both in conventional and sex-role reversed species to assess homologous gene co-option in the convergent evolution of pregnancy in both females and males

#### **Doctoral project 6.1: Late-life fertility and longevity in humans (PI Almut Nebel)**

##### Possible doctoral research topics

1. Establish a list of genes and single nucleotide polymorphisms (SNPs) involved in fertility/pregnancy to be tested for an association with longevity
2. Identify novel longevity genes through a case-control association study in LLI and younger individuals by systematically analysing SNPs in the above candidate loci
3. Gain insights into mechanistic and functional processes (from genotype to phenotype) by performing *in silico* and possibly *in vitro* analyses of detected longevity-fertility genes and their associated SNPs

##### Skills required and relevant for doctoral project

- Master (or equivalent): Biology or related field
- Background in genetics/genomics, human biology, or aging research.
- Practical skills: Computational biology, vertebrate/human genetics; basic programming skills (ideally in R), basic molecular biology techniques

Employment at University Hospital Schleswig-Holstein

PI's Homepage: <https://www.ikmb.uni-kiel.de/people/scientists/almut-nebel>

#### **Doctoral project 6.2: Pregnancy/late-life fertility and longevity in sex-role reversed pipefish (PI Olivia Roth)**

##### Possible doctoral research topics

1. Experimentally analyse the late-life fertility/pregnancy and longevity trade-off in the sex-role reversed pipefish *Syngnathus typhle*
2. Experimentally evaluate sex-specific late-life fertility and longevity in the sex-role reversed pipefish *Syngnathus typhle*
3. Identify the molecular and functional basis of pregnancy, fertility and longevity in conventional and sex-role reversed lifestyle using transcriptomics and modifications of key pregnancy/fertility genes with CRISPR/cas9

##### Skills required and relevant for doctoral project

- Master (or equivalent): Biology or related field
- Background in evolutionary biology, fish biology, or ageing research
- Practical skills: fish experimental analysis, basic molecular biology techniques, genomics, or bioinformatics

Employment at GEOMAR Helmholtz Center for Ocean Research Kiel

PI's Homepage: <https://www.geomar.de/en/mitarbeiter/fb3/ev/oroth/>

#### **Tandem 7: The evolution of pancreatic cancer cells under chemotherapy**

**Background** - The evolution of drug resistance is a frequent cause for cancer treatment failure, impeding cure and prognosis of the patients. This particularly applies to pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), which is mostly diagnosed at an advanced, often metastasized and hence not curable stage. Thus, even in patients undergoing successful tumor resection followed by adjuvant chemotherapy, the disease commonly progresses. However, current therapies neglect heterogeneity, evolution of tumor cell populations, and also their adaptation to chemotherapy. The concept of adaptive therapy, i.e. usage of lower dosages or intermittent phases without drugs, could be used to control tumor size, possibly im-

proving patient health, and at the same time lowering the spread of resistance. The latter result is obtained when drug-resistant cells pay an evolutionary cost in terms of cell division rate and are then out-competed by susceptible cells in tissues with low drug concentrations or in drug-free treatment phases. Thus, adaptive chemotherapy might help to counteract the evolution of drug resistance in PDAC cells, control tumor burden, and improve prognosis of PDAC patients. However, transferring these experimental results to patients is challenging and mathematical models can help to overcome this challenge. For example, mathematical models can yield insights into the dynamics of pre-existing and *de novo* resistance development. Mathematical modelling further allows to assess cancer evolution and therapeutic responses in an abstract, yet comprehensive form, thereby complementing experimental approaches.

### Overall objectives

- Understand how the concept of adaptive therapy can be used to reduce the evolution of chemoresistance as well as inhibit tumor growth and stem cell features of PDAC cells.
- Model and analyze PDAC evolution in different changing microenvironments in consideration of: Drugs with different modes of action, drug order and concentration, recovery time between drug application, and tumor microenvironment.
- Generate predictions of treatment outcome in an iterative form between the experimental and mathematical projects.

### **Doctoral project 7.1: Experimental analysis of the evolution of pancreatic cancer cells under chemotherapy (PI Susanne Sebens)**

#### Possible doctoral research topics

1. Analyze the impact of different sequential and adaptive therapy regimens on PDAC cell growth and self-renewal capacity and thereby on evolution of subclones.
2. Characterize long-term surviving PDAC cell clones after different treatment regimens. Surviving clones will be characterized at both phenotypic and genomic/transcriptomic level.
3. Analyze the impact of the tumor microenvironment on drug response of PDAC cells to different sequential and adaptive therapy regimens.
4. Validate predictions from mathematical modeling in sub-project Traulsen.

#### Skills required and relevant for doctoral project skills

- Master (or equivalent): Biochemistry, biology, medical life sciences, or related field.
- Background in oncology, molecular biology, or human medicine
- Practical skills: Cell culture, molecular biology or molecular genetics

Employment at Kiel University

PI's Homepage: <https://www.iet.uni-kiel.de/de/arbeitsgruppen/ag-inflammat.-karzinogenese-ss>

### **Doctoral project 7.2: Mathematical modelling of the evolution of pancreatic cancer cells under chemotherapy (PI Arne Traulsen)**

#### Possible doctoral research topics

1. Develop a model to describe the dynamics of a cell population under sequentially changing selective pressures and/or adaptive therapy.
2. Model resistance evolution based on genetic mutations or phenotypic induction and assess how the arising differences of these are reflected in disease dynamics.
3. Infer the theoretically optimal sequential and/or adaptive therapy given certain dynamical assumptions and parameters.
4. Extend the model to assess the role of the tumor environment.

#### Skills required and relevant for doctoral project

- Master (or equivalent): Mathematics, physics, theoretical biology or related fields.
- Background in theoretical/mathematical biology, physics, or computer science, or evolutionary biology.
- Practical skills: standard methods of theoretical biology, e.g. stochastic processes or ODE based mathematical modelling, programming skills (e.g., python or a similar language).

Employment at Max-Planck-Institute for Evolutionary Biology, Ploen

PI's Homepage: <http://web.evolbio.mpg.de/~traulsen/#home>

**The deadline for applications is August 15, 2019.**

The selection week will be held from Oktober 8 to Oktober 10.

The program itself starts on Dezember 1, 2019.

The university endeavours to increase the proportion of women in research and teaching and therefore urges appropriately qualified women to apply. Priority is given to women who have equal aptitude and professional performance.

The university is committed to the employment of severely disabled people. For this reason, severely disabled applicants will be given preferential consideration if they are suitably qualified.

We explicitly welcome applications from people with a migration background.

Applications should include: a letter of motivation (max. 1 page), curriculum vitae, a list of the 3 preferred PhD topics (from among the offered projects) plus a short explanation of the preferences (max. 1 page), the names and addresses of 2 referees (who are familiar with the applicant's work).

We explicitly ask you to refrain from submitting photographs/application photos.

Please send the **application as a single PDF-file** by **August 15, 2019** to:

**Dr. Sabrina Koehler, Am Botanischen Garten 9, 24118 Kiel, +49 (0) 431 – 880 4148**

[skoehler@zoologie.uni-kiel.de](mailto:skoehler@zoologie.uni-kiel.de)

If you have any questions on the RTG program or individual projects, please also contact Dr. Sabrina Koehler ([skoehler@zoologie.uni-kiel.de](mailto:skoehler@zoologie.uni-kiel.de)).

