

GENOMXPRESS 2.04

Informationen aus der deutschen Genomforschung

Juni 2004

GABI 1 – ein Resümee der ersten Förderphase • GenoMik: Start in die zweite Förderphase • **Die Evolution der Chlamydien** • Nanoarchaeum equitans – von der Erstbeschreibung bis zur kompletten Genomsequenz • **Kleine Moleküle kommen ganz groß raus – Chemical Genomics** • Zur Akzeptanz neuer diagnostischer Verfahren der Pränataldiagnostik • **Fernsehen und Molekulare Medizin** Online-Veröffentlichungen – Konsequenz für die Patentierbarkeit von Forschungsergebnissen • **Firmenportrait: GENEART GMBH** **Tagungsberichte** • Infos • **Jobbörse**

Editorial

Inhalt

Liebe Leserinnen und Leser,

seit der Ausgabe 01/2004 beteiligen sich die drei vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten GenoMik-Netzwerke an der Herausgabe des Newsletter GenomXPress. Die drei GenoMik-Netzwerke beschäftigen sich mit Genomforschung an Bakterien und werden von den Universitäten Bielefeld, Göttingen und Würzburg koordiniert. Die erste Förderphase der Netzwerke ist gerade zu Ende gegangen, die zweite Förderphase, die einen zweijährigen Förderzeitraum umfasst, startet ab Juni bzw. Juli 2004. Die Geschäftsstellen der drei GenoMik-Netzwerke nehmen dies zum Anlass, der Leserschaft etwas ausführlicher die Struktur und Ziele der Netzwerke zu präsentieren. Da bereits drei Jahre Forschungsarbeit hinter den Netzwerken liegt, werden in dem gemeinsamen Beitrag auch die aktuellen Forschungshighlights kurz dargestellt. Ein zusätzlicher Beitrag aus dem Pathogenomik-Netzwerk Würzburg widmet sich der Genomanalyse von Chlamydien; der zugrunde liegende Artikel wurde erst kürzlich in der Zeitschrift Science publiziert. Nahezu zeitgleich mit dem Start der zweiten Förderphase der GenoMik-Netzwerke ging auch das GABI-Programm in die Verlängerung. Der Beitrag der GABI-Geschäftsstelle zieht ein Resümee der ersten Förderphase und gibt einen Ausblick auf die Ziele der Verlängerungsphase. Der Beitrag des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) über funktionelle und chemische Genomik rundet die in diesem Heft präsentierten Schlaglichter auf die bundesdeutsche Genomforschung ab.

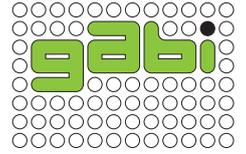
Wir wünschen Ihnen viel Spaß beim Lesen!

*Mit fröhlichen Grüßen
Die Redaktion*

Editorial	2
GABI 1 – ein Resümee der ersten Förderphase	3
Genomforschung an Mikroorganismen – GenoMik: Start in die zweite Förderphase (2004 bis 2006)	7
Die Evolution der Chlamydien Einblicke in die Entwicklungsgeschichte bedeutender bakterieller Krankheitserreger aus einer genomischen Perspektive	13
Funktionelle und chemische Genomik – Kleine Moleküle kommen ganz groß raus	14
Nanoarchaeum equitans - von der Erstbeschreibung bis zur kompletten Genomsequenz in nur 17 Monaten	15
Zur Akzeptanz neuer diagnostischer Verfahren der Pränataldiagnostik unter Eltern von Kindern mit Behinderung	16
Fernsehen und Molekulare Medizin – ein Forschungsprojekt	18
Firmenportrait: GENEART GMBH	20
Online Newsletter Online-Veröffentlichungen – Konsequenz für die Patentierbarkeit von Forschungsergebnissen	22
Tagungsbericht HGM2004 – IP-Workshop: Rahmenbedingungen für die Stammzellforschung	23
News & Confuse	
Portrait Markus Frank	25
Erfolg auf ganzer Linie - Deutschland schneidet beim HFSP hervorragend ab	27
Per Aspera Ad Astra - Der steinige Weg zu den Sternen Deutscher Biotechnologie-Report 2004 von Ernst & Young	28
Schnellere Detektion genetischer Varianten beim Menschen – Ausbau des RZPD Affymetrix-Service	30
Komm ins Beet - Feldführungen zum Thema Vererbung, Züchtung und Gentechnik am MPI-MP	31
What's Next in Genome Research? Humangenomforscher tagten in Berlin	32
Das Genom des Menschen Das Public Awareness Forum zum HGM 2004	33
Genome, Genome, Genome Genomes 2004, Wellcome Trust Conference Centre, Hinxton, Cambridgeshire	34
Wiener Begegnungen Erster trilateraler Arabidopsisworkshop Schweiz-Österreich-Deutschland	35
"Die Branche bewährt sich" – Rückblick auf die 6. BMBF Biotechnologietage in Jena	38
„Seed-Omics“ – Die 7. Gaterslebener Forschungskonferenz	40
Was den Menschen ausmacht	43
Aufgelesenes: Von gestressten Mäusen und Zebrafischen mit Liebeskummer DIE HIGHLIGHTS aus dem Nationalen Genomforschungsnetz	43
Science Digest	44
Jobbörse	46
Impressum	48

GABI 1 – ein Resümee der ersten Förderphase

Jens Freitag (Leiter der GABI Geschäftsstelle)



Dieses Resümee der ersten Förderperiode wird nicht auf die wissenschaftliche Ergebnisse eingehen. Diese sind in der Broschüre „Highlights in GABI – Erste Förderphase 1999 bis 2003“ in deutscher Sprache zusammengefasst. Die Broschüre ist auf den GABI Internetseiten abrufbar. Des Weiteren konnte mit dem Beginn der zweiten Förderperiode die Finanzierung für den Druck des Fortschrittsberichts „GABI – The German Plant Genome Research Program 1999-2003“ geklärt werden. Der Progress Report hat das Ziel, die wissenschaftlichen Ergebnisse der ersten Förderphase für ein wissenschaftliches Publikum detaillierter zusammenzufassen. Aus diesem Grund erscheint der Progress Report in englischer Sprache.

Ein erster Überblick

Wie beginnen? Am besten damit, wie es um die Pflanzengenomforschung in Deutschland ohne GABI bestellt wäre. In Deutschland existieren zwei Pflanzengenomprogramme. Das Arabidopsis Functional Genomic Network (AFGN) der Deutschen Forschungsgemeinschaft und eben GABI. Als ein „Public-Private-Partnership“ wird GABI aus öffentlichen Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und der privatwirtschaftlichen Industrie mischfinanziert. In der ersten Phase des Programms kamen ca. 10% der insgesamt 50 Mio. Euro aus privaten Quellen.

GABI stellt fundamentale Ressourcen für das AFGN zur Verfügung. GABI-KAT, eine Population von mehreren 10.000 Pflanzenlinien mit einer T-DNA Insertion. In diesen Linien sind einzelne Gene ausgeschaltet. Durch die entsprechenden Sequenzinformationen dieser Insertionen ist eine gezielte Datenbanksuche möglich. Diese GABI Ressource ist ein Beispiel für die Verzahnung der beiden deutschen Programme. Umgekehrt generiert die Forschung an den unterschiedlichen Genfamilien des Modellorganismus *Arabidopsis thaliana* zahlreiche neue Forschungsansätze für die stärker auf eine Anwendung orientierten GABI Projekte. Beide

Programme haben eine gute Basis für die Zusammenarbeit geschaffen. Neben den Wissenschaftlern stehen auch die Verantwortlichen in der Administration im engen Austausch. Auch dies ist noch keine Selbstverständlichkeit in der deutschen Forschungslandschaft.

Durch GABI gelang es

zerstreuten Einzelaktivitäten in Deutschland in ein großes Ganzes zu fügen. Dadurch wurde die für eine effiziente Genomforschung kritische intellektuelle und finanzielle Masse erzeugt. Die deutsche Genomforschung an Pflanzen wurde national und international sichtbar und als Partner für gemeinsame Forschungsaktivitäten interessant. Für das BMBF stellt GABI eine Säule der zur Priorität erklärten Genomforschung dar. Andere Säulen dieser gezielten Forschungsförderung waren das Deutsche Human Genomprogramm (DHGP) und bleiben in Zukunft neben GABI das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN), die Genomforschung an Mikroorganismen (GenoMik) und FUGATO, dem Programm zur Genomforschung an Nutztieren. Schon aus diesem Gesamtbild wird deutlich, dass ohne GABI Deutschland zwar keine Wüste auf dem Gebiet der modernen Biowissenschaft wäre, eine tragende Säule aber fehlen würde. Pflanzen, und dieser Satz wurde schon öfter im GenomXPress zitiert, sind eine Basis allen menschlichen und tierischen Lebens. Aus diesem Grund verdie-

nen diese unser besonderes Interesse. GABI war und bleibt ein Baustein im Gesamtkonzept des BMBF für die Genomforschung und die Systembiologie.

Die Anfänge von GABI

gehen zurück in die Mitte der 90-iger Jahre. Damals initiierten Gerhard Wenzel und Andreas Graner einen Workshop in der Hoffnung, ein nationales Programm zu gründen. Das Jahr 1995 gilt als Gründungsjahr des DHGP und die „Plant Genome Research Initiative“ (PGRI) in den USA. Dieses Programm und auch dass dürfte weltweit einmalig sein, ist eine gemeinsame Initiative des Weißen Hauses, des Department of Energy (DeO), dem Landwirtschaftsministerium (USDA) und der National Science Foundation (NSF). Die PGRI wird seit dem Jahr 1998 gefördert. Man hatte in Deutschland die Chance als erstes Land ein Zeichen für die Ausrichtung der molekularen Forschung an Pflanzen zu setzen. Bis zur Geburtsstunde von GABI vergingen weitere fünf Jahre. Die erste GABI Ausschreibung wurde 1998 veröffentlicht. Zeitgleich mit der Ausschreibung zu GABI erfolgte die Gründung des Wirtschaftsverbundes Pflanzengenomforschung GABI e.V. Dieser blieb bis heute ein Beweis für die Partnerschaft von privatwirtschaftlichen Unternehmen und der akademischen Forschung. Einige dieser Firmen waren bereits Geburtshelfer von GABI. Ein weiteres, wichtiges Element für die ersten Schritte von GABI kam von Außen, in diesem Fall aus Frankreich. Dort wurden die Aktivitäten um die Gründung des nationalen Pflanzengenomprogramms Génoplante intensiviert. Drei essentielle Elemente kamen somit zusammen. Die wissenschaftliche Notwendigkeit, ein privatwirtschaftliches Interesse und die treibende Kraft Europas wurden



zu Katalysatoren und mit der Ausschreibung zum nationalen Genomprogramm GABI durch das BMBF gebündelt.

Die Resonanz auf die erste GABI Ausschreibung

war beeindruckend. Bis Ende Januar 1999 wurden knapp 200 Einzelprojektideen beim Projektträger in Jülich eingereicht. Eine Resonanz, mit der niemand gerechnet hat. Diese machte deutlich, dass die Zeit mehr als reif war für ein deutsches Forschungsprogramm war. Durch ein international zusammengesetztes Gutachtergremium (SAC), welches je zur Hälfte aus Wissenschaftlern aus der Industrie und Wissenschaftlern aus dem akademischen Bereich zusammengesetzt war, wurde die Hälfte der Projektskizzen als besonders interessant bewertet. Nach Begutachtung der Projektanträge wurden von dem wissenschaftlichen Gutachtergremium insgesamt 63 Projektanträge mit einem finanziellen Fördervolumen von über 70,0 Mio. DM dem BMBF zur Förderung empfohlen.

Zur Unterstützung der Arbeit des Gutachtergremiums

wurde in jüngster Zeit eine externe wissenschaftliche Begutachtung vorgeschaltet. Hierfür wurde durch Mitarbeit aller an GABI beteiligten Gremien und aller an GABI beteiligten Wissenschaftler eine Liste von potentiellen Gutachtern aufgestellt. Dieser knapp einhundert Wissenschaftler umfassende Pool wurde dem Projektträger Jülich GmbH für die Organisation der externen Begutachtung zur Verfügung gestellt. Durch die Integration einer externen und einer internen Begutachtung folgte man in Deutschland internationalen Standards. Diese halfen wiederum dem Aufbau der internationalen Zusammenarbeit. Das interne Gutachtergremium trifft seine Empfehlungen auf der Basis der vorab erfolgten externen und wissenschaftlich unabhängigen Begutachtung. Weitere Veränderungen waren für eine effiziente Begutachtung der in der ersten GABI Phase gestarteten internationalen Kooperationsprojekte notwendig. Neben der vorangestellten externen wissenschaftlichen Begutachtung wurden Mitglieder des SAC in ein bi- oder trilaterales Gutachtergremium delegiert. Diesem internationalen Gremium könnte in Zukunft auch die Evaluierung des Projektfortschritts der internationalen Kooperationsprojekte übertragen werden. Bemühungen in diese Richtung werden derzeit diskutiert.

Die administrativen Strukturen von GABI

lehnen sich sehr stark an jene des ersten deutschen Genomprogramme, dem Deutschen Human Genomprogramm (DHGP) an. Größter Unterschied zu diesem blieb ein bis heute aktiver, bei politischen Entscheidungen beratend tätig werdender und im Interesse der Wissenschaftler handelnder Lenkungsausschuss. Beim ersten GABI Statusseminar in Bonn (2001) ergriff einer der beiden geistigen Väter von GABI aus der akademischen Forschung, Lothar Willmitzer und Ulrich Wobus, das Wort. Willmitzer mahnte eine aktivere Gestaltung von Prozessen durch den GABI Lenkungsausschuss an. Ausgangspunkt war die Vergabe von 350,0 Mio. DM so genannter UMTS Mittel. Diese gingen politisch gesteuert spurlos an GABI vorüber. Das NGFN wurde zum alleinigen Zuwendungsempfänger für diese Fördermittel. Seit dieser Zeit ist der Lenkungsausschuss präsent, aktiv und stets am Puls der GABI Community. Unter seiner Leitung wurde zusammen mit den anderen GABI Gremien Konzepte und Strategien zur weiteren Ausgestaltung der deutschen Genomforschung entwickelt. Es war auch der Lenkungsausschuss der von Anbeginn den Aufbau der internationalen Kooperationen unterstützte und diesen Prozess konstruktiv begleitete. Das Strategiepapier des Lenkungsausschusses wurde zum Grundstein für die zweite GABI Phase (2004-2007).

Eine weitere administrative Ebene im Forschungsprogramm ist neben dem Gutachtergremium und dem Lenkungsausschuss, das wissenschaftliche Koordinierungskomitee, das SCC. Dieses Koordinierungskomitee setzt sich aus fünf gewählten GABI Projektleitern zusammen und deckt mit diesen die fünf zentralen Themenfelder ab. Diese Themenfelder sind *Arabidopsis* und andere Kreuzblütengewächse (*Brassicaceae*), Getreidepflanzen (einkeimblättrige Pflanzen), andere zweikeimblättrige Pflanzenarten, die Bioinformatik und die Technologie- und Ressourcenzentren.

Die SCC Mitglieder wurden durch alle GABI Projektleiter für den Verlauf einer Förderperiode gewählt.

Die Patent- und Lizenzagentur für GABI

Im Haus der Pflanzenzüchtung in Bonn und finanziert durch den Wirtschaftsverbunde Pflanzengenomforschung GABI e.V. arbeitet eine Patent- und Lizenzagentur für GABI. Frank Wolter, dem Leiter dieser Agentur gelang es,

sich als Partner aller Projekte einen Namen zu machen. Auch wenn bisher ein durch GABI initiiertes Patentregime ausblieb, war es die PLA, die bei Vertragsabschlüssen als vermittelnde Agentur und allen Beteiligten mit Rat und Tat zur Seite stand. Die Kooperationsverträge bei den französisch-deutschen Projekten wären ohne diese Unterstützung nicht zustande gekommen. Der PLA gelang es zu Génoplante Valor, der Patentagentur des französischen Programms Génoplante, eine faire und vertrauensvolle Zusammenarbeit aufzubauen. In den anstehenden Vertragsverhandlungen mit Frankreich und Spanien zählen alle Beteiligten erneut auf die Unterstützung durch die PLA für GABI.

Sechs Schwerpunkte mit 16 Verbänden wurden zum Rückgrat von GABI

Die zur Förderung empfohlenen Projekte verteilten sich auf die Schwerpunkte: Ressourcenzentren, Bioinformatik, *Arabidopsis*, Gerste, Zuckerrübe und diverse Pflanzen. Den größten Umfang hatten die Arbeitsschwerpunkte *Arabidopsis*, Gerste und die Ressourcenzentren. Insgesamt 75% der finanziellen Mittel wurden in diesen Bereichen investiert. Ziel war es, die Grundlagen und die Strukturen für eine effiziente und schlagkräftige Pflanzengenomforschung zu schaffen. Diese Tatsache erklärt, warum bisher lediglich eine handvoll Forschungsergebnisse zum Patent angemeldet wurden.

In der Anfangsphase von GABI gab es Verständigungsprobleme zwischen Ressourcenprovidern und den Forschungsverbänden. Es fehlte der nötige Vorlauf zum Aufbau von Ressourcen und Technologien. Die wissenschaftlichen Projekte starteten zeitgleich mit den Projekten zum Aufbau dieser Ressourcen. Andere Probleme traten in manchem Verbundprojekt durch fehlende Teilprojekte auf. Diese waren von den Wissenschaftlern ursprünglich zwar beantragt, jedoch nicht bewilligt wurden. Um hier reagieren und um im laufenden Programm Justierungen vornehmen zu können, wurde der so genannte „GABI Feuerwehrfond“ aus der Taufe gehoben.

Der „GABI Feuerwehrfond“

Dieser Fond erfreute sich bei den Wissenschaftlern großer Beliebtheit. Die Strukturen für eine Bewilligung aus Mitteln des „Feuerwehrfonds“ waren überschaubar. Ein Wissenschaftler der Bedarf sah, eine weitere Res-

source, z.B. eine BAC Bibliothek, eine SNP Analyse oder EST's zur Expressionsprofilierung zu nutzen, wandte sich an den entsprechenden SCC Vertreter. Stimmt dieser dem Erfordernis zu, wurde ein formloser Antrag an den SCC geschickt und innerhalb einiger Wochen von diesem begutachtet. Sprach das SCC sich für den Antrag aus, wurde dieser mit der Begründung des wissenschaftlichen Koordinierungskomitees (SCC) an das Gutachtergremium (SAC) gesandt und von diesem innerhalb von 2 Wochen abschließend begutachtet. Bei einer positiven Begutachtung, wurde der Projektträger in Jülich gebeten, die notwendigen Mittel zur Verfügung zu stellen. In Jülich bemühte man sich flexibel auf derartige Bedürfnisse zu reagieren. Aber wo kein Geld vorrätig ist, kann dies auch nicht ausgegeben werden - logisch. Eine Lösung aus dieser Misere könnte zukünftig in der Schaffung eines Reservefonds liegen, welcher von der GABI Geschäftsstelle beantragt und nach dem oben beschriebenen Verfahren vergeben werden würde.

Von den insgesamt in der ersten GABI Phase gestellten neun „Feuerwehrfondanträgen“ wurden vom SCC fünf Anträge zur Begutachtung an das SAC weitergeleitet und von diesem zur Förderung empfohlen. Für zwei Projekte konnten durch den PTJ zusätzliche Gelder angewiesen werden. In einem Fall wählte man den Kunstgriff, die zusätzlichen Mittel nach Aufbrauchen der bereits bewilligten Projektmittel anzuweisen. Dies kam einem Vabanquespiel für das Projekt gleich. Nach wie vor sehen die GABI Projektleiter und die GABI Gremien die Notwendigkeit zur Beibehaltung des „Feuerwehrfonds“, denn die Genomforschung bleibt ein extrem dynamisches Forschungsfeld und was heute gut erscheint, kann bereits im folgenden Jahr als eine völlig überholte Technologie gelten. TILLING oder die DNA Chips für die verschiedenen Nutzpflanzen sind Beispiele für eine solche kometenhafte Technologieentwicklung.

Planungssicherheit durch jährliche Ausschreibungen

Damit wird auch ein weiterer essentieller Punkt berührt, welcher der deutschen Genomforschung das Leben und Überleben erleichtern könnte. Jährlich stattfindende Ausschreibungen und eine Nachhaltigkeit der Forschungsförderung in bisher für die Biowissenschaften unüblichen Zeiträumen von 15 oder 20 Jahren sind eine Notwendigkeit, um auf diesem Gebiet der Forschung international mithal-

ten zu können. Darüber hinaus würden jährliche Ausschreibungen zu einem festen Termin die Forschung planbarer machen. Wer kann garantieren, dass mit der Ausschreibung zu einem Programm der Wissenschaftler XY seine Vorversuche abgeschlossen hat und einen Projektantrag stellen kann. Neidvolle Blicke gehen bei diesem Thema zur „Plant Genome Research Initiative“ der National Science Foundation (NSF) in den USA. Dort praktiziert man diese jährlichen Ausschreibungen mit sehr gutem Erfolg. Wenn unser Blick schon einmal auf die Forschungsaktivitäten jenseits des „Teiches“ gerichtet ist, so sei ein Wort zur Höhe des Budgets erlaubt. Selbst die Unterschiede im Bruttoinlandsprodukt zwischen den USA und Deutschland mit einem Faktor von 4,5 (2003), bleiben die öffentlichen Investitionen von ca. 10 bis 12 Mio. Euro (AFGN + GABI) zu 135,0 Mio. US Dollar (NSF) in einem Verhältnis, an dem es zu arbeiten gilt.

Ein Alleinstellungsmerkmal von GABI war,

dass neben *Arabidopsis thaliana* auch die Gerste (*Hordeum vulgare*) zur Modellpflanze wurde. In der restlichen Welt übernimmt Reis, dessen vollständige Genomsequenz seit dem Jahr 2000 in einer Arbeits- und seit diesem Jahr in einer Endversion vorliegt, die Modellfunktion für Getreidepflanzen. Die Wahl auf Gerste fiel, durch deren Nähe zum Weizen, der Hauptfrucht in Deutschland. An die Gerste knüpft man die Hoffnung, Erkenntnisse direkt auf Weizen übertragen zu können. Weizen als eine „Urmutante“ setzt sich aus drei unterschiedlichen Genomen zusammen und ist durch seine Hexaploidie ein Fernziel auf welches sich die Genomforscher in aller Welt hinbewegen. GABI als anwendungsorientiertes Forschungsprogramm zielte in der Forschungsrichtung auf die in Deutschland angebauten Kulturpflanzen ab. Ob durch die Fokussierung auf Gerste Nachteile oder Vorteile für Deutschland erwachsen, wird die Zukunft zeigen. Fest steht heute, dass die Ergebnisse der Gerstenforschung auf ein weltweites Interesse gestoßen sind und GABI somit einen wichtigen Beitrag für den globalen Wissenszuwachs leistete.

GABI 1b und Europa

Die Nutzung der in der Natur vorkommenden natürlichen Diversität war Schwerpunkt der 2001 erfolgten Ausschreibung. Mit dieser wurde auch deutlich gemacht, wo die Unterschiede zwischen klassischer Biotechno-

logie und der Genomforschung liegen. Sechs weitere Forschungsverbände konnten im Rahmen dieser Ausschreibung (GABI 1b) gefördert werden. In der ersten Förderperiode von GABI erfolgten erstmalig in der europäischen Geschichte Ausschreibungen zur internationalen Zusammenarbeit von nationalen Forschungsprogrammen. Die Forschung am Modellorganismus *Arabidopsis thaliana* wurde damit zum Modell für die europäische Zusammenarbeit. Begonnen hatte dieser Prozess in Montpellier in Frankreich. Französische und deutsche Forschergruppen trafen sich an der französischen Mittelmeerküste und diskutierten über zukünftige, gemeinsame Projektideen. Von den 11 gemeinsamen Forschungsideen wurden fünf durch die beiden Forschungsministerien gefördert. Diese legten den Grundstein für eine vertiefende, europäische Zusammenarbeit. Der Prozess der Kooperation zwischen französischen und deutschen Forschergruppen entwickelte dabei seine eigene Dynamik. Andere in GABI oder dem französischen Programm Génoplante organisierte Wissenschaftler wollten diesem Beispiel folgen. Auch privatwirtschaftliche Unternehmen aus beiden Programmen äußerten sich positiv und den Wunsch, mit Firmen des Nachbarlandes in der Forschung zu kooperieren. Ein Workshop beider Programme in Köln bündelte diese Aktivitäten und führte zur zweiten Phase der bilateralen Kooperation.

Diese Signale wurden in ganz Europa wahrgenommen. Das spanische Ministerium für Wissenschaft und Technologie äußerte sein Interesse an einer Zusammenarbeit und wurde zum dritten Partner in diesem Prozess. Die ersten trilateralen Projekte werden im Spätsommer dieses Jahres die gemeinsame Arbeit aufnehmen.

Mittlerweile gehört die internationale Kooperation fest zur Forschungsstruktur von GABI. Im Text der Ausschreibung zur zweiten GABI Phase hieß es, das bis zu 25% der Forschungsmittel für internationale Kooperationen verwendet werden können, auch dies ein Novum in der europäischen Wissenschaft.

Ein Pflanzenedelstein erblickte das Licht der Welt

GABI organisierte gemeinsam mit Génoplante in Frankreich und GARNet in England die erste internationale Konferenz der europäischen Pflanzengenomforschung. PlantGEMs wurde zur Drehscheibe der europäischen Wissenschaftler und Ausdruck einer durch die nationalen Programme gestärkten Pflanzenge-

nomforschung in Europa. Seit dem ersten Treffen im Jahr 2002 in Berlin fand Plant-GEMs jährlich statt. Zur zweiten Konferenz luden die Wissenschaftler in England nach York ein und das 3. Plant-GEMs findet im September dieses Jahres in Lyon in Frankreich statt. Plant-GEMs war und ist aber nicht nur

Plattform und

Drehscheibe des wissenschaftlichen Austausches sondern auch ein Türöffner für eine vertiefte europäische

Zusammenarbeit. Die ersten Gespräche für den Aufbau eines „European Research Area Networks Plant Genomics“ (ERA Net PG) wurden in Berlin geführt. Einen Antrag zur Gründung und zur Förderung durch die EU stellten bereits 11 Länder. Im Januar 2004 begann das ERA Net mit seiner Arbeit. Ziel ist es, die laufenden Programme und deren Strukturen transparent zu machen, gemeinsame Forschungsstrukturen nach dem Prinzip der „Best Practise“ zu ergründen, um auf dieser Basis gemeinsame Forschungsprogramme zu entwickeln. Die Zersplitterung Europas soll überwunden werden. Die Pflanzengenomforscher, die die Vergangenheit gezeigt, sind hierzu bereit und können die Vorhut auf diesem Weg werden.

Resümee und Ausblicke von GABI

Durch GABI konnte sich in Deutschland die Pflanzengenomforschungsszene formieren. Das Programm bildete die Klammer um exzellente Forschergruppen und half Interaktionen zwischen diesen zu aktivieren. Das politische Ziel, Exzellenzcluster zu bilden wurde erreicht. Darüber hinaus meldete sich die deutsche Wissenschaft in der internationalen Szene mit einer schlagkräftigen Struktur zurück. GABI entwickelte sich in den zurückliegenden Jahren zu einer international anerkannten Größe. Es gelang verloren gegangenes Terrain zurück zu gewinnen und nachhaltig zu sichern. Im „Jahrhundert der Biologie“, beteiligt sich Deutschland wieder an vorderster Front und mit innovativen Ideen in der Genomforschung. GABI wurde zu einem Markenzeichen dieser Bemühungen. Das deutsche Pflanzengenompro-

gramm entwickelte sich zu einem Vorzeigeprogramm für die Partnerschaft öffentlicher und privatwirtschaftlicher Forschung. Ein Vertrauensverhältnis zwischen allen an GABI beteiligten Gruppen wurde geschaffen. Der integrative

Ansatz in GABI ermöglichte es, Wissenschaftler aus unterschiedlichen Forschungsbereichen miteinander in Kontakt zu bringen. Neben der genomweiten Analyse und die Generierung riesiger Datenmengen als Abbild der komplexen Lebensprozesse von Pflanzen, ist es dieser integrative Ansatz, welcher den Paradigmenwechsel der Biologie im 21. Jahrhundert ausmacht. GABI sichert Zukunftsoptionen und ist eine Grundlage für den Wohlstand von Morgen. Zahlreiche Erkenntnisse aus dem Programm finden bereits heute Eingang in die alltägliche Züchtungspraxis bei der Entwicklung neuer Kultursorten. Eine durch molekulare Marker assistierte Pflanzenzüchtung ist nur ein Beispiel für die Tiefenwirkung dieses Forschungsprogramms.

In den zurückliegenden vier Jahren wurde die Basis für die zweite Förderphase von GABI geschaffen. Diese wird die deutsche Forschungslandschaft von 2004 bis zum Jahr 2007 prägen. Die ersten Projekte dieser neuen Förderphase laufen bereits. Insgesamt werden in diesem Jahr 16 nationale Verbundprojekte im Rahmen von GABI 2, so die Bezeichnung des laufenden Programms, gefördert. Der Begriff der „Brückenprojekte“ wurde bereits in den wenigen Wochen seit dem Start von GABI 2 geprägt. In diesen wird die Forschung am Modellorganismus *Arabidopsis thaliana* mit jener an den Kulturpflanzen innerhalb eines Verbundes verknüpft. Wunsch ist es, die am Modell gewonnenen Erkenntnisse schneller in konkrete Anwendungen zu überführen. Anwendung ist auch das Stichwort für das privatwirtschaftliche Engagement in GABI 2. Der Anteil der Forschungsförderung aus der Industrie stieg um 100% auf 20% am Gesamtbudget. Ebenfalls in diesem Jahr beginnen fünf weitere bilaterale Projekte zwischen Frankreich und Deutschland. An vier dieser Projekte sind Firmen beteiligt. Ebenfalls im Spätsommer starten

9 trilaterale Forschungsprojekte spanischer, französischer und deutscher Wissenschaftler.

Eine zukünftige Aufgabe besteht in der Synergiebildung zwischen den in Deutschland existierenden Genomprogrammen. Die Zukunftsinitiative Ernährung Umwelt und Gesundheit (ZEUS 2020) kann hierfür Plattform und strategischer Überbau werden. Beim diesjährigen Statusseminar von GABI im Februar waren bereits Wissenschaftler aus dem Genomprogramm zur Erforschung von Mikroorganismen (GenoMik) und des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) anwesend. Zahlreiche wissenschaftliche und technologische Berührungspunkte zwischen diesen Programmen existieren und könnten durch eine „Seed“ Finanzierung mit Forschungsinhalten belebt werden. Europäische und nationale Integration stellen eine strategische Einheit dar und müssen parallel betrieben werden.

Sobald der Motor von GABI 2 auf Touren läuft, wird man beginnen, gemeinsam über die Zukunft der deutschen Pflanzengenomforschung ab dem Jahr 2007 zu diskutieren. Neben der nationalen und europäischen Integration stellt die Systembiologie an Pflanzen eine konsequente Weiterentwicklung der Genomforschung dar. Die Genomforschung wird zur Brücke zwischen traditioneller molekularer Biologie und der Systembiologie. GABI ist dafür gewappnet und enthält diesen systembezogenen Charakter bereits im Namen. Pflanzen wären trotz oder gerade auf Grund ihrer Komplexität ein geeignetes Forschungsobjekt. Die Expertise in Deutschland diesen neuen Forschungsbereich zu untermauern, existiert. Was spricht dagegen Biologen, Pflanzenzüchter, Chemiker, Ökologen, Populationsgenetiker, Bodenkundler, Klimaforscher, Geologen miteinander in Kontakt zu bringen um das System Pflanze auf molekularer Ebene und in Wechselwirkung mit seiner Umwelt verstehen zu lernen?

Kontakt

Dr. Jens Freitag
Leiter der GABI Geschäftsstelle
c/o Max Planck Institut für
Molekulare Pflanzenphysiologie
Am Mühlenberg 1 · 14476 Golm
Tel. 0331-5678301
Email: freitag@mpimp-golm.mpg.de
Internet: www.gabi.de

Genomforschung an Mikroorganismen – GenoMik: Start in die zweite Förderphase (2004 bis 2006)

W. Selbitschka¹, D. Trzeciok², P. Ehrenreich² und M. Kuhn³

¹ GenoMik Bielefeld, ² BiotechGenoMik Göttingen, ³ PathoGenoMik Würzburg

Einleitung

Im Rahmen der Förderrichtlinie „GenoMik – Genomforschung an Mikroorganismen“ fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) seit Juni 2001 die bakterielle Genomforschung in Deutschland mit ca. 38 Millionen Euro über einen insgesamt fünfjährigen Zeitraum. Primäres Ziel war hierbei, die in Deutschland lange vernachlässigte Genomforschung an Bakterien an die internationale Spitzenforschung heranzuführen. Mit Hilfe dieses Programms wurden vor drei Jahren insgesamt drei Kompetenznetzwerke ins Leben gerufen, deren Koordination an den Universitäten Bielefeld, Göttingen und Würzburg angesiedelt wurde. Die Netzwerke fassen dabei bundesweit die Expertise von rund 70 Forschungsgruppen aus Universitäten, Forschungseinrichtungen und Industrieunternehmen zusammen. An den koordinierenden Universitäten wurden Kompetenzzentren eingerichtet, welche auf den Gebieten Genomsequenzierung, Transkriptomik, Proteomik und Bioinformatik die technologische Entwicklung begleiten und diese an die Kooperationspartner weitergeben sollten. Die Vernetzung von ausgewählten Universitätsinstituten mit Forschungseinrichtungen und Industrieunternehmen sollte dabei ein Garant für Spitzenforschung auf diesem zukunftsweisenden Forschungssektor sein. Darüber hinaus verfolgte die Ansiedlung der Kompetenzzentren an Universitäten das forschungspolitische Ziel, deren apparativen Ausbau mit modernster Technik voranzutreiben

um sie in die Lage zu versetzen, ihren Auftrag zur state-of-the-art Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses erfüllen zu können. Die Netzwerke wurden thematisch gegeneinander abgegrenzt. Das von der Universität Bielefeld koordinierte Netzwerk beschäftigte sich mit „Genomforschung an Bakterien für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechnologie“. Forschungsgegenstand des von der Universität Göttingen koordinierten Netzwerks war die „Genomforschung an Bakterien für die Analyse der Biodiversität und ihre Nutzung zur Entwicklung neuer Produktionsverfahren“ während sich das von der Universität Würzburg gesteuerte Netzwerk auf die „Genomforschung an pathogenen Bakterien – PathoGenoMik“ konzentrierte.

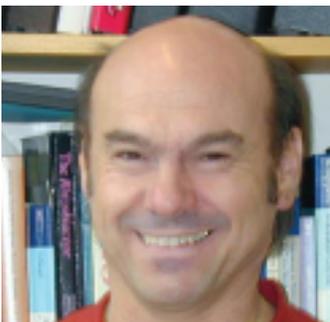
Anfang des Jahres 2004 wurde die Leistung der drei GenoMik-Netzwerke von einer international zusammengesetzten Jury evaluiert. Die Jury kam zu dem Ergebnis, dass alle Netzwerke hervorragende Arbeit geleistet und Deutschland auf dem Gebiet der bakteriellen Genomforschung nach vorne gebracht hätten. Das Gutachtergremium empfahl eine Anschlussförderung der Netzwerke ab Mitte 2004 um weitere zwei Jahre. Der vorliegende Artikel zieht eine erste Bilanz der Arbeit der Netzwerke während der vergangenen drei Jahre (Juni 2001 bis Mai 2004). Er skizziert die angestrebten Ziele der zweiten Förderphase (Juni 2004 bis Mai 2006) und zeigt mögliche Entwicklungen der bakteriellen Genomforschung in Deutschland über das Jahr 2006 hinaus auf.



Das Bielefelder Kompetenznetzwerk

„Genomforschung an Bakterien für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechnologie“

Hauptaufgabe des von der Universität Bielefeld koordinierten Netzwerkes ist es, die bakterielle Genomforschung auf den Gebieten Umweltschutz, Landwirtschaft und Biotechnologie wissenschaftlich voranzubringen und die Ergebnisse einer wirtschaftlichen Nutzung zuzuführen. Das Bielefelder Netzwerk umfasste während der ersten Förderphase 21 Forschungsgruppen aus Universitäten, Forschungseinrichtungen und Industrieunternehmen. Es untergliedert sich in die drei Verbünde Landwirtschaft, Umweltschutz und Biotechnologie. Der Verbund Landwirtschaft setzt sich aus den Forschungsclustern „Pflanzenwuchsfördernde Bakterien“ und „Pflanzenwuchsschädigende Bakterien“ zusammen. Der Verbund „Umweltschutz“ besteht aus dem Cluster „Schadstoffabbauende Bakterien“, der Verbund „Biotechnologie“ beinhaltet schließlich die Cluster „Corynebakterien“, „Streptomyceten“ und „Myxobakterien“. Koordiniert wird das Netzwerk von einem an der Universität Bielefeld angesiedelten Kompetenzzentrum.



W. Selbitschka



D. Trzeciok



P. Ehrenreich



M. Kuhn

trum. Dieses setzt sich aus dem Netzwerkmanagement zusammen, das für die wissenschaftliche und administrative Koordinierung verantwortlich ist sowie einem Technologieknoten, der aus den Abteilungen DNA-Sequenzkoordination, Transkriptomik, Proteomik und Bioinformatik besteht. Der Technologieknoten hat dabei die Aufgabe, die Techniken der Genom- und Postgenomforschung weiterzuentwickeln und den Netzwerkpartnern zur Verfügung zu stellen.

Im landwirtschaftlichen Verbund wurden die N₂-fixierenden Bakterien *Azoarcus*, *Sinorhizobium meliloti*, *Bradyrhizobium japonicum* und die phytopathogenen Bakterien *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* und *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* und *vesicatoria* als Modellorganismen ausgewählt. Im Verbund Umwelt fiel die Wahl auf das schadstoffabbauende Bakterium *Alcanivorax borkumensis*. Im Verbund Biotechnologie konzentrierten sich die Arbeiten auf das Aminosäure-produzierende *Corynebacterium glutamicum*, auf das Myxobakterium *Sorangium cellulosum* sowie auf Antibiotika-produzierende Streptomyceten. Allen genannten Bakterienspezies ist gemein, dass sie über herausragende Stoffwechselleistungen mit hohem wirtschaftlichen Verwertungspotential verfügen.

Highlights aus der ersten Förderperiode 2001-2004:

Die Hauptaufgabe des Bielefelder Kompetenzzentrum lag in der Koordinierung der Sequenzierung von insgesamt fünf bakteriellen Genomen. Ein weiterer Schwerpunkt betraf die Software-Entwicklung auf den Gebieten Genomsequenzierung und Annotation sowie auf den Gebieten Transkriptom- und Proteomanalyse. Auf dem Sektor Transkriptomanalyse wurden Gesamtgenom-Microarrays für *Sinorhizobium meliloti* und *Corynebacterium glutamicum* hergestellt und validiert.

Im Cluster „Pflanzenwuchsfördernde Bakterien“ wurde die Genomsequenz des Stickstoff-fixierenden Endophyten *Azoarcus* sp. fertiggestellt. Damit sind die Voraussetzungen geschaffen, die Pflanzenwuchsfördernden Eigenschaften von *Azoarcus*, die z.B. wichtige Nutzpflanzen wie Reis betreffen, im Detail zu analysieren. Von den Stickstoff-fixierenden Symbionten der Futterpflanze Luzerne nämlich *Sinorhizobium meliloti* wurde ein Gesamtgenom-Microarray erstellt und in vergleichenden Analysen des Transkriptoms unter freilebenden und symbiontischen Bedingungen eingesetzt. Schwerpunkt der Arbeiten des Clusters „Pflanzen-

wuchsschädigende Bakterien“ war die Erstellung der Genomsequenz für das Gram-negative Bakterium *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria* und für das Gram-positive Bakterium *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis*, zwei Pathogene der Nutzpflanze Tomate. Von der nun anstehenden vergleichenden Genomanalyse sind Aufschlüsse über Gemeinsamkeiten aber auch Unterschiede dieser beiden phylogenetisch entfernt verwandten Bakterien in ihrer pathogenen Interaktion mit der gleichen Wirtspflanze zu erwarten. Die beiden pflanzenwuchsschädigenden Bakterien sind weltweit für enorme Ernteauffälle verantwortlich, so dass erwartet wird, dass das Verständnis ihres pathogenen Potentials einen Beitrag zur Entwicklung spezifisch wirkender umweltfreundlicher Agrochemikalien leistet.

Im Umwelt-Cluster "Schadstoffabbauende Bakterien" wurde die Genomsequenz des marinen Bakteriums *Alcanivorax borkumensis* fertiggestellt. Von besonderem Interesse ist hierbei dessen Fähigkeit, Öl als einzige Energiequelle zum Wachstum zu nutzen. Die erarbeiteten Ergebnisse könnten einen Beitrag dazu leisten, *A. borkumensis* als Mittel zur biologischen Reinigung von Ölverschmutzungen in marinen Habitaten einzusetzen.

Im Cluster "Corynebakterien" wurden für *Corynebacterium glutamicum* genomweite Transkriptomanalysen durchgeführt. *Corynebacterium glutamicum* wird seit langem zur fermentativen Gewinnung von Aminosäuren genutzt. Im Zuge der Arbeiten wurden verschiedene Stimulons identifiziert sowie die Wuchsphasen-abhängigen Genexpression in der logarithmischen und der stationären Phase von Wildtypstamm und verschiedenen Sigmafaktor-Mutanten charakterisiert. Die erarbeiteten Ergebnisse eröffnen die Möglichkeit, durch rationale Stammentwicklung den Fermentationsprozess zu optimieren. Im Cluster "Streptomyceten" konnten durch die Kombination von Sekundärmetabolit-Biosynthesewegen neuartige Sekundärmetabolite erzeugt werden. Hierzu wurde zunächst eine einzigartige Bibliothek von Cosmiden mit klonierter DNA aus Antibiotikum-produzierenden Streptomyceten etabliert. Diese ist Grundlage dafür, mittels kombinatorischer Biosynthese neuartige, therapeutisch wirksame Substanzen zu entwickeln. Im Cluster "Myxobakterien" wurde schließlich die Gesamtsequenz des potenten Sekundärmetabolit-Produzenten *Sorangium cellulosum* erstellt. Als absolutes "Highlight" ergab sie, dass das Genom von *S. cellulosum* das größte bisher sequenzierte bakterielle Genom darstellt. Die Sequenzbewertung des mehr als 13 Megabasen großen Genoms von *S. cellulo-*

sum wird Aufschluss über dessen Biosyntheseleistung von Sekundärmetaboliten erbringen. Es ist hervorzuheben, dass *S. cellulosum* ein potentes Cytostatikum, Epothilon, produziert, das sich zur Zeit bereits in der Phase der klinischen Prüfung befindet.

Ausrichtung für die zweite Förderphase 2004 bis 2006

Im Mittelpunkt der Arbeiten der zweiten Förderphase des Bielefelder Netzwerks steht die Herstellung genomweiter Microarrays für die Bakterienspezies der Verbände Landwirtschaft und Umweltschutz. Diese Microarrays sollen dazu genutzt werden, spezifische Gene zu identifizieren, die für die Interaktion von Bakterien mit Pflanzen von Bedeutung sind. Dadurch sollen neue Ansatzpunkte für den nutzbringenden Einsatz von pflanzenwuchsfördernden oder für die Bekämpfung von phytopathogenen Bakterien gefunden werden. Die Untersuchungen an dem marinen Bakterium *Alcanivorax borkumensis* haben zum Ziel, den Ölabbau in salinen Habitaten zu verstehen.

Im Verbund Biotechnologie zielen die für *C. glutamicum* geplanten Arbeiten auf das grundlegende Verständnis komplexer zellulärer Regulationsprozesse ab. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen für optimierte Produktionsverfahren bei der Aminosäureherstellung eingesetzt werden. Bei *S. cellulosum* stehen molekulare Analysen von Sekundärstoffbiosynthese-Genclustern im Vordergrund. Bei den Streptomyceten-Arbeiten geht es weiterhin um die Erzeugung neuartiger biologisch aktiver Verbindungen mit Hilfe der kombinatorischen Biosynthese.

In der zweiten Förderphase soll die Universität Bielefeld zu einer netzwerkübergreifenden Abteilung für Bioinformatik ausgebaut werden, die Dienstleistung für alle GenoMik-Netzwerke anbietet. Hierfür wird sowohl das projektspezifische Personal als auch die apparative Ausstattung ergänzt werden.

Mit den skizzierten Arbeiten sollen bereits Grundlagen für den Einstieg in eine Genombasierte Systembiologie gelegt werden. Dabei ist insbesondere *C. glutamicum* als Modellorganismus zu nennen. Für dieses Bakterium existieren bereits umfangreiche Datensätze, die vom Genom ausgehend über Transkriptom und Proteom bis hin zum Metabolom reichen. Da *C. glutamicum* aufgrund seines Einsatzes zur fermentativen Gewinnung von Aminosäuren von erheblichem industriellen Interesse ist, eignet sich diese Bakterienspezies besonders für diesen zukunftsweisenden Forschungsansatz.

Literatur

- Genome research on bacteria relevant for agriculture, environment and biotechnology (2003) Special Issue des Journal of Biotechnology (Eds. Pühler A. and Selbitschka W.)
- Pühler, A. and Selbitschka, W. 2003. Genome research on bacteria relevant for agriculture, environment and biotechnology. *J. Biotechnol.* 106:119-120.
- Kaiser, O. et al. 2003. Whole genome shotgun sequencing guided by bioinformatics pipelines - an optimized approach for an established technique. *J. Biotechnol.* 106:121-133.
- Dondrup, M. et al. 2003. EMMA: a platform for consistent storage and efficient analysis of microarray data. *J. Biotechnol.* 106:135-146.
- Wilke, A. et al. 2003. Bioinformatics support for high-throughput proteomics. *J. Biotechnol.* 106:147-156.
- Goesmann, A. et al. 2003. Building a BRIDGE for the integration of heterogeneous data from functional genomics into a platform for systems biology. *J. Biotechnol.* 106:157-167.
- Hurek, T. and Reinhold-Hurek, B. 2003. *Azoarcus* sp. strain BH72 as a model for nitrogen-fixing grass endophytes. *J. Biotechnol.* 106:169-178.
- Gartemann, K.-H. et al. 2003. *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis*: first steps in the understanding of virulence of a Gram-positive phytopathogenic bacterium. *J. Biotechnol.* 106:179-19.
- Vorhölter, F.-J. et al. 2003. Comparison of two *Xanthomonas campestris* pathovar *campestris* genomes revealed differences in their gene composition. *J. Biotechnol.* 106:193-202.
- Büttner, D. et al. 2003. Genomic approaches in *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria* allow fishing for virulence genes. *J. Biotechnol.* 106:203-214.
- Golyshin, P. N. et al. 2003. Genome sequence completed of *Alcanivorax borkumensis*, a hydrocarbon-degrading bacterium that plays a global role in oil removal from marine systems. *J. Biotechnol.* 106:215-220.
- Weber, T. et al. 2003. Exploiting the genetic potential of polyketide producing streptomycetes. *J. Biotechnol.* 106:221-232.
- Gerth, K. et al. 2003. Myxobacteria: proficient producers of novel natural products with various biological activities - past and future biotechnological aspects with the

focus on the genus *Sorangium*. *J. Biotechnol.* 106:233-253.

- Rüberg, S. et al. 2003. Construction and validation of a *Sinorhizobium meliloti* whole genome DNA microarray: genome-wide profiling of osmoadaptive gene expression. *J. Biotechnol.* 106:255-268.
- Hüser, A.T. et al. 2003. Development of a *Corynebacterium glutamicum* DNA microarray and validation by genome-wide expression profiling during growth with propionate as carbon source. *J. Biotechnol.* 106:269-286.
- Watt, S.A. et al. 2003. Qualitative and quantitative proteomics by two-dimensional gel electrophoresis, peptide mass fingerprint and a chemically-coded affinity tag (CCAT). *J. Biotechnol.* 106:287-300.



Das Göttinger Kompetenznetzwerk – BiotechGenoMik –

„Genomforschung an Bakterien für die Analyse der Biodiversität und ihre Nutzung zur Entwicklung neuer Produktionsverfahren“ (www.genomik.uni-goettingen.de)

Die Nutzbarmachung von Mikroorganismen und deren Produkten in der chemischen Industrie wird unter dem Schlagwort „weiße Gentechnik“ zusammengefasst. Fortschritte auf diesem Gebiet sind das Ziel des BiotechGenoMik-Netzwerks mit Zentrum in Göttingen. Die Forschungsvorhaben wollen ausgehend von einem interessanten Mikroorganismus über die genomische Sequenz bis zur funktionellen Genomanalyse vordringen. So werden Einsichten gewonnen, die gerade bei Mikroorganismen, die für Produktionsprozesse eingesetzt werden, von großer Bedeutung sind; werden sie es doch erlauben Stoffflüsse zu steuern und Ausbeuten zu erhöhen.

Das Kompetenznetzwerk umfasst ab Juli 2004 19 Forschungsgruppen aus neun deutschen Universitäten, der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig, dem Forschungszentrum Jülich sowie mehrere namhafte Partner aus der Industrie. Die beteiligten Arbeitsgruppen sind in vier Clustern organisiert.

- Cluster I: Funktionelle Genomforschung an industriell relevanten Bacilli – Proteinsekretion und globale Genregulation

- Cluster II: Chemolithoautotrophe Bakterien als Produktionsorganismen
- Cluster III: Genomanalyse von *Gluconobacter oxydans* zur Untersuchung regioselektiver Oxidationssysteme
- Cluster IV: Biodiversität als Quelle für Biokatalysatoren und Wirkstoffe mit hohem Anwendungspotential

Im Z-Projekt in Göttingen ist neben dem Netzwerkmanagement die zentrale Sequenzierereinheit angesiedelt, in der in enger Kooperation mit dem Labor für Genomanalyse (Göttingen Genomics Laboratory, G2L) die Genom-Sequenzierungen durchgeführt werden. Weiterhin werden hier die bioinformatischen Werkzeuge für die Auswertung der Genomsequenzen bereitgestellt. Außerdem wird im Z-Projekt das Transkriptomanalyselabor betrieben, in dem DNA-Microarray-Chips für verschiedene Arbeitsgruppen hergestellt werden, aber auch die Ausstattung zur Auswertung der Chips vorhanden ist.

Highlights aus der ersten Förderphase 2001 bis 2004:

In Projektphase 1 konnten viele der Netzwerkprojekte bereits weit vorangetrieben werden. Die Sequenzierung der vollständigen Genome von *Gluconobacter oxydans*, *Bacillus licheniformis* (Veith et al., 2004), *Thermus thermophilus* (Henne et al., 2004) und *Picrophilus torridus* (Fütterer et al., 2004) wurde bereits abgeschlossen. Die Arbeiten an den Sequenzen von *Ralstonia eutropha* (Schwartz et al., 2003) und *Bacillus amyloliquefaciens* werden in Kürze beendet sein. Damit sind die Voraussetzungen gegeben, um mittels modernster Methoden der funktionellen Genomik tiefer in das Stoffwechselgeschehen und die Regulationsnetzwerke dieser hochinteressanten Mikroorganismen vorzudringen.

Ein gutes Beispiel dafür sind die Arbeiten in Cluster I an *Bacillus licheniformis*, einem in der Waschmittelindustrie zur Proteaseproduktion eingesetzten Produktionsstamm. Die vorliegende Genomsequenz ist Voraussetzung für die Hochdurchsatzproteomanalyse, insbesondere für die Proteinidentifikation durch massenspektrometrische Verfahren (meist MALDI-TOF-MS, aber auch Q-TOF bzw. MS/MS-Verfahren) (Voigt et al., 2004). Daneben wurde ein Gesamt-Genom-Microarray dieses Organismus erstellt, so dass es nun mit der Proteom- und Transkriptomanalyse möglich ist, zu einer umfassenden Beschreibung der Physiologie von *B. licheniformis* unter verschiedenen Modellbedingungen sowie unter

den eigentlichen Fermentationsbedingungen zu gelangen. Hier liefert die Analyse von physiologischen Stressbedingungen, wie sie während Fermentationen auftreten, Ansätze, Limitierungen in dem bestehenden Fermentationsprozess durch Änderung der Fermentationsbedingungen zu beseitigen.

Ein weiterer Vertreter der Gattung *Bacillus* – *B. amyloliquefaciens* – wird wegen seines wachstumssteigernden Effekts auf landwirtschaftliche Nutzpflanzen untersucht. Die nahezu fertiggestellte Genomsequenz von *B. amyloliquefaciens* ermöglichte bereits die Identifizierung von großen DNA-Bereichen, die für die Produktion von antifungalen und antibakteriellen Wirkstoffen verantwortlich sind und nicht in *B. subtilis* 168 vorkommen, deren Bildung aber ein entscheidender Faktor bei dem beobachteten wachstumssteigernden Effekt sein könnte (Koumoutsi *et al.*, 2004).

Die in Cluster II tätigen Arbeitsgruppen untersuchen Organismen wie *Ralstonia eutropha* und *Clostridium ljungdahlii*, die aus anorganischen Substraten wie $H_2+O_2+CO_2$ oder Synthesegas ($H_2 + CO$) Zellsubstanz aufbauen können. Diese Substrate sind sehr preisgünstig in großen Mengen verfügbar, so dass damit wirtschaftlich konkurrenzfähige biotechnische Produktionsverfahren möglich erscheinen.

Ralstonia eutropha wird schon längere Zeit zur Herstellung biologisch abbaubarer Kunststoffe eingesetzt und soll nun auch als geeigneter Produzent isotope markierter Biomoleküle Anwendung finden. Die Genomanalyse von *Ralstonia eutropha* legt eine rationale Grundlage für die Konstruktion chemolithoautotropher Produktionsstämme, die in einer auf Wasserstoff basierenden Biotechnologie Verwendung finden sollen. Besonderes Augenmerk liegt ebenfalls auf bisher unbekanntem Genen, deren Produkte von wirtschaftlichem Interesse sein könnten. So wurden beispielsweise einige neue, interessante Phasine entdeckt, Proteine, mit deren Hilfe die Größe von Poly- β -Hydroxybutyrat-Granula reguliert wird (Pötter *et al.*, 2002).

Clostridium ljungdahlii ist in der Lage, hochtoxisches Kohlenmonoxid aus Synthesegas als Substrat zu verwerten. Die Genomsequenz ist ein wichtiger Schritt zur Entwicklung eines biotechnologischen Verfahrens zur einstufigen Erzeugung der derzeit noch sehr aufwendig durch chemische Synthese erzeugten Substanz Butanol aus Synthesegas.

Im Mittelpunkt von Cluster III steht das Essigsäurebakterium *Gluconobacter oxydans*. Essigsäurebakterien besitzen einen ungewöhnli-

chen Stoffwechsel, bei dem organische Substrate wie z. B. Zucker nur teilweise oxidiert und dabei Substanzen freigesetzt werden, die wegen ihrer Wirksamkeit als Vitamine oder Arzneimittelbestandteile von großem wirtschaftlichen und medizinischen Interesse sind. Die seit frühgeschichtlicher Zeit vom Menschen eingesetzte Oxidation von Alkohol zu Essig ist dafür das bekannteste Beispiel. Das biotechnologische Potential dieser Organismengruppe reicht aber weit darüber hinaus. In modernen Fermentationsprozessen werden *Gluconobacter*-Bakterien beispielsweise zur Produktion von L-Sorbose – einer Vorstufe des Vitamin C – eingesetzt.

Die jetzt entschlüsselte Genomsequenz von *Gluconobacter oxydans* wird intensiv genutzt, um Gene interessanter Enzyme, insbesondere Dehydrogenasen, zu überexprimieren und auf stereoselektive Umsetzungen zu prüfen (Herrmann *et al.*, 2003). Auch das neue Vitamin Pyrrolochinolinchinon (PQQ) und PQQ-abhängige Enzyme stehen im Zentrum der Untersuchungen. Mit Hilfe eines DNA-Microarrays soll die Expression aller Genprodukte während kontinuierlicher Kultur im Chemostaten untersucht werden, um die Regulation des Energiestoffwechsels und der Kohlenstoffassimilation bei *G. oxydans* zu verstehen.

Das Ziel von Cluster IV ist die Nutzarmachung der überwältigenden Vielfalt von mikrobiellen Proteinen für den Menschen. Da Mikroorganismen bei teilweise extremen chemisch-physikalischen Bedingungen – wie kochende, saure Quellen oder Sodaseen – leben, findet man bei der Analyse der Genome von solchen Organismen Enzyme mit den entsprechenden Eigenschaften. In diesem Kontext steht die Entschlüsselung des Genoms des säure- und hitzebeständigen *Picrophilus torridus*, eines extremophilen Mikroorganismus, dessen Enzyme wegen ihrer Stabilität und Hitzeverträglichkeit in zahlreichen biotechnologischen Prozessen gefragt sind. Aus der Genomsequenz ergaben sich bereits erste Hinweise auf mögliche Strategien der thermoacidophilen Anpassung dieses Archaeons. Einen Projektschwerpunkt bildet die Klonierung und heterologe Expression von ausgewählten *P. torridus* ORFs und die anschließende biochemische Charakterisierung der rekombinant hergestellten Proteine. Ein beeindruckendes Beispiel für ein extrem angepasstes Enzym von *P. torridus* ist dessen Glucoamylase, die optimal bei pH 2 arbeitet und zudem auch bei hohen Temperaturen aktiv und stabil ist.

Da allgemein angenommen wird, dass die Mehrzahl der Mikroorganismen nicht im

Labor kultiviert werden kann, wird in einem anderen Ansatz die genetische Ausstattung ganzer Mikroben-Gemeinschaften (sog. Metagenome) erschlossen und für die biotechnologische und industrielle Anwendung nutzbar gemacht. Die Durchmusterung der Metagenomdatenbanken hat Gene für einige technisch hochinteressante Enzyme ergeben, insbesondere Lipasen und Amylasen. Hier wird zurzeit die biochemische Charakterisierung und Auslotung der technischen Einsatzmöglichkeiten in industriellen Prozessen vorangetrieben (Knietsch *et al.*, 2003; Voget *et al.*, 2003)

Ausrichtung der zweiten Förderphase 2004 bis 2006:

Die in Göttingen etablierten Einrichtungen zur Genomsequenzierung werden in der zweiten Förderperiode zu einem netzwerkübergreifenden Sequenzierzentrum ausgebaut. Damit stellt Göttingen Kapazitäten für Sequenzierungen in allen drei GenoMik-Netzwerken zur Verfügung. Neben abschließenden Arbeiten zu einigen bereits bestehenden Sequenzierungsprojekten und der Erweiterung der Metagenombibliotheken werden im Göttinger Netzwerk nur wenige ausgewählte neue Genome vollständig sequenziert werden. Die Sequenzierung von *Burkholderia glumae* beispielsweise, einem nicht human-pathogenen *Burkholderia*-Stamm, der bereits in industriellen Prozessen als Expressionswirt für sekretierte Proteine genutzt wird, verspricht neue wichtige Einblicke in Expression und Faltung sekretierter Proteine.

In Projektphase 2 wird sich der Schwerpunkt der Arbeiten in vielen Arbeitsgruppen von der Genomanalyse hin zur funktionellen Genomik verlagern. Wichtig in diesem Zusammenhang sind dabei Untersuchungen zum Proteom und Transkriptom der jeweiligen Mikroorganismen. Ein wichtiger technologischer Stützpfiler hierbei ist die für die 2. Förderperiode geplante Errichtung der im Göttinger Netzwerk angesiedelten Proteomics-Plattform der Arbeitsgruppe um Prof. M. Hecker in Greifswald. Hier wird Hochdurchsatz-Proteomics einschließlich Massenspektrometrie (u. a. Integrated Spot Handling Plattform von Amersham Biosciences, Proteom Work Station von Biorad/Perkin Elmer, Voyager DE-STR MALDI, Ettan-MALDI, QStar TM, Applied Biosystems 4700 Proteomic Analyser) sowohl für die Mitglieder des Göttinger Netzwerks als auch der beiden GenoMik-Netze in Bielefeld und Würzburg durchgeführt werden.

Das im Z-Projekt in Göttingen angesie-

delte Transkriptionsanalyselabor wird den beteiligten Arbeitsgruppen in der 2. Förderperiode neben dem bereits im Einsatz befindlichen B. licheniformis-Chip genomweite DNA-Microarrays von *Ralstonia eutropha* und *Gluconobacter oxydans* zur Verfügung stellen. Hier sind Einblicke in die regulatorischen Netzwerke der Mikroorganismen zu erwarten, die im Hinblick auf Einsatz in und Verbesserung von industriellen Fermentationen von größter Bedeutung sind.

Auswahl neuerer Publikationen:

- Fütterer, O. et al., 2004. *Genome sequence of *Picrophilus torridus* and its implications for life around pH 0*. P.N.A.S. in press (online publication June 7, 2004).
- Henne, A. et al., 2004. *The genome sequence of the extreme thermophile *Thermus thermophilus**. *Nature Biotechnol.* 22: 547-553.
- Herrmann, U. et al., 2003. *Biotransformation of glucose to 5-keto-D-gluconic acid by recombinant *Gluconobacter oxydans* DSM 2343*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 64: 86-90.
- Knietsch, A. et al., 2003. *Metagenomes of complex microbial consortia derived from different soils as sources for novel genes conferring formation of carbonyls from short-chain polyols on *Escherichia coli**. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 5: 46-56.
- Koumoutsis, A. et al., 2004. *Structural and functional characterization of gene clusters directing nonribosomal synthesis of bioactive cyclic lipopeptides in *Bacillus amyloliquefaciens* strain FZB42*. *J. Bacteriol.* 186: 1084-1096.
- Pötter, M. et al., 2002. *Regulation of phasin expression and polyhydroxyalkanoate (PHA) granule formation in *Ralstonia eutropha* H16*. *Microbiology* 148: 2413-2426.
- Schwartz, E. et al., 2003. *Complete nucleotide sequence of pHG1: a *Ralstonia eutropha* H16 megaplasmid encoding key enzymes of H₂-based lithoautotrophy and anaerobiosis*. *J. Mol. Biol.* 332: 369-383.
- Veith, B. et al., 2004. *The complete genome sequence of *Bacillus licheniformis* DSM13, an organism with great industrial potential*. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* in press.
- Voget, S. et al., 2003. *Prospecting for novel biocatalysts in a soil metagenome*. *Appl. Environ. Microbiol.* 69: 6235-6242.
- Voigt, B. et al., 2004. *A proteomic view of cell physiology of *Bacillus licheniformis**. *Proteomics* in press.



Das Würzburger Kompetenznetzwerk - Genomforschung an pathogenen Bakterien „PathoGenoMik“

Die Arbeiten im Rahmen von PathoGenoMik konzentrieren sich auf pathogene Bakterien, die von hohem wissenschaftlichem und gesundheitspolitischem Interesse sind und ein großes Potential für die Entwicklung neuer diagnostischer, prophylaktischer und therapeutischer Verfahren besitzen.

Das Netzwerk „PathoGenoMik“ umfasst ab Juli 2004 42 Forschungsgruppen aus 14 deutschen Universitäten, dem Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin, der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig, dem Robert-Koch-Institut in Wernigerode, dem Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart sowie aus mehreren Biotechnologie-Firmen.

Die beteiligten Arbeitsgruppen waren bisher in drei Verbänden organisiert, die sich auf unterschiedliche Gruppen von Krankheitserregern konzentrieren. Ab Juli 2004 kommt ein vierter Verband hinzu, der die Arbeitsgruppen des bisher selbstständigen Netzwerks mit Zentrum in Stuttgart umfasst.

- Verband I arbeitet an Gram-positiven Bakterien
 - Verband II befasst sich mit intrazellulären Bakterien
 - Verband III untersucht Gram-negative Bakterien
 - Verband IV befasst sich mit der Entwicklung diagnostischer Mikroarrays
- Das Netzwerk hat seine Arbeiten in zwei Phasen unterteilt. Die erste Phase war weitgehend der Erstellung und Annotation von Gesamtsequenzen mehrerer bakterieller Genome (*Bordetella petrii*, *Listeria ivanovii*, *Listeria welshimeri*, *Listeria grayi*, *Listeria seeligeri*, *Neisseria meningitidis*, *Parachlamydia UWE25*, *Staphylococcus carnosus*, *Streptococcus mitis* und *Streptococcus pyogenes*) und der Herstellung von Mikroarrays für die meisten untersuchten humanpathogenen Keime (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* und *Neisseria meningitidis*) gewidmet. Die in der ersten Phase

erstellten Genomsequenzen beziehen sich vor allem auf solche Bakterienarten, die mit den untersuchten humanpathogenen Bakterien genetisch eng verwandt sind, jedoch im Vergleich dazu entweder keine oder wesentlich reduzierte pathogene Potenziale aufweisen. Die zweite Phase ist in allen Gruppen durch den Beginn der längerfristigen funktionalen Genomanalysen gekennzeichnet.

Highlights aus der ersten Förderperiode 2001-2004:

In Verbund I konnte durch die Erstellung der Microarrays für *Staphylococcus aureus* und *S. epidermidis*, sowie die Genomsequenzierung von *S. carnosus* ein wichtiger Schritt in Richtung auf die Erfassung von neuen Virulenz- und Antibiotikaresistenzgenen getan werden. Weiterhin werden diese Arbeiten das Verständnis der genomischen Variabilität in klinischen Isolaten aus nosokomialen Infektionen, die zu einem erheblichen Teil von diesen Staphylokokken verursacht werden, deutlich verbessern (Kositskaya et al., 2004). Ähnlich bedeutsame Erkenntnisse dürften sich auch aus den laufenden genomischen Vergleichen zwischen den hochvirulenten Pneumokokken und den weniger pathogenen oralen Streptokokken ergeben.

In Verbund II ist besonders die erste Erstellung der Genomsequenz einer gesamten Bakteriengattung (*Listeria*) hervorzuheben. Damit dürfte erstmals eine genaue Erfassung der für die Virulenz und den Tropismus der human- und tierpathogenen Arten *L. monocytogenes* und *L. ivanovii* zuständigen Gene und der Evolution dieser Gene möglich werden. Zweitens sollten sich daraus auch genetische Sonden für die Diagnostik insbesondere von *L. monocytogenes* und neue interessante Targetgene für das Auffinden von antilisteriellen Substanzen ableiten lassen (Chico-Calero et al., 2002; Slaghuis et al., 2004). Ähnlich spannende Ergebnisse sind aus dem Vergleich zwischen dem bekannten Genom des humanpathogenen *Chlamydia pneumoniae* und dem erstmals sequenzierten Genom eines Chlamydia-ähnlichen Endosymbionten aus der Umwelt zu erwarten (Horn et al., 2004). *Mycobacterium tuberculosis* ist weltweit zweifellos der problematischste humanpathogene Mikroorganismus. Durch genomische Vergleiche zwischen verschiedenen klinischen Isolaten, den bekannten BCG Impfstämmen (Mattow et al., 2003) und verschiedenen Umwelt-Mykobakterien konnte die Zahl der *M. tuberculosis*-spezifischen Gene eingegrenzt werden.

Im Verbund III wurde mit besonders großem Erfolg *Helicobacter pylori* bearbeitet. Zum einen werden die weitgehend abgeschlossenen Arbeiten über die genomischen Vergleiche zwischen verschiedenen klinischen *H. pylori* Isolatentypen weiteren Aufschluss über die Mechanismen für die hohe genomische Variabilität in diesem Mikroorganismus erbringen. Aus den jetzt vorliegenden Daten zeichnen sich deutlich verschiedene Regionen hoher genomischer Plastizität und relativer Stabilität ab. Zum anderen zeigte die detaillierte Analyse der Regulation der Flagellenexpression, wie mit Hilfe von Mikroarrays komplexe regulative Netzwerke aufgedeckt werden können (Niehus *et al.*, 2004). Von großer medizinischer Bedeutung sind zweifellos auch die bereits publizierten Analysen der Genexpression bei *Neisseria meningitidis*, während einer Infektion (Dietrich *et al.*, 2003). Bei den untersuchten Enterobakterien (*Salmonella enterica*, *Yersinia enterocolitica* und mehrere pathogene *E. coli* Varianten) konnten mittels subtraktiver Hybridisierung zahlreiche neue pathogenitätsassoziierte Gene nachgewiesen werden (Sorsa *et al.*, 2004). Diese sollen nun zur Entwicklung neuer „Pathochips“ zur Diagnostik dieser Darmbakterien in Patienten- und Lebensmittelproben verwendet werden. Mit der Genomsequenz von *Bordetella pertussis* konnte erstmals ein Gesamtgenom eines apathogenen Umweltkeims der Gattung *Bordetella* erstellt werden. Interessanterweise zeigte die bisher durchgeführte Annotierung dieser Sequenz zahlreiche Gene, die in den pathogenen *Bordetella* Arten als Virulenzgene identifiziert wurden.

Ausrichtung für die zweite Projektphase 2004-2006:

Im Bereich der Grundlagenforschung soll vor allem die Identifizierung von neuen Virulenz- und Resistenzgenen der bearbeiteten medizinisch bedeutsamen humanpathogenen Bakterien und ihrer Regulation unter infektionsrelevanten Bedingungen mit Hilfe der in der ersten Förderphase erarbeiteten Werkzeuge voran getrieben werden. Dazu sollen noch die Analyse der Genomplastizität, der Genpools und der Antigendiversität sowie die Interaktionen zwischen den Infektionserregern untereinander (Biofilmbildung) und mit geeigneten Wirtszellen bzw. Modell-Wirtsorganismen untersucht werden. Weitere Schwerpunkte werden die Analyse der Mechanismen der durch diese Organismen ausgelösten Pathogenese unter in vivo Bedin-

gungen darstellen sowie schließlich die Entwicklung von neuen Methoden zur Aufklärung der bakteriellen Pathogenitätsmechanismen.

Im Bereich der angewandten Forschung steht die Entwicklung diagnostischer Tools und die Entwicklung validierter Targets und Bioassays zum Nachweis Pathogen-spezifischer und breitwirkender Antiinfektiva im Vordergrund. Weiterhin sollen Antigene zur Entwicklung neuer Impfstoffe für bestimmte Pathogene sowie Virulenz-attenuierter Trägerbakterien zur Übertragung von Proteinen, DNA und niedermolekularen Wirkstoffen in geeignete Zielzellen entwickelt werden.

Literatur:

- Dietrich G, Kurz S, Hubner C, Aepinus C, Theiss S, Guckenberger M, Panzner U, Weber J, Frosch M. 2003. *Transcriptome analysis of Neisseria meningitidis during infection. J Bacteriol.* 185:155-164.
- Horn M, Collingro A, Schmitz-Esser S, Beier CL, Purkhold U, Fartmann B, Brandt P, Nyakatura GJ, Droege M, Frishman D, Rattei T, Mewes HW, Wagner M. 2004. *Illuminating the evolutionary history of chlamydiae. Science* 304:728-730.
- Niehus E, Gressmann H, Ye F, Schlapbach R, Dehio M, Dehio C, Stack A, Meyer TF, Suerbaum S, Josenhans C. 2004. *Genome-wide analysis of transcriptional hierarchy and feedback regulation in the flagellar system of Helicobacter pylori. Mol Microbiol.* 52:947-961.
- Kozitskaya S, Cho SH, Dietrich K, Marre R, Naber K, Ziebuhr W. 2004. *The bacterial insertion sequence element IS256 occurs preferentially in nosocomial Staphylococcus epidermidis isolates: association with biofilm formation and resistance to aminoglycosides Infect Immun.* 72:1210-1215.
- Slaghuis J, Goetz M, Engelbrecht F, Goebel W. 2004. *Inefficient replication of Listeria innocua in the cytosol of mammalian cells. J Infect Dis.* 189:393-3401.
- Chico-Calero I, Suarez M, Gonzalez-Zorn B, Scortti M, Slaghuis J, Goebel W, Vazquez-Boland JA. 2002. *Hpt, a bacterial homolog of the microsomal glucose- 6-phosphate translocase, mediates rapid intracellular proliferation in Listeria. Proc Natl Acad Sci U S A.* 99:431-436.
- Sorsa LJ, Dufke S, Schubert S. 2004. *Identification of novel virulence-associated loci in uropathogenic Escherichia coli by suppressi-*

on subtractive hybridization. FEMS Microbiol Lett. 230:203-208.

- Mattow J, Schaible UE, Schmidt F, Hagens K, Siejak F, Brestrich G, Haeselbarth G, Muller EC, Jungblut PR, Kaufmann SH. 2003. *Comparative proteome analysis of culture supernatant proteins from virulent Mycobacterium tuberculosis H37Rv and attenuated M. bovis BCG Copenhagen. Electrophoresis* 24:3405-3420.

Fazit und Ausblick auf die Zukunft der bakteriellen Genomforschung

Mit der Arbeit der BMBF-geförderten GenoMik-Netzwerke während der ersten Förderphase wurde eine elementare Lücke der deutschen mikrobiologischen Forschung geschlossen und der Aufholprozess im internationalen Vergleich erfolgreich eingeleitet. Für die nähere Zukunft, die auch den Zeitraum nach Ende des GenoMik-Förderzeitraums einschließt, bietet es sich an, die in den Netzwerken bearbeiteten Vorhaben mit den laufenden BMBF-geförderten Genomforschungsprogrammen GABI (Genomanalyse im biologischen System Pflanze), NGFN (Nationales Genomforschungsnetzwerk) sowie FUGATO (Funktionelle Genomanalyse im tierischen Organismus) zu verzahnen. Dies kann entweder auf der Ebene wissenschaftlicher Kooperationen in Forschungsprojekten oder auch bei der Nutzung gemeinsamer Plattformtechnologien wie z.B. bei der Bioinformatik zur Erzielung von Synergieeffekten erfolgen. Für die Netzwerke Bielefeld und Würzburg liegt dabei die Zusammenarbeit mit dem GABI bzw. dem NGFN Konsortium auf der Hand, da die Analyse der Interaktion bakterieller Organismen mit Pflanze, Mensch oder Tier auf genetischer Ebene zunehmend in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses rückt. Es ist auch zu hoffen, dass die erfolgreich praktizierte Zusammenarbeit von Akademie und Industrie in Zukunft weiter vertieft werden kann, um das Potential, das die bakterielle Genomforschung auf den genannten Gebieten aufweist, anwendungsorientiert auszuschöpfen. Die in den Netzwerken erarbeiteten Erkenntnisse bilden darüber hinaus ein stabiles Fundament, auf dem in naher Zukunft eine Systembiologie bakterieller Organismen aufgebaut werden kann.

Die Evolution der Chlamydien

Einblicke in die Entwicklungsgeschichte bedeutender bakterieller Krankheitserreger aus einer genomischen Perspektive

Astrid Collingro, Matthias Horn, Michael Wagner

Universität Wien, Institut für Ökologie und Naturschutz, Abteilung Mikrobielle Ökologie

Chlamydien gehören mit jährlich über 60 Millionen Infektionen zu den bedeutendsten bakteriellen Krankheitserregern. Deren erst kürzlich entdeckten, nächsten Verwandten leben als Symbionten in frei lebenden Amöben und teilen ihren einzigartigen, intrazellulären Entwicklungszyklus. Die vergleichende und phylogenetische Untersuchung des Genoms eines dieser Chlamydien-verwandten Symbionten erlaubte nun neue Einblicke in die Evolution der Chlamydien und deren intrazellulären Lebensstils (Horn *et al.*, 2004).

Symbiotische Chlamydien besitzen mit 2,4 Mb im Vergleich zu den pathogenen Chlamydien (1 - 1,2 Mb) ein deutlich größeres Genom, das keine Anzeichen eines andauernden Prozesses der Reduktion der Genomgröße und (mit einer Ausnahme) keine Hinweise auf den kürzlichen Erwerb neuer Gene aufweist. Daher erlaubt der Vergleich des Genoms symbiotischer Chlamydien mit den Genomen der humanpathogenen Chlamydien Rückschlüsse auf die genetische Ausstattung und somit den Lebensstil des letzten gemeinsamen Vorfahren aller Chlamydien, der vor ca. 700 Millionen Jahren gelebt haben dürfte.

Interessanterweise findet sich in den Genomen der symbiotischen wie auch der

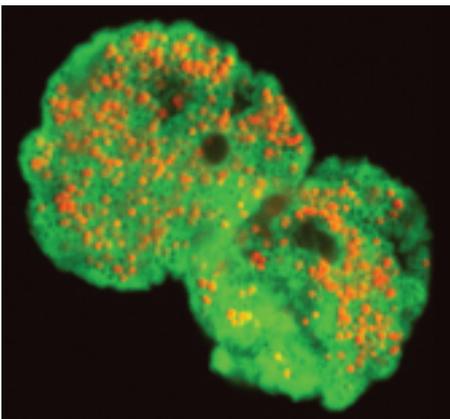
pathogenen Chlamydien eine große Zahl an Proteinen, die Ähnlichkeit zu Proteinen von pflanzlichen Plastiden und Cyanobakterien aufweisen. Auch die spezifische Anordnung der für ribosomale Proteine codierenden Gene in Plastiden, Cyanobakterien und pathogenen Chlamydien findet sich im Genom der symbiotischen Chlamydien wieder. Dies weist auf eine komplexe evolutionäre Beziehung zwischen Chlamydien und Cyanobakterien (beziehungsweise Plastiden) hin und lässt vermuten, dass Chlamydien im Laufe ihrer Evolution (vorübergehend) mit Pflanzen assoziiert waren.

Ein großer Teil der Proteine der pathogenen Chlamydien ($n = 938$) ist auch im Genom der untersuchten symbiotischen Chlamydien codiert. Der letzte gemeinsame Vorfahre der symbiotischen und der pathogenen Chlamydien verfügte also bereits über eine große Zahl an Proteinen, die man auch heute noch in modernen Chlamydien findet. Im Gegensatz zu ihren pathogenen Verwandten haben symbiotische Chlamydien jedoch zusätzlich eine Reihe an Genen behalten, die pathogene Chlamydien für das Leben in höheren Eukaryontenzellen scheinbar nicht mehr benötigen und im Zuge der Reduktion ihrer Genomgröße verloren haben. Darunter befinden sich zwar einige Gene des zentralen Stoffwechsels, 68% dieser Gene konnte jedoch keine Funktion zugeordnet werden.

Trotz des größeren Genoms fehlen den symbiotischen wie den pathogenen Chlamydien Gene zur Durchführung einer Reihe essentieller Stoffwechselwege. Daher sind sie auf die Aufnahme entsprechender Metabolite (Nukleotide, einige Aminosäuren und Kofaktoren) aus ihren eukaryontischen Wirtszellen angewiesen, ein Schicksal, das moderne Chlamydien offenbar mit ihrem letzten gemeinsamen Vorfahren teilen, der, wie phylogenetische Untersuchungen belegen, bereits an intrazelluläres Leben in frühen Eukaryonten angepasst war. Bezüglich einiger Aspekte (wie etwa dem Zitronensäurezyklus und der oxidativen Phosphorylierung) war der letzte gemeinsame Vorfahre der Chlamydien jedoch unabhängiger von seiner Wirtszelle.

Neben speziellen Membranproteinen, die den Import von ATP (im Austausch gegen ADP) in die Bakterienzelle katalysieren (Schmitz-Esser *et al.*, 2004), waren bereits weitere Mechanismen zur Interaktion mit eukaryontischen Wirtszellen in dem gemeinsamen Vorfahren der symbiotischen und pathogenen Chlamydien angelegt. So stammt unter anderem das Typ-III-Sekretionssystem, eine Art molekulare Spritze, die Effektorproteine in die Wirtszelle schleust, aus dieser Zeit. Auch eine spezifische Protease, mit deren Hilfe pathogene Chlamydien die Signalkaskade der Wirtszelle zur MHC-Expression unterbrechen, findet sich im Genom der symbiotischen Chlamydien und war bereits im Genom des Chlamydien-Urahnen codiert. Grundlegende Strategien intrazellulärer Bakterien zur Interaktion mit eukaryontischen Wirtszellen wurden also lange vor der Entstehung höherer Tiere und Pflanzen im Zusammenspiel mit frühen Einzellern entwickelt. Dieselben Mechanismen werden noch heute von modernen pathogenen Chlamydien bei der Infektion des Menschen verwendet.

Die vergleichende und phylogenetische Genomanalyse von humanpathogenen Bakterien und deren apathogenen Verwandten lieferte am Beispiel der Chlamydien neue Einblicke in die Evolution dieser bedeutenden Krankheitserreger. Wie das durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen des Kompetenznetzes PathoGenoMik (PTJ-BIO/ 03U213B) geförderte Projekt zeigt, bieten sich Chlamydien-verwandte Symbionten frei lebender Amöben als hervorragendes Modellsystem zur Untersuchung der Interaktion zwischen intrazellulären Bakterien und ihren Wirtszellen an. Da bis heute kein genetisches System zur Verfügung steht, das die Manipulation von Chlamydien erlaubt, stellt die vergleichende Genomik einen zentralen Bestandteil aktueller und zukünftiger Chlamydienforschung dar. Dieser Erkenntnis trägt ein erst kürzlich begonnenes Projekt zur Sequenzierung der Genome aller bekannten Chlamydienarten durch TIGR (The Institute for Genomic Research, USA) Rechnung, an dem auch die Autoren dieser Studie beteiligt sind. Zusammen mit den bereits zur Ver-



Symbiotische Chlamydien innerhalb ihrer natürlichen Wirtszellen, frei lebenden Amöben. Chlamydien (orange) und Amöben (grün) wurden mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung und spezifischen Gensonden angefärbt; dargestellt ist ein optischer Schnitt durch die Wirtszelle (© Science/AAAS)

fügung stehenden genomischen Informationen werden die hier gewonnenen Daten eine hervorragende Basis für weitere vergleichende genomische sowie für post-genomische Untersuchungen bilden und langfristig die Grundlage für die Entwicklung von Impfstoffen und neuen Antiinfektiva darstellen.

Literatur

· Horn M, Collingro A, Schmitz-Esser S, Beier CL, Purkhold U, Fartmann B, Brandt P, Nyakatura GJ, Droegge M, Frishman D, Rattei T, Mewes HW, Wagner M. 2004. Illuminating the evolutionary history of chlamydiae. *Science* 304:728-730.

· Schmitz-Esser S, Linka N, Collingro A, Beier CL, Neuhaus HE, Wagner M, Horn M. 2004. ATP/ADP translocases: a common feature of obligate intracellular amoebal symbionts related to chlamydiae and rickettsiae. *J Bacteriol* 186:683-691.

Funktionelle und Chemische Genomik – Kleine Moleküle kommen ganz groß raus

Ronald Frank · Gesellschaft für Biotechnologische Forschung Braunschweig

Um die Funktion der Gene zu erforschen, kann man verschiedene Wege beschreiten. Das klassische Vorgehen: Man schaltet einzelne Gene aus – im Zufallsverfahren oder auch zielgerichtet, wenn man die Abfolge der Genbausteine bereits kennt – und studiert die Folgen.

Eine Alternative dazu, von der sich Medizin und Pharmazie für die Zukunft viel versprechen, wird an der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig erprobt. Im Rahmen eines im NGFN geförderten Projekts zur „Systematischen Entdeckung und Untersuchung von Protein-Wirkstoff-Wechselwirkungen“ erforschen Wissenschaftler die Potenziale der so genannten „chemischen Genomik“.

Das Prinzip: Statt der Gene schaltet man deren Produkte aus – die Proteine, deren Baupläne in den Genen gespeichert sind. Weil sie praktisch alle biochemischen Prozesse des Stoffwechsels steuern, alle Signale in der Zelle übermitteln, alle biologischen Strukturen bilden, gibt es endlos viele verschiedene Proteine. Die Grundannahme der

chemischen Genomik besteht darin, dass sich gegen jedes einzelne Protein-Molekül – genauer: gegen jede aktive Bindungsstelle – ein spezifischer Inhibitor herstellen lässt: Ein „Small Molecule“, also ein kleines Molekül mit einem Molekulargewicht von bis zu 500, das genau dieses Protein bindet und lahm legt. Klein müssen die Inhibitoren deshalb sein, weil sie sich nur an ganz bestimmte, eng umgrenzte Stellen auf der Oberfläche der sehr großen Protein-Moleküle anlagern sollen. Ihre Wirkung, ihre „chemische Interferenz“ mit dem Zielprotein, soll möglichst spezifisch und genau definiert sein.

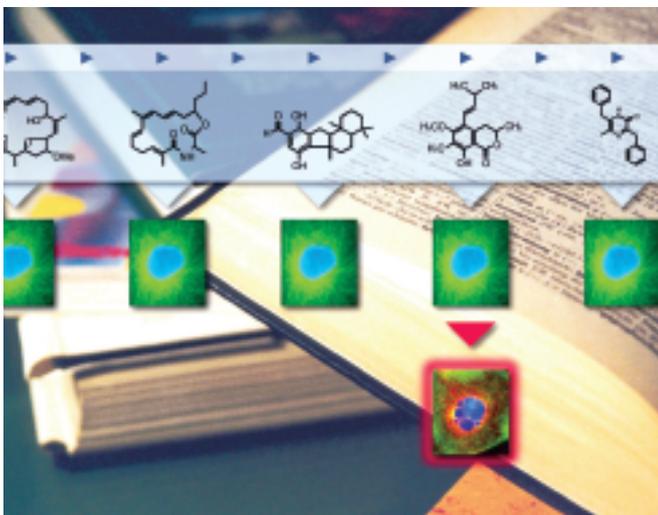
Weil man vorher nicht weiß, welches Small Molecule sich als Inhibitor für welches Protein eignen könnte, muss man eine große Zahl von möglichen Wirkstoffen testen – zehntausende bis hunderttausende von Substanzen. Um all diese „molekularen Sonden“ serienmäßig erproben zu können, benötigt man sorgfältig ausgearbeitete Methoden, einen sehr hohen Durchsatz und einen hohen Grad an Automatisierung und Miniaturisierung.

Zunächst setzte man beim Aufbau solcher Substanzbibliotheken in erster Linie auf Peptide. Die vielen möglichen Modifikationen – D-, L- oder nichtnatürliche Aminosäuren, lineare, zyklische oder verzweigte, Peptid-N-Acyloligoglycine und so fort – sorgen für eine unerschöpfliche Vielfalt möglicher Variationen, und Techniken für die Peptidsynthese sind sehr gut etabliert. Zudem kann man von proteinähnlichen Strukturen im Allgemeinen eine spezifischere biologische Wirkung erwarten als von den meisten anderen organischen Molekülen.

Allerdings zeigt sich bei Peptiden vielfach, dass sie nur schlecht von lebenden Zellen aufgenommen werden, was ihre Verwendbarkeit als Wirkstoffe stark einschränkt, denn auch der stärkste und beste Inhibitor ist nutzlos, wenn er im Körper nicht an seinen Zielort gelangen kann. Deshalb konzentriert man sich bei der Suche mittlerweile auf organisch-chemische Verbindungen und Naturstoffe.

Hat man Substanzen gefunden, die tatsächlich an das Zielprotein binden, so gilt es sie meist noch zu verbessern – ihr Bindungsverhalten ist oft noch zu schwach. Ein optimiertes Small Molecule bindet nur seine Zielstruktur und nichts anderes, und es bindet sie sehr fest und zuverlässig. Optimieren kann man einen solchen Liganden, indem man die Struktur der Verbindung genauer untersucht, die er mit seinem Zielprotein eingeht – und dann Varianten des Moleküls herstellt, die vielleicht noch besser wirken. Oder indem man es mit anderen Small Molecules kombiniert, die an benachbarte Stellen des Zielproteins binden, beziehungsweise an andere Proteine, die mit diesem eine Funktionseinheit bilden.

Hat man dann ein solches „chemisches Geschoss“ hergestellt, so kann man damit sehr spezifisch und gezielt sein Zielprotein unter vielen anderen herausfinden und blockieren.



Durch Tausende Testreihen bis zum Erfolg: In der chemischen Genomik durchsucht man mit automatisierten Hochdurchsatz-Verfahren so genannte „Substanzbibliotheken“ aus vielen unterschiedlichen kleinen Molekülen – bis man einen Stoff gefunden hat, der die gewünschte Wirkung zeigt. Die Wirkstoffe, die man auf diese Weise findet, eignen sich vielfach als Vorstufen für Medikamente. Bildcollage: GBF Holger Klimek

Der Aufwand an synthetischer Entwicklungsarbeit ist bei der chemischen Genomik in der Anfangsphase groß. Dafür bietet die Methode eine Reihe verlockender Vorteile, die sie für die pharmazeutische Industrie attraktiv machen: Die chemische Inhibition ermöglicht – anders als Knockout-Verfahren auf der DNA-Ebene – eine genaue zeitliche und räumliche Kontrolle der Wirkung. Hat ein Protein mehrere verschiedene Funktionen, so kann man diese Funktionen einzeln untersuchen, weil sie sich mittels verschiedener Small Molecules getrennt ausschalten lassen.

Chemisch-genetische Studien an Small Molecules sind der direkteste Weg von der Genomforschung in die klinische Anwendung: Sie liefern der Medizin und der Pharmazie eine Vielzahl von molekularen Zielpunkten, an denen eine Behandlung von Infektionskrankheiten oder Krebs ansetzen kann. Weil Medikamente nichts anderes sind als chemische Modulatoren, bietet ein wirksames

Small Molecule selbst schon die Vorstufe für ein Medikament. Als gutes Beispiel dafür kann ein Molekül mit dem Kurznamen „FK 506“ dienen, das bei chemisch-genomischen Screenings gefunden wurde. Es blockiert, so zeigten die Tests, ein Protein, das die Immunantwort des menschlichen Körpers reguliert.

Mittlerweile wird FK 506 bereits in der Transplantationsmedizin eingesetzt, um die Abstoßung des fremden Organs durch das Immunsystem zu unterdrücken.

Unter Federführung der GBF wird das NGFN jetzt eine „CombiChem“-Einheit bilden, die eine große Substanz-Bibliothek für Massentests auf Inhibitor-Eigenschaften aufbauen wird. Die Funktionelle und Chemische Proteomik des NGFN soll Forschern Daten, Test- und Screeningsysteme und Know-how in der kombinatorischen Chemie zur Verfügung stellen.

Kontakt

Ronald Frank

Abteilung Chemische Biologie

GBF (Gesellschaft für

Biotechnologische Forschung)

Mascheroder Weg 1 · 38124 Braunschweig

Tel.: 0531/6181-720 · Fax 0531/ 6181-795

E-Mail: frank@gbf.de · www.gbf.de/cbio

Literatur

· Mitchison, T.J. *Towards a pharmacological genetics. Chem. Biol. 1, 3-6 (1996)*

· Stockwell, R.B. *Chemical genetics: ligand-based discovery of gene function. Nature Reviews 1, 116-125 (2002).*

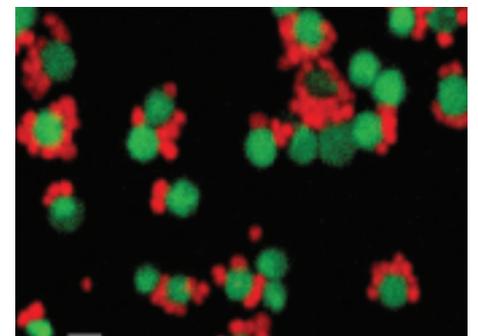
· Zheng, X.F.S. & Chan, T.-F. *Chemical genomics in the global study of protein functions. Drug Discovery Today 7, 197-205 (2002).*

Nanoarchaeum equitans – von der Erstbeschreibung bis zur kompletten Genomsequenz in nur 17 Monaten

Michael Kuhn, Würzburg

Im Mai 2002 beschrieb die Arbeitsgruppe um Karl O. Stetter von der Universität Regensburg erstmals einen bisher unbekanntem Prokaryonten (1) aus der Gruppe der Archaea mit erstaunlichen Eigenschaften. Die Zellen des hyperthermophilen neuen Isolats, die ein nur 490 KB großes Genom besitzen, wachsen symbiontisch auf der Oberfläche eines anderen Archaeons. Wegen seiner geringen Größe und des Aufsitzens auf einem Wirt wurde das neue Isolat *Nanoarchaeum equitans* genannt. Weiterhin ließ sich der neue Keim auf Grund der Sequenz seiner ribosomalen DNA überraschenderweise keiner der beiden bisher beschriebenen Stämme der Archaea zuordnen und bildet damit gegenwärtig den einzigen bekannten Vertreter des neuen Phylums Nanoarchaeota. Die exotischen Eigenschaften von *N. equitans* erregten großes Interesse, so dass ein Team aus Wissenschaftlern mehrerer amerikanischer Universitäten und Unternehmen zusammen mit Stetter und Mitarbeitern in kürzester Zeit die komplette Genomsequenz von *N. equitans* entschlüsselte und diese bereits im Oktober 2003, also nur 17 Monate nach der Erstbeschreibung des Prokaryonten, in PNAS publiziert werden konnte (2).

Auf Grund der geringen Genomgröße, der Stellung außerhalb der bisher bekannten Gruppen der Archaea und der symbiontischen Lebensweise von *N. equitans* stellten sich die Fragen, ob einerseits *N. equitans* das Produkt einer reduktiven Evolution, angetrieben durch die symbiontische Lebensweise, ist und ob es sich andererseits wirklich um einen urtümlichen Vertreter der Archaea handelt. Die Analyse der Genomsequenz ermöglichte diesbezüglich einige interessante Schlussfolgerungen. *N. equitans* besitzt mit 490885 Basenpaaren das kleinste bisher beschriebene mikrobielle Genom, das auch eines der kompaktesten Genome ist, da 95 % der DNA Sequenz laut Vorhersage für Proteine und stabile RNAs kodieren. Wie wegen der geringen Genomgröße erwartet, besitzt *N. equitans* nur sehr begrenzte biosynthetische und katabole Kapazitäten, weshalb seine Beziehung zu seinem Wirt *Ignicoccus* – zumindest im Moment – als parasitär zu betrachten ist, da es keine Hinweise auf eine Unterstützung des Wirtsorganismus gibt. Damit ist *N. equitans* der einzig bekannte Parasit unter den Archaea. Im Gegensatz zu den ebenfalls recht kleinen Genomen bakterieller Parasiten und Endosymbionten, die offensichtlich eine reduktive Evoluti-



Konfokale Laser-Scanning Aufnahme von *N. equitans* (rot) und *Ignicoccus* (grün) nach der Hybridisierung mit entsprechend markierten Oligonukleotid-Sonden. Balken: 1 µm. (Aus: Nature 417:63, 2002).

on durchlaufen (haben), besitzt *N. equitans* nur sehr wenige Pseudogene und kaum Bereiche von nichtkodierender DNA. Die genannten Eigenschaften kennzeichnen damit *N. equitans* als einen Vertreter einer sehr basalen Entwicklungslinie innerhalb der Archaea mit einem hochgradig reduzierten Genom.

Quellen: (1) Nature, 2. Mai 2002, Band 417, Seite 63-67. (2) PNAS, 28. Oktober 2003, Band 100, Seite 12984-12988.

Zur Akzeptanz neuer diagnostischer Verfahren der Pränataldiagnostik unter Eltern von Kindern mit Behinderung

W. Lenhard¹, E. Breitenbach¹, H. Ebert¹, J. Schindelhauer-Deutscher², W. Henn²

¹ Institut für Sonderpädagogik, Universität Würzburg, Würzburg

² Institut für Humangenetik, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Menschen mit Behinderung – ein „vermeidbares Übel“?

Innerhalb der letzten 30 Jahre gab es eine rasante Zunahme der diagnostischen Möglichkeiten während der Schwangerschaft, und mit der Entwicklung weiterer non-invasiver Verfahren sowie der bislang in Deutschland verbotenen Präimplantationsdiagnostik (PID) zeichnen sich zukünftige Entwicklungen bereits deutlich ab. Im Gegensatz dazu blieben aber die Möglichkeiten pränataler Therapie sehr begrenzt, und bei einem auffälligen Befund wie z. B. Trisomie 21 entscheidet sich die überwiegende Mehrheit der Schwangeren zu einem selektiven Abort. Diese Tatsache leistete der Befürchtung Vorschub, es könne sich ein Automatismus aus Diagnostik und anschließendem Schwangerschaftsabbruch herausbilden, in dessen Licht Menschen mit angeborener Behinderung als „vermeidbare Last“ erschienen. Eine solche Entwicklung könne zu einer Verstärkung eugenischer Tendenzen in der Gesellschaft beitragen und zu verstärkter Ausgrenzung der betroffenen Menschen und ihrer Familien führen. Aus diesem Grund nehmen zahlreiche Vertreter von Kirchen und Behindertenverbänden gegen die Anwendung bestehender und die Entwicklung neuer pränataldiagnostischer Untersuchungsmethoden Stellung bzw. lehnen diese grundlegend ab.

Im Rahmen einer größeren Studie, die sich mit der Frage beschäftigt, ob die potentielle Vermeidbarkeit beispielsweise von Menschen mit Down-Syndrom zu einer verstärkten Ausgrenzung der betroffenen Menschen und ihrer Familien führt, wurden Eltern von behinderten und nicht-behinderten Kindern zu ihrer Einstellung bezüglich neuartiger Verfahren der Pränataldiagnostik befragt. Ziel dieser Untersuchung war die Erfassung der Akzeptanz dieser Verfahren, als auch die Ermittlung von Meinungsunterschieden zwischen Elterngruppen, die von dieser Entwicklung unterschiedlich stark betroffen sind.

Methodik

An der Untersuchung nahmen drei verschiedene Elterngruppen teil: Die erste Gruppe bestand aus Eltern von Kindern mit Down-Syndrom. Das Down-Syndrom kann pränatal sehr zuverlässig erkannt werden und die überwiegende Mehrzahl der Schwangerschaften wird angesichts dieser Diagnose auf Wunsch der Schwangeren abgebrochen. Das Down-Syndrom ist in der Gesellschaft gut bekannt und stellt mitunter die prominenteste Form einer geistigen Behinderung dar. Deshalb lautete die Arbeitshypothese, dass Eltern von Kindern mit Down-Syndrom am ehesten mit etwaigen Schuldvorwürfen konfrontiert würden und deshalb weitere pränatale Untersuchungsmöglichkeiten am stärksten ablehnten. Als zweite Gruppe wurden Eltern von Kindern mit einer geistigen Behinderung unklarer Ursache befragt, die ihrerseits ein besonderes Interesse an einer Diagnose haben, und von denen deshalb zu vermuten war, dass sie eher zugunsten der Entwicklung und Anwendung von Untersuchungsinstrumenten Stellung beziehen sollten. Als Vergleichsgruppe dienten Eltern von Kindern ohne Behinderung.

Die Eltern wurden mittels eines Fragebogens befragt, der über Förder- und Grundschulen verteilt wurde. Den Fragebogensatz lag ein Rückumschlag bei, und die Eltern schickten die Fragebögen anonym an das Forschungsprojekt zurück. Der Fragebogen bestand aus insgesamt 199 Fragen, von denen sich 15 mit Technikfolgenabschätzung befassten. Erfragt wurde zunächst die grundsätzliche Einstellung bezüglich der Förderung genetischer Forschung, der Akzeptanz einer künftig denkbaren Genomanalyse an fötalen Zellen bzw. DNA-Bruchstücken aus mütterlichem Blut (Aneuploidie-Bluttest) sowie von Präimplantationsdiagnostik (PID) ohne dass in der Befragung spezifische PID-Parameter angeführt wurden. Weiterhin wurde die eventuelle persönliche Bereitschaft der betreffenden Person zum Einsatz die-

ser Verfahren bei individuellen Fragestellungen oder im Rahmen von allgemeinem Schwangerschaftsscreening erfragt. Darüberhinaus wurde nach der Einschätzung gefragt, ob die Einführung dieser Verfahren die Stellung von Menschen mit Behinderung in der Gesellschaft verschlechtern oder sogar deren Lebensrecht in Frage stellen würde.

Die Umfrage fand im Zeitraum von März bis Oktober 2003 statt. Insgesamt nahmen 926 Eltern teil.

Die Meinung der Eltern im Vergleich

Insgesamt lehnten 52,6% aller befragten Eltern grundsätzlich die Förderung von Forschung ab, die darauf abzielt, die Anzahl an lebend geborenen Kindern mit Behinderung zu verringern. 34,8% der Befragten plädierten sogar dafür, diese Art von Forschung zu verbieten. Die Mehrheit (62,8%) war der Meinung, dass stattdessen die Forschung über Therapien bestehender Behinderungen verstärkt gefördert werden sollte.

Andererseits würde die Mehrheit der Eltern neue, nicht-invasive Untersuchungen in der Schwangerschaft selbst in Anspruch nehmen, bzw. ihrer Partnerin zu solchen Untersuchungen raten. 76,9% gaben an, einen Aneuploidie-Bluttest in Anspruch nehmen zu wollen. Für die "Routine"-PID waren es 60,4%. Die Mehrheit der Eltern (50,8%) war dafür, den Aneuploidie-Bluttest als eine Standarduntersuchung der Schwangerschaftsvorsorge zu implementieren, und 39,1% sprachen sich ebenfalls für die routinemäßige Durchführung von PID aus.

Obwohl die Zustimmung der Eltern von Kindern mit Down-Syndrom zu den genannten neuen Untersuchungsformen ebenfalls stark ausgeprägt war, nahmen sie im Gegensatz zu den anderen beiden Elterngruppen eine skeptischere Haltung ein (alle Gruppenunterschiede signifikant auf einem Niveau von $p < .05$). Ihre Zustimmung lag generell etwa 10 % niedriger,

verglichen mit Eltern von Kindern ohne Behinderung. Nichtsdestotrotz stimmten auch unter ihnen 89,9 % dafür, dass der nicht-invasive Bluttest allen Schwangeren zur Verfügung stehen sollte. 69 % würden selbst eine solche Untersuchung in Anspruch nehmen, verglichen mit 87 % unter den Eltern nicht-behinderter Kinder.

Gleichermaßen war die Angst vor möglichen negativen Nebeneffekten neuer pränataldiagnostischer Untersuchungen unter den Eltern von Kindern mit Down-Syndrom am stärksten ausgeprägt. Während weniger als 20 % der Eltern nicht-behinderter Kinder die Entwicklung dieser Untersuchungsinstrumente als Angriff auf das Lebensrecht von Menschen mit Behinderung empfanden, betrug dieser Anteil unter den Eltern von Kindern mit Down-Syndrom 38,0 % (Bluttest) bzw. 45,3 % (PID). Eine Verschlechterung der gesellschaftlichen Stellung behinderter Menschen aufgrund der Pränataldiagnostik befürchteten 47,7 % (Aneuploidie-Bluttest), bzw. 50,5 % (PID) der Eltern von Kindern mit Down-Syndrom. Unter Eltern nicht-behinderter Kinder lagen diese Anteile mit 23,0 % (Aneuploidie-Bluttest), bzw. 26,5 % (PID) etwa halb so hoch.

Eltern von Kindern mit einer geistigen Behinderung unklarer Ursache nahmen eine Zwischenposition ein. Einerseits entsprach ihre Zustimmung zur Pränataldiagnostik in etwa derjenigen von Eltern von Kindern ohne Behinderung. Andererseits teilten sie die Befürchtung der Eltern von Kindern mit Down-Syndrom bezüglich möglicher negativer Nebeneffekte.

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, dass das Wissen über pränataldiagnostische bzw. präimplantatorische Untersuchungen in der Gesellschaft bestenfalls fragmentarisch ist. Anders lässt es sich nicht erklären, dass die Mehrheit der Eltern selbst eine PID ohne familienspezifische Fragestellung in Anspruch nehmen würde, obwohl die mit einer künstlichen Befruchtung verbundenen Belastungen immens hoch sind.

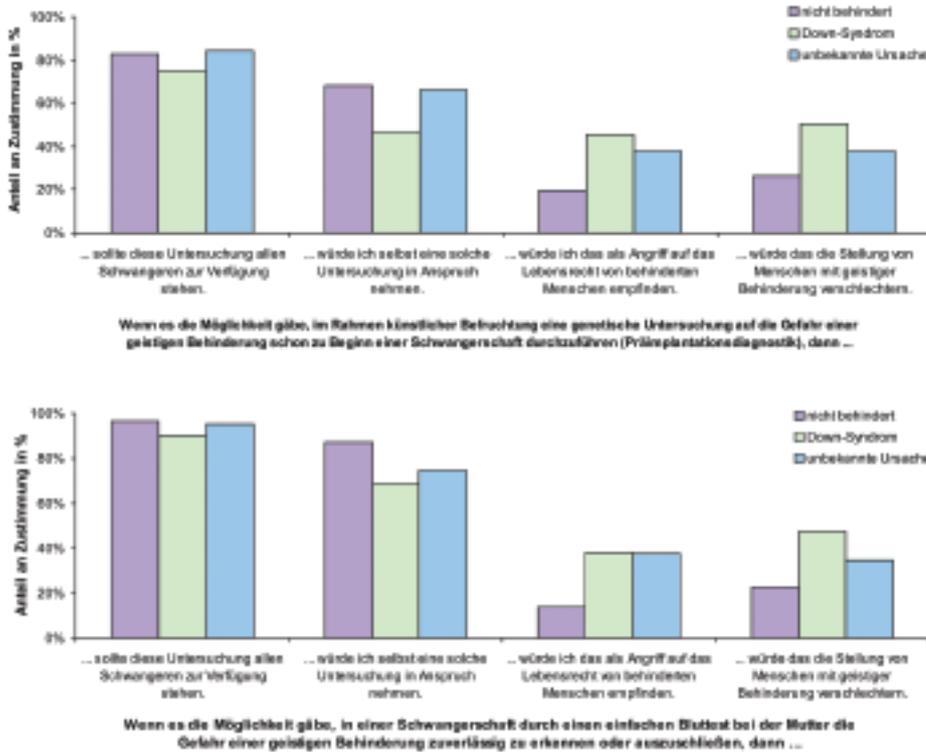
Andererseits machen die Ergebnisse die hohe gesellschaftliche Akzeptanz pränataldiagnostischer Untersuchungen deutlich. Offensichtlich würde ein großer Anteil der Eltern unreflektiert nahezu jede Untersuchung in Anspruch nehmen, die kostenlos zur Verfügung steht. Zwar bewerten Eltern von Kindern mit Down-Syndrom solche potentiellen neuen

Verfahren insgesamt skeptischer und sehen in stärkerem Ausmaß Risiken für Menschen mit Behinderung, jedoch findet sich auch in dieser Gruppe eine überwältigende Mehrheit für den Einsatz neuer, nicht-invasiver Schwangerschaftsuntersuchungen. Die verschiedentlich postulierte geschlossene Ablehnungsfront der Familien von Menschen mit Behinderungen gegen Pränataldiagnostik besteht jedenfalls eindeutig nicht.

Das Meinungsbild ist allerdings nicht kohärent, da ein nicht unerheblicher Anteil der Befragten selbst einen Aneuploidie-Bluttest in Anspruch nähme, gleichzeitig aber für das Verbot entsprechender Forschung plädiert. Die meisten Personen dieser Subgruppe (67,5%) waren der Meinung, dass man sich mit Hilfe pränataldiagnostischer Untersuchungen besser auf die Geburt des Kindes mit Behinderung vorbereiten könne. 70,5% dieser Eltern gaben an, vorgeburtliche Untersuchungen trügen dazu bei, dass Frauen während der Schwangerschaft viel unbesorgter sein könnten. Sie fokussierten folglich auf den potentiellen, persönlichen Sicherheitsgewinn und den erhofften therapeutischen Nutzen diagnostischer Informationen. Diese Haltung spiegelt sich in verschiedenen Elternkommentaren wie beispielsweise dem folgenden wieder:

„Selbstverständlich befürworte ich jede Untersuchung und Forschung, die echte therapeutische Konsequenzen zur Verhütung und Verbesserung von Behinderung hat. Sollte die Konsequenz aber lediglich einen Schwangerschaftsabbruch beinhalten, so lehne ich diese Untersuchung und Forschung ab.“ (Ärztin, 43 Jahre, 16jähriger Sohn mit einer geistigen Behinderung unklarer Ursache)

Ein großer Anteil der befragten Eltern scheint medizinischen Untersuchungen in der Schwangerschaft ein geradezu blindes Vertrauen entgegenzubringen, ohne sich darüber im Klaren zu sein, welche Handlungsoptionen ein eventueller auffälliger Befund nach sich zieht. Zu Indikationen, Durchführung und Aussagemöglichkeiten von PID herrschen offensichtlich nur völlig diffuse Vorstellungen. Daraus ist zu folgern, dass eine sinnvolle Implementierung neuer pränataldiagnostischer Optionen nur im Zusammenhang mit einer sie begleitenden Öffentlichkeitsaufklärung erfolgen kann und vor einer eventuellen Inanspruchnahme solcher Untersuchungen individuelle genetische Beratung unabdingbar sein wird, um einen kompetente Entscheidungsfindung der Eltern erst zu ermöglichen.



Fernsehen und Molekulare Medizin – ein Forschungsprojekt

Georg Ruhrmann, Jutta Milde und Sascha Hölzig
Friedrich-Schiller-Universität Jena

Politik und Wissenschaft diskutieren seit Jahren über die Potentiale der Molekularen Medizin und den damit aufgeworfenen Fragen der Ethik. Die Gesellschaft erfährt davon aus den Massenmedien. Doch insbesondere das Fernsehen trägt dazu bei, dass die Komplexität der behandelten Fragen und Thematiken vereinfacht werden. Fernsehen focussiert auf prominente Forscher und Politiker. Fernsehen stellt häufig wissenschaftliche Prozesse in einfachen Ursachen – Wirkungszusammenhängen dar. Hinzu kommt eine häufig pauschale moralisierende Bewertung. Dadurch wurde der in Deutschland wohlbekannte Verdacht genährt, dass Fernsehen die öffentliche Akzeptanz von einzelnen Aspekten der Molekularen Medizin in Frage stellt. Wissenschaftler und Politiker artikulieren eine mitunter harsche Medienkritik: Das Fernsehen berichte „einseitig“, „negativ“ und „verzerrt“ – es sei nur von Risiken, nicht aber von Nutzen die Rede. Doch stimmen diese Vorwürfe?

Bisher existieren keine Studien zur Darstellung der Molekularen Medizin im deutschen Fernsehen. Vor allem fehlen Untersuchungen, die TV-Darstellungen mit den Wahrnehmungsmustern der Rezipienten in Beziehung setzen und fragen, welche sozialen und medialen Faktoren für den Akzeptanz-Prozess wirksam werden.

TV-Wissenschafts-berichterstattung – 10 Thesen

In der aktuellen Debatte über die gesellschaftlichen Folgen der Molekularen Medizin gilt Fernsehen als das politische Leitmedium, was sich in folgenden Thesen begründen lässt:

1. Fernsehen ist – wie derzeit kein anderes – zugleich Moment und Objekt sozialen Wandels: Fernsehen beeinflusst Wissenschaft und Technologie und wird von technologischen Entwicklungen beeinflusst. Fernsehen befördert ökonomische Trends und wird seinerseits kommerzialisiert. Fernsehen mediatisiert die Politik und Fernsehen wurde – insbesondere durch den Einfluss der Parteien – politisiert. Und was häufig übersehen wird: Fernsehen verändert Lebensstile und wird zugleich durch kulturelle Entwicklungen verändert.
2. Fernsehen repräsentiert nicht einfach Fort-

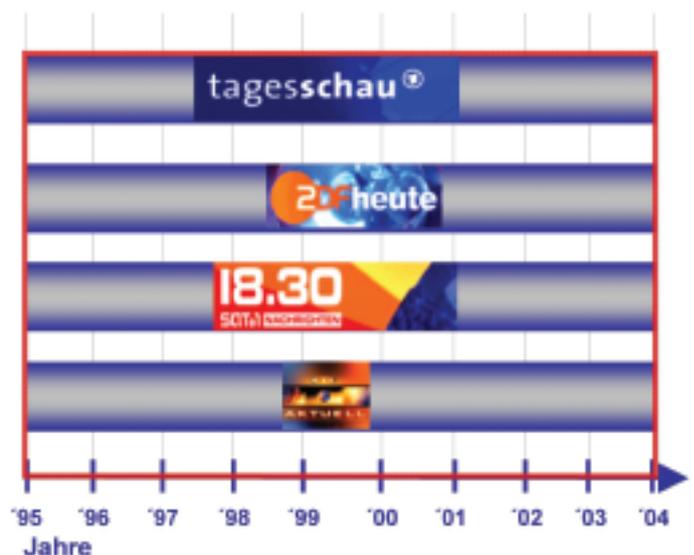
schritte der Molekularen Medizin sondern berichtet vor allem in den Nachrichten, aber auch in Wissenschaftsmagazinen stets aktuell, d. h. über solche Ereignisse und Themen, die für eine Mehrheit der Bevölkerung informativ und bedeutsam sind, vor allem auch im Hinblick auf andere um Aufmerksamkeit konkurrierende Themen.

3. Fernsehen berichtet in diesem Sinne zumindest in den Nachrichten zumeist ereignisorientiert in episodischen Frames: im Vordergrund stehen Akteure, Themen sowie kurzfristige Ursachen und Folgen von Ereignissen. Hintergründe, Kontexte und Folgen bleiben ausgeblendet.
4. Die Ereignisse müssen dabei bestimmte, fernsehspezifische Nachrichtenfaktoren erfüllen, um zur Meldung zu werden: Dazu zählen u. a. Überraschung, Prominenz, Konflikthaftigkeit sowie Visualisierbarkeit.
5. Fernsehberichterstattung nimmt Zuschreibungen und Wertungen hinsichtlich verschiedener Risiko- und Nutzensdimensionen vor, wenn das Thema im öffentlichen Diskurs als konfliktträchtig gilt.
6. Fernsehen setzt Molekulare Medizin mit bestimmten stilistischen Mitteln und innerhalb bestimmter Formate ins Bild. Dabei kann sachlich, neutral und fachsprachlich, aber auch

wertend und emotionalisierend formuliert werden.

7. Fernsehen konstruiert seine Aussagen in einer für alle Rezipienten vergleichsweise verbindlichen Realität. Bei Unterhaltungskommunikation entfällt dieser Verbindlichkeitscharakter. Aufgezeigt wird stattdessen ein Möglichkeitshorizont (bislang) nicht realisierter Anwendungen der Molekularen Medizin, science wird zu fiction.
8. Während Nachrichten demnach einen vergleichsweise homogenen Eindruck erzeugen, ermöglichen hingegen unterhaltende Darstellungen, etwa im Rahmen von Spielfilmen eine Vielzahl von heterogenen Wirklichkeitskonstruktionen, insbesondere durch die Visualisierung bislang nicht erlaubter bzw. faktisch noch nicht realisierter technischer Anwendungen.
9. Fernsehen beeinflusst wesentlich Wissen und Einstellungen des Publikums durch die Themensetzung (Agenda-Setting) sowie die Betonung und Wiederholung einzelner Aspekte, die von den Rezipienten individuell mit Alltagswissen selektiv verknüpft werden.
10. Fernsehen wirkt zielgruppenspezifisch, indem es Interessen und Motive einzelner Nutzergruppen in unterschiedlicher Weise aufgreift. Beispielsweise bewerten Angehörige des „technokratisch-liberalen Milieus“ medizini-

„Ausgewählte
TV-Nachrichten für
Langzeitvergleich“



sche Innovationen eher als Nutzen, während Angehörige des „alternativ-hedonistischen Milieus“ hier vielerlei Risiken sehen.

Projektziele

Das am Lehrstuhl für Grundlagen der medialen Kommunikation und der Medienwirkung der Friedrich-Schiller-Universität Jena durchgeführte und vom BMBF geförderte Forschungsprojekt „Molekulare Medizin und Fernsehen“ verfolgt das Ziel, erstmals die Darstellungen der Molekularen Medizin im deutschen Fernsehen und ihre Rezeption durch das Publikum zu analysieren. Die Untersuchung erfolgt dabei über ein Drei-Methoden-Design: einer Expertenbefragung redaktioneller Entscheider (Produzentenebene), einer quantitative und qualitative Inhaltsanalyse (Angebotsebene) sowie einer repräsentativen Rezipientenbefragung (Nutzungsebene). Das erkenntnisleitende Interesse liegt in drei Fragen:

1. Wie definieren Wissenschaftsjournalisten ihre Rolle im Umgang mit Molekularer Medizin und wie setzen sie dieses Thema um?
2. Wie stellen TV-Nachrichten und ausgewählte Wissenschaftsmagazine das Thema über einen längeren Zeitraum, nämlich in den Jahren 1995 bis 2004, dar?
3. Wie wirken diese Angebote auf unterschiedliche Zuschauersegmente, die sich innerhalb ihres Segments bezüglich ihrer Werte und Einstellungen jeweils ähneln?

Erste Ergebnisse der Journalistenbefragung 2003

Mit zwölf leitenden Vertretern der Wissenschaftsredaktionen öffentlich-rechtlicher Anbieter (ARD, ZDF, HR, MDR, NDR, SWR, WDR, 3sat, arte) und privat-kommerzieller Anbieter (RTL, Kabel1/ProSieben) wurden eineinhalbstündige persönliche Leitfadeninterviews zum Thema Molekulare Medizin im Fernsehen geführt. Die Frage nach der redaktionellen Selbstdefinition ergab, dass Journalisten anstreben, als partnerschaftliche Wissensvermittler aufzutreten. Hervorgehoben wurde das redaktionelle Ziel, einen möglichst hohen persönlichen Nutzwert für den Zuschauer zu erreichen. Sie sollen ein „Aha-Erlebnis“ beim Sehen der Wissenschaftsmagazine haben. Relevantes Auswahlkriterium eines Themas zur Molekularen Medizin sind konkrete und interessante Ereignisse, die sich publikumswirksam aufbereiten lassen. Grundlagenforschung zum Thema ist zu kompliziert und langweilig das Publikum. Eine attraktive Darstellung ist dabei unerlässlich: Mit

guten Bildern und Geschichten wird versucht, das Interesse und die Betroffenheit der Zuschauer anzusprechen. Ein wichtiges Ziel besteht darin, für den Normalzuschauer verständlich zu berichten.

Die Journalisten wurden nach stilistischen Mitteln ihrer Berichterstattung befragt: Da das Thema als sehr komplex und abstrakt angesehen wird, stellt die bildliche Umsetzung eine unbefriedigende Situation für die Redakteure dar. Symbolhaft werden vor allem Laborbilder verwendet. Computeranimationen dienen der Veranschaulichung von Vorgängen, die nicht direkt beobachtbar und real darstellbar sind. Besonders wichtig erscheint die Darstellung von natürlichen Situationen mit hoher emotionaler Qualität, die eine Identifikation mit Betroffenen oder Wissenschaftlern ermöglicht: Es werden Geschichten erzählt, die den Zuschauer direkt teilnehmen lassen. Der Moderator wird als guter Freund, als Sympathieträger und kompetenter Vermittler zwischen Wissenschaft und Zuschauer gesehen.

Auf die Frage nach der zukünftigen Entwicklung der Berichterstattung über Molekulare Medizin wird von den Journalisten ein Abnehmen der Darstellung von Grundlagenforschung im Fernsehen prognostiziert, da sich das Thema wie bereits erwähnt nur schwer bebildern lässt. Der hohe Konkurrenzdruck unter den TV-Anbietern führt ebenfalls dazu, dass die Darstellung der Grundlagenforschung zu Gunsten eines breitenwirksameren Angebots auf dem Bildschirm abnehmen wird. Es werden Sendungen über konkrete Anwendungen der Molekularen Medizin dominieren, die bspw. die Heilung von Krebs versprechen.

Befragt nach den Konsequenzen ihrer Berichterstattung, nehmen die Wissenschaftsjournalisten einen eher geringen Einfluss auf die öffentliche Meinungsbildung an. Sie sehen sich eher in der Rolle des Wissensvermittlers, der es dem Zuschauer ermöglicht, sich eine eigene Meinung zu bilden. Die Schwellenangst des Zuschauers, sich mit Wissenschaft zu beschäftigen, hat nach Einschätzung der Journalisten abgenommen. Den Zuschauern wird unterstellt, dass sie sich sehr wohl in der Lage fühlen, über Wissenschaft mitreden zu können. Schließlich gehen die Journalisten von einem gesteigerten Ansehen der molekularmedizinischen Fachdisziplinen aus.

Ausblick

Die Ergebnisse der Journalistenbefragung bieten wichtige Hinweise für die Inhaltsanalyse der Nachrichten und ausgewählter Wissenschaftsmagazine, in der untersucht wird, wie häufig und umfangreich über Molekulare Medizin

berichtet wird und welche Publizität dem Thema zu verschiedenen Zeitpunkten des Untersuchungszeitraums zukommt. Geprüft wird auch, welche Formate, Stil- und Bildmittel verwendet werden. Die Inhaltsanalyse erfasst darüber hinaus, welche Themen und Akteure dargestellt und welche Kontroversen um die ethischen, rechtlichen und sozialen Folgen Molekulare Medizin präsentiert werden.

Es wird angenommen, dass Häufigkeit und Umfang der Berichterstattung im Fernsehen zur Presseberichterstattung weitgehend parallel verläuft. Außerdem wird davon ausgegangen, dass konfliktreiches Geschehen im Bereich der Molekularen Medizin im Fernsehen negativ bewertet wird. Schließlich ist zu vermuten, dass verschiedene Typen der TV-Berichterstattung existieren, die hinsichtlich ihrer Merkmale in sich relativ homogen, sich aber voneinander deutlich unterscheiden. Mit anderen Worten: es gibt nicht den TV-Diskurs zur molekularen Medizin, sondern verschiedene TV-Diskurse.

Die Ergebnisse der Journalistenbefragung werden später mit den Ergebnissen der Rezipientenbefragung in Bezug gesetzt. Es wird davon ausgegangen, dass Rezipienten TV-Berichte über Molekulare Medizin personenzentriert mit einfachen Ursachen- und Wirkungszuschreibungen interpretieren. Weiter wird vermutet, dass die Zuschauer je nach Einstellungen und Vorwissen negative und konfliktorientierte Darstellungen in den TV-Beiträgen erneut und verstärkt negativ bewerten. Die Akzeptanz von weitreichenden Innovationen der Molekularen Medizin lässt sich vermutlich für einzelne Rezipientengruppen besser erklären, wenn genügend über Einstellungen, Interesse, Wissen sowie Rezeptionsgewohnheiten bekannt ist.

Das Projekt zielt auf die Ermittlung der im Fernsehen präsentierten Themen und Diskurse der Molekularen Medizin und der darauf bezogenen Rezeption und Meinungsbildung der Bevölkerung. Erste Ergebnisse der Medienanalyse sind für den Spätsommer 2004 zu erwarten.

Kontakt

Prof. Dr. Georg Ruhmann
Dipl.-Soz.Wiss. Jutta Milde
Sascha Hölig

*Lehrstuhl Grundlagen der medialen Kommunikation und der Medienwirkung
Friedrich-Schiller-Universität Jena*

Ernst-Abbe-Platz 8 · D-07743 Jena

Fon: 03641-9-44930

Mail: Georg.Ruhmann@uni-jena.de/

Jutta.Milde@uni-jena.de/

Firmenprofil GENEART GmbH: Vom Gensynthese Spezialisten zum Systemanbieter



Was die Evolution im Sinne einer optimalen Anpassung an den Gesamtorganismus jeweils an Gensequenzen hervorgebracht hat, entspricht in aller Regel nicht den auf höchste Ausbeuten, maximale Effizienz und unlimitierte Flexibilität getrimmten Bedürfnissen der modernen Biotechnologie. War man früher weitgehend auf die Beschaffenheit von in der Natur vorkommenden Genen begrenzt, eröffnet die künstliche Optimierung von Gensequenzen heute völlig neue Freiheitsgrade in der Forschung und Entwicklung. Für Anwendungen in den Bereichen Pharmazie und Biotechnologie ist die Gensynthese, die Herstellung maßgeschneiderter künstlicher Gene, inzwischen unentbehrlich. Denn nur so kann eine Gensequenz vor der Herstellung konsequent und optimal an den zukünftigen Verwendungszweck angepasst und somit Limitationen umgangen werden.

Im Mittelpunkt der Dienstleistung von GENEART steht die Optimierung der vom Kunden gelieferten Gensequenzen. Dank der selbst entwickelten Sequenzdesign-Software GenOptimizer™, die bereits zum Patent angemeldet ist und auf der langjährigen Expertise der Regensburger Wissenschaftler beruht, können die Gene gemeinsam mit dem Kunden optimiert und maßgeschneidert werden.

Der integrierte Syntheseprozess erlaubt

- maximale Flexibilität hinsichtlich der Sequenzkomposition,
- kurze Syntheszeiten im Hochdurchsatz und daraus resultierend
- günstige Herstellungskosten

Auf der Basis dieser einzigartigen Technologieplattform eröffnen sich darüber hinaus Optionen in neuen Servicebereichen wie in der

- effizienten Produktion rekombinanter Proteine,
- Herstellung kombinatorischer Genbibliotheken oder
- kundengerechten Herstellung von Antikörpern mittels genetischer Immunisierung.

Frühzeitig wurde das Potential der Gensynthese erkannt und konsequent das GENEART Kerngeschäft "Gensynthese" um neue Geschäftsfelder erweitert: "Directed Evolution", "Antibodies by Genetic Immunization" und "Expression Analysis and Vector Development".

Die 2002 trotz schwierigem Finanzmarktumfeld erfolgreich durchgeführte zweite Finanzierungsrunde (4 Mio. Euro) ermöglichte es der GENEART GmbH diese neuen Geschäftsfelder bis zur Marktreife aufzubauen und erfolgreich zu etablieren.

Heute, 5 Jahre nach Ihrer Gründung, ist die GENEART GmbH einer der weltweit aner-

kannten Marktführer von Gensyntheseprodukten. Fast die Hälfte der Umsätze werden in den USA erzielt, wo das Regensburger Unternehmen seit 2002 mit einer Repräsentanz vertreten ist. Die restlichen Umsätze verteilen sich auf Europa sowie mit einem Anteil von 7% auf Asien und Südafrika. Zu den internationalen Kunden zählen zu gleichen Teilen öffentliche Institutionen und Universitäten sowie Unternehmen aus den Bereichen Biotechnologie und Pharma.

Bayerischen Gründerpreis 2003

Mit über 30 Mitarbeitern gewann die GENEART GmbH 2003 den vom Magazin Stern, den Sparkassen, McKinsey & Company sowie dem ZDF ausgelobten Bayerischen Gründerpreis in der Kategorie "Aufsteiger" und erreichte als bestes Biotech Unternehmen seiner Kategorie die nationale Ausscheidung.

Warum Gensynthese? Expressionssteigerung durch rationales Gendesign

Die Expression von Cytokinen beispielsweise ist im Organismus in aller Regel äußerst stringent reguliert. Sie muss auf einen antigenen Stimulus hin kurzfristig einsetzen, und bei Ausbleiben des entsprechenden Signals ebenso prompt unterbunden werden, um ein Überschießen der Immunantwort zu vermeiden. Im Falle des Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (GMCSF) reguliert die Natur die zeitnahe Expression u.a. über eine extrem kurze Halbwertszeit der kodierenden RNA: Bei Ausbleiben des Stimulus wird die RNA degradiert und steht somit nicht mehr für die Proteinbiosynthese zur Verfügung.

Genau das Gegenteil wird bei der gentechnischen Herstellung des Proteins gefordert: eine konstitutive, über lange Zeiträume stabile und möglichst hohe Expression in dem gewünschten Expressionssystem. Erreicht wurde dies im Falle des GMCSF durch die Verwendung eines synthetischen Gens. Dabei wurden zunächst AT-reiche, RNA-destabilisierende Sequenzkluster konsequent eliminiert, weitere



Mit Hilfe der Sequenzdesign-Software GenOptimizer™ wird ein synthetisches Gen optimiert.
(Dr. G. Fiedler, Dr. H. Bügl, v.l.n.r. GENEART GmbH)

cis-aktive Sequenzen an die Determinanten der Wirtszelle angepasst und der Kodongebrauch im Sinne der Zelltyp-spezifischen t-RNA Verteilung optimiert.

Darüber hinaus finden sich prominente Beispiele für eine deutliche Verbesserung der Produktionsraten durch die Verwendung synthetischer Gene neuerdings in nahezu allen Bereichen der Biotechnologie: Synthetische Gene werden heute genauso zur Züchtung transgener Pflanzen eingesetzt, die aufgrund einer optimierten Expression des Bacillus thuringiensis toxin (Bt, Cry I A) ein verbessertes Resistenzprofil gegenüber Insekten aufweisen, wie zur Produktion von natürlich degradierbaren Kunststoffen in Tabakpflanzen oder Bakterien.

Gleiches gilt für die Verwendung synthetischer Gene zur Herstellung medizinisch relevanter Polypeptide in so unterschiedlichen Systemen wie E. coli, B. subtilis, Hefen (Pichia, Hansenula, Saccharomyces etc.), Insektenzellen (DS2, SF9, HighFive) und unterschiedlichsten Säugerzellen (CHO, Vero, BHK). Dass es dabei nicht alleine um eine Anpassung der Kodons an die t-RNA Häufigkeiten eines heterologen Produktionssystems geht, belegen Beispiele aus dem F&E Bereich der GENEART GmbH. So konnte gezeigt werden, dass durch gezielte Kodonmodifikation viraler Gene deren Expression selbst in autologen, also humanen Zellen, um ein Vielfaches gesteigert werden kann. Dabei addieren sich die auf gezieltem, Software gestützten Gendesign beruhenden Sequenzoptimierungen hinsichtlich einer Stabilisierung der RNAs, der Steigerung des RNA-Kernexports sowie der Verbesserung der Translationsraten bis zu 50-100fach gesteigerten Ausbeuten.

Verbesserte Proteine durch zielgerichtete in vitro Evolution

Die Umsetzung der molekularen Evolution von Biomolekülen im Reagenzglas ist in vielen Fällen die derzeit effizienteste Vorgehensweise, um Proteine mit verbesserten bzw. neuen Eigenschaften zu entwickeln.

Unsere Gensynthese Plattformtechnologie erlaubt es uns über eine gezielte Randomisierung von Gensequenzen die Eigenschaften von Proteinen zu modifizieren und so beispielsweise Enzymaktivitäten zu verbessern oder Thermostabilität zu erzeugen. Im Gegensatz zu konventionellen, auf Zufall basierenden Randomisierungsverfahren gestattet die Technologie von GENEART die zielgerichtete Permutation von ausgewählten Aminosäuren oder

DNA-Elementen und somit die Minimierung der Größe der randomisierten Genbank auf potentiell sinnvolle Genvarianten. Dies führt in der Folge zu einem deutlich verringerten Screeningaufwand und erhöht die Wahrscheinlichkeit, verbesserte Kandidaten zu finden, um viele Größenordnungen. Von kleinen (10-100) bis sehr großen (bis 1010) Variantenbibliotheken wird so höchste Diversität in den variablen Regionen bei gleichzeitig größter Sequenzgenauigkeit in den konstanten Sequenzbereichen garantiert. Der rationale Entwurf einer Genbank in Verbindung mit deren hochwertiger Produktion minimiert somit den Screeningaufwand bei gleichzeitiger Verbesserung der experimentellen Ergebnisse. Die sprichwörtliche "Suche nach der Nadel im Heuhaufen" wird somit planbar und erfolgversprechend.

Antikörper ohne Protein

Neben der Verfügbarkeit von Gensequenzen benötigen die Forscher der Postgenomics Ära vor allem Nachweisreagenzien zur Detektion von Proteinen. Die genetische Immunisierung erlaubt die schnelle Produktion von Antikörpern ohne dass mühsam Proteine gereinigt und in großen Mengen bereitgestellt werden müssen. Sie beruht auf der Immunisierung mit Plasmid-DNA, die entweder vom Kunden bereitgestellt oder bei GENEART synthetisiert werden kann. Durch eine Immunisierung mit synthetischen, expressionsoptimierten Genen und Immunisierungsvektoren kann auch gegen schwierige Antigene, wie autologe Proteine oder Proteindomänen eine Antikörperantwort induziert werden, was bei Immunisierung mit dem Wildtyp Konstrukt oft schwierig ist.

Neben der schnellen Verfügbarkeit bietet die genetische Immunisierung auch qualitative Vorteile: die so generierten Antikörper erkennen in der Regel auch konformationelle Epitope, da aufgrund der in vivo Expression das Antigen in seiner natürlichen Konformation vorliegt. Besonders wichtig ist dies beispielsweise im Falle komplex aufgebauter Transmembranproteine oder für posttranslational modifizierte Proteine.

Ein weiterer Vorteil ist die sehr hohe Spezifität der erzeugten Antikörper, kommt es doch bei der Aufreinigung der entsprechenden Proteine beispielsweise aus Bakterienzellen oft zu kontaminierenden Verunreinigungen, die in konventionellen Immunisierungsprotokollen häufig zur Ausbildung unerwünschter, kreuzreagierender Antikörperspezifitäten führen.

Das Prozedere für die Herstellung von Antikörpern in Kaninchen, Ratte, Huhn oder Maus ist viel einfacher als bei der klassischen Proteinimmunisierung. Das entsprechende Gen kann bei GENEART optional in einen selbst entwickelten Expressionsvektor umkloniert werden. Dieser für die DNA Immunisierung optimierte Vektor wurde durch Einfügen und Eliminieren verschiedener regulatorischer Sequenzen und der Verwendung von immunmodulatorischen Elementen hergestellt.

Auf Wunsch kann das Antiserum auf Reaktivität getestet werden, ohne dass dabei das Protein vorhanden sein muss. Präimmunsensum und Antiserum werden dann zusammen dem Kunden zugesendet.

Vektoren und Impfstoff Entwicklung

Die Kombination aus der Expertise in der Genoptimierung, der DNA Impfstoffentwicklung und dem Vektordesign ermöglichten GENEART die Entwicklung einer neuen Generation von anwendungsspezifischen Vektoren für den Einsatz als hoch immunogene DNA Impfstoffe und "hoch-Sicherheits-Vektoren", sowie als immunologisch neutrale Genterapie Vektoren. Diese Arbeiten wurden in Kooperation mit der Universität Regensburg durchgeführt und wurden teilweise durch BMBF Forschungszuschüsse gefördert.

Als konsequente Entwicklung der Dienstleistungen im Bereich Genoptimierung hat GENEART das Angebot um zusätzliche Serviceleistungen über die Gensynthese hinaus erweitert. Diese Leistungen reichen von der Produktion von Plasmid-DNA, über die Herstellung spezifischer Antikörper und die Überprüfung der Expressionsleistung in verschiedenen Systemen bis hin zur Etablierung stabiler Zellen und rekombinanter viraler und bakterieller Gentransfersysteme.

Kontakt

Dr. Hans Bügl¹,
Dr. Marcus Graf¹,
Prof. Dr. Ralf Wagner^{1,2};
1 GENEART GmbH, BioPark Regensburg,
Josef-Engert-Straße 9,
2 Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Franz-Josef-Strauß Allee 11,
93053 Regensburg;
Tel: 0941 942 76-0,
Fax: 0941 942 7611;
info@geneart.com
www.geneart.com/

Online-Veröffentlichung

Online-Veröffentlichungen – Konsequenz für die Patentierbarkeit von Forschungsergebnissen Antje Stanjek, TT-NGFN

Viele Hochschulbibliotheken kämpfen mit dem stetig geringer werdenden Etat, den steigenden Kosten für renommierte Fachzeitschriften und dem größer werdenden Angebot an relevanten Journalen. Die Folge ist, dass Wissenschaftler schwerer an die für sie wichtigen Veröffentlichungen gelangen und somit Gefahr laufen, in ihrem Forschungsgebiet nicht alle aktuellen Informationen zur Verfügung zu haben.

In Initiativen wie die Budapest Open Access Initiative (BOAI), die von der EU geförderte ECHO-Charta, die Bethesda-Erklärung oder die Berliner Erklärung fordern renommierte Wissenschaftler einen freien Zugang zu wissenschaftlichen Veröffentlichungen.

Für Viele erscheint das Internet eine kostengünstigere und durchführbare Alternative, die es zu dem ermöglicht, eine breite Leserschaft schnell und umfassend zu erreichen. Die Umsetzungsmöglichkeiten sind dabei vielfältig.

Bei den meisten wissenschaftlich relevanten Fachzeitschriften sind die Online-Zugänge mit einem teuren Abonnement der Print-Version verbunden. Vorstellbar wäre aber auch ein kostengünstigeres nur online erhältliches Abonnement.

Weiterhin gibt es bereits heute rein elektronische Zeitschriften wie z.B. Journal PLoS (Public Library of Science) biology, die freien Zugang zu den Veröffentlichungen anbieten. Die Finanzierung der Zeitschrift wird dabei durch eine Autorengebühr gesichert.

Eine andere Möglichkeit ist die Veröffentlichung von sogenannten Preprints im Internet. Die Ergebnisse werden hier nicht in Form einer üblichen Veröffentlichung präsentiert, sondern formlos und ohne Begutachtung. Geplant ist eine Plattform zu schaffen, die Informationen über aktuelle Forschungsergebnisse bereitstellt und die Kontaktaufnahme und einen Informationsaustausch mit den Autoren ermöglicht.

Der freie und schnelle Zugang zur Veröffentlichung via Internet birgt aber auch Probleme.

- Das Qualitätsniveau der Publikationen muss erhalten bleiben.

Dies ist nur durch einen Peer-Review-Prozess möglich, wie ihn die etablierten Verlagshäuser verwenden. Neue elektronische Zeitschriften

müssen sich den Pool an hochrangigen Gutachtern erst aufbauen und nachhaltig sichern.

- Das Urheberrecht muss gewahrt bleiben. Während ein gedruckter Artikel jederzeit bezogen werden kann und als Nachweis der Autorenschaft dienen kann, können sich die URL-Adressen von Online-Veröffentlichungen ändern oder nach einer gewissen Zeit nicht mehr existieren. Systeme wie das Digital Object Identifier System (DOI) sollen den Verlust von Originalartikeln verhindern. Ähnlich des ISBN-Systems bei Büchern werden bei DOI-Veröffentlichungen im Internet gekennzeichnet. Eine Feststellung der Urheberschaft der veröffentlichten Ergebnisse ist so jeder Zeit möglich.

- Die ins Internet gestellten Veröffentlichungen müssen archiviert werden.

Dies macht zwar fast jeder Herausgeber; da es jedoch kein einheitliches Archivierungssystem gibt, sind viele Internet-Publikationen nicht oder nur schwer zu recherchieren. Aus diesem Grund wurde die Open Archive Initiative (www.openarchives.org) gegründet.

Auch in Hinblick auf den gewerblichen Rechtsschutz kann es mit den Online-Publikationen zu Problemen kommen.

Wissenschaftlicher Fortschritt lebt von der Kommunikation der Forscher untereinander und der Weitergabe von Ergebnissen. Daher ist das primäre Ziel aller Wissenschaftler die Publikation ihrer Daten. Dies steht jedoch nicht wie oft irrtümlich angenommen entgegen dem Patentrecht, es kommt nur auf die Reihenfolge an. So gilt - erst zum Patent anmelden, dann veröffentlichen. Sobald die Anmeldung beim Amt eingereicht ist, steht einer Veröffentlichung der Ergebnisse, die in der Anmeldung beschrieben werden, prinzipiell nichts im Wege, zumal 18 Monate nach dem Anmeldetag die Anmeldeschrift auch vom Amt veröffentlicht wird, um sie der Allgemeinheit zugänglich zu machen. Es geht im Patentrecht nicht darum, geheimes Know-how zu schaffen, sondern eine Balance zwischen wirtschaftlicher Nutzung der Erfindung und die für den technischen Fortschritt notwendige Informationsweitergabe zu schaffen.

Diese Art von Schutzbrief stammt im übrigen aus dem Mittelalter und wurde littera patent – offene Briefe – genannt. Veröffentlicht

man jedoch zuerst, so ist zumindest in Europa, inkl. Deutschland, eine Patentanmeldung nicht mehr möglich. Demnach sollte man auch im Umgang mit Online-Veröffentlichungen vorsichtig sein.

- Problematik Neuheit
Online-Veröffentlichung erscheinen in der Regel trotz vorgeschaltetem Peer-Review schneller als die entsprechende Druckversion. Demnach ist eine enge Absprache zwischen Technologie-Transferstelle bzw. Patentanwalt und Erfinder notwendig, um zu verhindern, dass die Publikation vor der Einreichung der Patentanmeldung veröffentlicht wird. Ansonsten wirkt die Veröffentlichung neuheitsschädlich für die Patentanmeldung, was eine Zurückweisung der Anmeldung zur Folge hat. Dies gilt im Übrigen auch, wenn man nur einzelne Ergebnisse formlos der Öffentlichkeit im Internet zur Verfügung stellt.

- Problematik Datenbank-Zitate
Werden in einer Anmeldeschrift nur die Nummern von Datenbankeinträgen zitiert, aber nicht deren Wortlaut oder z.B. die vollständige Proteinsequenz, auf die man sich bezieht, dann kann das zu Problemen führen. Für einige Prüfer z.B. am US-Patentamt ist damit nicht die notwendige vollständige Offenbarung der Erfindung gegeben. Das verwendete Argument ist, dass Datenbankeinträge im Gegensatz zu Druckversionen theoretisch täglich geändert werden können, und somit der Fachmann nicht nachvollziehen kann, von welchem Stand der Technik der Erfinder zum Zeitpunkt der Erfindung ausgegangen ist.

Ratsam ist daher, vor einer Veröffentlichung sich mit seiner zuständigen Technologie-Transferstelle in Verbindungen zu setzen. So wird gewährleistet, dass die neusten Ergebnisse schutzrechtlich abgesichert und publiziert werden.

Weitere Informationen unter:

www.openarchives.org
www.soros.org
www.mpg.de/pdf/openaccess/BerlinDeclaration_dt.pdf
www.uvm.nrw.de
www.german-doi.org
www.hrk.de

Tagungsbericht HGM2004 – Rahmenbedingungen für die Stammzellforschung

Tagungsbericht zum TT-NGFN IP-Workshop: "Stem Cell Research – Scientific and legal considerations" auf dem Human Genome Meeting 2004, im Estrel Convention Centre Berlin, Germany, vom 4. bis 7. April 2004; Dr. Florian Becke, Oliver Kemper, Phd (TT-NGFN)

In den vergangenen Jahren riefen Berichte über Stammzellen ein starkes öffentliches Interesse hervor. Aufgrund viel versprechende Ergebnisse auf diesem Gebiet wurde die Hoffnung geschürt, dass mit Stammzellen bald Erfolge in der Therapie vieler bisher unheilbarer Erkrankungen möglich werden.

Für die Wissenschaft wird die Forschung mit und an humanen Stammzellen durch die Hoffnung angetrieben ein tieferes Verständnis von der Entwicklung einzelner Zellen, Geweben, ja sogar von ganzen Organen und Organismen zu erhalten. Jedoch steckt der therapeutische Einsatz von Stammzellen, aufgrund der vielen noch offenen Fragen zum Potential der einzelnen adulten und embryonalen Stammzellen, noch in den Kinderschuhen.

Neben den vielen ungeklärten wissenschaftlichen Fragen gibt es auch eine lebhaft ethische Diskussion auf internationaler Ebene über die Verwendung von humanen Stammzellen, insbesondere zu der Verwendung von embryonalen Stammzellen.

Es gibt weltweit einen breiten ethischen Konsens gegen das reproduktive Klonen beim Menschen. Weniger klar ist die Situation bezüglich des therapeutischen Klonens oder der Verwendung von embryonalen Stammzellen für wissenschaftliche oder therapeutische Anwendungen, da es bis heute keinen internationalen Konsens zu diesen Fragen gibt. Dies wird in Europa besonders deutlich, da die einzelnen Staaten eine sehr unterschiedliche rechtliche Handhabung gefunden haben, die die unterschiedliche Abwägung zwischen Nutzen und Gefahr für die Menschheit innerhalb Europas widerspiegelt.

Die Forschung bewegt sich in einem großen Spannungsfeld zwischen der Hoffnung vieler Patienten auf neue Therapiemöglichkeiten durch humane Stammzellen von bisher unheilbaren Krankheiten und den ethischen Bedenken über den Missbrauch der menschlichen Schöpfung.

Die Diskussion über Stammzellforschung, insbesondere mit embryonalen Stamm-

zellen wird dadurch erschwert, dass eine erhebliche rechtliche Unsicherheit bei den Wissenschaftlern besteht, welche Stammzellforschung in Deutschland erlaubt und ist und welche Fördermöglichkeiten bestehen.

Der TT-NGFN IP-Workshop "Stem Cell Research – Scientific and legal considerations" gab einen Überblick über die aktuelle rechtliche Situation auf dem Gebiet der Stammzellforschung in Deutschland und Europa.

Zunächst gab Prof. Dr. med. Jürgen Hescheler (Köln) einen Überblick über den aktuellen wissenschaftlichen Stand der Forschung mit embryonalen und adulten humanen Stammzellen. Herr Prof. Hescheler zeigte, dass in Deutschland im internationalen Vergleich die Anzahl an naturwissenschaftlichen Veröffentlichungen auf dem Gebiet der Stammzellforschung relativ unbedeutend ist, dass jedoch der ethische und rechtliche Themenkreis um die Stammzellforschung im internationalen Vergleich einen großen Raum einnimmt. Eine wichtige Frage in der Stammzellforschung ist mit welchen Stammzellen, embryonalen oder adulten, die größten Erfolgsaussichten und das geringste Risiko bei der Therapie für Patienten bestehen. Dabei sind insbesondere das Differenzierungspotential und das „lineage commitment“ der unterschiedlichen Stammzellen von Bedeutung. Prof. Hescheler konnte zeigen, dass bei Verwendung von zur Differenzierung angelegten, aber nicht vorselektierten Stammzellen eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass der Empfänger Krebs entwickelt. Werden dagegen solche Stammzellen ausgewählt, die einen spezifischen Promoter aktiviert haben, kann das Krebsrisiko nahezu auf Null verringert werden.

Octavi Quintana Trias (Brüssel) präsentierte die rechtlichen Rahmenbedingungen im europäischen Vergleich auf dem Gebiet der humanen Stammzellforschung. In vielen europäischen Staaten wurde eine rege Diskussionen über die Stammzellforschung geführt, was dazu führte, dass in den meisten europäischen Staaten Gesetze für den Umgang mit humanen Stammzellen verabschiedet wurden. So gibt es

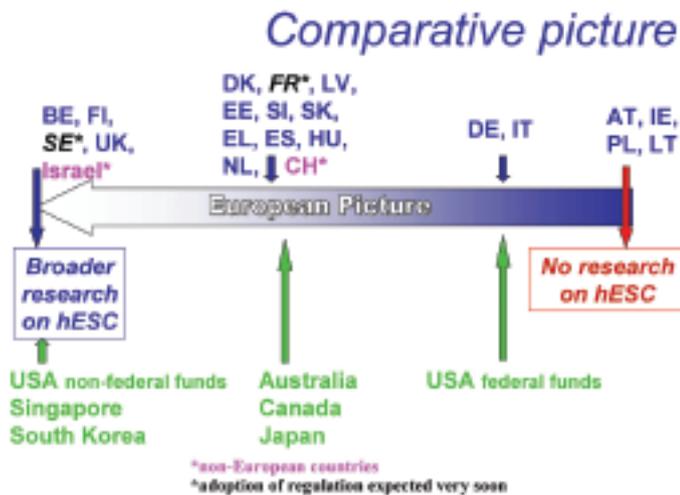
z.Z. nur in fünf Ländern der EU keine Regelungen über die Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen (Portugal, Luxemburg, Republik Zypern, Tschechische Republik und Malta). Die Regelungen der anderen Länder zeichnen sich jedoch durch eine große Heterogenität in der Verwendung und Herstellung von embryonalen Stammzellen und in der Frage des therapeutischen Klonens aus.

So sind die rechtlichen Rahmenbedingungen, bis hin zum therapeutischen Klonieren in Belgien, Finnland, Schweden und Großbritannien sehr weit gefasst. Die Forschung an humanen Stammzellen, inklusive der Generierung von neuen embryonalen Stammzellen auch aus überzähligen menschlichen Embryonen, ist in 11 EU Staaten erlaubt (Dänemark, Estland, Frankreich, Griechenland, Ungarn, Lettland, Slowenien, Tschechische Republik, Spanien, Schweden, Niederlande). In sieben Staaten der EU (Österreich, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Polen, Frankreich und Litauen), ist jedoch die Forschung an humanen Stammzellen sehr eingeschränkt, und von diesen erlauben nur Deutschland, Frankreich und Italien den Import bereits existierender embryonaler Stammzellen.

Die rechtlichen Rahmenbedingungen in der Forschung mit humanen Stammzellen im internationalen Vergleich (Octavi Quintana Trias)

Deutschland hat damit im Vergleich zum erweiterten Europa und der USA für die embryonale Stammzellforschung relativ restriktive Rahmenbedingungen geschaffen.

Octavi Quintana berichtete weiterhin, dass die Forschung an und mit embryonalen und adulten humanen Stammzellen prinzipiell durch das 6. Rahmenprogramm (6. RP) in der EU gefördert wird. Über die Förderung von Stammzellprojekten wird jedoch im Einzelfall entschieden, und es werden die jeweiligen nationalen Gesetzeslagen bei der Förderung berücksichtigt. Dies bedeutet, dass Antragsteller



Grafische Darstellung der rechtlichen Rahmenbedingungen in der Forschung mit humanen Stammzellen im internationalen Vergleich (Octavi Quintana Trias)

aus Deutschland keine Förderung enthalten, wenn die beabsichtigten Experimente nicht im Einklang mit deutschen Gesetzen stehen, obwohl dieselbe Forschung in anderen Ländern der EU gefördert werden könnte.

Die USA weisen ein heterogenes Bild in der rechtlichen Behandlung der Stammzellforschung auf, indem unterschieden wird aus welchen Mitteln die Forschung finanziert wird. Stammzellforschung ist fast nicht reglementiert, wenn die Forschung privat, industriell oder von einigen Bundesstaaten finanziert

wird. Dabei sind sowohl die Generierung neuer Stammzelllinien und das therapeutische Klonieren erlaubt. Werden jedoch Bundesmittel (NHI) für die Forschung an humane Stammzellen verwendet, dürfen nur Stammzelllinien verwendet werden, die vor dem 9. August 2001 hergestellt wurden (vgl. Deutsche Stichtags-Lösung 1.1.2001, gilt nur für nicht totipotente Stammzellen).

Dr. Dr. Tade Matthias Spranger gab einen Überblick über die Möglichkeiten Erfindungen auf dem Gebiet der Stammzellfor-

schung zu patentieren. Dabei müssen neben den jeweiligen nationalen Gesetzen (für Deutschland: Embryonenschutzgesetz, Stammzellgesetz) in Europa die Biopatentrichtlinie (98/44/EG) oder deren jeweilige nationale Umsetzung berücksichtigt werden. Darüber hinaus jedoch spielen auch internationale Handelsabkommen (TRIPS) eine wichtige Rolle bei der Beurteilung der Patentierbarkeit von Erfindungen aus der Stammzellforschung.

Ein Zusammenfassung der Vorträge und die Lebensläufe der Referenten können auf der Homepage der Technologietransferstelle für das Nationale Genomforschungsnetz (www.TT-NGFN.de) eingesehen werden.

CV Referenten

Prof. Dr. med. Jürgen Hescheler ist Direktor des Institutes für Neurophysiologie an der Universität Köln.

Octavi Quintana Trias ist Direktor für Gesundheitsforschung bei der Europäischen Kommission im Direktorat für Wissenschaft und Technologieentwicklung.

Dr. Dr. Tade Matthias Spranger, ist Juniorprofessor für Recht am Institut für Öffentliches Recht an der Universität Bonn am Lehrstuhl von Pro. Dr. Matthias Herdegen .

Ausschreibung zur „Deutsch-Französische Sommerakademie zur Bioethik“

Vom 19. bis 26. September 2004 findet im Berlin-Brandenburgischen Institut für Deutsch-Französische Zusammenarbeit in Europa e.V. (BBi) in Genshagen eine interdisziplinäre Sommerakademie zur Bioethik statt. Themenschwerpunkt der diesjährigen Veranstaltung sind die ethischen Aspekte der prädiktiven Medizin in den Bereichen der genetischen Diagnose von Brustkrebs sowie der Präimplantationsdiagnostik. Deutsche und französische Spezialisten werden zu diesen Themen Vorlesungen, Arbeitsgruppen und Workshops anbieten. Der überwiegende Teil der Veranstaltung wird im Schloss Genshagen, einzelne Teile auch in der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften und der Charité-Universitätsmedizin Berlin stattfinden. Die Teilnehmerzahl ist auf 20 Personen begrenzt, um eine starke

Interaktion zwischen Professoren und Studenten zu gewährleisten.

Diese Ausschreibung richtet sich an Studierende aller Fakultäten und steht allen Staatsangehörigen der Europäischen Union offen. Teilnahmebedingung ist ein allgemeines Interesse an biomedizinischen Fragestellungen, das die Bewerber in einem Kurzpapier (150-200 Wörter) darlegen sollen.

Die Veranstaltung wird vom deutschen und französischen nationalen Ethikrat, von der französischen Botschaft in Berlin, von der Robert Schuman Stiftung in Paris, von der Charité und von der AG Bioethik und Wissenschaftskommunikation am Max Delbrück Centrum in Berlin, vom Hôpital Necker in Paris und vom BBi in Genshagen organisiert bzw. gefördert.

Organisatoren

- Prof. Dr. Detlev Ganten (Charité, Berlin)
- Prof. Dr. Phillipe Meyer (Necker, Paris)
- Prof. Dr. Jens Reich (AG Bioinformatik, AG Bioethik/MDC, Berlin)
- Dr. Rudolf Teuwsen (Nationaler Ethikrat, Berlin)

Kontakt

Esther Strätz, BBi, im Schloss, D-14974 Genshagen
 straetz@bbi-genshagen.de
 Tel. +49 (0)3378 80 59 20 3
 Fax. +49 (0)3378 87 00 13 :
<http://www.bbi-genshagen.de>

Quelle: Mitteilung des Wissenschafts-abteilung der französischen Botschaft, Mai 2004

Der Kartoffelkämpfer

Markus Frank ist Leiter der Forschungsgruppe pilzresistente Pflanzen bei der BASF Plant Science. Dort entwickelt er Kartoffel-Pflanzen, die ihrem ärgsten Feind widerstehen sollen, der Kraut- und Knollenfäule.

Ludwigshafen ist exakt so öde, wie man es sich vorstellt. Wer in Mannheim in die Straßenbahn Nummer drei steigt, um nach Ludwigshafen zu gelangen, kann die Hoffnung auf ansehnliche Gebäude oder Parkanlagen getrost begraben. Trotzdem liegt in Ludwigshafen der wirtschaftliche Mittelpunkt der Pfalz: Die BASF AG - Hoffnungsträger und Arbeitgeber von derzeit etwa 37.000 Menschen – und von Markus Frank, Kartoffelexperte und Leiter der Forschungsgruppe pilzresistente Pflanzen in der BASF Plant Science, einem Joint Venture für Pflanzenbiotechnologie - ein Unternehmen also, dessen Risiko sich BASF mit einer anderen Firma, dem schwedischen Saatgutunternehmen Svalöf Weibull AB, teilt.

Er seufzt. „Stimmt. Die Stadt ist eher gewöhnungsbedürftig.“ Der aus Lübeck stammende Pflanzengenetiker ist bekennender Norddeutscher. Etwas abwesend blickt er von seinem Fenster auf den unter ihm fließenden Rhein. Nein, segeln kann man hier nicht. Er hätte nach der Promotion ja auch nach England gehen können. Die Sache war so gut wie abgemacht. Dann aber kamen das Angebot aus Ludwigshafen und ein paar Freunde, die ihm den Job schmackhaft machten. Nun entwickelt Frank etwa 200 Meter von Tor sieben entfernt in der zweiten und dritten Etage des Gebäudes A 30 pilzresistente Pflanzen. Genauer gesagt: abwehrstarke Weizen- und Kartoffelpflanzen (*Solanum tuberosum*).

Die Knolle – klischeegemäß des Deut-



Der *Phytophthora* erobert die Kartoffel über die Spaltöffnungen und vermehrt sich in der Knolle. (Quelle: Furkert, MPI für Züchtungsforschung)

schen liebste Speise – ist ernsthaft bedroht durch die pilzartigen Kraut- und Knollenfäule. „Die Bezeichnung Pilz hat sich zwar eingebürgert, stimmt aber vorn und hinten nicht. Der Parasit ist eher eine Alge und damit um einiges näher mit Ihnen verwandt, als mit den Pilzen – und natürlich auch mit mir“, bemerkt Frank schmunzelnd. Dann beginnt er zu erzählen von Angriffen, schwächelnden Abwehrmechanismen und starken Brüdern, denen der Schädling so leicht nichts anhaben kann.

Dabei lag ihm eigentlich nichts ferner, als sich um die Landwirtschaft zu kümmern. Selbst zur Biologie kam er, wie die Jungfrau zum Kinde. „Eigentlich wollte ich Chemie- und Deutschlehrer werden“, sagt er. Bis zum ersten Schulpraktikum – danach stand fest, dass er nicht zu den Menschen gehört, die für den Rest ihres Lebens eine Horde pubertierender Sprösslinge bändigen wollen. „Fehlentscheidungen muss man korrigieren können“, sagt er belustigt. Die Kartoffel sei nicht weniger spannend und komplex.

Krimi auf der Kartoffel

Stimmt. Was sich auf der Kartoffelpflanze abspielt, gleicht dem Drehbuch eines erfolgreichen Sci-Fi-Thrillers: List und Tücke, Sex & Crime, Invasion und Zerstörung – vorgelebt in einem mikroskopisch kleinen Universum direkt auf den mitteleuropäischen Feldern. *Phytophthora infestans*, der „Pflanzenfresser“, belagert die Kartoffeln. Er erobert ihre Blätter durch die Spaltöffnungen, sticht seinen stielartigen Fortsatz in die Zellen und saugt sie förmlich aus. Sämtliche Abwehrmöglichkeiten der Kartoffel versagen - Stängelskelette sind alles, was von ihr übrig bleibt.

Markus Frank hat den Auftrag sie zu retten. Das sagt er natürlich nicht so. Wenn er aber von dem Kahlschlag berichtet, den der Pflanzenfresser anrichtet, spürt man den Forscher – und den Ehrgeiz, der gepeinigten Kartoffel zu einem besseren Leben zu verhelfen. Seine Liaison mit den Erdäpfeln geht weit über übliche Pommes, Salzkartoffeln oder Reibekuchen hinaus. Bereits seine Diplomarbeit widmete er der Knolle und ihren Resistenztypen. Die Doktorarbeit riss die beiden wieder auseinander. Aber: „Es ist wie in einer guten Beziehung: Erst nach der Unterbre-



Markus Frank entwickelt bei der BASF Plant Science pilzresistente Kartoffeln und Weizen. (Quelle: BASF, 2004)

chung stellt man fest, dass man doch zusammen gehört“, witzelt er vor sich hin.

Er steht also auf und holt aus einem Schrank einen Ordner mit Bildern, die das zeigen, was von einstigen Feldern übrig bleibt, die von *Phytophthora* erobert wurden – reihenlang einsam nebeneinander stehende Pflanzengerüste, etwa 40 Zentimeter hoch. Derzeit stehen die Bauern alle vier Tage auf den Feldern und tränken ihre Kartoffeln in Mitteln, die den Pflanzenfresser hemmen und das schlimmste verhindern sollen. „Ein reines Zufallsspiel, denn er muss Glück haben, wenn der Schädling gerade dann auf den Blättern haust“, sagt Frank. Am Ende seines Vortrags hat auch der Letzte verstanden, dass es hier nicht nur um das Überleben einer einzelnen Kartoffelpflanze, sondern auch um das der Landwirte geht. Jährlich richtet die Kraut- und Knollenfäule einen gesamtwirtschaftlichen Schaden von fast 134 Millionen Euro in Deutschland an.

Die Natur als Vorbild

Zuerst allerdings schien Markus Frank die Idee, Kartoffeln oder auch Weizen, gentechnisch abzu härten völlig absurd. Als sein Chef ihm vorschlug, pilzresistente Pflanzen zu kreieren, stellten sich ihm alle Nackenhaare auf. „Oh Gott, nur das nicht. Das funktioniert sowieso nicht“, dachte er. Er wollte sich nicht in die Reihen der Forscher gesellen, die zuvor vergeblich versucht hatten, Kartoffeln, Weizen oder Mais gegen ihre Schädlinge immun zu machen. Doch der große, etwas hagere und jungenhaft wirkende Wissenschaftler mit den Haaren, die in alle Richtungen abstehen, ist zäh – heute bezeichnet er das Vorhaben augenzwinkernd als „Herausforderung“.

Mit einer Tasse Kaffee – die selbst Tote wieder zum Leben erweckt – lehnte er sich zurück und überlegte, woran seine Vorgänger wohl scheiterten. Am Ende eines langen Denkprozess, etlichen weiteren Tassen Kaffee und kontroversen Diskussionen stand eine verblüffend einfache Lösung: „Sie setzten auf die falschen Gene. Das, was bislang an Resistenzgenen aufgeboden wurde, war so etwas wie eine Fieberkurve – unspezifische Abwehrreaktionen“, urteilt er und wandte sich an sein größtes Vorbild, die Natur. „Wir können nur das nachahmen, was uns die Natur schon vorgemacht hat.“

Non-Host-Resistenz, Nicht-Wirts-Resistenz – nennen Pflanzenzüchter das Verfahren, das danach fragt, warum einige Pflanzenarten von Schädlingen befallen werden, ihre Verwandten aber nicht. „Eigentlich ist es doch ein großes Wunder, dass Menschen, Tiere oder Pflanzen an so wenige Bakterien, Viren oder Pilz erkranken“, sagt Frank. Schließlich kreuhen und fleuchen Abermillionen von ihnen um uns herum.

Gleichberechtigung für die Gentechnik

Vielleicht ist es diese Sachlichkeit kombiniert mit seinem christlichen Grundverständnis, die Meinung anderer Menschen anzuerkennen, die ihn so glaubwürdig erscheinen lassen. Welcher andere Protagonist der grünen Gentechnik, stellt sich schon freiwillig mit einem Stand seiner Firma auf den evangelischen Kirchentag mitten ins Lager der Skeptiker und Gegner. Natürliche Grenzen werden überschritten, die möglichen Folgen nicht bedacht, lautet einer der häufigsten Vorwürfe.

„Der Sprung über Artgrenzen ist kein Privileg der Biotechnologie, sondern von Natur und Züchtung vorexerziert. Sämtliche Kartoffelsorten enthalten eingekreuzte Resistenzgene anderer Arten – auf konventionell gezüchtetem Weg“, pflegt er dann zu argumentieren. Und in der Tat beobachteten dänische Forscher, dass sich zum Beispiel der Raps auch in der Natur frei weg mit der Wasserrübe paarte. „Ich will unter den Gegnern der Gentechnik nicht missionieren. Jeder soll selbst abwägen, wie er dazu steht. Ich plädiere lediglich für eine Waffengleichheit von klassischer Züchtung und Biotechnologie.“

Also suchte er nach einem engen Verwandten der Kartoffel, dem der Pflanzenfresser nichts anhaben kann. Er fand ihn – direkt neben der Kartoffel sozusagen. Der Schwarze Nachtschatten (*Solanum nigrum*) ist gänzlich unempfindlich gegen *Phytophthora*. „Die Entscheidung, ob eine Pflanze resistent ist oder nicht, fällt sobald der Schädling in sie eingedrungen ist.“ Dann



Von *Phytophthora infestans* eingenommenes Kartoffelfeld – oder das, was davon übrig geblieben ist. (Quelle: BASF, 2004)



Das Pflanzengerüst einer Kartoffel nach *Phytophthora*-Belagerung (Quelle: BASF, 2004)

nämlich stellt sich heraus, auf welche Verteidigungsstrategie sie setzt – „die Kartoffel entscheidet sich für die falsche, der Schwarze Nachtschatten für die einzig richtige Methode“, sagt Frank und zollt dem Gewächs sichtlich Respekt. Die Pflanze macht einfach dicht. Sie schafft das, wozu Krebsforscher gerne Tumore bringen wollen – sie lässt die befallenen Zellen ganz gezielt absterben: Apoptose. Bevor *Phytophthora* weiß, wie ihm geschieht, hat er nichts mehr zu fressen und verhungert kläglich. Was zurück bleibt ist lediglich ein kleiner brauner Fleck auf dem Blatt.

Vielfalt der Industrie

„Dazu müssen wir auch die Kartoffel bringen“. Markus Frank lehnt sich entspannt zurück. Aber warum gerade in der Industrie, den vermeintlichen Bösewichten unter den Forschern – warum nicht an einer Universität oder dem Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung in Köln, an dem er schon seine Diplomarbeit mit den Kartoffeln anfertigte. „Mir liegt die zielgerichtete Forschung mehr als die akademisch akribische Suche“, lautet die lapidare Antwort. Und das hört sich nicht einmal kokett oder übertrieben bescheiden an. Vielmehr klingt es aus seinem Mund, wie von jemandem, der weiß, wo seine Stärken liegen. „Die Industrie bietet mir Vielseitigkeit. Die Projekte bei der BASF Plant Science verfolgen ein klares Ziel, die auch technisch verwirklicht werden müssen. Wenn das nicht klappt, muss man in der Lage sein, auch ein gänzlich neues Projekt anzugehen“. In der akademischen Forschung sei man ja spätestens mit der Doktorarbeit für den Rest seines Lebens festgelegt.

Genervt ist er nur, wenn das Telefon zum dritten Mal klingelt und es wieder einmal um den Forschungsantrag geht, der unbedingt weg muss. „Das funktioniert nicht anders als an der Uni“,

stöhnt er leidgeprüft. Überhaupt vermitteln er und seine Umgebung irgendwie Hochschul-Atmosphäre. Sein etwa zwölf Quadratmeter großes Büro teilt er sich mit einer Kollegin. Links steht eine Kaffeemaschine, die offensichtlich gut genutzt wird. Im Schrank darüber finden sich Tassen jeglicher Art. Auf der rechten Seite hinter dem Schreibtisch seiner Kollegin hängt ein riesiges Plakat, das die Stoffwechselwege vom Reis zeigt. Auch die Ausstattung der Labore hat nichts mit den sterilen, menschenleeren, hochdramatisch wirkenden Geräte-Landschaften der Pharmaindustrie zu tun. Per Hand basteln Laboranten Gele, übertragen Gene, bringen Zellen dazu, sich zu Pflanzen zu entwickeln.

Die Verbindungen zur nicht industriellen Forschung sind eng geblieben. „Mit dem Pflanzengenomprojekt GABI entstand ein echter Ideen-Pool aus Forschung und Industrie“, sagt Frank. Die BASF Plant Science und rund 30 weitere Unternehmen unterstützen den Verbund finanziell und haben dafür die ersten Zugriffsrechte auf deren Resultat. „Eine ideale Ergänzung – ohne das wissenschaftliche Know-How wären wir noch lange nicht soweit.“ Manchmal fährt Markus Frank mit dem Auto über das Gelände der BASF, vorbei an den „Steam Crackern“, die das Öl in verschiedene Fraktionen zerlegen, an den Stickstoff- und Farbwerken. Als Student hat er in den Semesterferien selbst bei Bayer an den „Steam Crackern“ gestanden. „Ich fand schon immer alles gut, was mit Chemie zu tun hat.“ Aniliner würden die alteingesessenen BASFler hier genannt, erklärt er noch kurz bevor er sich zum ersten Fußball Europameisterschafts-Spiel der Deutschen verabschiedet. Und es bleibt der Eindruck, als gehöre er selbst auch ein bisschen dazu – zu den Anilinern.

Edda Grabar

Erfolg auf ganzer Linie – Deutschland schneidet beim HFSP hervorragend ab

Ulrich Schlüter · Projektträger Jülich des BMBF

Außerordentlich erfolgreich waren deutsche Wissenschaftler bei der diesjährigen Auswahlrunde des Human Frontier Science Program (HFSP).

Zur Erinnerung: HFSP, ein internationales Programm, das seine Zentrale in Straßburg hat und von einer Reihe von Staaten und der EU finanziert wird, ist weltweit die einzige Initiative in den Lebenswissenschaften, die Gelder für Stipendien und Beihilfen für multilaterale Forschergruppen vergibt, und dies ausschließlich nach wissenschaftlichen Kriterien und ohne thematische Vorgaben. Deutschland ist von der Gründung des HFSP im Jahr 1989 an Mitglied des HFSP. Den jährlichen Beitrag stellt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) aus seinem Haushalt bereit. Dieser beläuft sich derzeit auf etwa 3 Mio. Euro. Das gesamte Budget für 2004 wird knapp 53 Mio. US\$ betragen (Einzelheiten zu WFSP siehe auch GenomXpress 3/02, p.17-19).

Die Aufklärung komplexer Mechanismen lebender Systeme ist die „Mission“ von HFSP. Dabei verfolgt das Programm vor allem das Ziel, sowohl interkontinentale als auch interdisziplinäre Kooperationen zu initiieren. Letzteres vor allem aufgrund der schon nicht mehr ganz neuen Erkenntnis, dass sich Fortschritte in den Lebenswissenschaften an den Grenzen der Biologie durch das Zusammenwirken weiterer Disziplinen abspielen; nämlich da, wo sich Biologie, Chemie, Physik, Mathematik und andere Disziplinen überlappen.

Um diese Interdisziplinarität stärker zu befördern, hat HFSP vor kurzem in Ergänzung zu seinem bisherigem Förderinstrumentarium einen Teil seiner Langzeitstipendien modifiziert. Herausragende junge Postdocs, die einen Abschluss in nicht-biologischen Disziplinen haben, können sich auf die neuen Cross-Disciplinary Fellowships bewerben. Auch hier gilt die grundsätzliche Regel: Wissenschaftler, die aus einem der HFSP Mitgliedsländer kommen, können sich für einen Aufenthalt in jedem beliebigen

Land weltweit bewerben. Wissenschaftler aus Nichtmitgliedsländern dagegen können sich nur für Forschungsaufenthalte in einem der HFSP Mitgliedsländer bewerben. Dazu gehören im Übrigen auch alle EU-Länder einschließlich der am 01. Mai 2004 beigetretenen.

Das vor zwei Jahren gestartete Career Development Award Programm (CDA), ebenfalls eine Modifikation des Stipendienprogramms, hat eine bemerkenswert hohe Anzahl qualifizierter jüngerer Wissenschaftler mobilisiert. Über das CDA werden frühere HFSP-Stipendiaten beim Aufbau eigener, unabhängiger Arbeitsgruppen in ihrem Heimatland unterstützt. Im letzten Jahr sind 8 solcher CDA vergeben worden, davon 3 an deutsche Wissenschaftler: ein schönes Ergebnis. Etwas bedauerlich nur, dass in der Auswahlrunde 2004 nur zwei deutsche Wissenschaftler überhaupt einen Antrag auf ein CDA gestellt haben, von denen einer erfolgreich war.

Stipendien 2004

Bei der Auswahl der Stipendien für einen Forschungsaufenthalt im Ausland waren deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler 2004 recht erfolgreich. Von den eingegangenen 673 Anträgen waren 8% (53 Anträge) von deutschen Forschern. Von den bewilligten 90 Stipendien sind immerhin 12% (11 Stipendien) an Deutsche vergeben worden. Das ist das beste Ergebnis eines einzelnen Landes; nach Frankreich sind 7, nach Großbritannien 5 Stipendien gegangen.

Immer noch unbefriedigend ist allerdings unser Abschneiden als Gastland für ausländische Wissenschaftler. Lediglich 5 der 90 ausgewählten Stipendiaten (mit einer Ausnahme alle aus der EU) werden nach Deutschland kommen, gerade mal 5,5%. Es ist wenig tröstlich, dass die meisten anderen Länder auch nicht besser abschneiden. Der Trend zum Auslandsaufenthalt in den USA ist mit 62% unge-

brochen. Hier sollte etwas getan werden. Wir haben in Deutschland ein für ausländische Wissenschaftler attraktives Forschungsumfeld, gerade auch in den Lebenswissenschaften mit den in den letzten Jahren aufgebauten Strukturen des NGFN und der anderen Genom-Proteom- und sonstigen Programme. Möglicherweise brächte uns eine aktive und gezielte Werbung von Universitäten, Max-Planck-Instituten, HGF-Zentren und anderen Einrichtungen um ausländische Wissenschaftler hier auf Dauer ein besseres Ergebnis.

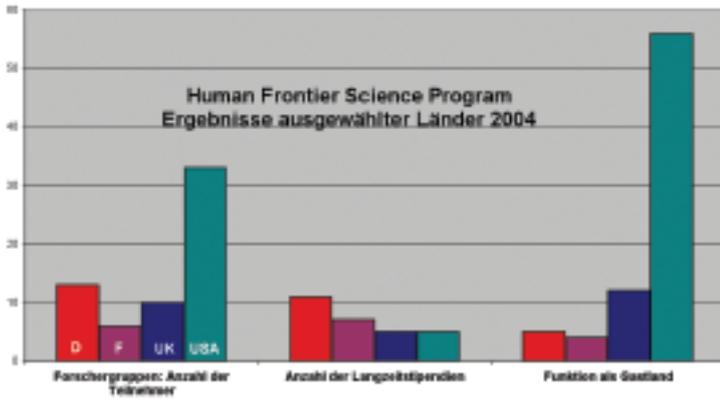
Die Erfolgsrate im Stipendienprogramm insgesamt liegt derzeit bei knapp 13,4%. Das ist zwar eine relativ geringe Quote, sollte aber niemanden mit der entsprechenden Qualifikation von der Antragstellung abhalten. Unter anderem auch wegen der harten Auswahl ist das Renommé der HFSP-Förderung so groß.

Forschergruppen 2004

Die Beihilfen für Forschergruppen werden an Teams vergeben, deren Mitglieder aus mindestens zwei verschiedenen Ländern kommen, wobei der principal investigator aus einem HFSP-Mitgliedsland sein muss. Die program grants können an alle Wissenschaftler vergeben werden, unabhängig von Alter und Status. Die young investigator grants sind solchen Nachwuchswissenschaftlern vorbehalten, die noch in den ersten fünf Jahren ihrer „Selbständigkeit“ sind.

33 (von 733 beantragten) Gruppen mit zusammen 111 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern wurden jetzt für die Förderung ausgewählt; sie können 2004 mit ihren Projekten starten.

Von den 111 ausgewählten Forschern sind immerhin 13 aus einer deutschen Forschungseinrichtung. Auch hier wieder mit fast 12% Beteiligung das beste Ergebnis für ein einzelnes Land nach den USA. Was die Erfolgsrate (Verhältnis Anträge/Bewilligung) betrifft,



Deutschland ist bei den Forschungsgruppen und den Stipendien gut vertreten. Nur als Gastland müssen wir noch besser werden.

liegen wir sogar mit 5,6 % an der Spitze (USA: 5,4%; Frankreich 3,4%; UK 3,9%).

Alles in allem ein exzellentes Ergebnis für die deutsche Wissenschaft. Es zeigt, dass wir uns international in der Spitzenforschung hervorragend positioniert haben und dass sich das finanzielle Engagement der Bundesregierung hier auszahlt. Es bleibt zu hoffen, dass dieses hohe Niveau auch in Zukunft gehalten wird. Alle Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die eine HFSP relevante Forschung betreiben, sind aufgerufen, Anträge einzureichen. Voraussetzungen und Fristen finden Sie auf der Internet Homepage www.hfsp.org

Per Aspera Ad Astra Der steinige Weg zu den Sternen

Deutscher Biotechnologie-Report 2004



Im Mai tourte wie jedes Jahr eine Karawane durch Deutschland. Neben Berlin standen Köln, Heidelberg und München auf dem Tourplan der Roadshow von Ernst & Young zur Präsentation des Biotechnologie-Reports 2004. Nach der „Zeit der Bewährung“ (2002) beschreibt der „Steinige Weg zu den Sternen“ den Zustand der deutschen Core-Biotech-Industrie im Jahr 2003. Gibt es Licht am Ende vom Tunnel? Die Quintessenz des aktuellen Reports deutet bereits dessen Titel an. Im Ökonomendeutsch heißt dies, die Branche konsolidiert sich weiter.

Anzahl der Unternehmen (-1%), Umsatz (-5%), Mitarbeiterzahlen (-14% bzw. -16% in FuE) und die Ausgaben für Forschung und Entwicklung (-11%) sind im zurückliegenden Jahr weiter zurückgegangen. Aber auch die Verluste konnten um 17% auf 549 Mio. Euro gesenkt werden. „Jedoch, von einem von vielen erwarteten massiven Einbruch der Branche kann nicht gesprochen werden“, so ein Vorstandsmitglied von Ernst & Young. Die staatliche Förderung spielt nach wie vor eine wichti-

ge Rolle für das Überleben der noch jungen Pflanzen Biotech in Deutschland. Zahlreiche Programme des BMBF belegen dieses Engagement zur Bündelung von Maßnahmen und zur Förderung von Innovationen. Deutschland glaubt und Deutschland braucht den Wachstumsmarkt Biotechnologie. Der Report von Ernst & Young basiert auf einer Primärerhebung durch Firmenumfragen mittels Fragebögen.

Auf dem Höhepunkt des Biotech-Hypes im Jahr 2001 gab es in Deutschland 365 Core-Biotech-Unternehmen. Die durchschnittliche Beschäftigtenzahl in diesen Unternehmen betrug damals 39 Beschäftigte pro Unternehmen. Diese Zahl sank auf die heute durchschnittlich 33 Mitarbeiter. Gemessen an der Anzahl der Firmen, ist Deutschland nach wie vor Nummer Eins der europäischen Szene. Die Bewertung der Relevanz dieser Zahl überlasse ich aber gerne Ihnen selbst. In Europa schrumpfte die Anzahl der Unternehmen um ebenfalls 1% auf 1861 Firmen. Mit 77.907 (-5%) Mitarbeitern und einem Umsatz von 12,277 Mrd. Euro (-5%)

kann die Biotechnologie ohne Zweifel als ein europäischer Wirtschaftszweig bezeichnet werden. Ähnlich wie in Deutschland setzen sich die „Abgänge“ in Europa größtenteils aus Insolvenzen und Firmenaufösungen zusammen. In nur geringer Zahl gehen diese auf Akquisitionen bzw. Fusionen zurück. Der Anteil von „Merges & Acquisitions“ ist in Europa und in Deutschland im vergangenen Jahr jedoch leicht nach oben gegangen. Auffällig hier, dass man lieber unter sich bleibt, dass heißt man schaut sich innereuropäisch nach Partnern oder nach „Futter“ zum Kauf um. Amerikanische Firmen sind in Europa kaum präsent.

Das Hauptproblem für die Branche,

so eine These von Ernst & Young, bleibt das Erreichen einer kritischen Masse. Immerhin 80% der deutschen Firmen arbeiten mit weniger als 30 Mitarbeitern. Eine andere These von Ernst & Young lautet aber, dass durch die relativ kleinen Firmen die Flexibilität und Anpas-

sungsfähigkeit erhöht und die Konsolidierung bisher ohne das befürchtete Massensterben von Unternehmen ablief. Viele Firmen bauten ihr Geschäftsfeld als Serviceanbieter aus. Service wurde im zurückliegenden Jahr zu einem wichtigen Standbein für das Überleben der jungen Unternehmen. Trotz des Schrumpfens der Branche kam es zu einem Wachstum in der Produkt-Pipeline. Ernst & Young sieht dies als einen Fortschritt im laufenden Konsolidierungsprozess. Im letzten Jahr gab es mehr klinische Studien in der Phase 1 und Phase 2 bzw. als Tests in der vorklinischen Phase mit neuen Wirkstoffen als jemals zuvor. Der Pharmamarkt bleibt der wichtigste Markt der Biotech Branche. Viele glauben bereits Licht am Ende des Tunnels zu sehen, denn immerhin befinden sich 5 Produkte von 5 Unternehmen in der klinischen Phase 3 des Zulassungsprozesses. Insgesamt gibt es in Deutschland 19 Biotech-Firmen mit 4 oder mehr Produkten in der hauseigenen Produkt-Pipeline. Das Produktportfolio der Biotech-Unternehmen nimmt allmählich zu.

Große Defizite bestehen bei der Finanzierung der Branche. Bei der Eigenkapitalfinanzierung sind die US Unternehmen nach wie vor führend. Ähnlich verhält es sich bei der Mobilisierung von Venture Capital (VC). Während diese Finanzierungsform in den USA um 31% zunahm ging der VC-Anteil in Europa um 10% zurück. In Deutschland konnte der VC-Anteil leicht von 207 auf 216 Mio. Euro in 2003 gesteigert werden. Damit nimmt Deutschland den zweiten Platz in Europa ein. Diese Kapitalisierung sieht verglichen mit den fetten Jahren 2000 und 2001 mit fast 600 Mio. Euro pro Jahr bescheiden aus. Ihren Kapitalbedarf geben die deutschen Unternehmen in der Befragung mit 800 Mio. Euro an. Davon müssen 600 Mio. Euro durch VC-Gelder gedeckt werden. Spätestens im Jahr 2005 werden bei den meisten befragten Firmen der Branche neue Finanzierungsrunden notwendig.

Als Fazit gilt der Glaube an die Biotechnologie. Warum?

Obwohl die Industrie momentan schrumpft, wächst die Produktpipeline stetig. Die Restrukturierung und Refokussierung läuft erfolgreich, das Management und die Geschäftsmodelle vieler Unternehmen wurden bereits verbessert. Das Fundament für die weitere Entwicklung der Branche bilden nach wie vor die gut ausgebildeten Wissenschaftler und eine

Eckdaten der deutschen Core-Biotech-Industrie

Jahr	2001		2002		Gesamt-Industrie	Börsennotierte Unternehmen
					2003	2003
Allgemeine Kennzahlen						
Anzahl der Unternehmen	365	-1%	360	-3%	350	11
Anzahl der Beschäftigten	14.408	-7%	13.400	-14%	11.535	3.431
in FuE	7.858	-7%	7.308	-16%	6.120	1.333
Finanzdaten (in Mio.Euro)						
Umsatz	1.045	-3%	1.014	-5%	960	469
FuE-Ausgaben	1.228	-11%	1.090	-11%	966	141
Verlust	-551	+20 %	-661	-17 %	-549	-100

Quelle:Ernst &Young,2004

nach wie vor gut aufgestellte Grundlagenforschung in Deutschland. „Last but not least“, all diese Anstrengungen werden durch eine Politik zur Stärkung des Biotechnologie Standorts Deutschland begleitet.

Der globale Bericht von Ernst & Young

wurde auf der diesjährigen Bio 2004 in San Francisco vorgestellt. Während es sich beim deutschen Biotech-Report um den 5. Report handelte, ist man beim globalen bereits bei Nummer 18 angelangt. Die weltweiten Einnahmen von den an der Börse gehandelten Unternehmen stieg von 39,7 auf 46,5 Mrd. US \$ im vergangenen Jahr. Die Zahl der im Segment beschäftigten Personen wuchs um 9% auf über 200.000. Donn Szaro, Chef der Gesundheitspartei bei Ernst & Young betonte bei der Präsentation die Bedeutung der Branche für die US und die globale Wirtschaft. Die alternde Babyboomgeneration und der steigenden Druck auf Regierungen, Kosten zu senken bleiben die entscheidenden Wachstumsfaktoren für die Branche. Diese wiederum entwickelt sich mehr und mehr zu einem essentiellen Pfeiler des Gesundheitssystems in der Welt. Im letzten Jahr kam es zu einer leichten Reduzierung (-1,3%) von an der Börse notierten Unternehmen (611). Mehr als die Hälfte dieser Unternehmen (314) haben ihren Geschäftssitz in den USA und sind für 35,8 Millionen US-\$ (90%) der globalen Einnahmen von aktienorientierten Unternehmen verantwortlich. Die Anzahl von nicht gehandelten Biotech-Unternehmen stieg um 3% auf 3860 Unternehmen weltweit, so der Bericht. Der Trend zu einer Reduzierung der Anzahl der Unternehmen durch Fusionen, Akquisitionen

und gesteigerten Qualitätsdruck wird sich in Zukunft stärker herausstellen. Das Finanzpolster der Biotech-Firmen, verglichen mit der Geldmenge die diese pro Jahr ausgeben, können 55% der US Unternehmen die kommenden 3 Jahre überleben. In Europa besitzen nur 30% der Unternehmen diese notwendigen Rücklagen. Im Gegensatz zum Biotech-Boom im Jahr 2000, welcher vor allem auf Genomforschung und Plattformtechnologien beruhte, sind es heute die Entwicklungen von neuen und innovativen Produkte welche den Wachstumsmotor der Branche treiben. Nach einer zweijährigen „Trockenperiode“ wagten im letzten Jahr 7 Unternehmen einen Aktiengang. Diesen jedoch mit gemischten Erfolgen. Hier ist man noch weit vom Boomjahr 2000 entfernt, als jeder Aktiengang im Blindflug zum Erfolg wurde.

Weitere Informationen

zum deutschen Bericht

www.de.ey.com

[www.ey.com/GLOBAL/content.nsf/Germany/](http://www.ey.com/GLOBAL/content.nsf/Germany/Presse_-_Pressemitteilungen_2004)

[Presse_-_Pressemitteilungen_2004](http://www.ey.com/GLOBAL/content.nsf/Germany/Presse_-_Pressemitteilungen_2004)

zu globalen Berichten

Ernst & Young Global

Biotechnology Reports Series 2004

[www.ey.com/global/content.nsf/](http://www.ey.com/global/content.nsf/International/Biotechnology_y_Reports_2004)

[International/Biotechnology_y_Reports_2004](http://www.ey.com/global/content.nsf/International/Biotechnology_y_Reports_2004)

Burrill & Company

www.burrillandco.com/indexflash.php

Finnegan, Henderson, Garabow,

Garrett & Dunner

<http://www.finnegan.com>

Schnellere Detektion genetischer Varianten beim Menschen – Ausbau des RZPD Affymetrix-Service



Berlin (10. Mai 2004) – Das RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH weitet seine Dienstleistungen rund um die GeneChip®-Technologie des Microarray-Weltmarktführers Affymetrix weiter aus. Im Rahmen des in Europa von nur wenigen exklusiven Service-Anbietern verfügbaren Affymetrix-Screening-Services (www.rzpd.de/services/affymetrix) bietet das RZPD seit kurzem die Analyse des Human Mapping 10K Array an (Full Service, Core Service).

Diese neuartige Array-Technologie für die Detektion von Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) ermöglicht das parallele Screening von mehr als 11.500 SNPs auf einem einzigen Chip (Human Mapping 10K Array). Genom-Scans können so innerhalb von nur einer Woche durchgeführt werden, es werden lediglich geringe Mengen Ausgangsmaterial gebraucht (250 ng genomische DNA), und der Anwender erhält wesentlich mehr genetische Informationen im Vergleich zu beispielsweise gängigen Mikrosatelliten-Analysen.

Die Anwendungsfelder der SNP-Array-Technologie sind vielfältig. So kann sie für Kopplungs- und Assoziationsanalysen zur Lokalisation krankheitsassoziierter Gene oder für sogenannte „loss-of-heterozygosity“ (LOH)-Studien zur Identifizierung krankheitsauslösender Veränderungen des Erbmaterials – beispielsweise bei Krebserkrankungen – eingesetzt werden. Solche Analysen sind mit der SNP-Array-Technologie wesentlich schneller möglich als mit herkömmlichen Techniken.

Das RZPD bietet außerdem im Rahmen

der seit 2001 bestehenden Kooperation mit Affymetrix die Analyse aller Affymetrix Katalog- und Custom GeneChips® für Genexpressionsanalysen bei eukaryotischen und prokaryotischen Organismen an. Das Angebot wird durch weitere Dienstleistungen rund um die Probenaufbereitung und Datenintegration sowie durch Expressionsstudien auf Proteinebene ergänzt.

Über SNPs:

Einzelnukleotid-Polymorphismen (engl. Single Nucleotide Polymorphisms) sind die bei weitem häufigste Quelle genetischer Variation beim Menschen. Sie treten ca. alle 500 bis 1000 Basenpaare auf. Bislang wurden bereits mehrere Millionen SNPs katalogisiert und in den öffentlichen Datenbanken gespeichert. Aufgrund ihrer hohen Dichte eignen sich SNPs v.a. als Marker zur Lokalisation von krankheitsassoziierten Genen, sie können aber auch selbst die Ursache genetisch bedingter Krankheiten sein, z.B. bei der cystischen Fibrose (Mukoviszidose). Darüberhinaus eignen sie sich zur Erstellung sog. genetischer Fingerabdrücke, da jeder Mensch über eine einzigartige Kombination von SNPs verfügt.

©BIOCOMMUNICATIONS.net GmbH,
Brunnenstr. 128, D-13355 Berlin

Über das Deutsche Ressourcenzentrum

für Genomforschung (RZPD): Das RZPD ist das größte und modernste Servicecenter für die funktionelle Genomforschung in Europa. Aufbauend auf der weltweit umfangreichsten

öffentlichen Klonkollektion stellt es hochqualitatives Forschungsmaterial, Hochdurchsatztechnologien und Automatisierungslösungen für akademische Einrichtungen und industrielle Anwender bereit. Das Portfolio des RZPD umfasst Klone von genomischen und cDNA-Bibliotheken, Expressionsklone mit vollständigem offenen Leserahmen (full ORF), siRNA-Ressourcen, Kolonie-, DNA- und Protein-Arrays, genomische und cDNA-Pools, Microarrays, Expression-Profiling, Affymetrix-Service, Hochdurchsatz-PCR sowie die Herstellung von cDNA-Bibliotheken. Die mit den Materialien des RZPD erzeugten Daten werden in seiner Primärdatenbank gespeichert und mit zusätzlichen Datensätzen aus anderen öffentlichen Datenbanken verknüpft. Das RZPD beansprucht keinerlei geistiges Eigentum auf Erkenntnisse, die mit Hilfe der von ihm bereitgestellten Materialien gewonnen werden. Das RZPD erfüllt die Forderungen und Qualitätsstandards der internationalen Qualitätsnorm DIN EN ISO 9001:2000.

Weitere Informationen über das RZPD finden Sie unter www.rzpd.de Downloads: Text als rtf-file in „Presse Pool“: www.biocommunications.net

Kontakt

RZPD – Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH

Dr. Florian Wagner
Heubnerweg 6 · 14059 Berlin
Tel.: +49-30-32639-179
Fax: +49-30-32639-111
eMail: f.wagner@rzpd.de

Komm ins Beet

**Feldführungen zum Thema Vererbung, Züchtung und Gentechnik am MPI-MP
Ursula Ross-Stitt (MPI-MP Golm)**

Was ist ein Gen, wie funktioniert Vererbung, was sind Zuchtziele, wie gelangen fremde Gene in die Pflanze, welche Behörde entscheidet über Anträge zur Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen, wie läuft das Antragsverfahren ab, wozu braucht man Gentechnik, wie kann man gentechnisch veränderte Pflanzen von anderen unterscheiden...?

Antworten auf diese und andere Fragen möchten Mitarbeiter des Max-Planck-Institutes für Molekulare Pflanzenphysiologie (MPI-MP) des Wissenschaftsparks Golm in Potsdam, Besuchern der Veranstaltungsreihe „Komm ins Beet“ von Mai bis September diesen Jahres geben.

Die Veranstaltungsreihe richtet sich an interessierte Bürger, aber auch an Politiker, politische Parteien, Verbände, Vereine und natürlich an Schulklassen, die bisher den größten Anteil der Besucher stellten.

Zu sehen gibt es auf dem Feld die Mendel'schen Vererbungsgesetze am Beispiel von Cosmeen und Löwenmäulchen, alte Landrassen von Sommergerste im Vergleich zu modernen Zuchtsorten, unterschiedliche Tomatensorten, Hybridmais der F1 im Vergleich zur aufspaltenden F2, Bt-Mais im Gewächshaus und ein vom Institut durchgeführter Kartoffelfreisetzungsvorversuch, in dem u.a. geprüft werden soll ob der Einbau eines Gens aus dem Japanischen Hornklee in die Kartoffel auch unter Freilandbedingungen zu einem erhöhten Stärkegehalt führt. Gleichfalls auf dem Acker zu

sehen, sind nachwachsende Rohstoffe wie Hanf und Rotklee, an denen das in der Nachbarschaft angesiedelte Institut für Agrartechnik, Bornim forscht. Neben diesen Anbauflächen werden den Besuchern pflanzliche Gewebekulturen in unterschiedlichen Stadien und Falter und Larven des Maiszünslers gezeigt. Mit Hilfe der Freilandflächen, des Anschauungsmaterials und vorbereiteten Postern werden die Besucher in der knapp 2stündigen Veranstaltung umfassend informiert, bekommen Antworten auf ihre Fragen und können mit Mitarbeitern des Institutes diskutieren.

Die Veranstaltungsreihe ist so konzipiert, dass sie sich nach dem individuellen Kenntnisstand der Besuchergruppe richtet, so dass ein Biologieleistungskurs anders an das Thema herangeführt wird als eine Gruppe ohne oder mit nur sehr wenigen biologischen Vorkenntnissen.

In Erwartung der öffentlichen Diskussion zu der in diesem Jahr anstehenden Novellierung des Gentechnikgesetzes und zur mittlerweile rechtskräftigen Kennzeichnungspflicht von Lebensmitteln hinsichtlich gentechnisch veränderter Bestandteile, hat sich das MPI-MP in Fortsetzung und Intensivierung seiner Öffentlichkeitsarbeit der letzten Jahre für diese Aktion entschieden.

Nach Einschätzung des Institutes war diese seit langem geplante „Komm ins Beet“-Veranstaltung hilfreich, in der Debatte der Pots-

damer Stadtverordneten über einen Antrag der Fraktion Bündnis 90/Die Grünen, der den Verzicht des Anbaus gentechnisch veränderter Pflanzen in Potsdam und die Einführung von Anhörungsverfahren bei Freisetzungen zu Forschungszwecken zum Inhalt hatte.

Die Feldführungen, die nach Anmeldung auch von Einzelpersonen, bei einer Gruppengröße von mindestens 5 Personen täglich und auch am Wochenende stattfinden, sind gut besucht. Ein Resümee kann natürlich erst im September nach Abschluss der Aktion gezogen werden.

Übrigens, zum Ende der Feldführungsaison findet am Sonntag, den 29. August 2004 eine große Abschlussveranstaltung mit Vorträgen, Führungen und einer Podiumsdiskussion zum Thema Gentechnik statt.

Anmeldung & Infos zur Veranstaltung

Dörthe Dräger · Ursula Roß-Stitt
Referent für Öffentlichkeitsarbeit

Tel.: 0331/567 8275

Tel.: 0331/567 8310

Email: draeger@mpimp-golm.mpg.de

Email: ross-stitt@mpimp-golm.mpg.de

www.komm-ins-beet.mpg.de

*Max-Planck-Institut für
Molekulare Pflanzenphysiologie*

Am Mühlenberg 1

14476 Potsdam

Anmerkung: Zwei Tage nach der Verabschiedung des neuen Gentechnikgesetzes ist der oben erwähnte Freilandversuch zerstört worden. Trotzdem sind wir der Ansicht, dass es richtig war eine solch transparente Informationspolitik zu betreiben.



What's Next in Genome Research?

Humangenomforscher tagten in Berlin

Angela Haese und Jörg Wadzack, Deutsches Humangenomprojekt (DHGP)

Vom 4. bis 7. April 2004 trafen sich 800 Wissenschaftler und 58 Aussteller aus Forschung und Industrie zum Human Genome Meeting (HGM 2004) in Berlin. Die Bundesministerin für Bildung und Forschung Edelgard Bulmahn eröffnete den Kongress und betonte dabei die Wichtigkeit von grenzüberschreitenden Kooperationen für die Entwicklung neuer Ideen und Produkte. Die Grenzen von Disziplinen und Forschungsprojekten, Industrie und Akademia sowie Ländern und Kontinenten sollten durch Zusammenarbeit überwunden werden.

Ein Jahr nach Vorlage der vollständigen Sequenzanalyse des menschlichen Genoms bietet die diesjährige Konferenz der Human Genome Organisation (HUGO) eine einmalige Gelegenheit, um zukünftige Forschungsansätze und -richtungen zu diskutieren, sagte Yoshiyuki Sakaki von der Universität Tokio und Präsident der Human Genome Organisation (HUGO), bei der Eröffnung, die unter dem Motto „What's next in Genome Research?“ stand. Die Kenntnis der Sequenz des menschlichen Genoms trage zum Verstehen des Geheimnis des Lebens bei und das Wissen wachse mit großer Geschwindigkeit. Trotzdem wisse man noch wenig über die Funktionsweise des Genoms, so Sakaki weiter. Inzwischen sei die Genomforschung untrennbar mit Biologie und Medizin verbunden und interdisziplinär organisiert, betonte Hans Lehrach vom Max-Planck-Institut für molekulare Genetik und Vorsitzender des Local Organizing Committees dieser Konferenz. Für Lehrach stellt das Verstehen und Nutzen der Daten aus der funktionellen Genomforschung sowie der Analyse der Gene von Patienten für verbesserte Diagnose- und Therapieverfahren eine der wichtigsten Herausforderungen der Zukunft dar.

Offene Fragen und neue Projekte bilden einen Schwerpunkt auf dem HGM2004. In Vorträgen und Workshops wurden aktuelle Ergebnisse der vergleichenden Genomforschung, der Untersuchung von Modellorganismen, zur Krankheitsmechanismen und zur Entwicklung neuer Therapieansätze sowie aktuelle Forschungsprojekte der EU vorgestellt. Außerdem

diskutierten die Teilnehmer neue experimentelle Ansätze in der Genomforschung.

Evolution des Menschen und genetische Variabilität

Den Schwierigkeiten beim Beschreiben der genetischen Individualität des Menschen widmete sich Maynard Olsen von der University of Washington, Seattle. Zwar sei bekannt, dass sich das Genom von zwei Menschen in jedem 1000. Baustein unterscheidet, unklar sei jedoch, wie sich diese Variabilität entwickelte und wie komplex die Beziehungen zwischen Genom und Phänotyp seien, so Olsen. Olsen skizzierte drei Evolutionsmodelle, mit denen sich die Vielfalt des menschlichen Genoms erklären ließe. Das platonische Modell geht von einem „idealen menschlichen Genom“ aus, von denen die realen Genome und Menschen aufgrund unterschiedlicher Mechanismen abweichen. Dagegen nimmt das „Robinson Crusoe-Modell“ an, dass die Variationen im menschlichen Genom die Migration der Menschen auf der Erde widerspiegeln und der Mensch sich der Umwelt auch genetisch anpasste. Das dritte von Olson favorisierte Modell geht auf die Spieltheorie von John von Neumann zurück, mit der häufig

evolutionsbiologische Zusammenhänge erklärt werden. Danach reflektieren die genetischen Varianten ein Gleichgewicht aus der Geschichte der Menschheit, ein Beispiel dafür ist das Blutgruppen-System.

Um die Evolution und Funktionsweise des menschlichen Genoms genauer zu verstehen, vergleichen die Forscher Genome unterschiedlicher Spezies. Svante Pääbo vom Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie in Leipzig konzentriert sich dabei auf die Untersuchung des Erbgutes von Menschenaffen. Obwohl die Unterschiede in den Genomsequenzen von Mensch und Schimpanse sehr gering sind, unterscheidet sich die Aktivität der Gene in einigen Bereichen stark.

Beim Geruchssinn sind bei Mensch, Maus und Affe etwa 1000 Gene beteiligt. Im Laufe der Evolution wandelten sich beim Menschen etwa 50 Prozent in inaktive „Pseudogene“ um, beim Schimpansen etwa 30 Prozent und bei der Maus nur 16 Prozent. Dagegen sind bei Neuweltaffen fast noch alle Geruchsgene aktiv, ihnen fehlt jedoch die Fähigkeit zum Farbsehen. Anstelle der drei Sehpigmente verfügen die Neuweltaffen nur über zwei Pigmente.



Pressekonferenz zur Eröffnung des Human Genome Meetings 2004. Auf dem Podium von links nach rechts: Yoshiyuki Sakaki von der Universität Tokio, Präsident der Human Genome Organisation (HUGO); Hans Lehrach vom Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Chair des Local Organizing Committee; Leena Peltonen von der Universität Helsinki, Chair des Scientific Programme Committee; Eddy Rubin, University of California, Berkeley und Maynard Olsen, University of Washington Genome Center.

Medizinische Genomforschung

Wie kompliziert die Suche nach den genetischen Ursachen von komplexen Krankheiten ist, stellte Leena Peltonen von der Universität von Helsinki dar. Peltonen nutzt für die Suche nach den genetischen Ursachen von komplexen Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose und der Hyperlipidämie kleine Bevölkerungsgruppen in Finnland, deren Familiengeschichte gut dokumentiert ist. Bei der Hyperlipidämie fand ihre Arbeitsgruppe ein Gen (USF1), das die Aktivität von mehr als dreißig weiteren Genen steuert.

Medizinischen Fragestellungen widmen sich auch zwei große im 6. Forschungsrahmenprogramm der EU gestartete Projekte.

Dem von Claudio Franceschi von der Universität Bologna geleiteten Projekt „Genetics of Healthy Ageing“ (GEHA) stehen 7,2 Millionen Euro zur Verfügung. GEHA nutzt Genomuntersuchungen an Geschwisterpaaren, bei denen beide älter als 90 Jahre alt sein müssen, um genetische Faktoren zu identifizieren, die beim gesunden Altern eine Rolle spielen. Dabei nimmt das multidisziplinäre Projekt, in dem 25

Partner aus elf Ländern zusammenarbeiten, insbesondere drei genomische Regionen unter die Lupe, die in kleineren Untersuchungen vorab für Alterungsprozesse und Langlebigkeit identifiziert wurden.

Das zweite vorgestellte EU-Projekt zielt auf die Entwicklung neuer Therapieansätze für Depressionen ab. Die Behandlung von Depressionen, so Bill Deakin von der Universität Manchester und Leiter des von der EU mit 7,3 Millionen Euro geförderten Projekts NEWMOOD erfolge immer noch mit Medikamenten, die in letzten 30 Jahren kaum verbessert wurden. Im Rahmen von NEWMOOD sollen die an der Pathogenese der Depression beteiligte Moleküle gefunden, mit Hilfe von Tiermodellen überprüft und damit neue Zielmoleküle für die Entwicklung von Medikamenten identifiziert werden.

Wie geeignete Tiermodelle die Suche nach neuen Wirkstoffen ermöglichen, zeigte Gillian Bates vom Kings College in London für Chorea Huntington. Chorea Huntington, auch Veitstanz genannt, ist eine tödlich verlaufende neurologische Erkrankung. Mit Hilfe eines geeigneten Mausmodells identifizierte Bates Histon-Deacetylase-Inhibitoren, die bei den

erkrankten Mäusen die Motorik stark verbesserten und meisterte damit einen ersten Schritt auf dem Weg zu neuen Therapien.

Auf „Chemical Genomics“ setzte Zhu Chen vom Chinesischen Human Genome Center in Shanghai für die Entwicklung neuartiger Ansätze zur Therapie von Leukämien. Chen zeigte, dass Retinolsäure und das in der traditionellen chinesischen Medizin genutzte Arsen-trioxid das Onkoprotein PML-RAR α degradieren und zur Apoptose von Zellen bei der akuten promyeloischen Leukämie (APL) führen. Gemeinsam mit einer Chemotherapie verbesserte die Gabe beider Substanzen die Überlebenschancen bei den behandelten Patienten. Nach der Meinung von Chen ließen sich mit Hilfe der Genomforschung altbekannte Wirkstoffe validieren und in neuen Kombinationen gezielt nutzen.

Die Tagung zeigte einmal mehr, dass die Genomforschung zu einem größeren Verständnis biologischer und medizinischer Fragestellungen beiträgt. Im nächsten Jahr bietet das Human Genome Meeting in Kyoto vom 18. bis 21. April 2005 erneut Gelegenheit Zwischenbilanz zu ziehen und Pläne zu schmieden.

Das Genom des Menschen

Das Public Awareness Forum zum HGM 2004
Angela Haese und Jörg Wadzack, Deutsches Humangenomprojekt (DHGP)

Die Konferenzen der Human Genome Organisation (HUGO) werden traditionell von einem Public Awareness Forum, in dem Themen der Genomforschung einer breiten Öffentlichkeit vorgestellt werden, ergänzt. Das Forum anlässlich des diesjährigen Human Genome Meeting (HGM 2004) in Berlin setzte sich aus verschiedenen Elementen zusammen: eine Ausstellung über die Erkenntnisse der Genomforschung und neuartige Ansätze für die Medizin, zwei öffentliche Vorträge, Schülerveranstaltungen sowie ein multimediales Spiel zu gen-ethischen Fragestellungen.

Die Sonderausstellung „Das Genom des Menschen“ vom 30. März bis 18. April 2004 im Berliner Medizinhistorischen Museum gab 2 200 Besuchern Gelegenheit, Einblicke in den aktuellen Stand der Erforschung des menschlichen Genoms zu gewinnen.

Zum Auftakt reflektierte Jens Reich von der Humboldt-Universität und dem Max-Delbrück-Centrum Berlin-Buch über die Forschung mit humanen Embryos und embryonalen Stammzellen sowie die international sehr unterschiedlichen moralischen Vorstellungen und gesetzlichen Regelungen. An den faszinierenden Vortrag schloss sich eine spannende intensive 90minütige Diskussion mit den Zuhörern an.

Der Wissenschaftshistoriker Ernst Peter Fischer widmete seinen Vortrag der Zukunft der Genetik und Genomforschung. Um Antworten auf wichtige Fragen „Wie bringen die Gene ihre Wirkungen hervor? Wie wird aus einem Ei ein vielzelliger Organismus? Wie agieren Gene?“ zu finden, müsste nach Fischers Meinung „der naturwissenschaftliche Zaun übersprungen“ und die Geisteswissenschaften mit einbezogen wer-

den. Für Fischer verfügt „Die Gesamtheit der Gene – also das, was wir Genom nennen – ...über Kreativität.“

Das Informationsangebot wurde in der Ausstellung durch das multimediale Spiel *gen.ethics*, einem Entscheidungsspiel zu ethischen Fragestellungen in der modernen Biomedizin erweitert. Drei Szenarien (genetische Tests, Stammzellen, Umgang mit genetischem Wissen) versetzen die Spieler in ethische Konfliktsituationen. Hintergrundinformationen machen mit den Szenarien vertraut, bevor am Ende die persönliche Entscheidung des Spielers abgefragt wird. Das Spiel ist eine Gemeinschaftsidee des DHGP sowie der AG Bioethik am Max-Delbrück-Centrum Berlin-Buch und entstand in Kooperation mit dem Fachbereich Design der Fachhochschule Potsdam.



Ein Großplakat an der Hauswand der Charité warb für die Ausstellung „Das Genom des Menschen“.



Hans Christian Hennies, Max-Delbrück-Centrum Berlin-Buch, informierte Schüler in seinem Vortrag über die medizinische Genomforschung. Ein Diskussions- und Planspiel zur Gendiagnostik ergänzte die Veranstaltungen für Schüler, die ein großes Interesse und eine sehr positive Resonanz fanden.



Ernst Peter Fischer, Wissenschaftshistoriker an der Universität Konstanz, sprach in der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften über die Zukunft der Genomforschung und Genetik.

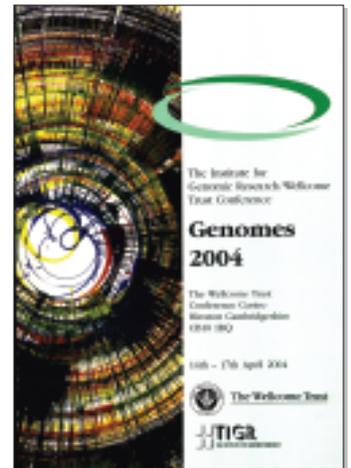
Das Public Awareness Forum wurde von HUGO, dem Center for Functional Genomics Berlin-Brandenburg (CFFG) und dem Deutschen Humangenomprojekt (DHGP) organisiert und

vom Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie dem Förderverein Humangenomforschung und Biotechnologie e.V. unterstützt. Das Manuskript des Vortrags von Ernst-Peter

Fischer kann unter www.das-genom-des-menschen.de heruntergeladen werden. Neben weiteren Informationen stehen dort auch die Ausstellungstafeln als PDF-Dateien zur Verfügung.

Genome, Genome, Genome

**Genomes 2004, Wellcome Trust Conference Centre, Hinxton, Cambridgeshire
Michael Kuhn, Würzburg**



Seit der erstmaligen vollständigen Entschlüsselung eines bakteriellen Genoms im Jahr 1995 (*Haemophilus influenzae*) wurden die kompletten Sequenzen von weiteren 162 Bakterien (Bacteria und Archaea) publiziert; weitere knapp 500 bakterielle Genomprojekte sind gegenwärtig in Arbeit (Stand 12. Mai 2004). Die Analyse und Interpretation dieser gewaltigen Datenflut haben unsere Kenntnisse über die Biologie der Bakterien und ganz besonders die Pathogenitätsmechanismen von bakteriellen Krankheitserregern entscheidend vertieft.

Auf der vom 14. bis 17. April 2004 im

„Wellcome Trust Conference Centre“ in Hinxton bei Cambridge gemeinsam von „The Institute for Genomic Research“ und dem „Wellcome Trust“ veranstalteten Konferenz „Genomes 2004“ wurden eine ganze Reihe von kürzlich abgeschlossenen und teilweise noch nicht publizierten Genomprojekten vorgestellt. Neben reinen Sequenzanalysen wurden in den verschiedenen Sessions vor allem aber Projekte der funktionalen Genomforschung erläutert.

Die deutsche Genomforschung war in Hinxton mit drei Sprechern vertreten: Gerhard Gottschalk (Göttingen), Jörg Hacker (Würz-

burg) und Stephan Schuster (Tübingen). Stephan Schuster stellte die kürzlich in Science veröffentlichte und mit viel öffentlicher Aufmerksamkeit bedachte Arbeit zur Sequenzierung und Interpretation des Genoms des parasitären Bakteriums *Bdellovibrio bacteriovorus* vor, das sich unter anderem durch die Synthese einer Vielzahl von hydrolytischen Enzymen auszeichnet, die in den verschiedenen Phasen des Eindringens und Zerstörens der Wirtsbakterien benötigt werden. Hervorgehoben wurde auch die Tatsache, dass trotz des beständigen Kontaktes mit der DNA seiner Beutebakterien

offensichtlich kaum ein lateraler Gentransfer von den Beutebakterien auf *Bdellovibrio* stattfindet.

Nach einer Einführung in das Konzept der Genomvariabilität auf Grund mobiler DNA-Elemente und insbesondere der Pathogenitätsinseln stellte Jörg Hacker in seinem Vortrag den aktuellen Stand der Genomsequenzierung des uropathogenen *Escherichia coli* Isolates O136 vor. Dieses Sequenzierprojekt, das zusammen mit der Arbeitsgruppe Gottschalk in Göttingen durchgeführt wird, liefert bereits die fünfte komplette Genomsequenz von Vertretern der Spezies *E. coli*. Durch den Vergleich des Genoms des uropathogenen Stammes mit denen der anderen vier bereits analysierten *E. coli* Isolate können jetzt auf einer breiten Datenbasis die evolutionären Verbindungen zwischen den einzelnen *E. coli* Stämmen mit vollkommen verschiedenem Pathogenitätspotential aufgeklärt werden.

Gerhard Gottschalk stellte zunächst in einer kurzen Übersicht die bisher in Göttingen komplett sequenzierten bakteriellen Genome vor. Daran anschließend ging er detaillierter auf die Ergebnisse der beiden kürzlich abgeschlossenen Genomprojekte zu den gram-positiven, anaeroben Pathogenen *Clostridium tetani* und *Propionibacterium acnes* ein. *C. tetani*, der Erreger des Tetanus, ist eigentlich ein Bodenbakterium, welches aber im anaeroben Milieu tiefer Wunden ein extrem potentes Neurotoxin produziert, das zur Paralyse führt. Das Neurotoxin wird von Genen auf einem 74 KB Plasmid

codiert, das neben dem 2,8 MB Chromosom vorliegt. *P. acnes*, ein häufiger Besiedler der menschlichen Haut, codiert in seinem 2,5 MB Genom eine ganze Reihe hydrolytischer Exoenzyme und Adhäsionsfaktoren, die es dem Bakterium ermöglichen, u.a. einen Überschuss an Talg abzubauen, was oftmals zur *acne vulgaris* führen kann.

Natürlich gab es auch eine ganze Reihe weiterer hervorragender Präsentationen aus der internationalen Gemeinde der Genomforscher. Philip Hugenholz, Berkeley, berichtete im Eröffnungsvortrag über ein Metagenomprojekt, bei dem durch Sequenzierung von direkt aus der Umwelt isolierter DNA auf die bakterielle Lebensgemeinschaft des Biotops geschlossen werden soll. Dazu wurde aus den warmen, nährstoffarmen und extrem sauren Abwässern einer Erzmine DNA isoliert und sequenziert. Mittels statistischer Methoden konnte aus den erhaltenen Sequenzen auf das Vorhandensein von vier bakteriellen Spezies geschlossen werden, die die wesentlichen Besiedler dieses hochselektiven Biotops darstellen.

Julian Parkhill, Sanger Centre Hinxtion, sozusagen der Hausherr, berichtete über die Sequenzierung von *Bacteroides fragilis*, einem gram-negativen, anaeroben Besiedler des menschlichen Gastrointestinaltraktes. Das Genom von *B. fragilis* zeichnet sich durch eine Vielzahl von invertierbaren genetischen Elementen aus, von denen alleine sieben die Expression von verschiedenen Kapselpolysacchariden steuern.



Die das Wellcome Trust Sanger Centre und das Conference Centre umgebende Parkanlage lud zu Spaziergängen während der Kaffeepausen ein.

Schließlich seinen noch die Vorträge von Carmen Buchrieser und Xavier Nassif, beide Paris, erwähnt, die in beeindruckenden Präsentationen über die Ergebnisse vergleichender und funktionaler Genomforschung an *Listeria monocytogenes* und *Neisseria meningitidis* berichteten.

Auch fast alle anderen, hier nicht extra erwähnten Vorträge, waren von höchster Qualität! Auch die gute Unterbringung, die ausgezeichnete Verpflegung und die wunderbare Lage des Conference Centre in einem zu Spaziergängen einladenden Park trugen dazu bei, dass Genomes 2004 ein voller Erfolg war und es bleibt daher zu hoffen, dass TIGR zusammen mit dem Wellcome Trust auch in Zukunft wieder ähnlich hochkarätig besetzte und gut organisierte Tagungen zu den aktuellen Entwicklungen der bakteriellen Genomforschung veranstalten wird.

Wiener Begegnungen

Erster trilateraler Arabidopsisworkshop Schweiz-Österreich-Deutschland

Vielen von uns ist in den letzten Jahren die deutsch-französische Wissenschaftsachse in Fleisch und Blut übergegangen. Durch zahlreiche Kooperationen z.B. auf dem Gebiet der Pflanzengenomforschung ist diese zur treibenden Kraft beim Aufbau eines europäischen Forschungsraums geworden. Manchmal drohen andere, wichtige und für Europa seit Jahrhunderten essentielle Beziehungen dadurch an den Rand des Geschehens gedrängt zu werden. Ein

guter Grund also, diese Kontakte und Traditionen zu verstärken und zu neuer Blüte zu treiben. Die Pflanzengenomforscher der drei deutschsprachigen Ländern, der Schweiz, Österreichs und Deutschlands, besannen sich auf die durch Tradition, Kultur und Sprache geprägten Beziehungen und organisierten einen gemeinsamen Workshop in Wien. Die Pflanzenforschung hat in allen drei Ländern eine starke Basis und gehört nach wie vor zur Weltspitze.

Vom 15. bis 17. April luden die Kollegen aus Österreich an die die Universität für Bodenkultur, die BoKu in Wien ein. „Genomforschung an Pflanzen - Vorträge zum Stand der Forschung in Österreich, der Schweiz und Deutschland“ war der Untertitel des ersten Teils des Symposiums. In Überblicksvorträgen wurden laufende und zukünftige Aktivitäten in den Ländern vorgestellt.



Wien, eine Stadt mit Traditionen, Flair und auch Kuriositäten. Die Mischung aus Altem und Neuem, als auch die Gastfreundschaft der Wiener, machen den Aufenthalt so angenehm. Wie würden wohl die Schilder an GM Pflanzern aussehen, gäbe es diese Pflanzern in Wien und Umgebung? Was noch? Ein städtisches Kraftwerk entworfen von einem Architekten dessen Namen jeder kennt und einen Willkommensgruß an der Fassade des Rathauses der Stadt.

Wozu braucht man eigentlich Pflanzengenomforschung?

Mit dieser provokanten Frage eröffnete Heribert Hirt seinen Überblick zum Stand der Forschung in Österreich. Seine Antworten folgten auf dem Fuße: Rohstoff, Ernährung, Gesundheit, Umwelt, Medizin und „grüne Chemie“ sind die Schlagworte die Bedeutung der Pflanzern für unser Leben beschreiben. Das Verstehen der molekularen Zusammenhänge eröffnet neben einem grundlegenden Einblick in die Natur völlig neue Möglichkeiten der Nutzung von Kulturpflanzern. Anliegen der Genomforscher ist es auf lange Sicht, den Wohlstand unseres Lebens zu erhalten und einen Beitrag zu leisten, Armut global zu bekämpfen. Die österreichische Plattform zur Forschung am Modellorganismus *Arabidopsis* (APAR) war der Versuch, die existierenden Einzelaktivitäten auf nationaler Ebene zu bündeln. Seit einem Jahr läuft dieses Netzwerk bestehend aus 5 Gruppen. Der Versuch dieses auf 16 Arbeitsgruppen aufzustocken scheiterte. Der eingereichte Förderantrag zur Vergrößerung von APAR wurde negativ beschieden. Zu wenig anwendungsorientiert bei zu geringer privatwirtschaftlicher Beteiligung waren die Hauptgründe für das Scheitern. Kein Grund die Flinte ins Korn zu werfen, so Heribert Hirt. Die Wissenschaftler in Österreich sind von der Notwendigkeit überzeugt, die kritische intellektuelle und materielle Masse für eine effiziente und schlagkräftige Genomforschung aufzubauen. Ein Grundproblem der Forschung bleibt die Schnelllebigkeit der Zeit. Politiker denken in Legislaturperioden und auch wir sind nicht frei davon, ständig neuen Trends hinterherzuhetzen. Keine guten

Voraussetzungen also, um die Funktion aller Pflanzengene aufzuklären, so das langfristige Ziel der funktionalen Genomforschung. Bereits heute hat die Genomforschung unser Verständnis von der Natur, von Evolution, der Dynamik und Regulation der Gene völlig verändert. Zahlreiche Anwendungen resultieren bereits aus diesen Erkenntnissen, aber ein wirklicher „Break Even“ für diese Erkenntnisse kann noch 20 oder 50 Jahre dauern. Die Grundlagen für diese Anwendungen in der Zukunft legen wir jedoch heute.

Aufbruchsstimmung in der Schweiz

Wilhelm Gruissem von der ETH in Zürich stellte das Schweizer PflanzenGenomforschungsnetzwerk (SPGN) vor. Er begann seinen Vortrag mit einem Augenzwinkern, denn auch die Schweizer Kollegen haben ihren Weizen im Boden – transgener Weizen. Obwohl funktionale Pflanzengenomforschung und grüne Gentechnik keine Synonyme sind, gibt es zahlreiche Berührungspunkte und Verbindungen. Ohne Gentechnik würde es kein molekulares Verständnis des Lebens geben. Das Schweizer Genomforschungsnetzwerk ist ein Resultat des „European Research Area Network Plant Genomics“ (ERA Net PG). Durch dieses Netzwerk wurde die Gründung eines nationalen Netzwerkes stimuliert, denn dessen Existenz ist ein entscheidendes Kriterium für die Aufnahme in das ERA Net PG. Ähnliche Sammlungsprozesse erfolgten in Finnland, Dänemark, Belgien, Ungarn und und und. In der Schweiz verknüpfen momentan sieben Universitäten ihre Aktivitäten im Netzwerk. Kofinan-

ziert wird das Zentrum durch Syngenta. Neben den beiden Züricher Universitäten, ETH und Universität Zürich gehören diesem Netzwerk die Universitäten in Basel, Fribourg, Genf, Lausanne und Neuchâtel an. 25 Laboratorien und 650 Wissenschaftler machen dieses Netzwerk zu einer der schlagkräftigsten Genomforschungsstrukturen in Europa. Die Schwerpunkte der Forschung liegen auf der Aufklärung der Organisation und Funktion von Genomen, von Netzwerken des Pflanzernstoffwechsels, der Photosynthese, Abwehrmechanismen gegen Stress und die Aufklärung von Entwicklungsprozessen in Pflanzern. Schwerpunkte also, wie diese momentan überall in der Welt gesetzt werden. Genomforschung bleibt eben eine globale Aufgabe. Als Technologieplattform wurde ein Zentrum zur funktionellen Genomforschung (<http://www.fgc.unizh.ch>) in Zürich gegründet. Dieses mit 4 Mio. Schweizer Franken im Jahr grundfinanzierte Zentrum übt keine reine Servicefunktion aus. Forscher können sich über Anträge Zugang zu den Ressourcen verschaffen. Im Gegensatz zu z.B. GARNet im Vereinigten Königreich von England oder dem RZPD in Deutschland, führen die Wissenschaftler ihre Experimente vor Ort unter Anleitung selbst aus. Der Trainingsaspekt rückt somit neben dem einer effizienten Infrastruktur in den Mittelpunkt der Betrachtungen. Insgesamt 12 Angestellte stehen den Forschern im Zentrum zur Seite und garantieren einen sorgsamem und fachgerechten Umgang mit der teuren Technik. Ein anderes Schweizer Technologie Zentrum existiert bereits in Lausanne. Mit dem SPGN beginnt sich die Forschungslandschaft in der Schweiz neu zu formieren.

Zwei deutsche Programme zu funktionalen Genomforschung

trennen die reine Grundlagenforschung von der Anwendungsorientierten. Diese sind das AFGN und GABI. Beide Programme sind unseren Lesern bestens bekannt. Lutz Nover, Catherine Kistner und Bernd Weisshaar stellten beide Programme im Überblick vor. Details können auf den Webseiten des AFGN und von GABI nachgelesen werden. Beide Programme gelangen 2004 in eine neue Förderperiode, so dass die Nachhaltigkeit gesichert wurde. Großes Interesse fand ein erstes Update zum Stand des AFGN Projects AT-Gen Express. Dieses multilaterale Projekt (USA, Deutschland, Vereinigtes Königreich von England und Japan) wird durch mehr als eintausend Hybridisierungsexperimente die international verfügbare Datenbasis von Genexpressionsdaten verbessern. Bis zur Arabidopsis-Konferenz in Berlin im Juli 2004 sollen diese Experimente über die TAIR Webseiten verfügbar gemacht werden. Beim Schreiben dieses Artikels informierte „The Arabidopsis Informations Ressource“ (TAIR) per Email darüber, dass die ersten 280 Experimente der Labore Schmid, Lohmann und Weigel bereits hinterlegt wurden (<http://www.arabidopsis.org>). Die Deutsche Forschungsgemeinschaft stellt für das Projekt AT-Gen Express insgesamt 600.000,- Euro zur Verfügung. Bereits während des Workshops begannen die Kollegen aus Österreich und der Schweiz intensiv über eine Mitarbeit in diesem multinationalen Konsortium zu sprechen. Die Arabidopsisforschung bleibt auch weiterhin der Schrittgeber der Pflanzengenomforschung. Parallelen lassen sich von der Arabidopsis- zur Hefeforschung ziehen. Auch diese wurde bereits des Öfteren todgesagt und erfreut sich nach wie vor größtem Interesse für Technologieentwicklungen und neue Erkenntnisse. Jahr für Jahr schafft es die Forschung an Modellsystemen uns Aha-Erlebnisse zu vermitteln und diese in Zeitschriften wie „Cell“, „Science“ und „Nature“ zu publizieren. Ähnlich wie bei der Hefe werden erst durch Zwei- und Mehrfachmutationen im Genom von Arabidopsis viele Genfunktionen erkennbar werden, so die einhellige Meinung der Forscher. Diese zu realisieren ist momentan am Modellpflanze Arabidopsis am besten und effizientesten möglich, so Gruissem in einer Diskussion nach diesen Vorträgen.

Wilhelm Gruissem war es auch, der im Eingang seines wissenschaftlichen Vortrages

zur Kontrolle des Zellzyklus und der Differenzierung von Zellen auf ein anderes Projekt seiner Gruppe hinwies. Vor knapp zwei Monaten veröffentlichte diese eine knapp 700 Chloroplastenproteine umfassende Datenbank (<http://www.pb.ethz.ch>) von Arabidopsis, Reis und Tabak. Diese stellt momentan die größte öffentlich verfügbare Pflanzenproteomdatenbank dar. Ungefähr 30% dieser weisen keine Homologie zu bekannten und beschriebenen Funktionen auf. Durch Sequenzanalysen weiß man, dass mehrere tausend Pflanzeneiweiße chloroplastidäre Signalsequenzen besitzen. Durch die geschaffenen „harten“ Fakten wird es möglich werden, nach weiteren Charakteristika zu forschen, die ein Protein zum Chloroplastenprotein machen.

Ein generelles Problem bei der Funktionsaufklärung

In vielen Vorträgen und auf den präsentierten Postern wurde immer wieder auf das Problem der fehlenden Merkmalsausprägung von T-DNA Insertionslinien hingewiesen. In den Ressourcenzentren kann man mit sehr großer Wahrscheinlichkeit Gen-Knockout Mutanten für das den jeweiligen Wissenschaftler interessierende Pflanzengenen finden. Bereits heute gibt es mehrere 100.000 solcher T-DNA Knockout Linien. Mann kann demzufolge davon ausgehen, dass jedes der insgesamt 28.000 Gene von Arabidopsis mindestens einmal in seiner Funktion zerstört wurde. Auch in GABI wurde eine solche Ressource in Köln erzeugt, die GABI-KAT Linien. Was aber, wenn die Pflanze keinen Unterschied zur nicht durch Gen-KO veränderten, so genannten Wildtyppflanze, aufweist. Seit der abgeschlossenen Genomsequenzierung im Dezember 2000 wissen die Wissenschaftler, dass in der Evolutionsgeschichte von Arabidopsis eine Genomduplikation auftrat. Viele Gene liegen somit in Genfamilien von mindestens zwei Kopien vor. Andererseits wirken Gene nicht allein sondern oft im Komplex mit anderen Genen. Darüber hinaus entwickelten Pflanzen plastische Reaktionen oder Ausweichmechanismen. Wird ein Pfad im Stoffwechsel oder der Signalübertragung zerstört, übernimmt ein anderer die Produktion des essentiellen Genprodukts und garantiert dem Organismus dessen Überleben. Eigenschaften also, welche der Pflanzen robust and anpassungsfähig machen und mithelfen die Arbeit der Wissenschaftler interessanter zu gestalten. Auf die

notwendigen Mehrfachmutationen in Analogie zur Hefe als möglichen Ausweg wurde bereits verwiesen.

RNA Interferenz (RNAi) als Methode der Wahl hat ebenfalls Ecken und Kanten. Immer wieder hört man von Kollegen, dass der RNAi Effekt, also die Unterbindung der Translation der RNA in Proteine (post-transkriptionelle genetische Regulation) in späteren Generationen wie der T2, T3 verloren gehen. Eine Information die für europäische Verbundprojekte wie z.B. AGRIKOLA von immenser Bedeutung ist, da dies bedeuten könnte, dass der Aufbau von RNAi Pflanzenlinien als Pflanzenressource fragwürdig sein könnte. Eine systematische Analyse ist hier unbedingt nötig. Diese kann am besten durch ein Projekt wie AGRIKOLA geleistet werden um einzelne Erfahrungen auf eine gesicherte Datenbasis zu stellen. An diesem Beispiel zeigte sich auch, wie wichtig der offene Austausch mit den Kollegen ist. Erst dieser ermöglicht es, eine Erfahrung als ein generelles Phänomen verstehen zu lernen.

Zwei Höhepunkte ganz anderer Art

waren zum einen der Empfang im Rathaus der Stadt Wien. Der berühmte Wiener Charme ist nach wie vor beeindruckend. Die Art und Weise, wie sich Wien als Kongressstadt präsentiert, ließ die aus der Berliner Region stammenden Wissenschaftler nicht kalt. Etwas mehr Wiener Charme würde sicherlich auch der „Berliner Schnauze“ gut stehen. Der gemeinsame Besuch in einem Wiener Heurigen Restaurant, dem „Prillinger-Metzger“, wurde zum zweiten touristisch-kulinarischen Höhepunkt und ließ alle Meetingteilnehmer auf ihre Kosten kommen. Beide Events boten den Raum zu zahlreichen informellen Kontakten.

Des Öfteren wurde beim Treffen in Wien der Wunsch geäußert, den Wiener Workshop als Startpunkt für nun jährlich stattfindende Treffen zu nehmen. Diesen Wünschen folgend wird das nächste Treffen der deutschsprachigen Pflanzengenomforscher für das kommende Jahr in der Schweiz geplant. Die Teilnehmer des Wiener Treffens erwarten dieses bereits mit Spannung. Zuerst trifft man sich aber im Juli in Berlin zur 15. internationalen Arabidopsis Konferenz.

»Die Branche bewährt sich« – Rückblick auf die 6. BMBF Biotechnologietage in Jena

Eine feste Institution der deutschen Biotech-Szene sind die Biotechnologietage des BMBF mittlerweile. Vertreter aus Unternehmen, politischen Instanzen, Regionalorganisationen, sowie Berater und Finanzierer werden hier jährlich zusammengeführt. Die nunmehr 6. Veranstaltung dieser Art fand unter dem Motto „Die Branche bewährt sich“ vom 25. bis 27. April in Jena statt, geprägt von skeptischem Optimismus nach zwei für die Branche schwierigen Jahren.

Redlich verdient hat sich das BMBF die Aufmerksamkeit für die Präsentation der ersten Preisträger aus dem BiochancePlus-Wettbewerb

am Rande der Veranstaltung. Das 100 Mio. Euro Programm kommt zur rechten Zeit und wird rekordverdächtig schnell umgesetzt. Die ersten Gewinner wurden von Staatssekretär Christoph Matschie in Jena vorgestellt: Epigenomics AG Berlin, Mologen AG Berlin, Oncoscreen GmbH Jena, Pieris Proteolab AG München und SIRSLab GmbH Jena. Weitere Projektstarts werden folgen. Unterdessen beginnt die zweite Antragsrunde, bei der bis zum 15. Oktober 2004 Vorhabensskizzen eingereicht werden können.

Im ersten Plenarvortrag zur "Lage der deutschen Biotechnologie" ging es Dr. Alfred

Bach, Axaron Heidelberg, unter anderem um flexiblere Geschäftsmodelle, da die oft von Investoren favorisierte FIPCO (fully integrated pharmaceutical company) nach amerikanischem Modell nicht als generelles Vorbild taugt. Vielmehr bedürfe es eines Mittelstandes mit auch regional und deutschlandweit aktiven Unternehmen. Sehr wohl nach amerikanischem Vorbild nütze es indes, den "Misserfolg als inhärenten Bestandteil des Erfolgs zu akzeptieren", dies sowohl politisch, gesellschaftlich und in den Medien im Sinne einer nachhaltigen Entwicklung. Ohne zweite Chance gingen oft



Impressionen von den Tagen in Jena.

wertvolle Erfahrungen der Gründer verloren, und neue Unternehmensgründungen würden weiterhin gebraucht. An die Politik gerichtet forderte Bach eine ideologiefreie Debatte über Strukturreformen, da der kleinste gemeinsame politische Nenner nicht zufrieden stellen könne.

Im zweiten Vortrag präsentierte Prof. Dr. Ernst-Günther Afting, GSF Neuherberg, das Technologietransfer-Modell von Ascenion. Fünf bis sechs hochwertige Transferstellen in Deutschland nach diesem Modell seien dabei nützlicher als eine Vielzahl kleinerer an Universitäten, Forschungsorganisationen, da die potentiellen Kunden nur bei ausreichender Bündelung zu erreichen seien. Prof. Afting wies auch darauf hin, das Technologietransfer zeitnah erfolgen müsse, da die Produkteinführungszeiten mehr noch als Investitions- und Forschungskosten über den Erfolg entschieden.

Otto Sälzle von der IHK Ulm stellte in seinem Vortrag mit vielen Ulmer und Baden-Württembergischen Beispielen die künftigen Bildungsanforderungen den Aus- und Fortbil-

dungsmodellen für die Biotechnologiebranche gegenüber.

Mit ihrer Blitzumfrage und den kooperationsfreundlichen Ergebnissen aus dem Saaltrieb Frau Dr. Gudrun Tiedemann vom BPI ihr ebenso wichtiges wie schwieriges Anliegen voran, Kooperationen zwischen Biotechnologieunternehmen und Pharmamittelstand den Weg zu bereiten. Immer noch stehen die beiden Welten recht unverbunden nebeneinander, und es bestehen offenbar erhebliche Einstiegsbarrieren, obgleich die möglichen Synergieeffekte unmittelbar einleuchten.

Matthias Ummerhofer bot aus Sicht des europäischen ERP-EIF-Risikokapitaldachfonds Luxembourg, einen kritischen Überblick zur Branche, besonders auch zum Verhalten von VC-Unternehmen. Die deutschen Biotechnologieunternehmen haben demnach eine hervorragende wissenschaftliche Basis, sind aber klein, jung und haben relativ wenig Produkte in ihren Pipelines, verglichen mit ihren britischen, aber auch französischen, dänischen und schwe-

dischen Wettbewerbern. Nun, nach dem ersten VC-Zyklus in Europa, gehe es um Professionalisierung und Profitabilität. Bei den VC-Gesellschaften seien größere Fonds mit professionelleren Teams, Durchhaltevermögen in Krisen und besonders bei der Frühphasenfinanzierung langfristiger Perspektive gefragt.

Neben den Plenarveranstaltungen boten Workshops zu Patentfragen, zur Internationalisierung, zur Vernetzung der Bio-Regionen, Geschäftsmodellen und Finanzierung eine beträchtliche Vielfalt relevanter Themen.

Der rege Austausch zwischen den Teilnehmern aber gelang nicht zuletzt dank der Abendveranstaltung im Imaginata, einem die Wahrnehmung wieder und wieder überraschenden und fordernden Erlebnispark im ehemaligen Umspannwerk. Die zahlreichen Experimente brachten die Teilnehmer mehr noch als Vorträge, Speisung und Kaffee zum angeregten Gespräch und neuen Kontakten.

Dr. Gerd Illing, PSF biotech AG Berlin



Spurensuche und Spurenllese... in der Imaginata, einem die Wahrnehmung immer wieder überraschenden und fordernden Erlebnispark in einem ehemaligen Umspannwerk in Jena-Nord. Die zahlreichen Experimente brachten die Teilnehmer an der Abendveranstaltung immer wieder zu neuen Kontakten und angeregten Gesprächen.

»Seed–Omics« – Die 7. Gaterslebener Forschungskonferenz

Klein, fein und exzellent war die 7. Konferenz des IPK Gatersleben in Meisdorf. Die Forschung an Pflanzensamen im Zeitalter globaler Analysemethoden, so der ungefähr übersetzte Titel dieser („Seeds in the – omics Era“). Im Wissenschaftsslang werden alle globalen Methoden wie „Genomics“, „Proteomics“, „Metabolomics“ etc. als Omics-Ansätze bezeichnet. Das diese ganzheitlichen Analysen ein völlig neues und auch umfassenderes Bild bei der Erforschung von Prozessen wie Samenentwicklung und Keimung liefern, bewies auch dieses internationale Symposium in Meisdorf. Vor allem Genexpressions- und Proteinanalysen sind „State of the Art“ und damit am Puls der Zeit bei den Samenforschern. Ein Markenzeichen des „Meisdorfmeetings“ bleibt in jedem Jahr aufs Neue die beeindruckende Sprecherliste. Den intensiven Kontakt aller Teilnehmer garantiert eine auf 120 Personen begrenzten Größe der Konferenz. Damit bietet Meisdorf den Rahmen für einen intensiven und sehr persönlichen Gedankenaustausch.

Fünf Themen strukturierten das 9. internationale Symposium zur Forschung an Pflanzensamen. Regulatorische Netzwerke bei der Samenentwicklung, molekulare Physiologie der Samen und des Samenmetabolismus, molekulare Einblicke in die Zellbiologie von Samen, Keimung als spezifischer Prozess der Samenentwicklung und die Möglichkeiten der genetischen Veränderung von Sameneigenschaften, Samen als Reaktionsraum für das „Molecular Farming“ waren die in der Konferenz gesetzten Schwerpunkte.

Wie entstand die Forschung an Samen und wohin gehen wir?

fragte Richard Flavell von Ceres Inc. aus Kalifornien im Eröffnungsvortrag. Die Antwort hängt mit Sicherheit vom jeweiligen Standpunkt der fragenden Person ab. Fest steht, das „Genomics“ und der durch diese Methoden eröffnete holistische Blick die Antworten prägt und prägen wird. Gleichzeitig sieht Flavell in genetisch modifizierten (GM) Pflanzen die größten Möglichkeiten für Verbesserungen. Gesetz dem Fall, diese Ansätze wer-

den in der Bevölkerung akzeptiert. Der Pflanzensamen ist jedoch nicht nur Träger der Erbsubstanz. Samen sind eine unsere Hauptnahrungs- und Nährstoffquellen. Samenforschung ist somit essentiell verknüpft mit Fragen um den Wohlstand unserer Gesellschaft und den Nahrungsmitteldefiziten in bestimmten Regionen der Erde. Bei Ceres nutzte man intensiv die Möglichkeiten des Modellorganismus *Arabidopsis thaliana*. Diese Pflanze bietet die beste Möglichkeit, um Genfunktionen qualitativ verstehen zu lernen, so Flavell. Lediglich deren quantitativen Ausprägung ist in Kulturpflanzen unterschiedlich. Die Übertragung dieser Ergebnisse auf Reis funktioniert hervorragend. Bei Ceres hat man bisher 65.000 Vollängen-cDNA's aus Arabidopsis, Mais, Soja und Raps erzeugt und über 200 Promotoren charakterisiert. „Knockout“ und „Knockin“ Programme gehören zum täglichen Geschäft. Die bisher 9000 beschriebenen Linien stellen eine essentielle Ressource für die Firma dar, mit welcher man hofft, für die Post-Genomzeit gewappnet zu sein. Ganze „Gen-Batterien“ wurden in den sich entwickelnden Samen bereits identifiziert und charakterisiert. Die Nutzung der Samen als Reaktionsraum für pharmazeutische Proteine steht bei Ceres oben auf der Wunschliste für zukünftige Anwendungen.

Die Samen schaffen Pflanzen die Möglichkeit

ihren Lebenszyklus zu unterbrechen und „harte Zeiten“ zu überdauern. Prozesse wie z.B. die Reifung von Samen, die Trocknungstoleranz, die Speicherstoffakkumulation und das Hineingleiten in die Ruhephase des Samens werden durch komplexe regulatorische Netzwerke gesteuert. Vier bekannte Regulatoren sind die Gene ABI3 (für ABA sensitiv), FUS3 (für Fusca), LEC1 (für blättrige Kotyledonen) und LEC2. Diese wirken in einem komplexen Wechselspiel untereinander als Aktivatoren, Repressoren oder Selbstregulativ. Nur wenn z.B. ABI3 und LEC2 über einen bestimmten Transkriptionslevel zur Verfügung stehen, kommt es zur Merkmalsausprägung im jeweiligen Gewebe. Dazu kommt ein Wechselspiel von Signalmolekülen, Transkriptionsfaktoren und

den Umweltbedingungen. Erkennbar sind Regulatoren wie Transkriptionsfaktoren an spezifischen Domänen. Diese wiederum lassen auf eine gemeinsame evolutionäre Vergangenheit dieser Regulatoren schließen. Mit epigenetischen Effekten bei der Samenentwicklung beschäftigen sich zahlreiche Forschergruppen, so auch die Gruppe um Ueli Grossniklaus aus Zürich. Claudia Köhler aus dieser Gruppe berichtete über den Stand der Forschung unter Einbeziehung der FIS Mutanten. Diese bilden ohne Befruchtung eine samenähnliche Struktur, welche mit Endospermzellen ohne Embryonen gefüllt sind. Im Gegensatz zum Embryo (diploid) besteht das Endosperm aus triploidem Gewebe und beide, Endosperm und Embryo sind von reinem, mütterlichem Gewebe umgeben. In Zürich fand man heraus, dass das FIS Gen für ein Polycomb Gruppen (PcG) Eiweiß kodiert. Diese wiederum sind bekannt dafür, Zielgene mitotisch stabil auszuschalten. Bei der biochemischen Charakterisierung der FIS Gene fand man über Speziesgrenzen hinweg ähnlich große Proteinkomplexe. Denen gemein ist eine Untereinheit, die MSI1 genannt und eine WD-40 Domain ist. Daraus schlussfolgerte man, eine evolutionäre Konservierung der PcG Funktion über Speziesgrenzen hinweg. Der Verlust dieser Proteinuntereinheit in den Eizellen der untersuchten Pflanzen führt zu einer Endospermentwicklung ohne eine vorausgegangene Befruchtung. Diese Reaktion ist analog dem Verlust der FIS Genfunktion In Mikroarrayexperimenten wurde ein Typ 1 MADS Box Gen PHERES1 (PHE1), als Zielgen für den FIS Komplex identifiziert. Diese scheinen entgegen dem gesamten Mechanismus pflanzenspezifisch zu sein.

Andere Vorträge beschäftigten sich mit der Rolle der Samenphotosynthese, dem Sauerstoffgehalt in unterschiedlichen Zellschichten und dem Transport von Nähr- und Speicherstoffen. Pflanzen besitzen kein effizientes System zur Sauerstoffverteilung, so dass in bestimmten Zelltypen stark defiziente Bedingungen für Sauerstoff herrschen. Der Import von Nährstoffen über das Phloem und die Speicherung dieser in Samen, so die Forschungsergebnisse, werden durch die niedrigen Sauer-



Blick auf die Burg Falkenstein. Auf einem Bergsporn über dem Selketal gelegen entstand diese Burg zwischen 1115 und 1120. Bauherr war Burchard d. J. von der Konradsburg, seit 1120 genannt, Herr von Falkenstein.



Nach einer kurzen Wanderung, einem steilen Aufstieg zur Burg und einer erfolgreichen Konferenz, waren Wetter und Stimmung perfekt zum ausgelassenen Feiern. Mittelalterliche Musik in einer mittelalterlichen Burg, eine Lagerfeuersuppe und ein Buffet dessen Tische zu bersten drohte, boten den Rahmen für das Konferenzdinner.

stoffgehalte im Samen koreguliert.

Ein besonderer Höhepunkt war

mit Sicherheit der Vortrag von Joachim Messing vom Waksman Institute an der Rutgers Universität in New Jersey. Seine Gruppe beschäftigt sich seit langem mit dem Zein im Mais, den Hauptlagerproteinen im Maiskorn. Diese durch eine Multigenfamilie kodierten Proteine bieten eine gute Möglichkeit die Wertigkeit des Maiskorns als Futterpflanze zu erhöhen. Darüber hinaus können an Zeinen hervorragend Mechanismen der Genregulation und evolutionäre Prozesse bei der Herausbildung der Chromosomenstrukturen untersucht werden. Die Erbsubstanz ist ein äußerst dynamisches Molekül des Lebens. Auf sieben chromosomalen Regionen der Inzuchtlinie B73 liegen insgesamt 41 dieser Zeingene. Messing konzentrierte sich bei seinen Arbeiten auf die Familie mit einer Größe von 22kDa. Einundzwanzig Zeingene sind während der Endospermentwicklung in der untersuchten Linie aktiv. Ähnliche Aktivitätsmuster zeigen übrigens auch homologe Gene im menschlichen Erbgut, wie Untersuchungen des Chromosoms 7 zeigten. Untersuchungen in unterschiedlichen genetischen Hintergründen im Mais, lieferten Hinweise auf Überdominanzeffekte bei Hybriden gegenüber von Inzuchtlinien. Bis heute ist nicht geklärt, welche genetischen Effekte die Heterosis genau verursachen. Epistasie, Dominanz oder Überdominanz werden seit langem und wohl auch noch in Zukunft pflanzen- und organspezifisch kontrovers diskutiert.

Erstmals ging Messing auf eine genomweite Analyse im Mais ein. Von drei BAC Biblio-

theken (zur Analyse in Bakterien verpackte Pflanzenchromosomenstücke) wurden 400.000 DNA Fingerprints zum Aufbau einer physikalischen Karte erzeugt. Von ca. 50% dieser BAC's wurden die BAC Enden sequenziert (= 475.000 BAC Endsequenzen). Statistisch wurde ca. alle 6kbp eine Sequenz von 650 bp gelesen. Diese 307 Mbp Sequenz entsprechen ca. 58% des kodierenden Genoms von Mais, so Messing. Bis zum heutigen Tag stecken 9 Monate Arbeit in der Erzeugung und 2 Monate Arbeit in der Analyse dieser Daten. Von den durch die BAC Endsequenzierung berührten ca. 22.000 Maisgenen liegen 35% als Tandemgene vor (7427 Gene) und 34% (7175) besitzen eine Ähnlichkeit (Mikrosynthese) zu anderen Regionen im Genom vom Mais. Durch die Reisingenomsequenzierung weiß man, dass im Reis 30% aller Gene (13.675 von 45.000) als Tandem-Repeats vorliegen. Genamplifikationen sind somit normal im Verlauf der Evolution. Die vergleichende Genomanalyse zeigte auch, dass in der Regel zwei Genomregionen im Mais (z.B. Chromosom 1 und 9) zu einer im Reis (Chromosom 3) homolog sind. Das Maisgenom duplizierte sich selbst im Verlauf der Stammesgeschichte. Zusammenfassend wies Messing darauf hin, dass die Samenlagerprotein-Gene ein gutes Beispiel für die schnelle Evolution der Getreidegenome liefern. Unterschiede der Genomgrößen bei Getreide wurden durch Amplifikation und Retransposition von Genombereichen verursacht. Maisinzuchtlinien verloren im Vergleich zueinander die Koloniarität von Genen. Die Regulation der Genen ist abhängig von jeweiligen Haplotyp. Im Durchschnitt wurden von untersuchten 2,365 Gbp DNA 178 Mbp

(7,5%) transkribiert. Durch die Diploidisierung nach einer zuvor erfolgten Polyploidisierung im Mais gingen ca. 50% der zuvor verdoppelten Gene wieder verloren. Durch Hochrechnungen geht Messing davon aus, dass ca. 35% der genomischen Sequenz sogenannte „Spacer Sequenzen“ sind, d.h. diese liegen zwischen den Genen. Die beschriebenen Arbeiten leisten eine wichtige Vorarbeit und könnten den Startschuss für eine Vollgenomsequenzierung geben. Diese Ergebnisse können auf den Webseiten <http://pgir.rutgers.edu> eingesehen werden. Messing erwähnte auch, dass die Arbeitsgruppe um Werner Mewes und Klaus Mayer am MIPS (GSF) für die Datenanalyse verantwortlich ist. Das deutsche Pflanzengenomprogramm GABI finanziert diese Arbeiten in München.

Christoph Benning schloss seinen Vortrag

mit einem Appell. Es ist ein Fehler nur auf Transkriptionsdaten zu schauen. Die Transkription und die Expression von Transkriptionsfaktoren sind lediglich eine Möglichkeit der Regulation. RNA Stabilität, Enzymstabilität und Aktivität und das Wechselspiel dieser Faktoren untereinander sind weitere Variabilitätskriterien. Die Biochemie bleibt nach wie vor eines der wichtigsten Werkzeuge, um wichtige und generelle Antworten zu finden und um Enzyme zu charakterisieren. Die genomweiten Ansätze bergen die Gefahr den Blick hierfür zu verlieren und Daten zu produzieren, die keine biologische Relevanz besitzen, so Benning.

Die zahlreichen Poster und die zeitlich gut gelegten Postersession boten neben den Vorträgen einen guten Rahmen zu Diskussio-

nen der neuste Forschungsergebnisse. Denn jenseits der Vorträge hat man im Meisdorf die Chance über Probleme der Experimente und anstehende Projekte zu sprechen und kann Erfahrungen austauschen.

Als Tradition gilt erfahrenen Besuchern

der Konferenz eine abendliche Stippvisite auf der nahe gelegenen Burg Falkenstein. In den Mauern dieser mittelalterlichen Feste ließ es sich zünftig Speisen. Den Blick über das Selketal und den Harz genossen alle Konferenzteilnehmer und bewiesen, dass Sachsen-Anhalt mehr zu bieten hat als fruchtbarste Äcker, Windräder

und eine rudimentäre chemische Industrie.

Das das IPK Gatersleben der richtige Hort für eine Konferenz mit einer Omics-Ausrichtung war bewiesen die Führungen durch das Institut während der Konferenz. Zur Wahl standen Einblicke in die Arbeit der Genbank oder eine Führung durch das neu gebaute Genzentrum am IPK. Das IPK ist eine der zentralen Sammelstellen für tausende von Wild- und Kulturformen von Getreide. Für die deutsche Genomforschung ist und bleibt das Institut eine der tragenden Säulen. Das IPK Gatersleben ist mit zahlreichen Projekten am Genomprogramm GABI beteiligt. Die Schwerpunkte liegen hier auf der Gerstenforschung. Insgesamt 30.000 Ger-

sten Accessionen und eine Kollektion von 180.000 EST's (ca. 50% aller momentan bekannten exprimierten Gerstengene) sind der Beitrag Gaterslebens zur weltweiten Pflanzen-genomforschung. Ein Genchip mit 12.000 Gerstengenen (5'-Enden) und die Mitarbeit am 20K-Affymetrix-Gerstenchip beweisen dieses Engagement. Zwanzig Prozent dieser 20.000 Gene stammen aus dem IPK Gatersleben. Beide Ressourcen sind durchaus komplementär, denn 2.500 Gerstengene sind nur auf dem IPK Chip vorhanden. Auf einer physikalischen Karte konnten bisher 1.000 Gene aus Gerste verankert werden. Diese Karte bietet eine wichtige Grundlage für die molekular assistierte Züch-



Plant GEMs Lyon 2004 **Plant Genomics European Meetings** **22 – 25 September 2004**

Plant GEMs is an annual meeting series focusing on plant genomics that is held in various European countries. The meeting will take place in the »Palais des Congrès« (Cité Internationale de Lyon).

Plants are essential to human life. Either directly or indirectly, plants produce all of the world's food. They also provide materials, pharmaceuticals and offer renewable sources of energy. Thereby, plants are assuming a central role in industry and agriculture. Studying their genomes is essential to drive innovation and stimulate commercial exploitation. Genomics holds enormous promises for improving health care, providing safer and healthier food and enabling sustainable production processes. Due to the importance of these areas for today's society, genomics will have a tremendous impact on society. We invite you to participate.

The meeting is supported by the European Union, the French Ministry of Research and New Technologies, the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF), the UK Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC) and the Spanish Ministry of Science and Technology.

www.plant-gems.org

Interactions in Plant Biology: cells, plants, communities

2nd EPSO Conference – Ischia, Naples, Italy, 10-14 October, 2004

TOPICS

Ubiquitin, Signal transduction, Chromatin & transcription factors; Development, Hormones, Abiotic stress; Pathogens/symbionts, Allelochemicals, Natural variation/diversity; Modeling/systems biology, Breakthroughs in Life Sciences; Plant science & society, Plant science & its manifold use, Plant Science in Europe

CHAIRS & INVITED SPEAKERS

M Bevan, I Baldwin, C Bowler, M Bucchi, E Buckler, N-H Chua, E Coen, V Colot, G Corruzi, J Dangel, L Dolan, G Fonti, D Frisio, C Guitierrez, P Genschik, W Gruissem, A van Gysel, N Harberd, M Huelskamp, J Jones, G Juergens, B Keller, T M Kutchan, J Ma, J Leung, C Martin, M Matzke, F Mayor, A Millar, M van Montagu, J Mundy, L Nover, M Pages, K Palme, J Paz-Ares, P Prusinkiewicz, F Salamini, J Sheen, K Shinozaki, B Scheres, J Stougaard, C Tonelli, L Vingiani, J Vivanco, JK Zhu, M Zabeau

COORDINATORS

K Metzloff (EPSO) & P Costantino (Univ di Roma 'La Sapienza')
CO-FUNDED by Sponsors

Deadlines

Late Registration: 31 August '04;
Abstract Submission: 1 August '04

Registration and Program at

www.epsoweb.org/catalog/conf2004.htm
Registration Deadline: August 31, 2004



European Plant Science Organisation
www.epsoweb.org

Was den Menschen ausmacht

Wichtiger Meilenstein in der Arbeit des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN)

Nature gab die vollständige Entschlüsselung der genomischen Sequenz des Schimpansenchromosoms 22 und dessen genaue Analyse bekannt. Die Entschlüsselung ist dem „International Chimpanzee Chromosome 22 Consortium“, einem Team von Wissenschaftlern aus Deutschland, China, Japan, Korea und Taiwan, gelungen.

Auffällig ist die hohe Genauigkeit, mit der die Sequenz entziffert werden konnte. Die insgesamt 33,3 Megabasen wurden mit einer Exaktheit von 99,998 Prozent sequenziert. Dieses Chromosom ist besonders interessant, weil es das Gegenstück zum Chromosom 21 des Menschen, das bestuntersuchte Chromosom überhaupt, darstellt, auf dem schon eine Reihe von Krankheitsgenen identifiziert wurden.

Heute weiß man, dass die DNA-Se-

quenzen von Schimpanse und Mensch zu 98,6 Prozent übereinstimmen. Dennoch wurden 68.000 eingeschobene und weggefallene Sequenzabschnitte (Insertionen und Deletionen) identifiziert. Diese Varianzen haben zur Folge, dass bei der Übersetzung des Genoms in das Proteom Unterschiede entstehen: Während einige Proteine absolut identisch sind, zeigen sich bei anderen Eiweißen strukturelle Unterschiede zwischen Mensch und Schimpanse die zu andersartigen Funktionen führen können.

Beim Down Syndrom ist die dreifache Kopie des Chromosoms 21 für die Ausprägung des so genannten Mongolismus verantwortlich. Beim Chromosom 22 des Schimpansen konnten die Forscher jetzt eine Reihe wichtiger Geneorte identifizieren, die neben dem Down Syndrom, für weitere Krankheiten wie Alzheimer,

Epilepsie oder akute Leukämie verantwortlich gemacht werden (Nature, 27. Mai 2004).

Die Sequenzierung des Chromosoms 22 wurde vom japanischen RIKEN-Institut in Yokohama sowie vom Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin koordiniert. Beteiligt waren Wissenschaftler der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung in Braunschweig, vom Institut für Molekulare Biotechnologie in Jena sowie vom Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie in Leipzig. Ihre Beiträge zu diesem Genom-Projekt stellen einen wichtigen Meilenstein in der Arbeit des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) in Deutschland dar, das aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) finanziert wird.

Aufgelesenes: Von gestreßten Mäusen und Zebrafischen mit Liebeskummer

DIE HIGHLIGHTS aus dem Nationalen Genomforschungsnetz

Was haben Veronika Ferres, Sven Ottke und Popsängerin Jasmin Wagner gemeinsam? Sie beschäftigen sich mit den Forschungsinhalten des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) und beziehen in der neuen Broschüre „DIE HIGHLIGHTS“ Position. Wenn auch noch Ängste über möglichen Mißbrauch durch machtgierige Menschen bleiben - Veronika Ferres fordert den Gesetzgeber auf, den richtigen Einsatz des erlangten Wissens zu gewährleisten – begrüßen Sie die Forschungsinitiative und hoffen auf Heilungschancen für Krankheiten wie Krebs, Alzheimer, Schizophrenie, Migräne und andere.

An gestressten Mäusen werden in der Broschüre genetische Ursachen für Alkoholabhängigkeit untersucht, bei Zebrafischen mit Liebeskummer ein Gen für Herzwachstum entdeckt und über Gene als die wahren Dickmacher berichtet. Und damit das alles „begreifbar“ wird: Ein Blick in die DNA-Küche verrät ein Rezept zur Isolierung von DNA aus der gewöhnlichen Tomate. Dies kann in der Schule oder auch zu Hause einfach nachgekocht werden. Sogar GENiale Grüße kann man versenden...

Die Highlights aus dem Nationalen Genomforschungsnetz der ersten Phase werden in dieser attraktiv gestalteten Ausgabe vorgestellt.

Erfreulich kurz und verständlich wird der „Text des Lebens“ zusammengefaßt, ein Ausblick in die Zukunft gegeben und das Nationale Genomforschungsnetz dargestellt. An 24 Beispielen werden die Highlights der Forschung des NGFN in nur ein bis zwei Sätzen und stilisierten Abbildungen auf den Punkt gebracht. Ein Genuß für jeden Leser: Informativ und übersichtlich für den Experten, leicht verständliche Lesekost zu einem schwierigen Thema für den Laien. Also eine rundum empfehlenswerte Broschüre.

H. Frankenstein

DIE HIGHLIGHTS, Das Nationale Genomforschungsnetz

März 2004, 30 Seiten, deutsch und englisch,
Herausgeber und Redaktion: NGFN Projektmanagement,
Text und Gestaltung: MasterMedia Public Relations
Zu bestellen: Projektmanagement NGFN,
Postfach 24 01 07, 53154 Bonn
Download: www.ngfn.de

Science Digest

Alzheimer-Diagnose mit Antikörpern

Ein Bluttest könnte in Zukunft dabei helfen, die Alzheimersche Krankheit eindeutig zu diagnostizieren: Amerikanische Forscher haben entdeckt, dass die Menge bestimmter Antikörper im Blut von Alzheimer-Patienten bis zu viermal so hoch ist wie bei gesunden Probanden. Sollten sich diese Ergebnisse bestätigen, stünde Medizinern erstmals ein Test zur Verfügung, mit dem die Demenzerkrankung bereits in einem frühen Stadium zweifelsfrei festgestellt werden kann. Das berichten Shyamala Mruthinti von der medizinischen Hochschule von Georgia in Augusta und ihre Kollegen in der Fachzeitschrift *Neurobiology of Aging* (Online-Vorabveröffentlichung, DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2003.11.001). Die Diagnose der Alzheimer-Krankheit stellt Mediziner bis heute vor große Probleme, da ihre Symptome – wie eine Verkleinerung des Gehirns und eine verminderte Hirndurchblutung – auch bei anderen Demenzerkrankungen auftreten können. Erst wenn sich zusätzlich die typischen Persönlichkeitsveränderungen bei den Betroffenen bemerkbar machen, ist eine sichere Diagnose möglich. Zu diesem Zeitpunkt ist meist jedoch bereits ein großer Teil des Gehirns unwiederbringlich zerstört. Wissenschaftler suchen daher intensiv nach einer Möglichkeit, die Krankheit bereits so früh zu entdecken, dass eine vorbeugende Behandlung noch Wirkung zeigt. Das Protein-Fragment Amyloid-beta gilt als Hauptverursacher der Hirnschädigung bei der Alzheimer-Krankheit. Es reichert sich in Klumpen, den so genannten Plaques, im Gehirn an und zerstört dabei die Nervenzellen. Die Ablagerungen rufen zusätzlich auch eine Immunantwort hervor, bei der sich vermehrt gegen Beta-Amyloide gerichtete Antikörper bilden. Mruthinti und ihren Kollegen ist es nun gelungen, diese Antikörper nachzuweisen. Beim Vergleich von Blutproben von 42 gesunden Probanden mit denen von 33 Alzheimer-Patienten stellten die Wis-

senschaftler fest, dass im Blut der Demenzerkrankten bis zu viermal mehr Antikörper vorhanden waren als in der Kontrollgruppe. Die Forscher wollen nun auf der Grundlage ihrer Entdeckung einen einfachen Bluttest auf die Antikörper entwickeln. Damit hoffen sie, nicht nur die bereits ausgebrochene Krankheit diagnostizieren, sondern auch Personen mit einem hohen Risiko für Alzheimer identifizieren zu können. Möglicherweise könne auf dieser Basis später sogar eine zielgerichtete Therapie entwickelt werden, schreibt das Team.

Quelle: *BdW (Online)* 07.06. 2004

Winzige Zellen überleben 120.000 Jahre im Eis

Amerikanische Wissenschaftler haben Mikroorganismen entdeckt, die mindestens 120.000 Jahre im grönländischen Eis überlebt haben. Sie sind bis zu zehnmal kleiner als die meisten anderen bekannten Mikroorganismen, erklärt Vanya Miteva von der Universität von Pennsylvania. Die Forscher stellten die widerstandsfähigen Organismen auf der Tagung der Amerikanischen Gesellschaft für Mikrobiologie in New Orleans vor. Die Zellen stammen aus dem Eis eines Gletschers, das in 3.000 Metern Tiefe die Jahrtausende überdauerte. Sie mussten nicht nur Kälte und einen Mangel an Nährstoffen, Licht und Sauerstoff überstehen, sondern auch den Druck der drei Kilometer dicken Eisschicht. Da die Bohrprobe aus einer Schicht stammt, in der der Gletscher mit dem Permafrostboden in Kontakt steht, könnten die Zellen sogar einige Millionen Jahre alt sein, vermuten die Forscher. Ungewöhnlich ist die geringe Größe der Mikroorganismen. Die kleinsten von ihnen sind nicht größer als 0,2 tausendstel Millimeter. Unbekannt ist bislang, ob es sich hierbei um neue Arten oder um Zwergformen bekannter Mikroben handelt. Eine verwandte Art der gefundenen Mikroben ist das Bakterium *Sphingopyxis alaskensis*, das in kalten Gewässern Alaskas vorkommt. Die Forscher hoffen, in nächster Zeit mit feinporigen Filtern

noch viele weitere extrem kleine Arten aufzuspüren. In bisherigen Untersuchungen wurden derart engmaschige Filter nur selten eingesetzt, da man nicht mit der Existenz solcher kleiner Mikroben gerechnet hatte, erklärt Miteva. 99 Prozent der Mikrobenarten der Erde seien nach wie vor unbekannt, schätzt die Wissenschaftlerin. Um die Zellen aus ihrem langen Winterschlaf zu wecken, war eine sechsmonatige Kultivierung in einer speziellen Nährlösung nötig. Die Ursachen der großen Widerstandsfähigkeit der Zellen sollen nun genauer untersucht werden. Dieses Wissen könnte bei der Erstbesiedlung unwirtlicher Gegenden auf fremden Planeten wie dem Mars hilfreich sein.

Quelle: *BdW (Online)* 27.05. 2004

Wie Algen- und Pilzgene Pflanzen fette Zeiten bescheren

zusätzliche Gene können Grünpflanzen noch gesünder machen: Britischen Forschern haben die bei Genetikern beliebte Modellpflanze Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) genetisch so verändert, dass sie die gesunden, mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren produziert. Diese essentiellen Fettsäuren kommen in größeren Mengen sonst nur in Fischöl vor. Die Forscher setzten der Pflanze dazu Gene aus einer Mikroalge, einem Augentierchen und einem Pilz ein. Colin Lazarus und von der Universität Bristol und seine Kollegen beschreiben ihre Ergebnisse in der Fachzeitschrift *Nature Biotechnology*. Omega-3-Fettsäuren erfüllen nicht nur bei der frühkindlichen Entwicklung von Gehirn und Auge wichtige Aufgaben, sondern schützen auch im Erwachsenenalter vor Herz-Kreislauf- und Autoimmunerkrankungen. Sie sind Bestandteile von Zellmembranen und unverzichtbare Bausteine wichtiger Botenstoffe im Körper. Da sie von Säugetieren nur sehr begrenzt selbst hergestellt werden können, müssen sie mit der Nahrung aufgenommen werden. Die Hauptquelle für Omega-3-Fettsäuren ist Fisch. Da der Fischbestand jedoch abnimmt und Fischöle außerdem häufig mit

Schwermetallen belastet sind, sind Wissenschaftler schon seit längerem auf der Suche nach einer zusätzlichen Quelle für die gesunden Fettsäuren. Gentechnisch veränderte Pflanzen wie die von Lazarus und seinen Kollegen erzeugte Ackerschmalwand könnten eine Alternative sein: Durch das Einsetzen der Gene stehen der Pflanze Enzyme zur Verfügung, mit der sie eine ganze Reihe verschiedener mehrfach ungesättigter Fettsäuren produzieren kann.

Quelle: *Nature Biotechnology*
(Online-Vorabveröffentlichung)
DOI: 10.1038/nbt972; 17.05.2004

Sicherheitsprogramm verlängert Chromosomenenden im Embryo

Bei der Entwicklung eines Embryos wird die Lebensuhr der Zellen auf Null zurück gedreht: Deutsche Forscher haben ein zelluläres Programm entdeckt, das die Chromosomenenden, deren Länge die Lebenserwartung einer Zelle bestimmt, auf einen bestimmten Soll-Wert verlängert. Dieses Programm funktioniert sogar bei geklonten Embryonen, bei denen die Chromosomenenden der Ausgangszellen bereits stark verkürzt sind. Das berichten Sonja Schätzlein von der medizinischen Hochschule in Hannover und ihre Kollegen in der Fachzeitschrift PNAS. Die Chromosomenenden, auch Telomere genannt, verkürzen sich bei jeder Zellteilung. Unterschreiten sie dabei eine bestimmte Länge, geht wichtige genetische Information verloren und die Zelle stirbt. Daher ist eine ausreichende Telomerlänge für die Entwicklung eines Embryos mit ihren extrem vielen Teilungsschritten sehr wichtig. Das Enzym Telomerase verlängert bereits während der Bildung und Reifung von Ei- und Samenzellen die Chromosomenenden, so dass von Anfang an eine ausreichende Länge garantiert wird. Es muss jedoch zusätzlich noch ein Sicherheitsprogramm existieren, das die Chromosomenenden während der Embryonalentwicklung auf einen bestimmten Sollwert verlängert, entdeckten Sonja Schätzlein und ihre Kollegen jetzt. Die Forscher stellten fest, dass die Telomere von Rinderembryonen immer etwa gleich lang waren – unabhängig davon, ob die Föten auf natürlichem Weg gezeugt, bei einer künstlichen Befruchtung entstanden oder geklont worden waren. Da die Telomere der zum Klonen verwendeten Zellen deutlich kürzer sind als die Chromosomenenden der Zellen im entstehenden Embryo, wird ihre Länge offen-

sichtlich in einem frühen Entwicklungsstadium überprüft und bei Bedarf verlängert, schließen die Forscher. Sie vermuten, dass es sich bei diesem Vorgang um ein universelles Programm handelt, bei dem das Enzym Telomerase zu einem bestimmten Zeitpunkt erneut aktiviert wird, um Schäden oder zu kurze Telomere zu beseitigen. Das Programm greift jedoch offensichtlich nicht immer: Aus so genannten Epithelzellen geklonte Schafe beispielsweise haben stark verkürzte Telomere – wahrscheinlich einer der Gründe, warum das berühmte Klonschaf Dolly bereits sehr früh an Alterskrankheiten litt.

Quelle: *PNAS* (Online-Vorabveröffentlichung)
DOI: 10.1073/pnas.0402400101; 18.05.2004

Test soll Erfolg bei künstlichen Befruchtungen erhöhen

Ein einfacher Test kann die Erfolgsquote bei künstlichen Befruchtungen deutlich steigern. Das schließen amerikanische Wissenschaftler aus den Ergebnissen einer Studie, in der sie 200 Frauen während und nach einer künstlichen Befruchtung untersuchten. Je mehr ein Embryo dabei von einem bestimmten Eiweißstoff produzierte, desto größer war die Wahrscheinlichkeit, dass er sich in der Gebärmutter einnistete. Eine Bestimmung der Menge des Proteins vor der Implantation könnte demnach helfen, die Embryonen mit den besten Chancen für eine Einnistung auszuwählen. Über die Ergebnisse der Forscher um Geoffrey Sher vom Sher-Institut für reproduktive Medizin in Las Vegas berichtet der Online-Dienst der Fachzeitschrift "Nature". Bei der künstlichen Befruchtung werden die Ei- und die Samenzelle außerhalb des Körpers zusammengebracht. Bevor die entstandenen Embryonen in die Gebärmutter der Frau eingesetzt werden, bleiben sie noch eine gewisse Zeit in einer Nährlösung. Bereits während dieser Zeit produzieren sie das Protein HLA-G. Wissenschaftler vermuten, dass es die Abstoßungsreaktion im Körper der Mutter vermindern und so das Überleben des Embryos in der Gebärmutter verbessern soll. Um zu untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Menge an freigesetztem HLA-G und der Überlebensfähigkeit des Embryos nach der Implantation gibt, analysierten die Forscher um Sher die Nährlösung von fast 600 Embryonen. Anschließend verglichen sie die enthaltene HLA-G-Menge mit dem Ausgang der künstlichen Befruchtung. Tatsächlich bestätigte sich der vermutete Zusammenhang:

Embryonen, die überdurchschnittlich viel HLA-G produziert hatten, nisteten sich zu mehr als 70 Prozent in der Gebärmutter ein, während solche mit einem unterdurchschnittlichen HLA-G-Level nur in 22 Prozent der Fälle zu einer Schwangerschaft führten. In Deutschland dürfen pro Zyklus der künstlichen Befruchtung maximal drei Embryonen erzeugt werden, die alle eingepflanzt werden müssen. Eine Vorauswahl ist daher verboten – im Gegensatz zu vielen anderen Ländern. Sollte sich der Zusammenhang zwischen der HLA-G-Menge und dem Erfolg einer künstlichen Befruchtung in weiteren Untersuchungen bestätigen, stünde Reproduktionsmedizinern dort ein einfacher Test zur Verfügung, mit dem sie die vielversprechendsten Embryonen auswählen könnten. Damit, so hoffen die Forscher, könnte das momentan übliche gleichzeitige Implantieren mehrerer Embryonen vermieden werden, das häufig zu Mehrlingsschwangerschaften führt. Obwohl andere Wissenschaftler die Gültigkeit der Ergebnisse anzweifeln, ist Sher von seinem System so überzeugt, dass er bereits Embryonen vor dem Einpflanzen auf die HLA-G-Menge testet.

Quelle: *BdW* (Online) 14.05.2004

Väter reden beim Mitochondrien-Erbgut doch ein Wörtchen mit

Die ringförmige DNA in den Mitochondrien (mtDNA) kann Anteile von Mutter und Vater enthalten. Mit dieser Entdeckung widerlegt ein internationales Forscherteam die Annahme, die mitochondriale Erbsubstanz werde ausschließlich von der Mutter vererbt und sei nicht durch Vermischung mit väterlicher DNA verändert. Das berichten die Wissenschaftler aus den USA, Dänemark und Deutschland. Die Ergebnisse des Teams um Yevgenya Kravtsov von der Harvard-Universität sind besonders für die Erforschung von Abstammungslinien von entscheidender Bedeutung, die auf der Annahme basieren, dass die mtDNA ausschließlich von der Mutter geerbt wird. Die Mitochondrien, die häufig als "Kraftwerke der Zelle" bezeichnet werden, haben eigenes Erbgut, das unabhängig von der Erbsubstanz im Kern vererbt wird. Bis vor kurzem gingen Wissenschaftler davon aus, dass diese Vererbung ausschließlich über die mütterliche Linie möglich ist, da während der embryonalen Entwicklung normalerweise alle Mitochondrien, die aus der Spermazelle stammen, abgetötet werden. Hin und wieder funktioniert dieser Mechanismus jedoch

nicht vollständig, und ein wenig männliche mtDNA bleibt erhalten. Wegen der Übermacht der mütterlich vererbten Mitochondrien-DNA spielt die väterliche Erbsubstanz jedoch keine Rolle – zumindest nahmen Forscher das bisher an. Doch die Ergebnisse der Forscher um Kraysberg werfen jetzt Zweifel an dieser These auf: Die Wissenschaftler konnten erstmalig nachweisen, dass sich mütterliche und väterliche mitochondriale DNA miteinander vermischen und dabei neue Kombinationen bilden können. Auch wenn die Wahrscheinlichkeit für eine solche Vermischung nur sehr klein ist, ist diese Entdeckung besonders für Evolutionsbiologen und Anthropologen interessant: Sie verwenden die mitochondriale DNA häufig dazu, Abstammungslinien oder Verwandtschaftsverhältnisse während der menschlichen Evolution aufzuklären. Wichtigste Grundlage für diese Methode ist die Annahme, dass Veränderungen der mitochondrialen DNA ausschließlich aus Fehlern stammen, die sich im Lauf der Zeit beim Kopieren einschleichen, und nicht durch die Vermischung der Erbinformationen beider Elternteile. Die neuen Ergebnisse zeigen jedoch, dass diese Annahme nicht in jedem Fall zutreffen muss.

Quelle: Science Bd. 304, S. 981; 14.05. 2004
**Düngfrei mit
 Mais-Gen-Power?**

Eine Art Gentherapie für Pflanzen könnte in Zukunft das Düngen von Feldern ersetzen: Japanischen Wissenschaftlern ist es gelungen, das Erbgut der Ackerschmalwand so zu verändern, dass die Pflanzen mehr Stickstoffverbindungen aus dem Boden aufnehmen und so auch unter Bedingungen mit sehr wenig Stickstoff überleben. Damit würde eine zusätzliche Düngung des Bodens überflüssig. Pflanzen brauchen Stickstoffverbindungen, um unter anderem Bausteine für Proteine und Nucleinsäuren herzustellen. Dazu kombinieren sie den Stickstoff, den sie in Form von Ammoniumverbindungen und Nitraten aus dem Boden aufnehmen, mit Kohlenstoffgerüsten, die sie selbst erzeugen. Da sie nur wachsen können, wenn genügend Stickstoff zur Verfügung steht, wird der Boden häufig mit Hilfe von Kunst- oder Naturdüngern mit Stickstoffverbindungen angereichert. Dadurch kommt es jedoch zu einem Überangebot, das besonders das Grundwasser belasten kann. Eine Alternative zur Verwendung der Dünger wäre, die Pflanzen dazu zu

bringen, mehr Stickstoff aus dem ungedüngten Boden aufzunehmen. Da bisher jedoch alle Versuche scheiterten, den Stickstoff-Stoffwechsel der Pflanzen direkt zu beeinflussen, entschieden sich die Forscher für einen Umweg: Sie fügten dem Erbgut der als Modell beliebten Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) ein Gen aus Mais hinzu, das die Produktion der für das Wachstum ebenfalls benötigten Kohlenstoffgerüste erhöhte. Diese Strategie wirkte: Um den nun erhöhten Stickstoffbedarf zu decken, nahmen die Pflanzen tatsächlich mehr Stickstoff aus der Umgebung auf. Die veränderten Pflanzen wuchsen nicht nur bei ausreichendem Angebot an Stickstoff schneller, sondern konnten auch problemlos gedeihen, wenn ihnen nur sehr wenig Stickstoff zur Verfügung stand. Die Wissenschaftler wollen nun die einzelnen Wirkungen des eingefügten Gens genauer untersuchen, um unerwünschte Nebeneffekte ausschließen zu können.

*Quelle: PNAS (Online-Vorabveröffentlichung)
 DOI: 10.1073/pnas.0402267101; 11.05.2004*

Jobbörse



Am **Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie** in Halle (Saale), einer außeruniversitären Forschungseinrichtung des Landes Sachsen-Anhalt und Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft, ist in der Abteilung Stress- und Entwicklungsbiologie unter Leitung von Prof. Dr. Dierk Scheel zum 1. Juli 2004 die Stelle einer/s

Postdoktorandin/en (BAT-O IIa) Kennziffer 6/2004

zu besetzen. Die Eingruppierung richtet sich nach den Grundsätzen des § 22 BAT-O. Die Arbeiten befassen sich im Rahmen eines Projektes zur funktionalen Genomanalyse mit der massenspektrometrischen Analyse pflanzlicher Sekundärmetabolite mittels LC-MS (Kapillar-LC-ESI-Q-TOF, FT-ICR-MS) (Plant Physiol. 2004, 134:548-559). Geeignete Kandidaten/innen sollten über Kenntnisse in der Massenspektrometrie verfügen. Informationen über das Leibniz-Institut sind im Internet unter <http://www.ipb-halle.de> abrufbar. Bewerbungen von Frauen sind besonders erwünscht. Bei gleicher Eignung

werden Schwerbehinderte bevorzugt berücksichtigt. Aus Umweltgesichtspunkten bitten wir von der Verwendung von Klarsichtfolien und/oder teuren Präsentationsmappen Abstand zu nehmen. Ansprechpartner: Prof. Dr. Dierk Scheel
 Tel: 0345 5582-1400 · e-mail: dscheel@ipb-halle.de
 Bitte richten Sie Ihre ausführliche Bewerbung unter Angabe der o.g. Kennziffer an das

Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie
 Stiftung des öffentlichen Rechts
 AG Personalangelegenheiten
 Frau K. Balkenhohl · Weinberg 3 · 06120 Halle (Saale)
 Tel: 0345 5582-1610



Am **Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie** in Halle (Saale), einer außeruniversitären Forschungseinrichtung des Landes Sachsen-Anhalt und Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft, ist in der Abteilung Stress- und Entwicklungsbiologie

unter Leitung von Prof. Dr. Dierk Scheel ab dem 1. Juli 2004 die Stelle einer/s

Laboranten/in oder technischen/ Assistenten/in Kennziffer 7/2004

zu besetzen.

Die Eingruppierung richtet sich nach den Grundsätzen des § 22 BAT-O. Es wird vorausgesetzt, dass der/die Bewerber/in über einen einschlägigen Berufsabschluss sowie über Erfahrungen mit chemisch-analytischen Arbeitstechniken verfügt.

Umfassende Computerkenntnisse und Teamfähigkeit sind ebenso Voraussetzung wie ein hilfsbereites und freundliches Auftreten und die Bereitschaft zur Fort- und Weiterbildung. Für unsere internationale Arbeitsgruppe sind Grundkenntnisse in Englisch wünschenswert.

Bewerbungen von Frauen sind besonders erwünscht. Bei gleicher Eignung werden Schwerbehinderte bevorzugt berücksichtigt.

Aus Umweltgesichtspunkten bitten wir von der Verwendung von Klarsichtfolien und/oder teuren Präsentationsmappen Abstand zu nehmen. Informationen über das Leibniz-Institut sind im Internet unter <http://www.ipb-halle.de> abrufbar. Bitte richten Sie Ihre ausführliche Bewerbung unter Angabe der o. g. Kennziffer an das

Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie

Stiftung des öffentlichen Rechts
AG Personalangelegenheiten
Frau K. Balkenhohl · Weinberg 3 · 06120 Halle (Saale)
Tel: 0345 5582-1610



Am **Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie** in Halle (Saale), einer außeruniversitären Forschungseinrichtung des Landes Sachsen-Anhalt und Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft, ist in der Abteilung Stress- und Entwicklungsbiologie unter Leitung von Prof. Dr. Dierk Scheel zum 1. September 2004 die Stelle einer/s

Postdoktorandin/en (BAT-O Ila) Kennziffer 8/2004 zu besetzen.

Die Eingruppierung richtet sich nach den Grundsätzen des § 22 BAT-O. Die Arbeiten befassen sich im Rahmen eines Projektes zur funktionalen Genomanalyse in *Arabidopsis thaliana* mit der Proteomanalyse Pathogeninfizierter Pflanzen. Geeignete Kandidaten/innen sollten über Kenntnisse in der Proteinanalytik mittels Massenspektrometrie verfügen. Informationen über das Leibniz-Institut sind im Internet unter <http://www.ipb-halle.de> abrufbar. Bewerbungen von Frauen sind besonders erwünscht. Bei gleicher Eignung werden Schwerbehinderte bevorzugt berücksichtigt. Aus Umweltgesichtspunkten bitten wir von der Verwendung von Klarsichtfolien und/oder teuren Präsentationsmappen Abstand zu nehmen.

Ansprechpartner: Prof. Dr. Dierk Scheel
Tel: 0345 5582-1400
e-mail: dscheel@ipb-halle.de
Bitte richten Sie Ihre ausführliche Bewerbung unter Angabe der o.g. Kennziffer an das

Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie

Stiftung des öffentlichen Rechts
AG Personalangelegenheiten
Frau K. Balkenhohl · Weinberg 3 · 06120 Halle (Saale)
Tel: 0345 5582-1610



Wir sind eine gemeinnützige Forschungseinrichtung mit über 450 Beschäftigten in der Rechtsform einer Stiftung des öffentlichen Rechts und werden im Rahmen der „Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wil-

helm Leibniz“ gefördert. In einem Verbundprojekt zur Analyse, Entwicklung und Nutzung pathogenregulierter Promotoren in Getreide sind zwei Stellen zu besetzen: In der Arbeitsgruppe Transkriptomanalyse ist ab sofort die Stelle eines/einer

wissenschaftlichen MitarbeitersIn (BAT-O Ila) (Stellennummer: 11/05/04)

zu besetzen. Projektleiter ist Herr Dr. P. Schweizer (schweiz@ipk-gatersleben.de). Das Aufgabengebiet umfasst die Charakterisierung von pathogenregulierten Genen der Gerste mit dem Ziel, Kandidaten für Promotorentwicklung zu identifizieren. Ferner sollen erste vorhandene, neue Promotoren in Kombination mit Nutzenen in transgenen Pflanzen getestet werden. Für diese Aufgabe steht ein komplexer cDNA Array der Gerste und eine Anzahl Kandidatengene der Gerste für dauerhafte Pathogenresistenz zur Verfügung.

In der Arbeitsgruppe Molekulare Pflanzenphysiologie ist ab sofort die Stelle eines /einer

DoktorandenIn (BAT-O Ila/2) (Stellennummer 12/05/04)

zu besetzen. Ansprechpartner ist Herr Prof. U. Sonnewald (sonnewald@ipk-gatersleben.de). Zielstellung ist die Identifizierung konservierter regulatorischer cis-Elemente in Gräsern und dem Design synthetischer Promotoren sowie deren Testung in stabil transformierten Weizen und Gerstenpflanzen. Im Mittelpunkt der Arbeiten steht die Aufklärung evolutionär konservierter DNA-Sequenzen mittels vergleichender Genomanalyse. Voraussetzungen sind eine solide molekularbiologische Ausbildung sowie bioinformatische Grundkenntnisse. Qualifizierte Frauen werden besonders aufgefordert, sich zu bewerben. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt. Bitte richten Sie Ihre Bewerbungen unter Angabe der o. g. Stellennummer innerhalb von drei Wochen nach Erscheinen der Anzeige an das:

Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung

- Personalwesen -
Corrensstraße 3 · 06466 Gatersleben
Telefon: 039482-5327
Telefax: 039482-5286
Homepage: www.ipk-gatersleben.de



Postdoc Position

in Molecular Microbiology/
Symbiosis Research

A postdoctoral position is currently available at the Division of Microbial Ecology, University of Vienna, Austria (www.microbial-ecology.net). Research topic: molecular biology of chlamydia-related symbionts of free-living amoebae and their interaction with their host cells, specifically the analysis of the symbiont proteome. Qualification: Experience with protein biochemistry, proteomics. Please send CV and list of publications to:

Dr. Matthias Horn
(horn@microbial-ecology.net)
Abteilung Mikrobielle Ökologie
Institut für Ökologie und Naturschutz
Universität Wien · Althanstr. 14 · A-1090 Wien, Austria

Doktorandenstelle

Am Institut für **Pharmazeutische Biologie der Universität Groningen** ist eine Doktorandenstelle (circa 0,5 BAT IIA) ab dem 01.11.2004 oder später auf dem Gebiet der Molekularbiologie der Pflanze zu vergeben. In dem auf 3 Jahre angelegten Projekt sollen Gene identifiziert werden, die eine Rolle bei der Biosynthese von Artemisinin in *A. annua* spielen und die Identifizierung von Kandidatengenen mit bioinformatischen und experimentellen Methoden wie die anschließende Charakterisierung ihrer Sequenz, Klonierung und Expression in *Bacillus*-Expressionssystemen soll durchgeführt werden. Das Projekt erfordert zell- und molekularbiologische Vorkenntnisse und das Interesse an dem Gebiet der Biosyntheseforschung pflanzlicher Sekundärmetabolite. Voraussetzungen: Studium der Biologie, Biochemie, Chemie oder Pharmazie, Erfahrungen in molekularbiologischen Techniken und die Bereitschaft in den Niederlanden zu arbeiten. Für weitere Rückfragen können Sie sich an Oliver Kayser (kayser@zedat.fu-berlin.de) wenden. Telefonische Rückfragen bitte unter 030-83850689. Bewerbungsunterlagen an:

PD Dr. Oliver Kayser
Freie Universität Berlin Institut für Pharmazie
Kelchstraße 31 12169 Berlin



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Genomanalyse
im Biologischen
System Pflanze



Genomforschung an
Mikroorganismen



Nationales
Genomforschungsnetz

Impressum

GenomXPress Nr. 2/04 · Juni 2004 · Newsletter von GABI, GenoMik und NGFN mit Informationen aus der deutschen Genomforschung. Der GenomXPress erscheint im März, Juni, September und Dezember. Redaktionsschluss für die nächste Ausgabe ist der 27.8.2004.

Herausgeber

Die wissenschaftliche Koordinierungsstelle des deutschen Pflanzengenomprogramms (GABI)

Die wissenschaftlichen Koordinierungsstellen des Genomprogramms Genomforschung an Mikroorganismen (GenoMik)

Das Projektkomitee des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN)

Redaktion

Dr. Jens Freitag · **GABI Geschäftsstelle** · c/o Max Planck Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie
Am Mühlberg 1 · 14476 Golm · Tel 0331-567-8301 · Fax 0331-56789-8301 · freitag@mpimp-golm.mpg.de

Helga Frankenstein · **Projektmanagement NGFN** · Postfach 240107 · 53154 Bonn · Tel 0228-3821-331 · Fax 0228-3821-332 · pm-ngfn@dlr.de

Dr. Werner Selbitschka (**GenoMik Bielefeld**) · Dr. Dietrich Trzeciok (**GenoMik Göttingen**) · PD Dr. Michael Kuhn (**PathoGenoMik Würzburg**)
Universität Bielefeld · Postfach 100131 · 33501 Bielefeld · Tel 0521-1065604 · Fax 0521-1065626 · werner.selbitschka@genetik.uni-bielefeld.de

Dr. Florian Becke · **TT-NGFN** · Fraunhofer-Patentstelle für die Deutsche Forschung Leonrodstr. 68
80636 München · Tel.: 089-12 05-66 04 · Fax: 089-12 05-68 02 · E-Mail: florian.becke@pst.fraunhofer.de

Der Inhalt des GenomXPress ist auch über die Internetseiten des DHGP, GABI und NGFN (www.dhgp.de · www.gabi.de · www.ngfn.de) abrufbar.

ISSN 1617-562X Dieser Newsletter wird aus Mitteln des BMBF gefördert.

Layout & Satz: Dirk Biermann, biermann@potsdam.de · Druck: sd:k Satz & Druck, Teltow