

GENOMXPRESS 4.05

Informationen aus der deutschen Genomforschung

Dezember 2005

Deutsch-Französisches Forschungsprojekt zur Erforschung der natürlichen Diversität bei Pflanzen • Ein Translations-Initiationsfaktor vermittelt in Gerste Resistenz gegenüber Bymoviren • **Das Konzept der substantiellen Äquivalenz zur Sicherheitsbewertung von gentechnisch veränderten Organismen** • Spermien – Ein Wettlauf der Gene • **Schwierige Suche nach genetischen Ursachen der Herzschwäche durch Chemotherapie** • Medizinische Genomforschung und öffentliche Gesundheit • **Text Mining: Automatische Analyse biomedizinischer Texte** • Metabolitanalysen symbiotischer Interaktionen von Bakterien und Pflanzen • **Dehalococcoides und die Fähigkeit zur anaerobe Atmung mit hochgiftigen Dioxinen** • Gesichter der Forschung: Portrait Jörn Bennewitz • **Firmenportrait PlasmidFactory GmbH & Co. KG** • News & Confuse: Info, Treffen & Bücher • **Science Digest**

Inhalt

Editorial 3

Forschung

The Germano-French program on natural variation of *Arabidopsis thaliana* 4

Ein Translations-Initiationsfaktor vermittelt in Gerste Resistenz gegenüber Bymoviren – Ein konservierter Mechanismus in dikotylen und monokotylen Pflanzen 6

Das Konzept der Substantiellen Äquivalenz – Metabolomics zur Sicherheitsbewertung von gentechnisch veränderten Organismen? 8

Spermien – Ein Wettlauf der Gene
Eine Einführung in die molekulare Welt des t-Komplexes 10

Schwierige Suche nach genetischen Ursachen der Herzschwäche durch Chemotherapie
Anthrazykline stoppen das Tumor-Wachstum, können aber auch das Herz schädigen 13

Medizinische Genomforschung und öffentliche Gesundheit 17

Text Mining: Automatische Analyse biomedizinischer Texte
Gezielte Extraktion von Informationen aus Publikationsdatenbanken 20

Metabolitanalysen symbiotischer Interaktionen von Bakterien und Pflanzen – ein wichtiger Beitrag zum Verständnis komplexer regulatorischer Netzwerke 23

***Dehalococcoides* – anaerobe Atmung mit hochgiftigen Dioxinen als terminalen Elektronenakzeptoren** 24

Portrait

Jörn Bennewitz
Mehr Milch von der Kuh 25

Firmenportrait

PlasmidFactory GmbH & Co. KG 27

News & Confuse

Info

Erste transnationale Ausschreibung des ERA-NET PathoGenoMics 28

Mit „Plant Methods“ startet die erste pflanzenspezifische Zeitschrift mit technologischem Schwerpunkt 29

Zulassung gentechnisch veränderter Pflanzen in der EU – Wissenschaftliche Grundlage, skeptische Gesellschaft 29

Lehrer kamen um zu lernen – fürs Leben und für die Schule
GABI-Lehrerfortbildung wird zum Dauerbrenner 32

Deutsch-Französische Forschungskooperation geehrt – Chevalier des Palmes Academiques 34

Treffen

Auf dem Weg zur patientenspezifischen Therapie
Das NGFN Infektions- und Entzündungsnetz „SIPAGE“ traf sich zum Workshop in Berlin 35

Neues aus der Genomforschung an Mikroorganismen – „2nd European Conference on Prokaryotic Genomes – PROKAGEN 2005“ in Göttingen 36

Internationaler Workshop “Xanthomonas Genome Research – Current Issues and Future Challenges” an der Universität Bielefeld 38

Interdisziplinär, aktuell und anwendungsorientiert
GBM-Tagung in diesem Herbst in Berlin 39

Klein und fein
2. Trinationales Arabidopsis Meeting in Neuenburg in der Schweiz 41

Produktive Wissenschaftskultur und öffentlicher Dialog
Projektleitertreffen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) in Bonn 42

Erster Aufschlag – Projektauftrag des ERA Net Plant Genomics 43

Wirtschaftskraft Pflanze – Zukunft durch Innovationscluster
Vier Bioregionen aus fünf Bundesländern stärken die übergreifende Zusammenarbeit 45

Halbzeitbilanz zur Biotechnologie-Offensive in Sachsen-Anhalt 45

Aufgelesen

Leitfaden Ernährungsmedizin 46

„Teufelsfragen – Ethische Konflikte in der Biomedizin“
Was tun und was unterlassen? – Hörbuch zur Frankfurter Buchmesse 47

Science Digest 47

Jobbörse 51

Impressum 52

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser

„Willkommen im Boot, FUGATO“ hieß es im letzten Editorial. Die Mannschaft mit GABI, NGFN, GenoMik und FUGATO kann in See stechen – auf zu neuen Ufern!

Es war kein einfacher Prozess, mit der Genomanalyse bei Nutztieren auf diesen Dampfer aufzuspringen, ist FUGATO doch soeben erst den Kinderschuhen entwachsen. Die deutsche Tierzucht hat längst das Potential und die Bedeutung der Genomanalyse für die praktische Züchtung erkannt, um im internationalen Wettbewerb bestehen zu können. Auch die Forschung macht auf diesem Gebiet rasante Fortschritte. Lediglich die Umsetzung der gewonnenen Kenntnis in die Praxis stellte in der Vergangenheit ein Problem dar. Aus dieser Erkenntnis heraus ist bei den deutschen Tierzüchtern das Forschungsprogramm der funktionellen Genomanalyse bei landwirtschaftlichen Nutztieren gereift und in enger Zusammenarbeit mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) auf den Weg gebracht worden.

FUGATO hat sich auf die Fahnen geschrieben, die klassischen tierzüchterischen Verfahren mit modernen Methoden der Molekulargenetik in den Bereichen Tiergesundheit, Tierschutz und Produktqualität nachhaltig zu verbessern. In der letzten Ausgabe des GenomXPress (3.05) wurde ein Überblick über das Forschungsprogramm und die Verbundprojekte gegeben. Die nächsten Ausgaben werden wir nutzen, damit sich die jeweiligen Verbundprojekte in FUGATO selber vorstellen können.

Gleich zu Beginn nahm FUGATO Kurs auf französische Gewässer. Eine Kooperation zwischen FUGATO und dem französischen Programm zur Genomanalyse bei landwirtschaftlichen Nutztieren „AGENAE“ ist in naher Sicht – gemeinsame Projekte sind für das Jahr 2007 geplant.

Was die gemeinschaftlichen Aktivitäten zwischen NGFN, GenoMik, GABI und FUGATO

angeht, dürfen wir gespannt sein – ich bin es auf jeden Fall – an Ideen und Visionen mangelt es uns mit Sicherheit nicht. Und wer weiß, vielleicht wird das Potential dieser Zusammenarbeit für die Zukunft des Wirtschaftsstandortes Deutschland auch auf politischer Ebene erkannt und weiter entwickelt.

In dieser letzten Ausgabe des Jahres 2005 ziehen die Pflanzenzüchter ein Resümee zu dem deutsch-französischen Forschungsprojekt bei *Arabidopsis thaliana*. Ein wesentlicher Erfolg dieses Projektes ist die Etablierung einer gemeinsamen Datenbank, in der sämtliche Informationen über das Material und die Ergebnisse gesammelt werden.

Ein Thema, das gleich in zwei Beiträgen behandelt wird, ist die Sicherheitsbewertung und Zulassung gentechnisch veränderter Organismen (GVO). Auf Seite 8 finden Sie das Konzept der Substantiellen Äquivalenz erklärt, nach dem eine vergleichende Analyse der Metaboliten von herkömmlichen und gentechnisch veränderten Produkten als Methode zur Risikobeurteilung von GVOs herangezogen werden könnte. In dem Beitrag „Zulassung gentechnisch veränderter Pflanzen in der EU – Wissenschaftliche Grundlage, skeptische Gesellschaft“ werden die neuen Eckpunkte des EU-Rechtsrahmens zur Grünen Gentechnik und die Probleme bei der Zulassung beleuchtet. Das Internetportal „Transgen.de“ schafft hier seit Jahren Abhilfe und wartet dieser Tage mit einem überarbeiteten Internetportal auf. In einem weiteren Artikel beschreiben Pflanzens Forscher aus Sachsen-Anhalt ihre Strategien und Erfolge bei der Suche nach einer Resistenz gegen das Gelbverzwergungs-Mosaik-Virus bei Gerste. Zelluläre Mechanismen dieser Resistenz gegenüber dieser volkswirtschaftlich bedeutsamen Erkrankung konnten aufgeklärt werden und erlauben nun die gezielte Züchtung resistenter Pflanzensorten.

Aber nicht nur dies, sondern viel mehr interessante Beiträge aus Forschung, Wissen-



schaft und Aktivitäten der Genomforschungsprogramme finden Sie in dieser Ausgabe. So gehen Beiträge aus dem NGFN beispielsweise der Frage nach, wie Erfahrungen aus der Genomforschung für gesundheitspolitische Entscheidungen auf dem Gebiet der Prävention aufbereitet werden können und welche genetischen Faktoren bei der Entstehung von Herzerkrankungen nach bestimmten Chemotherapien eine Rolle spielen.

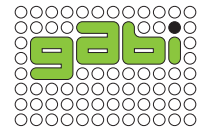
Erweitert wird das Themenspektrum des GenomXPress diesmal mit aktuellen Möglichkeiten und Herausforderungen der automatischen Analyse biomedizinischer Texte durch „Text Mining“.

Ein weiterer Beitrag in dieser Ausgabe widmet sich der Analyse von Metaboliten des Stickstoff-fixierenden Bodenbakteriums *Sinorhizobium meliloti*. Vergleichende Metabolomanalysen der symbiontischen Wechselwirkung zwischen *S. meliloti* und seiner Wirtspflanze *Medicago truncatula* könnten in Zukunft einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der regulatorischen Netzwerke leisten, die dem komplexen Zusammenspiel von Mikro- und Makrosymbiont zugrunde liegen.

*Viel Spaß beim Lesen,
fröhliche Weihnachten und einen
Guten Rutsch in das Neue Jahr
wünscht Ihnen im Namen
der gesamten Redaktion
Susanne Roosen*

The Germano-French program on natural variation of *Arabidopsis thaliana*

Mylène Durand-Tardif



Deutsche Kurzzusammenfassung

Natürliche Pflanzenpopulationen zeichnen sich durch vielfältige Anpassungen an lokale Gegebenheiten aus. Die Evolution lokal angepasster Teilpopulationen einer Art führt zu einer hohen natürlichen Vielfalt, die dieser Art erlaubt, auch in unterschiedlichen Umwelten gut zu wachsen und sich zu vermehren. Ein hohes Maß an Plastizität in ihren Reaktionen vermittelt den Pflanzen dabei die Fähigkeit, auch bei stark wechselhaften Bedingungen ihr Wachstum aufrecht zu erhalten und ihr Überleben zu sichern. Ziel des deutsch-französischen Forschungsverbundes „Evaluation of the natural diversity in *Arabidopsis thaliana* for traits of agronomic or basic importance“ ist es, die Ursachen dieser Anpassungen aufzuklären und die Gene und Allele zu identifizieren, welche für Ausprägung der verschiedenen Eigenschaften verantwortlich sind. Neben vielen bisher noch unbekanntem Genfunktionen, die entscheidend die Leistungsfähigkeit von Pflanzen unter variierenden natürlichen Bedingungen beeinflussen, werden so auch evolutionäre Prozesse aufgeklärt und besser verstanden. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse erlauben die Entwicklung innovativer Strategien für die Züchtung unserer Kulturpflanzen.

Die beiden nationalen Forschungsprogramme Génoplante und GABI setzen ähnliche Akzente bei der Erforschung natürlicher geneti-

scher Vielfalt bei Pflanzen. Einen wichtigen Anteil hat dabei die Untersuchung des Referenzorganismus *Arabidopsis thaliana*, für den eine Übersicht über seine natürliche Vielfalt erstellt werden sollte und damit ein Zugang geschaffen werden sollte grundlegende Erkenntnisse zu erlangen und dieses Wissen auf andere Pflanzen, insbesondere auf Kulturpflanzen, zu übertragen. *Arabidopsis* ist für die Pflanzenforscher das, was Fruchtfliege oder Maus für die Tier- und Säugetiergenetik sind, ein Forschungsobjekt mit Modellcharakter, das die besten Möglichkeiten für einen raschen und effizienten Erkenntnisgewinn bietet. Durch das gemeinsame Forschungsvorhaben in Génoplante und GABI gelang es, Ressourcen zu bündeln und gegenseitig zugänglich zu machen aber auch die bestehende Expertise in beiden Ländern zusammen zu führen. Durch das gemeinsame Projekt konnten darüber hinaus neue Forschungsakzente gesetzt und die personelle Basis verstärkt werden.

Am Anfang des gemeinsamen Projekts stand die Entscheidung, eine Kollektion natürlicher *Arabidopsis*-Populationen zusammen zu stellen auf die sich die gemeinsamen Untersuchungen konzentrieren sollten. Um mit definierten, in sich homogenen Linien arbeiten zu können, wurden diese in Vorarbeiten jeweils aus einem einzigen Samen einer Akzession (einer Sammlungsprobe aus einer bestimmten geographischen Region) gezogen und über mehrere

Generationen jeweils über ein einzelnes Individuum vermehrt. So entstanden unmittelbar von natürlichen Populationen abgeleitete homozygote Pflanzenlinien, die parallel in vielen verschiedenen Labors auf ihre Eigenschaften hin analysiert werden konnten. Da Samenproben Hunderter verschiedener Wildpopulationen zur Verfügung standen, eine intensive Analyse aber nur für eine sehr begrenzte Zahl an Linien praktikabel ist, erstellte eine französische Gruppe eine „Kernkollektion“ von Linien, in der bei einer minimalen Zahl von Linien ein Maximum der genetischen Diversität (die Mehrzahl aller vorhandenen Allele) erfasst ist. Diese Kernkollektion, die durch Linien deutscher Gruppen komplementiert wurde, wird in Frankreich und Deutschland arbeitsteilig einer intensiven Charakterisierung unterzogen. Dabei wird ein sehr breites Spektrum an Eigenschaften erfasst und der bisher umfangreichste Katalog an Merkmalen der natürlichen Varianten des Referenzorganismus *Arabidopsis thaliana* erstellt. Alle gewonnenen Daten werden in einer gemeinsamen Datenbank gespeichert. Die „Vnat“ Datenbank wurde in Frankreich aufgebaut und wird in den kommenden Monaten von ihrem Entwickler auch in Deutschland implementiert und mit den Daten der deutschen Gruppen gefüllt. Neben so genannten Passport-Daten zur genauen Beschreibung der natürlichen Population und der Akzessionen werden auch sämtliche experimentelle Daten und die Testbedingungen genauestens beschrieben und hinterlegt. Noch ist diese Datenbank nur für die am Projekt beteiligten Gruppen zugänglich, an einer Öffnung bzw. die Integration der Forschungsergebnisse in andere, international zugängliche Datenbanken wird bereits gearbeitet.

Nach der nun erlangten Übersicht über die Eigenschaften der Linien liegt ein Schwerpunkt der derzeitigen Arbeiten auf gezielten Kreuzungen und der Erstellung permanenter spaltender Populationen, mit deren Hilfe so genannte QTLs, also die für die quantitative Merkmalsausprägungen verantwortlichen Gen-



Fig. 1: Geographic origin of the 24 accessions included in the core collection of *Arabidopsis thaliana* (from Mckhann et al., 2004).

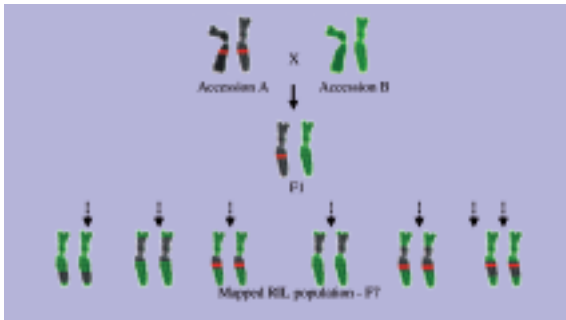


Fig. 2: Quantitative Trait Locus localization and isolation. For simplification, only one pair of chromosome is represented. The experimenter is seeking for gene(s) (symbolized as a red mark) responsible for the expression of a character. Out of a cross, a F1 heterozygous plant is obtained. A series of self-crossing is realized from single plants, ending to a population mosaic of the parental genomes which is called population of Recombinant Inbred Lines. Working with *A. thaliana*, it is easy to generate and manipulate around 450 lines in a population. Genomes from accessions A in grey and accession B in green are accessible to the experimenter thanks to molecular markers: a map of the RIL population is realized. Through the observation of the character in the mapped RIL population and a statistical analysis, one can localized fragments of the genome that are hosting important gene(s) for the character.

orte, bestimmt werden können. Durch die Fülle der für den Referenzorganismus *Arabidopsis thaliana* vorhandenen genomischen Daten können diese leicht auf bestimmte Genombereiche der Eltern eingegrenzt werden und die merkmalsbestimmenden Gene können somit isoliert werden. Damit lassen sich viele Beziehungen zwischen Genen und wichtigen Eigenschaften von Pflanzen erstmalig aufdecken und darüber hinaus entscheidende Informationen über die Bedeutung alleleischer Diversität (d.h. Unterschiede in den entsprechenden Genen verschiedener natürlicher Varianten) erhalten. Die Vision ist es, dieses Wissen auch gezielt für die züchterische Verbesserung unserer Kulturpflanzen einzusetzen. Nur durch einen entsprechenden züchterischen Fortschritt kann es gelingen, unsere Kulturpflanzen fit für zukünftige Erfordernisse bei der Produktion von Nahrungs- und Futtermitteln bei sich wandelnden Umweltbedingungen zu machen, sie aber auch für einen steigenden und sich ändernden industriellen Bedarf zu optimieren.

Für die Wissenschaftler beider Länder war das gemeinsame Forschungsprogramm eine stimulierende Erfahrung. Derartige Kooperationen sollen, so der einhellige Wunsch der beteiligten Forscher zukünftig verstärkt und ausgebaut werden. Ähnlich wie in anderen Kooperationsprojekten zwischen den beiden Forschungsprogrammen Génoplante und GABI hat sich hier eine auf einander abgestimmte eng zusammenarbeitende Forschergemeinschaft gebildet, die eine wertvolle gemeinsame Grundlage für die Erforschung der molekularen Ursachen natürlicher Diversität bei Pflanzen geschaffen hat. Ein bessere Synchronisation vorausgesetzt, ist die konsequente Fortführung und Intensivierung solcher internationaler Kooperationen entscheidend für den Fortschritt in einem vereinten Europa, in dem der Wissenschaft und Forschung eine klare Vorreiterrolle bei der Zusammenarbeit über nationale Grenzen hinweg zukommt.

It is assumed that natural populations evolve to optimize their growth to the environmental conditions of their biotope. If natural populations are adapted to their environment, they have an optimum growth in a range of physical, chemical and biotic surroundings. Moreover, natural populations can respond differently to the modification of the environment, calling on their plasticity. The faculty to respond to the variation of the environment is conditioning the survival of populations in extreme episodes as well as their evolution. The discovery of the genes and of the alleles responsible for populations adaptation and plasticity will give important cues in evolution mechanisms and will permit innovative strategies in plant breeding.

The German and the French national plant genomics networks, GABI and Génoplante, have merged in a program that aims to inventory the natural phenotypic variation in collections of *Arabidopsis thaliana*. The species choice has been straightforward because *A. thaliana* is the model species for higher plants. It is to the plant kingdom what the fly *D. melanogaster* is to the animal one or mouse to the mammals: easy to care, rapid to grow, it gives a large offspring for each cross. Adding to that, *A. thaliana* can be self-fertilized which is convenient for geneticists. Its genome is entirely sequenced which is of major importance for geneticists and physiologists. Any application for crops breeding will have to be extrapolated and tested.

A first crucial point has been to agree for the biological material to be used. Both Germany and France have gathered natural populations from different geographic origin, the so called ecotypes. To perform our studies, we need to work with characterized and homogenous lines. So, we picked one plant from each natural population and retain a "Single Seed Descent" for two or three generations in order to obtain homozygosity for almost all the loci (pure lines). We are not working with populations but with extracted lines that we call "accessions". Prior to this program, a French group has set up a

"core collection" of *A. thaliana* accessions (Fig. 1). The principle of a core collection is to maximize the number of alleles of genes "captured", the diverse forms of genes in a species, with a minimal number of accessions. Studying a given number of accessions of the core collection permits the survey of more genetic variability than the same number of accessions from a random sampling. Moreover, fifteen laboratories in France have studied the same core collection of genetic material, allowing the accumulation of data on this common material. German groups too have decided to adopt the same core, plus some of their favorite accessions.

Another important feature has been the construction of a database able to host the results of the characterization of the accessions. The database Vnat has been elaborated in France and will be soon improved in Germany, thanks to a GABI-Génoplante fellowship. It includes passport data on original ecotypes, current information about the French collection and results acquired in this program. We precisely describe the experimental conditions of each experimentation in the database. The results are organized according to the work-packages. The database is not public yet but data are going to be progressively released. All the data are quantitative and presented as numeral tables that can be transferred on personal computers to realize statistical analysis. It constitutes a massive sum of data to be processed.

The main objective has been reached for most of the French teams that have completed their work: they know growth capacity of the accessions of the core collection, they know the extent of the phenotypic variation of the character they are interested in and the precise parameters to measure, they know the response of accessions to variation from the standard experimental conditions. Those results are paving the way to the research and the isolation of genes implicated in the expression of complex characters, fundamental traits as well as agronomic ones.

At the mean time, in Germany and in France interesting accessions have been crossed and most of the groups now are involved in the identification, localization and cloning of genes present at Loci involved in Quantitative Traits (called QTLs). Characters studied by each team are segregating in the descent of each crosses (Fig. 2) and thanks to the molecular knowledge of the genome we will be able to correlate the observed phenotype to loci of the parental genomes.

From a cooperative point of view, all the participants really appreciate the stimulating exchange between researchers from both countries. In France we have benefited from the temporary recruitment of five engineers for a total of six years. A computer biologist is going to develop the Vnat database, working simultaneously in both countries, from September 2005. We just regret those exchanges have been limited because of the large delay in implementing the

program on both sides (almost two years). As a general message to our stakeholders, we are wishing more synchronized cooperative programs.

Kontakt

Dr. Mylène Durand-Tardif
 Station de Génétique et d'Amélioration
 des Plantes INRA Versailles
 E-Mail: durand-t@versailles.inra.fr

Ein Translations-Initiationsfaktor vermittelt in Gerste Resistenz gegenüber Bymoviren

Ein konservierter Mechanismus in dikotylen und monokotylen Pflanzen

Nils Stein, Frank Ordon und Andreas Graner

Gerste (*Hordeum vulgare*) ist,

gemessen an der jährlichen Anbaufläche von ca. 2,2 Millionen Hektar, neben Weizen die bedeutendste Kulturpflanzenart in Deutschland und wird in der landwirtschaftlichen Produktion von einer Vielzahl unterschiedlichster Schaderreger beeinträchtigt, darunter auch durch die Erreger der Gelbverzwergungs-Mosaik-Virose. Verursacher sind so genannte Bymoviren (*Potyviriidae*), die im Spätherbst, durch im Boden verbreitete, bewegliche Sporen (Zoosporen) des pilzlichen Organismus *Polymyxa graminis* auf das Wurzelwerk junger, überwinternder Gerstepflänzchen übertragen werden. Das Virus ist auf gut der Hälfte der landwirtschaftlichen Ackerfläche Deutschlands anzutreffen und stellt ein ernst zu nehmendes Problem für den Wintergersteanbau dar. Durch die Bodenbürtigkeit der Virose – *Polymyxa* Zoosporen können über viele Jahre in Bodentiefen bis zu sechzig Zentimeter persistieren – sind Pflanzenschutzmaßnahmen auf Pestizidbasis wenig sinnvoll. Einzig die Selektion resistenter Sorten verspricht Erfolg und stellt die Grundlage für den dauerhaften Wintergersteanbau in Mitteleuropa dar.

Natürliche Resistenz gegenüber Bymoviren

Innerhalb des primären Genpools der Gerste (*H. vulgare* ssp. *vulgare* und *spontaneum*) sind bisher sieben Resistenzloci, die sich auf sechs Chromosomen befinden, beschrieben

worden. Dem Locus *Rym4/Rym5* auf dem langen Arm von Chromosom 3H wurde bisher die größte züchterische Aufmerksamkeit gewidmet, da er Resistenz gegenüber den in Mitteleuropa am weitesten verbreiteten Virusstämmen bewirkt: *rym4* vermittelt rezessiv vererbte Resistenz gegenüber *Barley mild mosaic virus* (*BaMMV*) sowie *Barley yellow mosaic virus 1* (*BaYMV*), *rym5* außerdem gegenüber einem weiteren Stamm, *BaYMV 2*. Fast alle in Deutschland zugelassenen Wintergerstesorten tragen das eine oder das andere Allel dieses Locus. Die Isolierung des zugrunde liegenden Resistenzgens stellt die Grundlage für die Aufklärung der bisher weitgehend im Dunkeln liegenden zellulären Mechanismen, die zur Resistenz führen, dar.

„Chromosome Walking“ in Gerste

Die Voraussetzung für die kartengestützte Klonierung des Resistenzgens bildete die hochauflösende Kartierung des Resistenzlocus [1]. Ein sehr eng gekoppelter AFLP-Marker, zwei Rekombinationsereignisse von dem Resistenzlocus entfernt, diente als Startpunkt für das „Chromosomal Walking“. Innerhalb von acht Einzelschritten, wurde auf diese Weise ein 650 Kilobasenpaare (Kbp) umfassender BAC (Bacterial Artificial Chromosome)-Contig erstellt, der den entsprechenden Chromosomenbereich in Form sich überlappender Klone darstellt. Molekulare Marker, die aus dem Con-

tig entwickelt wurden, dienten zur Orientierung des Contigs und der daraus abgeleiteten physischen Karte entlang der genetischen Karte. Der Contig war mit zwei Dritteln seiner Länge genetisch vollständig mit dem Resistenzlocus gekoppelt [2]. Die anschließende Sequenzierung dieses Bereichs (430 Kbp) führte zur Identifizierung zweier Gene, von denen eines dem Gerste-Homologen des eukaryotischen Translationsinitiationsfaktors 4E (*Hv-eIF4E*) – einem sogenannten „Cap-binding protein“ – entsprach [3]. Dieses Protein ist zentraler Bestandteil des Translationsinitiationskomplexes mit der Funktion die „Methyl-Cap“-Struktur prozessierter, eukaryotischer mRNAs zu binden und daraufhin dem Translationsapparat zuzuführen.

Ein perfektes Kandidatengen

Zeitgleich mit der Identifizierung des Gens auf dem *rym4/5* Contig in Gerste wurde eine durch den Translationsinitiationsfaktor 4E vermittelte Resistenz gegenüber Potyviren in dikotylen Pflanzen beschrieben. Weiterführende Arbeiten bestätigten, dass EIF4E-Varianten rezessive Potyvirusresistenz in *Arabidopsis thaliana*, Paprika (*Capsicum annum*), Salat (*Lactuca sativa*), Erbse (*Pisum sativum*) und Tomate (*Lycopersicon esculentum*) vermitteln. Protein-Protein Interaktionsstudien mit EIF4E und EIF(iso)4E aus verschiedenen dikotylen Pflanzen weisen darüber hinaus darauf hin, dass für die Ausprägung von Virusresistenz bzw. -anfäll-

lichkeit möglicherweise die Interaktion mit einem viruscodierten Protein, dem so genannten „Virus Protein genome linked (VPg)“, von zentraler Bedeutung ist. Mutationen in diesem Protein VPg ließen sich, auch bei den *Bymoviren* der Gerste, mit Resistenz-brechenden Eigenschaften von Virusisolaten korrelieren. Eine vergleichende Sequenzierung des Gens *Hv-eIF4E* in resistenten und anfälligen Gerstesorten führte zur Identifizierung von resistenzspezifischen Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs) – ein wesentlicher Hinweis dafür, dass es sich bei *Hv-eIF4E* um das gesuchte Resistenzgen handeln könnte [2].

EIF4E vermittelt rezessive Bymovirus Resistenz in Gerste

Zur funktionellen Analyse wurde eine Kopie des Gens *Hv-eIF4E* aus anfälligen in resistente Gerste transformiert. Da die Resistenz rezessiv vererbt ist, konnte auf diese Weise in den ursprünglich resistenten Ausgangspflanzen der anfällige Phänotyp erzeugt werden. Der Beweis war erbracht, dass *Hv-eIF4E* das gesuchte Gen *rym4/rym5* ist [2]. Es lässt sich daraus folgern, dass EIF4E-vermittelte Virusresistenz einen grundlegenden Mechanismus sowohl in dikotylen als auch in monokotylen Pflanzen darstellt. Hierbei handelt es sich um eine multiallele und multispezifische Resistenz, da die Allele *rym4* und *rym5* ein unterschiedliches Resistenzspektrum aufweisen. Dasselbe Phänomen wurde auch in dikotylen Pflanzen/Virus Systemen beobachtet. Aus dem 3D Modell des Proteins der Gerste ist ersichtlich, dass sich die mit der Resistenz korrelierten, funktionellen Polymorphismen an der Oberfläche des Proteins in der Nähe der „Cap“-bindenden Domäne befinden (Abb. 1). Dies ist in Übereinstimmung mit den Beobachtungen in anderen Pflanzen und es deutet darauf hin, dass die direkte Interaktion zwischen dem viralen Protein VPg und EIF4E für die Etablierung des viralen Lebenszyklus, sei es für die Replikation, Translation oder die Ausbreitung von Viruspartikeln innerhalb der Pflanze, erforderlich ist.

Natürliche Diversität Quelle neuer Resistenzallele?

Mit der Klonierung des Resistenzgens ist nun die Voraussetzung für die Analyse der genetischen Diversität geschaffen. Hierbei gilt es zu klären, inwieweit neben den bereits vorhandenen bekannten Allelen (*rym4*, *rym5*) weitere, funktionelle Mutationen im Genpool der

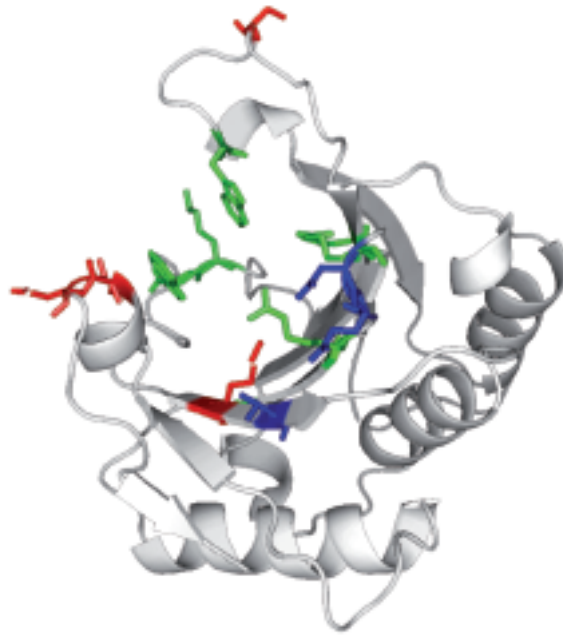


Abb. 1: Simulation der 3D Struktur des Gerste Proteins EIF4E. Anhand der hohen Sequenzhomologie zu dem röntgenkristallographisch untersuchten eIF4E aus Maus, lässt sich die dreidimensionale Struktur des Gerste Proteins simulieren. Die grün eingefärbten Aminosäurereste (AA) markieren die Gruppen, die an der Wirtsfunktion, der Bindung der Cap-Struktur eukaryotischer mRNA, beteiligt sind. In deren räumlichen Nachbarschaft gut sichtbar sind die Positionen der AA-Reste, die von *rym4* (rot) und *rym5* (blau) spezifischen Sequenzpolymorphismen betroffen sind.

Gerste vorhanden sind. Daher werden gegenwärtig aus dem umfangreichen Fundus der Gaterslebener Kulturpflanzenbank 2000 unabhängige Gerste-Muster (Akkzessionen) im Hinblick auf ihre Diversität in *Hv-eIF4E* überprüft. Neue Allele konnten bereits identifiziert werden, in denen die gefundenen Polymorphismen erneut in der unmittelbaren Nachbarschaft der „Cap-Binding“ Domäne lokalisiert waren. Mit der Überprüfung der Resistenzeigenschaften wurde begonnen.

Ausblick

Die Isolierung des Resistenzgens *rym4* wurde zu einem Zeitpunkt begonnen als wesentliche genomische Werkzeuge in Gerste (Molekulare Marker, Genetische Karten, BAC Bibliothek) noch nicht verfügbar bzw. erst im Aufbau befindlich waren. Obwohl vom jetzigen Kenntnisstand ein Kandidatengen-Ansatz als Isolierungsstrategie, aufgrund der funktionellen Konservierung des Mechanismus, vielversprechender und schneller gewesen wäre, bleibt die positionelle Klonierung für eine Vielzahl von Fragestellungen die Methode der Wahl zur Genisolierung in Kulturarten wie Gerste und Weizen. Um zukünftig dieses Verfahren effizienter und mit vertretbarem Aufwand durchführen zu können, bedarf es der weiteren Ergänzung vorhandener Ressourcen. Eine Contig-basierte, physische Karte des gesamten Gerstengenoms würde die für die kartengestützte Klonierung eines Gens erforderliche Zeit erheblich reduzieren und darüber hinaus eine wichtige Grundlage für die Sequenzierung des

Genoms darstellen. Im Hinblick auf die Funktionsanalyse von Kandidatengen stellt der in dem Verbundprojekt GABI-TILL vorgesehene Aufbau einer TILLING Population einen wichtigen Schritt für die systematische Überprüfung von Kandidatengen und damit eine entscheidende Schnittstelle zur Nutzung der an Modellorganismen gewonnenen Erkenntnisse dar.

Originalveröffentlichungen

- [1]Pellio, B., S. Streng, N. Stein, D. Perovic, A. Schiemann, W. Friedt, F. Ordon, and A. Graner (2005) High-resolution mapping of the *Rym4/5* locus conferring resistance to the barley yellow mosaic virus complex (BaMMV, BaYMV, BaYMV-2) in barley (*Hordeum vulgare* ssp. *vulgare* L.). *Theoretical and Applied Genetics*, 110: 283-293
- [2]Stein, N., D. Perovic, J. Kümlehn, B. Pellio, S. Stracke, S. Streng, F. Ordon, and A. Graner (2005) The eukaryotic translation initiation factor 4E confers multiallelic recessive bymovirus resistance in *Hordeum vulgare* (L.). *The Plant Journal*, 42: 912-922
- [3]Wicker, T., W. Zimmermann, D. Perovic, A.H. Paterson, M. Ganai, A. Graner, and N. Stein (2005) A Detailed Look at 7 million Years of Genome Evolution in a 439 kb Contiguous Sequence at the Barley *Hv-eIF4E* Locus: Recombination, Re-arrangements and Repeats. *The Plant Journal*, 41: 184-194

Kontakt

Dr. Nils Stein
 Institut für Pflanzengenetik
 und Kulturpflanzenforschung (IPK),
 Gatersleben
 E-Mail: stein@pk-gatersleben.de

Das Konzept der Substantiellen Äquivalenz

Metabolomics zur Sicherheitsbewertung von gentechnisch veränderten Organismen?

Saskia Dombrowski

Ohne Zulassung geht nichts. Dies gilt sowohl für das Saatgut einer gentechnisch veränderten (gv) Pflanze als auch für Lebens- und Futtermittel, die daraus hergestellt werden. Seit 2004 ist in der EU ein neues Rechtssystem in Kraft, das für alle EU-Mitgliedstaaten gültig ist und nach dem Grundsatz agiert, Landwirten und Konsumenten ein Höchstmaß an Sicherheit bei bestehender Wahlfreiheit zu ermöglichen. Dabei gibt es zwei zentrale Rechtsvorschriften, die den Umgang mit Grüner Gentechnik regulieren, eine gilt der Nutzung von gv-Pflanzen (Freisetzungs-Richtlinie, 2001/18) und eine weitere den daraus erzeugten Lebens- und Futtermitteln (Verordnung über gv-Lebens- und Futtermittel 1829/2003). Diese Vorschriften enthalten das Verfahren und die Voraussetzungen unter denen eine Zulassung erteilt wird, die nach europäischem Entscheid dann in jedem Mitgliedsstaat der EU gültig ist. Zentraler Bestandteil für eine Zulassung jedes einzelnen gv-Organismus (GVO) und jedes einzelnen daraus resultierenden Produktes ist seine wissenschaftliche Sicherheitsbewertung. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) beurteilt dabei anhand der vom Antragsteller vorgelegten Daten, ob sich die Eigenschaften der GVO-Produkte innerhalb üblicher biologischer Schwankungen nicht von vergleichbaren konventionellen Produkten unterscheiden und diese damit als genauso sicher wie die konventionellen Gegenstücke bewertet werden. Ist dies nicht der Fall, bleibt eine Zulassungsgenehmigung versagt.

Wesentliche Gleichwertigkeit der Inhaltsstoffe

An dieser Stelle kommt das Konzept der Substantiellen Äquivalenz ins Spiel. Der Begriff beschreibt die wesentliche Gleichwertigkeit von z. B. einer konventionellen Ausgangslinie einer Pflanze und der transgenen Linie, im Sinne einer vergleichbaren inhaltlichen Zusam-

mensetzung, die nicht oder nur geringfügig voneinander abweicht – abgesehen von den Inhaltsstoffen, die als direkte Folge durch das eingebrachte oder veränderte Gen entstehen. Die Beurteilung einer Substantiellen Äquivalenz ist also Dreh- und Angelpunkt einer Zulassung und wichtiges Argument in der Diskussion, ob genetisch modifizierte Pflanzen unerwartete und möglicherweise unerwünschte Veränderungen in der Gesamtzusammensetzung ihrer Metabolite als Folge der genetischen Modifikation aufweisen.

Metabolomics als differenzierendes Werkzeug

Die Autoren der vorliegenden Originalpublikation aus dem ersten Oktoberheft 2005 der Proceedings of the US National Academy of Sciences (PNAS, Oct. 4) liefern ein Proof-of-Concept dafür, dass geschickte Metabolitenanalyse ein geeignetes Werkzeug für die Überprüfung der Substantiellen Äquivalenz darstellen kann, und zeigen darüber hinaus für den konkreten Fall der untersuchten Kartoffeln, dass abgesehen von den durch die genetische Modifikation beabsichtigten Veränderungen, die gv-Kartoffeln substantiell äquivalent mit den herkömmlichen Knollen sind.

Die Inulin-Kartoffel

Von den 11 Autoren – Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Molekulare Pflanzenphysiologie in Golm sowie der Universität Wales – wurden im Feld angebaute Kartoffelknollen der Sorte Désirée untersucht, die gentechnisch auf zwei unterschiedliche Arten modifiziert worden waren, mit dem Ziel, durch die vermehrte Produktion von Inulin, einem Kohlenhydratpolymer auf Fruktosebasis, eine Kohlenhydratmodifikation zu erreichen. Der durch die genetische Modifikation eingeführte Stoffwechselweg ist in Kartoffeln bereits gut beschrieben und etabliert und soll durch eine



Erntehelfer im Regen. Egal ob Désirée oder Linda, die Bedingungen auf dem Feld waren für alle gleich – auch am Erntetag.

Optimierung der Kohlenhydratzusammensetzung den ernährungsphysiologischen Wert der Pflanze steigern. Die Inulin-Kartoffeln können als präbiotische Nahrungsmittel selektiv das Wachstum probiotischer Bifidobakterien im Dickdarm stimulieren. Diese sind in der Lage, vermehrt kurzkettige Fettsäuren zu produzieren und die Aktivität reduktiver Enzyme und krebsfördernder Substanzen zu vermindern.

Metabolom-Fingerprint

Entscheidender methodischer Schachzug der Autoren, um eine schnelle und effiziente Analyse des gesamten Metaboloms zu erhalten, ist ein so genannter Fingerabdruck des Metaboloms, der sozusagen in einem initialen Screening unselektiert im gesamten Metabolom gegebenenfalls solche Bereiche identifiziert, die Unterschiede aufweisen, welche durch eine sich anschließende, detaillierte Untersuchungen weiter charakterisiert werden können. Der Fingerabdruck wird im Unterschied zu konventionellen massenspektrometrischen Analysen ausschließlich durch eine Massenspektrometrie (MS) ohne die üblicherweise voran gehende (Gas-, HPLC oder Kapillarelektrophorese) Chromatographie erstellt.

Durch dieses rationalisierte Vorgehen kann auch für größere Probenzahlen tatsächlich ein sensitives Profil des gesamten Metabo-

loms gewährleistet werden. Erst in den nachfolgenden Analysen wird dann – geleitet von den Ergebnissen des Fingerprints – nur in den neuralgischen Bereichen mit vermuteten Unterschieden auch unter Einbeziehung einer Chromatographie detailliert nachuntersucht. Ein hierarchisches Vorgehen vom Gesamten zum Speziellen, das durch eine Datenanalyse ermöglicht wird, die in der Lage ist, reproduzier-

bare, valide Messungen komplexer Metabolomdaten zu erstellen.

Eine Sorte ist nicht wie die andere

Die gentechnisch veränderten Désirée-Inulin-Kartoffeln wurden nicht nur mit den nicht veränderten Désirée-Kartoffeln verglichen. Beide wurden darüber hinaus mit ande-

ren, gentechnisch nicht veränderten, durch traditionelle Züchtung entstandenen Sorten wie Linda, Solara, Agria und Granola verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass die Metabolitenprofile der konventionellen Sorten eine durchaus große Variationsbreite aufweisen und die Profile der gv-Inulin-produzierenden Désirée-Kartoffel und der unveränderten Désirée-Kartoffel sich innerhalb dieser Bandbreite bewegen. Allerdings mit der Ausnahme, dass die Produkte der eingeführten Gene, d.h. Fruktane und ihre Derivate, in der gv-Inulin-Kartoffel in vergleichsweise hohen Konzentrationen nachgewiesen werden konnten, was aber ja erwünschtes Ziel bei der Herstellung dieser Linien war.

Manche sind sogar gleicher

Ob der Metaboliten-Fingabdruck tatsächlich das Zeug hat, sich als Methode der Wahl zur Risikobewertung von GVOs zu qualifizieren, müssten weitere Analysen beweisen. Sicher zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung jedoch, dass die Unterschiede zwischen den gentechnisch veränderten und nicht veränderten Ausgangslinien geringer waren als zwischen einigen der durch herkömmliche Züchtungsmethoden entstandenen Sorten. Eine wichtige Tatsache, die im Hinblick auf die großen Unterschiede bei klassisch erzeugten Sorten zumindest bisher keinen Anlass für öffentliche Bedenken und Diskussionen gegeben hat.

Originalveröffentlichung

Catchpole GS, Beckmann M, Enot DP, Mondhe M, Zywicki B, Taylor J, Hardy N, Smith A, King RD, Kell DB, Fiehn O, Draper J.

Hierarchical metabolomics demonstrates substantial compositional similarity between genetically modified and conventional potato crops.

Proc Natl Acad Sci U S A.

2005 Oct 4;102(40):14458-62.

Kontakt

Dr. Gareth Catchpole
Max-Planck-Institut für
Molekulare Pflanzenphysiologie
Potsdam-Golm
E-Mail: catchpole@mpimp-golm.mpg.de

Die Autoren möchten Anette Eckhardt für ihren ausgezeichneten Beitrag zur Arbeit danken.

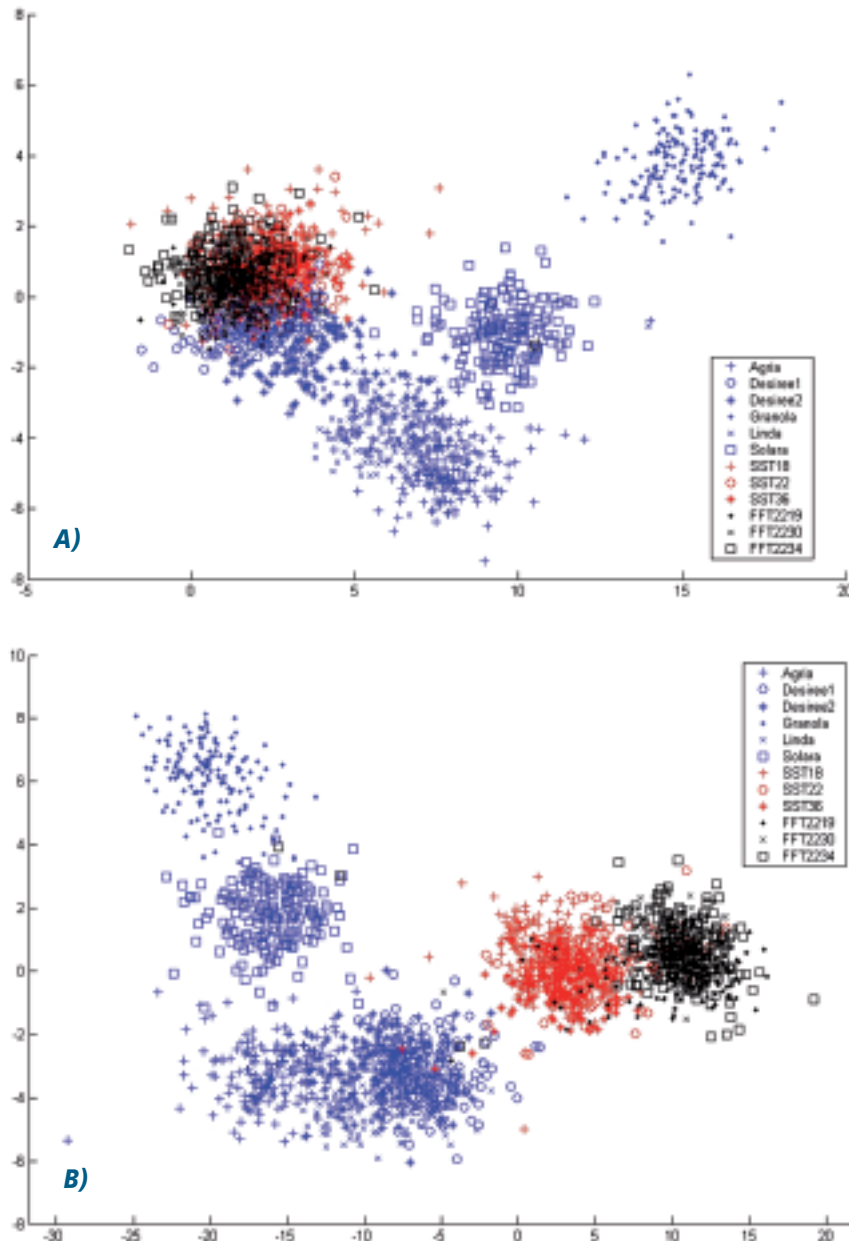


Abb. 1: Die genetischen Modifikationen resultieren in Abweichungen im Bereich der Sortenunterschiede. Die Teilabbildung A zeigt die LDA-Werte für die verschiedenen untersuchten konventionellen Sorten (Agria, Désirée1 und 2, Granola, Linda, Solara) sowie die gv-Désirée-Kartoffeln (SST18, SST22, SST36, FFT2219, FFT2230, FFT2234) nach GC-TOF-Analyse. In der Teilabbildung B sind diskriminatorische Fruktane (Levanbiose, 1-Kestose, Inulobiose und Inulotriose) subtrahiert. LDA: Linear Discriminant Analysis; DF: Discriminant Functions

Spermien – Ein Wettlauf der Gene

Eine Einführung in die molekulare Welt des t-Komplexes

Nathalie Véron, Hermann Bauer und Bernhard G. Herrmann

Der t-Haplotyp: ein egoistisches Chromosom

Säugetiere tragen in der Regel in jedem Zellkern einen doppelten Chromosomensatz, sie sind diploid. Diese Chromosomensätze werden bei der Bildung der Gameten, das heißt der Eizellen und Spermienzellen, wieder getrennt. Gameten tragen also nur einen einfachen Chromosomensatz.

Im Vater werden die beiden Geschwisterchromosomen in verschiedene Spermienzellen verpackt, die gegeneinander um die Eizelle konkurrieren. Welches Chromosom letztendlich vererbt wird, bestimmt normalerweise der Zufall. Folglich trägt von den Nachkommen eines Vaters im Durchschnitt die Hälfte das eine und die andere Hälfte das andere seiner Geschwisterchromosomen.

Dieses Wissen verdanken wir Gregor Mendel. Er hat die Gesetzmäßigkeiten der Vererbung erforscht, die gleichermaßen für sein Forschungsobjekt die Erbse, wie auch für Mensch oder Maus gelten. Von dieser Regel gibt es allerdings Ausnahmen. Zum Beispiel hat sich in natürlich vorkommenden Mauspopulationen im Laufe der Evolution eine Besonderheit entwickelt, ein „egoistisches“ Chromosom, genannt t-Haplotyp. Ein Mausmännchen, das den t-Haplotyp (t) und die Wildtyp-Form (wt oder +) des Chromosom 17 trägt und damit mischerbig (heterozygot) ist, vererbt den t-Haplotyp an bis zu 99% seiner Nachkommen weiter (Abb. 1 a oben). Diese Bevorzugung des t-Haplotyps wird durch das Zusammenspiel mehrerer Gene ausgelöst, die auf dem t-Haplotyp liegen. Sie sind in der Lage, Spermienzellen so zu manipulieren, dass sie mit hoher Wahrscheinlichkeit weiter vererbt werden. Dies geschieht offenbar aufgrund eines evolutionären Optimierungsprozesses, bei dem die entsprechenden Genfunktionen nach und nach verändert und auf Maximierung der Vererbungsrate des t-Haplotyps selektiert wurden.

Wie wirkt der t-Haplotyp?

Beobachtet man die Spermien eines heterozygoten (t/+) Mausmännchens, findet man normal und abnormal bewegliche Exem-

plare. Da die normal beweglichen Spermien zielgerichteter schwimmen, können sie die Eizellen schneller erreichen. Aus der Beobachtung der hohen Vererbungsrate des t-Haplotyps schließen Wissenschaftler, dass die Spermien, die den t-Haplotyp tragen, die besseren Schwimmer sein müssen (Abb. 1 c). Die Wildtyp-Spermien sind dagegen beeinträchtigt. Dies muss durch den t-Haplotyp ausgelöst werden – aber wie schafft er das?

In der Natur wird der t-Haplotyp aufgrund seiner besonderen Chromosomenstruktur als funktionelle Einheit vererbt. Im Labor ist es jedoch gelungen, den t-Haplotyp genetisch in Teilbereiche zu zerlegen und damit verschiedene Komponenten, die zum Phänomen der bevorzugten Vererbung beitragen, voneinander zu trennen. Die Versuche zeigen, dass es einen zentralen Faktor gibt, der die veränderte Vererbungsrate auslöst. Er wird als Responder (Tcr, für t-complex responder) bezeichnet. Das Spermium, das den Responder trägt, wird mit erhöhter Wahrscheinlichkeit die Eizelle befruchten. Dazu braucht es allerdings die Unterstützung weiterer Komponenten des t-Haplotyps, der sogenannten Distorter (D). Die Distortergene profitieren aber nur dann von ihrer Unterstützung für den Responder, wenn sie quasi mit im gleichen Boot, also auf dem gleichen Chromosom, sitzen. Allein, das heißt in Abwesenheit des Responders, beeinträchtigen sie die Bewegungsfähigkeit aller Spermien, was zur Sterilität des Mausmännchens führen kann. Der Responder allein wird ebenfalls nur mit geringer Wahrscheinlichkeit (etwa 20%) weiter vererbt. Responder und Distorter sind demnach aufeinander angewiesen. Die schädigende Wirkung der Distorter auf alle Spermien weist darauf hin, dass sich die Genprodukte der Distorter auf alle Spermien verteilen. Hingegen wird der Responder nicht auf alle Spermien verteilt; er erzeugt nur für diejenigen Spermien einen Vorteil, die ihn tragen. Offenbar bewirkt der Responder einen Schutz vor der schädigenden Wirkung der Distorter (Abb. 1 b).

Die Beschränkung der Responderwirkung auf die Spermien, die das Responder-Gen tragen, ist bemerkenswert, weil während der

Spermiogenese heranreifende Spermien nach der Meiose miteinander in einem Synzytium verbunden bleiben. Dadurch können die meisten Genprodukte zwischen den Tochterzellen ausgetauscht und eine gleichmäßige Entwicklung aller Spermien gewährleistet werden. Die Wirkung der Distorter in Wildtyp- und t-Haplotyp-Zellen spricht dafür, dass deren Genprodukte dieser Regel folgen.

Eine zentrale Frage für die Funktion des t-Haplotyps lautet: Auf welche Weise wird die Ausbreitung der Responder-Produkte auf alle Zellen verhindert und wie kommt dadurch die Verschiebung der Vererbungsrate zustande?

Zur Beantwortung dieser Frage und zum detaillierten Verständnis der Wirkungsweise des t-Haplotyps ist es notwendig, die Distorter- und Responder-Faktoren molekular zu isolieren. Doch da im t-Haplotyp große chromosomale Regionen invertiert sind, ist eine klassische genetische Kartierung der Distorter-Gene nicht möglich. In den vergangenen Jahrzehnten haben Wissenschaftler mit verschiedenen anderen Strategien, wie zum Beispiel der vergleichenden Proteomanalyse zwischen Wildtyp- und t-Haplotyp-Spermien, an diesem Ziel gearbeitet. Zwar lieferten diese Ansätze zahlreiche Hinweise, für keines der untersuchten Kandidatenmoleküle konnte jedoch eine Rolle bei der Störung der Vererbungsrate gezeigt werden. Doch in jüngster Zeit gelang es, der molekularen Maschinerie des t-Haplotyps auf die Spur zu kommen.

Deregulation von Signalmechanismen als Funktionsprinzip

Die molekulare Klonierung des Responders in der Abteilung Entwicklungsgenetik am MPI für molekulare Genetik zeigte erstmals, dass Signalmechanismen für die hohe Vererbungsrate des t-Haplotyps eine zentrale Rolle spielen. Es kodiert nämlich eine dominant negative Variante einer neuen Serin/Threonin-Proteinkinase, die als Smok (Sperm Motility Kinase) bezeichnet wird. Proteinkinasen sind Signalüberträger, die an- und abgeschaltet werden können und Signale wie in einer

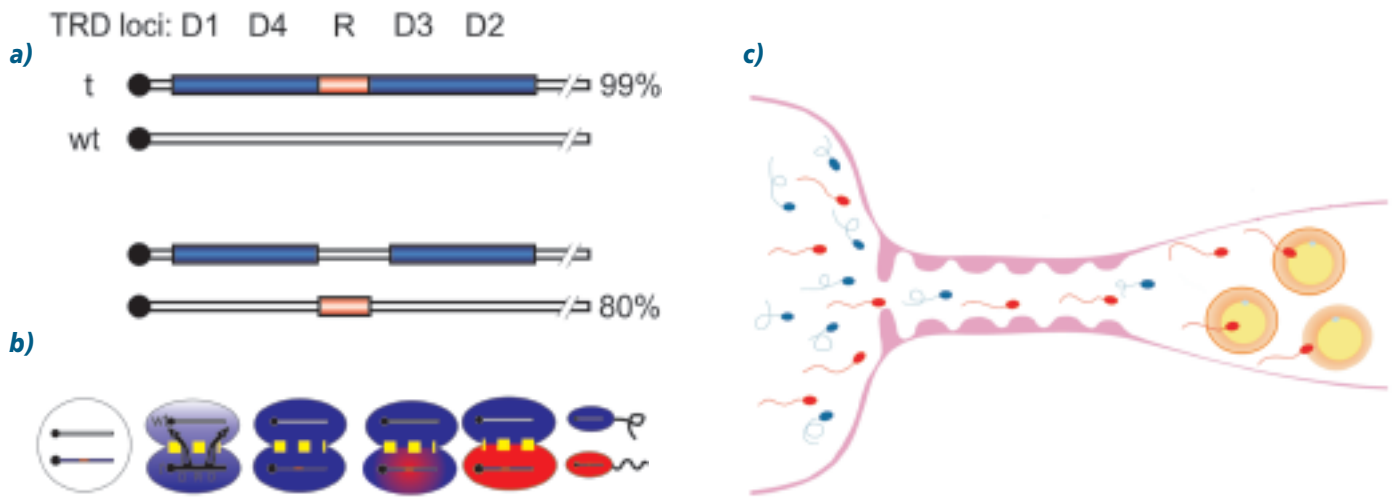


Abb. 1: Genetik des Maus t-Komplexes und Modell der zellulären Vorgänge bei der Störung der Mendelschen Vererbungsrate.

(a) Die genetische Organisation des t-Komplexes. Die Vererbungsrate des Chromosoms, das den Responder trägt, wird durch die Aktivität der Distorter erhöht.

Die Distorter können sich dabei auf demselben Chromosom (wie im oberen Beispiel) oder auf einem anderen Chromosom (wie unten gezeigt) befinden.

(b) Modell für die Vorgänge auf zellulärer Ebene. Jede Spermienzelle besitzt nur einen einfachen Chromosomensatz. Eine erhält die Wildtyp-Form, die andere die t-Haplotyp-Form von Chromosom 17. Da die Tochterzellen (in einem Synzytium) verbunden bleiben (hier sind nur 2 Zellen dargestellt), können die schädlichen Produkte der t-Distorter (blaue Schattierung) auch in die Wildtyp-Zelle gelangen. So werden beide Tochterzellen durch die t-Distorter geschädigt. In späteren Stadien erfolgt die Expression des Responders. Der Responder neutralisiert die schädigende Wirkung der t-Distorter (rote Überlagerung der blauen Schattierung). Allerdings bleiben die Produkte des Responders begrenzt auf die Zellen, die das Gen tragen; nur diese Zellen werden geschützt.

(c) Vorgänge bei der Befruchtung. Spermien, die den t-Haplotyp tragen, können zielgerichteter schwimmen als die Wildtyp-Spermien.

Daher werden die t-Haplotyp-Spermien bevorzugt die Eizellen befruchten.

Schwarze Punkte: Zentromere; dünne, weiße Balken: Wildtyp-Chromatin; dicke Balken: t-Chromatin; blau: Distorteraktivität, verschlechterte Schwimmfähigkeit; rot: Responderaktivität, verbesserte Schwimmfähigkeit durch Kompensation der t-Distortereffekte.

Befehlskette weiterleiten. Smok ist offenbar an der Kontrolle der gerichteten Spermienbewegung beteiligt, also ein Teil des Steuerungsmechanismus, vergleichbar mit einem wichtigen Teil im Lenkmechanismus eines Autos. Die schützende Wirkung des Responders vor den Distortern und die dominant negative Funktion der Responder-Kinase legen die Vermutung nahe, dass die Distorter in der Befehlskette, welche die Spermien steuert, oberhalb von Smok stehen und dessen Funktion kontrollieren. Dies führt zu einer Hyperaktivierung von Smok, die durch den dominant-negativen Responder wieder ausgeglichen wird. So kann der Steuerungsmechanismus in den Spermien, die den Responder tragen, wiederhergestellt werden, während die Spermien ohne Responder ungerichtet hin und her schwimmen.

Wie schon erwähnt, gereicht die dominant negative Wirkung des Responders den Trägern dieses Gens zum Nachteil, wenn keine Distorter vorhanden sind. Wildtyp-Spermien, die mit Responder-tragenden Spermien konkurrieren, haben einen großen Vorteil. Durch die Abwesenheit von Distortern wird die Spermienbeweglichkeit der Wildtyp-Spermien nicht be-

einflusst. Sie schwimmen normal. Die Responder-tragenden Spermien werden dagegen durch die Wirkung des Responders „gebremst“. Sie befruchten nur zu etwa 20% die zur Verfügung stehenden Eizellen. Entsprechend werden alle Merkmale, die an den Responder gekoppelt sind, ebenfalls nur zu ca. 20% weitervererbt. Was in Anwesenheit von Distortern zum Vorteil verhilft, wird in deren Abwesenheit zum Nachteil.

Die erste Klonierung eines Distortergens, die unserer Arbeitsgruppe kürzlich gelang, bestätigt die Annahme, dass Distorter genetisch veränderte Signalmoleküle sind. Das Gen für Distorter 1a, Tagap1, kodiert ein GTPase aktivierendes Protein (GAP) für sogenannte kleine G-Proteine der Rho-Unterfamilie. G-Proteine wirken als molekulare Schalter in Signalkaskaden. Sie werden durch mehrere Proteine kontrolliert, darunter GAP-Proteine, die GTPasen inaktivieren.

Tagap1 ist in der t-Haplotyp-Form im Vergleich zur Wildtyp-Form genetisch verändert. Bisher ist nicht geklärt, wie sich diese Veränderungen auf die Funktion als Distorter auswirken. Gezeigt werden konnte jedoch, dass eine Veränderung in der Dosis von Wildtyp-

Tagap1 Distortereffekt erzeugt. Wenn Mäuse ein zusätzliches Tagap1-Gen erhalten, erhöht dies die Vererbungsrate des t-Haplotyps. Wenn Tagap1 inaktiviert wird, entsteht der umgekehrte Effekt, die Vererbungsrate sinkt. Mehr Tagap1-Protein verstärkt die inaktivierende Wirkung auf eine noch unbekannte Rho-GTPase, die Smok kontrolliert. Dieser Effekt kann nur dann zu einer Hyperaktivierung von Smok führen, wenn die Rho-GTPase ihrerseits Smok hemmt. Zur Erinnerung: die Hyperaktivierung von Smok ist Voraussetzung, damit mit Hilfe des Responders eine höhere Vererbungsrate erfolgen kann. Also: mehr Hemmung des Hemmers von Smok führt zu mehr Smok-Aktivität.

In mehreren Dekaden wurden die grundlegenden genetischen Funktionsprinzipien des t-Haplotyps aufgeklärt. Mit der molekularen Identifizierung zweier bedeutender Komponenten gibt es nun einen ersten Einblick in seine geheimnisvolle Wirkung und man beginnt, das Zusammenspiel der Faktoren zu verstehen. Dennoch hält der t-Haplotyp zahlreiche Herausforderungen bereit.

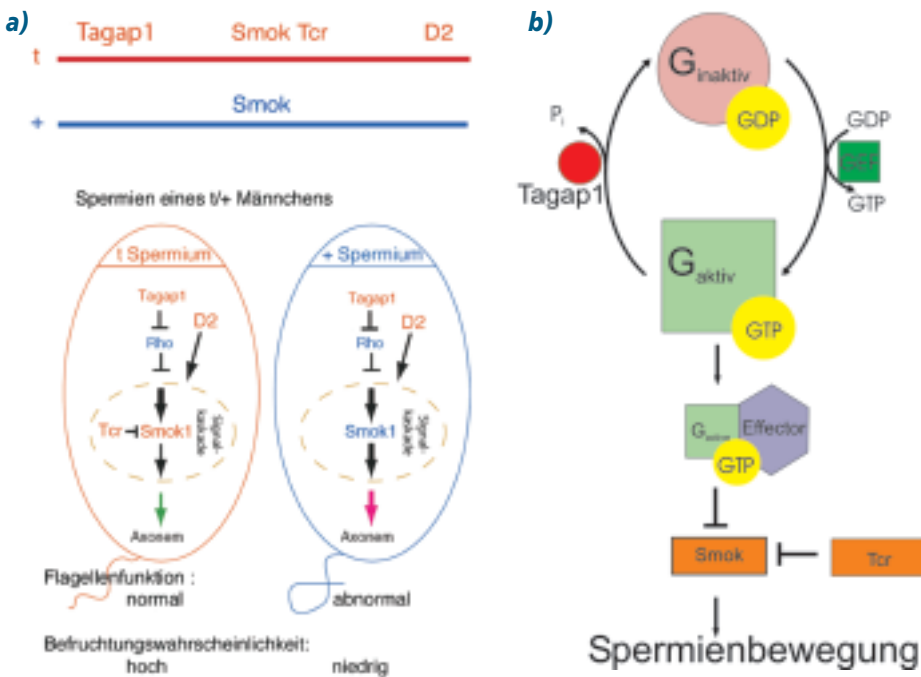


Abb. 2: Modell des Mechanismus der Störung der Mendelschen Vererbungsrate.

(a) Steuerung der Flagellenbewegung im Spermium. Tagap1 inhibiert ein kleines G-Protein der Rho-Subfamilie, das wiederum Smok (Sperm motility kinase) inhibiert. Smok kontrolliert auf unbekannte Weise die Geißelbewegung des Spermiums. Eine Erhöhung der Tagap1-Aktivität führt zur Hyperaktivierung von Smok, die durch D2 noch verstärkt wird. Dieser Effekt wird durch den Responder (Tcr) ausbalanciert, aber nur in den t-Haplotyp-tragenden Spermien (t Spermium). Die Wildtyp-Spermien (+ Spermium) zeigen abnormale Schwimmbewegung. (b) Molekulare Wirkung von Tagap1 auf Smok. Das GAP-Protein (GTPase activating protein) Tagap1 inhibiert eine GTPase (G), die wiederum einen Effektor aktiviert, der Smok inhibiert. Höhere Tagap1 Aktivität führt indirekt zur Verstärkung der Smok Aktivität.

Offene Fragen

Die bisherigen Ergebnisse der Untersuchung der Nicht-Mendelschen-Vererbung bei Mäusen lassen bislang noch viele Fragen offen: Wie fügen sich die übrigen noch unbekannt Distorter in das Modell der Signalmechanismen bei der Spermiensteuerung ein? Gibt es weitere beteiligte Signalwege, die parallel wirken? Warum trägt nur ein Teil der Wildmäuse den t-Haplotyp, wo doch die Abgestimmtheit der Komponenten des t-Haplotyps eine solch hohe Vererbungsrate erzeugen könnte, dass das Wildtyp-Chromosom längst verdrängt worden sein sollte? Tatsächlich findet man den t-Haplotyp nur in etwa 20% der wild lebenden Mäuse. Dies deutet darauf hin, dass mit dem t-Haplotyp auch Nachteile verbunden sein müssen. Bedeutsam ist die Beobachtung, dass Reinerbigkeit für den t-Haplotyp (tx/ty) Sterilität zur Folge hat. Daneben gibt es auch Hinweise, dass t-heterozygote Tiere (t/+) eine verringerte Fitness aufweisen.

Anwendungsmöglichkeiten

Die Identifizierung der Gene, die den Responder und verschiedene Distorter kodieren, ermöglicht es, ihre Funktionsweise im Detail zu ergründen. Dadurch können die Eigenschaften von Responder und Distorter auch praktisch genutzt werden.

Die Kopplung des Responders allein oder in Kombination mit einem oder mehreren Distortern erlaubt es, die Vererbung von genetischen Merkmalen gezielt zu beeinflussen. Auf diese Weise kann in der Maus die Vererbung eines Merkmals, zum Beispiel des Geschlechts, vom normalen 1:1 Verhältnis zugunsten von mehr männlichen oder mehr weiblichen Nachkommen verschoben werden. Bringt man den Responder in Mäusen auf das Y-Chromosom und verwendet zusätzlich die Funktion der Distorter, erhöht sich die Rate an männlichen Nachkommen. Ohne Distorter wird der Anteil an Männchen gesenkt, man erhält also mehr weibliche Nachkommen. Dies könnte bald auch in der Tierzucht Anwendung finden, wo das Geschlecht der Tiere für deren Nutzung von entscheidender

Bedeutung ist. Bei Rindern z.B. werden spezialisierte Rassen für die Fleischgewinnung und die Milchproduktion eingesetzt, wobei für die Fleischproduktion bevorzugt männliche Tiere und für die Milchproduktion naturgemäß nur weibliche Tiere Verwendung finden. Bei den meisten Nutztieren werden weibliche Tiere bevorzugt, männliche werden jung geschlachtet oder müssen kastriert werden. Die Möglichkeit der Vorauswahl des Geschlechts von Nutztieren wäre also von großem Nutzen. Neben dem wirtschaftlichen Nutzen und der Bedeutung für die Ernährung einer immer noch steigenden Weltbevölkerung wäre diese Möglichkeit auch im Sinne des Tierschutzes.

Zurzeit gibt es noch keine effektive Methode, mit deren Hilfe man das Geschlecht von Nutztieren beeinflussen kann. Das Responder/Distorter-System könnte in naher Zukunft zur Entwicklung einer solchen Methode führen, vorausgesetzt der Responder und die Distorter entfalten ihre Wirkung auch in Nutztieren. Des Weiteren könnten die an der Maus gewonnenen Erkenntnisse über die Kontrolle der Spermienbeweglichkeit auch als Modell für die Untersuchung mancher Formen der Unfruchtbarkeit beim Menschen dienen oder Impulse für alternative, nichthormonelle Methoden der Empfängnisverhütung liefern.

Literatur

1. Lyon, M. F. Transmission ratio distortion in mouse t-haplotypes is due to multiple distorter genes acting on a responder locus. *Cell* 37, 621-8 (1984).
2. Herrmann, B. G., Koschorz, B., Wertz, K., McLaughlin, K. J. & Kispert, A. A protein kinase encoded by the t complex responder gene causes non-mendelian inheritance. *Nature* 402, 141-6 (1999).
3. Lyon, M. F. Transmission ratio distortion in mice. *Annu Rev Genet* 37, 393-408 (2003).
4. Bauer, H., Willert, J., Koschorz, B. & Herrmann, B. G. The t complex-encoded GTPase-activating protein Tagap1 acts as a transmission ratio distorter in mice. *Nat Genet* 37, 969-73 (2005).

Kontakt

Dr. Hermann Bauer
Abteilung Entwicklungsgenetik
Max-Planck-Institut für
molekulare Genetik, Berlin
E-Mail: bauer_h@molgen.mpg.de

Professor Dr. Bernhard G. Herrmann
Abteilung Entwicklungsgenetik
max-Planck-Institut für
Molekulare Genetik, Berlin
E-Mail: herrmann@molgen.mpg.de

Schwierige Suche nach genetischen Ursachen der Herzschwäche durch Chemotherapie



Anthrazykline stoppen das Tumor-Wachstum, können aber auch das Herz schädigen

Anke Kruger und Leszek Wojnowski

Herzversagen nach Anthrazyklintherapie

Aufgrund ihrer Effizienz und ihres breiten Wirkspektrums werden Chemotherapeutika aus der Gruppe der Anthrazykline (z.B. Doxorubicin, Daunorubicin) bei zahlreichen soliden sowie hämatologischen Tumoren eingesetzt (z.B. Brust- und Lungenkrebs, Non Hodgkin Lymphom). Die schwerwiegendste Nebenwirkung dieser Medikamente ist eine dosisabhängige chronische Herzschädigung (Kardiotoxizität), die sich vor allem in einer Erweiterung der Ventrikel, abnehmender Kontraktilität und bei Nichtbehandlung schließlich in Herzversagen manifestiert. Diese Schädigungen können noch viele Jahre nach Abschluss der Chemotherapie auftreten: In Studien mit Krebspatienten unter Anthrazyklintherapie konnte gezeigt werden, dass 4-20 Jahre nach der Therapie 18 bis 65 Prozent der Patienten Abnormalitäten der Herzfunktion aufwiesen; die Mortalität bei manifest herzinsuffizienten Patienten liegt bei 20 Prozent. Daher wurde die Maximaldosis an Doxorubicin, die einem Patienten verabreicht werden darf, begrenzt. Allerdings gibt es auch Patienten, die trotz Dosisbegrenzung eine Herzschwäche entwickeln, ebenso wie solche, die selbst von einem Vielfachen dieser Dosis nicht erkranken, was auf einen Einfluss der individuellen genetischen Ausstattung hindeutet. Da Schätzungen zufolge im Jahr 2010 jeder 250. Erwachsene bereits eine Krebserkrankung erlitten haben wird, und 2/3 dieser Patienten eine Anthrazyklintherapie erhalten werden, ist die baldige Entwicklung prädiktiver genetischer Marker dringend notwendig.

Weder der Anthrazyklin-Metabolismus noch die Ursachen der Herzschädigung sind bislang vollständig verstanden, man vermutet allerdings, dass die kardiotoxischen Folgen

unabhängig von den antineoplastischen Wirkungen sind. Kontrovers diskutiert werden zahlreiche Mechanismen; die zurzeit dominante Hypothese ist jedoch die der gesteigerten Produktion freier Sauerstoffradikale durch Anthrazykline. Dass dem Herzen die zum Abbau dieser Sauerstoffverbindungen benötigten Enzyme weitgehend fehlen, könnte seine besondere Empfindlichkeit für Anthrazykline erklären. Aber nur bei Kenntnis der genauen molekularen Vorgänge und der beteiligten En-

zyme wird eine individuell optimierte Therapie mit Verminderung der kardialen Nebenwirkungen für die Patienten möglich sein.

Suche in Kandidatengenen

Zur Identifizierung der an den Mechanismen einer Erkrankung beteiligten Gene existieren verschiedene Möglichkeiten. Wir haben uns zunächst für eine SNP-Typisierung (SNP = single nucleotide polymorphism) innerhalb möglicher Kandidatengene entschieden: In

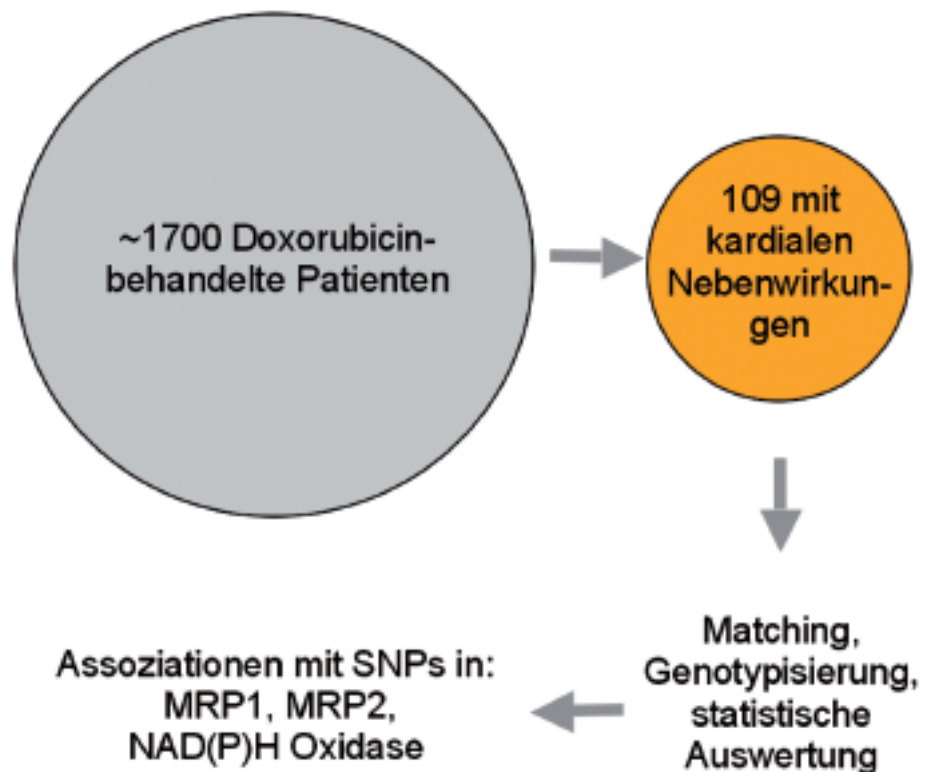


Abb. 1: Die Identifizierung von genetischen Prädiktoren der Herzschädigung nach Doxorubicin-Behandlung in Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten.

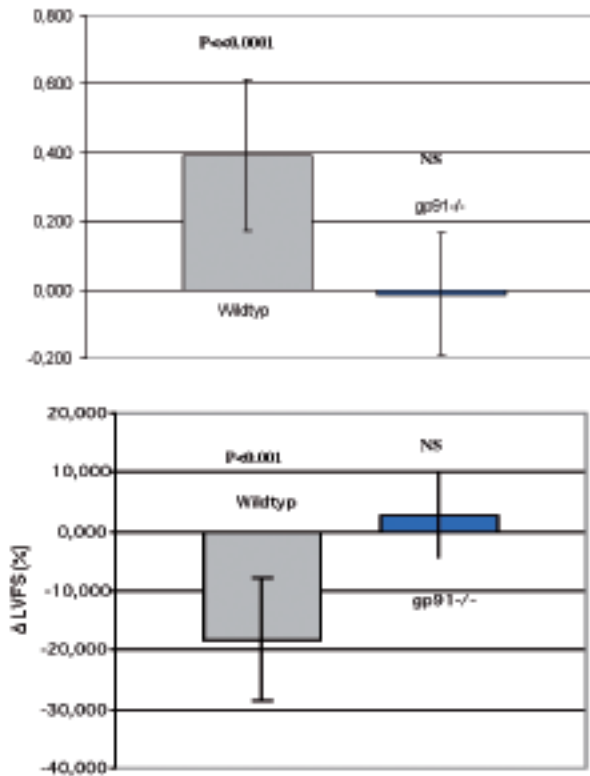


Abb. 2: Effekt der Doxorubicin-Behandlung auf den linksventrikulären diastolischen Durchmesser (LVEDD, Maß für die Ventrikeldilatation) und die linksventrikuläre Verkürzungsfraction (LVFS, Maß für die Kontraktilität) in NAD(P)H-Oxidase-Knockout-Mäusen (gp91^{-/-}) im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen. Dargestellt ist jeweils die Veränderung der Werte im Vergleich zu unbehandelten Tieren des entsprechenden Stamms.

den Varianten in Froscheiern (*Xenopus laevis*-Oozyten) zur Expression gebracht.

Drei weitere mit der Doxorubicin-induzierten Herzschädigung assoziierte SNPs liegen in Genen, die für Untereinheiten des Enzyms NAD(P)H-Oxidase kodieren, das die Hauptquelle von Superoxidradikalen darstellt. Anthrazykline können als Elektronenquelle für die Superoxid-Bildung fungieren. Dieser Prozess könnte durch die Beteiligung der NAD(P)H-Oxidase beschleunigt werden und so zu Herzschädigung führen. Um die Rolle der NAD(P)H-Oxidase innerhalb der Kardiotoxizität näher zu charakterisieren, wurden Knockout-Mäuse, die für das Gen einer der Untereinheiten der NAD(P)H-Oxidase (gp91phox) defizient sind, mit Doxorubicin-Dosen vergleichbar einer Chemotherapie behandelt. Vier Wochen nach Abschluss der Therapie wurde ihre Herzfunktion echokardiographisch untersucht und mit der von Wildtypmäusen nach analoger Doxorubicin-Gabe verglichen. Der Verlust der NAD(P)H-Oxidase hatte einen Schutz vor Herzschädigung durch Doxorubicin zur Folge (Abb. 2): Während bei den behandelten Wildtyp-Mäusen durch das Anthrazyklin eine deutliche Erweiterung des linken Ventrikels und eine signifikante Abnahme der Kontraktilität induziert wurden, waren diese Effekte in den Knockout-Mäusen deutlich reduziert. Ein Einfluss der in der klinischen Assoziationsstudie identifizierten Gene

einem 2002 begonnenen NGFN-Projekt werden 1697 Teilnehmer der deutschen Non-Hodgkin Lymphoma-Studie (NHL-B) nach der Doxorubicin-Behandlung analysiert. Etwa 100 dieser Patienten haben kardiale Nebenwirkungen entwickelt (Abb. 1). An den DNA-Proben dieser Patienten wurden Polymorphismen aus 82 Kandidatengen auf eine Beteiligung an der Doxorubicin-induzierten Kardiotoxizität hin analysiert. Bisher konnten Assoziationen mit Polymorphismen in fünf Genen identifiziert werden.

Zwei der gefundenen Polymorphismen liegen in den Genen für die sog. multidrug resistance Proteine 1 und 2 (MRP1 und 2), Membrantransport-Proteine, bei denen genetische Varianten zu einem veränderten Efflux des Medikaments aus der Zelle hinaus führen könnten. Beide Transporter können nachweislich Doxorubicin transportieren und die MRP1-Expression konnte in Kardiomyozyten bereits gezeigt werden. Die durch genetische Varianten bedingten Unterschiede in der Effizienz, mit der Doxorubicin aus den Kardiomyozyten heraus transportiert wird, könnten zu unterschiedlich starker Zellschädigung durch die Substanz führen. Knockout-Mäuse bzw. -Ratten, die defizient für das MRP1- oder das MRP2-Gen sind, weisen eine veränderte Sensitivität gegenüber verschiedenen Xenobiotika auf. Der

tatsächliche funktionelle Einfluss der in Patienten mit Kardiotoxizität gehäuft vorkommenden genetischen Varianten auf den Doxorubicin-Transport wird zurzeit untersucht. Hierfür werden beide MRP-Wildtyp-Proteine sowie die bei-

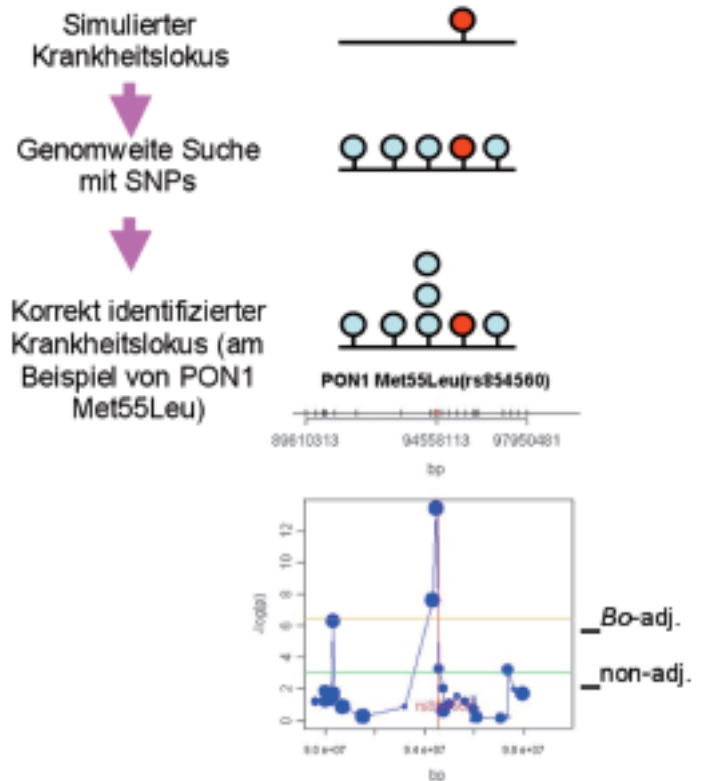


Abb. 3: Genomweite Suche mit 11555 SNPs nach simulierten Krankheitsloci (hier am Beispiel einer PON1-Genvariante).

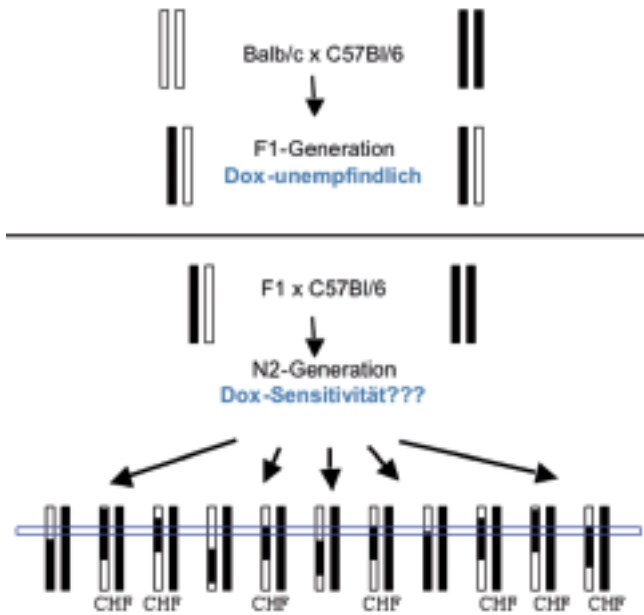


Abb. 4: QTL-Analyse zur Identifikation des mit Anthrazyklin-induzierter Kardiotoxizität assoziierenden Genlocus (CHF = chronic heart failure).

auf die Doxorubizin-induzierte Herzschädigung konnte also auf funktioneller Ebene im Tierversuch bestätigt werden.

Genomweite Studien

Innerhalb der beschriebenen Studie wurden ausschließlich SNPs innerhalb von Kandidatengenen analysiert, die bekanntermaßen oder möglicherweise eine Rolle im Mechanismus der Erkrankung oder dem Doxorubizin-Stoffwechsel spielen. Dadurch können Assoziationen mit Genen, die bislang noch nicht in den Mechanismus dieser Erkrankung impliziert wurden, übersehen werden.

Durch genomweite SNP-Typisierungen könnte dieser Nachteil überwunden werden. Über das gesamte menschliche Genom sind geschätzte 6 Millionen zumeist biallelische SNPs verstreut, die selbst zum Großteil bei der untersuchten Erkrankung keine Rolle spielen. Sie können vielmehr als Marker zur Detektion von funktionell relevanten genetischen Varianten eingesetzt werden, mit denen sie in einem gemeinsamen Haplotyp vererbt werden.

Die praktischen Erfahrungen mit dieser Methode sind allerdings bislang sehr begrenzt. Bislang wurden SNP-basierte Assoziationsstudien vor allem innerhalb von Kandidatengenen oder für das „fine mapping“ von zuvor in familiären Kopplungsanalysen identifizierten Suszeptibilitätsloci verwendet. Genomweite SNP-Assoziationsstudien in unverwandten Individuen wurden bisher erst wenige Male zur Identifizierung vom Krankheitsloci eingesetzt.

Der Erfolg einer genomweiten SNP-Stu-

die ist theoretisch von vielen Faktoren abhängig, u.a. von der Zahl der typisierten SNPs sowie ihrer allelischen Frequenzen, dem Kopplungsgrad zwischen den SNPs und dem gesuchten Krankheitsmarker, der Zahl der zum Krankheitsphänotyp beitragenden Gene und der relativen Beteiligung der verantwortlichen Allele am Phänotyp sowie ihrer Penetranz. Um die Bedeutung dieser Parameter zu charakterisieren, haben wir eine genomweite Assoziationsanalyse durch Genotypisierung von 11.555 über das gesamte Genom verteilten SNPs durchgeführt: 104 DNA-Proben wurden in Träger und Nicht-Träger verschiedener (insgesamt 37) genetischer Marker unterteilt, die sich nicht auf dem eingesetzten SNP-Array befinden. Diese Testvarianten vertreten in der Studie jeweils die Position eines vollständig penetranter, monogenen und monoallelischen „Krankheitsphänotyps“, dessen Verteilung innerhalb der 104 DNAs möglichst 2 Gruppen nicht zu unterschiedlicher Größe ergeben sollte (Abb. 3). Durch Genotypisierung dieser DNAs für die 11.555 SNPs auf dem Array versuchten wir, den zu Grunde liegenden „Krankheitslocus“ zu detektieren.

Zunächst erhält man auf diese Weise eine große Zahl falsch positiver Assoziationen, die jedoch durch geeignete Korrektur für multiples Testing fast vollständig eliminiert werden können. Je nach verwendeter Korrekturmethode liegt die Spezifität zwischen 22 und 57 bei einer Sensitivität um elf Prozent. Bei Beschränkung der Assoziationsanalyse auf die unmittelbar benachbarten Regionen eines „Krankheits-

locus“ (Simulation des SNP-„fine mappings“ eines Suszeptibilitäts-Locus) erhöhte sich die Sensitivität auf 24 Prozent. Wie zu erwarten, nahm die Sensitivität stark ab, wenn für die beobachteten Testvarianten eine unvollständige Penetranz oder eine bi-, tri- oder sogar polygene Vererbung der Erkrankung angenommen wurde. Der Hauptfaktor, der die Detektion von genetischen Assoziationen in unserer Studie einschränkte, war die Dichte an SNPs auf dem Chip. Diese Schlussfolgerung wird zurzeit in einem weiteren Projekt mit steigenden SNP-Dichten (bis zu 1 Mio.) verifiziert. Durch genomweite Assoziationsstudien erhoffen wir uns Genvarianten zu identifizieren, deren Beteiligung an Nebenwirkungen von Anthrazyklinen noch unbekannt ist.

Analysen von Inzucht-Mausstämmen

Einen weiteren Ansatz zur Identifikation eines Suszeptibilitätslocus stellt die QTL (Quantitative Trait Locus)-Analyse dar. Hierbei machen wir uns zunutze, dass zwei Inzucht-Mausstämme, C57Bl/6 und Balb/c, unterschiedlich auf eine Anthrazyklin-Behandlung reagieren: Während C57Bl/6-Mäuse eine dem Menschen vergleichbare Herzschädigung entwickeln, sind Balb/c-Tiere unempfindlich gegenüber Doxorubizin. Tiere der F1-Generation, die aus einer Verpaarung dieser beiden Stämme miteinander entstanden sind, zeigen ebenfalls keine Beeinträchtigung der Herzfunktion, so dass es sich bei dem die Doxorubizin-Sensitivität vermittelnden Locus um ein autosomal vererbtes rezessives Merkmal in den C57Bl/6-Mäusen handeln muss. Es erfolgt dann eine Rückkreuzung der F1-Tiere auf den C57Bl/6-Hintergrund. Beim Vorliegen einer monogenen Vererbung kann man in der resultierenden sog. N2-Generation 50% sensitive und 50% unempfindliche Tiere erwarten. Mittels 100 informativer Markern, die über das gesamte Genom verteilt sind, wird zurzeit im Genom dieser Tiere die Region näher eingegrenzt, die für die Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität verantwortlich ist (Abb. 4). Innerhalb dieser assoziierten Region oder Regionen sollen der oder die verantwortlichen Genloci durch ein „fine mapping“ identifiziert werden.

Fazit

Es existieren verschiedene leistungsstarke Methoden zur Identifizierung krankheitsassoziierter Marker. Jede Methode birgt ihre eigenen Vor- und Nachteile, so dass es sinnvoll

sein kann, sich für Assoziationsuntersuchungen nicht ausschließlich auf eine dieser Methoden zu beschränken. Zwar stellen QTL-Analysen eine beliebte und effiziente Methode zur Aufdeckung von für einen bestimmten Phänotyp verantwortlichen genomischen Regionen dar, es hat sich allerdings in der Vergangenheit gezeigt, dass es oft schwierig ist, die für die Assoziation verantwortlichen Gene innerhalb dieser Region(en) zu identifizieren. SNP- oder Mikrosatellitenanalysen innerhalb von möglichen Kandidatengenen haben eine hohe Erfolgchance und führen in den meisten Fällen direkt zum beteiligten Gen, jedoch besteht die

Gefahr, Assoziationen mit bisher nicht bekanntermaßen in den Mechanismus involvierten Genen zu übersehen. Diese Limitierung kann durch genomweite SNP-Analysen überwunden werden, wobei die praktischen Erfahrungen mit solchen Studien noch begrenzt sind. Eine höhere Sensitivität der Arrays wird durch eine Erhöhung der SNP-Dichte erreicht werden.

Referenzen

1. Wojnowski et al. *NAD(P)H oxidase and MRP genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. (Circulation, to be published on December 13, 2005)*

2. Kulle et al. *Application of genomewide SNP arrays for detection of simulated susceptibility loci. Hum Mutat. 25:557-565 (2005)*

Kontakt

Prof. Dr. Leszek Wojnowski
 Institut für Pharmakologie
 Johannes Gutenberg-Universität Mainz
 Obere Zahlbacher Str. 67 - 55101 Mainz
 Tel +49 6131 393-3460
 Fax +49 941 5992 36727
 wojnowski@uni-mainz.de

Glossar

allelische Frequenz Auftretenshäufigkeit einer Genvariation

Anthrazykline Chemotherapie-Wirkstoffe, die zur Familie der Antitumor-Antibiotika gehören. Diese Krebs-hemmenden Mittel blockieren das Zellwachstum, indem sie die DNA-Replikation hemmen.

antineoplastisch Gegen maligne Krankheiten wirksam

autosomale Vererbung Als Autosomen werden alle Chromosomen außer den Geschlechtschromosomen bezeichnet. Der Mensch beispielsweise hat 23 Chromosomenpaare, also 46 Chromosomen insgesamt. Davon sind zwei die Geschlechtschromosomen, XY beim Mann und XX bei der Frau. Die restlichen 44 Chromosomen sind die Autosomen. Als autosomal - entweder autosomal dominant oder autosomal rezessiv - werden dementsprechend Vererbungen oder Erbgänge bezeichnet, bei denen das betroffene Gen oder die Genregion auf einem Autosom liegt.

biallelisch Das Gen ist in nur 2 verschiedenen Zuständen (allelischen Varianten) ausgeprägt.

Efflux Transport oder Diffusion einer Substanz vom Zellinneren nach außen

Kardiomyozyten Herzmuskelzellen

Knockout-Maus (engl.: K.O.) ist eine Maus, bei der mittels einer genetischen Manipulation gezielt ein Gen deaktiviert wurde. Diese Manipulation geschieht an den embryonalen Stammzellen, die dann in die Keimbahn einer Maus eingebracht werden. Mit Hilfe der genetisch veränderten Tiere können beispielsweise biologische Mechanismen untersucht werden. Außerdem eignen sie sich als Modelle für menschliche Erkrankungen oder für pharmakologische Fragestellungen.

monoallelisch Das Gen existiert in nur einer einzigen Ausprägung, es gibt keine Varianten.

penetrant In der Genetik bezieht sich der Begriff auf die Durchschlagskraft, mit der ein Merkmal bei Lebewesen im Einzelfall tatsächlich wirksam wird, da nur ein bestimmter Anteil der Genotypen den Phänotyp ausbildet.

prädiktiv Der prädiktive Wert (= Vorhersagewert) beschreibt die Wahrscheinlichkeit, bei einem bestimmten Testergebnis an einer bestimmten Krankheit zu leiden (bzw. nicht zu leiden); abhängig von der Spezifität u. Sensitivität des Tests sowie von der Prävalenz der Krankheit.

QTL (engl. quantitative trait loci) Bereiche des Genoms, in dem alleliche Varianten assoziiert sind mit der quantitativen Ausprägung eines bestimmten Phänotyps/Merkmals. Es handelt sich nicht notwendigerweise um Gene, sondern um Bereiche der DNA, die eng an die Gene gekoppelt sind, die dem fraglichen Phänotyp zu Grunde liegen.

Sauerstoffradikale Als Radikale bezeichnet man in der Chemie Atome oder Moleküle mit mindestens einem ungepaarten Elektron, die meist besonders reaktionsfreudig sind. Bedingt durch ihre hohe Reaktivität existieren Radikale meistens nur sehr kurze Zeit.

Suszeptibilitätslocus Genort oder Bereich des Genoms, der der Empfindlichkeit/Anfälligkeit gegenüber einer bestimmten Erkrankung (mit) zu Grunde liegt

Xenobiotika (griech.: dem Leben fremde Stoffe): chemische Stoffe, die nicht natürlich gebildet, sondern durch den Menschen synthetisiert werden und dem biologischen Stoffkreislauf fremd sind. Dazu gehören z. B. Farbstoffe, Pestizide und chlorierte Lösungsmittel.

Xenopus laevis = (lat.) südafrikanischer Krallenfrosch

Medizinische Genomforschung und öffentliche Gesundheit

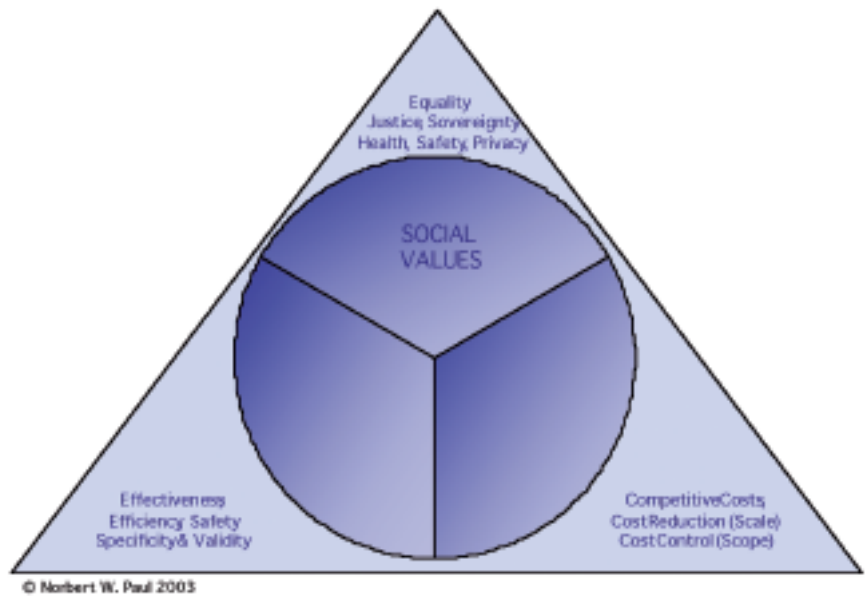
Entwicklungen, Konzepte und Evaluation – Wissen aus dem Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) für gesundheitspolitische Entscheidungen.

Ilhan Ilklic und Norbert W. Paul

Ausgangspunkt für das Projekt „Public Health Genetics: Development, Conception, Normative Evaluation“ war die grundlegende Beobachtung, dass im Zuge der demographischen Veränderungen und der damit einhergehenden Verschiebung des epidemiologischen Spektrums unser Gesundheitssystem vor neue Herausforderungen gestellt ist. Es gilt insbesondere zu klären, wie die nach wie vor primär auf Intervention ausgerichtete Medizin noch sinnvoller durch innovative Ansätze der Prävention ergänzt werden kann. Die Gruppe am Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin im Fachbereich Medizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz untersucht daher die spezifischen Probleme bei der Übersetzung genomischer und genetischer Information in Strategien für medizinisches Problemlösen im Sektor der öffentlichen Gesundheitsvorsorge (Public Health). Ihr Hauptziel besteht in der Aufbereitung von Wissen aus dem NGFN für gesundheitspolitische Entscheidungen und medizinisch sinnvolle, sozial verträgliche und ethisch rechtfertigbare Innovation auf dem Gebiet der Prävention.

Von der strukturellen Genomik zur medizinischen Genomforschung

Das Konzept genetischer Information hat auf der Basis der genom-basierten Identifikation von gesundheitsrelevanten Merkmalen neue Ansätze der Prädiktion hervorgebracht. Zwar hat die medizinische Genomforschung zeigen können, dass das Genom in erheblichem Umfang gesundheitsrelevante Informationen trägt, deren Identifikation nicht nur möglich, sondern auch sinnvoll ist, es ist jedoch vor allem eine große Zahl nicht-rationaler, sozialer, politischer und individueller Faktoren, die unsere Lebensbedingungen formt und somit ent-



Model of Social Accountability

scheidend für unsere Gesundheit ist.

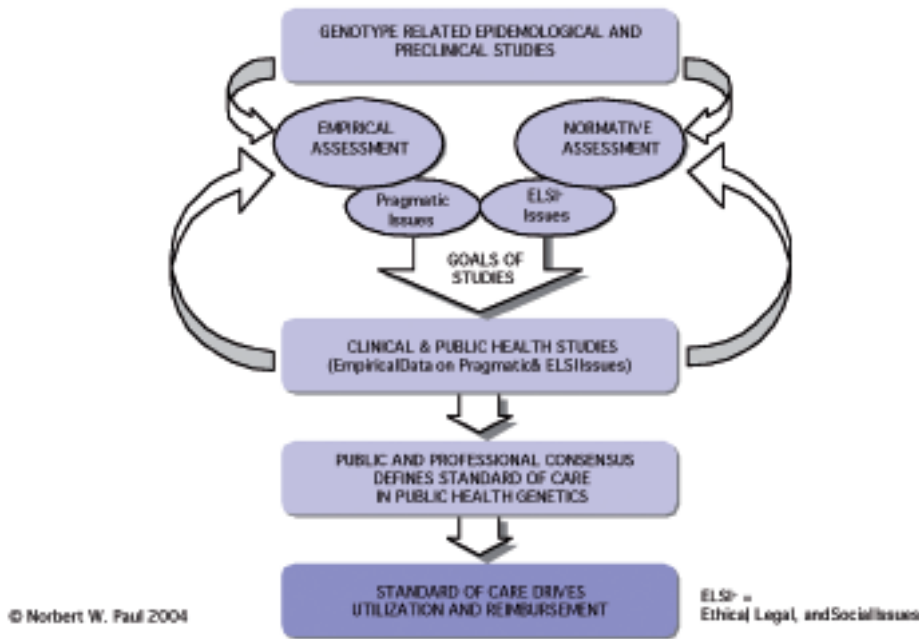
Aus diesem Grunde benötigen wir ein vertieftes Verständnis davon, wie genetische Eigenschaften, Verhalten und Umwelt in engem gegenseitigem Zusammenspiel unsere gegenwärtige und zukünftige Gesundheit beeinflussen. Im Rahmen der Molekularen Medizin wird Risiko daher immer häufiger unter dem Stichwort der Suszeptibilität als erbliches oder erworbenes genetisches Merkmal mit prädisponierendem Charakter verstanden, das zu unterschiedlichen Graden in der „Bereitschaft“ des Organismus führt, Krankheiten zu entwickeln. Dabei hat sich die Molekulare Medizin seit geraumer Zeit von einem so genannten „genetischen Determinismus“ verabschiedet und die Grenzen der genetischen Vorhersagbarkeit von Gesundheit und Krankheit akzeptiert.

Molekulare Risikodiagnostik und klassische Prävention

Auch im Mainzer Projekt wird eine klare Trennung zwischen der Vorhersage individueller, auf jeden Einzelnen bezogenen Gesundheitsrisiken und der Identifikation von Risikogruppen vorgenommen. Die gegenwärtige

biomedizinische Forschung im NGFN hat durch intensive Arbeiten im Bereich der genetischen Epidemiologie den Weg für einen neuen Umgang mit Gesundheitsrisiken und Risikogruppen geebnet. Der Wechsel von der *strukturellen* Genomik hin zur *funktionalen* Genomik hat dabei das Szenario grundlegend verändert. Während das Ziel der strukturellen Genomik (NGFN-1) vor allem in der Fertigstellung einer hinreichend genauen Karte des humanen Modell-Genoms bestand, sind nun interindividuelle Varianzen bis hinab zu Polymorphismen in einzelnen Säure-Basen-Paaren (so genannten Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) zum zentralen Ansatz für die Erforschung gesundheitsrelevanter genetischer Merkmale geworden. Dies schließt auch multifaktorielle Erkrankungen (etwa Krebs) und Gen-Umwelt-Interaktionen ein.

Gen-Aktivität wird nicht mehr als alleinige Ursache von Gesundheit und Krankheit missverstanden, sondern es geht vielmehr darum, Prozesse der Gen-Regulation in ihrer funktionalen Rolle im Zusammenspiel mit umwelt- und verhaltensbezogenen Faktoren der Krankheitsentstehung zu begreifen.



The „Mainz-Model“ of Evidence Based Ethical Decision Making

Genetik, Gesellschaft und Verantwortung

Vor diesem Hintergrund ist der populationsbezogene Einsatz der Molekularen Medizin für die Verbesserung und Erhaltung der menschlichen Gesundheit häufig als Perspektive für Strategien von „Public Health“ diskutiert worden. International wird das Thema seit kurzem intensiv beforscht. Entgegen einer Vielzahl von sehr optimistischen Einschätzungen, dass Public Health Genetics die Gesundheitsversorgung langfristig revolutionieren und sichern kann, muss jedoch vor einer Investition in diesen Bereich gefragt werden, ob a) die relative prädiktive Kraft genetischer Information in Bezug auf epidemiologisch relevante „Volkskrankheiten“ ausreicht, die Implementierung von Public Health Genetics zu rechtfertigen, b) die zunehmende Individualisierung im Bereich spezifischer genetischer Gesundheitsrisiken momentane Konzepte von Public Health grundsätzlich in Frage stellt, c) soziale und ethische Werthaltungen insbesondere im Bereich von Gesundheitsverantwortung und Gerechtigkeit durch Public Health Genetics tangiert werden, d) die Integration genetischen Wissens in den Bereich der öffentlichen Gesundheit tatsächlich in der Lage sein wird, die soziale Erreichbarkeit von Gesundheit zu steigern. In Deutschland erfordert darüber hinaus die problematische Anwendung populationsbezogener genetischer Modelle in unserer Geschichte

vor allem wegen der verhängnisvollen Biologisierung sozialer Eigenschaften unter der Maßgabe der Eugenik im NS-Staat besondere Sorgfalt und Aufmerksamkeit im Umgang mit diesen Themen. So zielt das Mainzer Projekt vor allem auch auf die Beachtung sozialer Grundwerte und die unbedingte Vermeidung genetischer Diskriminierung. Hierfür wurde eigens ein Modell sozialer Verantwortbarkeit entwickelt, das neben sozialen Grundwerten auch Fragen der Anwendbarkeit und Finanzierbarkeit biomedizinischer Innovation prüft. Dies beinhaltet auch die Auseinandersetzung mit dem spezifischen, jedoch immer weiter in den Vordergrund rückenden Problem des genetischen Exzeptionalismus.

„Exzeptionalität“ genetischen Wissens und ihre normativen Implikationen

Durch prädiktive genetische Tests erlangtes Wissen beinhaltet einige Besonderheiten, wenn man es mit herkömmlichen diagnostischen Verfahren vergleicht: Einerseits werden Informationen generiert, die spezifische Auskünfte über die biologische Verfasstheit und spezifische Gesundheitsrisiken von Individuen geben. Andererseits birgt genetisches Wissen eine spezifische Voraussagekraft, die auch über das Individuum hinaus für (genetisch verwandte) Familienmitglieder und (potentielle) Nachkommenschaft relevant wer-

den kann. Inwiefern können diese unbestrittenen Eigenschaften genetischen Wissens jedoch seine rechtliche und ethische Sonderstellung legitimieren? Vor allem die Frage nach unmittelbaren Missbrauchspotenzialen – etwa im Arbeitsmarkt und im Versicherungswesen – sowie das mittelbare Risiko genetischer Diskriminierung werden in den letzten Jahren vor allem unter dem Begriff des „genetischen Exzeptionalismus“ kontrovers diskutiert.

Die Mainzer Forschergruppe analysiert die wissenschaftlichen, medizinischen und sozialen Rahmenbedingungen, unter denen Vorstellungen eines genetischen Exzeptionalismus entstehen. Es konnte im Rahmen des Mainzer Projekts festgestellt werden, dass nicht nur naturwissenschaftliche Erklärungsmuster, sondern auch individuelle und gesellschaftliche Wahrnehmungen, hier insbesondere die soziale und kulturelle Verarbeitung genetischer Erklärungsmodelle, Ausgangspunkt des Exzeptionalismus sind. Genetisches Wissen ist damit nicht per se „exzeptionell“, es wird erst durch die gesellschaftliche Wahrnehmung dazu gemacht. Die Einflusskraft genetischer Erklärungsmodelle auf das Verständnis von Gesundheit, Krankheit und Körperlichkeit, die sich aus dem reflexiven Verhältnis von Grundlagenforschung, Medizin und Gesellschaft ergibt, wird gegenwärtig immer deutlicher. Wenn es auch aus naturwissenschaftlicher Sicht gute Gründe für eine Ablehnung des genetischen Exzeptionalismus' gibt, so ergibt sich jedoch aufgrund seiner unleugbaren gesellschaftlichen Relevanz die Verpflichtung, Mechanismen und Prozesse, die zur Genese des Exzeptionalismus' führen, kritisch zu hinterfragen und zu reflektieren. Mehr denn je scheint es erforderlich, diese auf individueller und gesellschaftlicher Ebene als Wirklichkeiten verstandenen Werthaltungen in der Konzeptualisierung des Umgangs mit genetischen Daten im Gesundheitswesen zu berücksichtigen.

Diese medizinteoretisch begründete ethische und sozialwissenschaftliche Fragestellung des Projekts ist eng auf naturwissenschaftliche Befunde im NGFN bezogen. Die Kooperation mit krankheitsorientierten Genomnetzen und Experten der genetischen Epidemiologie aus Systematisch-Methodischen Plattformen trägt dazu bei, dass die dem Stand der Wissenschaften entsprechende Reichweite genetischen Wissens – etwa im Hinblick auf den vorhersagenden (prädiktiven) Wert genetischer Informationen bei so genannten Volkskrankheiten sowie im Hinblick auf Fragen der Interaktion von Genom, Umwelt und Verhalten

– der Analyse zugrunde gelegt wird, die somit einen spezifischen Differenzierungsgrad erreicht. Dieses Forschungsdesign und die damit verbundene Entwicklung einer spezifischen Methode für die normative Bewertung von „translationaler Forschung“ in der Genomforschung kann als exemplarisch für den Umgang mit Feldern biomedizinischer Innovation gelten, in denen einerseits normative Konflikte zu erwarten sind und in denen andererseits weit reichende Entscheidungen über Forschungsprogramme unter der den Grundlagenwissenschaften eigenen Unsicherheit zu fällen sind.

Mit dem Projekt an der Johannes Gutenberg-Universität wird erstmals überhaupt in einem laufenden Großprojekt der biomedizinischen Grundlagenforschung ein Verfahren zur rekonstruktiven Analyse der gegenwärtigen Situation angewandt, um Forschungsziele, Technologiefolgen und Entwicklungspotenziale noch im Forschungsprozess zu evaluieren und anzupassen. Damit unterscheidet sich dieser auf der Mainzer Initiative beruhende Ansatz im NGFN deutlich von der so genannten ELSI-Initiative (ELSI=Ethical, Legal and Social Issues) im Rahmen des von den USA koordinierten Humangenomprojekts, in dem bioethische Reflexion vor allem im Sinne von nachgeordneter Begleitforschung betrieben worden ist. Das Mainzer Modell des auf Evidenz basierenden

ethischen Entscheidens ist dabei prinzipiell auch auf andere innovative Bereiche der biomedizinischen Forschung anwendbar.

Das Modell ist vor allem darauf ausgerichtet, Auswirkungen biomedizinischer Innovation auf individuelle und öffentliche Gesundheit sowie auf soziale Werthaltungen kritisch bewerten zu können. Gleiches gilt für die Allokation von Leistungen im Gesundheitssystem. Angesichts knapper werdender Ressourcen im Gesundheitswesen und eines sich rapide verändernden demographischen Profils mit einer Zunahme altersassoziierter chronifizierender Erkrankungen haben die jetzt anstehenden Entscheidungen in der bio-medizinischen Forschung Generationen übergreifende Reichweite. Somit ist für die Gesundheitsforschung im NGFN die Entwicklung eines heuristischen und praktisch umsetzbaren Modells zur Sicherung von Werten innerhalb des solidarischen Gesundheitssystems unverzichtbar geworden. Im Rahmen des Projekts am Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin werden dazu derzeit die dringend erforderlichen, erweiterten Schlüsselkriterien der sozialen Rechenschaftspflicht (social accountability) biomedizinischer Forschung und Entwicklung erarbeitet sowie ein später sowohl der Wissenschaft als auch der Öffentlichkeit allgemein zugängliches Ressourcenzentrum aufgebaut.

Literatur

- Brand, A. et al. (2004) *Gesundheitssicherung im Zeitalter der Genomforschung*. Friedrich-Ebert-Stiftung Berlin
- Burke, W. et al. (2002) *Genetic Test Evaluation: Information Needs of Clinicians, Policy Makers, and the Public*. *American Journal of Epidemiology* 156 (4):311-318
- Khoury, M. J. et al. (Eds.) (2000): *Genetics and Public Health in the 21st Century. Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease*. Oxford
- Khoury, M. J. et al. Eds. (2004) *Human Genome Epidemiology*, Oxford
- Paul, N. W. (2003) *Auswirkungen der Molekularen Medizin auf Gesundheit und Gesellschaft*. Friedrich-Ebert-Stiftung Berlin

Kontakt

Univ.-Prof. Dr. Norbert W. Paul M.A.
Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin
 Johannes Gutenberg-Universität Mainz
 E-Mail: npaul@uni-mainz.de

Dr. Dr. İlhan İlkilic M.A.
Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin
 Johannes Gutenberg-Universität Mainz
 E-Mail: ilkilic@uni-mainz.de

Glossar

Public Health Genetics *Development, Conception, Normative Evaluation: Öffentliche Gesundheit und Genomforschung: Entwicklungen, Konzepte, Normative Evaluation*

Genetische Epidemiologie *Die interdisziplinäre Wissenschaft, die mit Erkenntnissen aus der Genetik, der Statistik, der Epidemiologie und der Populationsgenetik das Zusammenwirken von Umwelteinflüssen und genetischen Faktoren auf vererbare und komplexe Erkrankungen untersucht.*

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) *Variationen in einzelnen Bausteinen (Säure-Base-Paaren) der DNA.*

Eugenik *Unter Eugenik werden alle Maßnahmen zur Verbesserung der genetischen Qualität des Menschen verstanden. Ihr Ziel ist es, die Ausbreitung von Genen mit ungünstigen Wirkungen in menschlichen Populationen möglichst einzuschränken (negative Eugenik), andererseits erwünschte Genkonstellationen zu erhalten oder zu vermehren (positive Eugenik). Historisch ist der Begriff Eugenik vor allem mit der Eugenik-Bewegung im frühen 20. Jahrhundert sowie mit den Gräueltaten des Nationalsozialismus bei der damals so genannten „Vernichtung lebensunwerten Lebens“ sowie mit der NS-Gesetzgebung zur Erbgesundheit verknüpft.*

Genetischer Exzeptionalismus *ist ein Ansatz, der davon ausgeht, dass die genetischen Informationen aufgrund ihrer Vorhersagekraft, ihrer Bedeutung für reproduktive Entscheidungen und familiäres Wissen „einmalig“ sind und aufgrund ihrer Missbrauchspotenziale – etwa im Arbeitsmarkt und im Versicherungswesen – eine Ausnahmestellung gegenüber jedweder anderen medizinischen Informationen einnehmen sollten.*

Text Mining: Automatische Analyse biomedizinischer Texte

Gezielte Extraktion von Informationen aus Publikationsdatenbanken

Ulf Leser und Jörg Hakenberg

Biomedizinisches Wissen liegt zu 95 Prozent in einem für die automatische Analyse denkbar ungeeigneten Format vor: Als geschriebene Sprache, zum Beispiel in Veröffentlichungen und Büchern. Natürliche Sprache ist hochkomplex und kann mit heutiger Technik nicht vollständig automatisch verarbeitet werden – einer der Gründe, warum es oftmals so schwierig ist, in kurzer Zeit die besten Artikel zu einem bestimmten Thema zu finden. Text Mining entwickelt Verfahren, die Texte zwar nicht verstehen, aber in der Lage sind, sehr schnell und mit hoher Güte komplette Literaturdatenbanken nach bestimmten Fakten zu durchsuchen und diese zur Weiterverarbeitung zu extrahieren. Einsatzgebiete sind beispielsweise die Bewertung von Microarrayexperimenten (GeneChips) oder die Analyse von Proteininteraktionsnetzwerken.

Nur Publikationen enthalten aktuelle Erkenntnisse der Forschung

Der aktuellste, öffentlich zugängliche Stand der Forschung in den Lebenswissenschaften liegt praktisch immer nur in textueller Form vor. Zwar werden manche Daten später in mühseliger und kostspieliger Handarbeit in Datenbanken wie UniProt oder ENZYME übertragen, aber die primäre Informationsquelle bleibt die

Veröffentlichung in einer Zeitschrift. Dies wird so bleiben, solange die wissenschaftliche Reputation eines Forschers vor allem von der Zahl und Güte seiner Veröffentlichungen abhängt. Ein weiterer Grund liegt in der fantastischen Ausdrucksfähigkeit menschlicher Sprache, die die heutige Datenbanktechnologie noch bei weitem übertrifft. Bei seiner Recherche steht der Forscher daher vor einer riesigen Mengen von Publikationen – von denen aus seiner Sicht nur ein verschwindend geringer Teil relevante Informationen enthält.

Durchforsten großer Literatursammlungen

Literaturdatenbanken indexieren Millionen Publikationen und sind schnell und einfach mit Stichworten durchsuchbar. Eine der bekanntesten dieser Datenbanken, PubMed/MEDLINE, enthält zur Zeit etwa 16 Millionen Artikel und wächst um ca. 400.000 weitere Artikel pro Jahr. Das große Interesse an Diensten zur Literaturrecherche belegen die 70 Millionen Anfragen, die täglich an PubMed gestellt werden, Tendenz steigend. Oftmals ist es aber nahezu unmöglich, die richtige Kombination von Suchwörtern zu finden, um die relevanten von den irrelevanten Artikeln zu trennen. Eine Stichwortsuche testet lediglich auf Wortvorkommen und wird oftmals die eigent-

liche Anfrage, die der Forscher im Sinn hat und durch Stichworte zu beschreiben versucht, nur ungenügend beantworten. Unentdeckt bleiben zum Beispiel die Veröffentlichungen, die *Synonyme* und Schreibvarianten eines gesuchten Krankheitsnamens verwenden. Gerade die Menge an Varianten ist bei vielen biomedizinischen Begriffen viel zu groß, als dass man sie alle aufzählen könnte. Auf der anderen Seite sorgen *Homonyme* oder ähnlich belegte Begriffe für eine große Anzahl an irrelevanten Treffern. Diese muss der Forscher zumindest grob sichten, bevor er sie entsprechend einstufen und verwerfen kann; schnell wird die Menge an dabei zu sichtenden Texten unübersehbar. Text Mining greift an dieser Stelle an und hilft, spezifische Fakten automatisiert aus großen Textmengen zu extrahieren.

Text Mining: Maschinelle Sprachverarbeitung plus maschinelles Lernen

Text Mining-Anwendungen gliedern sich in viele aufeinander aufbauende Schritte. Mit Methoden aus der Sprachverarbeitung werden die Texte vorbereitet, um eine weiterführende automatische Analyse zu vereinheitlichen und zu vereinfachen, angefangen bei der Erkennung von Satz- und Wortgrenzen bis zur Analyse der grammatikalischen Satzstruktur. Dieses Wissen erlaubt Rückschlüsse auf Bezüge, Abhängigkeiten und Subjekt-Objekt-Beziehungen. Für die spätere Erkennung komplexer Fachbegriffe müssen Worte zu *Phrasen* (wie Nominal- und Verbalphrasen) gruppiert werden. Die Kenntnis der Wortarten (Verb, Adjektiv, Substantiv) macht weitere Schlussfolgerungen möglich – „verlegen“ hat unterschiedliche Bedeutungen, je nach dem, ob es adjektivisch oder als Verb gebraucht wird. Hier und vor allem bei den überall anzutreffenden Abkürzungen ist eine Entschlüsselung des genauen Wortsinnes, bezogen auf den Kontext des aktuellen Texts, unabdingbar. „PCR“ ist mit „Polymerase chain reaction“, dem Gen „pcr“ und der „Protochlorophyllide reductase“ als unterschiedliche Bedeutungen belegt.

An die Vorverarbeitung schließen sich

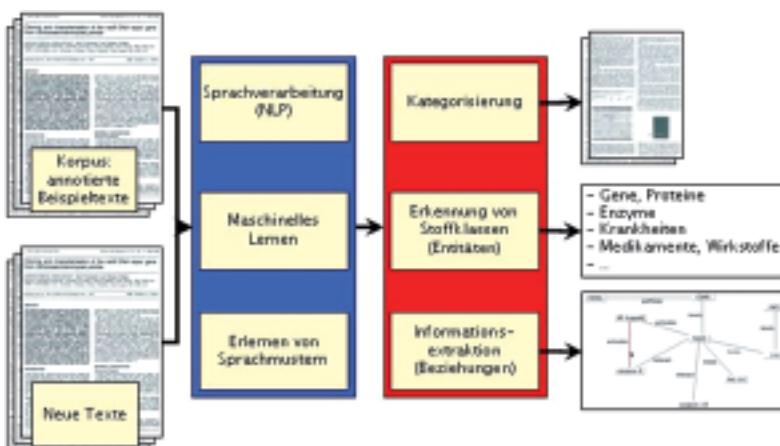


Abb. 1: Beispielhafter Ablauf und Abhängigkeiten von Text Mining-Prozessen

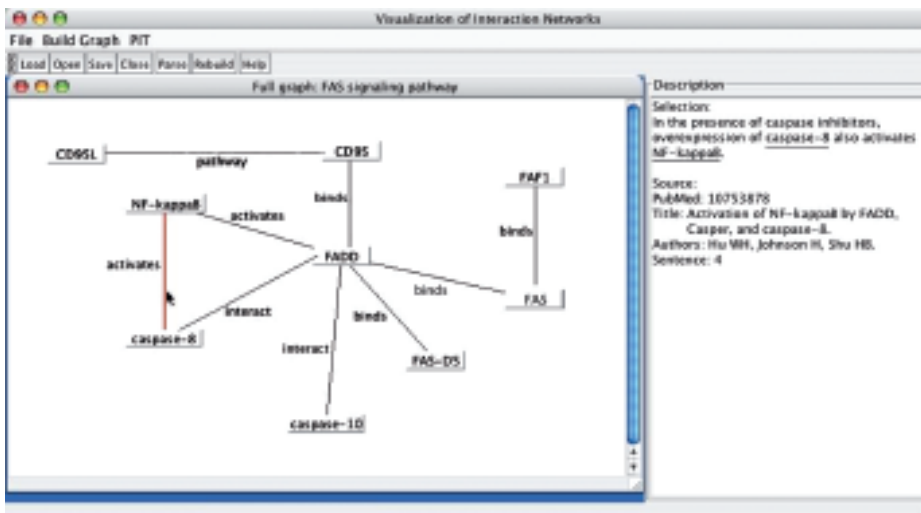


Abb. 2: Ausschnitt aus dem „FAS-Apoptose-Signalfad“, extrahiert aus verschiedenen, Textquellen und als Überblick zusammengestellt. Die textuelle Evidenz für die gefundene Beziehung zwischen „Caspase-8“ und „NF-kappa B“ findet sich im rechten Teilbild.

maschinelle Lernverfahren an. Diese leiten aus vorab bekannten Beispielen allgemeine Regeln ab, die auf neue Texte angewendet werden können. Eine oft verwendete Methode ist das *Text-clustering*, welches in einer großen Menge von Texten die jeweils ähnlichsten zu Gruppen zusammenfasst. Das gemeinsame Merkmal aller Texte in einer Gruppe ist dabei nicht von vornherein bekannt. Eine andere Methode ist die *Textklassifizierung*, bei der die Kategorien bereits vorher festgelegt und geeignet beschrieben worden sind. Ein neuer Text muss dann einer der Kategorien zugewiesen werden. Eine Anwendung ist beispielsweise die Kategorisierung von interessanten Texten nach Begriffen der *Gene Ontology* (GO), um eine schnelle Einschätzung des Textinhalts zu bekommen; solch eine Aufgabe ist aufgrund der sprachlichen Vielfalt von Beschreibungen nicht allein mit Stichwortsuchen lösbar. Zur *Informationsextraktion* werden Lernverfahren eingesetzt, um relevante Begriffe (Namen von Proteinen, Medikamenten, Krankheiten) im Text automatisch zu erkennen [1], um Beziehungen zwischen ihnen zu finden (Protein-Protein-Interaktionen, Assoziationen zwischen Krankheiten und Medikamenten) [2] oder bei der Suche nach weiteren Informationen zu den im Text beschriebenen Objekten (zelluläre Lokalisation von Proteinen, kinetische Parameter von Reaktionen).

Maschinelle Lernverfahren basieren oft auf statistischen Methoden, die aus Beispielen von manuell analysierten Texten („*annotierte Korpora*“) Regeln ableiten. Diese Beispiele müssen von Experten bereitgestellt werden – eine zeitintensive, aber lohnenswerte Aufgabe. Oft-

mals können auch existierende Wissenssammlungen, wie Endnote®-Archive oder persönlichen Literaturlisten, benutzt werden. Zur individuellen Klassifikation von Artikeln in ‚für meine Forschung relevant oder nicht‘ ist beispielsweise eine persönliche Artikelsammlung ein geeignetes Korpus. Für andere Anwendungen sind dagegen fehlende Korpora ein großes Problem – so gibt es bis heute keinen nennenswerten und unabhängigen erstellten Korpus für Proteininteraktionen.

Konkrete Anwendungen

Anwendungen des Text Minings decken zum Teil allgemeine Probleme ab, zum Teil sehr spezielle und konkrete Fragestellungen [4]. Zu ersteren gehören Aufgaben wie das *Erkennen von Begriffen* oder die *Suche nach Interaktionen zwischen Objekten*, ohne dass der Kontext näher definiert ist. Erste kommerzielle Anbieter bieten hierzu Software, die unspezifische Interaktions-

netzwerke mit hunderttausenden von Objekten aus MEDLINE extrahieren können. Spezifischere und erfolgreich bearbeitete Fragestellungen sind beispielsweise die Extraktion von Assoziationen von Enzymen mit Krankheiten, die Zuordnung beliebiger Texte zu Erbkrankheiten, die automatische Bestimmung des Wirkorts von Proteinen in Zellen und die Bi-Cluster-Analyse von Microarraydaten. Im letztgenannten Verfahren werden Gene nicht nur nach ihrem Expressionsverhalten, sondern auch nach der Ähnlichkeit der sie beschreibenden Literatur gruppiert. Auch wird Text Mining zunehmend von den Betreibern großer biomedizinischer Datenbanken, wie UniProt, BRENDA oder KEGG, eingesetzt, um den Personen, die für die Pflege der Daten verantwortlich sind, bessere Unterstützung zu bieten.

Am Beispiel eines laufenden Projektes, in dem die Autoren in Zusammenarbeit mit der Kinetic Modeling Group am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (Dr. Edda Klipp) die Anwendung von Text Mining bei der Erstellung und Pflege der Datenbank *Kinetikon* erproben, kann man die verschiedenen Einsatzfelder klar erkennen. In dem Projekt werden Daten zu enzymatischen Reaktionen aus PubMed extrahiert und in eine Datenbank übertragen. Zur Sicherstellung der Datenqualität ist die manuelle Arbeit von Biologen unerlässlich, aber der notwendige Aufwand kann erheblich reduziert werden. Der erste Schritt betrifft die Auswahl von relevanten Artikeln. Über eine Stichwortsuche in PubMed findet man zu jedem KEGG-Pathway tausende von Artikeln – aber welche enthalten tatsächlich kinetische Daten? Mittels Textklassifikation, gelernt auf einem manuell bewerteten Korpus, wird ein Relevanzfilter erstellt, der sowohl irrelevante Texte aussortiert als auch relevante nach dem Grad ihrer Relevanz sortiert. In den Texten gilt es dann, biologische Begriffe verschiedener Katego-

Links zu diesem Artikel

PubMed/MEDLINE – Literaturdatenbank, einsehbar über <http://www.pubmed.org>

BioMed Central, PLoS – Initiativen zur Herausgabe von Open-Access-Journals, siehe <http://www.biomedcentral.com> bzw. <http://www.plos.org>

EBIMed – zeigt gemeinsame Nennungen von Proteinen, Medikamenten, GeneOntology-Termen und Organismen, <http://www.ebi.ac.uk/Rebholz-srv/ebimed>

GoPubMed – sortiert Texte nach Relevanz bzgl. GeneOntology-Terme, <http://www.gopubmed.org>

iHOP – Navigation durch Pubmed über zusammenhängende Proteine, <http://www.ihop-net.org/UniPub/iHOP>

KMedDB – extrahiert Daten zu Enzymkinetiken, <http://sysbio.molgen.mpg.de/KMedDB>

Whatizit – findet Stoffklassen in Texten, <http://www.ebi.ac.uk/Rebholz-srv/whatizit>

BioTeM – Deutsches Virtuelles Centrum für Text Mining in der Biomedizin, <http://www.biotem.de>

Glossar

Flybase Datenbank mit Informationen zum Genom von *Drosophila* (Gene, Expression, Clone)

Gene Ontology Kontrolliertes Vokabular zur Beschreibung von Eigenschaften von Genen und Genprodukten (eingeteilt nach Funktion, Wirkort und biologischem Prozess); siehe <http://www.geneontology.org>

Homonym Ein Begriff, der mehrere Bedeutungen trägt („Bank“ – u.a. Sitzbank, Geldinstitut)

Inter-Annotator-Agreement Annotatoren versehen einen gegebenen Text mit Anmerkungen, deren automatische Vorhersage für zukünftige Texte maschinell erlernt werden soll (z.B. Markierung aller Gennamen); das Agreement gibt an, zu welchem Grad verschiedene Leser auf demselben Text übereinstimmende Anmerkungen vorgenommen haben.

Korpus Sammlung von Texten zur weiteren Auswertung; kann mit Annotationen versehen sein, d.h. Anmerkung auf sprachlicher oder fachlicher Ebene (Wortarten, Thema, Eigennamen etc.)

Kuratoren Für Erhalt und Aktualität einer Datenbank verantwortliche Personen.

rien zu erkennen und in die Datenbank zu übernehmen. Dazu zählen Namen von Enzymen, Reaktionsprodukten und -substraten und Pathways. Durch die Klassifikation von Phrasen werden Vorschläge generiert, die ein Experte mit einem Mausklick übernehmen (oder ablehnen) kann. Zu jeder Reaktion werden dann Parameter wie Reaktionsgeschwindigkeiten, Mengenangaben, Speziesnamen oder pH-Wert gesucht. Die Güte der Vorschläge des Systems hängt dabei stark von der konkreten Aufgabe ab. Beispielsweise kann man kinetische Konstanten aufgrund der vereinheitlichten Bezeichnungen vollautomatisch extrahieren. Im Gegensatz dazu lassen sich Speziesnamen nur sehr schwer finden, da die Spezies üblicherweise in einem Artikel eher beiläufig erwähnt sind - und insbesondere nicht in der Nähe von Reaktionsbeschreibungen.

Stärken des Text Minings

Text Mining kann Texte in keiner Weise „verstehen“. Seine Stärken liegen nicht in der tiefen Analyse von Texten, sondern in der schnellen und automatischen Extraktion relativ einfacher Fakten aus großen Mengen von Text. Typische Beispiele sind das Erkennen von Gen- oder Proteinnamen – in Anbetracht der sehr großen Zahl von biomedizinischen Objekten und deren oftmals komplexen und in keiner Weise standardisierten Benennungsformen keine leichte Aufgabe. In Sätzen wie „*The C-terminal peptide sequences of the human lymphocyte-specific high mobility group (HMG)-box transcription factor TCF-1 are determined by alternative splice mechanisms*“ umfasst der Proteinname zehn einzelne Wörter – ob dabei ein Wort wie „human“ überhaupt zum Proteinamen gehören soll oder nicht, hängt im Grunde vom Lesenden selber ab.

Komplexe Sachverhalte dagegen können durch Text Mining oftmals noch nicht mit befriedigender Genauigkeit erkannt werden. Beispielsweise sollten für einen Wettbewerb Veröffentlichungen nach Genen und ihrer „Interessantheit“ für Flybase-Kuratoren untersucht werden [3]. Die Güte der erzielten Ergebnisse fiel rapide ab, wenn zusätzlich verlangt wurde, dass nur Paper gefunden werden sollten, die experimentelle Evidenz für die behaupteten Geneigenschaften enthalten. Gerade für Daten aus High-Throughput-Experimenten (Microarraydaten, Proteomics) benötigt man aber oftmals nicht unbedingt sämtliche Informationen zu einem einzelnen Untersuchungsobjekt, sondern möglichst viele Informationen zu sehr vielen auf einmal.

Worin bestehen die aktuellen Herausforderungen?

Komplexere Analysen im Text Mining setzen die zuverlässige Erkennung der relevanten Objekte voraus. Fehler in frühen Schritten des Prozesses bleiben bis zum Ende bestehen und summieren sich. Die Erkennung von mehreren Klassen von Objekten auf einmal ist bisher nicht ausreichend gelöst worden. Viele Anwendungsfälle benötigen aber weitaus mehr Objektarten als nur Gene und Proteine, für die bereits viele und gute Lösungen existieren. Die Zusammenstellung annotierter Korpora ist eine ganz wesentliche Voraussetzung für die Erstellung von Systemen und insbesondere auch deren qualitativer, objektiver Bewertung, an der es oftmals noch fehlt. In diesem Zusammenhang ist die Fragestellung des Inter-Annotator-Agreement wichtig: Oft hängt es nämlich vom Lesenden selber ab, welche Informationen sich in welcher Gestalt in

einem Text verbergen. Selbst bei kurzen Namen von Genen herrscht selten Einigkeit [5]. Zudem arbeiten viele heutige Systeme fast ausschließlich auf Zusammenfassungen von Publikationen und können damit gar nicht alle in einem Artikel vorhandenen Informationen finden. Die Volltexte sind aber oftmals wegen lizenzrechtlicher Bestimmungen nicht zugänglich. Durch die zunehmende Verbreitung von Open-Access-Journals (freier Zugriff auf Publikationen) und Initiativen wie BioMed Central und PLoS (Public Library of Science) könnte sich dieses Problem aber bald von selber lösen. Desweiteren befinden sich in Publikationen viele Informationen nicht im Fließtext, sondern in Tabellen und Bildern, und sind damit für Text Mining-Verfahren nicht zugänglich. Hier ist eine Kombination mit Methoden der Bilderkennung notwendig.

Wie wir gezeigt haben, verlangt die Entwicklung von erfolgreichen Text Mining-Verfahren für die biomedizinische Forschung eine ganze Reihe von Expertisen – angefangen von den Fachexperten, die alleine Korpora erstellen und Ergebnisse evaluieren können, bis zu Experten in der maschinellen Sprachverarbeitung, des Managements großer Text- und Datenbanken und der maschinellen Lernverfahren. In Deutschland bündeln derzeit verschiedene Gruppen ihre Kompetenzen und Ressourcen im Rahmen der bundesweiten Initiative „Deutsches Virtuelles Centrum für Text Mining in der Biomedizin“ (BioTeM). Diese hat zum Ziel, die akademische Forschung und industrielle Entwicklung im Bereich des Text Minings für die Lebenswissenschaften zu fördern und stärker zu integrieren. In enger Kooperation der beteiligten Einrichtungen (Universitäten, Institute, Firmen) sollen Standards und Software geschaffen werden, die einem breiten Spektrum an Nutzern zur Verfügung stehen.

Literatur

- [1] Hakenberg J et al. *BMC Bioinformatics* 2005; 6 (Suppl. 1):S9
- [2] Saric J et al. *Bioinformatics* 2005; Advance access online.
- [3] Yeh AS et al. *Bioinformatics* 2003; 19(S1):I331-I339
- [4] Rebolz-Schuhmann D et al. *PLoS Biol* 2005; 3(2):e65
- [5] Leser U et al. *Brief Bioinform* 2005; 6(4), to appear

Kontakt

Ulf Leser, Jörg Hakenberg
*Wissensmanagement in der Bioinformatik
 Humboldt-Universität zu Berlin*
 E-Mail: {leser,hakenberg}@informatik.hu-berlin.de
<http://www.informatik.hu-berlin.de/wbi>

Metabolitanalysen symbiotischer Interaktionen von Bakterien und Pflanzen



ein wichtiger Beitrag zum Verständnis komplexer regulatorischer Netzwerke

Aiko Barsch, Thomas Patschkowski und Karsten Niehaus

Funktionell können die Ebenen des Genoms, Transkriptom, Proteoms und Metaboloms der Zelle unterschieden werden. Eine Kombination der Analyse dieser Ebenen könnte ein Weg zum Verständnis der Funktionsweise ganzer Organismen sein. Das Genom gibt Informationen darüber, zu welchen Leistungen ein Organismus generell befähigt ist. Eine Messung der in einer Zelle vorliegenden mRNA gibt Aufschluss darüber, welche genetische Information transkribiert wird (das Transkriptom); die Analyse der vorhandenen Proteine (das Proteom) bietet Informationen, wie transkribierte Sequenzen in funktionelle Einheiten der Zelle umgesetzt werden; die Messung von Metaboliten liefert Informationen darüber, wie Energie und Zellmaterialien produziert werden und lässt Rückschlüsse zu, welche Proteine das Metabolom aktuell beeinflussen.

Unter Metabolom versteht man die Gesamtheit der Stoffwechselprodukte, die von einer Zelle, einem Gewebe oder einem Organismus unter definierten Bedingungen synthetisiert werden. Das Metabolom ist nicht statisch, da sich Zellen/Organismen ständig wechselnden Bedingungen anpassen müssen.

Im Vergleich zur Analyse des Genoms, Transkriptoms oder Proteoms sieht man sich bei der Metabolomanalyse mit besonderen Problemen konfrontiert. Metabolite sind den verschiedensten Stoffklassen zuzuordnen, sie variieren in ihrem molekularen Aufbau viel mehr als die jeweils linear angeordneten vier Nucleotide in DNA und RNA oder die 20 Aminosäuren der Proteine. Aus diesem Grund besteht für Metabolite nicht die Möglichkeit einer Sequenzanalyse. Stattdessen müssen die elementare Zusammensetzung, der Aufbau und auch die jeweilige stereochemische Orientierung jedes einzelnen Metaboliten bestimmt werden.

Eine Metabolomanalyse sollte die Möglichkeit bieten, den Gehalt jedes Analyten quantifizieren zu können und darauf abgezielt sein, möglichst keinen Metaboliten bei der Probenaufarbeitung auszuschließen. Zur Analyse dieser komplexen Substanzgemische werden Kombinationen aus ver-

schiedenen Trenntechniken und Strukturinformativen Nachweistechiken eingesetzt.

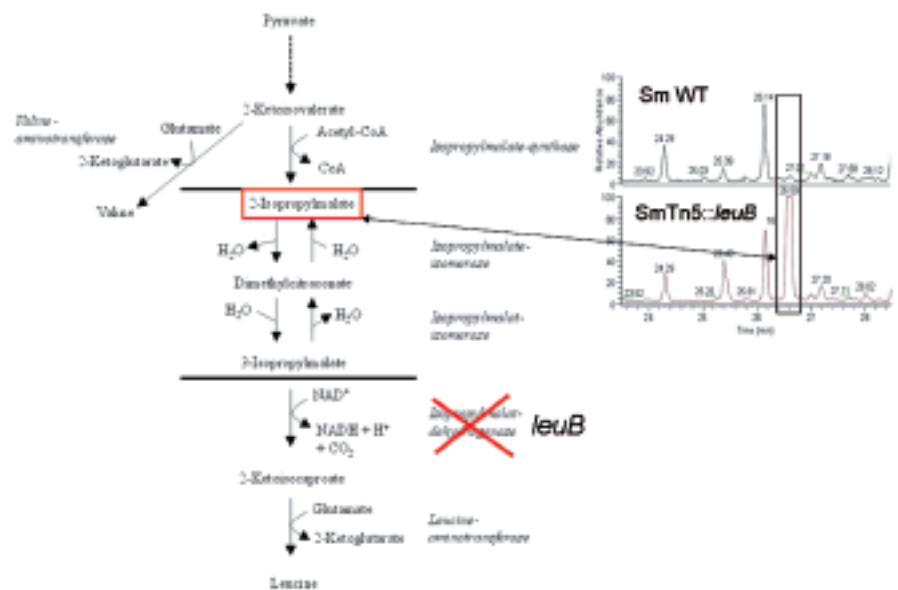
Ein möglicher Ansatz zur Metabolomanalyse besteht darin, einen Zellextrakt zuerst in eine hydrophobe und eine hydrophile Fraktion aufzutrennen und die beiden Anteile mit Hilfe einer Gaschromatographie (GC) und anschließender Massenspektrometrie (MS) getrennt zu analysieren. Diese Kombination sollte durch das große Auftrennvermögen der Gaschromatographie eine sensitive und durch die Detektion mit Massenspektrometrie eine hoch spezifische Analyse auch komplexer Substanzgemische ermöglichen. Weiterhin stehen Methoden der Flüssigchromatographie in Kombination mit optischen und massenspektrometrischen Detektoren zur Verfügung.

Als Basis für die Analyse des komplexen metabolischen Zusammenspiels von Leguminosen mit Bakterien der Gattung *Rhizobium*, deren erfolgreiche symbiotische Interaktion die Fixierung atmosphärischen Stickstoffs ermöglicht, wurde an der Universität Bielefeld eine Analytik komplexer

Metabolitgemische für den bakteriellen Symbiosepartner etabliert (Barsch *et al.*, 2004). Für *Sinorhizobium meliloti* Zellen wurden vier unterschiedliche Erntemethoden getestet, die darauf abzielten Veränderungen der Metabolitkonzentrationen zu minimieren. Dies ist erforderlich, da viele Metabolite einen sehr schnellen Umsatz haben.

Mit Hilfe der etablierten GC-MS-Analytik wurden hydrophile Metabolite aus Zellen, die auf Glucose, Mannitol oder Succinat gewachsen waren, verglichen. In den Extrakten konnten etwa 200 Verbindungen detektiert und 65 davon identifiziert werden. Eine Clusteranalyse der quantifizierten Metabolite ermöglichte eine Gruppierung der Extrakte basierend auf ihren verschiedenen Anzuchtbedingungen.

Ferner wurde eine Leucin auxotrophe *leuD::Tn5* Mutante von *S. meliloti* 2011 im Vergleich zum Wildtyp analysiert, wobei eine Akkumulation von 2-Isopropylmalat beobachtet werden konnte. Das *leuD* Gen codiert die 3-Isopropylmalat Dehydrogenase, ein Enzym, das zur Umsetzung von



Analysen hydrophiler Metabolitextrakte aus *S. meliloti* Wildtyp (*Sm WT*) Zellen im Vergleich zu einer Leucin auxotrophen Mutante (*Sm Tn5::leuB*) konnten die Akkumulation eines intermediären Metaboliten der Leucinbiosynthese aufdecken.

3-Isopropylmalat in 2-Ketoisocaproat in der Biosynthese von Leucin benötigt wird. Das akkumulierende 2-Isopropylmalat ist folglich nicht die direkte Vorstufe des inhibierten Enzyms.

Vergleichende Metabolomanalysen der symbiotischen Interaktion von *S. meliloti* mit *Medicago truncatula* sollen einen zentralen Beitrag zum Verständnis der regulatorischen Netzwerke liefern, die dieser komplexen Interaktion zugrunde liegen.

Da alle Ebenen der Genexpression in der einen oder anderen Weise an der Regulation der Netzwerke beteiligt sind, könnte eine Kombination der Analysen des Transkriptoms und Proteoms mit den Informationen des Metaboloms zu einem Verständnis des beobachtbaren Phänotyps führen.

Literatur

· A. Barsch, T. Patschkowski and K. Niehaus (2004)

Comprehensive metabolite profiling of Sinorhizobium meliloti using gas chromatography – mass spectrometry. Functional and Integrative Genomics 4:219-230

Kontakt

Prof. Dr. Karsten Niehaus

Proteom- und Metabolomforschung

Universität Bielefeld

Email: Karsten.Niehaus@genetik.uni-bielefeld.de

Dehalococcoides – anaerobe Atmung mit hochgiftigen Dioxinen als terminalen Elektronenakzeptoren

Michael Kuhn

Hexachlorbenzol, polychlorierte Dioxine und polychlorierte Biphenyle gehören zu den stabilsten organischen toxischen Verbindungen, die sich global verbreitet und sich teilweise in der Nahrungskette angereichert haben. Von den vielen, je nach Zahl und Position der Chlorierungen unterschiedlich toxischen Verbindungen dieser Gruppen, sind gerade die problematischen hochchlorierten und lipophilen Verbindungen aerob nur sehr schwer abbaubar.

Lorenz Adrian und seine Mitarbeiter vom Institut für Biotechnologie der Technischen Universität Berlin haben bereits vor einigen Jahren den überraschenden Befund publiziert, dass chlorierte Benzole und Dioxine unter anaeroben Bedingungen reduktiv dehalogeniert werden können indem sie als terminale Elektronenakzeptoren einer mikrobiellen anaeroben Atmung verwendet werden. In langwierigen Untersuchungen gelang es schließlich aus dem Sediment der Saale bei Jena zunächst eine bakterielle

Mischkultur anzureichern, die Di- und Trichlorbenzol dehalogenierte. Aus dieser konnte schließlich eine Reinkultur gewonnen werden, die mit Acetat als Kohlenstoffquelle, Wasserstoff als Elektronendonator und Trichlorbenzol als Elektronenakzeptor unter streng anaeroben Bedingungen langsam wuchs. Der isolierte Stamm erwies sich als extrem sauerstoffempfindlich und verliert seine Dehalogenierungsaktivität irreversibel, wenn er nur wenige Sekunden der Luft ausgesetzt wird (1). Der als *Dehalococcoides* CBDB1 bezeichnete Stamm lässt sich in das *Dehalococcoides*-Cluster einordnen, das neben einer Reihe von „Umweltsequenzen“ zwei weitere isolierte Vertreter enthält, die ähnliche Dehalogenierungsreaktionen durchführen können. Wie alle anderen Bakterien des Clusters zeigen auch die Bakterien des Stammes CBDB1 eine ungewöhnliche diskusartige Form mit einem Durchmesser von 0,5 bis 1 µm (Abb.).

Die mit CBDB1 nahe verwandte Art *Dehalococcoides ethenogenes* Stamm 195 dechloriert reduktiv spezifisch Tetra- und Trichlorethen zu Ethen. Nachdem L. Adrian schon an der bei TIGR durchgeführten Sequenzierung von *D. ethenogenes* beteiligt war (2), wurde unter seiner Führung in einem weitgehend deutschen Projekt nun auch der Stamm *Dehalococcoides* CBDB1 komplett sequenziert (3), so dass nun neben den biochemischen Leistungen der beiden Stämme auch deren Genome verglichen werden können. Wie sich bei der vergleichenden Untersuchung zeigte, ähneln sich beide Genome in ihren grundlegenden Eigenschaften wie Genomgröße (CBDB1: 1395502 bp; S195: 1469720 bp), G+C-Gehalt (CBDB1: 47,0%; S195: 48,9%), Gehalt an stabilen RNAs (CBDB1: 3 rRNAs/47

tRNAs; S195: 3 rRNAs/46 tRNAs) und der Zahl putativer Proteine (CBDB1: 1458; S195: 1591). Größere Unterschiede finden sich in einigen spezifischen Regionen wie z.B. drei großen integrierten DNA Elementen im Stamm CBDB1, die sich durch ihren G+C-Gehalt vom Rest des Chromosoms klar unterscheiden. Eines dieser Elemente trägt auch mehrere so genannter *rdhAB* Genpaare, die für die speziellen Leistungen von *Dehalococcoides* besonders interessant sind. *rdh* Loci sind stets aus zwei Genen, *rdhA* und *rdhB* aufgebaut und man glaubt, dass *rdhA* jeweils die aktive Untereinheit des die Dehalogenierung katalysierenden Enzyms codiert, wohingegen *rdhB* stets ein kleines hydrophobes Protein codiert, welches möglicherweise als Membrananker für *RdhA* dient. Für die Dehalogenierung verschiedener polychlorierter aromatischer Verbindungen sind nun offensichtlich jeweils unterschiedliche Enzyme notwendig, so dass es wenig überraschend war, dass schon in *D. ethenogenes* allein 17 solcher *rdhAB* Genpaare gefunden wurden. Der *Dehalococcoides* Stamm CBDB1 trägt nicht weniger als 32 solcher *rdhAB* Genpaare, welche vermutlich für ein immenses Dehalogenierungspotential bei diesem Stamm verantwortlich sein dürften. Viele dieser *rdh* Gene sind assoziiert mit Transkriptionsregulatoren wie Zweikomponentensystemen (28 putative Histidinkinasen und 32 putative Responseregulatoren) und Regulatoren des Typs MarR (16 verschiedene), so dass offensichtlich die Bakterien in der Lage sind, das Vorhandensein vieler verschiedener polychlorierter aromatischer Verbindungen wahrzunehmen, um dann die für den Abbau der Verbindungen notwendigen *rdh* Gene zu exprimieren. Anzumerken ist auch noch, dass bei

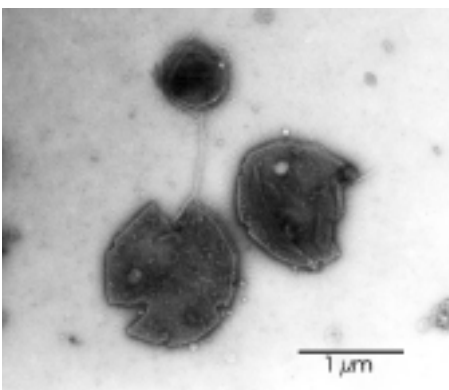


Abb. 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme von Stamm CBDB1 nach Negativkontrastierung. Foto: L. Adrian, Berlin.

CBDB1 mit einer Ausnahme alle *rdh* Gene nahe am Replikationsursprung liegen, wobei sich die allermeisten auf dem Leitstrang befinden. Im Gegensatz dazu weisen alle anderen Gene in *Dehalococcoides* keine diesbezügliche Tendenz auf. Diese Anordnung der *rdh* Gene weist auch darauf hin, dass sie wichtige, hochgradig regulierte Funktionen in diesen Bakterien codieren.

Eine genaue Kenntnis der biochemischen Aktivitäten der von den einzelnen *rdhAB* Genen codierten Enzyme sollte in Zukunft auch erlauben, das Dehalogenierungspotential von *Dehalo-*

coccoides Populationen in kontaminierten Bereichen der Umwelt genau vorherzusagen. Dieses Wissen würde sicher auch die gezielte Ausbringung von *Dehalococcoides* Kulturen zum Reinigen hochgradig kontaminierter Bereiche der Umwelt weiter voranbringen.

Literatur

(1) Lechner, U., Bunge, M., and Adrian, L. 2004.

Reduktive Dehalogenierung von chlorierten

Benzolen und Dioxinen durch Dehalococcoides.

BIOspektrum, 10:630–632.

(2) Seshadri, R., Adrian, L. et al., 2005. *Genome sequence of the PCE-dechlorinating bacterium Dehalococcoides ethenogenes.* *Science*, 307:105–108.

(3) Kube, M., Beck, A., Zinder, S. H., Kuhl, H., Reinhardt, R., and Adrian, L. 2005. *Genome sequence of the chlorinated compound-respiring bacterium Dehalococcoides species strain CBDB1.* *Nature Biotechnol.*, 23:1269–1273.

Mehr Milch von der Kuh

Jörn Bennewitz sucht an der Universität Kiel im Erbgut von Rindern nach guten Eigenschaften und wandelt sie in mathematische Algorithmen um. So möchte er helfen, gesunde Kühe zu züchten und ihre genetische Vielfalt zu erhalten.

Edda Grabar



Es gibt Dinge, die will man gar nicht wissen – wenigstens nicht wenn man aus Hamburg, wahlweise auch München, Stuttgart oder einer anderen beliebigen Großstadt kommt. Details aus dem Rinder- oder Schweinestall zum Beispiel. Wer möchte schon so genau erklärt haben, wie die Sau aufwuchs, die gerade in Scheibchen geschnitten als Schinken den Teller verziert? Oder bei einem herzhaften Rollbraten über die Wirtschaftlichkeit des dazugehörigen Rinds nachdenken? Erst wenn das eigene Wohlbefinden durch Fleischskandale á la BSE, Vogelgrippe oder einfach vergammelte Ware gestört wird, horcht der Großstädter empört auf. Im Normalfall hingegen hängt er an seiner romantischen Idylle, die irgendwie noch aus der Kindheit übrig geblieben ist. Der Bauernhof, die glücklichen Kühe, Schafe, Hunde, Katzen, Schweine. Wörter wie Milch- oder Fleischleistung gehören nicht in das Vokabular des Stadtmenschen.

Jörn Bennewitz ist der Mann, der einem die Illusionen raubt. In Hemd, blauer Daunenweste und Outdoor-Jacke schlendert er bei frisch aufkommenden Minusgraden vom Institut für Tierzucht und Tierhaltung an der Universität Kiel in Richtung Mensa und spricht dabei mit derselben besonnenen Gelassenheit und einladenden Gestik, mit der ein Kunsthistoriker über die Fresken von Michelangelo philosophiert, über Rinder, Schweine und deren Erträ-

ge. Über Gewinneinbußen durch Euterentzündungen bei Kühen, „ein Fünftel der Kühe fällt pro Laktation aus“ über Tierarztkosten, „ein krankes Rind weniger bedeutet auch ein Tierarztbesuch weniger“ und letztlich: Wie man Rinder anhand ihres Erbguts, moderner genanalytischer Verfahren und nicht zuletzt einem beachtlichen Anteil mathematischer und statistischer Methoden noch wirtschaftlicher einsetzen könnte. Kurz: es geht um Gesundheit, Leistung und ums Geld. Ein Besuch bei Jörg Bennewitz an der Universität Kiel erdet den Stadtmenschen.

Die mathematische Durchschnittskuhpopulation

Offiziell betrachtet, ist der hoch gewachsene schlanke Mann Agrarwissenschaftler. „Ich weiß gar nicht so recht, was es über mich zu schreiben gibt“, meint er. Das weiß seine Kollegin und gute Freundin Susanne Roosen hingegen recht genau. „Jörn ist ein begnadeter Wissenschaftler und dazu nett, aufgeschlossen und umgänglich“, sagt sie. Gerade hat er seine Habilitation abgeschlossen. Innerhalb von drei Jahren entwickelte er – sehr grob ausgedrückt – die Durchschnittskuhherde am Computer. Ein Querschnitt über alle möglichen Gene, mit denen ein Rind ausgestattet sein sollte. „Gleich, ob man die Funktion der Gene kennt oder nicht“, erklärt Bennewitz. In dieser

Population müsse von allem ein bisschen vorhanden sein, „damit die Diversität, also die genetische Vielfalt nicht verloren geht.“

Denn die so wichtige Vielfalt unter den Rindern ist bedroht. Rund 30 Prozent der etwa 6000 registrierten Rassen landwirtschaftlicher Nutztiere sind nach Angaben der Food & Agriculture Organisation (FAO) in ihrer Existenz gefährdet. Sie alle zu erhalten, erscheint schlichtweg unmöglich. Genetisch ausgewogene Rinderpopulationen sind daher für erfolgreiche Züchtungen ausgesprochen notwendig. Schließlich weiß man heute nicht, welche Eigenschaften eines Nutztiers künftig eine Rolle spielen werden. „Vielleicht ist in zehn Jahren die UV-Verträglichkeit einer Kuh wichtiger als der Eiweißgehalt ihrer Milch“, so Bennewitz.

Und öffnet damit den Blick auf den Praktiker. Er interessiert sich nicht nur aus reiner Leidenschaft für Agrarwissenschaften. Er ist selber Landwirt – oder wenigstens gewesen. Mit der Bezeichnung ist er nicht so recht zufrieden. Schließlich hat er nie selbst einen Hof besessen. Aber dort aufgewachsen ist er. Mit einem Bruder, zwei Schwestern und 100 Milchkühen bei seinen Eltern in Meggerndorf. Einem Dorf im Herzen Schleswig-Holsteins zwischen Schleswig und Rendsburg.

Eine Schule gab es nur in der nächst größeren Stadt. „Das war Schleswig. Mit dem Fahrrad zum Bus – immer bei Gegenwind. Eine

Stunde Busfahrt. Und wieder zurück. Auch bei Gegenwind“, fügt er ein.

Hofarbeit und Schulweg haben ihre Spuren hinterlassen. Da das sortieren und berechnen veranlagter Eigenschaften nur im metaphorischen Sinne schweißtreibend sind, jagt Jörg Bennewitz härteren Dingen hinterher. Auf den Punkt gebracht: 42,2 Kilometer. Marathonläufe puffern die auflaufende Energie jetzt ab. „Oder dann, wenn ich Zeit zum trainieren habe“, sagt er. Denn zum Arbeiten auf dem Hof kommt Bennewitz wohl nicht mehr. Sein Bruder hat den elterlichen Betrieb übernommen. Die Schwester studierte auch Agrarwissenschaft, übernahm aber dann einen eigenen Hof an der polnischen Grenze. Nur Jörg Bennewitz bleibt bei der Wissenschaft treu. Und tut damit das seinige für die Landwirtschaft.

„In der Züchtungsforschung sind die Genomanalyse und die genomanalytischen Verfahren gerade erst den Kinderschuhen entwachsen“, sagt er. Während das Erbgut des Menschen längst vollständig entschlüsselt ist und die Diskussion über gentechnisch veränderte Pflanzen immer neue Höhepunkte erreicht, beginnen Tierzüchter erst in den letzten Jahren die Information, die in den Genen steckt, intensiver zu nutzen. Um möglichst wertvolle, aber auch möglichst gesunde und robuste Tiere zu kreuzen. „Bislang standen Bauern wie Züchter der Gentechnik sehr skeptisch gegenüber.“ Zwar unterscheiden sich die Techniken mit denen die Tierzucht-Experten an der Universität arbeiten, nicht grundlegend von denen, die auch beim Menschen oder bei Pflanzen eingesetzt werden. „Doch bis heute käme niemand auf die Idee, eine Kuh oder ein Schwein gezielt genetisch zu manipulieren“, so Bennewitz. Viel zu teuer, viel zu umstritten, viel zu wenig Akzeptanz – bei Bevölkerung und Bauern, als dass sich ein solcher Versuch finanziell lohnen würde.

Marker im Erbgut erleichtern die Gensuche

Doch auch ohne mutwillige Veränderungen kann eine genetische Landkarte für Züchter wie Bauern durchaus von Nutzen sein. Wie also kann man die Gene erkennen und in der Population stärken, die künftig vielleicht für die Gesundheit der Tiere wichtig sein können?

„Man sammelt Marker“, lautet die lapidare Antwort von Jörn Bennewitz. So etwa solche, die etwas über die Gesundheit, die Fellbeschaffenheit oder einer anderen Eigenschaft Auskunft geben. „Messbare Größe, etwa wie

viel Milch eine Kuh gibt oder wie viel Fleisch ein Schwein ansetzt, lassen sich gut mit den klassischen Zuchtmethoden verbessern“, erklärt Bennewitz. Doch dann gebe es da eben noch Faktoren, die einen erheblichen Einfluss auf die Wirtschaftlichkeit eines Nutztiers haben. Und dazu gehören eben nicht nur Leistung, sondern auch Vitalität, Gesundheit und Wohlbefinden der Tiere. Solche Merkmale sind häufig nicht so einfach durch Paarung und Züchtung zu verbessern.

Die meisten Krankheiten werden von Genen oder vielmehr Genvarianten beeinflusst, die sich quer durch das Erbgut verteilen. Da unterscheiden sich Rind und Mensch nicht maßgeblich voneinander. So suchen verschiedenste Arbeitsgruppen rund um den Globus nach solchen Faktoren, die Euterkrankheiten verursachen oder eben verhindern oder für schwere oder leichte Geburten verantwortlich sind – „leichte Geburten sind ein wichtiges Zuchtmerkmal“, wirft Bennewitz ein. Ist ein Gen beim Rind noch nicht bekannt, suchen die Tierzuchtexperten auch schon mal beim Menschen nach Vergleichen.

Diese Genvarianten, so genannte Polymorphismen, verursachen aber nicht nur Krankheiten, sie machen auch die Vielfalt und Einzigartigkeit von Menschen aber eben auch Rindern aus. Schon beim Menschen sind sie nur schwer auszumachen. Vier Jahre hat ein internationales Konsortium benötigt, um die winzigen Unterschiede beim Menschen zu finden – dabei ist das menschliche Erbgut vollständig entschlüsselt. Das Rind ist im Vergleich zum Menschen genetisch vielfach noch unbekannt. Diese Genvarianten dort zu finden, ist alles andere als banal.

„Es beginnt mit einer klassischen Kopplungsanalyse zwischen einem Marker und so genannten Kandidatengen-Regionen im Erbgut, in der man Gene als Ursache für eine Krankheit oder eine bestimmte Eigenschaft bereits verdächtigt“, erklärt Bennewitz. Befinden sich sowohl Marker als auch der Erbgutbaustein auf demselben Chromosom und stehen physikalisch, d.h. räumlich miteinander in Verbindung – sind also gekoppelt – werden sie in der Regel gemeinsam vererbt. Das gibt den Wissenschaftlern Auskunft über die ungefähre Lage der Gene auf dem Chromosom. Nun beginnt die Feinarbeit. „Die Chromosomenregionen werden fein kartiert – wie ein unbekannter Landschaftsstrich – und der Bereich, auf dem die Kandidaten liegen, immer weiter eingengt bis schließlich nur noch ganz weni-

ge Gene in Frage kommen“. Diese werden analysiert, verglichen und nach Veränderungen durchsucht, „und mit einem langen Atem und viel Glück findet man solche, die zum Beispiel die Klauen- oder Eutergesundheit beeinflussen“, sagt Bennewitz.

Genomanalyse für die Zuchtauswahl

„In den nächsten Monaten und Jahren werden wir hoffentlich noch weitere solcher Polymorphismen entdecken“, prophezeit Bennewitz. Und wie beim Menschen, werden diese in chromosomalen Landkarten abgelegt werden. Diese Gen-Atlanten könnten Züchtern schon bald helfen – „sie tun es im geringen Umfang bereits“, fügt er hinzu. Genchips, mit deren Hilfe man bestimmte Krankheitsveranlagungen vorhersagen kann, wären denkbar. Den Tierzüchtern wäre ein Werkzeug in die Hand gegeben, anhand dessen sie ihre Tiere auswählen könnten. Dann könnte sich ein, bislang für die Milchleistung seiner Nachkommen anerkannter Zuchtbulle, als weniger brauchbar erweisen, als sein Konkurrent, weil er eine Veranlagung für Klauenentzündungen in sich trägt. Man müsse diese Art Selektion einfach als einen weiteren Fortschritt in der Züchtung auffassen. „Früher züchtete man sein Vieh rein nach äußerlichen Merkmalen, heute kann man das Erbgut für seine Auswahl hinzuziehen“, sagt er.

Und weil er auch Praktiker ist, fügt er noch hinzu: Vor Jahren hätte man Rinder auch noch auf natürliche Weise angepaart. Da sei der Bulle zwei bis drei Mal die Woche zu einer jeweils anderen Kuh geschickt worden und habe etwa 100 Nachkommen pro Jahr gezeugt. Heute hingegen werde er auf eine Pappkuh geschickt, das Ejakulat verdünnt und wieder hochkonzentriert. „Damit werden dann etwa 20.000 Kühe pro Jahr befruchtet“, resümiert Bennewitz. Künstlich selbstverständlich.

Es gibt eben keine Liebe unter den Rindern (mehr). Und das wiederum stört den Seelenfrieden des Ferien-auf-dem-Bauernhof-gewohnten Großstädtlers. Es gibt eben Dinge, die mag man sich nur häppchenweise zu Gemüte führen. Und wenn es sich um Fleischskandale, BSE oder Pestizid-beslastetes Gemüse handelt, verzichtet man im Zweifelsfall auch auf die Häppchen. „Blödsinn“, sagt Bennewitz. Die meisten Bauern würden sehr genau darauf achten, dass ihre Tiere gesund gehalten werden. „Jeder ordentliche Bauer behandelt seine Tiere auch ordentlich – und zwar nicht nur aus ökonomischen Gründen.“

Firmenportrait: PlasmidFactory GmbH & Co. KG

PlasmidFactory stellt kundenspezifische Plasmid DNA für die Forschung und Klinik im Lohnauftrag her und hat sich als Zulieferer im wachsenden Forschungs- und Gentherapiemarkt etabliert.



DNA-Plasmide in Forschung und Therapie

Der Verwendungsbereich von Plasmid-DNA und damit der Kundenkreis von PlasmidFactory beschränkt sich längst nicht mehr auf rein biochemische bzw. biotechnologische Anwendungen zur Herstellung rekombinanter Proteine *in vitro*. Inzwischen spielen Plasmide auch eine entscheidende Rolle in der medizinischen Forschung. Die Sequenzierung des menschlichen Genoms im Rahmen des Human-genomprojektes und die damit verbundene Identifizierung funktioneller Gene lässt die genetische Ursache für immer mehr Krankheiten deutlich werden. So sollen in Zukunft nicht mehr die Symptome einer genetisch bedingten Krankheit (Phänotyp) therapiert werden, sondern direkt die genetischen Ursachen (Genotyp). Neben der Verwendung als Wirkstoff zur Komplementierung der genetischen Defekte im Rahmen einer Gentherapie sind die Immunisierung auf DNA-Basis z.B. gegen Viren, pathogene Keime oder Tumorgewebe (genetische Imp-

fung), die Aktivierung der Gewebeneubildung beispielsweise bei kardiovaskulären Erkrankungen (Angiogenese) oder die Unterstützung der Geweberegeneration weitere zukünftige klinische Einsatzfelder von Plasmid-DNA. Für den Transfer der genetischen Information in die Zielzellen werden virale und nicht-virale Vektoren auf Plasmid-DNA-Basis benutzt. Selbst die häufiger verwendeten viralen Vektoren werden vielfach auf der Basis von Plasmiden als wichtigste Ausgangssubstanz (Hilfsstoff) hergestellt. Dabei kodieren die Plasmide die therapeutischen Gene sowie Informationen zur intrazellulären Produktion der therapeutischen Viruspartikel.

Bis Mitte 2005 wurden im Bereich humane Gentherapie und DNA-Vakzinierung weltweit 1065 klinische Studien der Phasen I bis III durchgeführt (Wiley – Gene Therapy Database), davon 67% in den USA und 28% in Europa. Die Hauptindikationsgebiete waren Krebserkrankungen mit 66%, monogenetische Erkrankungen (8,8%), Gefäßerkrankungen

(8,6%) und Infektionserkrankungen (6,7%).

Die rasante Entwicklung in der Gentherapieforschung lässt sich an der Anzahl der zugelassenen klinischen Studien erkennen: Während 1989 nur eine Studie zugelassen wurde, waren es 2004 bereits mindestens 86.

Ein weiterer Markt eröffnet sich im Bereich der Veterinärmedizin. Der Schutz vor Parasiten und Infektionskrankheiten bei der Tierproduktion für Nahrungsmittel (z.B. Hühner, Fische) und bei der Haustierhaltung steht dabei im Mittelpunkt.

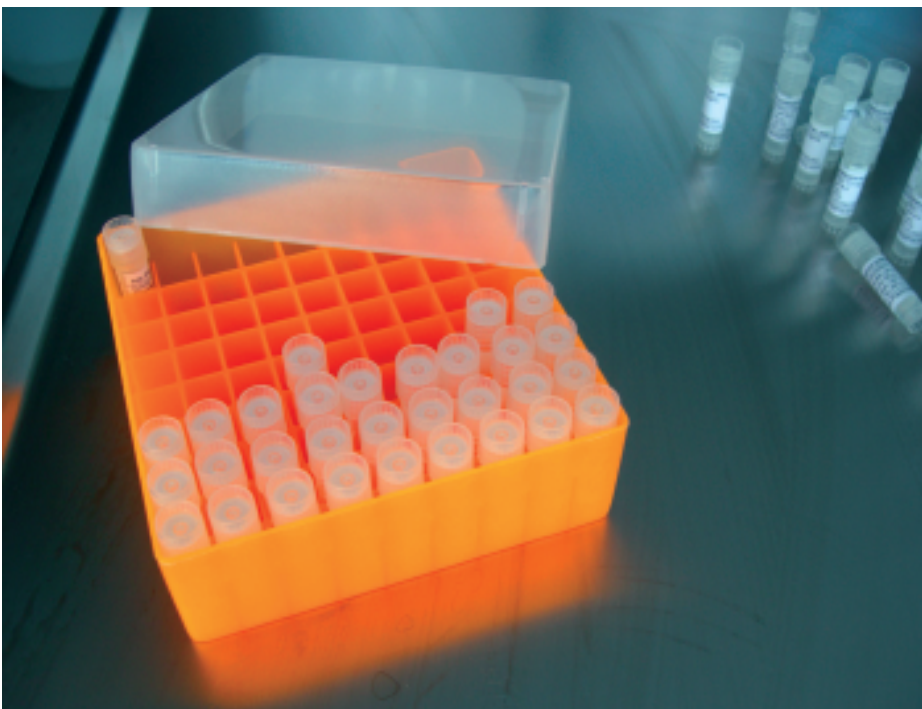
Mehr als 25% der in klinischen Studien direkt verwendeten Gentherapievektoren sind Plasmide. Sie besitzen somit einen signifikanten und stetig steigenden Marktanteil an den Gentherapie- und DNA-Vakzine-Produkten bzw. Adjuvantien.

Zukünftige Entwicklungen

Die Europäische Behörde für Evaluierung medizinischer Produkte (EMA) empfiehlt in ihren Richtlinien für medizinische Gentransferprodukte, dass bei Plasmid-DNA-Produkten auf die Verwendung von Selektionsmarkern, wie Resistenzen gegen Antibiotika, verzichtet werden sollte (CPMP/BWP/3088/99). Um die Produktsicherheit zu erhöhen, haben sich auch nationale Instanzen (z.B. Paul-Ehrlich-Institut, Deutschland, AFSSAPS in Frankreich und MCA im Vereinigten Königreich) dieser Empfehlung angeschlossen. Als Reaktion auf diese Empfehlungen arbeitet PlasmidFactory derzeit an der Entwicklung von Plasmid-DNA, die keine Antibiotika-Resistenzgene bzw. andere Selektionsmarker mehr enthält, bzw. von *Mincircle*-DNA, d.h. homogenen zirkulären Derivaten von Plasmid-DNA, welche ausschließlich aus der präventiv/therapeutisch wirkenden Gen-Einheit (Cassette) bestehen.

Das Unternehmen

PlasmidFactory GmbH & Co. KG wurde 2000 in Bielefeld gegründet und produziert als Serviceunternehmen kundenspezifische Plasmid-DNA für DNA-Impfstoffe und Gentherapie,



sowie Virus-Produktion, *Drug Delivery*, Zell- und Tumorthherapie. Die Herstellung der DNA erfolgt ohne den Einsatz jeglicher tierischer Substanzen und nach unterschiedlichen Qualitätsanforderungen: von Forschungsqualität (*Research Grade*) bis hin zu pharmazeutischer Qualität nach GMP. Der Plasmid-DNA-Produktionservice wird weltweit (30% Deutschland, 50% Europa und 20% Übersee) von Forschern aus Industrie und akademischen Einrichtungen genutzt. Seit Gründung des Unternehmens wurden inzwischen mehr als 500 verschiedene Plasmide produziert.

Neben der Produktion individueller Plasmide steht eine umfangreiche Palette an Vektoren aus dem On-Stock-Service zur Verfügung. Die On-Stock-DNA liegt im Regelfall bereits versandfertig bereit und kann unverzüglich geliefert werden. Hierzu gehören Reporter-Gen-Vektoren (*lacZ*, *luc* oder GFP) und Kontrollplasmide wie beispielsweise pUC21 (Ampicillin-Resistenz) oder pUK21 (Kanamycin-Resistenz) für z.B. „*mock-Transfektionen*“, sowie für die AAV-Virus-Produktion die pDG-Vektoren

(*Helper & Packaging-Vektoren* z.B. pDG, pDP1rs bis pDP6rs etc.). Letztere werden auf der Basis einer Lizenzvereinbarung mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg hergestellt.

Neben der DNA-Produktion (Kultivierung und Aufarbeitung) besitzt die PlasmidFactory auch besondere Expertise im Bereich der DNA-Analyse. Die der Agarose-Gelelektrophorese deutlich überlegene Analysemethode zur Untersuchung der Plasmid-DNA-Struktur, die Kapillar-Gelelektrophorese (CGE), wurde 2001 mit einem Innovationspreis für junge Unternehmen ausgezeichnet. Weitere Methoden zur DNA-Analytik werden derzeit in mehreren Forschungsk Kooperationen entwickelt. So hat die PlasmidFactory im Rahmen der *Science Fair 2005* in der Universität Bielefeld erstmals den „PlasmidFactory-Nachwuchspreis“ für innovative Studien in der DNA-Forschung verliehen. Der Preis ging in diesem Jahr an einen jungen Wissenschaftler der Universität Bielefeld, der auf Basis der Miniaturisierung (Mikrofluidik) ein neues Konzept zur Trennung von genomischer

DNA entwickelt. Umfangreiches *Know-How* hat sich PlasmidFactory auch im Bereich der Transfektion, insbesondere der Elektrotransfektion erworben. Hier steht das Unternehmen dem Kunden bzw. Anwender häufig beratend zur Seite.

Der Firmensitz der PlasmidFactory befindet sich im Technologiezentrum der Wirtschaftsentwicklungsgesellschaft (WEGE) in Bielefeld. Im Bereich Forschung und Entwicklung besteht u.a. eine enge Kooperation mit dem Lehrstuhl für Fermentationstechnik (Prof. E. Flaschel) der Universität Bielefeld.

Kontakt

Dr. Marco Schmeer

PlasmidFactory GmbH & Co. KG

Meisenstr. 96, D-33607 Bielefeld

Tel.: (+49) 521 299 735-0

Fax: (+49) 521 299 735-5

E-Mail: Marco.Schmeer@PlasmidFactory.com

Internet: www.PlasmidFactory.com

News & Confuse Info

Erste transnationale Ausschreibung des ERA-NET PathoGenoMics

Michael Kuhn

Das ERA-NET PathoGenoMics hat sich 2004 unter der Führung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und des Projektträgers Jülich (PTJ) konstituiert (siehe Beitrag von Diekmann *et al.*, *GenomXPress* 3/2004, 16-18) und wird über einen Zeitraum von fünf Jahren die Genomforschung an pathogenen Bakterien im europäischen Forschungsraum begleiten und verschiedene Maßnahmen zur Strukturierung und Harmonisierung der diesbezüglichen Forschungsarbeiten durchführen.

Eine der Hauptaktivitäten des ERA-NET PathoGenoMics ist die Erarbeitung von transnationalen Ausschreibungen, bei denen die Förderorganisationen der verschiedenen Mitgliedsländer gemeinsame Calls zu bestimmten hoch aktuellen Fragestellungen entwickeln werden. Bei diesen Ausschreibungen sollen sich jeweils mehrere Arbeitsgruppen aus mindestens zwei Partnerländern zusammenschließen, die dann in

einem gemeinsamen Verbund ein bestimmtes Projekt bearbeiten. Dabei gilt stets die Regel, dass die Forschungsaktivitäten der beteiligten Wissenschaftler jeweils aus einem entsprechenden Programm des Heimatlandes finanziert werden. Im November 2005 hat das BMBF die erste transnationale Ausschreibung veröffentlicht, bei der neben Deutschland noch Österreich, Finnland, Frankreich, Israel, Portugal, Slowenien und Spanien als Partnerländer fungieren. Wissenschaftler aus Deutschland sind nun aufgefordert, zusammen mit Kollegen aus den genannten Partnerländern gemeinsame Forschungsprojekte zum Thema: „Genomforschung an pathogenen Mikroorganismen – PathoGenoMics“ zu entwickeln und entsprechende Förderanträge bis zum 31. März 2006 beim PTJ einzureichen. Laut Ausschreibung sollen sich die Projektvorschläge auf (1) Human-pathogene Bakterien und Pilze und verwandte mikrobielle nicht-pathogene Spezies,

(2) Tier-pathogene Bakterien und Pilze, die potentiell auch Menschen infizieren können und (3) Reaktion des Wirtes auf pathogene Bakterien und Pilze fokussieren. Die Projektvorschläge müssen klar die Anwendung von globalen, Genom-basierten Forschungsansätzen zeigen und dürfen sich nicht auf Einzelthemen wie der Analyse eines bestimmten Gens beschränken.

Bei einem im Vorfeld der Förderverfahren geplanten Partnering Workshop, der am 1. Februar 2006 auf Schloss Hohenkammer nahe München stattfinden wird, soll interessierten Wissenschaftlern die Möglichkeit gegeben werden, eventuelle gemeinsame Forschungsprojekte zu diskutieren. Detaillierte Information zur Antragstellung und genaue Angaben zu den Forschungsgegenständen können unter der Homepage des ERA-NET PathoGenoMics unter <http://www.pathogenomics-era.net/index.php> abgerufen werden.

Mit „Plant Methods“ startet die erste pflanzen-spezifische Zeitschrift mit technologischem Schwerpunkt

Julia Kehr



Technologische Innovationen sind die entscheidende Antriebskraft für den Fortschritt in jeder wissenschaftlichen Disziplin. Die neue Zeitschrift „Plant Methods“ ist die erste pflanzen-spezifische Zeitschrift, die sich speziell der Entwicklung und Anwendung neuer Techniken und Methoden verschrieben hat.

Plant Methods ist eine Online Zeitschrift, die verschiedene Arten von Artikeln berücksichtigt, wobei der Schwerpunkt auf Forschungs- und Methodenartikeln liegt. Forschungsartikel sollen einen erheblichen technischen Fortschritt und seine Anwendung auf eine wichtige biologische Fragestellung schildern, wohingegen Methodenartikel auf die Beschreibung und Validierung einer neuen Methode fokussiert sein sollen. Manuskripte in englischer Sprache kön-

nen ausschließlich elektronisch über ein einfaches und schnelles Online System eingereicht werden. Die Manuskripte werden von mindestens zwei unabhängigen Experten begutachtet und aufgrund der erstellten Bewertungen wird über Annahme, Revision oder Ablehnung entschieden. Plant Methods wird dabei von einem Gremium international anerkannter Wissenschaftler unterstützt (<http://www.plantmethods.com/edboard/>). Direkt nach der Annahme werden alle Artikel sofort online publiziert. Das ist besonders wichtig, damit technologische Neuerungen und Verbesserungen schnellstmöglich anderen WissenschaftlerInnen zur Verfügung stehen.

Plant Methods wird von BioMed Central herausgegeben, einem unabhängigen Verlag, der sich für die frei zugängliche Verbreitung biomed-

izinischer Forschungsergebnisse einsetzt (www.biomedcentral.com/info/about/charter). Dieser „Open access“ hat dabei für AutorInnen und LeserInnen viele Vorteile: Dadurch, dass keine Zugangsbeschränkungen bestehen, können die AutorInnen die größtmögliche Leserschaft erreichen. Darüber hinaus behalten die AutorInnen alle Rechte an ihren Artikeln und sind deshalb zum Verteilen und Reproduzieren ihrer Arbeiten ermächtigt. LeserInnen können alle veröffentlichten Artikel jederzeit, dauerhaft und vor allem kostenlos im Internet abrufen.

Plant Methods ist also eine frei zugängliche, unabhängig begutachtete Zeitschrift, welche alle Aspekte technologischer Innovationen in den Pflanzenwissenschaften abdeckt.

www.plantmethods.com

Zulassung gentechnisch veränderter Pflanzen in der EU – Wissenschaftliche Grundlage, skeptische Gesellschaft

Gerd Spelsberg

Die Internetplattform [transgen.de](http://www.transgen.de) mit neuem Informationsangebot zur europäischen Zulassungspraxis

Nach mehrjähriger Unterbrechung werden in der EU wieder gentechnisch veränderte Pflanzen und die daraus erzeugten Lebens- und Futtermittel zugelassen. Vorausgegangen war eine grundlegende Überarbeitung der maßgebenden Rechtsvorschriften. Doch neu organisierte Zulassungsverfahren, mehr Transparenz und Öffentlichkeit haben an der gesellschaftlichen Wahrnehmung der Grünen Gentechnik bisher kaum etwas geändert. Noch immer sind große Teile der Öffentlichkeit und der Medien der Auffassung, gentechnisch veränderte Pflanzen und die daraus erzeugten Lebens- und Futtermittel seien weder ausreichend geprüft, noch wisse man genug, um ihre Sicherheit zu gewährleisten.

Vor diesem Hintergrund hat das Internetportal www.transgen.de sein Informations-

angebot erweitert. Mit dem neuen Bereich „Zulassung“ soll die europäische Genehmigungspraxis für gentechnisch veränderte Pflanzen und Produkte verständlich, übersichtlich und auch für Nicht-Fachleute nachvollziehbar dargestellt und ein einfacher Zugang zu allen relevanten Dokumenten ermöglicht werden.

Nach dem Moratorium: Zulassungen von gv-Pflanzen in der EU

Die Grüne Gentechnik – die landwirtschaftliche Nutzung gentechnisch veränderter Pflanzen und ihrer Ernteprodukte – ist weltweit eine ökonomische Realität. Gv-Sojabohnen, Mais, Raps und Baumwolle wurden 2004 auf einer Fläche von über 85 Millionen Hektar angebaut. Die damit erzeugten Agrarprodukte werden weltweit gehandelt.

Die EU hat sich von dieser Entwicklung weitgehend abgekoppelt. Bis auf kleinere

Flächen in Frankreich, Deutschland, Portugal und Tschechien werden gv-Pflanzen bisher in der europäischen Landwirtschaft nicht genutzt. Eine Ausnahme ist Spanien, das seit einigen Jahren gv-Mais anbaut, inzwischen auf einer Fläche von knapp 60.000 Hektar.

Nachdem bis 1998 verschiedene gv-Mais- und Rapslinien in der EU für den Anbau zugelassen worden waren, verständigten sich die Regierungen der EU-Mitgliedstaaten nach langen Diskussionen darauf, erst dann wieder gv-Pflanzen zuzulassen, wenn die damals gültigen Rechtsvorschriften grundsätzlich überarbeitet worden seien. Fünf Jahre später war die Generalrevision des europäischen Rechtsrahmens zur Grünen Gentechnik abgeschlossen: Mit den neuen, von Rat und Europäischem Parlament mehrheitlich angenommenen Vorschriften verfügt die EU über ein striktes Regulierungssystem zur Gentechnik mit eindeutigen Grundsätzen.

Eckpunkte des neuen EU-Rechtsrahmens zur Grünen Gentechnik sind:

- Die kommerzielle Nutzung gv-Pflanzen unter den gesetzten Rahmenbedingungen ist grundsätzlich erlaubt. Dieser Entscheidung haben alle europäischen Institutionen – Ministerrat, Parlament, Kommission – mit den jeweils vorgeschriebenen Mehrheiten zugestimmt.
- Grundlage jeder Zulassungsentscheidung ist eine umfangreiche, auf Studien und Datenmaterial gestützte wissenschaftliche Sicherheitsbewertung des betreffenden Produkts. GVO-Produkte sind nur zulassungsfähig, wenn sie nach dem Stand des Wissens genau so sicher sind wie vergleichbare konventionelle Produkte. Verantwortlich für die Sicherheitsbewertung ist ein Gremium aus unabhängigen Experten bei der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA).
- Eine prozessorientierte, vom Nachweis des jeweiligen GVOs unabhängige Produktkennzeichnung sowie die Verpflichtung zur einer über die gesamte Warenkette reichenden Rückverfolgbarkeit garantieren Wahlfreiheit für Konsumenten.
- Beim Anbau von gv-Pflanzen ist durch geeignete Maßnahmen sicher zu stellen, dass landwirtschaftliche Anbausysteme mit und ohne Gentechnik auf Dauer nebeneinander bestehen können. Die konkrete Ausgestaltung dieser Koexistenz ist Sache der Mitgliedstaaten.

Doch auch mit dem neuen Rechtsrahmen sind die Probleme bei der Zulassung von gv-Pflanzen nicht gelöst.

GVO-Zulassungen: Politische Blockade, gesellschaftliches Misstrauen

Trotz des neuen Rechtssystems mit einem wissenschaftlich fundierten Sicherheitsnachweis als Zulassungsvoraussetzung und den verbrieften Grundsätzen Wahlfreiheit und Transparenz hat sich an der öffentlichen Wahrnehmung der Grünen Gentechnik kaum etwas geändert. In der Gesellschaft ist es immer noch verbreitete Auffassung, die Sicherheit von gv-Lebensmitteln sei nicht oder nicht ausreichend erforscht und daher sei ein Verzicht auf die Nutzung der Gentechnik im Lebensmittelbereich eine angemessene Vorsorgemaßnahme.

Diese tiefe gesellschaftliche Ablehnung manifestiert sich auch auf politischer Ebene. Entscheidungsvorschläge, die auf der Grundlage abgeschlossener wissenschaftlicher Sicherheitsbewertungen von der EU-Kommission vorgelegt werden, finden keine politischen Mehrheiten: Sowohl im „Ständigen Ausschuss für die Lebensmittelkette“, der die EU-Kommission beim Vollzug bestehender Gesetze unterstützt, wie im Ministerrat scheitern Abstimmungen an der in den Europäischen Verträgen vorgeschriebenen qualifizierten Mehrheit. In allen GVO-Zulassungsverfahren, über die seit Ende des

Moratoriums zu entscheiden war, kam es in den politischen Gremien zu einer Blockade: Einer Gruppe von EU-Ländern, die alle Anträge ablehnt, steht eine weitere gegenüber, die in der Regel zustimmt. Eine dritte Ländergruppe enthält sich.

In Fällen, in denen rechtskonforme Entscheidungsvorschläge ohne qualifizierte Mehrheiten bleiben, weisen die Europäischen Verträge der Kommission die Aufgabe zu, diese Entscheidung selbst umzusetzen. Dieses nicht nur bei GVO-Zulassungen übliche Verfahren sichert zwar die Handlungsfähigkeit der europäischen Institutionen, für die Öffentlichkeit entsteht jedoch der Eindruck, die EU-Kommission setze die Zulassung von GVO-Produkten ohne politische Legitimation gegen die Mitgliedstaaten durch.

Damit fühlt sich jener große Teil der Gesellschaft bestätigt, der GVO-Zulassungen als ein von wirtschaftlichen Interessen geleitetes Aufzwingen einer unnützen, risikoreichen Technologie interpretiert. Auch das Instrument der Kennzeichnung, das dem einzelnen das Recht individueller Kaufentscheidungen zubilligt, kann die Selbstwahrnehmung vieler Konsumenten als das des hilflosen „Versuchskaninchens“ nur bedingt entkräften – zumal dieses Szenario durch Medien und Gentechnik-kritische Umwelt- und Verbraucherverbände verstärkt wird.

Die Erwartung, ein strengerer Rechtsrahmen, die Verankerung von Wahlfreiheit und Koexistenz als verbraucherpolitische Grundsätze sowie eine weitgehende Transparenz der Zulassungsprozesse könne das Vertrauen der Öffentlichkeit neu konstituieren, hat sich bisher nicht erfüllt.

Das dies so ist, hat mehrere Gründe. Schon seit längerem haben (natur-) wissenschaftliche Experten die Definitionsmacht darüber verloren, was in der Gesellschaft unter „Sicherheit“ verstanden wird – ganz besonders im Kontext von Lebensmittel, die andere Wertvorstellungen mobilisieren als „tote“ Gebrauchsgegenstände. Anstelle eines allgemein akzeptierten „Stand des Wissens“ ist ein für die Öffentlichkeit verwirrendes Nebeneinander von Expertise und Gegenexpertise getreten. Viele Verbraucher – vor allem jene aus einem gut situierten, „postmateriellen“ Milieu, welches den öffentlichen Diskurs über Sicherheit und Qualität bestimmt – empfinden Lebensmittel dann als „sicher“, wenn sie als naturnah, authentisch und wenig verarbeitet wahrgenommen werden. Sicherheit leitet sich aus der

Stand	Event	Unternehmen	Merkmal	Zweck
■	E648 / 38pflanz / Ac	Bayer	HerbRes	■
■	ET 73	Monsanto	HerbRes	■
■	ET 73	Monsanto	HerbRes	■
■	Liberator gHae6/Ac	Bayer	HerbRes	■
■	H51 x RF2	Bayer	männl., Sterilität, HerbRes	■
■	H51 x H51	Bayer	männl., Sterilität, HerbRes	■
■	H56 x RF2	Bayer	Sterilität, HerbRes	■
■	H56 x RF2	Bayer	männl., Sterilität, HerbRes	■

Abb. 1: Screenshot der TransGen-Webseite zum Stand der Zulassung gentechnisch modifizierter Sorten.



Abb. 2: Noch immer sind gentechnisch veränderte Pflanzen ein Kristallisationspunkt gesellschaftlicher Konflikte: Öffentliche Zerstörung eines Feldes mit Bt-Mais am 1. August 2005 in Hohenstein bei Berlin. (©Transgen)



Abb. 3: Heimlich zerstörtes Feld mit Bt-Mais in Brandenburg. (©Transgen)

Natur als Werteinstanz ab und steht damit in krassem Gegensatz zu einem Verständnis, das sich auf wissenschaftliche Regeln gründet.

Der Rechtsrahmen, unter dem GVO-Lebensmittel in der EU zugelassen werden, stützt sich auf einen wissenschaftlich-exakten Sicherheitsbegriff, der jedoch in Teilen der Gesellschaft nicht akzeptiert wird. Dieses unterschiedliche Verständnis führt dazu, dass gerade bei GVO-Lebensmitteln wissenschaftlich begründete Zulassungsentscheidungen auf eine skeptische, misstrauende Öffentlichkeit treffen.

Dieser Konflikt wird noch verstärkt, weil die „in Brüssel“ getroffenen Entscheidungen selbst für die interessierte Öffentlichkeit kaum nachvollziehbar sind. Komplizierte, langwierige Verfahren, widersprüchlich agierende Institutionen, unterschiedliche Rechtsvorschriften für ähnliche Produkte lassen die Zulassungspraxis als undurchdringliches Dickicht erscheinen, in dem sich allenfalls die unmittelbar Beteiligten zurechtfinden. Zwar sind alle maßgeblichen Dokumente und Entscheidungen über das Internet allgemein zugänglich, doch ohne einen anschaulichen, auf interessierte Laien ausgerichteten Sprachstil und allgemeinverständliche, prägnante Zusammenfassungen sind sie für die interessierte Öffentlichkeit kaum verständlich.

Völlig entfremdet von den Lebenswelten der Konsumenten hat die institutionelle GVO-Zulassungspraxis und die Sicherheitsbewertung von GVO-Produkten auch weiterhin nur einen geringen Einfluss auf die öffentliche Auseinandersetzung um gentechnisch veränderte Lebens- und Futtermittel – und damit auf die Akzeptanz der Konsumenten. Außerhalb des engeren Kreises der agierenden Behörden, Experten und Unternehmen sind weder die Grundsätze

GVO-Zulassungen präsent, noch einzelne Ergebnisse aus den jeweiligen Verfahren.

Grüne Gentechnik: Die Nachfrage nach Information steigt

Obwohl wissenschaftliche fundierte Informationen zur Sicherheit von GVO-Produkten die Gesellschaft kaum erreichen, ist dort durchaus ein aktives Interesse an Fragen der Grünen Gentechnik vorhanden. Der vermutlich auch in Europa zunehmende Anbau von gv-Pflanzen und die verstärkten Präsenz von gekennzeichneten Produkten im Lebensmittel-sortiment wird dazu führen, dass bei Konsumenten, aber auch bei Multiplikatoren und verschiedenen Stakeholdern die Nachfrage nach Informationen weiter steigt.

Seit 1997 versucht die Internetplattform www.transgen.de diesem Informationsbedarf zu entsprechen. Damals war es ein neuer Ansatz, das Internet als Medium für verbrauchernahe Informationen zu gesellschaftlich strittigen Fragen zu nutzen. Inzwischen hat sich [transgen.de](http://www.transgen.de) zur meistbesuchten deutschsprachigen Internetseite zur Grünen Gentechnik entwickelt, die sowohl von interessierten Verbrauchern, als auch von Multiplikatoren wie Lehrern und Journalisten, Behörden und der Lebensmittelbranche genutzt wird. [transgen.de](http://www.transgen.de) hat sich als unabhängige, glaubwürdige und seriöse Informationsquelle etabliert.

Von Beginn an lag [transgen.de](http://www.transgen.de) ein klares Konzept zugrunde, das seit nunmehr knapp sieben Jahren Bestand hat. In Form von „Grundsätzen und Leitlinien“ wurde das Konzept offensiv nach außen kommuniziert.

Die Aufgabe von [transgen.de](http://www.transgen.de) ist es, Informationen zur Anwendung der Gentechnik im

Lebensmittelbereich zu sammeln, verständlich aufzubereiten und allen Interessierten zugänglich zu machen.

- transgen.de bezieht nicht Position "für" oder "gegen" die Gentechnik. Es ist weder Ziel, die Anwendung der Gentechnik in Landwirtschaft und Lebensmittelindustrie zu verhindern, noch ihre kommerzielle Nutzung zu fördern. transgen.de will zu einer sachbezogenen, verantwortungsvollen und "informierten" Meinungsbildung in der Gesellschaft beitragen. Die Plattform wendet sich vor allem an interessierte Nutzer, die aktiv Informationen nachfragen und sich um eine eigenständige Urteilsbildung bemühen.
- transgen.de ist einer journalistischen Arbeitsweise verpflichtet. Die Darstellung von Sachverhalten und ihre Bewertung werden voneinander getrennt.
- transgen.de ist unabhängig und wird von einer selbständigen Redaktion „gemacht“. Eine Einflussnahme durch externe Förderer und Unterstützer wird ausdrücklich ausgeschlossen.
- transgen.de nutzt ausschließlich seriöse, fundierte Quellen, die allgemein zugänglich sind. Trotz heftiger Kritik vieler Anti-Gentechnik-Gruppen verzeichnet [transgen.de](http://www.transgen.de) seit Jahren steigende Besucherzahlen. Die Plattform verzeichnet durchschnittlich etwa 2000 Besucher pro Tag, die 15-20.000 Seiten aufrufen.

GVO-Zulassungen in der EU: Alles auf einen Blick

Im Rahmen des bewährten redaktionellen Konzepts hat [transgen.de](http://www.transgen.de) das bestehende Angebot um einen neuen Bereich zur europäischen GVO-Zulassungspraxis erweitert. Damit soll die interessierte Öffentlichkeit

schneller, einfacher und unmittelbarer Zugang finden zu verständlich aufbereiteten Informationen über Zulassung und Sicherheitsbewertung von gv-Pflanzen in Europa.

Kernstück ist eine Datenbank, über die jeder bei den zuständigen EU- oder nationalen Behörden eingereichte Zulassungsantrag und jede Genehmigung erschlossen werden kann. Mit verschiedenen Werkzeugen kann der einzelne Nutzer je nach individuellen Interessen in der Zulassungs-Datenbank suchen. Die derzeit knapp siebzig Einträge können etwa nach Pflanzenart, Verfahrensstand oder Verwendungszweck dargestellt werden. Für jede zur Zulassung vorgesehene gv-Pflanzenlinie (Event) werden die wichtigsten Informationen in einer zusammenfassenden Übersicht angezeigt, die nach den Verfahrensschritten „Antrag“, „Bewertung“ und „Entscheidung“ gegliedert ist. Zudem können Hinweise zu den neu eingeführten Merkmalen der gv-Pflanze sowie eine

allgemeinverständliche Zusammenfassung der Sicherheitsbewertung ebenso aufgerufen werden wie alle öffentlich zugängliche Dokumente. Jede einzelne gv-Pflanze, die sich im Zulassungsverfahren befindet, ist eingebettet in den redaktionellen Kontext von transgen.de mit Informationen zu den Rechtsvorschriften, Kennzeichnung, Anbau und Verwendung der jeweiligen gv-Pflanze sowie Fragen der Umwelt- und Produktsicherheit. Bei Bedarf können Erläuterungen zu Fachbegriffe über ein online-Lexikon abgerufen werden.

Der Bereich Zulassung bei transgen.de wendet sich in erster Linie an Multiplikatoren und Besucher, die mit dem Sach- und Fachhintergrund vertraut sind.

transgen.de wird von einem selbständigen Büro aus Journalisten und Wissenschaftlern erstellt. transgen.de finanziert sich ausschließlich aus Beiträgen und Zuwendungen von Un-

terstützern sowie aus verschiedenen Kooperationen. Die aktuelle Liste der Unterstützer und Kooperationenpartner ist dem Impressum von transgen.de zu entnehmen. Ideeller Träger von transgen.de ist die Verbraucher Initiative e.V., ein unabhängiger, aus Mitgliedern bestehender Verbraucherverband.

Der Bereich „Zulassung“ bei transgen.de ist entstanden als deutschsprachiger Teil der Internetseite www.gmo-compass.org. Sie ist Teil eines Projekts, das innerhalb des 6. Rahmenprogramms von der EU-Kommission finanziert wird. GMO-Compass wird von den Projektpartnern Genius (Darmstadt), TÜV NORD EnSys (Hannover) und TransGen Wissenschaftskommunikation (Aachen) erstellt.

Kontakt

Gerd Spelsberg

[Projektleiter transgen.de](mailto:gerd.spelsberg@t-online.de)

E-Mail: gerd.spelsberg@t-online.de

Lehrer kamen um zu lernen – fürs Leben und für die Schule

GABI-Lehrerfortbildung wird zum Dauerbrenner

Saskia Dombrowski

Die Fortbildungsveranstaltung für Lehrer am Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie ist inzwischen eine gute Tradition. Zum 5. Mal hieß es Anfang September bereits: Die Lehrer kommen! Unter dem Motto „Pflanzen im Visier: Potential Pflanzenforschung“ wollten in diesem Jahr ein Dutzend Teilnehmerinnen und Teilnehmer Einblicke in moderne Biowissenschaften gewinnen und absolvierten über drei Tage ein kompaktes Programm mit Praxis und Theorie zu verschiedenen Facetten der Pflanzenforschung. Die Faszination der Wissenschaft wollten die Lehrer schmecken, für ihre eigene Motivation und, um daraus spannenden Unterricht für ihre Schüler zu machen. Und alles auf rein pflanzlicher Basis. Hohe Erwartungen, die abschließend betrachtet – mit neugierigen und begeisterungsfähigen Teilnehmern und engagierten und motivierten Referenten zur Zufriedenheit aller Beteiligten – Teilnehmer, Referenten und Veranstalter – erfüllt werden konnten.

Erwartungen und Bedürfnisse im Fokus

Die jährlich stattfindende Lehrerfortbildung am Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie in Potsdam-Golm ist ein

gemeinsames Angebot des MPI, der GABI-Geschäftsstelle sowie der Universität Potsdam und richtet sich an Lehrerinnen und Lehrer aller Schultypen mit Sekundarstufe II. Dementsprechend rekrutierten sich die Teilnehmerinnen und Teilnehmer aus Gymnasien des 1. und 2. Bildungsweges sowie aus Oberstufenzentren der Länder Berlin und Brandenburg. Also ein durchaus heterogener Teilnehmerkreis, der hoch motiviert aus den Ferien kam und gleich zu Beginn des neuen Schuljahrs bereit war, für die eigene Weiterbildung auch einen Samstag zu investieren. Auf diese Weise ist es gelungen, von Donnerstag Nachmittag bis Samstag Nachmittag eine dreitägige Fortbildung anzubieten, die lediglich einen Tag der Freistellung vom Unterricht erforderte – ein neuralgischer Punkt in Zeiten akuten Lehrermangels an den Schulen.

Die Bedürfnisse der Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden in diesem Jahr besonders sorgfältig nachgefragt: Stellvertretend waren einige „Musterlehrer“ im Rahmen eines Starthilfe-Workshops vorab nach ihren Erwartungen gefragt worden und die nachfolgende Fortbildungsveranstaltung war mit dem Anliegen konzipiert worden, diese Erwartungen und Bedürfnisse – wenn denn praktikabel – mög-

lichst genau und vollständig abzudecken. Auf der Wunschliste ganz weit oben kristallisierten sich dabei Einblicke in die moderne Spitzenforschung als Anforderungen an eine Fortbildung an einem Pflanzenforschungsinstitut mit internationalem Ruf heraus. Die Blicke hinter die Kulissen der modernen Forschung inspirieren den Unterricht in jedem Fall mittelbar und sind für die Motivation der Lehrerinnen und Lehrer von zentraler Bedeutung. Konkrete Anleitungen oder Arbeitsblätter für einzelne Unterrichtsstunden zum Thema Genetik, Genom- oder Pflanzenforschung interessieren weit weniger, hierfür seien andere Quellen wie vor allem Schulbücher vorhanden. In eine ähnliche Richtung weist der Wunsch der Lehrer während der Fortbildung eigenständig Versuche im Labor durchzuführen und durch die so gewonnene Erfahrung, das in Lehrbüchern zum Thema vorhandene Wissen mit Leben zu füllen und anschaulicher vermitteln zu können.

Methodische und inhaltliche Vielfalt

Dementsprechend erwartete die Teilnehmer ein bunter Strauß verschiedener Inhalte und Methoden, der in einen theoretischen



Abb. 1: In Aktion: Konzentriertes Vorbereiten einer Agarosegelelektrophorese.



Abb. 2: Eitel Sonnenschein? Martin Gorholt, Staatssekretär im Brandenburger Bildungsministerium, informierte sich bei seinem Besuch des MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie über Fortbildungsmöglichkeiten für Lehrer.

Teil mit Vorträgen und einem interaktiven Forum sowie einen praktischen Teil mit eigenen Experimenten im Labor sowie Demonstrationen an ausgewählten Geräten und einer Komm-Ins-Beet-Führung gegliedert war.

Im theoretischen Modul wurden neben einem einleitenden Übersichtsvortrag zum Thema Biotechnologie, Genomforschung und systemorientierte Forschung in Pflanzen von Professor Dr. Bernd Müller-Röber von der Universität Potsdam, Vorträge zu aktuellen Forschungsthemen am MPI angeboten. Professor Dr. Joachim Selbig konnte trotz anfänglicher eigener Bedenken, ob der Stoff aus dem die Bioinformatik ist, nicht doch sehr trocken sei, die Lehrer von der Bioinformatik als neuem Berufsfeld und Grundlage der Genomforschung überzeugen. Dr. Dirk Büssis gab mit seinem Vortrag zur Bedeutung der Spaltöffnungsweite für die Kartoffel einen sehr schönen Einblick in die formalen Notwendigkeiten für Freisetzungsexperimente gentechnischer veränderter Pflanzen – selbst, wenn diese wie im gegebenen Fall ausschließlich zu Forschungs- und nicht zu kommerziellen Zwecken dienen. Der von ihm mitgebrachte, fast 100 Seiten starke Freisetzungsantrag beeindruckte die Lehrer sehr und machten die bürokratischen Schwierigkeiten deutlich. Dr. Jens Freitag konnte in seinem abschließenden Vortrag zu globalen Trends, aktuellen Technologien und der Wirtschaftskraft Pflanze den Bogen zu GABI, dem nationalen Pflanzengenomprogramm und einer der Veranstalter der Fortbildung, spannen.

Markt der Möglichkeiten

Aus einer im letzten Jahr spontan entstandenen Diskussion zu verwendeten Unterrichtsmaterialien ist in diesem Jahr der Markt

der Möglichkeiten geworden, ein interaktives Forum, das die Lehrer selbst gestalteten. Dazu waren eigene, im Unterricht verwendete Materialien mitgebracht worden, die gemeinsam mit Ideen für Arbeitsblätter und Prüfungsaufgaben präsentiert und diskutiert wurden. Sehr gut ergänzt durch eine interaktive CD-ROM, die von Elen Zobel vorgestellt wurde und allgemeinen Anklang fand, da hier in kurzweiliger Form und unter Benutzung moderner Medien von den Schülern im virtuellen Labor „experimentiert“ werden kann.

Manuelle Fähigkeiten

Im praktischen Teil konnte zunächst vor allem einmal selbst die Pipette geschwungen werden. In Kleingruppen klonierten die Teilnehmer ein grün fluoreszierendes Protein in einen Bakterienvektor, das die positiven Bakterienkolonien bereits mit bloßem Auge grün scheinen ließ und damit Glanz in die Augen der Teilnehmer brachte. Hatten diese doch von der initialen PCR über etliche Agarosegelelektrophoresen und eine DNA-Gelreinigung bis zur Ligation und Transformation sowie verschiedenen Nachweismethoden zur Detektion positiver Klone ein umfangreiches Programm äußerst erfolgreich absolviert. Beim abschließenden Quiz zur „Lernerfolgskontrolle“ sowie bei der Überwindung diverser motorischer Schwierigkeiten, zum Beispiel beim Pipettieren kleiner Volumina oder dem Beladen eines Agarosegels in angemessener Zeit, waren die Lehrer mit Feuereifer dabei.

In-situ-Demonstrationen und Komm-Ins-Beet-Führung

Ein weiteres neues Element der Fortbildung waren mit praktischen Demonstrationen kombinierte Vorträge. Dazu hatten Dr. Julia

Kehr und Dr. Wolfram Weckwerth vom MPI methodisch orientierte Kurzvorträge vorbereitet, die sozusagen *in situ* – nämlich im Labor und direkt am Objekt des Interesses – gehalten wurden und sehr anschaulich durch eine Demonstration der Laser Mikrodisektion bzw. des Massenspektrometers ergänzt wurden. Für die Lehrer waren diese sehr technischen Demonstrationen nach eigenen Aussagen eine hervorragende Anregung, um solche Schüler für die Biologie zu begeistern, die vielleicht mit dem Thema Pflanzen zunächst keine spannenden Assoziationen verbinden.

Abgerundet wurde die Fortbildung durch eine Komm-Ins-Beet-Führung von Dr. Anja Vaasen. Diese für die Öffentlichkeit konzipierte Feldführung erläuterte anhand praktischer Beispiele Grundlagen der Vererbung und Pflanzenzüchtung sowie gentechnische Methoden und ihren praktischen Einsatz. 1200 Menschen wurden in diesem Jahr durchs Feld geführt, zum großen Teil Schüler und ihre Lehrer aus Berlin und Brandenburg. Eine Erfolgsgeschichte, die auch im nächsten Jahr fortgesetzt werden wird.

Pflanzenforschung (k)ein Thema an deutschen Schulen

Für 2 Drittel der Lehrer in Deutschland liegt das Studium mehr als 20 Jahre zurück! Da ist kontinuierliche Fortbildung essentiell, um mit dem schnell wachsenden Kenntnisstand der Zeit Schritt zu halten und mit zeitgemäßem Unterricht die Schüler für Naturwissenschaften begeistern zu können. Die jährliche Fortbildung vom MPI-MP, der GABI-Geschäftsstelle und der Universität Potsdam möchte einen Beitrag dazu leisten und Lehrern das Angebot machen, Spitzen-

forschung zu erleben und zu begreifen. Begeisterte Lehrer sind Voraussetzung für faszinierte Schüler und damit nicht zuletzt ein Beitrag für die Zukunft unserer Gesellschaft – im Sinne einer Nachwuchsförderung und einer Transparenz der Wissenschaft in der Öffentlichkeit und für eine informierte Gesellschaft.

Die Erwartungen, die die teilnehmenden Lehrerinnen und Lehrer zur Veranstaltung nach Potsdam-Golm kommen lässt und von einer Lehrerin, die als Wiederholungstäterin bereits zum zweiten Mal dabei war, mit „Für mich gehören die Tage dieser Fortbildung zu den schönsten im Schuljahr“ formuliert wurden, sind hoch. Die No-

ten, die die Referenten, Veranstalter und die Fortbildung selbst von den Teilnehmern in der abschließenden Besprechung erhalten haben waren sehr gut. Damit steht fest: Nach der Lehrerfortbildung ist vor der Fortbildung und wir freuen uns auf nächstes Jahr, wenn es wieder heißt: Die Lehrer kommen!

Deutsch-Französische Forschungskooperation geehrt – Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Die Zusammenarbeit zwischen dem französischen Pflanzengenomprogramm Génoplante und der deutschen Entsprechung GABI ist die größte Forschungskooperation zwischen Deutschland und Frankreich im Bereich der Lebenswissenschaften. Stellvertretend für alle Wissenschaftler, die beim Aufbau dieser Kooperation mitwirken und mitgewirkt haben, wurde Jens Freitag, der Leiter der GABI-Geschäftsstelle, mit dem Orden „Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques“ ausgezeichnet. Die Ehrung wurde vom französischen Bildungsminister François Fillon im Oktober 2004 ausgesprochen und in seinem Namen vom Generalkonsul, Herrn Bernard Bourges, im Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie in Potsdam-Golm, dem Sitz der GABI-Geschäftsstelle, überreicht. Anwesend waren Lothar Willmitzer und Ralf Bock, beide Abteilungsleiter am Max-Planck-Institut, Rainer Höfgen, der dortige Forschungskordinator, und zahlreiche am Institut arbeitende Kollegen aus Frankreich.

Bei der Verleihung der Auszeichnung wurde besonders hervorgehoben, dass dieses von Génoplante und GABI geschaffene Beispiel einer erfolgreichen bilateralen Zusammenarbeit nationaler Forschungsprogramme auf andere Pflanzengenomprogramme Europas abgestrahlt habe und darüber hinaus auch andere Bereiche der Lebenswissenschaften motiviere, ihre Forschungsbemühungen zu bündeln. Ein erstes „Spin off“ dieser Bemühungen könnte eine vergleichbare Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Krebsforschung werden, die in Form eines deutsch-französisches Krebsforschungsnetzwerk etabliert werden soll.

Die Kooperation zwischen den beiden Pflanzengenomprogrammen existiert seit über vier Jahren und wurde zum Kristallisationspunkt für die Herausformung eines europäi-

Zufriedene Gesichter nach der Ernennung zum Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques im Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie in Potsdam-Golm: Generalkonsul Bernard Bourges, Elisabeth De Kerret, Redakteurin der wissenschaftlichen Abteilung der Französischen Botschaft, der Preisträger, Jens Freitag, und Sophie Fourmond, Wissenschaftsreferentin (v. l. n. r.).



schen Netzwerkes von nunmehr 11 Ländern, die in diesen Tagen eine Ausschreibung für gemeinsame Forschungsprojekte vorbereiten. Auf diese Weise versuchen die Wissenschaftler, neue Strukturen für das 7. Forschungsrahmenprogramm der EU aber auch für nationale Fokussierungen von Forschung und Entwicklung zu definieren. Aktivitäten, die in dieser Form ohne die Pionierleistungen von Frankreich und Deutschland nicht möglich wären. Seine Bemühungen in diesem Prozess, den Herr Freitag von Beginn an begleitet und aktiv mitgestaltet hat, wurden mit der Verleihung des Ordens Rechnung getragen.

In seiner Dankesrede betonte der Leiter der GABI-Geschäftsstelle, dass die beispielgebende Zusammenarbeit zwischen Génoplante und GABI ohne den französischen Counterpart Dominique Job nicht möglich gewesen wäre. Eine erfolgreiche Zusammenarbeit, die über die Jahre aus Kollegen Freunde werden ließ. Eine Entwicklung, die in gleicher Form bei vielen der in der Kooperation beteiligten Wissenschaftler zu beobachten sei. Neben den Wissenschaftlern, welche die Basis der Zusammenarbeit definierten, waren es vor allem die beiden For-

schungsministerien in Frankreich und Deutschland, welche eine zentrale und auch treibende Rolle spielten. Erstmals, so Freitag, konnte er unmittelbar miterleben, was dieser „Motor“ der europäischen Integration zu leisten vermag – galt es doch in den letzten Jahren viele Klippen auf dem Weg zu umschiffen. Das dies vorbildlich gelang, sei dem Netzwerk aus Forschung, Politik und Wirtschaft und der konstruktiven Zusammenarbeit zu danken.

Seit nunmehr einem Jahr laufen gemeinsame Projekte zwischen den Genomforschungsprogrammen GABI und Génoplante auch unter Einbeziehung von Partner aus der privaten Wirtschaft. Mit dieser Integration von Unternehmen wurde ein weiteres Mal Neuland in den Lebenswissenschaften betreten, was als Indiz gewertet kann, dass die Kooperation keine kurzfristige Angelegenheit sei. Diese markiere vielmehr lediglich einen Startpunkt auf dem Weg zu einem vereinigten Europa, erläuterte Freitag. Anschaulich nutzte er das Bild einer noch jungen Pflanze, welche besondere Pflege und Aufmerksamkeit bedarf, um zu ihrer möglichen Größe heran zu wachsen.

News & Confuse Treffen

Auf dem Weg zur patientenspezifischen Therapie

Das NGFN Infektions- und Entzündungsnetz „SIPAGE“ traf sich zum Workshop in Berlin

Von Andreas Grützkau und Sabine Dingel

Auf dem herbstlichen Charité Campus Mitte fand Ende September zur Verstärkung und Präsentation der Forschungsergebnisse im Rahmen des Infektions- und Entzündungsnetzes der Workshop „Gene Expression and the Battlefield of Inflammation“ statt. Diesem Workshop schloss sich ein eintägiges Synovitis Arbeitsgruppentreffen an. Initiiert wurde der Workshop mit dem martialischen Titel von Prof. Dr. Gerd-Rüdiger Burmester (Charité) und Prof. Dr. Andreas Radbuch (Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin). „Den thematischen Schwerpunkt des Workshops bilden die Generierung, Interpretation und Validierung von Genexpressionsdaten im Bereich akut und chronisch-entzündlicher Erkrankungen, wie Sepsis, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus Erythematoses und ankylosierende Spondylitis, auch als Morbus Bechterew bekannt“, informiert Prof. Burmester. Beiträge aus Berlin, Cambridge (UK), Giessen, Jena, München und Tübingen präsentierten aktuelle Daten und neu entwickelte bioinformatische Hilfsmittel zur Identifizierung von Entzündungssignaturen und funktionellen Pathways in Genexpressions-

profilen von Geweben und aufgereinigten Entzündungszellen.

Ferner diskutierten die Workshopteilnehmer die Verwertbarkeit dieser Informationen für die Entwicklung neuer diagnostischer und prognostischer Analyseverfahren. Insbesondere zellspezifisch erhobene Transkriptomdaten von funktionell gut charakterisierten Zellpopulationen, wie den regulatorischen T Helfer-Lymphozyten (Tregs), T-Gedächtniszell-Populationen, Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen lieferten vielversprechende Ergebnisse auf dem Weg zum besseren Verständnis ihrer Funktionen und ihres Beitrags an fehlgesteuerten Entzündungsreaktionen, wie sie bei den eingangs erwähnten Erkrankungsbildern zu beobachten sind.

Im Vortragsblock Bioinformatik und Daten-Management wurden neben *in silico*-Validierungsstrategien speziell entwickelte Datenbanken vorgestellt, die eine Web-basierte Analyse von Genexpressionsdaten, deren Sicherung und gemeinsamen Erfassung zusammen mit klinischen Daten sowie deren Integration in bestehende Annotationsdatenbanken ermöglichen sollen.

Zeit für Dialog

Zwei Diskussionsforen ergänzten die Vortragsitzungen. Hier erörterten die Workshopteilnehmer praktische Aspekte zur Signaturerkennung in Genexpressionsprofilen und deren funktionelle Validierung *in vitro* und *in vivo*. Kliniker, Grundlagenforscher und Vertreter der Firma Memorec GmbH und Affymetrix versuchten gemeinsam im Gespräch Wege aufzuzeigen, auf denen diese Erkenntnisse zukünftig in den diagnostischen Routinebetrieb integriert werden könnten, um dem Kliniker oder Arzt ein zusätzliches molekulares Hilfsmittel zur frühzeitigen und gesicherten Diagnosestellung und zur Patienten-spezifischen Therapieempfehlung bei rheumatischen Erkrankungen anbieten zu können.

Konzentrierter Austausch

Das sich anschließende Synovitis-Arbeitsgruppentreffen behandelte spezielle Aspekte bei der Erhebung und immunhistologischen Validierung von Genexpressionsdaten, die aus Synovialgewebe chronisch-entzündlicher Gelenke bei der rheumatoiden Arthritis gewonnen worden sind.

Hierbei konnte an Gewebeschnitten von entzündlichen Synovialbiopsien mittels spezifischer Antikörper ein Grossteil der entzündungsfördernden Mediatoren nachgewiesen werden, die auch durch die Genexpressionsanalyse offenkundig geworden sind.

Des Weiteren diskutierten Vertreter der Teilprojekte von verschiedenen Standorten die methodischen Rahmenbedingungen zum Einsatz der Laser-Mikrodissektion, die eine gezielte molekulare Analyse von pathologisch veränderten Geweberealen bis auf Einzelzellniveau zulässt.

Vernetzung erfolgreich umgesetzt

Insgesamt bestätigten beide Workshops, dass eine enge Verzahnung von klinischer, biologischer und bioinformatischer Grundlagenforschung zum effizienten Einsatz moderner Hochdurchsatz-Technologien, wie der DNA Mikroarray-Technologie, unabdingbar notwendig ist. Die Workshops zeigten erfreulicherweise auch, dass die Projekte des NGFN Infektions- und Entzündungsnetzes dies unter der Koordination von Prof. Dr. Trinad Chakraborty bereits zum großen Teil erfolgreich in die Praxis umgesetzt haben.

Das Entzündungs- und Infektionsnetzwerk (SIPAGE) stellt eines der fünf krankheitsorientierten Netzwerke des NGFN dar, in dem sich Wissenschaftler mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen, Autoimmun-Phänomenen sowie infektiologischen Problemstellungen beschäftigen.



Glossar

Synovitis Die Synovitis ist eine Entzündung der inneren Schicht der Gelenkkapsel (Synovialmembran).

Rheumatoide Arthritis (RA) Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch entzündliche Systemerkrankung die vorwiegend die Gelenke befällt und zu ihrer fortschreitenden Zerstörung führt.

Sepsis Die Sepsis (Blutvergiftung) ist eine krankhafte und fatale Reaktionsweise des Organismus auf eine unkontrollierbare Infektion, die darauf beruht, dass sich Bakterien, seltene Pilze, Viren oder Parasiten aus einem örtlichen, infektiösen Fokus (z. B. Wunde) durch den Blutkreislauf auf den ganzen Körper ausbreiten. Dem Wirtsorganismus gelingt es nicht, die Entzündungsantwort lokal zu begrenzen. In der Folge entstehen weitreichende Störungen komplexer Körperfunktionen, wie Kreislaufversagen, Störungen der Blutgerinnung, der Nierenfunktion und anderes. In Deutschland sterben jährlich ca. 80.000 Menschen an Sepsis.

Systemischer Lupus Erythematoses Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine entzündliche Erkrankung des Bindegewebes, bei der jedes Körperorgan befallen werden kann. Zum Beispiel können Entzündungen der Gelenke, von Herz, Lungen, Nieren und Hirn entstehen. Die Gefahr dabei liegt insbesondere im Multi-Organsystemversagen.

T-Lymphozyten T-Lymphozyten oder kurz T-Zellen sind eine für die Immunabwehr wichtigen Gruppe von Blutzellen. Es handelt sich bei ihnen um eine Subpopulation der weißen Blutkörperchen (Leukozyten). T-Lymphozyten sind neben B-Lymphozyten an der adaptiven Immunantwort beteiligt.

T Helfer-Lymphozyten T-Helferzellen sind an der Regulation der Immunantwort und an der zellvermittelten Entzündungsreaktion (Immunreaktion) beteiligt. Außerdem regen sie B-Lymphozyten durch Ausschüttung von Cytokinen zur Teilung und Bildung von Antikörpern an.

Regulatorische T Lymphozyten Regulatorische T Lymphozyten stellen eine Subpopulation der T Helfer Lymphozyten (CD4 Zellen) dar und bewirken eine Hemmung von T-Zell vermittelten Immunreaktionen.

T-Gedächtniszell-Zellen (T-memory Zellen) Gedächtniszellen sind Lymphozyten (B oder T Lymphozyten), die für das sog. Immunologische Gedächtnis verantwortlich sind. Diese Zellen hatten bereits Kontakt mit spezifischen Antigenen und können dadurch bei erneutem Kontakt wesentlich schneller mit einer Antigen-spezifischen Immunantwort reagieren als dies naive Zellen können.

Monozyten/Makrophagen Monozyten gehören zu den Leukozyten (weiße Blutkörperchen) und sind durch ihre Fähigkeit zur Phagozytose und Antigenpräsentation gekennzeichnet. Monozyten wandern aus dem Blut in verschiedene Gewebe aus und differenzieren dort zu gewebständigen Makrophagen (Fresszellen) aus.

Dendritische Zellen Die Dendritischen Zellen (DC, v.a. Langerhans-Zellen der Haut und DC der Schleimhäute) phagozytieren auf dem gleichen Wege wie die Makrophagen. Im Unterschied zu diesen, sind die DC jedoch nicht ortständig sondern wandern in den regionalen Lymphknoten ab. Hier präsentieren sie die Peptide, die aus den gefressenen Erregern stammen den T-Zellen und aktivieren diese.

Neues aus der Genomforschung an Mikroorganismen

„2nd European Conference on Prokaryotic Genomes – PROKAGEN 2005“ in Göttingen

Ende September war es wieder soweit: etwa 350 Forscher trafen sich anlässlich der „European Conference on Prokaryotic Genomes – PROKAGEN 2005“ an der Georg-August-Universität in Göttingen, um neueste Erkenntnisse der Genomforschung an Mikroorganismen auszutauschen. Themenschwerpunkte der Tagung waren die Genomforschung an industriell relevanten Mikroorganismen, an pathogenen Bakterien sowie an landwirtschaftlich und ökologisch bedeutenden Mikroorganismen. Fra-

gestellungen der funktionellen Genomik, der Bioinformatik und erstmals aus dem Gebiet der Systembiologie nahmen einen breiten Raum im Tagungsprogramm ein. Die Beteiligung war trotz des Wochenendtermins hervorragend – rund ein Drittel der Teilnehmer kam aus dem europäischen und außereuropäischen Ausland. Damit hat sich die Veranstaltung seit der ersten „PROKAGEN“ im Oktober 2003 zur wichtigsten Tagung in diesem innovativen Forschungsfeld in Europa entwickelt.

Die Zahl der vollständig sequenzierten, öffentlich zugänglichen Genome von Mikroorganismen beläuft sich inzwischen auf 281 (257 Bacteria und 24 Archaea; Stand: 14.11.2005). Seit der ersten PROKAGEN in 2003 hat sich die Zahl damit nahezu verdoppelt, ein Trend, der sich nicht zuletzt durch die „PicoTiterPlate“-Sequenzierung, auch bekannt als 454-Technik, noch weiter beschleunigen könnte. Die Eignung dieser neuen Sequenzieretechnik insbesondere für vergleichende Genomuntersuchungen wur-



de auf der Tagung am Beispiel einer Untersuchung der Virulenzfaktoren von *Campylobacter jejuni* gezeigt.

Das diesjährige Tagungsprogramm wurde gegenüber der PROKAGEN 2003 deutlich ausgeweitet. Neben den Plenarvorträgen erlaubten jetzt auch zahlreiche Kurzvorträge einen Einblick in die schnellen Fortschritte auf dem Gebiet der Genomforschung an Mikroorganismen und ließen vor allem eines deutlich werden: Die große Zahl öffentlich zugänglicher Genomsequenzen eröffnet besonders der funktionellen Genomik und der vergleichenden Genomik eine breite Datenbasis, die zu interessanten Entwicklungen führt. So bietet der Vergleich von eng verwandten apathogenen und pathogenen Bakterienarten ganz neue Einblicke in Evolution und Wesen der Pathogenität. In dem exzellenten Eröffnungsvortrag von Prof. Jörg Hacker (Würzburg) über die Dynamik der Genome pathogener Mikroorganismen wurde dabei die herausragende Bedeutung von horizontalem Gentransfer für die Anpassung an spezielle ökologische Nischen deutlich. Hierbei fallen besonders die sog. Pathogenitätsinseln auf. In mehr als 30 verschiedenen Arten pathogener Mikroorganismen wurden mittlerweile derartige genomische Bereiche nachgewiesen.

Der fruchtbare Ansatz einer Kombination von funktioneller und komparativer Genomik wird beispielsweise zur Identifizierung infektionsbiologisch relevanter Genfunktionen bei Meningokokken (*Neisseria meningitidis*)

herangezogen. Meningokokken können als harmlose Kommensalen die Schleimhaut des Nasen-Rachen-Raumes besiedeln, oder aber invasiv über die Blutbahn schwerste Blutvergiftungen oder Hirnhautentzündungen auslösen. Es wird erwartet, aus den Sequenzinformationen neue Erkenntnisse über die Pathogenitätsmechanismen und damit Ansatzpunkte für diagnostische Verfahren, oder aber auch für Impfstoffe zu erhalten. Sequenzvergleiche liefern ebenfalls wichtige Einblicke in besondere Anpassungen von Produktionsorganismen industrieller Fermentationen. Am Beispiel von *Lactobacillus plantarum* wurde eindrucksvoll gezeigt, wie erfolgreich die Kombination des Methodenspektrums des „metabolic engineering“, der funktionellen und komparativen Genomik sowie Ansätze der Systembiologie zur gezielten Verbesserung der Produktion von Vitaminen und anderer Cofaktoren eingesetzt werden kann.

Die Genomforschung hat sich in den vergangenen Jahren weltweit als eine der wichtigsten Innovationsquellen der modernen biologischen und biomedizinischen Forschung erwiesen. Wesentliche Impulse für zukünftige Entwicklungen wurden und werden hier generiert. Die in 2001 aus der Taufe gehobene Förderinitiative des BMBF „Genomforschung an Mikroorganismen – GenoMik“ hat wesentlich dazu beigetragen, dass der Wissenschaftsstandort Deutschland auf diesem Gebiet in den letzten Jahren den Anschluss an internationale Standards halten konnte. Vorrangiges Ziel der

nationalen GenoMik-Initiative ist es, die Genomsequenzen klinisch und wirtschaftlich interessanter Mikroorganismen zu entschlüsseln und darauf aufbauend die funktionelle Genomanalyse mit dem Ziel voranzubringen, nutzbringende Forschungsergebnisse zu erzielen. Im Rahmen dieser Initiative haben sich drei deutschlandweite Netzwerke mit Zentren in Bielefeld, Würzburg und Göttingen gebildet, die – unter Federführung von Prof. W. Liebl (Göttingen) – auch für die wissenschaftliche Gestaltung der Tagung verantwortlich waren. Im Umfeld dieser GenoMik-Netzwerke wurden bislang allein 28 mikrobielle Genomsequenzen ermittelt, von denen einige erstmals auf der Göttinger Tagung einer breiten Öffentlichkeit vorgestellt wurden. Dazu gehört beispielsweise die kürzlich abgeschlossene Genomsequenz von *Ralstonia eutropha*, einem viel versprechenden Stamm zur Entwicklung neuer Produktionsstämme für eine auf Wasserstoff basierende Biotechnologie. Oder auch das Myxobakterium *Sorangium cellulosum*, welches mit einer Genomgröße von 13 Millionen Basenpaaren das größte bekannte bakterielle Genom besitzt. Die Genomsequenz wird hier einen näheren Einblick in dessen enormes, bislang wenig genutztes Potential für die Bildung von Naturstoffen erlauben. Durch die Sequenzierung mehrerer Listerien-Genome im Rahmen von GenoMik wird erstmals die Sequenz aller Arten einer Gattung Gram-positiver Bakterien zugänglich sein und für vergleichende Analysen zur Verfügung stehen.

Die Förderung der GenoMik-Netze läuft im Sommer 2006 aus. Die in GenoMik geschaffenen Strukturen und erzielten Erfolge sollen mit der Initiierung von „GenoMik-Plus“ in 2006 auf eine nachhaltige Grundlage gestellt werden. Gerade in dieser Phase des Übergangs und teilweisen Neuorientierung bot die Tagung ein hervorragendes Umfeld für Treffen, Diskussionen und Planungen momentaner und auch möglicher zukünftiger Kooperationspartner und wurde diesbezüglich intensiv genutzt. Das vollständige Tagungsprogramm kann unter „<http://events.dechema.de/prokagen>“ eingesehen werden.

Kontakt

Dr. Petra Ehrenreich
 Wissenschaftliche Referentin
 des GenoMik-Netzwerks Göttingen
 E-Mail: pehrenr@gwdg.de

Internationaler Workshop "Xanthomonas Genome Research – Current Issues and Future Challenges" an der Universität Bielefeld

Werner Selbitschka

Am 27. und 28. Oktober 2005 fand am Zentrum für Interdisziplinäre Forschung (ZIF) der Universität Bielefeld ein wissenschaftlich hochkarätig besetzter Workshop statt, der sich dem generellen Thema der Genomforschung an dem Bodenbakterium *Xanthomonas* widmete. Ausgerichtet wurde die Veranstaltung von Prof. Dr. Alfred Pühler und Dr. Werner Selbitschka, dem Netzwerkkoordinator und dem Geschäftsführer des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten, bundesdeutschen Kompetenznetzwerks „Genomforschung an Bakterien für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechnologie“. Im Rahmen der Netzwerkforschung werden an der Universität Bielefeld im Bereich Landwirtschaft auch zwei *Xanthomonas*-Genomprojekte durchgeführt. Dabei gelang es jüngst Forscherteams um Ulla Bonas (Halle) und Alfred Pühler (Bielefeld), das Genom von *Xanthomonas campestris* Pathovar *vesicatoria* zu entschlüsseln. Die Ergebnisse sind in der aktuellen Ausgabe der Zeitschrift *Journal of Bacteriology* publiziert. Ein zweites, an der Universität Bielefeld angesiedeltes *Xanthomonas*-Genomprojekt betrifft das verwandte Bakterium *Xanthomonas campestris* pv. *campestris*. Als eingeladene Sprecher fanden Wissenschaftler aus Argentinien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, England, Frankreich, Indien, Irland, Japan, Südkorea und den USA den Weg nach Bielefeld, die Anzahl der Teilnehmer belief sich auf etwa 60 Personen. Hauptziel des Workshops war es, den aktuellen Stand der Genomforschung an *Xanthomonas* zusammenzufassen und zu diskutieren sowie zukünftige Schwerpunkte der Genomforschung an diesen Bakterien zu definieren.

Ein breites Spektrum

Bakterien der Gattung *Xanthomonas* sind Pflanzenschädlinge, die weltweit verbreitet sind. Sie verursachen Krankheiten an zahlreichen, für die Ernährung der Weltbevölkerung wichtigen Nutzpflanzen. Die Wechselwirkung der Bakterien mit ihren Wirtspflanzen ist dabei

spezifisch. So löst *X. campestris* pv. *vesicatoria* Krankheit bei Tomate und Paprika aus während *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* Reispflanzen befällt. Reis ist mit über 600 Millionen Tonnen jährlichem Ernteertrag (Stand 2004) für mehr als die Hälfte der Weltbevölkerung als Ernährungsgrundlage von zentraler Bedeutung. Einer der wichtigsten mikrobiellen Schädlinge ist dabei *X. oryzae* pv. *oryzae*, der an Reispflanzen die sogenannte Weißblättrigkeit auslöst und für signifikante Ernteeinbußen verantwortlich ist.

Neben der pflanzenschädigenden Eigenschaft verfügen Bakterien der Gattung *Xanthomonas* aber auch noch über Merkmale, die in der Biotechnologie seit langer Zeit zum Nutzen von Menschen eingesetzt werden. Das Bakterium *X. campestris* pv. *campestris*, ein Schadorganismus von Kohlpflanzen, wird auch dazu benutzt, das Oberflächenpolysaccharid Xanthan durch bakterielle Fermentation herzustellen. Xanthan findet wegen seiner Eigenschaft, die Viskosität von Lösungen zu erhöhen, Verwendung in der Lebensmittel- oder Kosmetikindustrie. Es wird beispielsweise als Verdicker in Lebensmitteln wie Joghurt oder als Zusatz bei Kosmetika eingesetzt.

Das wissenschaftliche Programm des Workshop gliederte sich in die drei Bereiche „Genomforschung an *Xanthomonas*“, „*Xanthomonas* und Pflanzenpathogenität“ sowie „*Xanthomonas* und Oberflächenpolysaccharide“. Einige Highlights des Workshops sollen kurz vorgestellt werden:

„Genomforschung an *Xanthomonas*“

Der Schwerpunkt in diesem Bereich lag auf dem Gebiet der vergleichenden Genomanalysen. Bisher wurden die Genomsequenzen fünf verschiedener *Xanthomonas* Stämme publiziert. Weltweit sind die Genome mindestens sechs weiterer Stämme in Arbeit. Die vergleichenden Analysen ergaben zum Teil deutliche Unterschiede in der Genomorganisation der untersuchten Bakterien. Als eine mögliche Ursache hierfür

wurden mobile genetische Elemente identifiziert, die in zahlreichen Kopien innerhalb eines Genoms vorkommen können. Von diesen ist bekannt, dass sie mittels verschiedener Mechanismen zur Umorganisation bakterieller Genome beitragen können. Ein weiterer bemerkenswerter Unterschied zwischen verschiedenen sequenzierten *Xanthomonas* Stämmen wurden in der Anzahl der Kopien von sogenannten Avirulenzgenen entdeckt. Die Genprodukte von Avirulenzgenen können von resistenten Wirtspflanzen erkannt werden und entsprechende Abwehrreaktionen können eingeleitet werden. Die Anzahl der Kopien eines gegebenen Avirulenzgens wurde dabei je nach Bakterienstamm zwischen einer und mehr als zehn Kopien angeben.

„*Xanthomonas* und Pflanzenpathogenität“

Im Fokus dieses Bereichs lag einerseits die Vorstellung neuester Ergebnisse zu den molekularen Grundlagen des Infektionsprozesses, andererseits die Entwicklung neuer Strategien zur Erzeugung resistenter Reispflanzen, die unempfindlich gegenüber *X. oryzae* pv. *oryzae* sind. *Xanthomonas*-Bakterien schleusen mittels eines in der Zellhülle verankerten Pilus, der als molekulare Spritze betrachtet werden kann, Effektorproteine in die Pflanzenzelle ein. Diese Effektorproteine sind unter anderem an einer Umprogrammierung des Stoffwechsels der Wirtspflanze beteiligt, was letztlich zur Ausbreitung der Bakterien in der Pflanze und damit zu deren Absterben führt. In einer resistenten Wirtspflanze oder einer Nichtwirtspflanze wird das Bakterium



dagegen als feindlicher Eindringling erkannt. Es wird ein Abwehrmechanismus in Gang gesetzt, der den programmierten Zelltod von Pflanzenzellen um den Infektionsherd zur Folge hat. Damit wird die Ausbreitung der Bakterien in der Pflanze unterbunden. Molekulare Grundlage hierfür ist die Anwesenheit von Resistenzgenen. Wird beispielsweise das Resistenzgen einer Nichtwirtspflanze wie Mais (Rxo1) in Reispflanzen übertragen, dann wird in diesen transgenen Pflanzen bei Infektion durch das Bakterium ebenfalls ein Abwehrmechanismus in Gang gesetzt, der die Pflanze vor *X. oryzae* pv. *oryzae* schützt. Die vorgestellten Ergebnisse weisen somit einen Weg, in Zukunft resistente Reispflanzen zu erzeugen und damit das Problem hoher Ernteverluste durch diese Bakterien-schädlinge zu lösen.

„*Xanthomonas* und Oberflächenpolysaccharide“

Der dritte Programmbereich schließlich beschäftigte sich mit Oberflächenstrukturen der bakteriellen Zellen, den bakteriellen Lipopolysacchariden (LPS) sowie dem Exopolysaccharid Xanthan. Hierbei wurde zunächst die Rolle des LPS bei der Bakterien-Pflanzen-Interaktion beleuchtet. Nach heutigem Wissenstand kommt dem bakteriellen LPS eine tragende Funktion bei der Unterdrückung der Abwehr der Wirtspflanzen zu. Die genetischen und biochemischen Grundlagen der Synthese des biotechnologisch bedeutenden Oberflächenpolysaccharids Xanthan, einem langkettigen Zuckerpolymer, wurden in weiteren Vorträgen erörtert. Die vorgestellten



Erkenntnisse könnten in Zukunft anwendungsorientiert genutzt werden, indem beispielsweise durch gezielte Eingriffe die Kettenlänge des Polymers verändert wird, was eine Veränderung seiner Viskositätseigenschaften zur Folge hätte.

Perspektiven

Die abschließende Diskussion zu den zukünftigen Schwerpunkten der Forschung an *Xanthomonas* ergab, dass weltweit weitere *Xanthomonas*-Genomprojekte geplant sind. Zukünftige Genomanalysen sollen zum Verständnis der Genomevolution von *Xanthomonas* beitragen und auch weitere Hinweise auf die molekularen Grundlagen der Wirtsspezifität der Bakterien-Pflanzen-Interaktion ergeben. Als ein nächster Schritt auf dem Weg zum Verständnis der bakteriellen Krankheitsauslösung soll mittels der Hochdurchsatztechnologie der Transkriptomik die Gesamtheit der bakteriellen Gene erfasst werden, die in der Pflanze exprimiert werden. Die anschließenden funktionellen Analysen mit Hilfe bakterieller Mutanten dienen zur Validie-

rung der Bedeutung dieser Gene im Krankheitsprozess. Von zentraler Bedeutung wird in Zukunft auch die vergleichende Analyse der Stoffwechselprodukte infizierter Wirts- und Nichtwirtspflanzen mit Hilfe der Metabolomforschung erachtet.

Standortbestimmung

Der Workshop diente nicht zuletzt auch der Standortbestimmung der deutschen Forschung im internationalen Vergleich. Erfreulicherweise zeigte der wissenschaftliche Informationsaustausch, dass die deutsche Forschung auf diesem Gebiet weltweit zur Spitze zählt. Auf dem Sektor der Postgenomforschung wie der Transkriptomik oder der Metabolomik ist sie sogar führend. Die Konferenzteilnehmer verständigten sich darauf, den außerordentlich erfolgreich verlaufenen Workshop als Tagungsreihe weiterzuführen. Der nächste internationale Workshop zur Genomforschung an *Xanthomonas* soll in spätestens drei Jahren, voraussichtlich an der Iowa State University, USA durchgeführt werden.

Interdisziplinär, aktuell und anwendungsorientiert

GBM-Tagung in diesem Herbst in Berlin



Saskia Dombrowski

Vom 18. bis 21. September hatte die Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM), mit 5500 Mitgliedern Deutschlands große Fachgesellschaft für Biochemie und molekulare Biologie und Medizin, zu ihrer Herbsttagung in die Hauptstadt eingeladen. Der breit über die aktuellen Forschungsgebiete der Lebenswissenschaften gefächerte Themenüberblick des wissenschaftlichen Programms lockte über 700 Teilnehmer aus der ganzen Welt in den Henry Ford Bau der Freien Universität nach Berlin Dahlem: RNA-Technolo-

gien, die funktionelle Analyse ganzer Genome, Biomimetik, Nanobiotechnologie, Infektionsbiologie und Onkologie waren Kernthemen des Kongresses. Zahlreiche Veranstaltungen für die Öffentlichkeit ergänzten das wissenschaftliche Hauptprogramm und gaben Raum für einen wichtigen Dialog zwischen Wissenschaft und Gesellschaft.

Unter der Federführung von Professor Dr. Volker Erdmann, Freie Universität, und Professor Dr. Frieder Scheller, Universität Potsdam, präsentierte die Tagung 40 eingeladene Refe-

rentinnen und Referenten aus 9 Ländern Europas, Israel, Singapur und den USA, eine Posterausstellung für den wissenschaftlichen Nachwuchs, zwei Satellitensymposien, eine Diskussionsveranstaltung zum Thema Karriere und Kinder sowie zwei öffentliche Vorträge zur Infektionsbiologie und einen parallel veranstalteten Schülerkongress. Unterstützt wurde die Organisation des Meetings sowie die Verleihung zahlreicher Auszeichnungen wie der erstmals ausgelobte Young Investigator Award, der an den Freiburger Priv.-Doz. Dr. Peter Rehling ver-



Außen pfui – innen hui. Während die Fassade des Henry-Ford-Baus gerade saniert wird und nicht sehr einladend wirkte, erfreute sich die Industrierausstellung – zentral vor dem Audi max gelegen – regen Interesses.

liehen wurde, durch Vertreter universitärer und außeruniversitärer Forschungseinrichtungen der Region Berlin/Brandenburg sowie der Schering AG – ein Indikator für die notwendige Interdisziplinarität und Vernetzung moderner Forschung.

Großer Auftritt für kleine Moleküle

Mit der Verleihung der Otto-Warburg-Medaille an den renommierten Krebsforscher Professor Dr. Axel Ullrich wurde das wissenschaftliche Programm der Herbsttagung am Sonntag eröffnet. Ullrich, Unternehmer und Onkologe mit internationaler Bedeutung ist seit 1998 Direktor des Max-Planck-Instituts für Biochemie in Martinsried und seit einem Jahr Research Director des Singapore Oncogene Laboratory und erhält mit der Otto-Warburg-Medaille die höchste Auszeichnung im Bereich

der Biochemie in Deutschland.

Das an den drei folgenden Tagen präsentierte wissenschaftliche Programm des Kongresses wurde stark von seinen zentralen Themen wie beispielsweise den RNA-Technologien bestimmt. Antisense-RNA, mikro-RNAs, RNAi, RNA-Aptamere und Spiegelmerer standen im Mittelpunkt einiger Hauptsitzungen und Posterpräsentationen aber auch die assoziierten Satellitenveranstaltungen des Nationalen Genomforschungsnetzes bzw. der Schering Stiftung drehten sich um die kleinen RNA-Moleküle, deren Bedeutung gerade auch im Hinblick auf mögliche Anwendungen im Bereich der molekularen Medizin oder der Biotechnologie immer noch wächst. Bereiche wie die Biomimetik oder die Nanobiotechnologie – ebenfalls Hauptthemen des Meetings – setzen diesen Trend hin zum Kleinen fort. Auch hier versuchen Wissenschaft und Forschung durch

die Imitation von in der Zelle vorkommenden Molekülen und biologischen Prozessen moderne Problemlösungen anzubieten.

Im Dialog

Die Gesamtstruktur der Herbsttagung reflektierte sehr deutlich die Zielsetzungen der GBM, die sich neben der Förderung von Forschung und Lehre der Biochemie und der molekularen Biologie und deren Umsetzung in die Anwendung auch die Verbreitung der Biowissenschaften in die Öffentlichkeit auf ihre Fahnen schreibt. Dementsprechend gab es reichlich Gelegenheit und Raum für Begegnungen von Wissenschaft und interessierter Öffentlichkeit. Zwei gut besuchte, öffentliche Vorträge zu neusten Entwicklungen in der Infektionsbiologie – angesichts der Ausbreitung der Vogelgrippe von besonderer Aktualität – machten am Sonntag im Audi max den Anfang. Weitere Vorträge fanden im Rahmen des dreitägigen Schülerkongresses „Faszinierende Biowissenschaft“ statt, der die Herbsttagung begleitete. Mit Experimentierkursen, Institutsführungen und spannenden Vorträgen hatten Schüler die Gelegenheit, Biologie einmal anders zu erleben und Wissenschaft hautnah zu begreifen. Auch die Auslobung eines mit 1000 Euro dotierten Kommunikationspreises macht die Bemühungen der GBM, Berührungspunkte zwischen Wissenschaft und Gesellschaft zu überwinden, deutlich. Der Preis ging in diesem Jahr übrigens an Frau Dr. Eva-Maria Neher, die Leiterin des in der letzten Ausgabe des GenomXPress portraitierten XLAB – Göttinger Experimentallabor für Junge Leute.



European Plant Science Organisation

Plant Dynamics: from Molecules to Ecosystems – 3rd EPSO Conference Visegrád, Hungary, 28 May – 1 June, 2006

TOPICS: Plant Science in Europe; The dynamic genome: Genome evolution/comparative genomics, Non-coding RNAs, Chromatin remodelling/epigenetic control; Plant science & society: Industrial applications of plant science; The dynamic plant growth and development: Cell division, cell growth and organ development, Transitions in plant development; Responding to the dynamic environment: Light and other abiotic stresses, Hormones, Protein Dynamics, Plant-microbe interactions; Dynamic populations: Ecophysiology: natural habitats / crops, Biodiversity, Population dynamics, ecology

CHAIRS & INVITED SPEAKERS: David Baulcombe, Phil Benfey, Michael Bevan, Joy Bergelson, Miklós Boda, Philippe Busquin, Judy Callis, Caroline Dean, Xing-Wang Deng, Rob DeSalle, Marcel Dicke, Xinnian Dong, Dénes Dudits, Christian Fankhauser, Pamela Green, Ueli Grossniklaus, Manuel Hallen, Christian Hardtke, Hanjo Hellmann, Herman Höfte, Stefan Jansson, Tatsuo Kakimoto, Stefan Kepinski, György Botond Kiss, Sandy Knapp, Cris Kuhlemeier, Christian Lexer, Michiel van Lookeren Campagne, Rob Martienssen, Karin Metzloff, Michele Morgante, Ove Nilsson, Magnus Nordborg, Bruce Osborne, Salomé Prat, Peter Quail, Paul Schulze-Lefert, Marja Timmermans, Jan Traas, Hanna Tuomisto, Richard Vierstra, E. Szilveszter Vizi, Olivier Voinnet, Dettlef Weigel, Marc Zabeau and Dani Zamir.

COORDINATORS: K Metzloff (EPSO) & D Dudits (BRC, Szeged, HU) CO-FUNDED by Sponsors

INFORMATION and UPDATES at www.epsoweb.org/catalog/conf2006.htm

Register at www.epsoweb.org/catalog/conf2006.htm

Klein und fein

2. Trinationale Arabidopsis Meeting in Neuenburg in der Schweiz

Saskia Dombrowski

Sollten sich die Teilnehmer des 2. Trinationalen Arabidopsis Meetings vor der Veranstaltung gefragt haben, warum das Treffen gerade in Neuchâtel statt findet, so würde nach dem Kongress die Frage lauten müssen, warum nicht bereits vorherige Meetings an eben diesem Ort in der Schweiz statt gefunden hätten... Mit diesen viel versprechenden Worten begrüßten die Veranstalter die 180 Teilnehmer – vornehmlich aus der Schweiz, Österreich und Deutschland – für drei Tage in ihrem kleinen Städtchen. Vom 24. bis 27. August war die beschaulich am Neuenburger See gelegene Universität Neuchâtel Gastgeberin für die Liebhaber des kleinen Kohlgewächses, die unter dem Motto „Advancing the Genomics Frontier“ zu den vier Themenschwerpunkten Photosynthese und Metabolismus, Entwicklung und Evolution, Biotischer und Abiotischer Stress sowie Epigenetische Regulation und Gene Silencing aktuelle Forschung und Entwicklungen austauschten.

Forum gemeinsamer Interessen

Klein und fein – das gilt im Falle von *Arabidopsis thaliana* für das Forschungsobjekt und die Forschergemeinde gleichermaßen, so dass Vernetzung und Internationalität auch und gerade hier essentiell sind. Dieser Notwendigkeit entsprechend, wurde auf dem AFGN Meeting 2003 in Wittenberg ein trinationale Arabidopsis Meeting initiiert, das nach dem ersten Treffen dieser Art im Vorjahr in Wien nun in diesem Jahr in der Schweiz veranstaltet wurde. Felix Kessler,

Die Summe ist mehr als die Addition der Einzelteile. Arabidopsis im Fokus einer trinational organisierten Forschergemeinde.



Neuchâtel, Wilhelm Gruissem, Zürich, Lutz Nover, Frankfurt, und Heribert Hirt, Wien, waren Gastgeber und Organisatoren der Tagung, die mit 22 Vorträgen und Workshops sowie 80 Postern viele Aspekte der Referenzpflanze abdeckte. Das Meeting in Neuenburg wurde kofinanziert vom Nationalen Forschungsschwerpunkt (NFS) Überlebensfolge von Pflanzen, dem Troisième Cycle Romand en Sciences Biologiques und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG).

Das sich explizit auch als Forum für Nachwuchswissenschaftler begreifende Trinationale Arabidopsis Meeting lockte die Jungforscher nicht nur mit ausgedehnten Postersessions und Posterpreisen, sondern war darüber hinaus so strukturiert, dass jede Sitzung der vier Hauptthemen mit einer ausführlichen Plenary Lecture in das Thema eingeleitet wurde und so jedem Teilnehmer ermöglichte, optimal von den nach-

folgenden Rednern zu profitieren. Als Referenten für die einleitenden Vorträge konnten u.a. internationale Redner aus den USA gewonnen werden: Brian Staskawicz, Berkeley, gab eine Übersicht zum Thema Biotischer Stress, Mark Stitt, Potsdam-Golm, referierte mit gewohnter Densität zum Metabolismus und Vicky Chandler, Tuscon, lieferte Einblicke in verschiedene Phänomene der Epigenetik.

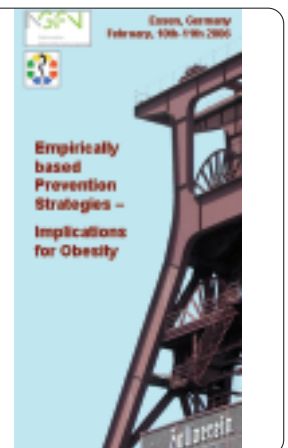
Detlef Weigel, der mit seinem Eröffnungsvortrag zum Thema kleine RNA-Moleküle ein weiteres Mal die Bedeutung und Vielfalt der faszinierenden RNA-Welt aufzeigte, wird im nächsten Jahr Gastgeber für die Arabidopsisgemeinde sein. Anfang September 2006 freut sich Tübingen auf das 3. Trinationale Arabidopsis Meeting und die Teilnehmer auf neue Ergebnisse zu Mikro-RNAs, ihre Bedeutung in der Pflanzenentwicklung und ihre Potentiale für die Pflanzenzüchtung.

Empirically based Prevention Strategies – Implications for Obesity

Die vom NGFN2-NeuroNet „Adipositas und assoziierte Störungen“ organisierte Veranstaltung findet **am 10. + 11. Februar 2006 im Audimax des Universitätsklinikums der Universität Duisburg-Essen in Essen statt.**

Das Anliegen der Tagung ist es, erfolgreiche Präventionstrategien zu identifizieren und ihre Relevanz für Adipositas zu prüfen. Die Koordinatoren Prof. Johannes Hebebrand (Universität Duisburg-Essen), Prof. Pekka Puska (National Public Health Institute, Helsinki) sowie Prof. Thorkild Sørensen (Institute for Preventive Medicine, Kopenhagen) haben hierfür national und international renommierte Experten aus unterschiedlichen Fachgebieten eingeladen.

Vor-Anmeldungen können bis zum 31.01.2006 unter prevention@uni-due.de vorgenommen werden. Nähere Informationen finden Sie unter www.adipositasforschung.de



Produktive Wissenschaftskultur und öffentlicher Dialog

Projektleitertreffen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) in Bonn

Helga Frankenstein

Wie gehen wir mit persönlichen genetischen Daten um? Ist der selbstbestimmte Umgang mit Gewebeproben von Patienten gesichert? Sind diese Daten genügend vor Mißbrauch geschützt? Diese Fragen standen im Mittelpunkt einer Podiumsdiskussion am 18. November in der Bonner Universität. Das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) hatte die Öffentlichkeit am Vorabend des diesjährigen NGFN-Projektleitertreffens in das Audimax der Universität zu einem Disput zwischen Wissenschaftlern, Industrievertretern und Patientenvereinigungen eingeladen. Die Patienten setzten laut Umfrage der Deutschen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn Vereinigung (DCCV) hohe Erwartungen und auch Hoffnungen in die humane Genomforschung und motivierte, engagierte Patienten stellen ihre Proben gern für Studien zur Verfügung, fürchten aber den Datenmissbrauch und Diskriminierung, so das Fazit. Diese Befürchtungen müssen ernst genommen werden und es sollte ein Anliegen der Gesellschaft sein, dass hierfür ausreichend rechtliche Sicherheit geschaffen wird. Wissenschaft und Öffentlichkeit müssen dafür einen Dialog auf gleicher Augenhöhe führen, wie es beispielsweise in dieser Podiumsdiskussion möglich wurde.

Über 400 Wissenschaftler aus den NGFN-Projekten sowie Vertreter der Industrie und interessierte Genomforscher diskutierten

Dr. Peter Lange vom BMBF blickt, wenn auch noch nicht mit konkreten Aussagen, doch positiv in die Zukunft des NGFN



am anschließenden Wochenende über inhaltliche Fortschritte in ihrer Forschung und wissenschaftliche Errungenschaften. Erfreulich war die besonders zahlreiche Beteiligung von jüngeren Wissenschaftlern, die die eigentlichen Motoren des wissenschaftlichen Erfolgs im NGFN sind. Besonders rege gestalteten sich die Diskussionen in der umfangreichen Posterausstellung. Da stecken sehr viele fundierte wissenschaftliche innovative Ideen drin, so Professor Stefan Schreiber aus Kiel, einer der Sprecher des NGFN.

Das interdisziplinäre Netzwerk der krankheitsorientierten Genomforschung wird seit 2001 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert und hat offensichtlich eine sehr produktive Wissenschaftskul-

tur entwickelt. Im nächsten Jahr wird dieses Treffen die NGFN-Wissenschaftler wahrscheinlich nach Heidelberg führen.

Am Genomtelefon ging es um ganz persönliche Fragen an die Experten, die sich während des Projektleitertreffens am Samstag zum „Telefondienst“ zur Verfügung gestellt hatten: Gibt es genetische Ursachen für manische Depression? Wer erforscht Gene, die Autoimmunhepatitis verursachen? Was besagen die neuesten Forschungsergebnisse zu Morbus Crohn? Aber auch Grundlagen wie der Aufbau der DNA und von Proteinen in der Zelle wurden erfragt und der genetische Hintergrund für Schizophrenie, Alzheimer, multipler Sklerose, Bluthochdruck und, und, und...



Rege Diskussionen an den Postern während der Vortragspausen



Die Experten an den Telefonen waren sehr gefragt



Erster Aufschlag – Projektaufruf des ERA Net Plant Genomics



Seit fast zwei Jahren existiert dieses Netzwerk der Pflanzengenomforschungsprogramme und deren Forschungsförderorganisationen. Die Wissenschaftler werden sagen, „Nun ist es endlich so weit“, denn Anfang 2006 soll der erste Aufruf zu gemeinsamen Projekten veröffentlicht werden. Insgesamt ca. 30 Millionen Euro aus nationalen Fonds werden bereitgestellt. Am ersten gemeinsamen Call beteiligen sich alle Länder aus diesem Netzwerk und man ist offen für weitere Partner. Alibipartner wird es nicht geben: Jede Förderorganisation unterstützt die Forscher im eigenen Land. Diese arbeiten bzw. forschen aber im europäischen Verbund zu mindestens drei Ländern bzw. zwei Ländern und einem zusätzlichen Partner aus der privaten Wirtschaft. Die deutschen Forscher können aufatmen. Ca. 10 Millionen Euro wollen BMBF und DFG alleine für die pan-europäisch orientierte deutsche Forschung investieren. Damit die Zeit des Wartens nicht zu lang wird, vor allem aber, um den Wissenschaftlern und den Unternehmen die Chance zu geben, in Ruhe nach Partners zu suchen, wurde Mitte Dezember eine Vorankündigung des Projektaufrufs veröffentlicht. Was geschah in den zurückliegenden Jahren? Was sollte erwartet werden?

Insgesamt 13 Forschungsorganisationen

aus 11 Ländern beteiligen sich am European Research Area Net Plant Genomics, dem ERA PG, in seiner ersten Phase. Eintrittskarte war ein guter Wille zur Zusammenarbeit und die Existenz eines regionalen bzw. nationalen Pflanzengenomprogramms. Neben dem das Netzwerk koordinierenden Land, den Niederlanden, zählen Frankreich, das vereinigte Königreich von England, Spanien, Belgien, Dänemark, Finnland, Österreich, Italien, Norwegen und Deutschland zu den Gründungsländern. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) vertreten das Arabidopsis Functional Genomics Network (AFGN) und

das nationale Pflanzengenomprogramm GABI im Netzwerk. Eine erste Erfolgsgeschichte des ERA PG ist die unter seinem Dach aufgebaute und seit einem Jahr aktiv gelebte Forschungs-kooperation zwischen Spanien, Frankreich (Génoplante) und GABI in Deutschland. Die DFG steht dem im nichts nach. Deren Forschungsprogramm AFGN kooperiert erfolgreich mit dem „Year 2010“ Programm der National Science Foundation in den USA.

Austausch und Transparenz

Im europäischen Netzwerk stand der Austausch von Informationen und eine gelebte und praktizierte Transparenz im Vordergrund. Eine vom ERA Net Plant Genomics produzierte CD gibt einen Überblick zu den laufenden europäischen Forschungsprojekten und gibt Einblicke in wichtige Forschungsaktivitäten weltweit. Potentielle Forschungspartner leichter zu finden war das Ziel. Die CD kann über das ERA PG bestellt werden (www.erapg.org).

Von einander zu lernen und ein möglichst gesamteuropäischer Rahmen für eine so genannte „Best Practice“ zu finden, waren und bleiben die Ideale. Wer an eine Kopie der europäischen Kommission bei all diesen Bemühungen denkt, der ist jedoch auf dem Holzweg. Nationale Interessen und Besonderheiten sollen im ERA PG erhalten und geschärft werden. Die pan-europäische Synergie- und Clusterbildungen – trotz nationaler Interessen – gleichen auf den ersten Blick einer Quadratur des Kreises. Konkrete, projektbezogene Kooperationen oder aber der Aufbau von umfassenden und gemeinsam genutzten Ressourcen und Technologien oder aber die gemeinsame Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses können nationale und Gemeinschaftsinteressen verbinden. Dies sind die Synergien, die es zu wecken gilt. Wenn es dann noch gelingt, neueste Forschungsergebnisse für wirtschaftliche Innovationen zu nutzen, dann ist die Insel der Glückseligkeit erreicht. Langfristig ist dies das Ziel des europäischen Forschungsnetzes. Nur so

kann es gelingen, europäische Stärke der Vielfalt und die Schwäche einer zersplitterten Forschungsstruktur zu überwinden. Wenn man bedenkt das 90% der europäischen Forschungsaufwendungen in Europa aus den Mitgliedsländern und nur 10% von der EU kommen, erklärt sich das Interesse Brüssels an einer Stimulierung dieser Netzwerkaktivität. Durch die ERA Net Aktivitäten wird die Forschungslandschaft strukturiert und stimuliert.

Grundstrukturen der Forschungsprogramme

Relativ zeitig zeichneten sich bei der Analyse des Existierenden zwei grundlegende Forschungsstrukturen ab. Zum einen sind dies die rein akademisch geprägte und vor allem der Grundlagenforschung verpflichtete Forschungsnetzwerke wie z.B. das AFGN der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Auf der anderen Seite stehen die auf Public-Private-Partnerschaften (PPP) fußenden Programme Génoplante und GABI. In diesen verbinden sich grundlagenorientierte Projekte mit solchen die einen klaren Anwendungs- und Entwicklungsbezug haben. Ziel dieser PPPs ist es sicherzustellen, dass neueste Erkenntnisse zeitnah in innovative, wirtschaftliche Anwendungen überführt werden. Der Transfer wissenschaftlicher Erkenntnisse in kleine und mittelständische Unternehmen und deren Zugang zur Pflanzengenomforschung soll dabei sichergestellt werden. Wie die Beispiele GABI und Génoplante jedoch zeigen, suchen selbst global agierende Unternehmen die Nähe zur akademischen Forschung. Der Zugang zu Basiswissen ist oft weit von einer direkten Anwendung entfernt, dieses Basiswissen kann aber schon morgen zur Masstechnologie werden. Die Wissenschaftler wiederum werden finanziell in ihren Forschungsarbeiten unterstützt. Routinearbeiten und die massenhafte Erzeugung von Untersuchungsmaterial gelingen in Firmen standardisierter und schneller. Diese Partnerschaft zwischen akademischer Forschung und der privaten Wirtschaft ist in GABI nicht mehr wegzuzugieren.



Unterzeichnung der Einverständniserklärung zum weiteren Ausbau der Zusammenarbeit zwischen Spanien (Ministerio de Ciencia y Tecnología), Frankreich (Agence Nationale pour la Recherche) und Deutschland (Bundesministerium für Bildung und Forschung). V.l.n.r. Prof. Dr. Frank Laplace (BMBF), Dr. José Luis Martínez Peña (MEC) und Prof. Dr. Francis Quetier (ANR).

denken.

Das auch diese privatwirtschaftlich unterstützten Forschungsprogramme mit einander kooperieren beweisen Génoplante und GABI seit mehr als vier Jahren und legten mit ihrer Kooperation einen der Grundsteine für die Herausbildung des ERA PG.

Sub-Call A und Sub-Call B

Der erste gemeinsame ERA PG Aufruf für gemeinsame Projektideen unterteilt sich aus diesem Grund in zwei Sub-Calls. Die Ausschreibung „A“ richtet sich an Forscher die grundlagenorientierte und damit rein akademische Forschungsvorhaben verfolgen wollen. Treibende Organisationen in dieser Substruktur sind der BBSRC des vereinigten englischen Königreiches, die niederländische Forschungsagentur NWO, die dänische Forschungsförderorganisation DRA und die DFG. Mindestens drei Länder müssen, dies die strukturelle Bedingung, ein gemeinsames Projekt beantragen. Die Themenpalette überspannt weite Bereiche der Pflanzengenomforschung. Ein Workshop am John Innes Center in Norwich brachte Wissenschaftler aus ganz Europa zusammen, um die Forschungsschwerpunkte für die Ausschreibung zu formulieren.

Die Ausschreibung „B“ kann als die konsequente Fortführung der Zusammenarbeit von Génoplante, GABI und der neu gegründeten Public-Private-Partnerschaft INVIGEN in Spanien angesehen werden. Ebenfalls offen für weitere Länder, stehen im Sub-Call B verstärkt anwendungsorientierte Forschungsvorhaben im Mittelpunkt. Vorzugweise mit Industriebeiträgen ist man im Sub-Call B auch offen für rein akademische Konsortien, wenn diese einen

klaren Anwendungsbezug verfolgen. Die Basis der Ausschreibung B lieferte ein Visionspapier zwischen Spanien, Frankreich und Deutschland, welches während eines trilateralen Treffens in Cordoba in Spanien zwischen Wissenschaftlern und Firmenvertretern diskutiert wurde. Forschungsansätze, die zu einer verbesserten Qualität von Nahrungs- und Futterpflanzen führen, eine nachhaltige Landwirtschaft bei gesteigerter Produktivität und stabilen Ernteerträgen trotz verringertem Produktionsmittelleinsatz oder unter biotischen und abiotischen Stressbedingungen, Pflanzen zur Erzeugung innovativer Produkte (Molecular Farming) oder zur effizienten Energieerzeugung und Pflanzen, die helfen die Umwelt zu stabilisieren bzw. zu regenerieren, liegen im thematischen Fokus der Ausschreibung B.

Der Fahrplan

Der Zug zum ersten gemeinsamen Projektauftrag nimmt langsam Fahrt auf. Mit einem Projektstart kann Anfang 2007 gerechnet werden. Sicherlich zeitliche Dimensionen, an denen es noch zu arbeiten gilt. Der Projektauftrag basierend auf der Vorveröffentlichung soll Anfang Februar veröffentlicht werden. Die sehr allgemeinen Themen im Sub-Call B werden in diesem Projektauftrag noch eine weitere Spezifizierung erfahren. Diskussionen in diese Richtung werden von MEC, ANR und BMBF unterstützt. Denn es ist klar, es gibt viele exzellente Forschergruppen in Deutschland. Mit den zur Verfügung stehenden 6 Millionen Euro im BMBF kann man nur einen Bruchteil dieser exzellenten Gruppen fördern. Bis Mitte März soll die erste Stufe des insgesamt zweistufigen Antragsprozesses laufen. Projektskizzen von we-

nigen A4 Seiten sollen dann eingereicht und bis Ende April zu vollständigen Anträgen eingeladen werden. Ende Juni müssen diese dann gefeilt und geschliffen vorliegen, werden in einem externen Prozess begutachtet, so dass Mitte Oktober die Ergebnisse bekannt gegeben werden können.

Ob es danach weitere gemeinsame Ausschreibungen geben wird, dies ist heute noch nicht klar. Aus den in GABI gesammelten Erfahrungen der letzten Jahre könnte man aber schließen, dass dieser Prozess fortgeführt und ausgebaut werden wird und zu einer stetigen Ergänzung der nationalen Aktivitäten werden wird. Die Hoffnungen für diese Verstärkung liegen nicht nur bei den nationalen Förderorganisationen. Auch auf Brüssel richten sich mehr und mehr die Augen. Im „ERA Net plus“, d.h. die nächste Phase der Netzwerkaktivitäten, verspricht die Europäische Kommission auch Forschungsgelder zu adressieren. Bis zu 25% zusätzliche Forschungsmittel aus Brüssel könnten so im FP7 auf die nationalen Etats aufgesetzt werden. Stimulans für Förderer und Forscher. Aber auch der ERC, der European Research Council, als neues Instrument der Förderung grundlagenorientierter Forschung sollte neue Impulse setzen und die europäische Forschung und Entwicklung beflügeln helfen. Die Erwartungen bleiben somit hoch und es gilt, den ersten gemeinsamen Projektauftrag zum Erfolg zu verhelfen. Und Erfolg meint hier förderpolitischen und wissenschaftlichen Erfolg. Packen wir es an.

Bei Rückfragen können die DFG, der Projektträger Jülich GmbH oder die GABI Geschäftsstelle jederzeit kontaktiert werden. Ziel und Anspruch aller ist es, hervorragende deutsche Forschergruppen mit adäquaten Partnern in Europa zu fördern.

Weitere Informationen

DFG: Dr. Catherine Kistner
Tel +49 228 885 28 03
E-Mail: catherine.kistner@dfg.de

PTJ: Dr. Rainer Bueschges
Tel: +49 (0) 2461 618782
E-Mail: r.bueschges@fz-juelich.de

ERA-PG Call Secretariat: Paul Beckers
+31 (0) 70 3440 850
E-Mail: beckers@genomics.nl
Web: www.erapg.org

Wirtschaftskraft Pflanze – Zukunft durch Innovationscluster

Vier Bioregionen aus fünf Bundesländern stärken die übergreifende Zusammenarbeit

Die BioRegioN GmbH und die BIO Mitteldeutschland (Sachsen-Anhalt) veranstalteten in Kooperation mit der BioTOP (Berlin-Brandenburg) und der BioCon Valley (Mecklenburg-Vorpommern) den Kongress „Wirtschaftskraft Pflanze – Zukunft durch Innovationscluster“ und hatten parallel zur Biotechnica nach Hannover eingeladen.

Vor über 170 Teilnehmern stellten die hochkarätigen Referenten aus allen vier Bioregionen in ihren Beiträgen dar, wie durch Kompetenzbündelung von Forschung und Unternehmen die Entwicklung neuer Produkte durch Innovationscluster effizienter gemacht werden kann.

Die Referenten aus den Bereichen „Nachwachsende Rohstoffe“, „Food“, „Feed – Landwirtschaft“ und „Plant made Pharmaceuticals (PMP)“ präsentierten ihre fachlichen Beiträge und stellten sich der angeregten Diskussion. Bereits in den Pausen zwischen den einzelnen Beiträgen und in der anschließenden Diskussion wurden die weiteren Kooperationsmöglichkeiten und die Chancen der Clusterbildung ausgelotet. Die Posterausstellung und der allen Teilnehmern zur Verfügung gestellte

Tagungsband rundeten das Angebot ab.

Neben verschiedenen Neuentwicklungen standen vor allem die fach- und bioregionen-übergreifende Zusammenarbeit im Mittelpunkt des Kongresses. Ein echtes Highlight erwartete die Teilnehmer beim anschließenden abendlichen Dinner. Die Staatssekretäre und Minister der beteiligten Bundesländer ermutigten die Bioregionen zu weiterer fachlicher Zusammenarbeit und sprachen sich für eine Änderung des bestehenden Gentechnikgesetzes aus.

Dr. Otto Ebnet, Wirtschaftsminister des Landes Mecklenburg-Vorpommern, macht sich für eine Novellierung des jetzigen Gentechnikgesetzes zu Gunsten der Biotechnologie in den anstehenden Koalitionsverhandlungen stark. Er versprach beim Dinner des Kongresses „Wirtschaftskraft Pflanze – Zukunft durch Innovationscluster“ sich im Sinne der vertretenen Bundesländer für eine erleichterte Regelung einzusetzen. Im Gegenzug kündigte Dr. Horst Rehberger, Minister für Wirtschaft und Arbeit des Landes Sachsen-Anhalt, für den Fall einer Neuregelung die Klage seines Landes gegen das bestehende Gesetz vor dem Bundes-

verfassungsgericht zurück zu ziehen, an. Der Niedersächsische Wirtschaftsstaatssekretär Joachim Werren hatte seine Kollegen zuvor ausdrücklich zur übergreifenden Zusammenarbeit der Bundesländer zugunsten der Pflanzenbiotechnologie aufgerufen. Gemeinsam mit den Ministern Hans-Heinrich Ehlen (Niedersachsen), Dr. Horst Rehberger (Sachsen-Anhalt), Dr. Otto Ebnet (Mecklenburg-Vorpommern), würdigte Werren die übergreifende Zusammenarbeit der vier Bioregionen, die den Kongress gemeinsam veranstalteten. Der Austausch und die Koordinierung sei angesichts der globalen Konkurrenzsituation von immenser Bedeutung, so Werren. Er wünsche sich daher neben dem gemeinsamen Vorgehen auf Bundesebene eine Verstärkung dieser Zusammenarbeit. Die Meldungen aus Berlin sind dabei durchaus positiv zu bewerten.

Dr. Thomas Wagner, BioRegioN GmbH, und Dr. Jens A. Katzek, BIO Mitteldeutschland GmbH, zeigten sich für die Organisatoren sehr zufrieden mit der Resonanz und den Ergebnissen des Kongresses. Der Wunsch nach weiterer Zusammenarbeit und Verstärkung des Treffens wurde von allen Seiten begrüßt.

Halbzeitbilanz zur Biotechnologie-Offensive in Sachsen-Anhalt

Die Landesregierung Sachsen-Anhalt hat gemeinsam mit der BIO Mitteldeutschland GmbH (BMD) Halbzeitbilanz zur Biotechnologie-Offensive gezogen. Die Offensive war Ende 2002 ins Leben gerufen worden, um Sachsen-Anhalt zielgerichtet zu einem führenden Life Science-Standort auszubauen. Der Unternehmensbericht, den heute die BMD vorgelegt hat, kommt zu dem Schluss, dass es in den vergangenen drei Jahren gelungen ist, wesentliche Erfolge zu erreichen. So seien gut 700 neue Arbeitsplätze im Life Science Bereich (Pharmaindustrie, Biotechnologie und Medizintechnik) entstanden, resümierte Wirtschaftsminister Dr. Horst Rehberger. „Wir werden an der gezielten Förderung der Biotechnologie und Pharma-

Industrie festhalten. Ich bin überzeugt davon, dass Sachsen-Anhalt die Chance hat, hier Alleinstellungsmerkmale zu entwickeln.“

Lobend hoben die Unternehmen die Konzentration auf Forschungsschwerpunkte mit der Exzellenzinitiative der Landesregierung hervor. „Der Forschungsstandort Sachsen-Anhalt hat in den letzten Jahren deutlich an Kontur gewonnen“, so Kultusminister Prof. Jan-Hendrik Olbertz. „Mit der Exzellenzinitiative des Landes Sachsen-Anhalt und der Richtlinie zur Forschungsförderung wurden Schwerpunkte der Förderung definiert, zu denen auch die Biotechnologie als innovative, zukunftssträchtige Querschnittsbranche zählt. Derzeit werden zwei Exzellenzcluster der Bio- und Neurowis-

senschaften in Halle und Magdeburg und die Life Sciences an der Hochschule Anhalt gefördert.“

Dr. Jens Katzek, Geschäftsführer der BIO Mitteldeutschland GmbH (BMD), kommentierte: „Es ist schon erstaunlich zu sehen, was sich in Sachsen-Anhalt alles entwickelt hat.“

Die Biotechnologie wird als eine der zentralen innovativen Zukunftstechnologien angesehen, die über Anwendungspotenziale in den Bereichen Pharmazie, Landwirtschaft und chemischen Industrie verfügt. Aus diesem Grunde hat die Landesregierung Sachsen-Anhalts am 19. November 2002 eine 5-Jahresstrategie mit 70 Aktionspunkten beschlossen. „Es war an der Zeit, Halbzeitbilanz aus Sicht

der betroffenen Unternehmen und Forschungseinrichtungen zu ziehen“, so Katzek.

Ein zentrales Problem für Unternehmen aus dem Bereich der Life Sciences ist die Finanzierung der Produktentwicklung, die sich über mehrere Jahre erstreckt. Wie fast überall in Deutschland, so wird auch in Sachsen-Anhalt das Schließen der Finanzierungslücke zwischen der Anschubfinanzierung der ersten Gründerjahre und der Finanzierung der endgültigen Produktentwicklung in Kooperation mit mittelständischen oder großen Pharma- oder Saatgut-Unternehmen eine der wesentlichen Herausforderungen sein.

Hier habe das Land die Initiative ergriffen, um die Probleme zu lösen, betonte Wirtschaftsminister Rehberger. So seien die Förderprogramme von Kultus- und Wirtschaftsministerium aufs Engste miteinander abgestimmt. „Um auf sinkende Förderquoten seitens des Bundes und auch der EU zu reagieren, hat das Land ein Darlehensprogramm speziell für for-

schungsorientierte Unternehmen eingerichtet“, erklärte der Minister. Rehberger verwies auch auf das Engagement der IBG Beteiligungsgesellschaft des Landes, die jungen Start-Up-Unternehmen mit Finanzierungshilfen den Start erleichtert. Das Beteiligungsvolumen im Bereich Life Science habe sich seit Ende 2002 von 26 Millionen auf aktuell 55 Millionen Euro mehr als verdoppelt.

Aus dem Bericht

- In den letzten drei Jahren sind 700 neue Arbeitsplätze im Bereich der Life Science Branche entstanden. Die Zahl der Beschäftigten stieg dabei von 4.600 auf 5.300. Ein Plus von 15 Prozent. Wenn man nur die Pharma-Industrie betrachtet, gibt es sogar ein Wachstum von 25 Prozent. Berücksichtigt in der Analyse wurden die Bereiche Pharma-Industrie, rote Gentechnik, Pflanzenbiotechnologie und weiße Biotechnologie.
- Von Seiten des Landes und landesnaher Ein-

richtungen wurden im gleichen Zeitraum 87 Millionen Euro in Infrastrukturmaßnahmen, Forschungs- und Entwicklungsprojekte und Unternehmen investiert. Dabei hat man sich bewusst auf bestehende Stärken konzentriert.

- Sachsen-Anhalt hat sich zum Zentrum der Pflanzenbiotechnologie entwickelt mit knapp 1.500 Beschäftigten in Forschungseinrichtungen und Unternehmen. Die Zahl der Arbeitsplätze blieb trotz widriger politischer Umstände stabil.
- Die Forschungsk Kooperationen innerhalb des Landes sind deutlich gestiegen. 92 Prozent der für die Life Sciences relevanten Institute besitzen Kooperationen mit der Industrie und 60 Prozent der Unternehmen arbeiten mit Forschungseinrichtungen im Land zusammen. Die Kooperationsrate bei den Unternehmen ist bei 55 Prozent der Befragten in den letzten Jahren gestiegen.

Leitfaden Ernährungsmedizin

Jährlich werden in Deutschland über 70 Milliarden Euro an Folgekosten für Erkrankungen ausgegeben, die auf unzureichende oder falsche Ernährung zurückgehen. Mindestens ein Drittel der Gesundheitskosten werden durch Krankheiten verursacht, die durch Fehlernährung, Bewegungsmangel und erhebliches Übergewicht beeinflusst werden. Ferner wird davon ausgegangen, dass heute schon jede vierte Krankheit unmittelbar als Folge einer denaturierten, einseitigen, zu fetten und kalorienreichen Kost und eines zu hohen Fleischverzehrs entsteht.

Demgegenüber steht die Tatsache, dass ernährungsmedizinische Kenntnisse meist auf Grund mangelnden Wissens zu selten in Prävention und Therapie berücksichtigt werden. Mit dem zur Frankfurter Buchmesse im Oktober erschienenen Leitfaden Ernährungsmedizin gelingt der Einstieg in die Praxis. Der "Leitfaden Ernährungsmedizin" enthält als Informations- und Nachschlagewerk eine übersichtliche und kompakte Zusammenfassung

über alle relevanten ernährungstherapeutischen Themen. Die Herausgeber, Ernährungsmediziner aus Greifswald, Berlin, Erlangen und Rosenheim, vermitteln in ihrem Buch einen fundierten Überblick über die Ernährungsphysiologie (Wirkung von Nahrungsmitteln auf den Stoffwechsel des Menschen) und Lebensmittelkunde, bewerten die unterschiedlichen Ernährungs- sowie Diätformen und geben wertvolle Tipps für gesundheitsbewusste Leser und Patienten. Sie gehen zudem auf die besondere Ernährung in bestimmten Lebenssituationen wie Schwangerschaft, hohe Sportbelastung oder Alter ein und erläutern im ausführlichen Praxisteil Prävention, Diagnostik und Therapie ernährungsbedingter Krankheiten. Die Tabellen über Vitamine, Mineralstoffe, Lebensmittelgifte, Wechselwirkungen von Medikamenten und Nahrungsmitteln machen den trotz seiner fast 900 Seiten umfassenden Leitfaden zu einem handlichen und übersichtlichen Nachschlagewerk. Der "Leitfaden Ernährungsmedizin" wendet sich an alle in der Ernährungstherapie



tätigen Berufsgruppen wie Mediziner, Diätassistenten und Ökotrophologen, die eine differenzierte Therapie und Beratung umsetzen wollen, und orientiert sich darüber hinaus am Lehr- und Ausbildungsplan Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer.

Leitfaden Ernährungsmedizin

Verlag Elsevier, URBAN & FISCHER München
Koula-Jenik, Heide (Hrsg.); Miko, Michael (Hrsg.); Kraft, Matthias (Hrsg.); Schulz, Ralf-Joachim (Hrsg.), 2005, 896 Seiten,
€ 49,95, ISBN 3-437-56530-3

„Teufelsfragen – Ethische Konflikte in der Biomedizin“

Was tun und was unterlassen? – Hörbuch

"Teufelsfragen – Ethische Konflikte in der Biomedizin" lautet der Titel einer CD mit Prof. em. Jens Reich vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch, die der Kölner Verlag supposé jetzt in seinem Audioprogramm herausgebracht hat. Der Bioinformatiker und Mediziner gibt dabei einen Überblick über die Geschichte der Genetik und referiert unter anderem über gentechnische Probleme, die Entschlüsselung des Genoms, Grundsatzfragen der Genforschung, die Würde des Menschen, über die moralische Zwickmühle und die Verantwortung des Forschers. "Wir haben Verantwortung für das Gesamtergebnis und als kleines Rädchen im Getriebe kann ich

mich trotzdem nicht darauf berufen, dass ich nur Zehntausendstel Verantwortung trage", betont Prof. Reich. Er plädiert für eine sachliche Aufklärung der Öffentlichkeit, das Vertrautmachen damit, was in der Forschung Vision und Science Fiction ist und "dann kann die moralische Bewertung beginnen – mit der alten Frage: Was tun und was unterlassen?"

Teufelsfragen – Ethische Konflikte in der Biomedizin

2 Audio-CDs, 130 Minuten, Booklet, 8 Seiten, c+p 2005 supposé Köln, ISBN 3-932513-62-2, € 24,80



Cover des Hörbuches: William Harvey, *Ex ovo omnia*, Titelillustration seines Buches *Exercitationes de generatione animalium*, Amsterdam 1651. Foto:IdW

Science Digest

Diese und weitere Meldungen der letzten drei Monate finden Sie im Internet unter www.gabi.de

Kaum Programmfehler beim Klonen

Die gängigste Methode, zwei genetisch identische Organismen zu erzeugen, ist der so genannte Nukleustransfer. Dabei wird die Erbsubstanz aus einer erwachsenen, spezialisierten Körperzelle in eine leere Eizelle übertragen, die anschließend dazu angeregt wird, sich zu teilen. 1997 entstand mithilfe dieser Methode beispielsweise das berühmte Klonschaf "Dolly". Obwohl es seitdem gelang, verschiedene andere Tiere wie Hunde und Rinder zu klonen, ist die Technik nach wie vor sehr ineffektiv: Viele der geklonten Embryonen entwickeln sich nicht oder unnormal, und nur sehr wenige Tiere überleben die Geburt. Als Ursache für diese Probleme gilt die so genannte epigenetische Programmierung. Sie regelt mithilfe verschiedener Schaltermoleküle, wann welches Gen an- oder ausgeschaltet wird und prägt so Aussehen und Funktion einer Zelle. Erwachsene

ne Körperzellen, die ganz genau festgelegte Aufgaben erfüllen müssen, haben dabei eine völlig andere Programmierung als Eizellen, aus denen sich jede Art von Körpergewebe bilden muss. Wenn aus einer solchen spezialisierten Körperzelle ein neuer Organismus entstehen soll, muss das erwachsene Programm dementsprechend gelöscht und durch ein embryonales ersetzt werden. Und genau das funktioniert der gängigen Theorie zufolge beim Klonen nicht korrekt. Als ein internationales Forscherteam nun jedoch das Muster an- und abgeschalteter Gene bei geklonten und natürlich gezeugten Rinderembryonen verglichen, erlebten sie eine Überraschung: Die Muster der wenige Tage alten Embryonen stimmten zu mehr als 99 Prozent überein – eine Ähnlichkeit, die der zwischen nicht verwandten, natürlich empfangenen Embryonen entspricht. Mit den Bindegewebszellen, aus denen das zum Klonen verwendete Erbmaterial ursprünglich stammte,

hatten die geklonten Embryonen dagegen nur noch sehr wenig Ähnlichkeit. Zumindest während der ersten paar Tage nach dem Nukleustransfer sei demnach die Umprogrammierung praktisch vollständig, so die Forscher. Es sei jedoch möglich, dass sich die wenigen vorhandenen Abweichungen im Lauf der Entwicklung potenzierten und zu größeren, schwerwiegenden Veränderungen führten, die dann wiederum die großen Probleme beim Klonen verursachen.

Quelle: PNAS (Online) DOI: 10.1073/pnas.0508952102; 29.11.2005

Hauptschalter für die Entwicklung von Blutzellen entdeckt

Bisher kennt die Forschung rund 20 Genschalter, welche die Entwicklung der verschiedenen Blutzellen aus den Blutstammzellen des Knochenmarks steuern. Eine zentrale Rolle

unter diesen so genannten Transkriptionsfaktoren spielt dabei der Genschalter PU.1. Er steuert die Entwicklung zweier großer Blutzell-Linien des Immunsystems, einmal der Lymphozyten, zum anderen der myeloischen Blutzellen. PU.1 reguliert auch die Entwicklung der Blutstammzellen, und stellt damit sicher, dass sich immer wieder neue Blutzellen bilden. Wie aber wird dieser Genschalter selbst gesteuert? Wissenschaftler haben nun im Tierversuch einen Hauptschalter für PU.1 nachgewiesen. Dieser Hauptschalter, kurz URE (upstream regulatory element) genannt, dreht den Genschalter nicht einfach an- oder aus, sondern kann ihn auch fein steuern. Je nachdem, ob URE den Genschalter hoch- oder herunterreguliert, bilden sich aus den Vorläuferzellen der Lymphozyten entweder B- oder T-Zellen. Fehlt URE, entwickeln die Tiere eine Reihe verschiedener Blutkrebsformen, an denen sie innerhalb weniger Monate sterben. Was die Entwicklung der T-Zellen angeht, so konnten die Wissenschaftler weiter zeigen, dass der Hauptschalter URE in einen Signalweg eingebunden ist, den Forscher *wnt*-pathway nennen. Er spielt eine entscheidende Rolle für die Entwicklung eines komplexen und gesunden Organismus und reicht von der Oberfläche einer Zelle bis in den Zellkern mit der genetischen Schaltzentrale. Während der T-Zell-Entwicklung wird der *wnt*-Signalweg normalerweise abgeschaltet, was dazu führt, dass der Hauptschalter URE den Genschalter PU.1 stilllegt. Ist die Signalübertragung auf diesem Informationskanal jedoch gestört, kann PU.1 nicht richtig abgeschaltet werden. Die Folge: die T-Zellen reifen nicht aus und es entstehen Fehlbildungen und Tumore. Die Deregulation von PU.1 bereitet die Plattform für weitere Mutationen in den Blutstammzellen bzw. Vorläuferzellen und damit für die Entstehung einer Reihe verschiedener Blutkrebsformen. Als Nächstes wollen die Forscher Patientenblut untersuchen, um festzustellen, ob die aus den Tierversuchen gewonnenen Erkenntnisse auch bei Störungen der Blutzellentwicklung des Menschen nachweisbar sind.

Quelle: *Nature Genetics (Online)*
DOI:10.1038/ng1679; 27.11. 2005

Warum hellbraune Fliegen fehlsichtig sind

Warum Taufliegen mit einer bestimmten Pigmentierungsstörung nicht nur ungewöhnlich hellbraun sind, sondern auch Lichtreize nur eingeschränkt wahrnehmen können,

fanden deutsche Biochemiker zusammen mit einem internationalen Forscherteam heraus: Den Tieren fehlt das Enzym Tan. Es ist zum einen an der Bildung des Farbstoffs Melanin beteiligt, aber ermöglicht zum anderen auch das "Recycling" des Botenstoffs Histamin, der für die Weiterleitung optischer Reize von Bedeutung ist. Die Mutante "tan" der Taufliege (*Drosophila melanogaster*), der das Enzym Tan fehlt, wurde bereits Anfang des 20. Jahrhunderts entdeckt. Auffällig ist die hellbraune und somit namensgebende Färbung der Tiere. Fliegen mit dieser Pigmentierungsstörung zeigen gleichzeitig aber auch eine eingeschränkte Reaktion auf Lichtreize. Die genauen Zusammenhänge zwischen dem Enzym, der Körperpigmentierung und der Wahrnehmung von Lichtreizen konnten die Forscher erstmals direkt nachweisen. Tan spielt in unterschiedlichen Vorgängen verschiedene Rollen: In der Kutikula der sich entwickelnden Körperhülle der Fliege reguliert das Protein die Dopamin-Konzentration. Dopamin wiederum wird zu dem dunklen Farbstoff Melanin umgewandelt, welcher an der Ausbildung der für normale Fliegen typischen dunklen Pigmentbereiche beteiligt ist. Die Mutante "tan", der das Enzym fehlt, ist deswegen heller als ihre Artgenossen. Im Facettenauge von *Drosophila* ermöglicht Tan mit einer fast identischen chemischen Reaktion die Freisetzung von Histamin aus einem Vorläufermolekül. Histamin fungiert als Neurotransmitter, der als Reaktion auf Lichtreize aus der Umwelt von den Photorezeptorzellen im Auge als Botenstoff ausgeschüttet wird. Da dieser Vorgang kontinuierlich und mit sehr hoher Geschwindigkeit abläuft, muss der Körper das Histamin "recyclen": Da es nach Gebrauch inaktiviert wird, muss es anschließend wieder verfügbar gemacht werden. Die Inaktivierung durch eine chemische Modifikation geschieht durch das Enzym "Ebony". Die Aufgabe des Tan-Enzyms liegt dem derzeitigen Modell nach in der Reaktivierung des Histamins durch die Abspaltung der von Ebony geleisteten Modifikation. So sorgt Tan dafür, dass das Histamin wieder zur Weiterleitung optischer Signale zur Verfügung steht. Fehlt das Enzym, ist zu wenig Botenstoff verfügbar und die Wahrnehmung daher gestört. Die Sehfähigkeit ist von der vorhandenen Menge an Tan-Protein und damit von der Menge an zur Verfügung stehendem Neurotransmitter abhängig.

Quelle: *PLoS Genet* 1(5): e63; 25.11.2005

Fotogene Mikroben

Gentechnisch modifizierte Fotobakterien unterscheiden sich in zwei Elementen von ihren unveränderten Artgenossen: Sie enthielten ein Gen, das die Information für ein schwarzes Pigment enthielt, und ein Sensorprotein, das auf Licht reagierte. Solange sich die Mikroben im Dunklen befanden, war dieses Sensorprotein inaktiv und die Zellen produzierten den schwarzen Farbstoff – mit der Folge, dass die entstehenden Kolonien dunkel gefärbt waren. Fiel jedoch Licht auf die Bakterienzellen, wurde der Sensor aktiviert und schaltete die Farbstoffproduktion aus. Die beleuchteten Bakterien bildeten daher helle Kolonien. Diese eingebaute Lichtempfindlichkeit nutzten die Forscher für ihre lebenden Fotos aus: Sie projizierten über Nacht verschiedenen Motive auf eine Kulturplatte, die sich in einem Wärmeschrank bei 37 Grad Celsius befand. Am nächsten Morgen hatten die Bakterien das Bild originalgetreu abgebildet, berichten die Wissenschaftler. Mit diesem System gelang es nicht nur, den Schriftzug eines wissenschaftlichen Fachmagazins darzustellen, sondern auch ein Foto eines der Teammitglieder. Das eigentliche Ziel bei solchen Versuchen sind jedoch nicht bakterielle Fotos, sondern die Erforschung der so genannten Genexpression, also der Frage, wann welches Gen abgelesen und unter welchen Umständen daraus ein Eiweiß hergestellt wird. Die eingebaute Lichtempfindlichkeit könnte außerdem in Zukunft dazu verwendet werden, Bakterien mit Licht dazu zu bringen, unterschiedliche Wirkstoffe zu produzieren. Auch das Herstellen verschiedener Gewebearbeiten im Labor sei mithilfe der verwendeten Technik denkbar, so die Forscher.

Quelle: *Nature Bd. 438, S. 441; 24.11.2005*

Das dunkle Geheimnis von p53

Das p53-Gen trägt die Information für ein Protein, das menschliche Zellen zum Selbstmord treibt, wenn ihre DNA stark beschädigt ist. Dadurch wird die Weitergabe von Genmutationen an Tochterzellen und in der Folge die Bildung eines Tumors verhindert. Fehlt das p53-Gen oder ist es selbst beschädigt, kann demnach Krebs entstehen. Tatsächlich lassen sich bei mehr als 50 Prozent aller Krebsfälle beim Menschen Veränderungen am p53 beobachten. Andererseits kann das schützende Gen aber auch eine negative Wirkung haben: Ist es überaktiv und produziert mehr Protein als gewöhn-

lich, wird das Altern beschleunigt, zeigten Versuche an Mäusen. Die Forscher glauben nun einen goldenen Mittelweg für p53 gefunden zu haben. Sie züchteten Fruchtfliegen mit einer mutierten Form des p53-Proteins, das die normale Variante deaktiviert. Diesen Effekt beschränkten die Wissenschaftler aber auf Nervenzellen, da diese sich im erwachsenen Zustand nicht mehr teilen. Bei wirbellosen Tieren sowie auch bei Menschen sind sie daher kaum anfällig für Krebs, weshalb eine reduzierte Aktivität des Anti-Tumor-Proteins für sie keine große Gefahr bedeutet. Die auf diese Weise mutierten Fliegen lebten um bis zu 58 Prozent länger, ergab die Studie. Ihre Lebensdauer betrug durchschnittlich 60 Tage im Vergleich zu normalerweise etwa 38 Tagen. Dabei blieben die Fruchtfliegen weiterhin gesund: Sie fraßen, bewegten und paarten sich ganz normal. Warum eine in Nervenzellen reduzierte p53-Aktivität zu einer verlängerten gesunden Lebensspanne führen kann, konnten die Forscher nicht klären. Sie vermuteten jedoch einen möglichen Zusammenhang mit einem anderen Faktor, der erwiesenermaßen ebenfalls Alterungsvorgänge verlangsamen kann: eine Reduzierung der Kalorienzufuhr. Um ihre Hypothese zu testen, setzten die Forscher die mutierten Fruchtfliegen auf Diät. Deren Lebenszeit ließ sich dadurch aber nicht noch weiter verlängern. Der Grund dafür könnte sein, dass beide Faktoren – die reduzierte Aktivität von p53 und die Kalorienreduzierung – ihre Wirkung über einen ähnlichen Mechanismus ausüben.

Quelle: *Current Biology*, Bd. 15, S. 2063; 23.11.2005

Ein Periodensystem für Naturstoffe

Naturstoffe sind seit jeher wichtige Ausgangspunkte für die Entwicklung neuer molekularer Werkzeuge bzw. Wirkstoffe in der Chemie und Pharmazie. Hierbei werden aufbauend auf dem strukturellen Leitmotiv eines Naturstoffs so genannte Verbindungsbibliotheken aufgebaut. Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für molekulare Physiologie in Dortmund haben jetzt erstmals übergreifende strukturelle Zusammenhänge zwischen Naturstoffen beschrieben, nachdem sie zusammen mit Wissenschaftlern der Firma Novartis in Basel ca. 200.000 Naturstoffe analysiert und eine neue strukturbasierte Klassifizierung für Naturstoffe, die SCOMP (Structural Classification Of Natural Products), entwickelt haben. Mit

Hilfe dieses Ordnungsprinzips ist es den Forschern gelungen, eine neuartige Strukturklasse von Hemmstoffen für die 11b-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 (11bHSD1) zu entwickeln. Eine Hemmung dieses Enzyms gilt als viel versprechender Ansatz für die Behandlung der Fettsucht (Adipositas), des metabolischen Syndroms, der Typ-2-Diabetes sowie der kognitiven Dysfunktion.

Quelle: *PNAS, Early Edition*, 21.11.2005

Unerwartet frühe Ankunft der Kontinente

Uralte Zirkon-Kristalle enthüllen ein völlig neues Bild von der jungen Erde: Schon kurz nach ihrer Entstehung glich sie keineswegs einem feurigen Glutball, sondern besaß bereits eine kontinentale Kruste und vermutlich auch Ozeane. Kontinentale und ozeanische Kruste unterscheiden sich stark: Ozeanische Kruste besteht im Wesentlichen aus Basalt, kontinentale Kruste aus dem spezifisch leichteren Granit. Der Granit entsteht durch Vulkanismus an den so genannten Subduktionszonen, wo die ozeanische Kruste in den Erdmantel abtaucht. Durch chemische Reaktionen zwischen Meerwasser und basaltischem Krustengestein entstehen so genannte saure Gesteine wie Granit. Weil sie leichter sind, "schwimmen" die Kontinente auf dem Erdmantel, während die schwerere ozeanische Kruste permanent im Erdinneren recycelt wird. Aus dem Alter der Gesteine auf den Kontinenten gingen Geowissenschaftler bislang davon aus, dass die ersten Kontinente vor 3,8 Milliarden Jahren entstanden und die Menge der kontinentalen Kruste bis zur Gegenwart stetig zunahm. Dieses Szenario stellen einige Forscher jetzt in Frage. Sie untersuchten mehr als hundert Kristalle des besonders widerstandsfähigen Minerals Zirkon, die aus den Jack Hills in Westaustralien stammten. Die Kristalle sind zwischen 4,01 und 4,37 Milliarden Jahre alt – älter als die ersten erhalten gebliebenen Gesteine. Einen Hinweis auf die ersten, inzwischen wieder versunkenen Kontinente gaben Isotope der Elemente Lutetium und Hafnium. Die Daten zeigen, dass es in den ersten hundert Millionen Jahren nach der Entstehung der Erde vor 4,5 Milliarden Jahren bereits eine substantielle Menge kontinentaler Kruste gab. Die Forscher glauben, dass Atmosphäre, Ozeane und Kontinente schon sehr früh da waren und dass der Planet schon früh bewohnbar war.

Bakterien mit Magnetsinn

An den magnetischen Feldlinien der Erde orientieren sich nicht nur Zugvögel. Auch vermeintlich "einfach" organisierte Bakterien haben im Lauf der Evolution die Fähigkeit entwickelt, das Magnetfeld für die Suche nach optimalen Lebensbedingungen zu nutzen. Solche "magnetotaktischen" Mikroorganismen verwenden einen zellulären Mini-Kompass, der aus einer Kette von einzelnen Nano-Magneten, den Magnetosomen, besteht und die gesamte Bakterienzelle wie eine Kompassnadel im magnetischen Feld ausrichtet. Bisher war es ein Rätsel, wie die Einzeller es schaffen, ihre Magnetosomen entgegen ihrer wechselseitigen magnetischen Anziehung in einer stabilen Kette anzuordnen. Mit modernen molekulargenetischen und bildgebenden Verfahren ist es jetzt Forschern gelungen, das für die Entstehung der Magnetosomenketten verantwortliche Protein zu identifizieren. Sie konnten zeigen, dass dieses Protein die Magnetosomen entlang einer bisher unbekanntem Zellskelett-Struktur ausrichtet. Damit gelang erstmals der Nachweis, dass die Magnetosomenkette genetisch exakt reguliert wird. Zudem handelt es sich dabei um eine der komplexesten Strukturen, die bisher in bakteriellen Zellen gefunden wurden – vergleichbar jenen Zellorganellen, die man bisher nur von höheren Organismen kennt.

Quelle: *Nature (Advanced Online Publication)* 20.11.2005

Furchterregendes Gen

Ein bestimmtes Gen kontrolliert sowohl angeborene als auch erlernte Formen von Angst. Das entdeckten Forscher bei Experimenten mit Mäusen, denen das Gen *Stathmin* fehlt. Im Vergleich zu normalen Mäusen verhielten sich die mutierten Tiere wie Draufgänger: Sie waren wagemutiger und zeigten eine verminderte Fähigkeit, Ängste zu erlernen. Zu den angeborenen Ängsten, die oft artenabhängig sind, zählt bei Mäusen etwa die Furcht vor offenen Flächen. Normalerweise meiden sie derartig exponierte Standorte, wo sie leicht angreifbar sind. In der Studie begannen die Tiere ohne das Gen *Stathmin* jedoch, furchtlos solche freien Flächen zu erkunden. Auch fanden die Wissenschaftler bei diesen Tieren eine verringerte Fähigkeit, Ängste zu erlernen und sich später an unangenehme oder potenziell gefährliche Situationen zu erinnern. Die Forscher versetz-

ten normalen und mutierten Mäusen einen leichten Elektroschock, während gleichzeitig ein neutraler Ton zu hören war. Als sie später das akustische Signal allein ertönen ließen, zeigten nur die normalen Tiere deutliche Furcht als Erinnerung an das frühere Erlebnis. Die Mäuse ohne Stathmin dagegen reagierten nur wenig ängstlich: Sie schienen sich nicht an den Elektroschock zu erinnern. Stathmin kommt in großen Mengen im Mandelkern vor – jener Gehirnregion, die eine Schlüsselrolle bei verschiedenen Formen von Angst spielt. Es kontrolliert den Auf- und Abbau von so genannten Mikrotubuli. Das sind Eiweißmoleküle, die zum Herstellen und Auflösen von Verbindungen zwischen Nervenzellen im Zuge von Lern- und Erinnerungsvorgängen nötig sind. Mithilfe von Stathmin kann der Mandelkern sehr schnell Verbindungen dort aufbauen, wo es erforderlich ist. Ohne das Gen geht diese Flexibilität aber verloren. Nach Ansicht der Forscher könnten die mutierten Mäuse als Modell bei der Erforschung von Angststörungen eingesetzt werden, bei denen angeborene und erlernte Ängste eine Rolle spielen. In weiterer Folge hoffen die Wissenschaftler auf die Entwicklung neuer Wirkstoffe für die Therapie derartiger Störungen.

Quelle: *Cell (Online)* DOI: 10.1016/j.cell.2005.08.038; 18.11.2005

Herzschrittmacher ohne Batterie

Normalerweise kontrollieren zwei Gruppen von Steuerzellen den Herzrhythmus, indem sie die Muskelzellen dazu animieren, sich zusammenzuziehen. Sind diese Schrittmacherzellen jedoch so geschädigt, dass sie ihre Signale nicht mehr regelmäßig aussenden können, muss ein künstlicher Taktgeber diese Aufgabe übernehmen. Momentan werden dazu kleine Elektroden in den Herzmuskel implantiert, die mithilfe eines batteriebetriebenen Impulsgebers elektrische Impulse an die Zellen leiten. Um jedoch die Abhängigkeit von Batterien und die Notwendigkeit eines permanenten äußeren Zugangs zum Gerät zu umgehen, suchen Wissenschaftler überall nach einer Möglichkeit, die elektrischen Geräte durch biologische zu ersetzen. Für ihre Variante benutzen die Forscher Bindegewebszellen aus dem Lungen von Meerschweinchen, in die sie zwei zusätzliche Gene eingesetzt hatten. Diese Gene trugen Informationen für so genannte Kanalproteine, durch die elektrische Ladungsträger transportiert werden. Schon drei Minuten nach der Vereinigung mit herkömmlichen Herzmus-

kelzellen begannen die veränderten Zellen, ihre Arbeit aufzunehmen und die gleichen Spannungsmuster zu erzeugen wie die natürlichen Taktgeberzellen. Diese Fähigkeit behielten sie etwa zwei Wochen, berichteten die Wissenschaftler. Auch im Körper erfüllten die modifizierten Bindegewebszellen ihre Aufgabe, zeigte ein weiterer Test: Als die Wissenschaftler einigen herzkranken Meerschweinchen die Zellen ins Herz injizierten, fusionierten sie mit dem Herzmuskel und halfen tatsächlich, den Herzschlag zu regulieren – von einem Schlag alle zwei Sekunden auf zwei Schläge pro Sekunde, was praktisch dem natürlichen Herzschlag entspricht. Die Bioschrittmacher könnten nach Ansicht der Wissenschaftler eine wichtige Alternative für Patienten werden, bei denen die herkömmliche Methode wegen der Infektionsgefahr zu viele Risiken birgt oder für Kinder, deren Herz für ein elektrisches Gerät zu klein ist.

Quelle: *BdW (Online)* 18.11.2005

Hausgemachte Antibiotika im Knochen

Normalerweise kommen Knochen nicht mit Bakterien oder anderen Mikroben in Kontakt. Anders sieht es jedoch aus, wenn beispielsweise ein Zahn gezogen wird: In diesem Moment wird die Barriere zwischen dem Knochen und der Mundflora, in der es von Bakterien nur so wimmelt, zerstört. Trotzdem entzünden sich die Kieferknochen nur äußerst selten nach einem solchen Eingriff. Um dieser Tatsache auf den Grund zu gehen, untersuchten die Kieler Wissenschaftler sie Knochenstücke aus gesunden und chronisch entzündeten Kiefern sowie zur Kontrolle aus dem Becken und dem Wadenbein. Das Ergebnis: In allen Proben produzierten die sternenförmigen Knochenzellen, die so genannten Osteozyten, drei verschiedene Defensine, wobei die Zellen aus dem infizierten Kieferstück besonders fleißig waren. Wahrscheinlich fährt der Knochen seine Produktionskapazitäten als Reaktion auf eine bestehende Infektion und damit einen besonders heftigen Angriff von Bakterien hoch, schließen die Forscher aus diesem Ergebnis. Ein ähnlicher Effekt ist auch von der Haut bekannt: Auch hier erhöhen die Zellen erst bei Kontakt mit Mikroben die Menge der produzierten Abwehrproteine. Die Defensinabwehr ist besonders an Stellen wichtig, an denen konstante oder häufige Mikrobenangriffe erfolgen, wie beispielsweise den Schleimhäuten oder auch dem Zahnfleischsaum. Sie steht außerdem

sehr viel schneller zur Verfügung als die eigentliche Immunabwehr, für die immer wieder neue, speziell angepasste Zellen gebildet werden müssen. Als nächstes wollen die Wissenschaftler untersuchen, was genau die erhöhte Defensin-Produktion auslöst. Sie hoffen, ihre Entdeckung für die Behandlung chronischer Knocheninfektionen wie fortgeschrittene Parodontitis oder für die Entwicklung sicherer Knochenimplantate nutzen zu können.

Quelle: *New Scientist (Online)* DOI: 10.1016/j.bone.2005.09.003; 17.11.2005

Zucker für den Biodiesel

Etwa 1,1 Millionen Tonnen Biodiesel wurden in Deutschland im vergangenen Jahr aus Rapsöl hergestellt. Damit liegt Deutschland an der Weltspitze. Befreit von der Mineralölsteuer ist er heute mit herkömmlichem Diesel konkurrenzfähig. Die Veresterung von Fettsäuren mit flüssigen Katalysatoren wie Schwefelsäure ist ein weit verbreiteter Prozess in der Biodiesel-Produktion. Doch sei dazu viel Energie und eine aufwändige Abscheidung des flüssigen Katalysators nötig. Mit flüssiger Schwefelsäure als Katalysator werden heute die natürlichen Fettsäuren zu Rapsölmethylester umgesetzt. Japanische Forscher vernetzten Zucker- und Zellolosemoleküle bei rund 300 Grad Celsius zu einem engmaschigen Gitter aus Kohlenwasserstoffen (Pyrolyse). Dieses Trägermaterial behandelten sie anschließend für mehrere Stunden bei etwa 150 Grad mit konzentrierter Schwefelsäure. Es entstand ein schwarzes Pulver, das als fester, unlöslicher Katalysator die Fettsäuren bei 80 Grad mit einer vergleichbar hohen Ausbeute wie flüssige Schwefelsäure veresterte. Deutlich leichter als die flüssige Schwefelsäure ließ sich dieser pulvrige und wieder verwendbare Katalysator vom fertigen Treibstoff trennen. Da die Ausgangsprodukte für den festen Katalysator aus Ernteabfällen gewonnen werden können und die Reinigung des Endproduktes leichter ist, lockt hier ein günstigeres Produktionsverfahren für Biodiesel. Bis zu seinem Einsatz für die Herstellung des klimaneutralen Treibstoffs wollen die Forscher die Ausbeute im Labor weiter erhöhen. Danach müssen sie ihre Methode an die Bedingungen einer großtechnischen Produktion anpassen. Gelingt dies, könnte Biodiesel auch ohne Steuerbegünstigungen zu einem wirtschaftlichen Ersatz von Erdöl-Diesel avancieren.

Quelle: *Nature* Vol. 438, S. 178; 12.11.2005



Stellenausschreibung Nr. 38/2005 an der
**Bayerischen Landesanstalt
 für Landwirtschaft – Institut für
 Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung –
 Arbeitsbereich Genomanalyse (IPZ 1b)**

in Freising-Weißenstephan ist im Rahmen eines DFG-Kooperationsprojektes ab Frühjahr 2006 eine Stelle als

**wissenschaftliche/r Mitarbeiter/in
 (Doktorand/in)**

zu besetzen. Die Stelle ist vorerst auf 2 Jahre befristet.

Forschungsvorhaben:

Fusarium-Resistenz von Winterweizen (*Triticum aestivum*): Entwicklung und Kartierung funktioneller genetischer Marker mit Hilfe eines integrativen Ansatzes von Expressions- und Kandidatengenanalyse auf der Basis einer validierten QTL-Karte

Aufgabenschwerpunkte:

- Etablierung eines Infektionssystems zur Untersuchung differentieller Genexpression während der Weizen-Fusarium-Interaktion.
- Identifizierung und Analyse differentiell exprimierter Gene mittels cDNA-AFLP-Technik, quantitativer PCR und Northern Blots.
- Entwicklung molekularer Marker aus differentiellen cDNA-Fragmenten.
- QTL-Kartierung der funktionellen Marker in die bestehenden Populationen.
- Berechnung von Marker-Merkmal-Assoziationen.

Hierfür setzen wir folgende Qualifikationen und Fähigkeiten voraus:

- Abgeschlossenes Hochschulstudium der Agrar- oder Biowissenschaften oder ähnliche Qualifikation, die zur Promotion berechtigt.
- Kenntnisse und Interesse an molekularbiologischen Methoden, insbesondere auf dem Gebiet der Expressionsanalyse (RNA-Präparation, cDNA-Synthese, RT-PCR) sowie an molekularen Markertechniken (AFLP, STS, SNP)
- Fähigkeit zum wissenschaftlichen Arbeiten.
- Erfahrungen mit statistischer Versuchsauswertung.
- Engagement, Flexibilität und Teamfähigkeit.

Die Bezahlung erfolgt nach Vergütungsgruppe IIa/2 BAT. Auf das Antragsrecht zur Beteiligung der Gleichstellungsbeauftragten sowie auf die Möglichkeit einer Teilzeitbeschäftigung unter den gesetzlichen Vorschriften wird hingewiesen. Bewerbungen von Frauen sind erwünscht. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt. Ihre aussagekräftige Bewerbung richten Sie bitte, gerne auch per E-Mail, mit Angabe der Stellenausschreibungsnummer, bis spätestens 20.12.2005 an:

Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft

Ansprechpartner im Institut:

Sachgebiet AZV 2 „Personal“

Hr. Dr. Schweizer, Tel. 08161/714065

Vöttinger Straße 38

Fr. Dr. Mikolajewski, Tel. 08161/714817

85354 Freising-Weißenstephan

E-Mail: angelika.kleinschmidt@LfL.bayern.de



In der Arbeitsgruppe „Pflanzenbioinformatik“ am **Deutschen Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH** ist zunächst befristet bis 04/2007 eine Stelle für eine(n) promovierte(n)

**Wissenschaftliche(n)
 Mitarbeiter/in/Biologie
 (TVÖD)**

ab sofort zu besetzen.

Wir sind eine öffentlich geförderte Einrichtung, die eine breite Palette von Materialien und Services für die Genomforschung zur Verfügung stellt.

Speziell im Pflanzengenombereich haben wir uns Forschung und Serviceleistungen rund um die Analyse, Datenorganisation und -präsentation von genomischen Daten zur Aufgabe gemacht.

Aufgabengebiet ist die wissenschaftliche Mitarbeit an dem vom BMBF im Rahmen des Forschungsprogramms „Genomanalyse im biologischen System Pflanze“ (GABI) geförderten Forschungsprojektes (GABI Primärdatenbank <http://gabi.rzpd.de>).

Schwerpunkte ihrer Tätigkeit ist der Auf- und Ausbau von Beziehungen zu Projektpartnern und die Planung neuer Projekte. Sie sind verantwortlich für die Berichterstattung und die Präsentation der Projekte.

Idealerweise haben Sie bereits Erfahrung im Einwerben von Drittmitteln.

Wir erwarten von Ihnen fundierte Kenntnisse in der Molekularbiologie und ein hohes Maß an Eigeninitiative und Engagement.

Sie erwartet ein dynamisches Team von aufgeschlossenen Biologen und Informatikern.

Bitte richten Sie ihre Bewerbung mit den üblichen Unterlagen bis zum 31.12.2005 an die RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH, Personalabteilung, Heubnerweg 6, 14059 Berlin. Weitere Informationen unter <http://www.rzpd.de/about/jobs/>

gefördert durch:



Genomanalyse
im biologischen
System Pflanze

Genomforschung an
Mikroorganismen

Nationales
Genomforschungsnetz

Funktionelle Genomanalyse
im tierischen Organismus

Impressum

GenomXPress Nr. 4/05 · Dezember 2005 · Newsletter von GABI, GenoMik, NGFN und FUGATO mit Informationen aus der deutschen Genomforschung.

Der GenomXPress erscheint im März, Juni, September und Dezember.
Redaktionsschluss für die nächste Ausgabe ist der 17.2.2006.

Herausgeber

Die wissenschaftliche Koordinierungsstelle des deutschen Pflanzengenomprogramms (GABI)
Die wissenschaftlichen Koordinierungsstellen des Genomprogramms Genomforschung an Mikroorganismen (GenoMik)
Das Projektkomitee des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN)
Das Sekretariat des Genomprogramms zur funktionellen Genomanalyse im tierischen Organismus (FUGATO)

Redaktion

Dr. Jens Freitag · Dr. Saskia Dombrowski · GABI Geschäftsstelle · c/o Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie
Am Mühlenberg 1 · 14476 Golm · Tel 0331-567-8300 · Fax 0331-56789-8300 · freitag@mpimp-golm.mpg.de

Helga Frankenstein · Dr. Markus Albertini · Projektmanagement NGFN
Heinrich-Konen-Straße 1 · 53227 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. Susanne Roosen (FUGATO-Sekretariat) · Adenauerallee 174 · 53113 Bonn · Tel 0228-9144725 · Fax 0228 91447-45
info@fugato-sekretariat.de

Der Inhalt von namentlich gezeichneten Artikeln liegt in Verantwortung des jeweiligen Autors.
Der Inhalt des GenomXPress ist auch über die Internetseiten der Programme GABI, GenoMik, NGFN und FUGATO
(www.gabi.de · www.genomik.uni-bielefeld.de · www.ngfn.de · www.fugato-forschung.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