

GENOMXPRESS 2.05

Informationen aus der deutschen Genomforschung

Juni 2005

Krankheits-Gene bei affektiven und schizophrenen Störungen identifiziert • Mäuse als Modelle für menschliche Erkrankungen • **Schlüsselreagenzien für den nächsten großen Schritt** • Vergleichende Genomanalyse bei Staphylokokken • **Die Entschlüsselung der Genomsequenz des nosokomial pathogenen Hautbewohners *Corynebacterium jeikeium*** • Überleben im Überfluss: Das Essigsäurebakterium *Gluconobacter oxydans* • **Grüne Giganten** • Unterirdische Lockmittel für nützliche Nematoden • **Ein Aktivitätsatlas für Pflanzengene** • Wandelfreudige Blütenarchitektur • **Firmenportrait Ascenion GmbH** • Koordinierungsstelle Technologietransfer (KTT) im Nationalen Genomforschungsnetzwerk-2 **Gesichter der Forschung: Portrait Thilo Fuchs** Tagungsberichte • **Science Digest**

Inhalt

| | | | | | |
|---|----|--|----|--|----|
| Editorial | 3 | Grüne Giganten – Spezifische Effekte von MicroRNA's auf das pflanzliche Transkriptom | 21 | Die neue französische Agentur zur Forschungsförderung (ANR) | 33 |
| Forschung | | Unterirdische Lockmittel für nützliche Nematoden – Weitere Details über die Abwehrstrategien von Pflanzen | 22 | Braunschweiger Wissenschaftler mit Novartis Preis 2004 ausgezeichnet | 34 |
| Krankheits-Gene bei affektiven und schizophrenen Störungen identifiziert Aktuelle Forschungsergebnisse aus dem NeuroNetz im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) | 4 | Ein Aktivitätsatlas für Pflanzengene | 23 | Stetiges Wachstum bei Investitionen in Forschung und Entwicklung | 34 |
| Mäuse als Modelle für menschliche Erkrankungen Die SMP „Modelle für erblich bedingte Erkrankungen des Menschen“ (SMP Models) bietet eine Plattform zu Erstellung, Phänotypisierung und Archivierung von Mausmodellen | 7 | Wandelfreudige Blütenarchitektur – Ein Prinzip der Evolution für morphologische Neuheiten | 24 | Außerordentlich flexibel: NimbleGen Microarray Service des RZPD | 35 |
| Schlüsselreagenzien für den nächsten großen Schritt Antibody Factory – Eine neue Plattform zur Generierung von Antikörpern im NGFN2 | 11 | Firmenportrait | | Deutschland stark bei internationalen Fachpublikationen | 36 |
| Vergleichende Genomanalyse bei Staphylokokken – Identifizierung von Kandidaten für neue Virulenzfaktoren | 14 | Ascenion GmbH – Life Science into Business Ein innovatives Modell für das Asset Management von geistigem Eigentum | 25 | Studie: Europa knausert bei der Krebsforschung – Pro-Kopf-Ausgaben in den USA siebenmal höher | 37 |
| Die Entschlüsselung der Genomsequenz des nosokomial pathogenen Hautbewohners <i>Corynebacterium jeikeium</i> Ein wichtiger Schritt gegen das Risiko des Krankwerdens im Krankenhaus | 17 | Patente & Lizenzen | | Studie zur technologischen Leistungsfähigkeit Deutschlands vorgelegt | 37 |
| Überleben im Überfluss: Das Essigsäurebakterium <i>Gluconobacter oxydans</i> Das Genom von <i>G. oxydans</i> scheint eine extreme Anpassung an Habitate mit hohen Substratkonzentrationen darzustellen | 18 | Koordinierungsstelle Technologietransfer (KTT) im Nationalen Genomforschungsnetzwerk-2 | 28 | Max-Planck-Gesellschaft gründet Partnerinstitut in China Gemeinsames Institut mit der Chinesischen Akademie der Wissenschaften hat rechnergestützte theoretische Biologie als Schwerpunkt | 38 |
| | | Portrait | | Treffen | |
| | | Dr. Thilo Fuchs Salmonellenzüchter | 31 | Gatersleben Research Conference | 39 |
| | | News & Confuse | | Science Digest | 42 |
| | | Info | | Jobbörse | 47 |
| | | Hohe Auszeichnung: Prof. Gerhard Gottschalk erhielt Bundesverdienstkreuz | 33 | Impressum | 48 |

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

„Panta rhei“ – alles ist in Bewegung, alles fließt. Dieser 2600 Jahre alte Ausspruch Heraklits gibt wieder, was viele gerade empfinden, denken und erleben. Obwohl Wissenschaftler diesen Zustand der steten Veränderung und des Verschiebens von Grenzen kennen, schätzen und täglich meistern, bleibt ein Rest von Unsicherheit. Dass „alles fließt“, bleibt jedoch ein universeller Leitsatz, denn nichts lässt sich dauerhaft fixieren. Was bleibt, ist ein spannender und intensiver Prozess der Veränderungen. Der Sommer 2005 ist ein perfekter Zeitpunkt, um Erreichtes zu analysieren und um neue Ziele abzustecken. Die molekularen Lebenswissenschaften sind in einem Konsolidierungsprozess, Strategie- und Visionspapiere über die zukünftige Ausrichtung der Genomforschung werden gerade geschrieben – in Europa und in Deutschland. Trotz der anstehenden Veränderungen, oder gerade auf Grund dieser, wollen wir die Historie und das bisher Erreichte nicht aus den Augen verlieren.

Seit der Gründung des DHGP im Jahr 1996 stellt die Genomforschung eine feste Größe bei der Formung neuer, wissenschaftlicher Strukturen und für die Bündelung von Forschungsexzellenz in Deutschland dar. Ziele wie Clusterbildung, projektübergreifende Forschungsverbände, Innovationsketten von der Grundlagen- hin zu einer produktorientierten Forschung aber auch die Gestaltung einer lebendigen Partnerschaft aus Öffentlichkeit, Politik, Forschung und Wirtschaft sind Markenzeichen dieser Entwicklungen der letzten 10 Jahre. Die Genomforschung wurde zu einer in der Öffentlichkeit wahrgenommenen und intensiv diskutierten Größe. Sehr gut besuchte Events, wie lange Nächte der Wissenschaft oder Aktionsjahre, sind Beweise für ein gesteigertes Interesse der Öffentlichkeit an der Forschung. Neugierde und das sich reiben am Bestehenden wird wieder stärker als Tugend begriffen. Die heutige Generation von Forschern lernt, wie man Wissenschaft auf einem populären Niveau spannend darstellen kann.

Exzellente Forschung und ein generelles Interesse an der Wissenschaft bilden das

Fundament, auf welchem sich die Lebenswissenschaften in den kommenden Jahrzehnten weiterentwickeln können. Nach dem bisherigen Fokussieren auf die molekularen Zusammenhänge der Organisation, Struktur und evolutionären Dynamik von einzelnen Genomen steht nun ein (weiterer) Paradigmenwechsel in der Biologie an: Integrativere Forschungskonturen sind bereits sichtbar. Systemorientierte Biologie und Ökologie sind Schlagworte, die versuchen diese Entwicklung zu beschreiben und zu benennen. Wieder einmal gilt es die dafür notwendigen Strukturen zu schaffen. Grenzverschiebungen stehen an und abgesteckten Claims werden verändert werden müssen. Gesundheit, Umwelt und Ernährung werden zu den neuen Dachmarken unter welchen sich die Lebenswissenschaften strukturieren. Dabei geht es neben dem Erkenntnisgewinn um die Anwendung der Ergebnisse aus der Genomforschung.

Eine intensive und spannende Zeit also, auf die wir uns hinzubewegen. Diesen Übergang in den molekularen Lebenswissenschaften zu gestalten, wird zur Aufgabe der nächsten Jahre.

In diesem Heft freuen wir uns Ihnen wieder Highlights über das gesamte Spektrum der deutschen Genomforschung näher zu bringen.

Erste Erfolge bei genetisch komplexen Erkrankungen vermelden die Forscher aus dem NeuroNetz. Für affektive und schizophrene Störungen sind jetzt offenbar die ersten Krankheits-Gene identifiziert worden. Bei den schizophrenen Störungen ist es das so genannte DAOA und für unipolare depressive Störungen wurde das Gen FKBP5 identifiziert. Um Modelle für erblich bedingte Krankheiten des Menschen geht es bei den Mausmodellen in der Systematisch Methodischen Plattform (SMP) Models. Das Modell Maus hat sich in der Forschung etabliert, weil sein Genom zu 90 Prozent mit dem menschlichen Genom identisch ist und viele Gene dieselbe Krankheit auslösen können. Darüber hinaus stellte die Ascenion GmbH, ein Vermarktungspartner im Bereich Life-Sciences, zwei erfolgreiche Beispiele mit unterschiedlichen Verwertungsstrategien und das Konzept für den „genome-marketplace“ im NGFN vor.



Wie die Analyse des Genoms eines harmlosen Bakteriums wie *Staphylococcus carnosus* bei der Suche nach neuen Virulenzfaktoren – und damit neuen Kandidatengenomen, die als Ansatzpunkte für die Entwicklung von neuen Antiinfektiva dienen – helfen kann, können Sie dem Beitrag ab Seite 14 entnehmen. Die vor kurzem an der Universität Bielefeld gelungene Entschlüsselung der Genomsequenz des natürlichen Hautbewohners *Corynebacterium jeikeium*, der in Krankenhäusern verstärkt als Krankheitskeim auftritt, kann einen wichtigen Beitrag zur Bekämpfung des zunehmenden Problems bakterieller Infektionen bei Krankenhausaufenthalten leisten. Die so genannte weiße Biotechnologie ist auf dem Vormarsch. Ab Seite 17 lesen Sie, wie die Genomforschung an dem biotechnologisch relevanten Essigsäurebakterium *Gluconobacter oxydans* den Weg in die Anwendung ebnet.

Die Pflanzen der Zukunft müssen auf zukünftige Erfordernisse hin entwickelt werden. Wie die Wüchsigkeit von Pflanzen gesteigert werden könnte oder wie Pflanzen mit ihrer Umwelt in Wechselwirkung treten, das lesen Sie bitte ab Seite 21 in dieser Ausgabe.

Der Ihnen bekannten Triade der Genomforschungsprogramme im GenomXPress könnte demnächst jenes zur Nutztiergenomforschung an die Seite gestellt werden. Also bitte nicht wundern, wenn der GenomXPress Ihnen bald von einem Quartett präsentiert wird. Aber Sie wissen ja, „panta rhei“ ...

Viel Spaß beim Lesen und zahlreiche Aha-Effekte wünscht Ihnen im Namen der gesamten Redaktion mit fröhlichen Grüßen aus Potsdam, Jens Freitag.

Krankheits-Gene bei affektiven und schizophrenen Störungen identifiziert

Aktuelle Forschungsergebnisse aus dem NeuroNetz im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN)

Peter Propping, Sprecher des NGFN-NeuroNetz

Während bei den monogen erblichen Erkrankungen die Genidentifikation und die Aufklärung der pathophysiologischen Mechanismen rasch voranschreiten, waren Erfolgsmeldungen bei genetisch komplexen Krankheiten bisher seltener. In jüngster Zeit gibt es jedoch auch bei diesen Erfolge. Zu den genetisch komplexen Erkrankungen zählen auch die affektiven und die schizophrenen Störungen. Erstere sind durch das episodische Auftreten schwerer depressiv-gehemmter und/oder manisch-erregter Verstimmungen gekennzeichnet. Treten beide Gemütszustände bei einer Person in sich abwechselnder Folge auf, spricht man von einer bipolar affektiven Störung (BPAD). Leidet der Betroffene isoliert an Depressionen, liegt eine unipolar depressive Störung (UPD) vor. Demgegenüber sind die Schizophrenien durch das Vorhandensein von Sinnestäuschungen, Störungen des Ich-Erlebens und Veränderungen der Wahrnehmung gekennzeichnet. Die Krankheiten sind in der Allgemeinbevölkerung ausgesprochen häufig, etwa 10% aller Menschen erkranken im Laufe des Lebens an einer UPD und circa 1-1,5% an einer Schizophrenie oder BPAD.

Für beide Krankheitsgruppen sind jetzt

offenbar die ersten Krankheits-Gene identifiziert. Bei schizophrenen Störungen handelt es sich u.a. um das D-Amino-Acid-Oxidase-Activator-Gen (DAOA) und bei unipolar depressiven Störungen um das FK506-Binding-Protein-5-Gen (*FKBP5*). An der Identifikation waren die durch das NGFN geförderten Gruppen im SubNetz *Affektive Störungen und Psychosen des NeuroNetzes* maßgeblich beteiligt. Bei einem gemeinsamen Treffen am Life & Brain Center in Bonn stellten die beteiligten Arbeitsgruppen ihre neuesten Forschungsergebnisse zu beiden Krankheits-Genen vor. Es ging darüber hinaus um Forschungsstrategien auf dem Gebiet der Proteomik, die zur Identifikation weiterer Dispositions-Gene führen sollen.

DAOA – Krankheits-Gen für schizophrene Störungen

Die Bedeutung von DAOA am Entstehungsprozess schizophrener Störungen wird mit verschiedenen Methoden untersucht. Dazu gehören molekulargenetische Untersuchungen mit dem Ziel, die disponierenden genetischen Veränderungen zu finden, Genotyp-Phänotyp-Korrelationen zur Abgrenzung der psychischen Dimen-

sionen, die durch die Veränderungen beeinflusst werden, und Untersuchungen zum zellbiologischen Verständnis, u. a. durch Generierung geeigneter Tiermodelle. Die Arbeiten zum DAOA Gen sind im Rahmen eines DFG-Projekts durchgeführt worden und stehen paradigmatisch für die im Rahmen des NGFN verwendeten Strategien.

Molekulargenetische Forschungsergebnisse

Mit Hilfe eines positionellen Klonierungsansatzes fanden Chumakov *et al.* (2002) an zwei Kollektiven von Patienten mit schizophrenen Störungen signifikante Hinweise auf Assoziation zwischen genetischen Varianten am DAOA-Genlocus und der Erkrankung. Die Befunde konnten in Folge an vier unabhängigen Patientenkollektiven mit schizophrener Störung bestätigt werden (Addington *et al.* 2004; Korostishevsky *et al.* 2004; Schumacher *et al.* 2004a; Wang *et al.* 2004). Die assoziierten Allele und Haplotypen waren jedoch in den verschiedenen Populationen z. T. unterschiedlich. Dies deutet darauf hin, dass die krankheitsrelevanten genetischen Veränderungen jeweils unabhängig voneinander in den untersuchten Populationen entstanden sind.

Die Bonner Arbeitsgruppe re-sequenzierte den gesamten kodierenden DAOA-Bereich und große Abschnitte potentiell regulatorisch wirkender Elemente bei Patienten und Kontrollen. Viele der identifizierten Varianten (54 SNPs und 2 STR-Marker) wurden anschließend in einer großen Stichprobe von Patienten und populationsbasierten Kontrollen, die im Rahmen des NGFN-Projektes erhoben wurden, genotypisiert. 7 der untersuchten Marker waren signifikant assoziiert. Die Varianten befinden sich in einem Haplotyp-Block, der im 3'UTR-Bereich des DAOA-Gens lokalisiert ist (Abb. 1). Innerhalb dieses Blocks gelang die Identifikation eines Risiko-Haplotyps, der im Patienten-Kollektiv signifikant häufiger vorkommt als bei den Kontrollen.

Die Identifikation einer krankheitsverursachenden Veränderung im Gen ist bisher noch

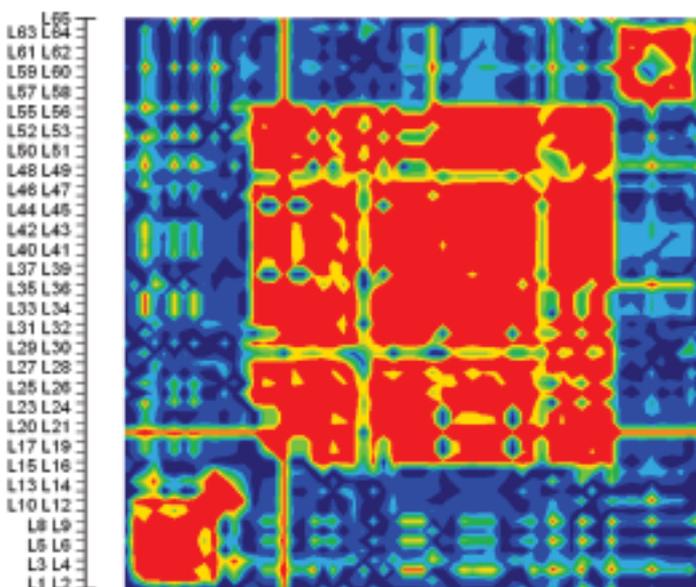


Abb. 1: Haplotyp-Block-Struktur und Kopplungsungleichgewichte zwischen Markern am DAOA-Locus (Dprime Darstellung). Der Haplotyp-Block, der im 3'UTR-Bereich des DAOA-Gens lokalisiert ist und in dem die Varianten mit den stärksten Assoziationshinweisen liegen, ist in der Mitte abgebildet.

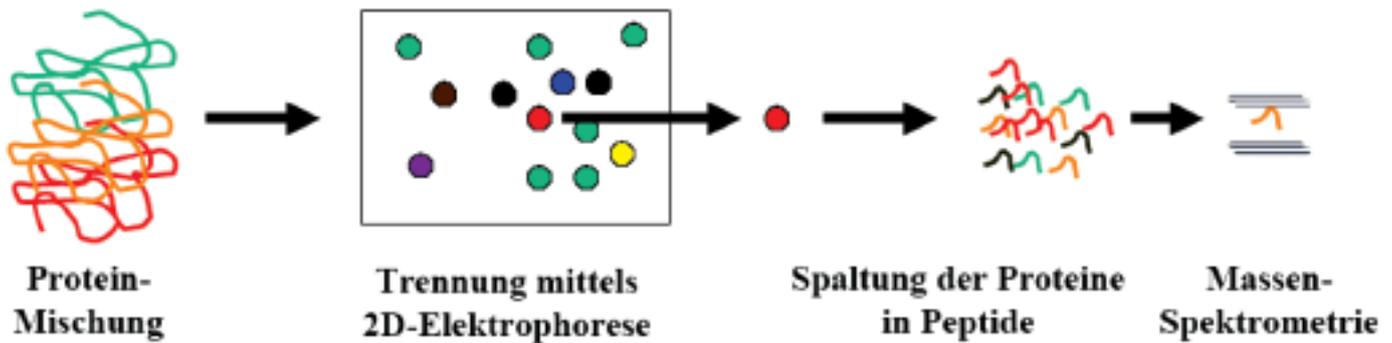


Abb. 2: Strategie zur Analyse von komplexen Proteingemischen aus Zellen, Geweben und Körperflüssigkeiten. Proteine werden nach dem Aufschluss mittels zweidimensionaler Elektrophorese nach Ladung und Größe im Gel getrennt. Nach der Untersuchung auf Unterschiede im Proteinmuster der Gele werden die relevanten Proteinmarker mit Hilfe von Enzymen in kleine Peptidfragmente gespalten und letztere zwecks Protein-Identifizierung massenspektrometrisch vermessen.

nicht gelungen. Wahrscheinlich handelt es sich um Krankheitsvarianten, welche die Genexpression oder Translation betreffen. Durch Assoziationsanalysen mit weiteren Markern am DAOA-Locus sollen jetzt die Varianten mit dem höchsten prädictiven Wert identifiziert werden. Diese sollen dann funktionellen Untersuchungen zugeführt werden.

Differenzierte Phänotypcharakterisierung

Interessanterweise zeigten sich auch signifikante Assoziationen mit Varianten am DAOA-Locus in Kollektiven mit BPAD und Panikstörungen (Hattori *et al.* 2003; Chen *et al.* 2004; Schumacher *et al.* 2004b). Der genetische Beitrag des DAOA-Gens zu psychiatrischen Phänotypen ist offenbar diagnoseübergreifend.

Wie wichtig die differenzierte Phänotypcharakterisierung von Patienten bei der Erforschung genetisch komplexer Erkrankungen ist, verdeutlichen in diesem Zusammenhang die Forschungsergebnisse der Arbeitsgruppe um Marcela Rietschel (Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim). Die detaillierte Phänotyp-Charakterisierung, die weit über die kategoriale Diagnoseerfassung hinausgeht, ermöglichte die Zuordnung der Assoziationsbefunde im Wesentlichen auf die BPAD-Subgruppe mit anamnestischem Verfolgungswahn. Dieser Befund konnte auch in einem unabhängigen BPAD-Kollektiv repliziert werden (Schulze *et al.* Im Druck). Es handelt sich hier um die erste systematische und replizierte Genotyp-Phänotyp Assoziation in der psychiatrischen Genetik, die mit dem Ansatz des sog. "reverse phenotyping" (Schulze and McMahon 2004) zum Erfolg führte. Diese Methode soll jetzt auch an dem Kollektiv mit schizophrener Störung angewendet werden.

Zellbiologische Untersuchungsergebnisse und Tiermodelle

Es wird davon ausgegangen, dass DAOA – gemeinsam mit dem zellulären Interaktionspartner D-Aminosäure-Oxidase (DAAO) – D-Serin oxidiert. Die Aminosäure D-Serin ist ein allosterischer Aktivator des NMDA-Typ-Glutamat-Rezeptors. Spezielle Bindungsstellen am NMDA-Rezeptor müssen durch D-Serin (oder alternativ auch Glycin) besetzt sein, damit Glutamat den Rezeptor aktivieren kann (u. a. Mothet *et al.* 2000). Die Interaktion der Proteine DAOA und DAAO führt *in vitro* zu einer Aktivitätssteigerung von DAAO (mit vermehrter Oxidation von D-Serin) und einer wahrscheinlich daraus resultierenden verminderten Aktivität des NMDA-Rezeptors (Chumakov *et al.* 2002).

Da der humane DAOA-Genlocus bei der Maus nicht konserviert ist, generiert die Arbeitsgruppe um Andreas Zimmer (Life & Brain Center in Bonn) mit Hilfe der Bacterial-Artificial-Chromosome- (BAC) Technologie transgene Mäuse mit integriertem humanen DAOA-Locus. Diese transgenen Tiere ermöglichen u. a. zellbiologische Untersuchungen zur Expression "humaner" DAOA-Transkripte und zur Interaktion mit muriner DAAO *in vivo*. Dies wird entscheidend zum Verständnis der Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen beitragen.

FKBP5 – Krankheits-Gen für unipolar depressive Störungen (UPD)

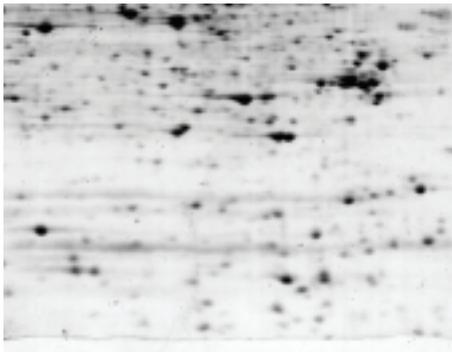
Die für die UPD beschriebenen neurobiologischen Auffälligkeiten mit einer Überaktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HPA-Achse) veranlassten die Arbeitsgruppe um Florian Holsboer (Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München), Assoziationsanalysen in Kandidatengenomen durchzuführen,

welche an der Regulation der HPA-Achse und damit an der Stresshormonregulation beteiligt sind. Bei diesen Untersuchungen ergaben sich signifikante Assoziationshinweise genetischer Varianten im *FKBP5*-Gen mit dem klinischen Verlauf der UPD sowie dem Ansprechen auf Antidepressiva. Darüber hinaus deuten auch die funktionellen Untersuchungen der Gruppe auf eine Beteiligung des *FKBP5*-Gens, und damit der HPA-Achse, am Entstehungsprozess der UPD hin (Binder *et al.* 2004).

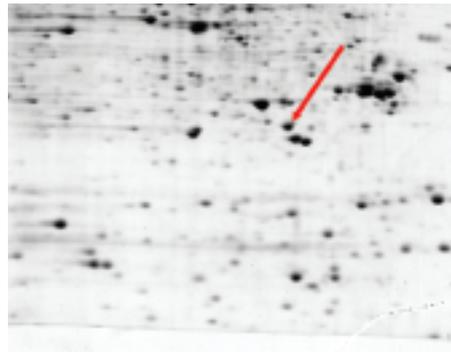
Molekulargenetische Forschungsergebnisse

Insgesamt wurden 27 SNPs aus dem *FKBP5*-Gen bzw. seiner Nachbarschaft in einem UPD Fall/Kontroll-Kollektiv genotypisiert. Zwar ergaben sich keine Assoziationshinweise beim direkten Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe, aber mehrere Varianten waren hochsignifikant mit dem Wirkungseintritt der Antidepressiva und der Anzahl depressiver Episoden assoziiert. Der Befund des am stärksten assoziierten SNP-Markers wurde in einem unabhängigen UPD-Kollektiv repliziert. Auch dabei ergaben sich signifikante Assoziationshinweise mit dem Ansprechen auf antidepressive Therapie. In beiden Kollektiven zeigten Patienten, die homozygot für das seltene Allel des SNPs waren, bereits nach einwöchiger Behandlung mit Antidepressiva eine signifikante Verbesserung ihrer Krankheitssymptome, während Patienten mit den anderen Genotypen auch nach fünf Wochen weniger gut auf die Therapie angesprochen hatten. Der mit der Therapie-Response assoziierte Genotyp wurde auch signifikant häufiger bei Patienten mit einer erhöhten Anzahl depressiver Episoden nachgewiesen.

Gegenwärtig führt die Gruppe molekulargenetische Untersuchungen zur weiteren Aufschlüsselung der genetischen Struktur des *FKBP5*-



high anxiety behavior



low anxiety behavior

Abb. 3: Zweidimensionale Elektrophorese von Proteinextrakten aus der Amygdala von Mäusen mit erhöhtem oder erniedrigtem Angstverhalten. Die Proteine werden nach Ladung und Größe elektrophoretisch in einem Gel aufgetrennt und anschließend gefärbt. Ein Vergleich der Proteinmuster ergibt einen Unterschied in der Expression eines Enzyms zwischen den beiden Mauslinien, dessen Position mit einem Pfeil gekennzeichnet ist.

Locus durch. Mit den identifizierten Varianten sind weiterführende Assoziationsanalysen geplant, wodurch es letztendlich möglich sein wird, die wahrscheinlich disponierende Veränderung zu benennen. Die bisherigen Untersuchungen (s. u.) deuten darauf hin, dass es sich um Veränderungen mit Einfluss auf die *FKBP5*-Translation oder Proteinstabilität handelt.

Funktionelle Untersuchungsergebnisse

Aufbauend auf den molekulargenetischen Befunden untersuchte die Arbeitsgruppe sodann, ob Genotyp-spezifische Expressionsunterschiede des *FKBP5*-Gens existieren. In Monozyten des peripheren Blutes ließen sich aber keine Genotyp-spezifischen Unterschiede auf mRNA-Ebene nachweisen. Allerdings ergab sich aus Western-Blot Analysen an Lymphozyten, dass der *FKBP5*-Protein-Spiegel bei Individuen höher ist, die für das seltene Allel homozygot sind. Die Befunde lassen die Hypothese zu, dass die disponierende Veränderung am *FKBP5*-Locus am ehesten zu gesteigerter Expression und Translation oder Stabilität des Proteins führt. Aus anderen Untersuchungen war bereits bekannt, dass eine *FKBP5*-Überexpression mit einer Intensivität von Glucocorticoid-Rezeptoren im Bereich der HPA-Achse verbunden ist (u. a. Scammell et al. 2001). Diese Ergebnisse konnten durch *in vitro* Untersuchungen der Gruppe bestätigt werden. *FKBP5*-Überexpression führte zu verringerter Hormonbindungsaffinität und zu einer verlangsamten nukleären Translokation von Glucocorticoid-Rezeptoren (Wochnik et al. 2005).

Proteomik zur Identifikation von Krankheits-Genen

Als die eigentlichen Funktionsträger der Zelle repräsentieren die Proteine den Phänotyp eines Organismus am besten. Im Gegensatz zum „Genom“ handelt es sich beim „Proteom“, der Gesamtheit der Proteine, um ein äußerst dynamisches System, dessen Zusammensetzung nicht nur in den verschiedenen Geweben eines Organismus unterschiedlich ist, sondern das sich auch im zeitlichen Verlauf ständig verändert. Daher liegt es nahe, nach quantitativen und qualitativen Unterschieden der Proteome zwischen den Geweben Gesunder und Erkrankter für die Charakterisierung von Krankheiten zu suchen. Bei ZNS-Erkrankungen werden naheliegenderweise Liquor-Proben und Hirngewebe untersucht.

Proteomanalyse an Liquor-Proben

Die Arbeitsgruppe um Christoph W. Turck (Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München) verfolgt hierbei einen empirisch orientierten Ansatz. Anstelle der hypothesengeleiteten Analyse einzelner Proteine strebt die Gruppe eine umfassende Beschreibung zellulärer Mechanismen mit Hilfe von Hochdurchsatzverfahren an. Hierfür steht am MPI die wohl weltweit größte Sammlung an Liquor-Proben von Patienten mit UPD und Kontrollen zur Verfügung. Die z. T. sehr geringen Protein-Konzentrationen im Liquor erfordern den Einsatz extrem empfindlicher Nachweismethoden. Um die zusätzliche hohe Komplexität der Liquor-Proteingemische bewältigen zu können, werden hochauflösende Fraktionierungsverfahren wie die zweidimensionale (2D) Elektrophorese und die

multidimensionale Chromatographie verwendet. Zur Proteinidentifizierung wird schließlich die Massenspektrometrie herangezogen (Abb. 2). Die Kombination dieser Technologien ermöglicht somit nicht nur die Trennung einer großen Anzahl von Proteinen aus dem komplexen Liquor-Gemisch, sondern auch ihre exakte Quantifizierung. Auf diese Weise konnten bereits mehr als 400 Proteine im Liquor nachgewiesen werden. Das Ziel der künftigen Arbeit ist die Identifizierung der Liquor-Proteine, die den Erkrankungsstatus einer UPD charakterisieren.

Proteomanalyse an Hirngewebe

In einem zweiten Forschungsansatz soll das Proteom in Gehirnarealen von Mäusen analysiert werden, die auf die Merkmale „erhöhtes“ oder „erniedrigtes Angstverhalten“ gezüchtet wurden. Arbeiten mit diesem Ansatz, der gemeinsam von den Gruppen um Christoph W. Turck und Rainer Landgraf am MPI verfolgt wird, konnten bereits erste Erfolge vorweisen. So ergab die Analyse der Proteinextrakte mittels zweidimensionaler (2D) Gelelektrophorese einen signifikanten Unterschied in der Expression eines wichtigen Enzyms für den neuronalen Metabolismus (Abb. 3). Nach der Identifizierung dieses Markers für den Ausprägungsgrad von Angstverhalten in den gezüchteten Mauslinien entwickelten die Arbeitsgruppen mit Hilfe eines Antikörpers einen Hochdurchsatz-Assay zum Nachweis dieses Enzyms in Liquor- und Blutproben. Untersuchungen, ob ein solcher Test bei Patienten zur Diagnose von Angsterkrankungen eingesetzt werden kann, sind in Arbeit.

Gelingt die Identifikation krankheitsassoziierter Proteine mittels Proteomanalysen im Liquor oder Gehirngewebe, dann kann die Assoziation zu genetischen Varianten in den korrespondierenden Genen an dem am Max-Planck-Institut für Psychiatrie vorhandenen großen UPD Fall-Kontroll-Kollektiv (DNA-Proben von 1000 Patienten und 1000 Kontrollen) untersucht werden.

Literatur

Informationen zur zitierten Literatur sind auf Anfrage bei Frau Dr. Ruth Raff (s. Kontakt) erhältlich.

Kontakt

Frau Dr. Ruth Raff
Koordination im NGFN-NeuroNetz
Institut für Humangenetik,
Universitätsklinikum Bonn
E-Mail: raff@uni-bonn.de

Glossar

Genetische Assoziation statistisch gehäuftes gemeinsames Auftreten einer genetischen Variante ("Marker") mit z.B. einer Erkrankung.

Genotyp Kombination von zwei genetischen Varianten an einem Genort. Die Konsequenzen für den **Phänotyp** (Erscheinungsbild) hängen von der Genwirkung ab.

Genexpression Umsetzung der genetischen Information in der DNA im Genprodukt (Protein). Dabei wird durch Transkription der DNA eine Gen-Kopie in Form von RNA hergestellt und anschließend durch Translation das entsprechende Protein (Genprodukt) synthetisiert.

Haplotyp lineare Abfolge hintereinander gelegener genetischer Varianten auf einem Chromosom eines Individuums.

Homozygot Jedes Chromosom und damit jedes Gen liegt in doppelter Ausführung vor. Gene oder andere Abschnitte des Chromosoms liegen in **homozygoter** Form vor, wenn beide Kopien identisch sind, oder in **heterozygoter** Form, wenn sie voneinander verschieden sind.

Monogene Erkrankung die Mutation an einem Genort bewirkt die Erkrankung, entweder bei Heterozygotie (dominanter Erbgang) oder bei Homozygotie (rezessiver Erbgang).

Multifaktorielle Erkrankungen basieren auf der Kombination mehrerer zu einer Krankheit disponierender Gen-Varianten, zusätzlich beeinflusst durch Umweltfaktoren.

Positionelle Klonierung die Suche nach einem Gen in der Nähe eines Markers in der Erbinformation (DNA-Sequenz).

Proteomanalyse Untersuchung der Art und Menge der in einem System (Zelle, Gewebe, Organismus) vorhandenen Proteine (Genprodukte) und deren Wechselwirkungen.

Molekulare Marker Sequenzunterschiede (DNA-Polymorphismen) zwischen Individuen oder Populationen an vergleichbaren (homologen) Stellen in der DNA. **SNP**: engl.: single nucleotide polymorphism; Unterschiede von einzelnen Basen innerhalb eines Genoms bei verschiedenen Individuen, **STR**: engl.: short tandem repeat, auch Mikrosatellit genannt; sich wiederholende DNA-Sequenzen von mehreren Basenpaaren, wobei die Anzahl der Wiederholungen zwischen Menschen variabel ist.

Mäuse als Modelle für menschliche Erkrankungen

„Modelle für erblich bedingte Erkrankungen des Menschen“ (SMP Models) bietet eine Plattform zur Erstellung, Phänotypisierung und Archivierung von Mausmodellen im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN)

V. Gailus-Durner, J. Adamski, J. Beckers, H. Behrendt, D. Busch, B. Engelmann, T. Floss, H. Fuchs, J. Graw, J. Hansen, G. Heldmaier, H. Himmelbauer, H. Höfler, S. Hölter, B. Ivandic, T. Jakob, H. Katus, M. Klingenspor, J. Laufs, A. Lengeling, C. Lengger, W. Müller, M. Nehls, M. Ollert, L. Quintanilla-Fend, P. Ruiz, H. Schulz, H. von Melchner, E. Wolf, W. Wurst, S. Zeretzke, A. Zimmer, und M. Hrabé de Angelis

Genetisch bedingte Erkrankungen können alle Organsysteme betreffen und entweder früh oder erst später im Alter auftreten. Die Ursache von Volkskrankheiten wie Arteriosklerose, Diabetes mellitus, Osteoporose oder Depression beinhaltet auch immer genetische Anteile. Zur Aufklärung der molekularen Ursachen genetisch bedingter Erkrankungen hat sich die Maus als Modellorganismus etabliert. So ist das Genom der Maus zu mehr als 90% mit dem des Menschen identisch – viele Gene entsprechen einander und können beim Menschen und bei der Maus dieselbe Krankheit auslösen. Um Modelle für menschliche Erkrankungen zu erzeugen, lässt sich das Genom der Maus mit verschiedenen Methoden verän-

dern. Solche Veränderungen auf genetischer Ebene können Störungen in der Funktionsweise von Organen, der Physiologie und im Verhalten der Maus verursachen. Die umfassende Analyse des veränderten Phänotyps dient dem Verständnis der Genfunktion(en) und schafft Grundlagen für die Entwicklung neuer Diagnose- und Behandlungsmethoden menschlicher Erkrankungen.

Spektrum der Mausgenetik

Die Systematisch Methodische Plattform (SMP Models) bietet innerhalb des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) ein international kompetitives Forschungsprogramm, welches das ganze Spektrum der Mausgenetik inklusive

umfassender Phänotypisierung beinhaltet, um Modelle für die molekulare Pathogenese menschlicher Erkrankungen zu erstellen und zu analysieren. Strukturell bildet die Plattform eine Pipeline: die Erstellung, die umfassende Phänotypisierung und die Archivierung der Mausmodelle.

Zum einen kann im Projekt „NGFN Services“ die Erzeugung einer bestimmten mutanten Mauslinie in Auftrag gegeben werden, zum anderen wurde im Projekt „Deutsches Genfallensortium“ mit Hochdurchsatzverfahren eine Bank mutanter embryonaler Stammzelllinien (ES-Zelllinien) der Maus aufgebaut, die ständig erweitert wird, und die der wissenschaftlichen Gemeinschaft zur Verfügung gestellt wird (<http://gene->

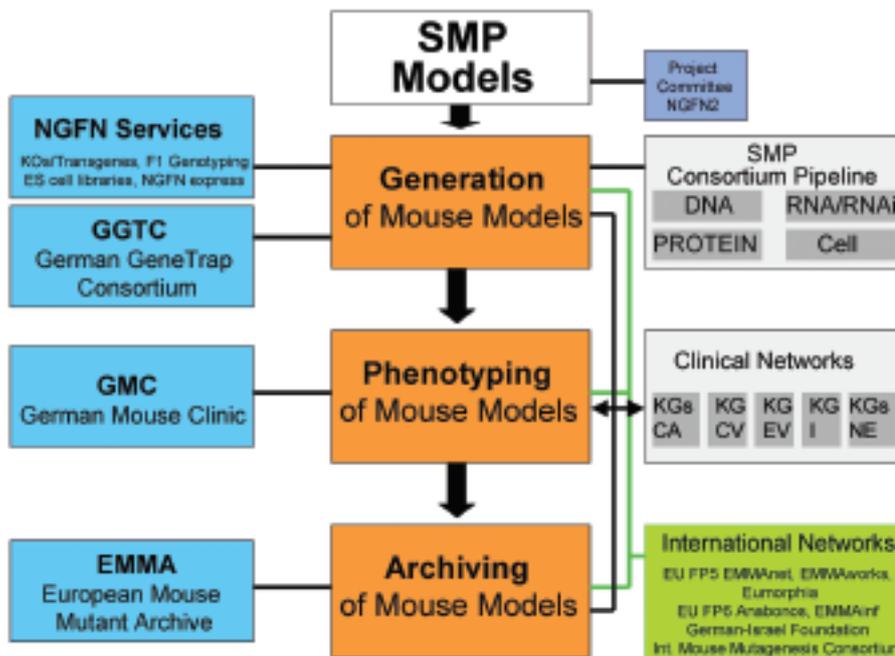


Abb. 1: Struktur der SMP "Modelle für erblich bedingte Erkrankungen des Menschen"

trap.de). Mit der German Mouse Clinic (GMC) wurde in der ersten Förderphase des NGFN ein einzigartiges Phänotypisierungszentrum an der GSF etabliert, welches einen umfassenden, standardisierten Primärscreen für Mausmodelle (KOs, Transgene, Gene-trap-, ENU-Mauslinien) Kollaborationspartnern aus dem NGFN und interessierten Forschern weltweit anbietet (www.mouseclinic.de). Die Archivierung und Weitergabe von Mausmodellen wird über das Europäische Maus Mutanten Archiv (EMMA) koordiniert, dessen deutscher Knoten über das NGFN gefördert wird (www.emmanet.org).

Erstellung von Mausmodellen

Im Projekt „NGFN Services“ bieten wir für Kollaborationspartner aus dem NGFN eine Plattform zur Generierung von Mausmodellen und zur Transkriptom-Analyse von Mausgeweben. Die Erstellung der Mausmutanten kann mit unterschiedlichen Methoden erfolgen, die von verschiedenen Partnern in der SMP ausgeführt werden können. So wird die Generierung von transgenen und knock-out/knock-in Mutanten mit klassischen gentechnologischen Methoden angeboten. Mit der Methode der F1-Genotypisierung (INGENOTyping®) kann das weltweit größte Mausarchiv chemisch modifizierter Keimbahn-(Spermien) Varianten mit über 300.000 Allelen nach Gen-bezogenen Mutationen durchsucht werden und eine gewünschte Mauslinie innerhalb weniger Wochen über IVF erstellt werden. Mit Hilfe der chemischen (ENU) Mutagenese von

Maus-ES-Zellen wurde ein Archiv von mehr als 40.000 Zellklonen aufgebaut. Parallel zur Etablierung des Stammzellarchivs wurden die erforderlichen Technologien zu dessen Durchmusterung entwickelt sowie Mauslinien erfolgreich hergestellt. Der Service "NGFN-Express" bietet die Erstellung und Analyse von RNA-Expressionsprofilen in Mausgeweben mit DNA-Chip-Technologie an. Die Kosten für die Erstellung von Mauslinien oder RNA-Expressionsprofilen müssen von den Kollaborationspartnern übernommen werden.

Das Deutsche Genfallenkonsortium

Nach der erfolgreichen Sequenzierung der Genome des Menschen und der Maus stellt sich in den kommenden Jahren die Aufgabe einer funktionellen Genomannotation mithilfe von Mutagenese-strategien. Im Hinblick auf Effizienz und Kosten-Nutzen Verhältnis ist die Genfallentechnologie zum gegenwärtigen Zeitpunkt die am besten geeignete Methode, dieses Ziel zu erreichen. Diese Technologie profitiert von der Verfügbarkeit der Säuger-genomsequenzen, hat zudem den Vorteil, rein zellbasiert zu sein und bietet des weiteren die Möglichkeit zum Hochdurchsatz.

Genfallenvektoren integrieren weitgehend zufällig in das Genom, mutieren dabei Gene und reflektieren gleichzeitig deren Expression. Zusätzlich erfolgt durch Genfallenvektoren eine Kennzeichnung (engl. tag), die die unmittelbare Identifizierung der mutierten Gene erlaubt. Die Genfallentagenese wird in embryonalen

Stammzellen der Maus durchgeführt, die die spätere Etablierung von Mauslinien erlauben und somit eine funktionelle Genanalyse im Kontext des Gesamtorganismus ermöglichen.

Das Deutsche Genfallenkonsortium (German Gene Trap Consortium (GGTC), gefördert vom BMBF im NGFN-Programm, ist das erste akademische Konsortium, das ein genomweites Genfallentageneseprogramm implementiert hat. Das GGTC besteht gegenwärtig aus drei Gruppen, die am GSF-Institut für Entwicklungsgenetik, an der Universität Frankfurt/Main und am Max-Planck Institut für Molekulare Genetik, Berlin angesiedelt sind. Vom GGTC wurde eine der weltweit grössten frei verfügbaren Bibliotheken mutierter embryonaler Mausstammzellen generiert (Hansen *et al.*, 2003).

Seit seiner Etablierung hat das GGTC insgesamt 20.228 mutierte Maus-ES-Zellklone generiert und dabei mehr als sechs verschiedene Genfallenvektoren benutzt. Für 15.762 dieser Klone konnte der Ort der Vektorintegration bestimmt und das mutierte Gen annotiert werden, womit die Effizienz des Ansatzes demonstriert wird.

Die 15.762 mutierten Klone repräsentieren 3.529 unterschiedliche Gene; 234 dieser Gene werden mit humanen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Zusätzlich hat das GGTC 52 regulatorische RNAs erhalten, die weiter untersucht werden sollen. Insgesamt hat das GGTC bereits jetzt etwa 15% aller Mausgene mutiert. Im Rahmen von NGFN-2 wird diese Bibliothek mutierter Maus-ES-Zellen mithilfe konditionaler Vektoren weiter ausgebaut werden; zudem sollen weitere Mausmodelle für menschliche Erkrankungen generiert werden. Die mutanten ES-Zellklone und Mauslinien können über <http://genetrap.de> bestellt werden.

Die Deutsche Mauslinik

Zur standardisierten, umfassenden Analyse der wachsenden Zahl von Mausmutanten wurde ein Phänotypisierungszentrum – die German Mouse Clinic (GMC) – an der GSF in München/Neuherberg errichtet. Diese Plattform bietet eine umfangreiche Phänotypisierung von Mausmodellen, die mit unterschiedlichen Methoden erstellt wurden (transgene und knock-out Linien, ENU-Linien, Genetrap-Linien). Hier arbeiten Experten aus verschiedenen Bereichen der Mausphysiologie, -genetik und -pathologie in enger Kollaboration mit Klinikern unter „einem Dach“ zusammen. Labor- und Tierhaltungsräume wurden in einem Gebäude integriert. Dies erlaubt nicht nur standardisierte Mess- und Haltungsbedingungen,

sondern fördert auch in besonderem den wissenschaftlichen und interdisziplinären Austausch.

Mutante Mauslinien werden in einem primären Screen umfassend auf grundlegende, phänotypische Veränderungen hin analysiert. Die Untersuchungen beinhalten Messungen auf den Gebieten: Allergie, Augen, Dysmorphologie, Energiemetabolismus, klinische Chemie, Lungenfunktion, molekulare Phänotypisierung, Neurologie, Schmerzwahrnehmung, Steroidmetabolismus, Verhalten und Pathologie. Neu im NGFN-2 ist die Etablierung eines kardiovaskulären Screens in Zusammenarbeit mit dem Herz-Kreislaufnetz.

Viele veränderte Parameter

Der Primärscreen, in dem mehr als 240 Parameter pro Maus gemessen werden, dient dem Auffinden auffälliger Phänotypen. Die Untersuchung von 30 mutanten Tieren mit derselben Anzahl von Geschwistertieren des entsprechenden Alters und Geschlechts erfolgt in einer festgelegten Reihenfolge in jeder Abteilung und liefert ein detailliertes Bild der Komplexität des auf einer Mutation beruhenden Phänotyps. Die Geschlechter werden in getrennten Gruppen untersucht, um auch geschlechtsspezifische Auffälligkeiten erfassen zu können. Die Reihenfolge und Auswahl der Untersuchungen ist auf die spezifischen Anforderungen der einzelnen Screens abgestimmt, und erlaubt die Analyse einer möglichst großen Anzahl von Tieren. Geräte und Methoden aus dem normalen Klinikbetrieb wurden der Größe und den Anforderungen der Mäuse angepaßt. Die Blutuntersuchung mit einem automatischen Blutanalysator oder die Analyse mit einem Knochendichtemessgerät, gehören genau

Die Abteilungen der German Mouse Clinic

| | |
|--------------|----------------------------------|
| Direktor | M. Hrabé de Angelis (GSF) |
| Koordination | V. Gailus-Durner, H. Fuchs (GSF) |

Screen

| | |
|-------------------------------------|--|
| Klinische Chemie | E. Wolf, B. Engelmann (LMU) |
| Verhalten | W. Wurst, S. Hölter (GSF) |
| Neurologie | T. Klopstock (LMU) |
| Augen | J. Graw (GSF) |
| Dysmorphologie, Knochen und Knorpel | M. Hrabé de Angelis, H. Fuchs (GSF) |
| Immunologie | D. Busch (TUM) |
| Allergie | M. Ollert, T. Jakob, H. Behrendt (TUM) |
| Steroidmetabolismus | J. Adamski (GSF) |
| Schmerzwahrnehmung | A. Zimmer (Uni Bonn) |
| Lungenfunktion | H. Schulz (GSF) |
| Molekulare Phänotypisierung | J. Beckers (GSF) |
| Energiestoffwechsel | G. Heldmaier, M. Klingenspor (Uni Marburg) |
| Kardiovaskulärer Screen | B. Ivandic (Uni Heidelberg) |
| Pathologie | H. Höfler, L. Quintanilla-Fend (GSF) |
| Datenbank/Datenmanagement | C. Lengger (GSF) |
| Infektionsplattform | W. Müller, A. Lengeling (GBF) |

Projektleiter

| |
|--|
| E. Wolf, B. Engelmann (LMU) |
| W. Wurst, S. Hölter (GSF) |
| T. Klopstock (LMU) |
| J. Graw (GSF) |
| M. Hrabé de Angelis, H. Fuchs (GSF) |
| D. Busch (TUM) |
| M. Ollert, T. Jakob, H. Behrendt (TUM) |
| J. Adamski (GSF) |
| A. Zimmer (Uni Bonn) |
| H. Schulz (GSF) |
| J. Beckers (GSF) |
| G. Heldmaier, M. Klingenspor (Uni Marburg) |
| B. Ivandic (Uni Heidelberg) |
| H. Höfler, L. Quintanilla-Fend (GSF) |
| C. Lengger (GSF) |
| W. Müller, A. Lengeling (GBF) |

so dazu wie z.B. die Röntgenaufnahmen. Weitere, eingehendere Untersuchungen (sekundäre und tertiäre Screens), wie zum Beispiel die Untersuchung mit Mikro-Computertomographie oder Elektroenzephalographie, werden von den einzelnen Labors der GMC ebenfalls angeboten. Zusätzlich können detaillierte Analysen zu Wirt-Pathogen-Interaktionen an der GBF in Braunschweig durchgeführt werden (www.gbf.de/ICP).

Bei der Untersuchung der ersten 23 mutanten Mauslinien wurden überraschenderweise in jeder Linie veränderte Parameter gefunden. Viele hochsignifikante Unterschiede sind zudem geschlechtsabhängig. Auch konnten neue, bisher

nicht bekannte Phänotypen bei Mausmutanten gezeigt werden, die schon längere Zeit etabliert sind, jedoch bisher nicht einer so umfassenden Phänotypisierung unterzogen werden konnten.

Einzigartiges Konzept

Weltweit einzigartig ist das Konzept der GMC, dass nicht nur Mauslinien aus den eigenen Forschungsbereichen untersucht werden, sondern jeder interessierte Forscher „seine“ Mauslinie auf der Basis einer wissenschaftlichen Kollaboration untersuchen lassen kann. Ein Koordinationsteam organisiert die Logistik der Anfragen und den Import der Tiere und bietet zudem Assistenz in der Vorbereitung der Zucht. Für den koordinierten Ablauf wurde eine Importroutine entwickelt, die die Aufnahme von Mauslinien alle zwei Wochen erlaubt. Die Website der GMC informiert über die Screeningmethoden und -technologien und erlaubt die direkte Eingabe von Anfragen in eine sogenannte „Request form“ (www.mouseclinic.de). Es kann auch auf spezifische Probleme bei einer Mauslinie eingegangen werden; so können Mausmutanten, die als Homozygote nicht lebensfähig sind, als heterozygote Tiere untersucht werden. Da die Vorbereitung der Zucht längere Zeit in Anspruch nehmen kann (z.B. aufgrund der Sanierung einer Mauslinie) und in einem vorgegebenen Zeitrahmen ablaufen muß, kann vom Zeitpunkt der Anfrage bis zum tatsächlichen Import der Mauslinie mehr als ein halbes Jahr vergehen. Daher wird bei Interesse an der Untersuchung einer Mauslinie eine zügige Anmeldung empfohlen.

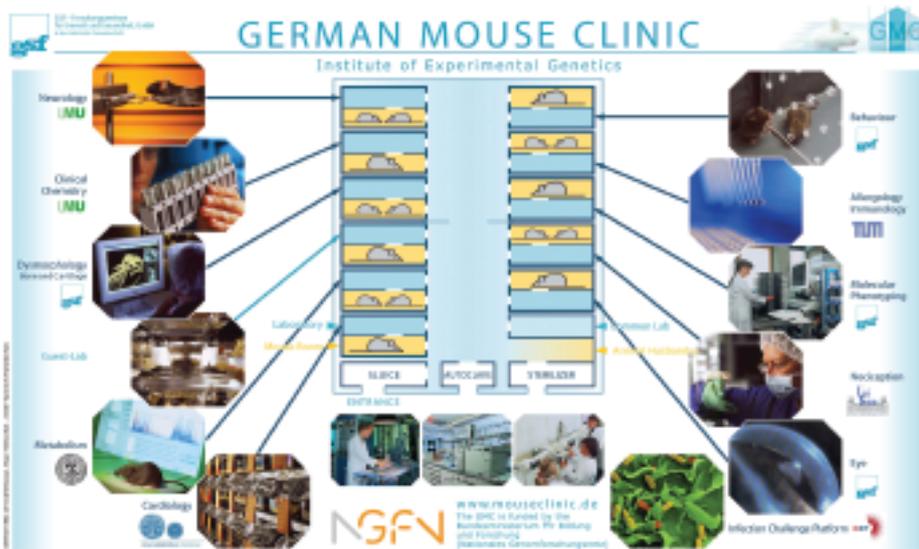


Abb. 2: Struktur der German Mouse Clinic (GMC)

EMMA – das Europäische Maus Mutanten Archiv

Das letzte Glied in der Kette nach der Erstellung und umfassenden Phänotypisierung von Mausmodellen stellt die Archivierung dieser mutanten Linien dar.

Die bereits erwähnte Ähnlichkeit der Genomsequenz zwischen Mensch und Maus, die entscheidend zur Etablierung der Maus als Modell für humane Erkrankungen beitrug, und die Entwicklung neuer Technologien zur Herstellung von Mausmutanten haben die Anzahl an Mauslinien in den letzten Jahren sehr stark ansteigen lassen. Damit diese wertvollen Mauslinien erhalten bleiben, wurde es unumgänglich, ein zentrales Archiv aufzubauen, in dem die Mutanten sicher aufbewahrt werden. Das Europäische Maus Mutanten Archiv, kurz EMMA, hat sich neben der Archivierung auch die Bereitstellung dieser Tiere für Forschungszwecken an die wissenschaftliche Gemeinschaft zum Ziel gesetzt. An EMMA sind sieben Institute sechs verschiedener europäischer Länder beteiligt (Deutschland, England, Frankreich, Italien, Portugal, Schweden). Der deutsche Teilnehmer an diesem internationalen Projekt wird durch das Institut für Experimentelle Genetik (IEG) an der GSF vertreten.

In EMMA werden die mutanten Mauslinien in Form von Spermien oder Embryonen kryokonserviert. Diese werden in flüssigem Stickstoff aufbewahrt und können zu einem beliebigen Zeitpunkt in Form lebender Tiere oder, je nach Bedarf, auch im kryoarchivierten Zustand interessierten Wissenschaftlern zu Forschungszwecken zur Verfügung gestellt werden (www.emmanet.org).



Literatur

V. Gailus-Durner, H. Fuchs, L. Becker, I. Bolle, M. Brielmeier, J. Calzada-Wack, R. Elvert, N. Ehrhardt, C. Dalke, T. J. Franz, E. Grundner-Culemann, S. Hammelbacher, S. M. Hölter, G. Hölzlwimmer, M. Horsch, A. Javaheri, S. Kalaydjiev, M. Klempt, E. Kling, S. Kunder, C. Lengger, T. Lisse, T. Mijalski, B. Naton, V. Pedersen, C. Prehn, G. Przemeczek, I. Racz, C. Reinhard, P. Reitmeier, I. Schneider, A. Schrewe, R. Steinkamp, C. Zybilla, J. Adamski, J. Beckers, H. Behrendt, J. Favor, J. Graw, G. Heldmaier, H. Höfler, B. Ivandić, H. Katus, P. Kirchhof, M. Klingenspor, T. Klopstock, A. Lengeling, W. Müller, F. Ohl, M. Ollert, L. Quintanilla-Martinez, J. Schmidt, H. Schulz, E. Wolf, W. Wurst, A. Zimmer, D. H. Busch, and M. Hrabé de Angelis (2005) *Introducing the German Mouse Clinic: Open access platform for standardized phenotyping.* *Nature Methods* 2(6), 403-404

J. Hansen, T. Floss, P. van Sloun, E. M. Füchtbauer, F. Vauti, H. H. Arnold, F. Schnütgen, W. Wurst, H. von Melchner, P. Ruiz (2003) *A large scale, gene-driven mutagenesis approach for functional analysis of the mouse genome.* *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 100, 9918-9922.

Kontakt:

Prof. Dr. Martin Hrabé de Angelis
GSF-Forschungszentrum für Umwelt
und Gesundheit, München/Neuherberg
Institut für Experimentelle Genetik
E-Mail: hrabe@gsf.de

Glossar

Funktionelle Genomanalyse Untersuchung nicht nur der Sequenz, sondern auch der Funktion der genetischen Information und/oder der davon kodierten Genprodukte (Proteine) sowie deren Zusammenspiel.

Genfallenvektoren fremde DNA-Sequenzen, die in embryonale Stammzellen von Mäusen eingeschleust werden. Sie integrieren sich dabei in ein Gen der Maus, wodurch dieses ausgeschaltet wird.

Genomannotation die Zuordnung von experimentell verifizierten und mit Hilfe bioinformatischer Methoden erschlossener Angaben zu bestimmten Koordinaten im Genom, z.B. wo im Genom sind Gene und welche Funktion haben die zugehörigen Genprodukte.

Genotypisierung hier: DNA-Marker Detektion

Knock Out Maus Maus bei der ein bestimmtes Gen ausgeschaltet wurde um die Funktion einzelner Gene zu untersuchen.

Mutagenese Erzeugung von Mutationen (Veränderung in DNA-Sequenz) in der Erbinformation eines Organismus z. B. durch UV-Licht oder verschiedene Chemikalien.

Transkriptom die Gesamtheit aller Gene, die an einem bestimmten Zeitpunkt in einer Zelle oder einem Zelltyp abgelesen werden.

Vektor ringförmiges DNA-Molekül mit dessen Hilfe Fremd-Gene in eine Zelle oder ein Bakterium eingeschleust werden. Es kann sich in einer Wirtszelle selbstständig vermehren. Konditionelle Vektoren ermöglichen es, das Vektor-Gen gezielt an- oder abzuschalten.

Schlüsselreagenzien für den nächsten großen Schritt

Antibody Factory – Eine neue Plattform zur Generierung von Antikörpern im NGFN2

Thomas Schirrmann, Michael Hust und Stefan Dübel

Nach Abschluss der Sequenzierung des humanen Genoms sind Antikörper Schlüsselreagenzien für die Bewältigung des nächsten großen Schritts der Genomforschung – der Zuordnung von Funktionen zu ~25.000 Genen. Die SMP Antibody Factory untersucht neue Wege zur *in-vitro*-Generierung von Antikörpern. Dabei werden spezifische Antikörperfragmente mit Hilfe des Phagen-Displays aus Antikörpergenbibliotheken selektiert und in *E.coli* produziert. Diese *in-vitro*-Technologie bietet eine Alternative zu Versuchstier-abhängigen Methoden und ermöglicht die Automatisierung der Antikörper-Selektion und -Charakterisierung.

Antikörper für die Forschung

Praktisch jeder Zellbiologe oder Biochemiker hat schon einmal Antikörper eingesetzt, um ein Protein zu charakterisieren, zu reinigen oder seine subzelluläre Lokalisation und Menge zu bestimmen. Das fast abgeschlossene Humangenomprojekt und eine explodierende Zahl weiterer Genomanalysen offenbaren eine immense Zahl von Genen mit noch unbekannter Funktion. Für ihre Erforschung ergibt sich gegenwärtig ein Bedarf an vielen Tausenden von Antikörpern, die unersetzlich sind für die Analyse der Genprodukte u.a. mittels Westernblot, Immunhistologie oder Durchflusszytometrie (FACS, *fluorescence-activated cell sorting*). DNA-Microarrays vereinfachen aufgrund der Parallelisierung die Untersuchung neu entdeckter Gene und ermöglichen eine systematische, experimentelle Analyse ihrer Funktion. Auf Ebene der eigentlichen "Effektoren" der Gene, d.h. der durch sie kodierten Proteine, stehen solche parallelisierbaren Methoden bisher nur in ersten Ansätzen zur Verfügung. In diesem Zusammenhang werden sich umfangreiche "Antikörper-Arrays" als nützlich erweisen.

Antikörper-Phagen-Display

Oft ergeben sich bei der Antikörperherstellung in Tieren Probleme durch eine zu geringe Immunogenität der Antigene, z.B. bei der Herstellung von monoklonalen Maus-Antikörpern gegen Maus-Antigene oder hochkonser-

vierte menschliche Antigene. Die Gewinnung von Antikörpern gegen toxische Substanzen oder nichtimmunogene Stoffe (z.B. Steroidhormone) ist mittels Immunisierung nur in Ausnahmen möglich. Außerdem können nur schwer Antikörper gegen Konformationsvarianten eines Proteins, z.B. aktive Konformationen nach Cofaktor-Bindung, durch Immunisierung von Tieren erzeugt werden. Einen Ausweg bieten *in-vitro*-Selektionsmethoden (Nizak *et al.* 2003), welche das Immunsystem umgehen und eine vollständige Kontrolle des biochemischen Milieus während des eigentlichen Selektionsprozesses eines Antikörpers ermöglichen.

Das Phagen-Display (Abb. 1) ist die meist gebrauchte *in-vitro*-Selektionsmethode für Antikörper (Bradbury *et al.* 2003, Hust und Dübel 2004). Beim Antikörper-Phagen-Display werden Antikörperfragmente als Fusionspro-

tein mit einem Hüllprotein eines filamentösen Bakteriophagen (M13, fd, f1) produziert, so dass der Antikörper auf der Oberfläche des Phagen präsentiert wird. Das Gen für den Antikörper ist typischerweise auf einem Phagemid-vektor lokalisiert, der in Phagen verpackt wird. Das Antikörpergen und dessen Genprodukt, der Antikörper, sind auf diese Weise physisch gekoppelt – die Antikörper-Gene können so anhand der von ihnen kodierten Antigenbindungs-funktionen identifiziert werden.

Die Selektion von Antikörpern aus einer Antikörper-Genbibliothek wird als Panning bezeichnet. Für das Panning wird das Antigen z.B. an Plastikröhrchen oder magnetische Partikel immobilisiert. Ein Gemisch von Milliarden verschiedener Phagen wird mit dem Antigen inkubiert und anschließend die nicht oder nur schwach gebundenen Antikörper-Phagen weg-

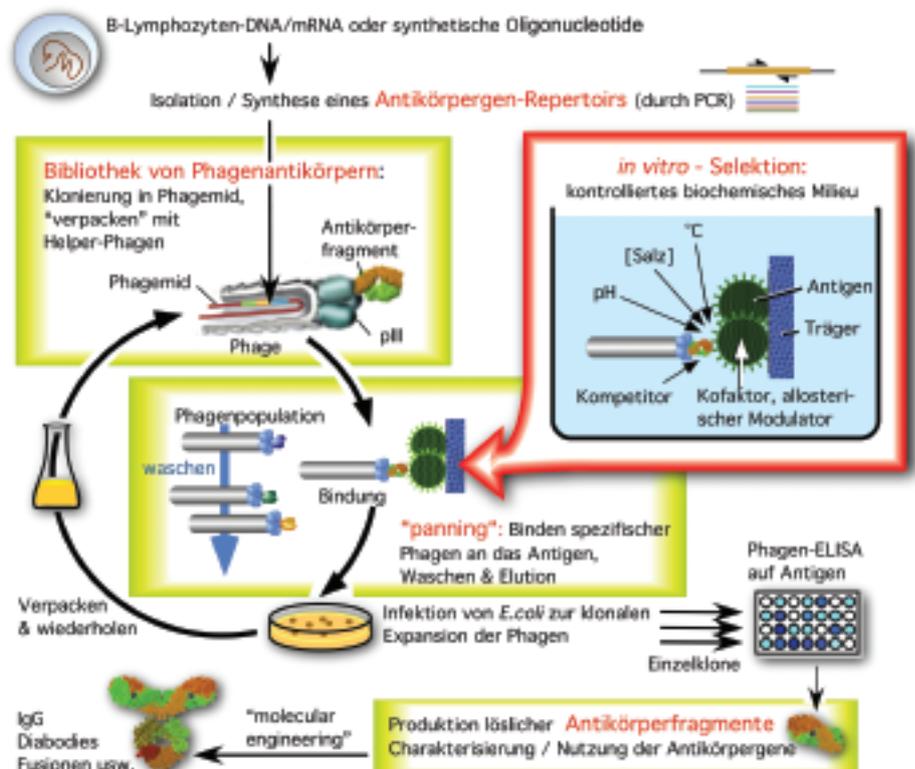


Abb. 1: Phagen Display

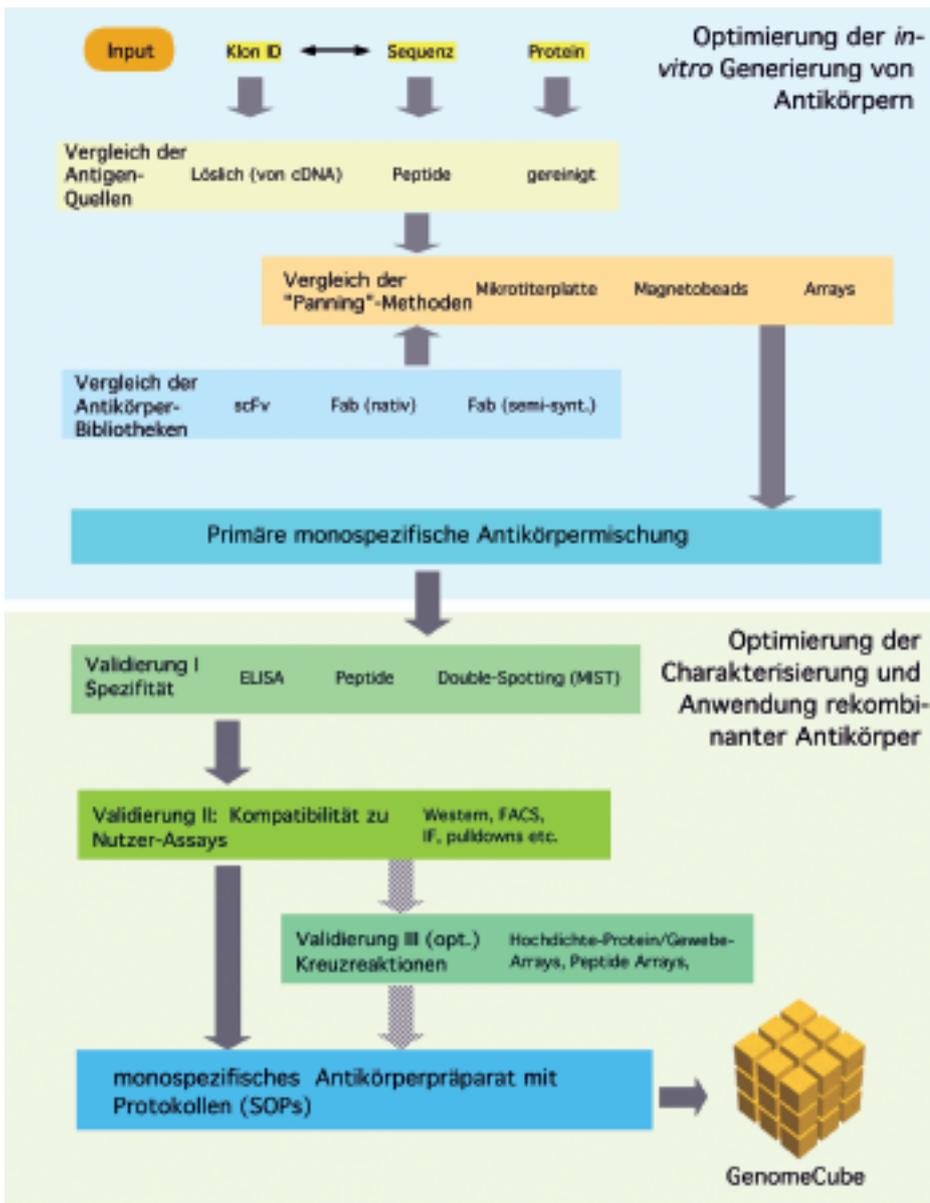


Abb. 2: Die Aufgaben der "Antibody Factory".

gewaschen. Die wenigen gebundenen Antikörper-Phagen werden eluiert und in *E.coli* wieder vermehrt. So werden die antigenspezifischen Antikörper-Phagen selektiv angereichert. Dieses Gemisch kann in weiteren Panningrunden eingesetzt werden und mit jeder Panningrunde nimmt der Anteil an denjenigen Antikörpern zu, die das Antigen spezifisch erkennen.

Bedeutung für die Genomanalyse

Die Selektionsmethoden und das Antikörperformat wurden bisher für die Erzeugung humaner Antikörper zum therapeutischen Einsatz optimiert. Die Therapeutika-Entwicklung ist auf wenige, sehr gut charakterisierte Anti-

gene ausgerichtet, welche in ausreichender Menge zur Verfügung stehen. Auch der Selektionsprozess und die Analyse der selektierten Antikörper werden in der Regel für ein Antigen optimiert. Auch eine Umklonierung der Antigen bindenden Regionen in andere Antikörperformate nach der Selektion ist bei einer therapeutischen Applikation unumgänglich. Die generierten Antikörper werden in der Regel auch auf höhere Affinität, minimale Immunogenität und gute Pharmakokinetik hin optimiert.

Die Anforderungen an die Antikörper-Selektionsmethoden für den breiten Einsatz in der Forschung sind dagegen völlig anders. Die verschiedenen Antigene für die Selektion sind meist nicht verfügbar, falls doch, oft schlecht

oder nicht löslich und selten weitergehend charakterisiert. Die Antigen-Gewinnung muss deshalb in den Prozess integriert werden, und kann nicht für jedes Antigen optimiert werden. Auch eine aufwendige Umklonierung in ein anderes Antikörperformat sollte vermieden werden. Die generierten Antikörper müssen trotzdem in einem robusten Format vorliegen, das kompatibel zu den etablierten Assays in Forschung und Diagnostik ist und keine weitere individuelle Optimierung der Antikörper erfordert.

Besonders kritischer Punkt

Aus diesen Gründen haben Antikörperfragmente aus Phagen-Display-Bibliotheken bisher noch keine ähnlich weite Verbreitung in der Forschung gefunden, wie die in Versuchstieren hergestellten Immunglobuline. Als besonders kritischer Punkt erwies sich das Format des Antikörpers. Die aufgrund ihrer Vorteile beim Phagen-Display am häufigsten verwendeten single chain („scFv“)-Fragmente weisen oft eine zu geringe Stabilität auf und benötigen spezielle Nachweismethoden, meist mithilfe von anti-Tag-Antikörpern. Die individuelle Umklonierung der Antigenbindungssequenzen aus den scFv-Fragmenten in robustere Formate ist jedoch für einen breiten Ansatz zur Herstellung von Antikörpern für die Proteomforschung im Gegensatz zu therapeutischen Antikörpern nicht mehr erschwinglich. Als Alternative zum scFv-Format bietet sich das Fab-Fragment an. Es ist nicht nur sehr stabil, sondern wird auch von den üblichen Anti-Ig Sekundärintikörpern in aller Regel erkannt, so dass direkt eine Kompatibilität mit bestehenden Antikörpertests vorhanden ist. Rekombinante Fab-Fragmente mit nanomolaren Affinitäten sind bereits aus Phagen-Display-Bibliotheken gewonnen worden (Hoet et al. 2005).

Für die Generierung von Antikörpern für funktionelle Genomprojekte sind parallelierte Selektionen unumgänglich. Zahlreiche immunologische Assays funktionieren im Mikrotiterplattenformat, für welches „liquid handling“ Roboter, kombinierbar mit ELISA-Washern, Inkubatoren usw. verfügbar sind. Diese Methoden können auch für das Antikörper-Phagen-Display angewandt werden (Krebs et al., 2001, Konthur et al. 2005). Als Alternative können Antigene an magnetische Partikel gebunden werden und die automatische Selektion, sowie die ELISAs für die Analyse mittels eines „pin-based magnetic particle processor“ („KingFisher“) im 96er Format durchgeführt werden (Rhyner et al. 2003). Hierbei werden

die magnetischen Partikel von Flüssigkeit zu Flüssigkeit (Antigenlösung, Phagenlösung, Waschlösung) transportiert, damit bleiben kaum Flüssigkeitsreste an den magnetischen Partikeln zurück, wodurch die unspezifische Hintergrundbindung reduziert wird (Konthur und Walter, 2002). Neue Entwicklungen zeigen, dass Selektionen und eine Überprüfung der Spezifität von Antikörpern auch im Array-Format und damit hochparallel durchführbar sind (Angenendt *et al.* 2003).

Ein Engpass in einem größeren Selektionsprojekt von Antikörpern für die Proteomforschung ist die geringe Verfügbarkeit von Proteinen als Antigen aus cDNA-Expressionsbibliotheken in *E. coli*. Im Gegensatz zu DNA-Arrays muss hier meist für jedes Protein ein individuelles Expressions- und Reinigungsschema entwickelt werden (Bialek *et al.* 2003). Besonders die Löslichkeit der Proteine ist ein Problem. Hier sollen per Computer ausgewählte Oligopeptide von der Oberfläche der Antigene als Epitope für die Selektion als Alternative untersucht werden. Dieser Ansatz könnte in vielen Fällen eine rekombinante Produktion des Antigens unnötig machen, wie die Erfolgsrate bei der Generierung von Antikörpern mit Peptidantigenen in Kaninchen erwarten lässt. Für die Fälle, bei denen Peptidantikörper nicht gewonnen werden können, sind mittlerweile cDNA-Expressionsbibliotheken in rapide wachsender Größe verfügbar.

Eine experimentelle Basis

Die Aufgaben der „Antibody Factory“ sind primär die Untersuchung zahlreicher Parameter für die Generierung, Charakterisierung und Anwendung rekombinanter Antikörper (Abb. 2). Damit soll die experimentelle Basis für ein optimiertes *in-vitro*-Antikörper-Selektionssystem für die Genomforschung gelegt werden. Die bindenden Antikörper werden primär mittels ELISA selektiert und analysiert. Die weitere Charakterisierung erfolgt je nach Antikörper u. a. mittels MIST (*multiple spotting technique*), Westernblot und FACS, um schließlich monospezifische Antikörperfraktionen zusammen mit dem passendem Protokoll dem Anwender zur Verfügung stellen zu können.

Die „Antibody Factory“ arbeitet auf drei Ziele hin. Erstens richtet sich die Forschung auf die Entwicklung neuer Antikörper-Formate und Panning-Verfahren (Panning auf Arrays), um den Selektionsprozess zu vereinfachen, den Durchsatz bei der Antikörper-Erzeugung zu erhöhen und ein benutzerfreundliches Format zu schaffen, dass sich von IgG-Antikörpern in gewöhnlichen Assays nicht unterscheidet. Zweitens soll eine Reihe von Antikörpern generiert werden, mit dem Ziel, die Antikörper detailliert auf ihre Eignung in verschiedenen Assays, inklusive Einsatz auf Arrays, zu testen. Schließlich sollen die Voraussetzungen für eine Servi-

ce-Funktion für die Lieferung von Antikörpern im NGFN2 geschaffen werden.

Kontakt

Prof. Dr. Stefan Dübel
 Technische Universität Braunschweig
 Institut für Biochemie und Biotechnologie
 Abteilung Biotechnologie
 E-Mail: s.duebel@tu-bs.de

Literatur

- Angenendt P *et al* (2004). *Anal Chem.* 76, 2916-21.
- Bialek K, Swistowski A & Frank R (2003). *Anal Bioanal Chem.* 376, 1006-13
- Bradbury A *et al* (2003). *TIBtech* 21, 275-281 und 312-317
- Hoet RM *et al* (2005). *Nat Biotechnol.* 23, 344-348
- Hust M & Dübel S (2004). *TiBtech* 22, 8-14
- Hust M & Dübel S (2005). *Meth. Mol. Biol.* 295, 71-95
- Konthur Z & Walter G (2002). *DTT:Targets* 1, 30-36
- Konthur Z, Hust M & Dübel S (2005). *Perspectives for systematic in vitro antibody generation.* *Gene* (akzeptiert)
- Krebs B *et al* (2001). *J. Immunol. Methods.* 254, 67-84
- Nizak C *et al* (2003). *Science* 300, 984-987
- Rhyner C *et al* (2003). *Biotechniques* 35, 672-674

Glossar

Antigen i.d.R. körperfremde Stoffe, die das Immunsystem zur Produktion von Antikörpern anregen.

Antikörper körpereigene Proteine, die das Immunsystem als Abwehrreaktion gezielt gegen Antigene bildet (Immunglobuline). Jeder Antikörper erkennt nur eine Substanz oder Substanzgruppe. Monoklonale Antikörper sind hochspezifische, strukturell identische Antikörper, die über die exakt gleiche Bindungsstelle für ein Antigen verfügen und gentechnologisch hergestellt werden.

Bakteriophagen Virus, das ausschließlich Bakterien infiziert. Bakteriophagen bestehen aus einem DNA- oder RNA-Strang und einer Proteinhülle.

cDNA c = copy oder complementary, cDNA ist eine Kopie des Ableseprodukts (RNA) der doppelsträngigen DNA, die die Bauanleitung für ein Protein enthält.

Epitop Teil eines Antigens, der von einem Antikörper erkannt wird.

In-vitro lat.: im Glas, hier Reagenzglas. Laborbezeichnung für Experimente, die nicht am lebenden Organismus (*in vivo*) durchgeführt werden.

Oligopeptide kurze Ketten von bis zu 100 Aminosäuren (Grundbausteine der Proteine). Sie können sowohl natürlichen als auch synthetischen Ursprungs sein.

Phagen-Display Labortechnologie zur Isolierung von Proteinen (hier: Antikörper), die sich spezifisch an ein anderes Molekül binden. Das Verfahren nutzt die Eigenschaft von Phagen Proteine auf ihrer Außenhülle zu „präsentieren“ und damit Gen und Genprodukt zu koppeln.

Pharmakogenetik verbindet Pharmakologie und Genetik und trägt zu einem besseren Verständnis der individuellen Reaktion auf Arzneistoffe bei.

Vergleichende Genomanalyse bei Staphylokokken – Identifizierung von Kandidaten für neue Virulenzfaktoren



Ralf Rosenstein, Christiane Nerz, Alexandra Resch, Guenter Raddatz, Stephan C. Schuster und Friedrich Götz

Vertreter der Gattung *Staphylococcus* zählen zu den weltweit führenden Erregern nosokomialer Infektionen. Die dabei hauptsächlich als Krankheitserreger auftretenden Spezies sind *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis*. *S. aureus* ist das aggressivere Pathogen und tritt als Verursacher vieler akuter und entzündlicher Erkrankungen in Erscheinung, die von Hautinfektionen bis zu invasiven Infektionen wie z.B. Sepsis, Endokarditis und Osteomyelitis reichen können. Außerdem können Toxin-produzierende Stämme zu Lebensmittelvergiftungen, exfoliativer Dermatitis oder dem Toxic-Shock-Syndrom führen. Die klinische Bedeutung von *S. epidermidis* liegt dagegen vor allem in seiner Fähigkeit der Besiedlung der Oberflächen von Implantaten.

Die schnelle Verbreitung von Resistenzgenen durch horizontalen Gentransfer hat zu multiresistenten Stämmen geführt, wodurch die Behandlung der Staphylokokken-Infektionen durch Antibiotika unwirksam zu werden droht. So wird der Einsatz von Methicillin durch das Auftreten resistenter *S. aureus*- (MRSA) und *S. epidermidis*-Stämme (MRSE) zunehmend ineffektiv, und auch die letzten noch wirksamen Antibiotika, die Glykopeptide Vancomycin und Teicoplanin, sind durch das kürzliche Auftreten resistenter Stämme vom gleichen Schicksal bedroht. Zudem sind in den letzten Jahren zunehmend MRSA-Infektionen außerhalb des klinischen Bereichs (community acquired MRSA; cMRSA) zu beobachten. Damit zeichnet sich eine äußerst bedrohliche Situation ab, die die Suche nach neuen Antiinfektiva und alternativen Möglichkeiten der Bekämpfung von Staphylokokken-Infektionen zu einem dringlichen Ziel macht.

Suche nach alternativen Behandlungsmethoden

Die Suche nach neuen Targets und alternativen Behandlungsmethoden setzt eine umfassende Kenntnis der Faktoren voraus, die an der Ausprägung der Virulenz beteiligt sind. Die Voraussetzung für Studien, die der Identifi-

zierung von Genen dienen, die im Zuge einer Infektion eine Rolle spielen, ist in der Regel die Ermittlung der Genomsequenz des pathogenen Mikroorganismus. Ihrer Bedeutung als Krankheitserreger entsprechend sind die Staphylokokken bei den bis dato publizierten Genomsequenzen überproportional häufig vertreten. So sind mittlerweile die Genome von 6 *S. aureus*- und zwei *S. epidermidis*-Stämmen komplett sequenziert und annotiert worden und stehen in öffentlichen Datenbanken zur Verfügung (Tabelle 1). Somit existiert eine erfreulich umfangreiche Datenbasis für die Untersuchung der genetischen Grundlagen der Virulenz dieser Staphylokokken-Arten.

Genomics – Analyse der Genomsequenzen

Ein Ziel der bioinformatischen Auswertung der Genomsequenzen („Genomics“) von pathogenen Bakterien besteht darin, die Gesamtheit der an der Ausprägung der Pathogenität beteiligten Gene, das sogenannte „Pathogenom“, zu erfassen. Dass dieses Ziel trotz weitgehend automatisierter Sequenzier- und Analyseverfahren die immer noch arbeits- und kostenintensive Erfassung kompletter Genomsequenzen rechtfertigt, zeigte bereits die Auswertung der Sequenzen der MRSA-Stämme *S. aureus* N315 und *S. aureus* Mu50, die im Jahre 2001 als erste Staphylokokken-Genomsequenzen publiziert wurden (Kuroda *et al.* 2001). Durch Sequenzvergleiche mit bereits identifizierten Virulenzfaktoren konnten 70 neue Gene gefunden werden, die möglicherweise an der Pathogenität dieser Spezies beteiligt sind. Somit ist für *S. aureus* mittlerweile ein umfangreiches Arsenal von mehr als 140 Genen bekannt, die eine mögliche oder nachgewiesene Rolle bei der Virulenz dieser Spezies spielen. Gemäß einer Klassifizierung von Kuroda *et al.* (Kuroda *et al.* 2001) lassen sich diese Faktoren in Adhäsine, Exoenzyme, Exotoxine und eine heterogene Gruppe, die immunmodulierende Proteine, Eisenaufnahmesysteme, Kapsel-Protei-

ne usw. umfasst, einteilen.

Durch die seit 2001 hinzugekommenen Genomsequenzen wurden umfassendere komparative Genomuntersuchungen innerhalb der Gattung ermöglicht, die Aufschluss über die Ursachen der Unterschiede in der Virulenzausprägung sowie über evolutionäre Grundlagen ergaben (Holden *et al.* 2004; Gill *et al.* 2005).

Diese Genomvergleiche zeigten auch innerhalb einer Spezies auffallende Unterschiede. Diese beruhen vorrangig auf beweglichen genetischen Elementen wie Transposons, IS-Elementen, Prophagen, genomischen Inseln oder Plasmiden, die durch horizontalen DNA-Transfer eine hohe genomische Flexibilität zur Folge haben. Faktoren, die an Virulenz und Resistenz beteiligt sind, werden vorwiegend innerhalb dieser mobilen Regionen kodiert. Damit unterscheiden sich die Staphylokokken von anderen Gram-positiven Pathogenen mit niedrigem GC-Gehalt, wie *Listeria monocytogenes* oder *Bacillus anthracis*, bei denen die genomischen Variationen vorwiegend auf Punktmutationen beruhen (Gill *et al.* 2005).

Obwohl die Analyse der bisher publizierten Genome viel zum Verständnis der genetischen Grundlagen der Virulenz von Staphylokokken beigetragen haben, ist man noch weit

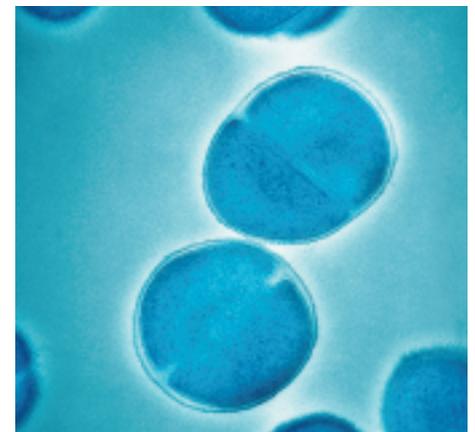


Abb. 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme von sich teilenden *S. carnosus*-Zellen

davon entfernt, die Pathogenome in ihrer Gesamtheit erfasst zu haben. Dies wird schon aus der Tatsache ersichtlich, dass ein beträchtlicher Anteil der aus den Genomsequenzen ableitbaren Genprodukte keine Ähnlichkeit mit Proteinen bekannter Funktion hat bzw. überhaupt keine Treffer bei Datenbanksuchen ergibt. Diese hypothetischen Gene machen ca. 30 bis 40% der Staphylokokkengenome aus und stellen somit ein riesiges Reservoir für bis dato noch unbekannte Virulenzfaktoren dar.

Eine Möglichkeit, in dieser Gruppe Kandidaten für Virulenzgene zu identifizieren, ist der Vergleich mit der Genomsequenz von verwandten, apathogenen Spezies, basierend auf der Idee, dass alle ausschließlich in den Pathogenen vorliegenden Genomregionen potentiell an der Virulenz beteiligt sind.

Die erste Genomsequenz einer apathogenen Staphylococcus-Art

Weil bislang ausschließlich Genome virulenter Staphylokokken sequenziert wurden, haben wir uns entschlossen, erstmals die Genomsequenz einer apathogenen Spezies zu bestimmen. Die Wahl fiel mit *Staphylococcus carnosus* TM300 (Abb. 1) auf einen Stamm, der in Starterkulturen bei der Fermentierung von Rohwürsten eingesetzt wird und als GRAS („generally recognized as safe“)-Organismus klassifiziert worden ist (Götz 1990).

Die Sequenzierung des Genoms wurde im Rahmen des PathoGenomik-Netzwerkes finanziert und in Kooperation mit der MWG Biotech AG durchgeführt.

Für die Vorhersage der Funktion der abgeleiteten Genprodukte wurde das GenDB-Annotationssystem eingesetzt, das an der Universität von Bielefeld entwickelt wurde und im Rahmen der BMBF GenoMik Förderinitiative beteiligten Netzwerken zur Verfügung gestellt wird (Meyer *et al.* 2005).

Das Genom von *S. carnosus* TM300 umfasst 2,56 Millionen Basenpaare und weist einen durchschnittlichen GC-Gehalt von 34,6% auf. In der Sequenz wurden 2474 offene Leseraster (ORF) lokalisiert. Damit gehört das Genom zu den kleinsten der bisher bekannten Staphylokokken-Genome (Tabelle 1). Die Annotation wurde vor kurzem abgeschlossen und die Genomsequenz wird derzeit einer abschließenden Feinkorrektur unterzogen.

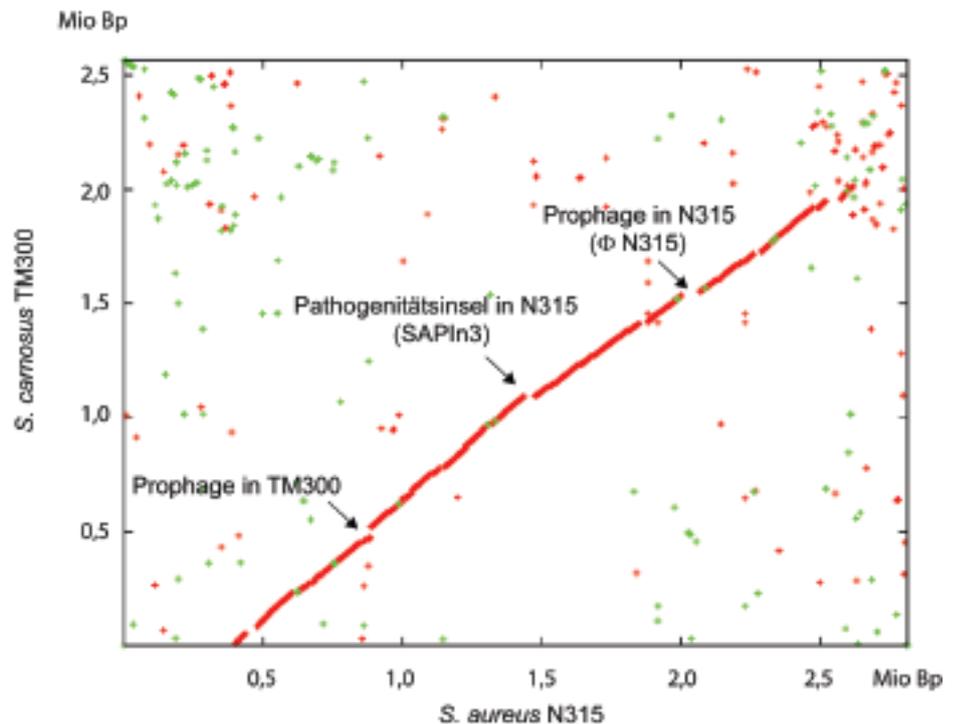


Abb. 2: Globales Alignment der Genome von *S. carnosus* TM300 und *S. aureus* N315, durchgeführt mit dem Programm PROMER (Delcher *et al.* 2002). Die Diagonalen repräsentieren kollineare Abschnitte. Einige markante strukturelle Unterschiede sind gekennzeichnet.

Struktureller Vergleich der Staphylokokken-Genome

Ein Alignment des Genoms von *S. carnosus* TM300 mit den anderen publizierten Staphylokokken-Genomen zeigt in allen Fällen einen hohen Grad an kollinearer Gen-Anordnung (Syntenie). Im Dot-Plot in Abb. 2 ist exemplarisch das Alignment der Genome von *S. carnosus* TM300 und *S. aureus* N315 dargestellt. Anhand der Anordnung der Ähnlichkeitstreffer auf Diagonalen ist erkennbar, dass es große syntenische Bereiche gibt, die jeweils ca. 80% der Genome umfassen. Diese Abschnitte liegen zumeist im Kernbereich der Genome, während die Regionen um die Replikations-Start- und Endpunkte wesentlich stärker von Rearrangements betroffen sind, was sich in einer stark ausgeprägten Streuung im Dot-Plot zeigt.

Die im Alignment sichtbaren Insertionen im Genom von *S. aureus* N315 entsprechen erwartungsgemäß den dort lokalisierten genomischen Inseln oder Prophagen. Aber auch im Genom von *S. carnosus* TM300 können Insertionen lokalisiert werden, wobei die größte einem integrierten Prophagen entspricht, der bisher bei keiner anderen Staphylokokkenart gefunden wurde.

Vergleiche der Genprodukte

Ein Vergleich der aus den Sequenzen ableitbaren Genprodukte mit Sequenzdatenbanken sowie Vergleiche innerhalb der Gattung ermöglichen Aussagen über die metabolischen Fähigkeiten der Spezies sowie, basierend auf der Analyse Gattungs- und Spezies-spezifischer Genprodukte, über die evolutionären Vorgänge, die zur Speziesbildung geführt haben.

Vor kurzem wurde von Steven Gill und Mitarbeitern eine umfassende komparative Analyse der Genome von *S. aureus* COL, *S. aureus* N315, *S. aureus* Mu50 und *S. aureus* MW2 sowie der *S. epidermidis*-Stämme RP62A und ATCC12228 veröffentlicht. Mit denen von ihnen für die Datenbankvergleiche angewendeten Parametern wurde ein Core-Set von 1681 Proteinen ermittelt, die in allen untersuchten Stämmen vorkommen (Gill *et al.* 2005).

Dieselben Parameter voraussetzend, konnten wir im *S. carnosus*-Genom 1619 Genprodukte identifizieren, die zum Core-Set gehören. Außerdem sind ca. 20% der Gene von *S. carnosus* als Spezies-spezifisch zu betrachten, d.h. sie kommen in keiner der anderen Staphylokokken-Arten vor. Ähnliche Spezies- bzw. Stamm-spezifische Genomanteile liegen auch bei den ande-

| Spezies | Stamm | Besonderheit | Genomgröße (Mio. Basenpaare) | ORFs | Referenz |
|-----------------------|-----------|--------------------------|---------------------------------|------|----------------------------|
| <i>S. aureus</i> | N315 | MRSA | 2,8 | 2797 | (Kuroda et al. 2001) |
| <i>S. aureus</i> | Mu50 | MRSA, Vancomycin' | 2,9 | 3028 | (Kuroda et al. 2001) |
| <i>S. aureus</i> | MW2 | MRSA; Community acquired | 2,8 | 2849 | (Baba et al. 2002) |
| <i>S. aureus</i> | MRSA252 | MRSA (EMRSA-16) | 2,9 | 2671 | (Holden et al. 2004) |
| <i>S. aureus</i> | MSSA476 | Methicillin-sensitiv | 2,8 | 2565 | (Holden et al. 2004) |
| <i>S. aureus</i> | COL | Frühes MRSA-Isolat | 2,8 | 2721 | (Gill et al. 2005) |
| <i>S. epidermidis</i> | ATCC12228 | Biofilm - | 2,5 | 2381 | (Zhang et al. 2003) |
| <i>S. epidermidis</i> | RP62A | Biofilm + | 2,6 | 2553 | (Gill et al. 2005) |
| <i>S. carnosus</i> | TM300 | apathogen | 2,6 | 2474 | Manuskript in Vorbereitung |

Tab. 1: Zusammenstellung der bisher sequenzierten Staphylokokken-Genome

ren Vertretern der Gattung vor. Die komparativen Genomstudien der bisher untersuchten Staphylokokken haben ergeben, dass die Mehrzahl dieser Spezies-spezifischen Gene auf Prophagen bzw. genomische Inseln zurückzuführen sind (Gill et al. 2005).

Auffinden von Kandidaten für bis dato unbekannte Virulenzfaktoren

Betrachtet man exemplarisch die Regionen in *S. aureus* N315, die nicht in *S. carnosus* TM300 vorkommen, so zeigt sich, dass in den dort kodierten Genprodukten nahezu 80% aller für diese Spezies annotierten Virulenzfaktoren vorkommen. Dies belegt die Validität der differentiellen Genomanalyse von pathogenen und apathogenen Arten. In der Gruppe der für *S. aureus* N315 spezifischen Genprodukte finden sich mehr als ein Drittel der in dieser Spezies gefundenen hypothetischen Proteine. Diese sind damit vorrangig als Kandidaten für bis dato unentdeckte Virulenzfaktoren anzusehen.

Identifizierung von Genen die eine Rolle bei der Biofilmbildung spielen

Die Adhäsion an medizinische Implan-

te kann zu chronischen, Polymer-assoziierten Infektionen durch Biofilm-bildende *S. aureus*- oder *S. epidermidis*-Stämme führen. Damit stellt die Fähigkeit zur Bildung von Biofilmen ein prominentes Pathogenitätsmerkmal dar und steht im Fokus der Entwicklung neuer Antiinfektiva.

In unserer Arbeitsgruppe wurde eine vergleichende Transkriptomanalyse durchgeführt, um herauszufinden, welche Gene von *S. aureus* während der Bildung von Biofilmen signifikant stärker exprimiert werden (Resch et al. 2005).

Von diesen während der Biofilmbildung induzierten Genen fallen 11 in die Gruppe der durch unsere Genomvergleiche postulierten Kandidatengene für neue Virulenzfaktoren und sind somit besonders interessant bezüglich der experimentellen Aufklärung ihrer Rolle bei der Biofilmbildung sowie ihrer Eignung als mögliche Targets für neue Behandlungsverfahren.

Dieses Beispiel zeigt die Bedeutung von komparativen Genomvergleichen auf der Basis des *S. carnosus*-Genoms als nützliches Werkzeug für die Vorauswahl von Virulenz-assoziierten Kandidatengenen, die neue Ansatzpunkte für die Entwicklung von Antiinfektiva darstellen können.

Kontakt

Dr. Ralf Rosenstein
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Mikrobielle Genetik
E-Mail: ralf.rosenstein@uni-tuebingen.de

Literatur

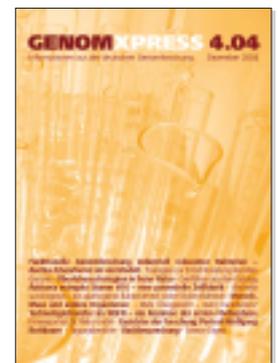
1. Kuroda, M. et al. (2001). *Lancet* 357(9264): 1225-40.
2. Holden, M. T. et al. (2004). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(26): 9786-91.
3. Gill, S. R. et al. (2005). *J. Bacteriol.* 187(7): 2426-38.
4. Götz, F. (1990). *Soc. Appl. Bacteriol. Symp. Ser.* 19: 49s-53s Issn: 0300-9610.
5. Meyer, F. et al. (2005). *GenomXPress*(1/05): 20-21.
6. Resch, A. et al. (2005). *Appl. Environ. Microbiol.* 71(5): 2663-76.
7. Delcher, A. L. et al. (2002). *Nucleic Acids Res.* 30(11): 2478-83.
8. Baba, T. et al. (2002). *Lancet* 359(9320): 1819-27.
9. Zhang, Y. Q. et al. (2003). *Mol. Microbiol.* 49(6): 1577-93.

Addendum

In dem Artikel "Ralstonia eutropha Stamm H16 – eine potentielle Zellfabrik" (A. Steinbüchel, B. Bowien, B. Friedrich und H. Heumann), der in Heft 4.04 (Dezember 2004, pp. 13-14) dieser Zeitschrift erschienen ist, fehlte der Hinweis, dass die Sequenzierarbeiten zu dem betreffenden Genomprojekt überwiegend im Göttinger Labor für Genomanalyse am Institut für Mikrobiologie und Genetik der Georg-August-Uni-

versität Göttingen durchgeführt wurden. Dieses Faktum möchten die Autoren hiermit ergänzend anführen.

Außerdem war eine Literaturreferenz unvollständig angegeben. Sie lautet korrekt: Schwartz E, Friedrich B. 2001. A physical map of the megaplasmid pHG1, one of the three genomic replicons in *Ralstonia eutropha* H16. *FEMS Microbiol. Lett.* 201:213-219.



Die Entschlüsselung der Genomsequenz des nosokomial pathogenen Hautbewohners *Corynebacterium jeikeium*

Ein wichtiger Schritt gegen das Risiko des Krankwerdens im Krankenhaus

Andreas Tauch

In den letzten Jahren häufen sich Berichte über das Auftreten von multiresistenten bakteriellen Krankheitserregern, die gegen die Mehrzahl der gegenwärtig zugelassenen Antibiotika unempfindlich sind. Von einer derartigen Resistenzentwicklung sind im besonderen Maße bakterielle Erreger von Nosokomialinfektionen betroffen. Diese Infektionen sind durch den Krankenhausaufenthalt bedingt und haben durch die Fortschritte der modernen Intensivmedizin im Hinblick auf die Behandlung von Patienten mit schweren Grundleiden und Immunschwäche mit naturgemäß infektionsanfälligen Behandlungsmaßnahmen an Bedeutung gewonnen. Besondere Probleme bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten durch multiresistente Krankenhauskeime ergeben sich bei der Behandlung von immungeschwächten Patienten auf Intensivtherapieabteilungen.

Das Genomprojekt zur Sequenzierung von *Corynebacterium jeikeium*

Bei *C. jeikeium* handelt es sich um einen lipophilen Bewohner der menschlichen Haut mit an sich geringer Pathopotenzen, der erst in den letzten Jahren als nosokomial pathogener Infektionserreger hervortrat. *C. jeikeium* ist das am häufigsten von Patienten auf Intensivstationen isolierte Corynebakterium, das mittlerweile mit häufig tödlich verlaufenden Formen von bakterieller Septikämie in Verbindung gebracht wird. Eine einheitliche Empfindlichkeit solcher Klinikisolate gegenüber Antibiotika besteht lediglich noch gegen die Glykopeptide Vancomycin und Teicoplanin. Am Bielefelder Institut für Genomforschung gelang nun die vollständige Sequenzierung und Entschlüsselung der Erbinformationen von *C. jeikeium* K411, einem multiresistenten Klinikisolat aus der Achselhöhle eines immunsupprimierten

Intensivpatienten. Dieses Genomprojekt wurde in Zusammenarbeit mit den Bielefelder Lehrstühlen für Genetik (Prof. Alfred Pühler) und Genomforschung (Prof. Bernd Weisshaar) sowie dem Gießener Institut für Medizinische Mikrobiologie (Prof. Trinad Chakraborty) durchgeführt. Für die anschließende bioinformatische Bearbeitung der Sequenzdaten wurde auf die Bioinformatik-Pipeline und die Annotations-

plattform GenDB des Technologieknotens des Bielefelder Kompetenznetzwerks „Genomforschung an Bakterien für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechnologie“ zurückgegriffen. Das Genom von *C. jeikeium* K411 besteht demnach aus einem Chromosom mit einer Größe von 2.462.499 Basenpaaren, das laut Vorhersage 2104 Proteine kodiert, sowie einem Plasmid mit einer Größe von 14323

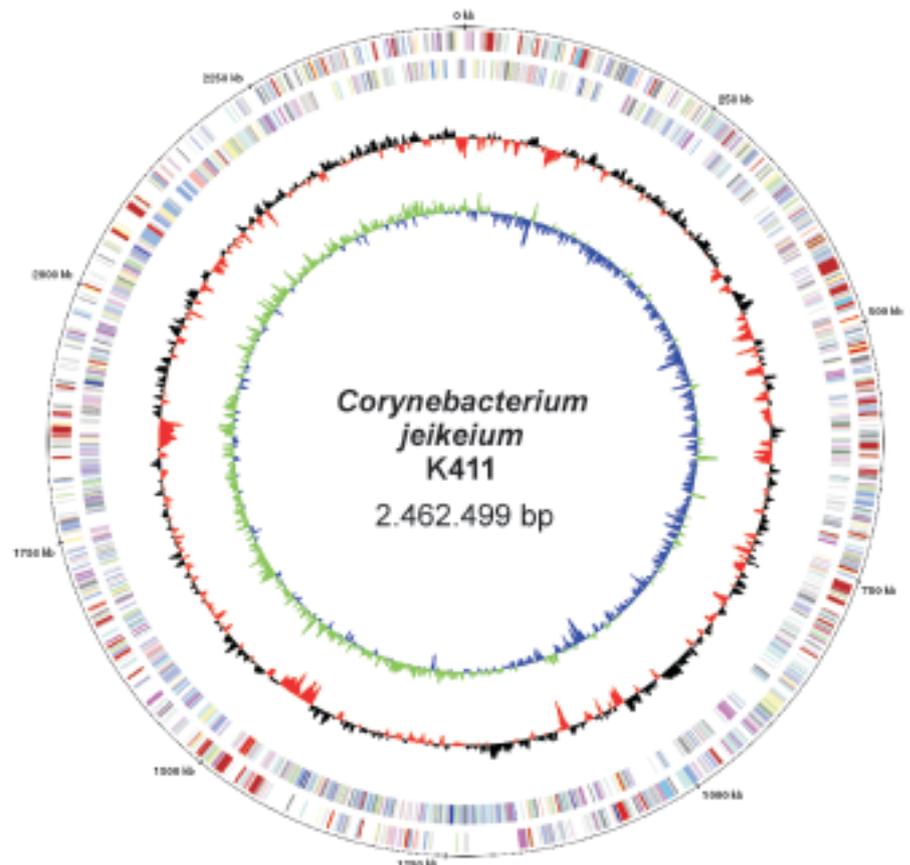


Abb. 1: Zirkuläre Darstellung des Chromosoms von *Corynebacterium jeikeium* K411. Von außen nach innen sind abgebildet: (Kreis 1) DNA-Koordinaten des Chromosoms in Kilobasen; (Kreise 2 und 3) Gene, die im bzw. gegen den Uhrzeigersinn exprimiert werden. Die Gene sind gemäß dem Klassifizierungsschema der „Clusters of Orthologous Groups of proteins“ farblich markiert. (Kreis 4) G+C-Gehalt der DNA; (Kreis 5) GC skew der DNA.

Basenpaaren. Da bislang keinerlei genetische Daten über *C. jeikeium* vorlagen, liefert die erstellte Genomsequenz und die daraus abgeleitete Genausstattung erstmals Einblicke in die Physiologie dieses Bakteriums und in die Mechanismen, die zu seiner Multiresistenz und Virulenz beitragen.

Das Entschlüsseln der genomischen Sequenzdaten von *C. jeikeium*

Die Sequenzanalysen zeigten zunächst, daß die chromosomale DNA von *C. jeikeium* K411 mit zahlreichen „Inseln“ durchsetzt ist, die sich durch einen atypischen G+C-Gehalt der DNA auszeichnen. Viele dieser Bereiche sind in unmittelbarer Nähe zu transponierbaren DNA-Elementen lokalisiert oder stellen selbst Transposonen dar. Diese kodieren nicht nur für Proteine, die vermutlich über verschiedene molekulare Mechanismen zur Multiresistenz von *C. jeikeium* beitragen können, sondern auch für Proteine des Eisen- und Manganstoffwechsels. Die weitere metabolische Auswer-

tung der Genomdaten wies interessanterweise auf das Fehlen eines Gens für eine Fettsäure-Synthase hin. Dem aus taxonomischen Arbeiten bekannten lipophilen Charakter von *C. jeikeium* liegt demnach sehr wahrscheinlich eine Fettsäure-Auxotrophie zugrunde. In diesem Zusammenhang sind nun besonders die möglichen Virulenzfaktoren von *C. jeikeium* von Bedeutung, da viele von ihnen an enzymatischen Reaktionen beteiligt sind, die prinzipiell durch die Schädigung des Wirtsgewebes zur Freisetzung von Fettsäuren beitragen können. Damit besteht offensichtlich ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Fettsäure-Auxotrophie von *C. jeikeium*, der damit verbundenen Abhängigkeit von exogenen Fettsäuren für das bakterielle Wachstum und der vorhergesagten Wirkungsweise der Virulenzfaktoren. Es wird somit auch verständlich, warum *C. jeikeium* überwiegend in intertriginösen Bereichen der Haut gefunden wird, denn nur dort ist wahrscheinlich durch die erhöhte Feuchtigkeit und die Bildung des Hydrolipidfilms der Haut eine ausreichende Versorgung mit exogenen Fett-

säuren gewährleistet. In diesem Zusammenhang ist noch erwähnenswert, daß *C. jeikeium* durch die enzymatische Umsetzung apokriner Sekrete der Achselhöhle auch an der Entstehung des Schweißgeruches beteiligt sein kann. Es bleibt also abzuwarten bzw. zu erforschen, welche Rolle *C. jeikeium* eigentlich als Bestandteil der menschlichen Hautflora spielt. Gelangt das Bakterium jedoch an ansonsten sterile Bereiche des menschlichen Körpers, kann es dort durch seine Genausstattung schwere nosokomiale Infektionen hervorrufen.

Die Originalarbeit zur Sequenzierung und Analyse des Genoms von *C. jeikeium* K411 wird in der Juli-Ausgabe (Heft 187, Nr. 13) der Zeitschrift *Journal of Bacteriology* erscheinen.

Kontakt

Dr. Andreas Tauch

Institut für Genomforschung

Universität Bielefeld

E-Mail: Andreas.Tauch@Genetik.Uni-Bielefeld.DE

Überleben im Überfluss: Das Essigsäurebakterium *Gluconobacter oxydans*

Das Genom von *G. oxydans* scheint eine extreme Anpassung an Habitate mit hohen Substratkonzentrationen darzustellen

Armin Ehrenreich, Christina Prust, Gerhard Gottschalk und Uwe Deppenmeier

Essigsäurebakterien, zu denen die Gattung *Gluconobacter* gehört sind strikt aerobe, Gram-negative Organismen, die phylogenetisch in der Gruppe der α -Proteobakterien stehen. Ihre charakteristische physiologische Eigenschaft ist, dass sie ihre Substrate nur unvollständig oxidieren.

Unvollständige Oxidationen: Besser viel als gründlich

Unter unvollständiger Oxidation versteht man, dass ein Substrat wie etwa Glucose nicht vollständig zu Kohlendioxid und Wasser oxidiert wird, sondern durch den Organismus als mehr oder weniger oxidierte Zwischenstufe ausgeschieden wird. Diese Eigenschaft ist unter

Mikroorganismen nicht selten. So oxidiert etwa *Bacillus subtilis* bei Wachstum auf Glucose unter aeroben Bedingungen nur einen geringen Teil der Glucose vollständig. Der größte Teil des Kohlenstoffs wird als Acetat und daneben auch als 2,3-Butandiol oder Laktat ausgeschieden. Ganz ähnlich ist es auch bei *Saccharomyces cerevisiae*: Bei hohen Glucosekonzentrationen wird selbst unter aeroben Bedingungen ein großer Teil des Kohlenstoffs der Glucose zu Ethanol umgesetzt und nicht zu CO₂ oxidiert. *Burkholderia cepacia* oxidiert Glucose, genau wie Essigsäurebakterien, zunächst nur zu Gluconat und dann auch zu 2-Ketogluconat. Wie man schon an diesen wenigen Beispielen erkennen kann, entstehen bei unvollständigen

Oxidationen eine Vielzahl von Produkten. Es stellt sich die Frage nach dem Grund für diese Eigenschaft der Mikroorganismen: Ist es nicht eine „Energieverschwendung“ Substrate wie Glucose nur bis zum Acetat oder gar nur zu Ketogluconaten zu oxidieren und dabei auf einen Großteil der Energie zu verzichten? In dieser Hinsicht interessant ist die Beobachtung, dass viele Organismen nur dann unvollständige Oxidationen betreiben, wenn relativ viel Substrat zur Verfügung steht. So oxidiert die oben erwähnte Bäckerhefe *S. cerevisiae* Glucose vollständig, wenn diese nur in geringen Konzentrationen vorliegt. Somit könnte man zumindest bei einigen Organismen unvollständige Oxidationen als eine Anpassung an hohe

Substratkonzentrationen sehen. Für einen Mikroorganismus ist bei Substratüberschuss nicht die Energie pro Substratmolekül sondern die Energie pro Zeiteinheit von Bedeutung. Zudem ist die Beobachtung wichtig, dass bei unvollständigen Oxidationen große Produktmengen in relativ kurzer Zeit angehäuft werden. Dies geht oft mit einer Veränderung der Lebensbedingungen einher, an die der unvollständig oxidierende Organismus oft gut angepasst ist, viele seiner Konkurrenten dagegen nicht. So produzieren Essigsäurebakterien aus Glucose Gluconsäure und Ketogluconsäuren. Diese Produkte führen zu einer schnellen Absenkung des pH-Wertes. Dadurch können viele potentielle Nahrungskonkurrenten nicht mehr wachsen, während etwa *Gluconobacter* noch unterhalb von pH 3 Wachstum zeigt. Ganz ähnlich ist die relativ hohe Toleranz von *S. cerevisiae* gegenüber dem akkumulierten Ethanol zu sehen.

***Gluconobacter oxydans*, der geborene Biotechnologe**

Es ist somit nicht das besondere, dass Essigsäurebakterien unvollständige Oxidationen durchführen, sondern dass sie extreme Beispiele für diesen Stoffwechsellertyp darstellen: Eine Vielzahl von Zuckern, Polyolen und anderen Alkoholen kann unvollständig in Einzelschritten zu den korrespondierenden Zuckersäuren oder Ketonen umgesetzt werden. Weil an den Substraten nur wenige Oxidations-schritte erfolgen, werden riesige Substratmengen für die Bildung von vergleichsweise wenig Zellmasse umgesetzt. Diese Tatsache ist auch der Grund dafür, dass Essigsäurebakterien für die Biotechnologie sehr interessant sind: Sie sind gewissermaßen „lebende Katalysatoren“ für stereo- und regioselektive Oxidationsreaktionen an Zuckern und anderen Alkoholen die chemisch nicht oder nur schwer durchzuführen sind. Hinzu kommt, dass Essigsäurebakterien hohe Substratkonzentrationen, z.B. bis zu 25% Glucose, tolerieren, sich also bei Fermentationen sehr hohe Raum/Zeit-Ausbeuten erreichen lassen. *Gluconobacter* ist unter den Essigsäurebakterien die am stärksten an den geschilderten Lebensstil angepasste Gattung. Sie kann im Gegensatz zu Organismen der Gattung *Acetobacter* keinerlei vollständige Oxidation durchführen. Während etwa die Essigsäure, die *Acetobacter* aus dem Substrat Ethanol gebildet hat, nach dem Verbrauch des Ethanols vollständig oxidiert wird, ist *Gluconobacter* zu keiner vollständigen Oxidation fähig; er stellt also

gewissermaßen eine extreme Anpassung an hohe Substratkonzentrationen dar. Dies passt auch zu dem natürlichen Vorkommen der Organismen im Nektar von Blüten, im Bienendarm, auf Früchten und an anderen Stellen mit stark zuckerhaltigen Pflanzensäften (3).

In der Biotechnologie macht man sich *Gluconobacter* bereits seit vielen Jahren in einer Reihe von Verfahren zu Nutze (1). Von technischem Interesse ist zum Beispiel die fermentative Gewinnung von Vorstufen für die chemische Synthese von Ascorbinsäure (Vitamin C) nach dem Reichstein-Verfahren; hier wird die Oxidation von D-Sorbit zu L-Sorbose mikrobiell durchgeführt. In moderneren Verfahren schließt sich die Oxidation der D-Sorbose zu 2-Keto-L-Gulonsäure an. Auch die Umsetzung von 1-Amino-D-Sorbit zu 1-Amino-L-Sorbose als Vorstufe für die Synthese des antidiabetischen Wirkstoffes Miglitol ist eine mit *Gluconobacter* durchgeführte unvollständige Oxidation. *Gluconobacter*-Stämme produzieren aliphatische und aromatische Carbonsäuren und Thiocarbonsäuren, die als Geschmacksstoffe Anwendung finden. Weitere wichtige Produkte, die von *G. oxydans* gebildet werden, sind Dihydroxyacetone (Bräunungsmittel und chemischer Grundstoff), Gluconat (Spülmittelzusatz und Säuerungsmittel für Lebensmittel), 2-Ketogluconat (chemische Synthese) und 5-Ketogluconat (Synthese von L-(+)-Weinsäure). Die oben erwähnten Oxidationsreaktionen werden in *G. oxydans* durch lösliche oder membrangebundene Dehydrogenasen katalysiert. In den letzten Jahren sind eine Reihe derartiger Enzyme identifiziert und charakterisiert worden. Hier sind an erster Stelle die Glucose-, die Alkohol- und Sorbit-Dehydrogenasen zu nennen, die als prosthetische Gruppe das Pyrrolochinolinchinon (PQQ) enthalten. Daneben wurden Flavin-abhängige Dehydrogenasen gefunden, die D-Sorbit und Gluconat umsetzen. Das Besondere an diesen Enzymen ist, dass sie membranständig sind, wobei ihr aktives Zentrum nach außen in den periplasmatischen Raum gerichtet ist. Dies ermöglicht es dem Bakterium ein Substrat zu oxidieren, ohne dieses vorher in das Cytoplasma transportieren zu müssen (2). Die Substratmoleküle gelangen durch Porine in den periplasmatischen Raum, werden dort oxidiert, und die Oxidationsprodukte können das Periplasma durch die Porine schnell wieder verlassen. Das ermöglicht den Essigsäurebakterien, vergleichsweise große Substratmengen umzusetzen und liefert eine Erklärung, warum diese Organismen so gut an hohe Substratkonzentra-



Abb. 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme von *Gluconobacter oxydans* 621H. Foto: Dr. M. Hoppert, Universität Göttingen

tionen angepasst sind. Abbildung 2 verdeutlicht die Topologie dieses Stoffwechsels mit dem Substrat Sorbitol als Beispiel. Es ist erkennbar, dass der Organismus auch eine Reihe von cytoplasmatischen Dehydrogenasen besitzt, die ähnliche Reaktionen wie die membranständigen Dehydrogenasen katalysieren, aber ihre Reduktionsäquivalente auf NAD⁺ oder NADP⁺ übertragen. Diese cytoplasmatischen Enzyme sind offensichtlich dafür verantwortlich, einen Teil der von den membrangebundenen Proteinen gebildeten Oxidationsprodukte in den Zellstoffwechsel einzuschleusen, um daraus Zellmasse aufzubauen.

Wie oben erwähnt, wurden bereits eine Reihe von Dehydrogenasen charakterisiert, doch war aufgrund des enormen Oxidationspotentials zu vermuten, dass *G. oxydans* weitere cytoplasmatische und membrangebundene Dehydrogenasen besitzt, deren Struktur und Substratspektrum bislang nicht bekannt waren. Licht in das Dunkel des Stoffwechsels dieses industriell bedeutsamen Organismus brachte erst die komplette Sequenzierung und Analyse des Genoms von *G. oxydans* 621H, die im Laboratorium für Genomanalyse der Universität Göttingen durchgeführt wurden (4).

Das Genom von *Gluconobacter oxydans* 621H

Das Genom von *G. oxydans* 621H besteht aus einem circulären Chromosom von 2.702.173 bp. Zusätzlich besitzt *G. oxydans* 5 Plasmide mit einer Größe von 26,6 kb, 14,6 kb, 13,2 kb, und 2,7 kb. Insgesamt wurden auf dem Genom 2.601 ORFs, 4 rRNA Operons sowie 55 tRNA Gene identifiziert. Die Sequenz des Ge-

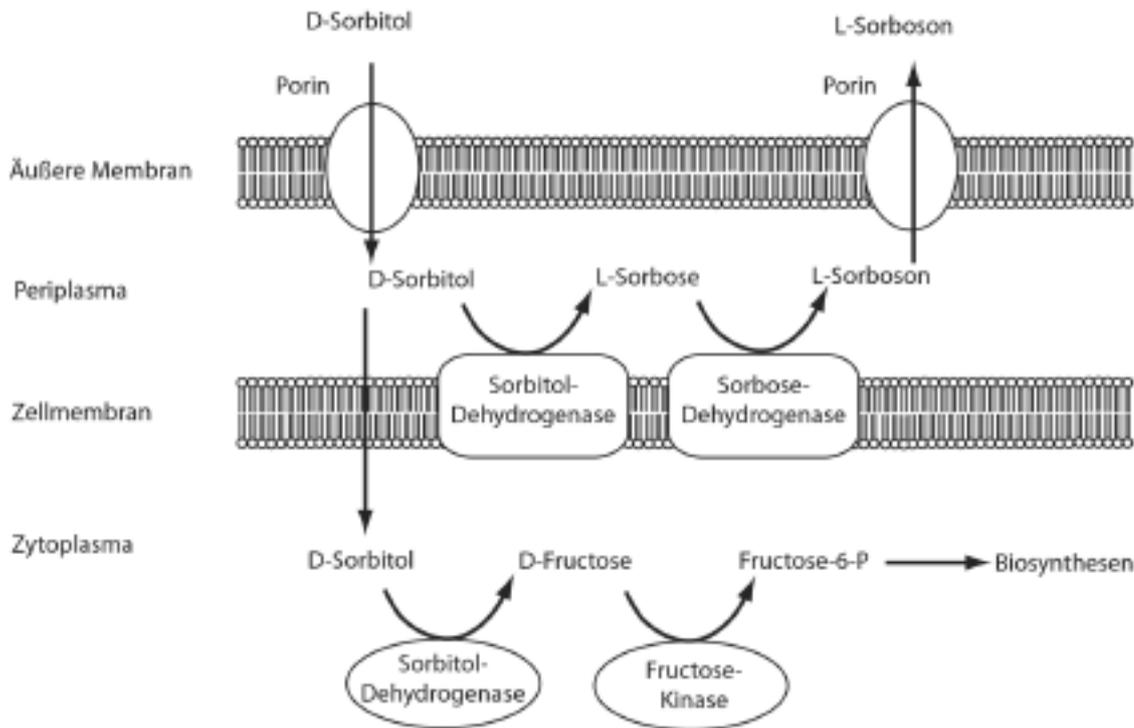


Abb. 2: Schema der Topologie des Sorbitol-Stoffwechsels von *Gluconobacter*. Das Substrat kann frei durch die Porine in den periplasmatischen Raum gelangen. Dort wird es durch membranständige Dehydrogenasen oxidiert, deren aktives Zentrum in das Periplasma weist. Verändert nach (2).

noms ermöglichte eine Rekonstruktion des faszinierenden Stoffwechsels von *G. oxydans*, der diesem Organismus ein Leben bei hohen Substratkonzentrationen ermöglicht. So wurden nicht weniger als 75 Dehydrogenasen identifiziert, von denen die wenigsten bereits biochemisch charakterisiert sind. Erst die Genomsequenz lässt die oxidativen Fähigkeiten dieses Organismus erahnen. Es kann angenommen werden, dass man das biotechnologische Potential der Essigsäurebakterien wohl gerade erst angekratzt hat. Die Elektronen, die durch die membranständigen Dehydrogenasen dem Substrat entzogen werden, fließen in eine relativ einfache Atmungskette bestehend aus Ubichinon und Chinon-Oxidase des Typs *bo₃* und *bd*. Auch in Bezug auf die Atmungskette wirft das Genom von *G. oxydans* spannende Fragen für die weitere Arbeit auf: Der Organismus enthält eine Ubichinon:Cytochrom c Oxidoreduktase, ohne jedoch eine identifizierbare Cytochrom c Oxidase zu besitzen. Hier müssen funktionelle Studien ansetzen.

Der aus der Genomsequenz rekonstruierte Zentralstoffwechsel reflektiert ebenfalls die extreme Anpassung dieses Organismus an ein Leben bei hohen Substratkonzentrationen. Eine vollständige Glykolyse oder Gluconeogenese fehlt, da weder eine Phosphofruktokinase, noch eine Fructose-bisphosphatase vorhanden sind. Darüber hinaus konnten keine Phospho-

pyruvat-synthetisierenden Enzyme in *G. oxydans* nachgewiesen werden. Die Assimilation von Kohlenhydraten scheint über den oxidativen Pentosephosphat-Zyklus oder den Entner-Doudoroff Weg zu verlaufen, wobei die genaue Funktion der vielen löslichen Dehydrogenasen noch offen bleibt. Eine Gluconeogenese scheint also in Habitaten mit hohem Zuckergehalt nicht notwendig zu sein. Ungewöhnlich für einen strikten Aerobier: Der Citronensäurezyklus ist aufgrund einer fehlenden Succinat-Dehydrogenase unvollständig und kann somit nur biosynthetischen Zwecken dienen, analog zu vielen anaeroben Organismen. Somit bestätigt die Genomsequenz, dass *G. oxydans* nicht zu einer vollständigen Oxidation in der Lage ist. Wie diese kurze Darstellung erahnen lässt, hat *G. oxydans* einen sehr außergewöhnlichen Stoffwechsel, der nur durch seine Ökologie zu verstehen ist und für die Wissenschaft noch viele Fragen aufwirft. Gleichzeitig eröffnet dieser Stoffwechsel aber auch ein großes biotechnologisches Potential, wenn es um einfach und billig durchzuführende stereo- und regioselektive Oxidationen an Zuckern und anderen Polyolen geht, die mit den Mitteln der technischen Chemie nicht oder nur sehr schwer zu bewerkstelligen sind. Gerade die Methoden des „metabolic engineering“ könnten dieses Potential noch vervielfachen.

Literatur

1. Adachi, O., D. Moonmangmee, H. Toyama, M. Yamada, K. Shinagawa, and K. Matsushita. 2003. New developments in oxidative fermentation. *Appl Microbiol Biotechnol* 60:643-653.
2. Deppenmeier, U., M. Hoffmeister, and C. Prust. 2002. Biochemistry and biotechnological applications of *Gluconobacter* strains. *Appl Microbiol Biotechnol* 60:233-242.
3. Gupta, A., V. K. Singh, G. N. Qazi, and A. Kumar. 2001. *Gluconobacter oxydans*: Its Biotechnological Applications. *J Mol Microbiol Biotechnol* 3:445-456.
4. Prust, C., M. Hoffmeister, H. Liesegang, A. Wiezer, W. F. Fricke, A. Ehrenreich, G. Gottschalk, and U. Deppenmeier. 2005. Complete genome sequence of the acetogenic bacterium *Gluconobacter oxydans*. *Nature Biotech* 23:195-200.

Kontakt

Dr. Armin Ehrenreich
 BiotechGenoMik Netzwerk Göttingen
 im Institut für Mikrobiologie und Genetik
 der Georg-August-Universität Göttingen
 E-Mail: aehrenr@gwdg.de

Grüne Giganten – Spezifische Effekte von MicroRNA's auf das pflanzliche Transkriptom

Max-Planck-Gesellschaft

Kleine RNA-Moleküle, so genannte microRNAs, greifen steuernd in die Protein-Synthese von Organismen ein, indem sie über komplementäre Basenpaarung an die Boten-RNAs der entsprechenden Proteine binden. Wissenschaftler vom Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen konnten nun den Grad der Sequenz-Spezifität bestimmen, mit dem microRNAs an Boten-RNAs binden müssen, um deren effektiven Abbau zu induzieren. In der Modellpflanze *Arabidopsis* konnten die Forscher durch Überproduktion bestimmter microRNAs dabei auch eine deutliche Zunahme der Biomasse auslösen, die sich bei Nutzpflanzen unter Umständen vorteilhaft einsetzen ließe.

Der komplexe Weg von einer befruchteten Eizelle zu einem vielzelligen Organismus erfordert einen hohen Grad an Koordination und Regulation. Vor wenigen Jahren haben Forscher herausgefunden, dass dabei so genannte microRNAs, kleine RNA Moleküle von nur 19 bis 23 Nukleotiden Länge, eine entscheidende Rolle übernehmen. Erstmals entdeckt im Fadenwurm *C. elegans* als genetische Regulatoren der Larvalstadien, wurden in den letzten Jahren in immer mehr Organismen, Tieren wie auch Pflanzen, ähnliche microRNAs mit verwandten Funktionen gefunden. Die Information für die kleinen RNA-Moleküle ist in der DNA gespeichert. Ebenso wie die Bauanleitung für die Proteine: Hierbei wird der entsprechende DNA-Abschnitt in Boten-RNA umgeschrieben und diese wiederum in einem zweiten Schritt in eine Aminosäurekette, das Protein, übersetzt. In diese Protein-Synthese greifen microRNAs regulierend ein, indem sie über komplementäre Basenpaarung an die Boten-RNAs der entsprechenden Proteine binden. In pflanzlichen Systemen folgt daraufhin der Abbau dieser Boten-RNA, die damit nicht mehr für die Herstellung des Proteins zur Verfügung steht. Da microRNAs selbst auch nur zu bestimmten Zeiten und in bestimmten Geweben produziert werden, handelt es sich hierbei um eine zusätzliche Regulationsebene, die garantiert, dass Proteine nur in den dafür vorgesehenen Zellen und nur in adäquaten Mengen produziert wer-

den. Fehlregulationen durch ein verändertes Zusammenspiel von RNAs und Proteinen können zu erheblichen Defekten und veränderten Eigenschaften der Pflanze führen.

Auch wenn einige grundlegende Fragen

zur Entstehung und Funktionsweise der microRNA in Pflanzen schon geklärt werden konnten, so ist doch nach wie vor in vielen Fällen noch immer unbekannt, welche Prozesse von den verschiedenen microRNAs reguliert werden und auch den molekularen Mechanismus zur Erkennung von Boten-RNAs kennt man nur ansatzweise. Entwicklungsbiologen haben mit molekularbiologischen, genomischen und bioinformatischen Methoden versucht, der Funktion und den Wirkungsmechanismen pflanzlicher microRNAs auf die Spur zu kommen. Indem die Wissenschaftler eine künstliche Überproduktion der microRNA auslösen, können sie damit gleichzeitig die Synthese der von der microRNA regulierten Proteine weiter drosseln. Dadurch verändert sich das Erscheinungsbild des Organismus, und das wiederum lässt Rückschlüsse auf die Funktion der microRNA in der Entwicklung des Tiers oder der Pflanze zu. In der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* führte die Überproduktion von microRNAs in allen untersuchten Fällen zu erheblichen Missbildungen und Entwicklungsdefekten.

Bei der pflanzenspezifischen microRNA156

konnten die Forscher eine deutliche Zunahme der Biomasse beobachten. Dieses Ergebnis ist besonders interessant denn der genetische Konservierungsgrad dieser microRNA und der von ihr regulierten Boten-RNAs lassen vermuten, dass eine Zunahme der Biomasse auf diesem Wege auch in anderen Pflanzenarten, wie zum Beispiel Nutzpflanzen, erzielt werden könnte. Im Verlauf ihrer Untersuchung gelang es den Entwicklungsbiologen, den Grad der Sequenz-Spezifität zu bestimmen, mit dem microRNAs an Boten-RNAs binden müssen, um deren effektiven Abbau zu indu-



Abb. 1: Links eine Wildtyp-Pflanze kurz vor dem Blühen; rechts eine Pflanze, die unter gleichen Bedingungen gewachsen ist. Die rechte Pflanze ist mehr als doppelt so alt, blüht noch immer nicht, hat aber das mehr als dreifache Gewicht der linken Pflanze. Diese Effekte sind auf die Überproduktion der microRNA156 zurückzuführen.

zieren. Dafür wurden genomweite Expressionsprofile von microRNA überproduzierenden und normalen Pflanzen erstellt und verglichen. Extraktion und Analyse der Differenzen zwischen diesen Profilen ermöglichten erstmals, das Spektrum der von einer pflanzlichen microRNA regulierten Boten-RNAs abzuschätzen. Die Ergebnisse zeigen, dass pflanzliche microRNAs einen sehr hohen Grad an Spezifität erfordern, sodass nur wenige Boten-RNAs direkt beeinflusst werden. Mit dem Wissen der Sequenz-spezifischen Parameter, die bestimmen ob eine Boten-RNA von einer bestimmten microRNA reguliert werden kann, steht nun die Zukunft offen, um mithilfe artifizierender microRNAs gezielt und spezifisch die Produktion bestimmter Proteine in Pflanzen zu modulieren.

Originalveröffentlichung

· *Developmental Cell* 2005 Apr;8(4):517-27; „Specific effects of microRNAs on the plant transcriptome“; Schwab R, Palatnik JF, Rießer M, Schommer C, Schmid M, Weigel D.

Kontakt

Detlef Weigel
Max-Planck-Institut
für Entwicklungsbiologie, Tübingen
E-Mail: detlef.weigel@tuebingen.mpg.de

Unterirdische Lockmittel für nützliche Nematoden

Weitere Details über die Abwehrstrategien von Pflanzen

Tobias G. Köllner, Jonathan Gershenzon, Jörg Degenhardt

Wissenschaftler der Schweizer Universität Neuchâtel und des Max-Planck-Instituts für Chemische Ökologie in Jena unter der Leitung von Dr. Ted Turlings haben herausgefunden, dass Pflanzenwurzeln der feindlichen Attacke hungriger Bodenbewohner nicht wehrlos ausgeliefert sind. In einer neuen Untersuchung konnten die Forscher zeigen, dass die Wurzeln nach Befall mit Insektenlarven einen Botenstoff in den Erdboden abgeben, um bestimmte Würmer (Nematoden) anzulocken, welche die pflanzenschädigenden Raupen als Nahrung vertilgen. Damit konnten die Forscher nun unterirdisch nachweisen, was oberirdisch schon zuvor entdeckt worden war: Pflanzen sind in der Lage, mit chemischen Botenstoffen die Feinde ihrer Feinde anzulocken.

Im Mittelpunkt der Untersuchungen standen der Mais und einer seiner Schädlinge, der westliche Maiswurzelbohrer *Diabrotica virgifera*, sowie der im Boden lebende und mit bloßem Auge kaum zu erkennende Nematode *Heterorhabditis megidis*. Im zentraleuropäischen Maisanbau hat der erst vor einigen Jahren eingewanderte westliche Maiswurzelbohrer bereits zu deutlichen Ertragseinbußen geführt. In den USA wird dieser Schädling schon länger mit erheblichem Einsatz von Pestiziden bekämpft. Die Wissenschaftler konzentrierten sich aber

nicht nur aus ökonomischen Gründen auf die natürlichen Abwehrmechanismen von Maispflanzen gegen diesen Fraßfeind. Sie waren prinzipiell daran interessiert, ob Wirkstofffreisetzungen, wie sie schon vor einigen Jahren oberirdisch an Blättern nach Insektenfraß festgestellt wurden, auch unterirdisch über die Wurzeln erfolgen können.

Neben den Freilanduntersuchungen in Ungarn an zwei verschiedenen Maissorten bauten die Forscher im Labor ein so genanntes „Olfactometer“ (s. Abbildung) auf, mit dem man das Verhalten von Nematoden messen kann. Die zu Tausenden eigens gezüchteten Nematoden wurden in der Mitte des Apparates freigesetzt und konnten zwischen sechs Armen des Olfactometers wählen, in denen sich unterschiedliche Pflanzen befanden. Das Olfactometer offenbarte somit, welche Maissorte in der Lage war, nach Befall durch Maiswurzelbohrerlarven die hilfreichen Nematoden anzulocken. Durch massenspektrometrische Messungen konnte der Wirkstoff als (*E*)-beta-Caryophyllen identifiziert werden. Dieser Stoff wirkt in Reinform: In einen der Arme gegeben, lockte er ebenso erfolgreich die hilfreichen Würmer an wie eine angenagte Wurzel.

Im Zuge dieser Experimente wurde aber noch ein weiteres interessantes Ergebnis zu Tage gefördert. Die Wissenschaftler um Ted Turlings fanden heraus, dass der Lockstoff, das (*E*)-beta-Caryophyllen, nur von Maispflanzen aus euro-

päischer Züchtung produziert werden konnte. Auch der Vorfahre des Mais, das Teosinte-Gras (*Zea mays ssp. parviglumis*), kann (*E*)-beta-Caryophyllen produzieren. Nordamerikanische Maissorten sind dagegen nicht in der Lage, diesen Duftstoff über ihre Wurzeln freizusetzen. Wahrscheinlich ist die Fähigkeit der Pflanzen, (*E*)-beta-Caryophyllen als indirekten Schutz gegen Insektenlarven zu bilden, im Verlauf von Maisszüchtungen in Nordamerika unbemerkt verloren gegangen.

Es ist nicht überraschend, dass genetische Merkmale, die Pflanzen in der freien Natur zur vielfältigen Abwehr gegen Fraßfeinde entwickelt haben, im Verlauf Jahrhunderte langer konventioneller Nutzpflanzenzüchtung verschwinden. Denn Pflanzenzüchter beobachten und verfolgen vor allem Ertragsmerkmale, das heißt, sie entwickeln Kulturpflanzen, die den Landwirten viel sichtbare wie verwertbare Biomasse in Form von Grünfutter oder süßen Maiskörnern versprechen. Mit dem vermehrten Aufkommen chemischer Pflanzenschutzmittel wurde diese so genannte „Ertragszüchtung“ auf Kosten der gegen natürliche Fraßfeinde gerichteten Resistenzmerkmale auch nicht als weiter problematisch angesehen: Im Falle des Befalls durch pflanzenfressende Insekten kann der Landwirt sofort ein Pestizid sprühen, um seine Jahresernte zu retten.

Eine Chance, Pestizide langfristig zu



Abb. 1: Eine Larve des Wurzelbohrers befällt Maiswurzeln, im Hintergrund eine Reihe von entomopathogenen Nematoden, die sich für das Insekt interessieren. Bild: Sergio Rasmann und Matthias Held, Universität Neuchâtel



Abb. 2: Das sechsarmige "Olfactometer": In der Mitte werden die Nematoden freigesetzt und bewegen sich dann in einen der sechs Arme. Bild: Sergio Rasmann und Matthias Held, Universität Neuchâtel

reduzieren, sehen die Wissenschaftler in ihren jüngsten Ergebnissen. Daher erforschen die Wissenschaftler nicht nur an Nutzpflanzen wie dem Mais, sondern auch an Wildarten, wie sich Pflanzen gegen den Befall einer Vielzahl an Schädlingarten wehren können – ohne Zutun des Menschen. Gerade Wildpflanzen, deren Genome nicht durch Menschenhand Jahrhunderte lang hin- und hergekreuzt und im Gewächshaus verwöhnt wurden, besitzen noch ein großes Repertoire natürlicher Schutzmechanismen. Diese aufzuspüren und aus der Natur zurück in die Landwirtschaft zu bringen, z.B. durch die Anwendung Caryophyllen-ähnlicher Wirkstoffe als Pflanzenschutzmittel, ist eine der langfristigen Anwendungsmöglichkeiten chemisch-ökologischer Forschung.

Tatsächlich konnten die Pflanzenökologen in ihren Feldversuchen zeigen, dass die Zahl der geschlüpften Käfer signifikant geringer war, nachdem die entomopathogenen Nematoden (der Name deutet an, dass es sich um Krankheitserreger von Insekten handelt im Gegensatz zu den phytopathogenen, also pflanzenschädigenden Nematoden) mit Hilfe des (*E*)-beta-Caryophyllen-Signals die befallenen Wurzeln aufgesucht hatten, um sich an den Wurzelbohrerlarven gütlich zu halten: Ein überzeugendes Beispiel für biologischen Pflanzenschutz.

Originalveröffentlichung

· *Nature* 434, 732-737, Sergio Rasmann, Tobias G. Köllner, Jörg Degenhardt, Ivan Hiltbold, Stefan Töpfer,

Ulrich Kuhlmann, Jonathan Gershenzon, Ted C. J. Turlings (April 7, 2005) „Recruitment of entomopathogenic nematodes by insect-damaged maize roots“;

Kontakt

Dr. Ted Turlings
Universität de Neuchâtel
Faculté des Sciences, Institut de zoologie
Neuchâtel, Switzerland
E-Mail: Ted.turlings@unine.ch

Dr. Jörg Degenhardt
Max-Planck-Institut für
Chemische Ökologie, Jena
E-Mail: degenhardt@ice.mpg.de

Ein Aktivitätsatlas für Pflanzengene

Jan Lohmann

Ein Team von Wissenschaftlern aus drei Max-Planck-Instituten in Tübingen und Berlin hat eine detaillierte Aktivitätskarte für die Gene der Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) vorgelegt. In der renommierten Fachzeitschrift *Nature Genetics* beschreiben die Forscher die Aktivität fast aller Gene in verschiedenen Entwicklungsstadien der Pflanze und verschiedenen Organen wie Blüte oder Wurzel. Sie fanden heraus, dass die Ackerschmalwand für ihre natürliche Entwicklung bereits mehr als 90% ihrer Gene benötigt. Für die Reaktion auf Umwelteinflüsse wie Temperaturschwankungen oder Schädlingsbefall stehen ihr somit weniger als 10% ihrer Gene zur Verfügung.

Mit der kompletten Entschlüsselung des Erbguts

einer Vielzahl von Organismen ist die Genomforschung in ein neues Zeitalter eingetreten. War es zuvor oberstes Ziel, alle Gene eines Organismus zu finden, so erforschen Wissenschaftler heute vorrangig deren Funktion und das komplexe Zusammenspiel der Gene im Gesamtorganismus. Man kann das Erbgut mit einer riesigen Bibliothek vergleichen, in der die einzelnen Gene Bücher repräsentieren. Welchen Einfluss der Inhalt eines Buches tatsächlich hat, hängt davon ab, ob es auch gelesen wird. Genauso verhält es sich mit Genen: nur diejenigen, die von der Zellmaschinerie abgele-

sen werden, haben Einfluss auf das Schicksal der Zelle. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass man die Funktion von Genen zum Teil daraus ableiten kann, wo und wann sie im Organismus aktiv sind. So wird ein Gen, das ausschließlich in der Blüte eines Baumes aktiv ist, kaum zur Wurzelbildung beitragen können.

Ein wichtiger Schritt in der Erforschung globaler Genaktivität

ist jetzt einem Team aus Wissenschaftlern des Max-Planck-Instituts (MPI) für Entwicklungsbiologie, des MPI für biologische Kybernetik, beide in Tübingen, und des MPI für molekulare Genetik in Berlin, gelungen. Die Forscher haben erstmalig eine detaillierte Aktivitätskarte für fast alle Gene der Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) vorgelegt. Die Ackerschmalwand ist ein einjähriges, blühendes Kraut, das aufgrund seiner geringen Größe und kurzen Generationszeit eine Spitzenstellung unter den pflanzlichen Forschungsobjekten einnimmt. Die Forscher entnahmen 79 Gewebeprobe aus z.B. Wurzel, Blatt und Blüten und zu verschiedenen Entwicklungszeitpunkten der Pflanze. Sie untersuchten die Proben mit Hilfe so genannter "Microarray"-Experimente. Diese Methode erlaubt es, die Aktivität aller Gene sehr präzise und in einem einzigen Schritt zu bestimmen. Die Wissenschaftler fanden so heraus, dass schon während des natürlichen Lebenszyklus der

Pflanze vom Keimling bis zum trockenen Samen mehr als 90% aller Gene der Ackerschmalwand aktiviert werden. Nur ein kleiner Teil des Erbguts wird ausschließlich für die Antwort auf Schädlingsbefall oder die Anpassung an Hitze oder Kälte genutzt.

Viele Mechanismen der Genregulation sind in allen vielzelligen Organismen sehr ähnlich; die gewonnenen Ergebnisse haben daher nicht nur für die Forschung an der Ackerschmalwand große Bedeutung, sondern lassen sich auch auf andere Pflanzen übertragen.

Originalveröffentlichung

· M. Schmid, T.S. Davison, S.R. Henz, U.J. Pape, M. Demar, M. Vingron, B. Schölkopf, D. Weigel, J.U. Lohmann (2005) "A gene expression map of *Arabidopsis thaliana* development"; *Nature Genetics* 37, 501-506

Kontakt

Jan U. Lohmann
Max-Planck-Institut für
Entwicklungsbiologie, Tübingen
E-Mail: jlohmann@tuebingen.mpg.de

Beteiligte Forschungseinrichtungen

Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Tübingen; Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, Tübingen; Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin

Wandelfreudige Blütenarchitektur – Ein Prinzip der Evolution für morphologische Neuheiten

Heinz Saedler

Der Entstehung der ungewöhnlichen Hüllstruktur von *Physalis*, der so genannten chinesischen Laterne aus der Familie der Nachtschattengewächse sind Forscher des Kölner Max-Planck-Instituts für Züchtungsforschung jetzt nachgegangen. Nachtschattengewächse (*Solanaceen*) sind besonders reich an evolutionären Neuheiten. Mit ihrer Studie konnten die Wissenschaftler zeigen, dass die Ausprägung des Gens MPF2 und die Funktionsweise des zugehörigen Transkriptionsfaktors in den Blüten von *Physalis* der Grund für ihre ungewöhnliche architektonische Form ist. Mit ihren Untersuchungen haben die Max-Planck-Molekularbiologen die Entstehung morphologischer Neuheiten im Pflanzenreich – ein uraltes Phänomen der Evolutionsbiologie – beispielhaft untersucht.

Fast jährlich findet man auf Blumenmärkten

neue Farb- und Formvarianten der verschiedensten Pflanzenfamilien. Viele dieser Züchtungen erfreuen sich allgemeiner Beliebtheit und finden reißenden Absatz. Das uralte Phänomen der Evolutionsbiologie, die Entstehung morphologischer Neuheiten, rückt in den letzten Jahren nun auch zunehmend ins Zentrum der Forschungsaktivitäten von Molekularbiologen. Die Kölner Molekularbiologen Chaoying He und Heinz Saedler haben jetzt die Evolution einer neuen Blüten-Architektur bei *Physalis*, der so genannten chinesischen Laterne aus der Familie der Nachtschattengewächse (*Solanaceen*) untersucht und sind der Entstehung ihrer ungewöhnlichen Hüllstruktur nachgegangen. Die *Solanaceen* umfassen mehr als 3500 Arten, Tomaten, Kartoffeln, Paprika, Auberginen und *Physalis* gehören zu ihnen. Nachtschattengewächse sind reich an evolutionären Neuheiten, *Physalis* ist ein sehr anschauliches Beispiel dafür. Eine ballonartige Hülle gibt nach der Reifung eine orangefarbene Beere frei. Liebhaber von kalten Buffets schätzen sie als Verzierung auf dem Essen.

Neben ihren optischen Vorzügen ist die Beere auch außergewöhnlich reich an Nährstoffen und kann bedenkenlos verzehrt werden.

Physalis gehört zu den höheren Pflanzen

Blüten höherer Pflanzen umfassen vier Kreise von Organen. Alle Organe werden in der Blütenknospe zunächst fest von den Kelchblättern (Sepalen) umhüllt, die sich später jedoch öffnen und die Kronblätter (Petalen), die der Anlockung von Befruchtern (z.B. Insekten und Vögel) dienen, freigeben. Die männlichen Staubblätter (Stamen) und die weiblichen Fruchtblätter (Karpellen) folgen in den inneren Organkreisen. Neuheiten können in allen Organkreisen entstehen. Besonders leicht zu erkennen sind architektonische Veränderungen jedoch sowohl bei den Kron- als auch bei den Kelchblättern. Diese morphologischen Neuheiten entstehen durch Veränderungen in Entwicklungsprozessen. Für die Entstehung der Laterne von *Physalis* bedeutet dies, dass die Kelchblätter (Sepalen) nach der Befruchtung wieder zu wachsen beginnen und letztendlich die reife Frucht einhüllen. Die Molekularbiologen nennen dieses Merkmal auch Inflated-Calyx-Syndrom (ICS).

Um den Ursachen des Inflated-Calyx-Syndroms

auf den Grund zu gehen, verglichen die Molekularbiologen *Physalis* mit der Kartoffel. Beide stammen aus der Familie der *Solanaceen*, sind also nahe miteinander verwandt. Die Unterschiede in der Blüten- und Fruchtbildung sind nur wenig, aber charakteristisch verschieden ausgeprägt. Die Wissenschaftler vermuteten aufgrund früherer Studien, dass ein MADS-box-Transkriptionsfaktor bei der Entstehung des ICS bei *Physalis* beteiligt sein muss. In Pflanzen gibt es allein mehr als einhundert MADS-box-Faktoren, die – meist in Kombination – die Expression bestimmter Gene steuern. So ist etwa eine bestimmte Kombination von MADS-box-Proteinen z.B. für die Identität eines Or-



Abb. 1: *Physalis alkekengi*
(Bild: MPI für Züchtungsforschung/Peter Huijser)

gans in *Physalis* verantwortlich. Dies haben die Kölner Forscher bereits vor ein paar Jahren in einem Modell veranschaulicht. Ein Vergleich der Ausprägung der Gene MPF2 bei *Physalis* und dem entsprechenden Gen STMADS16 in der Kartoffel, die beide einen MADS-box-Transkriptionsfaktor kodieren, führte die Forscher schließlich auf die richtige Spur. In der Kartoffel wird STMADS16 nur im vegetativen Gewebe ausgeprägt. Im Gegensatz hierzu wird die Expression von MPF2 in *Physalis*, auch in floralen Geweben beobachtet. Durch einen gentechnologischen Eingriff, der so genannten RNAi-Methode, bei der man Gene gezielt ausschaltet, konnte die Funktion von MPF2 in *Physalis* stark reduziert werden. Dies hatte drastische Konsequenzen: Die transgenen Pflanzen hatten kleinere Blätter, bildeten keine Laternen (ICS) mehr aus und waren männlich steril. Daraus schlossen die Molekularbiologen, dass MPF2 offensichtlich sowohl für die Ausbildung normaler Blätter wie auch von ICS benötigt wird. Ferner scheint MPF2 auch ein Bestandteil des männlichen Fertilitätsprogramms zu sein.

Anschließend gingen die Wissenschaftler der Ursache für die ungewöhnliche Ausprä-

gung von MPF2 in den floralen Organen von *Physalis* auf den Grund. Erbgut-Sequenzanalysen der Promotoren, also der Schaltstellen von Genen, von STMADS16 und MPF2 zeigten, dass die beiden Kontrollsegmente völlig unterschiedlich sind. Dies macht die unterschiedliche Expression der beiden Gene in Kartoffeln und *Physalis* verständlich. MPF2 stimuliert die Zellteilung in Blättern und in Sepalen bei gleichzeitiger Reduzierung der Zellgröße. Dies konnte überzeugend in transgenen Kartoffel-Pflanzen,

in denen MPF2 auch in Blütenorganen ausgeprägt wurde, bestätigt werden. Ihre stark vergrößerten Sepalen wiesen viele kleine Zellen auf.

Damit konnten die Forscher nachweisen, dass die Nutzung eines existierenden Transkriptionsfaktors und seine Integration in einen anderen Kontext die Evolution von ICS in *Physalis* beeinflusst. Dies stellt möglicherweise ein Prinzip der Evolution morphologischer Neuheiten im Pflanzenreich dar.

Originalveröffentlichung

· Chaoying He & Heinz Saedler, April, 2005 "Heterotopic expression of MPF2 is the key to the evolution of Chinese lantern of *Physalis*, a morphological novelty in Solanaceae"; PNAS 11. (10.1073/pnas.0501877102);

Kontakt

Heinz Saedler

Max-Planck-Institut für
Züchtungsforschung, Köln

E-Mail: saedler@mpiz-koeln.mpg.de

Ascenion GmbH: Life Science into Business

Ein innovatives Modell für das Asset Management von geistigem Eigentum

Isabel von Korff

Im Zusammenhang mit finanziellem Vermögen oder Immobilien ist der Begriff „Asset Management“ durchaus geläufig. Es liegt auf der Hand, dass diese Assets (= Vermögenswerte) professionell betreut werden müssen, um Wertverluste zu vermeiden und Gewinne zu erzielen. Wenn es um das geistige Eigentum an öffentlichen Forschungseinrichtungen geht, hat sich dieses Denken jedoch noch nicht vollständig etabliert. Noch liegt ein Großteil an wertvollem geistigen Eigentum, also Patente, Know-how und Erfindungen, brach. Wissen und Ideen schlummern in den Köpfen und Laborbüchern der Forscher und Patente verstauben ungenutzt in Schubladen. Auch wenn die Zahl der Patentanmeldungen aus wissenschaftlichen Forschungseinrichtungen weltweit steigt, werden doch nur fünf bis sieben Prozent davon kommerziell genutzt. Dies gilt auch für Deutschland, wo der professionelle Umgang mit geistigem Eigentum an öffentlichen Forschungseinrichtungen noch überwiegend in den Kinderschuhen steckt. Ausnahmen bilden die Max-Planck- und die Fraunhofer-Gesellschaft, die bereits seit vielen Jahren einen professionellen Technologietransfer für ihre Institute betreiben.

Doch inzwischen belebt sich die deutsche Technologietransferlandschaft, nicht zuletzt durch die im Jahr 2001 vom BMBF gestartete „Verwertungsoffensive“. Im Rahmen dieser Offensive sind deutschlandweit u.a. 22 Patent- und Verwertungsagenturen (PVAs) entstanden, die wissenschaftliche Einrichtungen beim Schutz und der Verwertung ihrer Forschungsergebnisse unterstützen. Diese PVAs sind

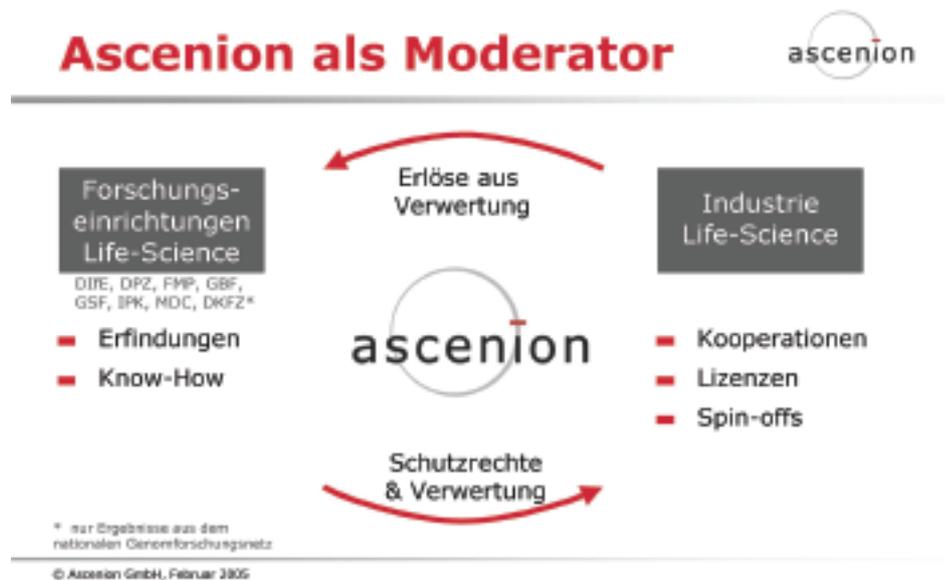


Abb. 1: Ascenion vermittelt zwischen Forschungseinrichtungen und Industrie

regional organisiert, betreuen also Einrichtungen ihrer Region, unabhängig von deren inhaltlichen Schwerpunkten. Praktisch bedeutet dies, dass ein PVA-Team unter Umständen parallel die Bewertung, Patentierung und Verwertung eines mechanischen Getriebes, eines Porzellan-Werkstoffes, eines Asthma-Medikamentes und eines Mikro-Chips betreibt.

Fokus Life-Sciences

Im Jahr 2001 haben sich mehrere Life-Science Forschungseinrichtungen der Helmholtz-Gemeinschaft zusammengeschlossen, um ein innovatives Modell für ihren Technologietransfer zu entwickeln. Als Resultat wurde eine

Stiftung, die Life Science-Stiftung zur Förderung von Wissenschaft und Forschung, errichtet und als deren 100%ige Tochter die Ascenion GmbH gegründet. Ascenion unterstützt dabei als exklusiver Vermarktungspartner die beteiligten Institute in allen Aspekten des IP (Intellectual Property) Asset Managements. Anders als bei den PVAs wurde für Ascenion eine sektorielle Ausrichtung festgelegt, d.h. Ascenion betreut ausschließlich Institute aus dem Bereich Life-Sciences. Diese können, müssen aber nicht dem Helmholtz-Verbund angehören. Der Vorteil für die betreuten Institute liegt darin, dass das Team von Ascenion sich nicht nur in den Biowissenschaften selbst,

sondern auch in den für dieses Gebiet typischen schwierigen patent- und vertragsrechtlichen Fragen auskennt. Ascenions Team von insgesamt 13 Mitarbeitern ist interdisziplinär und umfasst sowohl Naturwissenschaftler als auch Betriebswirte und Juristen. Die meisten Mitarbeiter haben einen dualen Hintergrund und zum Großteil auch einen ausgewiesenen track record in der Pharma- und Biotech-Branche. Insgesamt haben sie mehr als 40 Jahre Erfahrung im Patent- und Rechtswesen, im Technologietransfer und der Verhandlung von Lizenzverträgen. Ascenion ist mit seinen Technologie-Scouts deutschlandweit (München, Berlin, Braunschweig) vertreten, wobei die Büros direkt bei den betreuten Forschungseinrichtungen angesiedelt sind. Die Erfahrung zeigt, dass die Verwertungseffizienz gerade in der Anfangsphase von Projekten enorm von der unkomplizierten, direkten Interaktion profitiert. Zentrale Funktionen wie Marktbeobachtung, -forschung und Management der Industriekontakte sind in der Hauptniederlassung in München zusammengefasst. Geschäftsführer ist Dr. Christian A. Stein. Über den Aufsichtsrat steht dem Team außerdem Expertise der Riskokapital-Branche und Biotech-Branche zur Verfügung. Aufsichtsratsmitglieder sind Dr. Helmut Schühlsler und Dr. Tim Jessen.

Diese Struktur hat neben den Gründungsinstituten auch weitere Forschungseinrichtungen überzeugt. Kürzlich haben sich drei Institute der Leibniz-Gemeinschaft für Ascenion als exklusiven Vermarktungspartner entschieden: das Deutsche Primatenzentrum (DPZ), das Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP) und das Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK).

Kritische Masse

Insgesamt betreut Ascenion jetzt sieben Life-Science Forschungseinrichtungen mit insgesamt etwa 5.000 Mitarbeitern und einem kumulativen Budget von etwa 290 Mio. € pro Jahr. Neben den im Jahr 2004 neu hinzu gekommenen Partnern aus der Leibniz-Gemeinschaft arbeiten die vier Gründungsmitglieder der Life Science-Stiftung exklusiv mit Ascenion zusammen; dies sind das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ – für das DKFZ übernimmt Ascenion nur die Vermarktung der Ergebnisse aus dem Nationalen Genomforschungsnetz), die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF), das Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (GSF) und das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medi-

zin (MDC). Das von Ascenion betreute Portfolio umfasst insgesamt rund 400 Patentfamilien und zahlreiche kommerziell interessante Materialien wie Antikörper, Zelllinien oder Tiermodelle. Diese kritische Masse ist wesentlich für den langfristigen Erfolg im Verwertungsgeschäft. Komplementäre Schutzrechte und Know-how können zusammengeführt und effizienter angeboten und vermarktet werden. Potenzielle Wirtschaftspartner erhalten so eine viel bessere Übersicht und einen klaren Zugang zu lizenzierbaren Technologien aus mehreren Life-Science Instituten.

Spezifischer Service gefragt

Bei der kommerziellen Verwertung von Ergebnissen und Erfindungen aus öffentlichen Forschungseinrichtungen treffen verschiedene Kulturen aufeinander: akademische Forschung, Patentwesen und Industrie. Die Erfahrung zeigt, dass mangelndes Verständnis füreinander und unterschiedliche Erwartungen einen effizienten Technologietransfer oft behindern oder sogar scheitern lassen. Ascenion übernimmt hier die Rolle eines fairen Moderators. Die Forschungsinstitute sind selbst Inhaber der Schutzrechte und Vertragspartner des jeweiligen Lizenznehmers. Sie sind zu jedem Zeitpunkt des Verwertungsprozesses frei in ihrer Entscheidung – auch dann, wenn Ascenion zum exklusiven Vermarktungspartner bestimmt wurde.

Praxis

Wie funktioniert die Zusammenarbeit von Ascenion mit Wissenschaft und Wirtschaft in der Praxis? Die erste Herausforderung für das

Team besteht darin, in der Fülle von Forschungsergebnissen, die Assets – also kommerziell interessante Projekte – zu erkennen, und zwar bevor sie veröffentlicht werden. Die Begutachtung von Manuskripten, die zur Publikation eingereicht werden sollen, gehört also zu den Alltagsjobs von Ascenion. Ist ein spannendes Projekt gefunden, führt das Team umfassende Patent- und Marktrecherchen durch, um das kommerzielle Potenzial besser zu erfassen und die patentrechtliche Situation auszuloten. Auf dieser Basis wird dann in Absprache mit Institut und Erfinder eine passende Schutzrechtsstrategie entwickelt. Nicht immer ist es nötig, umfassende Patentrechte zu sichern. Forschungstools wie Knock-out Mäuse oder Antikörper lassen sich z.B. ohne teuren Patentschutz oft besser vermarkten. Ist die Frage der Schutzrechte geklärt, geht es schließlich an das eigentliche Verwertungsgeschäft. Wieder gibt es eine ganze Palette an Optionen: Kooperation, Lizenz, Materialtransfer oder Unternehmensgründung.

Im Folgenden zwei erfolgreiche Beispiele für unterschiedliche Verwertungsstrategien:

Lizenzierung: Neue Klasse von Naturstoffen für die Krebstherapie

Forscher an der GBF haben eine neue Klasse von Naturstoffen entdeckt: Disorazole. Diese können schon in minimalen Konzentrationen das Zellwachstum von Krebszellen stoppen, bieten möglicherweise also neue Chancen

Servicespektrum der Ascenion GmbH: Alle Aspekte des IP Asset Managements – von der Erfindung bis zum Markterfolg

- Forschungsergebnisse mit kommerziellem Potenzial frühzeitig erkennen
- Publikationen auf patentrelevante Inhalte überprüfen
- Erfinder betreuen
- Erfindungen und Technologien bewerten
- Schutzrechts-Strategien entwickeln
- Patentierungsprozess begleiten
- Technologie-Audits und Portfolio-Pflege durchführen
- kommerzielles Potenzial bewerten (NPV)
- Optionen zur Verwertung aufbauen: Lizenzierung, Verkauf, Unternehmensgründung
- ausgewogene (Lizenz-) Vereinbarungen erzielen
- Forschungs- und Serviceverträge vermitteln
- Unternehmensgründer coachen und beraten
- Unternehmensbeteiligungen aktiv managen
- schutzrechtsrelevante Abschnitte in Kooperationsverträgen prüfen
- Einhaltung abgeschlossener Verträge konsequent verfolgen
- Schutzrechtsverletzer suchen und verfolgen

für die Krebstherapie. Die Biotech-Firma Zentaris war sehr daran interessiert, diese Substanzklasse weiter zu entwickeln. Ascenion hat die Verhandlung eines Lizenzvertrages übernommen, der Folgendes festlegt. Zentaris erhält exklusiv das Recht, Disorazole für die Krebstherapie zu entwickeln und zu vermarkten, bekommt außerdem Zugang zum Know-how der GBF rund um Disorazole und darf den Bakterienstamm nutzen, der Disorazole produziert. Die GBF erhält dafür eine Vorabzahlung, jährliche Lizenzgebühren sowie Meilensteinzahlungen und anteilige Umsatzerlöse, falls Disorazole erfolgreich zu Medikamenten entwickelt und schließlich vermarktet werden. Außerdem wurde vereinbart, dass die GBF am geistigen Eigentum, das auf Basis ihrer Forschungsarbeiten im Zuge der Produktentwicklung möglicherweise entsteht, angemessen beteiligt wird. Auf diese Weise könnte eine aussichtsreiche Entdeckung zu fairen Konditionen in ein kommerziell und medizinisch attraktives Produkt überführt werden. Die GBF könnte dies allein nicht leisten, da ihr weder die finanziellen Ressourcen, noch die notwendige Infrastruktur zur Verfügung stehen. Mit dem jetzt geschlossenen Vertrag wird sie jedoch zu jedem Zeitpunkt der Produktentwicklung angemessen für ihre Leistungen honoriert.

**Encepharm AG:
Ausgründung des
Deutschen
Primaten Zentrum (DPZ)**

Am DPZ wurden innovative Tiermodelle entwickelt, um psychische Erkrankungen wie Depression, Alzheimer und Parkinson zu erforschen. Daraus entstand eine Geschäftsidee, denn gerade für diese Krankheiten mangelt es akut an geeigneten Modellsystemen, die es ermöglichen, die Chancen und Risiken neuer therapeutischer Wirkstoffe sinnvoll auszuloten, bevor klinische Studien begonnen werden. Mit aktiver Unterstützung Ascenions wurde ein Businessplan für ein neues Unternehmen entwickelt, die Encepharm AG. Encepharm wird der Pharmaindustrie die Durchführung präklinischer Studien mit Hilfe

besagter Tiermodelle als Dienstleistung anbieten. Ascenion hat weiterhin Kontakte zu Kapitalgebern vermittelt und die Verträge für die benötigten Lizenzen mit dem DPZ verhandelt. Im Gegenzug erhält Ascenion eine Beteiligung am Unternehmen. Erlöse, die zu einem späteren Zeitpunkt durch den Verkauf dieser Beteiligungen entstehen, werden an die Life-Science Stiftung ausgeschüttet und von dieser wiederum steuerfrei für neue Forschungsvorhaben zur Verfügung gestellt.

**Und das wirtschaftliche
Resultat ?**

Die Erfahrung zeigt, dass ein nachhaltiges Management von geistigem Eigentum unter dem Strich Gewinne einfahren kann – aber nur dann, wenn es professionell, mit ausreichend kritischer Masse und vor allem langfristig betrieben wird. Die Statistik spricht für sich: etwa alle sieben bis zehn Jahre lizenzieren gut aufgestellte Technologietransfer-Agenturen Schutzrechte für eine Erfindung, die ein Blockbuster wird, also einen Jahresumsatz von 500 Mio. € und mehr erzielt

und folglich dem Forschungsinstitut, aus dem die Erfindung stammt, substanzielle Erlöse einbringt. Wegen der langen Entwicklungszeiten im Pharma- und Biotech-Sektor vergehen vom Projektstart bis dahin jedoch viele Jahre. Die Ascenion ist daher viel zu jung, um abschließend Bilanz zu ziehen – noch muss sie notwendiger Weise mehr in die Verwertungstätigkeit investieren als sie aktuell daraus erlösen kann. Aber die Zwischenbilanz ist durchaus sehenswert: Seit der Gründung hat Ascenion insgesamt mehr als 100 erlösbringende Verträge abgeschlossen und ist elf Beteiligungen an Life-Science Unternehmen eingegangen. Im Jahr 2003 resultierten daraus mehr als zwei Millionen Euro an Einnahmen für die Forschungsinstitute.

Kontakt

Dr. Isabel von Korff
Ascenion GmbH
E-Mail korff@ascenion.de



Abb. 2: Weißbüscheläffchen der Encepharm AG als Tiermodell für neurologische Krankheiten

Koordinierungsstelle Technologietransfer (KTT) im Nationalen Genomforschungsnetzwerk-2

Jens Tampe

Die funktionelle Humangenomforschung ist eines der wichtigsten Wissenschaftsfelder für die Sicherung der Innovations- und Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands. Der weitere Ausbau der deutschen Position im internationalen Wettbewerb wird wesentlich davon bestimmt, wie gut es künftig gelingt, das enorme wirtschaftliche Potential der wissenschaftlichen Ergebnisse aus der Humangenomforschung für die Branchen Medizin, Pharma, Biotechnologie und Informationsverarbeitung zu erschließen. Einem professionellen und auf die Besonderheiten des Life Science Sektors abgestimmten Technologietransfer kommt hierbei eine Schlüsselfunktion zu.

Im Rahmen des Deutschen Humangenomprojektes (DHGP) war der Technologietransfer zentral organisiert. Hierzu wurde bei der Fraunhofer Patentstelle für die Deutsche Forschung die so genannte „Patent- und Lizenzagentur für das Deutsche Humangenomprojekt (PLA)“ etabliert, welche durch die Mitgliedsunternehmen des „Vereins zur Förderung der Humangenomforschung“ finanziert wurde. In der ersten Runde des „Nationalen Genomforschungsnetzwerks (NGFN)“ wurde eine durch das BMBF geförderte zentrale Technologietransferstelle, „TT-NGFN“, bei der Fraunhofer Patentstelle eingerichtet, welche nach Ende des DHGP mit der PLA fusionierte.

Am 31.10.2003 wurde für das Nationale Genomforschungsnetzwerk eine zweite Förderphase von 3 Jahren bekannt gegeben. Für diese zweite Förderperiode (NGFN-2) hat das BMBF am 20.1.2004 den Technologietransfer für das NGFN-2 neu ausgeschrieben. Die wesentliche Herausforderung dieser Ausschreibung besteht darin, der veränderten Technologietransferlandschaft in Deutschland Rechnung zu tragen: Gab es 1996, bei Beginn des DHGP, und 2001, bei Start des NGFN, neben der „Garching Innovation GmbH“ (Technologietransferstelle der Max-Planck Gesellschaft), dem „Technologie- und Lizenzbüro“ (TLB; zuständig

für einige Universitäten in Baden-Württemberg) und den Technologietransferabteilungen der Helmholtz-Zentren quasi keine Technologietransfer-Stellen an Universitäten und außeruniversitären Forschungseinrichtungen, so hat sich das Bild nach der „Verwertungsoffensive“ des BMBF und der Etablierung der sogenannten „Patent- und Verwertungsagenturen“ (PVAs) entscheidend gewandelt. In Deutschland existiert eine komplexe Technologietransfer-Landschaft, welche mit nur wenigen Ausnahmen sicherstellt, dass alle zuwendungsempfangenden Einrichtungen im NGFN-2 (die „Zuwendungsempfänger“) von einer Technologietransfer-Einrichtung betreut werden (siehe Abbildung 1).

Das BMBF eröffnete deshalb einen Wettbewerb für ein Konzept, welches die verschiede-

nen Akteure der komplexen Technologietransfer-Landschaft so miteinander koordiniert, dass alle wirtschaftlich relevanten Forschungsergebnisse aus dem NGFN-2 erkannt, angemessen geschützt und effizient verwertet werden können. Weiterhin müssen diese Intellectual Property (IP) Assets für die Industrie sichtbar und recherchierbar werden und mögliche Verwertungspartner einen klar definierten Zugangsweg erhalten, so dass ein effizienter Transfer von Forschungsergebnissen in die Industrie sichergestellt wird.

Die Ascenion GmbH hat gemeinsam mit der Garching Innovation GmbH ein Konzept für die Ausgestaltung dieser Koordinierungsstelle entwickelt, das diesen Anforderungen Rechnung trägt. Dieses Konzept gewann die Ausschreibung des BMBF. Zum 1. April 2005 haben zwei neue Mitarbeiterinnen, Frau Dr. Isabel von Korff (ehemals Bristol-Myers Squibb) und Frau Claudia Keller, als Managerin und Team-Assistentin des genome-marketplace die Arbeit aufgenommen.

Das Konzept von Ascenion und Garching Innovation: Der genome-marketplace und die KTT

Das von Ascenion und Garching Innovation ausgearbeitete und vom BMBF ko-finanzierte Konzept „genome-marketplace“ ist auf die effiziente Einbindung aller Akteure im NGFN ausgerichtet, einschließlich aller beteiligten Technologietransferstellen in Deutschland. Neu gegenüber dem ersten Teil des NGFN ist zum einen, dass alle kommerziell relevanten Ergebnisse über eine zentrale Internetplattform (www.genome-marketplace.de), die in wenigen Wochen online verfügbar sein wird, in einheitlichem Format zugänglich und recherchierbar gemacht werden. Zum anderen legen sich alle Zuwendungsempfänger im NGFN bei Projektstart jeweils verbindlich fest, mit welcher Transferagentur sie zukünftig zusammenarbeiten. Dies schafft klare Zuständigkeiten und erhöht die Transparenz der Verwertungsleistungen im NGFN. Durch den geno-



Abb. 1: Technologietransfer-Landschaft in Deutschland



me-marketplace und die Arbeit der Koordinierungsstelle werden so Anfragen der Industrie schnell und unkompliziert an die jeweils zuständigen Technologietransferbüros weitergeleitet, die dann unmittelbar mit interessierten Unternehmen Kontakt aufnehmen.

Die Erfahrungen der Ascenion und der Garching Innovation bei der Auslizenzierung von Erfindungen aus dem Bereich der Life Science und insbesondere der Genomforschung garantieren einen unkomplizierten und für alle Seiten gewinnbringenden Technologietransfer- und Lizenzierungsprozess der Industrie. Das Konzept umfasst im einzelnen drei Säulen:

Hierfür werden verschiedene Instrumente eingesetzt: Alle Aktivitäten zur schutzrechtlichen Absicherung von Forschungsergebnissen aus dem NGFN-2 und zu deren kommerzieller Verwertung durch die verschiedenen TTE werden durch die Koordinierungsstelle zentral erfasst und aufbereitet an BMBF, Projektträger und Kontroll- und Aufsichtsgremien berichtet. Ein weiteres Instrument zur Professionalisierung und Erhöhung der Effizienz des Technologietransfers ist ein durch die KTT zentral durchgeführter Publication Screen zur Identifizierung schutzrechtlich oder anders wirtschaftlich relevanter Inhalte in Veröffentlichungen

und wissenschaftlich relevantes Know-how und Materialien wie z.B. Antikörper oder Tiermodelle zentral angeboten. Sobald ein Unternehmen an einer Technologie interessiert ist, wird die Koordinierungsstelle den Kontakt zu der verantwortlichen TTE herstellen, welche dann die weiteren Aktivitäten wie Vertragsverhandlung und Abschluss, übernimmt.

Säule 2: Full-service IP Asset Management

Die über Säule 2 bereitgestellten Leistungen umfassen alle Aspekte des IP Asset Managements vom Scouting bis hin zur kommerziellen Verwertung, inklusive der Vertragsverfolgung. Die Zuwendungsempfänger im NGFN-2 legen bei Projektstart verbindlich fest, mit welcher TTE sie für Projekte im NGFN-2 zusammenarbeiten werden. Diese Wahlpflicht berücksichtigt die bestehende Technologietransfer-Landschaft in Deutschland, in der fast jeder Zuwendungsempfänger bereits durch eine TTE betreut wird, und beinhaltet gleichzeitig das Angebot seitens der Ascenion, ihre Dienstleistung und spezielle Expertise im Life Science Bereich allen Zuwendungsempfängern im NGFN-2 zur Verfügung zu stellen. Damit wird keine zentrale Bewertungs- und Verwertungsagentur etabliert. Dies hat mehrere Vorteile:



- 1. Effiziente Koordination aller Akteure, die im Rahmen des NGFN-2 am Technologietransfer beteiligt sind inklusive der Industrie und Einrichtung eines „genome-marketplace“**
- 2. Umfassende Betreuung der Zuwendungsempfänger in allen Aspekten des IP Asset Management**
- 3. Unterstützung im Verwertungsprozess durch GI oder Ascenion nach Beauftragung im Einzelfall**

Säule 1: Koordination und „genome-marketplace“

Säule 1 dient der Koordination von Kommunikation, Datenerfassung und Informationsmanagement im komplexen Netzwerk des NGFN-2 aus Zuwendungsempfängern, wissenschaftlichen Arbeitsgruppen, Projektmanagement, BMBF, Technologietransfer-Stellen, Patentverwertungsagenturen, Industrieverbänden und Unternehmen. Mit Säule 1 wird sichergestellt, dass alle Forschungsergebnisse im NGFN-2 durch die verschiedenen Technologietransfer-Einrichtungen (im folgenden TTE) nach definierten Qualitätsstandards auf ihre kommerzielle Verwertbarkeit hin überprüft, gegebenenfalls schutzrechtlich erfasst und in einem einheitlichen Format über eine zentrale Webseite der Industrie angeboten werden.

von NGFN-Forschungsergebnissen. Technologietransfer-Symposien werden der Weiterbildung der NGFN-Wissenschaftler im Bereich Intellectual Property Asset Management dienen. Insbesondere die sogenannten Round Tables, an denen ausschließlich TTE und am Technologietransfer interessierte Vertreter der Zuwendungsempfänger teilnehmen, dienen einer effizienten Vernetzung der beteiligten TTE.

Durch die Eröffnung einer neuen Informationsplattform, dem „genome marketplace“ (www.genome-marketplace.de), erhält die Industrie einen klaren Zugang zu allen kommerziell bedeutsamen Resultaten aus dem NGFN-2; das Prinzip „one face to the customer“ wird konsequent umgesetzt. Dabei werden auf dem marketplace nicht nur patentierte Erfindungen und Technologien, sondern auch wirtschaftlich

- Die Ressourcen der bestehenden TTE werden genutzt und es wird vermieden, dass einzelnen Transfer-Einrichtungen durch ‚Zwangsweiterleitung‘ von Projekten an die NGFN-2-KTT ‚das Wasser abgegraben‘ wird. Mit der Wahlpflicht werden die verschiedenen Einrichtungen vielmehr in den Wettbewerb gestellt.
- Die Verantwortlichkeiten werden zu Beginn des Projektes eindeutig zugewiesen. Dies schafft klare Kommunikationslinien und verbessert die Zeit- und Kosteneffizienz im Technologietransfer.
- Das Prinzip „wer bewertet, der verwertet“ vermeidet „Cherry Picking“ (Vorsortieren und Abgabe von z.B. wirtschaftlich minderinteressanten Technologien) und stellt sicher, dass die beauftragte TTE das Projekt eigenverantwortlich steuern kann und leistungsgerecht am Erfolg ihrer Dienstleistung teilhat.

Säule 3: Verwertungsunterstützung nach Einzelfallbeauftragung

Säule 3 komplettiert die neue Technologie-Transferstruktur im NGFN-2 mit Blick auf

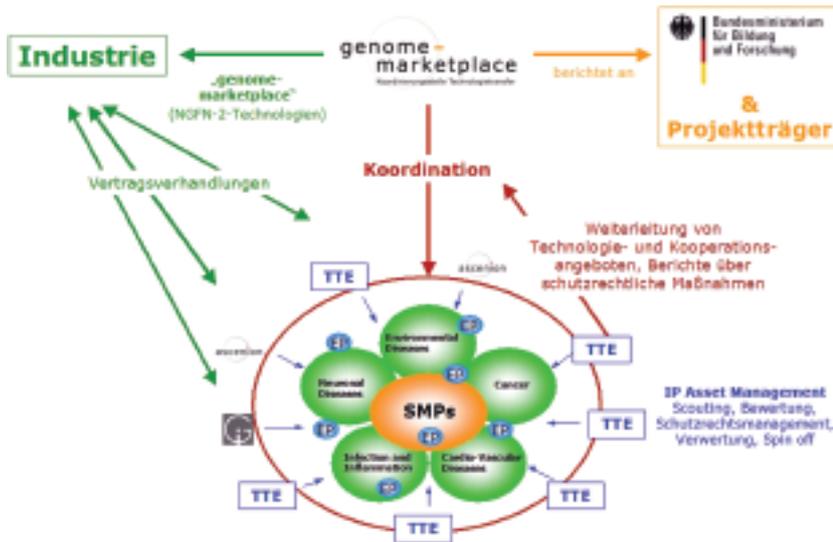


Abb. 3: Zusammenspiel der Partner im Technologietransfer aus dem NGFN-2

das übergeordnete Ziel, das vorhandene Verwertungspotential im NGFN-2 maximal zu erschließen. Säule 3 schafft die Möglichkeit, im Einzelfall und auf ausdrücklichen Wunsch einer TTE eine Verwertungsunterstützung durch die Ascension oder Garching Innovation in Anspruch zu nehmen. Dies könnte zum Beispiel dann sinnvoll sein, wenn sich im Zuge des Verwertungsprozesses herausstellt, dass spezielle Branchen-Expertise oder Erfahrung in Gründung und Coaching von Spin-offs benötigt wird.

Insgesamt ermöglicht der modulare Aufbau dieses 3-Säulen Konzeptes die effiziente Einbindung der bestehenden TTE, wobei erstmals eine vollständige Erfassung der kommerziell relevanten Assets, einheitliche Reportingstrukturen für die beteiligten TTE und ein klarer Zugang für die Industrie geschaffen werden. Die daraus resultierende dichtere Vernetzung zwischen Forschung und Industrie schafft günstige Voraussetzungen für einen effizienten und erfolgreichen Technologietransfer. Außerdem sind die Instrumente und Leistungen der NGFN-2-KTT so strukturiert, dass sie insgesamt einen Beitrag zur effizienten Vernetzung und Professionalisierung des Technologietransfers in Deutschland leisten, z.B. durch Seminare, optionale Verwertungsberatung (Säule 3) und konsequente Einbeziehung der Industrie. Abbildung 2 zeigt das komplexe Zusammenspiel der Partner im Technologietransfer aus dem NGFN-2:

Patentierungsfonds

Das BMBF hat den Zuwendungsempfängern im NGFN-2 einen Patentierungsfonds in einem Gesamtvolumen von 350.000 Euro

über drei Jahre zur Verfügung gestellt. Er dient dazu, patentwürdige prioritätsbegründende Patentanmeldungen zu finanzieren und wird von der Koordinierungsstelle gemanagt. Hiermit soll sichergestellt werden, dass den Zuwendungsempfängern zur Sicherung von patentwürdigen Erfindungen ausreichende Mittel zur Verfügung stehen. Selbst im Falle einer erfolgreichen wirtschaftlichen Verwertung muss die Förderung aus dem Patentierungsfonds nicht an das BMBF zurückgezahlt werden.

Bisherige Tätigkeit der Koordinierungsstelle

Die Koordinierungsstelle hat im November 2004 die Arbeit aufgenommen. Bisher wurden mehr als 140 Publikationen gescreent und mehr als ein Dutzend Konsortialverträge für die NGFN-SMPs oder KGs entworfen und verhandelt. Die Koordinierungsstelle unterstützt als ständiger Gast bei seinen Sitzungen das Projektkomitee des NGFN-2 in allen Fragen des Technologietransfers.

1. Koordinierungstreffen Technologie-Transfer in NGFN-2

Essentiell für die Organisation des Technologietransfers im NGFN-2 ist die Etablierung eines Netzwerkes der TTE im NGFN-2. Hierzu hat die Koordinierungsstelle am 28. und 29. April 2005 am MDC Berlin-Buch ein Kick-off-Meeting zur Koordination der NGFN-2-TTE durchgeführt. Eingeladen waren Vertreter der TTE und der Zuwendungsempfänger, sowie Projektträger, Projektmanagement, Lenkungs-

kreis und des BMBF. Ziel des Meetings war, das Technologietransferkonzept für das NGFN-2 vorzustellen und die folgenden, für eine erfolgreiche Zusammenarbeit essentiellen Punkte gemeinschaftlich auszugestalten.

Die Veranstaltung wurde von Herrn Ministerialdirigent PD Dr. Peter Lange, BMBF, eröffnet. In seiner Begrüßung wies Dr. Lange noch einmal darauf hin, wie wichtig für die Industrie ein zentrales Portal als Zugang zu wirtschaftlich interessanten Technologien aus dem NGFN-2 ist. Als externer Gast referierte Dr. Hugh Penfold, Centre for the Management of Intellectual Property in Health Research and Development (MIHR), Oxford, über Wege, um durch Technologietransfer aus akademischen Einrichtungen den Zugang von Entwicklungsländern zu Medikamenten und Impfstoffen zu verbessern. Als zweiter Redner des Abends führte Prof. Dr. Reinhold Kreutz, Charité Berlin, in die Struktur des NGFN-2 und die Forschungsprojekte ein. Beide Vorträge sind auf der Web-Seite des genome-marketplace als PDF-Dokument abrufbar.

Am zweiten Tag des Treffens wurde die konkrete Zusammenarbeit der TTE diskutiert und ausgestaltet. Es wurden die folgenden Punkte geregelt:

- a) Reporting der TT-Aktivitäten über KTT an Projektträger und BMBF (Form der Berichte)
- b) Industrieportal (Form der Technologieangebote; paralleles Einstellen bei KTT und TTE)
- c) Zugang zum Patentfonds (Prioritätsbegründende Anmeldungen, Plausibilitätsprüfung durch KTT)
- d) Publication Screen (Organisation, Interaktion mit und Reporting an TTE)
- e) Ansprechpartner bei Zuwendungsempfängern und TTE (Festlegung eines verantwortlichen Ansprechpartners bei jeder TTE und jedem Zuwendungsempfänger)
- f) Betreuungsvereinbarung zwischen KTT, Zuwendungsempfängern und TTE (Zweck und Inhalt)

Ausblick

Mit diesem Konzept können alle am Technologietransfer beteiligten Akteure im NGFN ihre Kompetenzen für eine optimale Verwertung einbringen. Die zentrale Koordination durch Ascension wird kommerziell interessante Resultate aus der deutschen Genomforschung erstmal klar sichtbar machen und damit eine kosteneffiziente und solide Basis für die weitere Wertschöpfung auf dem Weg zu neuen Produkten und Verfahren schaffen.

Salmonellenzüchter

In Eiern, Joghurts oder Quark gedeihen Mikroben prächtig – und bereiten dem Menschen im Zweifel arge Übelkeit. Thilo Fuchs erforscht, wie sich die Winzlinge permanent ihrer Umwelt anpassen

Edda Grabar



Mit bösen Folgen muss man rechnen. Das lassen schon die Zutaten erahnen: Eigelb, viel Zucker, dazu ein kräftiger Schuss Amaretto und Kaffee. Nun noch eine große Packung cremiger Mascarpone – und fertig ist das Herz einer köstlichen Sünde: Tiramisu. Ein Wagnis für die Hüften und ein Paradies für Naschkatzen. Aber nicht nur für die. „Das ist ein Garten Eden für Salmonellen“, sagt Thilo Fuchs. Dabei beißt er herzhaft in seine Brezel und plaudert ganz unbekümmert weiter über das Gekreuch. Er muss es ja auch wissen. Schließlich zerpfückt er am Institut für Mikrobiologie in Freising das Erbgut ungeliebter, mikroskopisch kleiner Lebensmittel-Bewohner nach allen Regeln der Kunst, um zu ergründen, warum sie sich nicht nur in fettiger Sahne oder eiweißreicher fleischlichen Umgebung, sondern auch im menschlichen Darm ungetrübt vermehren können.

Gerade die Salmonellen haben es ihm angetan. Sie bringen es in regelmäßigen Abständen zu unrühmlicher Popularität. Ganze Altenheime oder Kindergärten legten sie schon lahm. Etwa 2000 verschiedene Varianten der stäbchenförmigen Mikroben gibt es. Sie tummeln sich vornehmlich in Tieren, zu denen sie – wenigstens nach Auffassung des Mikrobiologen – ein fast freundschaftliches Verhältnis pflegen. Sie hausen und vermehren sich, meist ohne irgendwelche krankhaften Symptome hervorzurufen. „Die sind eben auf einander eingespielt“, nennt Fuchs das. Und meint damit, dass das Abwehrsystem von Kühen und Hühnern den ungewollten Gast gut kennt und ihn in Schach hält. Die menschliche Körperabwehr ist da ein wenig ungeübter. Rund 120 verschiedene Salmonellen-Vertreter können den Menschen recht übel mitspielen. Längst nicht alle Salmonellen-Leiden sind nach einer Woche kläglichen Daseins überstanden. Auch Typhus

und Paratyphus werden von den kleinen Unholden ausgelöst.

Doch genau diese üblen Eigenschaften der Winzlinge, wecken Fuchs Interesse. „Je tiefer man sich mit ihnen beschäftigt, desto mehr Respekt zollt man ihnen“, sagt er. Nein, er spricht nicht etwa von den verheerenden Auswirkungen der Keime auf das Wohlbefinden. Vielmehr erzählt er äußerst plakativ von ihrer Überlebensstrategie. Sie durchwandern nämlich einen wahren Höllenschlund, bevor sie überhaupt den Menschen befallen können: Im Speichel erwarten sie zerstörerische Eiweiße, im Magen zersetzt die ätzende Magensäure ihre Zellwände und wenn sie es bis zum Darm schaffen, müssen sie einem Heer Enzymen und körpereigenen Bakterien, die bei der Verdauung helfen, Stand halten. „Eigentlich ist es ein reines Wunder, dass sie überhaupt unbeschadet im Darm ankommen“, sagt er. Daher ist auch ein ganzes Geschwader von zehn- bis hunderttausend Keimen erforderlich, um beim Menschen irgendeine Form der Übelkeit auszulösen.

Erbgut durch den Drehwolf

Im Labor untersucht Thilo Fuchs, welche Faktoren die Salmonellen so wendig machen. Er zerhackt das Erbgut der Salmonellen in winzig kleine Stücke und pflanzt sie in kleine DNA-Ringe, die so genannten Plasmide, die vor allem in Bakterien als zusätzliche Erbgutträger vorkommen. Der Forschung dienen sie aber als Genarchiv. „Man hat das gesamte Erbgut eines Organismus in Einzelteilen in verschiedenen Plasmiden vor sich liegen“, sagt Fuchs. Wie bei einer Datenbank – und deswegen sprechen Wissenschaftler auch von ihren DNA- oder Fragmentdatenbanken.

Um zu erfahren, welche Gene ganz besonders wichtig sind, muss er allerdings tie-

fer in die molekularbiologische Trickkiste greifen: Also nutzt Thilo Fuchs die manipulierten DNA-Ringe als „Taxi“. Mit ihrer Hilfe schleust er in die Salmonellen ihre eigenen Erbgut-Fragmente. In einem von 1000 Fällen setzt sich das Genstück aus dem Plasmid einfach in den entsprechenden Genabschnitt auf der Salmonellen DNA. Die Folge: Das Gen verliert seine Funktion – es ist ausgeschaltet. Auf diese mutierten Salmonellen-Vertreter hat es Fuchs abgesehen. Er fischt sie heraus und untersucht, wie sie ohne ihr Gen leben.

Da kann es auch schon mal ans Eingemachte gehen. Und die Salmonellen gehen kläglich an der Manipulation ein. „Diese Gene sind also für ihr Überleben wichtig“, folgert Fuchs – und damit eben besonders interessant. „Denn genau dort liegen mögliche Angriffspunkte für neue Antibiotika.“ 490 solcher überlebenswichtigen Gene haben Fuchs und seine Mitarbeiter bereits in den Salmonellen gefunden. „Das ist zwar ein sehr langwieriger Ansatz, dafür kann man aber systematisch das gesamte Salmonellen-Erbgut nach Genen durchforsten“, sagt Fuchs.

Systematisch und zuverlässig bezeichnet sein einstiger Chef Werner Goebel von der Uni Würzburg auch Thilo Fuchs. Dort forschte Fuchs für seine Doktorarbeit an den so genannten Listerien, „ein seltener aber viel unangenehmerer Lebensmittelkeim, als die Salmonellen es sind“, sagt Goebel. Der ist seinem flügge gewordenen Zögling sehr zu getan. „Er ist eine Bereicherung für jede Arbeitsgruppe und liefert die maßgebliche Portion sozialer Atmosphäre“, sagt Goebel. Heute durchforsten sie nach einigen Umwegen wieder gemeinsam das Genom der Listerien. Und gehen auch mit ihnen nicht gerade zimperlich um.

Doch tatsächlich sind die Bakterien die

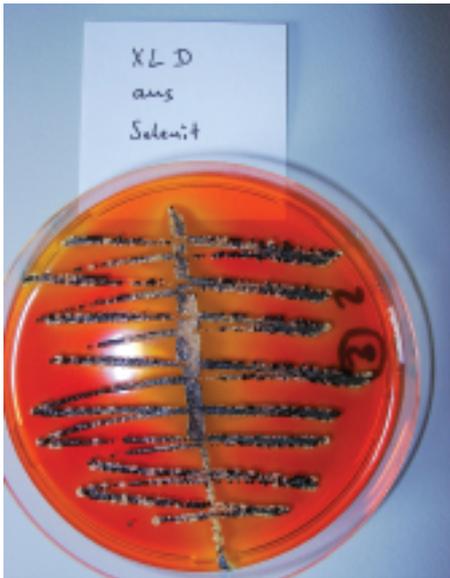


Abb. 1: Aus vielen Salmonellen fischt Fuchs genau eine mutierte Variante heraus.

Bild: Herbert Seiler, Wissenschaftszentrum Weihenstephan

einzigsten Wesen, denen Fuchs so rabiat zu Leibe rückt. Alles andere, was lebt und krabbelt, genießt seine besondere Fürsorge: Fleisch essen?

„Nein, geben Sie mir einen guten Grund dafür?“

Tierversuche?

„Muss ich bei uns nicht machen.“

Aber seine Ergebnisse führen doch zu Tierversuchen – Zum Beispiel wenn man ein neues Antibiotikum herstellen möchte.

„Hm, ja, da hab ich ein Problem.“ Pause. „Im Zweifelsfall: Man kommt ja nicht darum herum. Ich würde sie wahrscheinlich machen.“ Pause

Mastzucht, Tiertransporte, Monokulturen – „man muss auf dem Land wohnen und nur ein bisschen beobachten, um zu erkennen, dass es mit der Landromantik nur wenig auf sich hat.“ Sagt einer, der selbst auf dem Land in einem kleinen Schloss wohnt. – „Liebhaberstück, stand in der Anzeige – im Winter muss man es sehr lieb haben, es wird nämlich wahnsinnig kalt.“

Ein Impfstoff aus Bakterien

Dabei hätte aus dem bodenständigen Wissenschaftler auch ein Manager werden können. Denn auch Thilo Fuchs ließ sich Ende der 90-er Jahre vom Biotech-Boom anstecken. Die Idee schien verlockend, „und sie ist auch wirklich gut“, sagt er heute. Gemeinsam mit Kollegen vom Max-Planck-Institut für Entwick-

lungsbiologie in Tübingen entwickelte er die Idee, einen Impfstoff gegen *Helicobacter*-Infektionen herzustellen. *Helicobacter* ist ein weit verbreiteter Keim. Rund 35 Prozent aller Deutschen tragen ihn in sich – jeder etwa jeder Zehnte von ihnen erkrankt an schweren Magengeschwüren oder gar an Magenkrebs. Eine Firma war schnell gegründet: Die Creatogen AG in Augsburg, Thilo Fuchs als Mitarbeiter der ersten Stunde dabei. „Wir haben die für die Infektion wichtigen Gene aus *Helicobacter* herausgeholt und in ein anderes ungefährliches Bakterium gepackt“, sagt Fuchs. Das waren im Übrigen wieder die Salmonellen – allerdings keine von der üblen Sorte. Sie sollten den Impfstoff durch den Körper und in die Immunzellen transportieren. Das, so die Theorie, sollte die Abwehrkräfte stimulieren und den Körper befähigen, bei einer echten Infektion tatkräftig zurückzuschlagen. „Die Idee ist wirklich gut und es wird auch weiter an ihr geforscht“, bekräftigt Fuchs noch einmal. Nur nicht bei dieser Firma.

Das Biotech-Unternehmen erlag – wie so viele andere – der Ernüchterungswelle der Investoren, die im Jahr 2001 einsetzte. Schon die zweite Finanzierungsrunde schaffte es nicht mehr. Die Rolle des um Ruhm betrogenen Forschers nimmt Thilo Fuchs allerdings nicht an. „Weder Wissenschaftler noch Investoren haben während des Biotech-Booms begriffen, dass sich die Entwicklung neuer Medikamente nicht an die Regeln von Technologieerfindungen hält“, meint Fuchs. „Das war im Prinzip noch Grundlagenforschung“ und da sei eben nach drei Jahren noch kein Geld zu erwarten.

So ging Creatogen und mit dem Unternehmen auch Thilo Fuchs nach drei Jahren in Insolvenz. „Eine der merkwürdigsten Situationen, die ich erlebt habe“, sinniert er und nippt nachdenklich an seinem Kaffee. Er ist bis ganz zum Schluss geblieben. Hat den letzten Mitarbeiter verabschiedet. Den Ausverkauf der Firma bis zur letzten Pipette miterlebt. Das sei schon skurril gewesen, meint er. Da kämen andere Firmen, Institute und Leute, die mit Biotech gar nichts zu tun haben. Die schnappten sich ein Mikroskop, die anderen eine Laborwaage, die niemals wieder in einem Labor stehen wird. Dem Verwalter zollt Fuchs gewissen Respekt. „Er hat was von seiner Sache verstanden und die Fakten auf den Tisch gelegt.“ Dank seiner Strategie, erhielt sogar jeder der Mitarbeiter noch den größten Teil seines Gehalts.

Nur die eine Mitarbeiterin, eine Hilfskraft, konnte Fuchs nicht vergessen. Die war

erst drei Monate vor der Pleite zu ihnen gestoßen, hatte ihren Ehemaligen für die Creatogen gekündigt. „Das hat mich schon ziemlich mitgenommen.“ Eben verantwortungsbewusst, nennt Werner Goebel ihn. Jemand, der eine soziale Atmosphäre um sich aufbaut und damit „wichtig für jede Gruppe ist“. Und so ist es kein Wunder, dass Thilo Fuchs auch zu seiner dienstjüngsten Angestellten Kontakt hielt, bis er wusste, dass auch sie einen Job gefunden hatte. Der Rest der Gruppe – „der Kern“, wie er sagt – trifft sich auch heute noch in regelmäßigen Abständen.

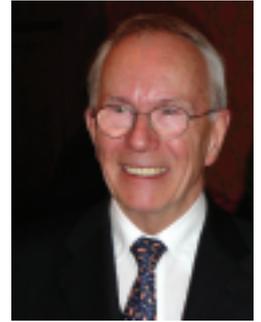
„Ich will Forschung machen“

Auch wenn das Unternehmen nicht gerade die Börse eroberte, möchte Fuchs die Zeit bei Creatogen nicht missen. Er habe von seiner „Industriezeit“ mehr profitiert, als dass sie ihm geschadet hätte. Er hätte „soft skills“ entwickeln müssen, sagt er. Das mag Goebel nicht so stehen lassen: Thilo Fuchs sei nicht der Mensch, der den verbindlichen und gepflegten Umgang mit Menschen erst hätte lernen müssen. Viel wichtiger für Fuchs war wohl eine Erkenntnis, die seinen weiteren Werdegang maßgeblich beeinflusste: „Vor dieser Erfahrung wusste ich nicht, dass ich weiter forschen will.“

So landete Thilo Fuchs schließlich am Institut Weihenstephan: In Freising – etwa 50 Kilometer von München entfernt. Die Freisinger Forschungs-Institute seien historisch mit dem ansässigen Kloster und der bekannten Molke- und Joghurt gewachsen und hätten alle etwas mit Landwirtschaft und Lebensmitteln zu tun, erzählt Fuchs. Und so untersucht man am Institut für Mikrobiologie, das eigentlich zur Technischen Universität München zählt, eben Lebensmittelkeime. Die historische Symbiose zwischen Forschung und Industrie ist geblieben. In den Laboren stehen häufig genug Paletten Fruchte- oder Joghurt der Unternehmen herum, die wissen möchten, welcher Keim sich in ihren Produkten eingenistet hat, wo er her kommt und vor allem, wie man ihn wieder los wird. In zwei Jahren wird Fuchs seine Arbeit in Freising jedoch beendet haben. Ob er bleibt, weiß er noch nicht. Berufswechsel würden einem ja auch immer erlauben, die eigene Perspektive zu ändern, sagt er mit Rückblick auf seine Unternehmense Erfahrungen. Bis auf kurze Unterbrechungen zog es ihn in seinem Leben allerdings scheinbar immer nach Bayern. Er stockt. Das einzige Mal in dem Gespräch. Ja, das stimme, und das kann er sich selbst „auch irgendwie gar nicht erklären“.

News & Confuse Info

Hohe Auszeichnung: Prof. Gerhard Gottschalk erhielt Bundesverdienstkreuz



Hildegard Knef hat es bekommen, Reinhard Mey und Gesine Schwan haben es, die Träger des Bundesverdienstkreuzes sind eine illustre Gesellschaft, darunter Politiker, Liedermacher, Wissenschaftler, aber auch weniger prominente Mitbürger. Die Verleihung des Bundesverdienstkreuzes hängt nicht vom Bekanntheitsgrad ab, sondern von herausragenden Leistungen für die Gesellschaft und das Land, egal, ob kulturell, sozial oder wissenschaftlich. Seit dem 31. März 2005 zählt auch Prof. Gerhard Gottschalk zu den Ausgezeichneten. Dem national wie international hoch angesehenen Göttinger Mikrobiologen wurde das Bundesverdienstkreuz 1. Klasse im Namen des Bundespräsidenten durch den niedersächsischen Wissenschaftsminister Lutz Stratmann überreicht. Mit der Verleihung wurden Gottschalks "fundamentale Forschungsergebnisse über den Stoffwechsel von Bakterien und Archaeobakterien", sein "Engagement in Forschungsgemeinschaften und Akademien" sowie das "ehrenamtliche, christliche Engagement" gewürdigt, heißt es in der Begründung.

Gerhard Gottschalk, der 1959 an der Berliner Humboldt-Universität sein Chemiediplom erwarb, promovierte 1963 im Fach Mikro-

biologie an der Georg-August-Universität Göttingen, wo er seitdem - trotz zahlreicher Rufe anderer Hochschulen - mehr als die Hälfte seines Lebens zugebracht hat: Seit 1970 lehrt und forscht er ungeachtet seiner Emeritierung im Jahre 2003 am Institut für Mikrobiologie und Genetik. Schwerpunkte seiner Arbeit sind die Erforschung des Stoffwechsels und der Bioenergetik von Mikroorganismen sowie die Entschlüsselung kompletter Bakterien- und Archaeengenome. Aus Gottschalks wissenschaftlicher Arbeit resultieren bislang annähernd 300 Erstveröffentlichungen - darunter eine Reihe hochkarätiger Publikationen in internationalen Spitzenjournalen wie beispielsweise Nature, Science, PNAS und Nature Biotechnology. Seiner Weitsicht und seinem außerordentlichen Engagement ist die Gründung des Göttinger Laboratoriums für Genomanalyse (G2L) in 1997 zu verdanken. Zusammen mit dem ebenfalls von ihm initiierten und geleiteten Göttinger Kompetenznetzwerk „BiotechGenoMik“ zur Genomforschung an Bakterien trägt es entscheidend dazu bei, dass Deutschland auf dem Gebiet der Genomforschung im internationalen Vergleich konkurrenzfähig bleibt. Unter Gottschalks Lei-

tung wurden bereits zehn mikrobielle Genome vollständig sequenziert und annotiert. Die gewonnenen Erkenntnisse liefern wichtige Impulse beispielsweise für die Entwicklung neuartiger biotechnologischer Verfahren.

Neben seiner Forschertätigkeit ist Prof. Gottschalk schon seit vielen Jahren auch im wissenschaftspolitischen Bereich überaus aktiv, wobei ihm seine kommunikativen Fähigkeiten in Verbindung mit seiner glänzenden wissenschaftlichen Reputation zugute kommen. Von 1996 bis 1998 war er Vizepräsident und von 1998 bis 2000 Präsident der Akademie der Wissenschaften zu Göttingen. Als erster Deutscher wurde er darüber hinaus 1998 Präsident von All European Academies (ALLEA), dem Zusammenschluss aller großen europäischen Wissenschaftsakademien (bis 2000). Seit dem 1. Januar 2003 ist er als Präsident der Union der deutschen Akademien der Wissenschaften tätig.

Prof. Gottschalk hat im März dieses Jahres seinen 70. Geburtstag gefeiert. Wir gratulieren sehr herzlich und hoffen, dass er der Wissenschaft noch lange mit seinem breiten Wissen, seiner nahezu unerschöpflichen Energie und seinem Durchsetzungsvermögen dienen wird.

Die neue französische Agentur zur Forschungsförderung (ANR)

Im Februar 2005 als eine öffentliche Interessengemeinschaft (GIP – groupement d'intérêt public) gegründet, hat die französische Agentur zur Forschungsförderung (ANR – Agence Nationale pour la Recherche) am 8. April 2005 seine Programmplanung für 2005 verabschiedet. Die ANR ist für 2005 mit 350 Mio. Euro dotiert, weitere 700 Mio. Euro stehen für die Mehrjahresprojekte in den kommenden Jahren – mit Verbindlichkeit – zur Verfügung. Laut einer Pressemitteilung der ANR, werden 202 Mio. Euro (aus den verbindlichen Mitteln) Projekten aus allen

Forschungsbereichen zugute kommen. Mit einer Gesamtsumme von 436 Mio. Euro, als verbindliche Mittel auf drei Jahre verteilt, sieht die Planung 2005 ebenfalls vor thematische und interdisziplinäre Projekte zu fördern: Gesundheit, Landwirtschaft und Ernährung; Energie und Nachhaltigkeit, Informations- und Kommunikationstechnik; Nanowissenschaften und Nanotechnologien. Mit 3/4 der verbindlichen Mittel der ANR werden Projekte der öffentlichen Forschung unterstützt, das andere Viertel wird Projekte aus der Industrie fördern. Die ANR ist eine Förder-

agentur, die Mittel für Projekte vergibt. Diese Mittel gelten neben der institutionellen Finanzierung der französischen Forschungsorganisationen als Zusatzmittel.

Das künftige Orientierungs- und Programmierungsgesetz für Forschung wird den Status und die Aufgaben der ANR festlegen.

Kontakt

Agence Nationale pour la Recherche

E-Mail: presse@gip-anr.fr

Web: <http://www.gip-anr.fr>

Braunschweiger Wissenschaftler mit Novartis Preis 2004 ausgezeichnet

Die Pflanzenbiologie liefert mitunter passende Schlüssel zur Aufklärung von Erkrankungen. Für seine Arbeit an metallhaltigen Enzymproteinen und die Entwicklung der Molybdän-Cofaktor-Synthese erhält der Biologe Dr. Günter Schwarz von der TU Braunschweig den Novartis-Preis für therapierrelevante Pharmakologische Forschung 2004. Mit dem Preis werden alle zwei Jahre herausragende Forschungsergebnisse gewürdigt, die eine Brücke zwischen pharmakologischer und klinischer Forschung schlagen. Die Preisverleihung des mit 10.300 Euro dotierten Preises fand am 16. März in Mainz statt.

Verblüffende Ähnlichkeiten im Erbgut von Pflanzen und Menschen beschäftigen die Forscher um Dr. Günter Schwarz vom Institut für Pflanzenbiologie der TU Braunschweig schon seit Jahren. Schwerpunkt der Untersuchungen sind metallhaltige Enzymproteine, insbesondere solche, die das Spurenelement Molybdän enthalten. Derartige Enzyme kommen in Bakterien, Pflanzen und im Menschen vor und sind für lebenswichtige Prozesse verantwortlich. Wenn sie nicht funktionieren, hat dies meist

tödliche Folgen. In all diesen Enzymen wird das Molybdän in einer organischen Verbindung gebunden, dem so genannten Molybdän-Cofaktor. Bevor das Molybdän in den Cofaktor eingebaut wird, sitzt dort ein anderes, biologisch sehr bedeutsames Metall als eine Art Platzhalter: Kupfer. Für diese Entdeckung erhält Dr. Günter Schwarz zusammen mit dem Humangenetiker Jochen Reiss von der Universitätsklinik Göttingen den Novartis Preis 2004.

Die Ursache für den Molybdän-Cofaktor-Mangel liegt in einem Gendefekt. In Verbindung mit Enzymen katalysiert der Cofaktor wichtige Stoffwechselreaktionen. Fehlt der Hilfsstoff, funktionieren zahlreiche Stoffwechsel-Prozesse nicht mehr. Zwischenprodukte reichern sich im Blut an und schädigen den Organismus. Krampfanfälle, Veränderungen im Gehirn sowie psychomotorische Entwicklungsverzögerung sind die Folgen. Gegenwärtig können nur die Symptome behandelt werden, Therapieversuche blieben bisher erfolglos.

Der Mangel entsteht durch einen Fehler im kettenartigen Aufbauvorgang des Molybdän-Cofaktors.

Schwarz will mit seinem Team nun einen Weg finden, das fehlende Kettenmitglied synthetisch herzustellen und als neues Medikament beim Menschen einzusetzen. Das BioProfil "Funktionelle Genomanalyse" hat dieses Projekt zur Förderung aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) empfohlen. Die Fördersumme beträgt 850.000 Euro.

"Eine frühzeitige Diagnose ist wichtig für die wirkungsvolle Therapie, die möglichst unmittelbar nach der Geburt beginnen und lebenslang fortgeführt werden sollte. Mit diesem Projekt besteht die Möglichkeit zur Therapie einer bis heute unheilbaren und meist tödlichen Krankheit", ist Schwarz überzeugt. Nach Ansicht der Jury ist Schwarz' Forschungserfolg ein beeindruckendes Beispiel, das zeigt, wie die molekulare Pflanzenforschung zur Aufklärung von Krankheiten beim Menschen beitragen und damit einen ersten Schritt zur Heilung weisen kann.

Quelle: *BioRegion* — *Biotechnologie Niedersachsen*

Stetiges Wachstum bei Investitionen in Forschung und Entwicklung

Bundesforschungsministerin Edelgard Bulmahn sieht Deutschland angesichts stetig steigender Investitionen in Forschung und Entwicklung (FuE), auf einem guten Weg zu mehr Wachstum und Beschäftigung. "Die Bundesregierung hat wirkungsvolle Anreize für die Investitionen in die Zukunft gesetzt", sagte sie in Berlin bei der Vorstellung aktueller Zahlen anlässlich des Treffens der Staats- und Regierungschefs der Europäischen Union zur Halbzeitbilanz der Lissabon-Strategie. Demnach ist in Deutschland der FuE-Anteil am Bruttoinlandsprodukt im Jahr 2003 auf 2,55 Prozent gestiegen. "Seit Regierungsantritt der rot-grünen Bundesregierung sind die Investitionen in die Zukunft kontinuierlich gestiegen",

hob Bulmahn hervor. So machten die FuE-Ausgaben am BIP im Jahr 1998 nur 2,31 Prozent aus. Damals wurden 44,7 Milliarden Euro für diese Zwecke aufgewendet. Im Jahr 2003 waren es 54,3 Milliarden Euro oder 21 Prozent mehr. Rund zwei Drittel (66 Prozent) der Investitionen wurden von der Wirtschaft erbracht. Dies wirkte sich den Zahlen zufolge auch auf die Wettbewerbsfähigkeit der deutschen Wirtschaft aus. Im Jahr 2002 wuchs der deutsche Welthandelsanteil für forschungsintensive Güter. Deutschland (15,6 Prozent) überholte Japan (12,5 Prozent) und lag nur noch knapp hinter den USA (17,7 Prozent). Bulmahn sah darin auch einen Erfolg ihrer Politik: "Mit verlässlichen Rahmenbedingungen

ermuntern wir die Unternehmen zu Investitionen in die Zukunft. "So habe die Bundesregierung 1998 den negativen Trend bei Investitionen in FuE (minus 400 Millionen Euro seit 1991) gestoppt und seitdem von 8,2 Milliarden Euro auf zuletzt knapp 9 Milliarden Euro im Jahr 2005 um 9,8 Prozent gesteigert. "Die Bundesregierung setzt Lissabon-Strategie erfolgreich um", so die Ministerin.

Diese aktuellen Zahlen sowie Daten zur Entwicklung des hochqualifizierten FuE-Personals und zur steigenden Studierendenquote finden Sie im Internet unter www.bmbf.de/publikationen/index.php.

Quelle: *BMBF PresseDienst*

Außerordentlich flexibel: NimbleGen Microarray Service des RZPD



Das Deutsche Ressourcenzentrum für Genomforschung (RZPD) ist exklusiver Vertriebspartner der US-amerikanischen Firma NimbleGen Systems für Deutschland und Österreich. NimbleGens Maskless Array Synthesizer (MAS) Technologie nutzt die Vorteile lichtgestützter *in situ* Oligonukleotidsynthese und vereint sie mit bisher unerreichter Flexibilität in der Microarrayproduktion. Herzstück des MAS ist das Digital Micromirror Device (DMD) (Abbildung 1). Seine rund 786.000 Aluminium-Mikrospiegel sind Teil eines Computer-Chips und individuell ansteuerbar. Sie kontrollieren die Projektion von UV-Licht, das die Synthese 390.000 definierter Oligonukleotide mit Längen von bis zu 85 Nukleotiden auf der Arrayoberfläche steuert. Dies ermöglicht eine schnelle und kostengünstige Produktion von Microarrays für verschiedenste Applikationen.

Array-CGH (Comparative Genomic Hybridization) ist die neueste Anwendungsmöglichkeit, die NimbleGens Technologie bietet und die über das RZPD standardmäßig erhältlich ist. Sie dient der Identifizierung von Veränderungen der DNA-Kopienzahl, welche durch partielle oder komplette Amplifikationen und Deletionen eines oder mehrerer Chromosomen entstehen. Die Untersuchung solcher Aberrationen spielt eine wichtige Rolle in der Grundlagenforschung und der Krebsdiagnose. Für die Analyse wird die isolierte genomische DNA mit einem Referenzgenom auf dem CGH-Microarray verglichen. Die Markierung beider Proben mit unterschiedlichen Fluorophoren ermöglicht dabei einen Intensitätsvergleich der Hybridisierungssignale. Da die Oligonukleotide das Genom systematisch abdecken, erlaubt der Signalvergleich Rückschlüsse auf chromosomale Veränderungen. Das Arraydesign mit einheitlicher Schmelztemperatur aller Oligonukleotide ermöglicht sowohl genomweite Analysen auf vorgefertigten Microarrays (Whole Genome Array-CGH) als auch die Untersuchung ausgewählter chromosomaler Bereiche (Fine-Tiling Array-CGH). Letzteres bietet die derzeit höchste Auflösung für die Kartierung chromosomaler Bruchpunkte (< 500 bp Intervalle). Alle Ergebnisse können mit NimbleGens SignalMap Browser schnell und bequem visualisiert werden (Abbildung 2).

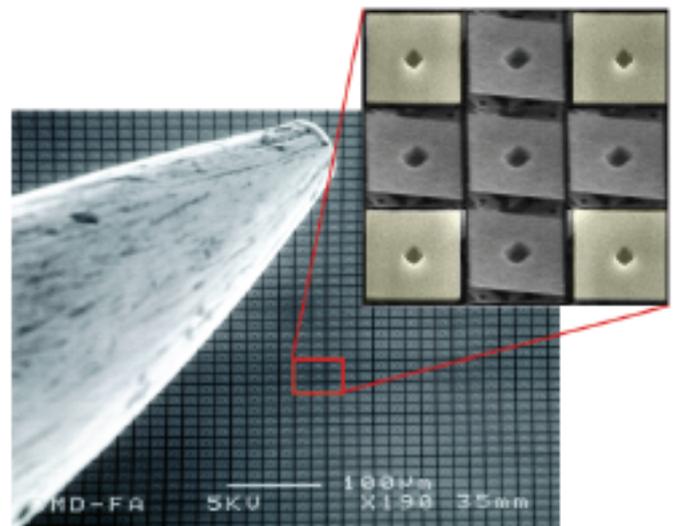
Eine weitere Applikation stellt die Chromatinimmunpräzipitation in Verbindung mit der Microarraytechnologie (ChIP-chip) für die Untersuchung von Genregulationsmechanismen dar. Dieser erste kommerziell erhältliche ChIP-chip Service ermöglicht die genomweite Identifizierung der Bindungsstellen von Transkriptionsfaktoren. Darüber hinaus dient diese Technik der Bestimmung von Histonmodifikationen wie Methylierung und Acetylierung und gibt damit Aufschluss über den Zustand des Chromatins. Bereiche, die aktiv transkribiert werden, lassen sich mit ChIP-chip ebenso analysieren. Im ChIP-Assay werden Zellen zunächst fixiert, was zur Quervernetzung DNA-gebundener Proteine direkt an ihrer Bindungsstelle in der DNA führt. Anschließend wird das Chromatin in kleinere DNA-Protein-Komplexe fragmentiert. Durch Immunpräzipitation mit einem für das zu untersuchende Protein spezifischen Antikörper (z.B. spezifisch für Pol 2 oder einen bestimmten Transkriptionsfaktor) werden die jeweiligen DNA-Protein-Komplexe angereichert. Anschließend wird die assoziierte DNA extrahiert und auf dem Microarray mit vollständiger genomischer DNA als Referenz verglichen, um die Regionen der spezifischen Anreicherung durch die ChIP und damit die Bindungsstellen des jeweiligen Proteins bestimmen zu können. Auch diese Ergebnisse können in NimbleGens SignalMap Browser problemlos importiert werden, was die schnelle Zuordnung

der identifizierten Regionen zu annotierten Genen ermöglicht. Für ChIP-chip können zum einen Microarrays nach den jeweiligen experimentellen Anforderungen gefertigt werden, zum anderen bietet NimbleGens Array-Katalog eine Reihe vordefinierter Arrays für genomweite Analysen und Promotorstudien verschiedener Modellorganismen an.

Die hohe Flexibilität in NimbleGens Microarrayfertigung ermöglicht eine effiziente Resequenzierungsstrategie haploider Organismen. CGR (Comparative Genomic Resequencing) besteht dabei aus zwei Schritten: Zunächst werden beim Mutation Mapping durch Vergleich mit einem Referenzgenom genetische Unterschiede wie Deletionen, Insertionen und Einzelnukleotidaustausche lokalisiert. Diese Bereiche werden im zweiten Schritt gezielt resequenziert. Dabei werden aufgrund der Ergebnisse des Mutation Mappings Microarrays gefertigt, bei denen jede zu resequenzierende Position durch mehrere Oligonukleotide mit zentral variierenden Nukleotiden repräsentiert wird. Für die Resequenzierung der Mutationen kompletter Genome werden damit nur wenige Microarrays benötigt. Dies erlaubt eine kostengünstige Analyse im Hochdurchsatz.

Neben der Entwicklung kundenspezifischer Microarrays bietet NimbleGen mehr als 300 vorgefertigte Microarraydesigns pro- und eukaryotischer Organismen für genomweite Genexpressionsanalysen an. Für das Screening

Abb. 1: NimbleGens Digital Micromirror Device im Vergleich zur Spitze einer Nadel. Jeder einzelne der 786.000 Aluminiumspiegel (Spiegelgröße 16 µm x 16 µm) ist individuell steuerbar und ermöglicht die hohe Flexibilität in der Arrayfertigung.



großer Probenmengen oder wenn bereits die Zahl zu untersuchender Gene eingegrenzt werden konnte, stellt NimbleScreen eine günstige Alternative dar. Dieses Format erlaubt die parallele Expressionsanalyse von 12 Proben auf einem Microarray, welcher 12 x 13,500 Oligonukleotide in diskreten Bereichen aufnimmt.

Sämtliche Services aller hier dargestellten Applikationen sind über das RZPD erhältlich. Die NimbleGen-Technologie wird ausschließlich als Dienstleistung bereitgestellt, wobei die Proben an das RZPD gesendet werden und der Kunde die erzeugten Daten zurückerhält. Alle Microarrays können innerhalb kurzer Zeit konzipiert und gefertigt wer-

den, ohne Mindestabnahmemenge und ohne Setupgebühren.

Kontakt

RZPD – Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH, Berlin

Thorsten Rieck

E-Mail: nimblegen@rzpd.de

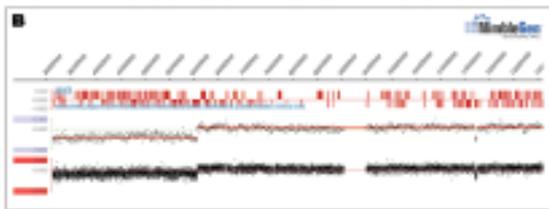
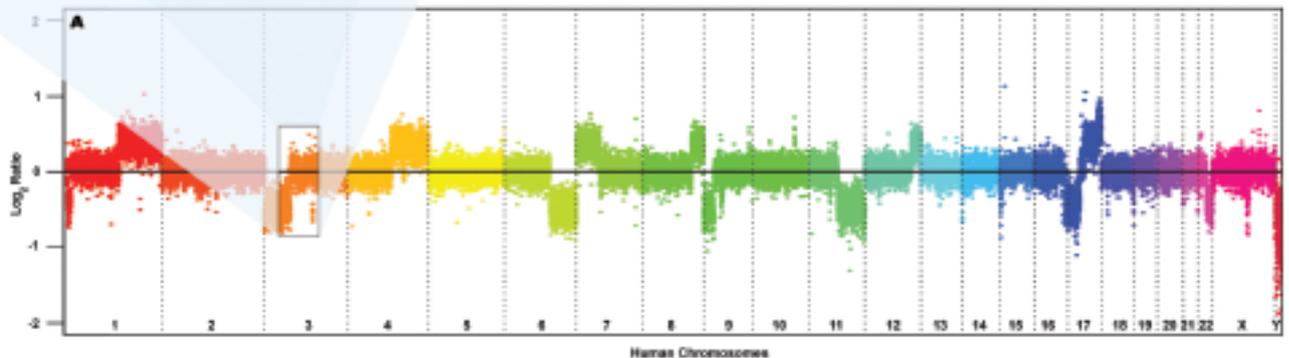


Abb. 2: Ergebnisse des Whole Genome Array-CGH am Beispiel einer humanen Tumorzelllinie. Dargestellt ist das \log_2 -Signalverhältnis, welches sich aus dem Vergleich mit genomischer Referenz-DNA ergibt. Die Darstellung in NimbleGens SignalMap Browser erlaubt die komfortable Sichtung der Ergebnisse und vernetzt die integrierte Genannotation direkt mit NCBI. (A) Die Werte sind nach Chromosomen farbcodiert. Jeder Datenpunkt entspricht dem gemittelten Wert von 50 kb-abdeckenden Oligonukleotiden. (B) Detailansicht einer Region von Chromosom 3.



Deutschland stark bei internationalen Fachpublikationen

Deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler veröffentlichen wieder häufiger in internationalen Fachzeitschriften. Ihr Anteil an den Beiträgen stieg zwischen 1993 und 2003 um 1,5 Punkte auf 8,7 Prozent an, heißt es in einer Studie des Fraunhofer-Instituts für System- und Innovationsforschung (ISI).

Sie wurde im Auftrag des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) erstellt. Demzufolge verdrängte Deutschland im Jahr 2003 Großbritannien von Rang drei. Die meisten Veröffentlichungen stammen von Forscherinnen und Forschern aus den USA mit einem Anteil von 31,7 Prozent vor Japan mit 10

Prozent. Die Daten basieren auf einer Auswertung des "Science Citation Index". Er enthält rund 5.300 internationale Zeitschriften und Monographien zu Naturwissenschaften und Mathematik. Nach Ansicht des Experten des ISI könnten deutsche Wissenschaftler noch mehr Aufmerksamkeit erzielen, wenn sie sich stärker an international renommierte Zeitschriften wendeten. Zudem zähle sich die Kooperation mit ausländischen Kollegen aus. Dies belege auch die aktuelle Auswertung. Immerhin verfassen inzwischen 40 Prozent aller deutschen Wissenschaftler ihre Artikel zusammen mit einem ausländischen Partner. Nach den Daten

der Studie verdoppelte sich die Zahl der Ko-Publikationen allein im Fachbereich Medizin zwischen 1995 bis 2003. In den Naturwissenschaften betrug die Steigerung 88 Prozent, in den Ingenieurwissenschaften erreichte sie ein Plus von 87 Prozent.

Bei Berücksichtigung der Ländergröße arbeiten die Deutschen am häufigsten mit Kollegen aus den Niederlanden, Österreich und der Schweiz zusammen. Darüber hinaus gab es viele Kooperationen mit Kolleginnen und Kollegen aus den skandinavischen Ländern.

Quelle: BMBF Pressedienst

Studie: Europa knausert bei der Krebsforschung – Pro-Kopf-Ausgaben in den USA siebenmal höher

In Europa wird an der Krebsforschung im Vergleich zu den USA extrem gespart: Die Amerikaner geben pro Einwohner siebenmal mehr Geld für die Erforschung von Tumorerkrankungen aus als die Bürger der EU-Länder. Bezogen auf das Bruttoinlandsprodukt unterscheiden sich die Ausgaben immer noch um den Faktor vier. Das ist das drastische Ergebnis einer Studie, die das "European Cancer Research Managers Forum" (ECMR) im März in London vorstellte. Angesichts der Zahlen sprechen Krebsforscher von einem "Fanfarestoß an die Europäische Kommission". Die Wissenschaftler der 2001 von der Europäischen Kommission ins Leben gerufenen Einrichtung hatten für ihre Auswertung die Ausgaben für die Krebsforschung der Einwohnerzahl und dem Bruttoinlandsprodukt gegenübergestellt und die Daten der EU-Mitgliedsstaaten mit denen der USA verglichen. Bereits die Zahlen vor dem Stichtag der

EU-Osterweiterung im Mai 2004 ergeben einen extreme Diskrepanz: In den USA werden pro Einwohner 17,63 Euro für die Krebsforschung ausgegeben, während es in Europa nur 3,76 Euro sind. Noch dramatischer sind die Zahlen, wenn in die Berechnung die im vergangenen Jahr beigetretenen Länder des ehemaligen Ostblocks einbezogen werden. USA und EU unterscheiden sich dabei um den Faktor sieben. Unter den EU-Ländern nimmt Großbritannien eine führende Stellung ein: 0,0267 Prozent des Bruttoinlandsprodukts fließen in die Krebsforschung – immerhin knapp halb so viel in den USA. Gefolgt werden die Briten von Schweden, Deutschland, Frankreich und den Niederlanden. Defizite verzeichnen die Forscher des ECMR vor allem bei der präventiven und der klinischen Krebsforschung, während die EU-Länder in der Grundlagenforschung etwas besser aufgestellt sind. "Europa muss ein breites Portfolio der Krebs-

forschung entwickeln", fordert ECMR-Leiter Richard Sullivan angesichts der Zahlen. Die Prävention und die klinische Forschung gelte es zu stärken, um den Anschluss nicht zu verlieren und um ein Abwandern von Krebsforschern aus Europa zu verhindern. Auch sollte die Zusammenarbeit zwischen den Forschungseinrichtungen der EU-Länder verbessert werden. "Wir wissen, dass die Krebsforschung zu einer besseren Krebsbehandlung für den Patienten führt", kommentiert Gordon McVie vom Europäischen Institut für Onkologie in Mailand die Studie. Würden in ganz Europa die Standards bei der Krebsbehandlung auf das Niveau der Länder mit den besten Heilungsraten gehoben werden, so könnten jedes Jahr 10.000 bis 20.000 Menschenleben gerettet werden, schätzt der Krebsforscher.

Quelle: <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/4390515.stm>

Studie zur technologischen Leistungsfähigkeit Deutschlands vorgelegt

Nach dem "Bericht zur technologischen Leistungsfähigkeit Deutschlands 2005" zählen deutsche Unternehmen zu den innovativsten in Europa. Demnach wuchs der Weltmarktanteil deutscher Unternehmen bei forschungsintensiven Gütern seit 1999 von 14,5 Prozent auf 15,6 Prozent im Jahr 2002. Die unabhängigen Gutachter sehen nach einer in Berlin vorgestellten Analyse international nur noch die USA vor Deutschland. Bundesforschungsministerin Edelgard Bulmahn lobte die deutschen Unternehmen für ihre innovativen Strategien. "Die Bundesregierung wird ihren Innovationskurs in den kommenden Jahren entschlossen fortsetzen." In ihrem Bericht kommen die Experten des Niedersächsischen Instituts für Wirtschaftsforschung und weiteren acht Forschungsinstituten zu dem Schluss, dass die technologische Leistungsfähigkeit der deutschen Unternehmen in

den vergangenen Jahren gestiegen ist. Dies führen sie auf die verstärkten Investitionen in Forschung und Entwicklung zurück. Gemessen am Bruttoinlandsprodukt stiegen sie zwischen 1998 und 2003 von 2,31 Prozent auf 2,55 Prozent. Einen positiven Trend zeigt sich auch bei den Patentanmeldungen. In Deutschland kommen auf eine Million Erwerbstätige 277 Patentanmeldungen im Jahr. Das sind deutlich mehr als im EU- und OECD-Durchschnitt (182 und 152 Patente). Die Bundesregierung habe ein innovationsfreundliches Klima geschaffen und ihre eigenen Ausgaben für Forschung und Entwicklung deutlich erhöht, sagte Bulmahn. Allein die Mittel im Wirkungsbereich des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) seien von 1998 bis 2005 um 37,5 Prozent gestiegen. Das bedeute eine Milliarde Euro mehr für FuE. Trotz der guten Bilanz bauen

andere Länder ihre Ausgaben für Forschung und Entwicklung noch stärker aus, sagte die Ministerin. "Wir müssen uns dem internationalen Wettbewerb stellen und unsere Anstrengungen erhöhen." Jeder Euro für Innovationen zähle. Die Bundesregierung wolle daher die Mittel aus der Eigenheimzulage für die Forschung verwenden. "Das müssen endlich auch die Schneckenhauspolitiker von der Union begreifen." Die Experten weisen in ihrer Studie auch auf die starke Abhängigkeit zwischen wirtschaftlicher Entwicklung und Qualifikation der Bevölkerung hin. In diesem Zusammenhang sei die mit der Reform des BAföGs von 28,5 auf 37,5 Prozent gestiegene Studienquote positiv zu bewerten. Hiervon hätten die Bereiche der Ingenieur- und Naturwissenschaften überdurchschnittlich profitiert.

Quelle: [BMBF PresseDienst](#)

Max-Planck-Gesellschaft gründet Partnerinstitut in China

Gemeinsames Institut mit der Chinesischen Akademie der Wissenschaften hat rechnergestützte theoretische Biologie als Schwerpunkt



MAX-PLANCK-GESellschaft

Die Max-Planck-Gesellschaft verstärkt ihr wissenschaftliches und institutionelles Engagement in China: Gemeinsam haben die Chinesische Akademie der Wissenschaften (CAS) und die Max-Planck-Gesellschaft (MPG) jetzt die Gründung eines Partnerinstituts auf dem Gebiet der theoretischen Biologie (Computational Biology) in Shanghai beschlossen, das viele Eigenschaften eines Max-Planck-Instituts aufweisen wird. Zum Gründungsdirektor hat der Senat der Max-Planck-Gesellschaft bei seiner Sitzung am 18. März 2005 in Köln Prof. Andreas Dress, Leipzig, berufen. Gleichzeitig erfolgte die Berufung von Prof. Dress zum Auswärtigen Wissenschaftlichen Mitglied des Max-Planck-Instituts für Mathematik in den Naturwissenschaften, Leipzig.

"Dieses erste Partnerinstitut stellt unsere langjährige wissenschaftliche Zusammenarbeit mit China auf eine neue Qualitätsstufe", betont Prof. Peter Gruss, Präsident der Max-Planck-Gesellschaft in München. "Damit können wir unsere Forschungsaktivitäten auf dem aktuellen Gebiet der theoretischen Biologie in einem dynamischen Umfeld stärken." Zusätzlich erhält die Max-Planck-Gesellschaft mit dem Partnerinstitut neue Möglichkeiten, ihre eigenen Forschungsfelder auf internatio-

naler Ebene inhaltlich-thematisch zu ergänzen.

Das jetzt gegründete chinesisch-deutsche Partnerinstitut entsteht auf dem Campus des Shanghai Institutes for Biological Sciences, einem multi- und interdisziplinär ausgerichteten Forschungszentrum der Chinesischen Akademie der Wissenschaften. Voraussichtlich drei Abteilungen und mehrere selbständige Nachwuchsgruppen soll das offiziell genannte "CAS-MPG Partner Institute on Computational Biology" erhalten. Es gehört rechtlich und administrativ zur Chinesischen Akademie der Wissenschaften und wird in die Shanghai Institutes for Biological Sciences integriert. Den Aufbau des Partnerinstituts fördert das deutsche Bundesministerium für Bildung und Forschung mit zunächst auf fünf Jahre begrenzten Projektmitteln in Höhe von 2,5 Millionen Euro, die Chinesische Akademie der Wissenschaften stellt umgerechnet weitere 5 Millionen Euro bereit.

Im Gründungsvertrag haben beide Forschungsorganisationen vereinbart, dem neuen Institut wesentliche strukturelle Merkmale eines Max-Planck-Instituts zu geben und die in der Max-Planck-Gesellschaft üblichen Verfahren anzuwenden, um beispielsweise das wissenschaftliche Konzept zu formulieren, die Lei-

tungspersönlichkeiten nach internationalen Ausschreibungen auszuwählen und die wissenschaftliche Arbeit des Instituts regelmäßig durch einen international besetzten Fachbeirat zu begutachten. Weitere Elemente als Voraussetzungen für exzellente Grundlagenforschung sind die wissenschaftliche Autonomie und die kollegiale Leitung des chinesisch-deutschen Partnerinstituts.

Computational Biology, die rechnergestützte theoretische Biologie, das Forschungsfeld des chinesisch-deutschen Partnerinstituts, hat sich zu einem neuen, bedeutenden Gebiet für die Lebenswissenschaften entwickelt. Besonders bei der Molekularbiologie spielen mathematische Verfahren eine zunehmend wichtige Rolle. Ohne Bioinformatik gäbe es keine Genomsequenzierung oder mit DNA-Chip-Technologie arbeitende moderne diagnostische Methoden. Die theoretische und mathematische Biologie versucht, mit formalen Methoden Modelle von biologischen Prozessen zu entwickeln, um die Zustände von Zellen und die Beziehungen der einzelnen Biomoleküle untereinander zu verstehen und daraus bahnbrechend neue Erkenntnisse für die Biomedizin zu erhalten.

Quelle: MPG Pressemitteilung

4. Plant GEMs Amsterdam 2005

Plant Genomics European Meetings

Plant-GEMs, the Plant Genomics European Meetings is a series of annual meetings on the subject of genomics in all its assets. The fourth Plant-GEM will take place at the Congress Centre RAI in Amsterdam, The Netherlands, from September 20 until 23, 2005

www.plant-gems.org

News & Confuse Treffen

Wissen, was die Zeit geschlagen hat –

Die 8. Gaterslebener Forschungskonferenz

GenomXpress berichtet regelmäßig von einer kleinen und feinen Konferenz in Sachsen-Anhalt. Die „8. Gaterslebener Research Conference“ fokussiert auf die Erforschung der genetischen Vielfalt und auf die Dynamik pflanzlicher Genome - Themen die „en vogue“ sind. An drei Tagen trafen sich 130 Forscher aus 21 Ländern im Schlosshotel Meisdorf bzw. dem Institut für Kulturpflanzenforschung (IPK) in Gatersleben. Traditionell wechselt der Veranstaltungsort während der Tagung zwischen den beiden Orten, so dass zum einen das parkähnliche IPK Gatersleben, ein Zentrum der molekularen Pflanzenwissenschaften in Europa, und die Ruhe am Fuße des Harzes in Meisdorf den Rahmen der Konferenz bilden.

Am ersten Vormittag waren die Chromatinstruktur und die Evolution des Karyotyps, also die geordnete Darstellung der einzelnen Chromosomen einer Zelle Themen. Chromatin, ein Komplex aus DNA und Proteinen, aus dem die Chromosomen bestehen, ist von gesteigertem Interesse für die Wissenschaftler. Ziel dieser Studien sind nicht etwa ästhetische Fotografien sondern grundlegende Einblicke in hochkomplexe Prozesse, wie Vererbung, Entwicklung, Differenzierung und ein besseres Verständnis der Genregulation. Aber auch epigenetische Prozesse werden durch die Chromat-

instruktur und deren Veränderung erklär- und vorhersagbar. Und natürlich gilt es auch die existierenden weißen Flecken auf den genetischen Landkarten zu beseitigen. Zentromerregionen bilden nach wie vor solche Gebiete, über die vergleichsweise wenig bekannt ist. Als eine mögliche technische Anwendung wurde im Vortrag von Jiming Jiang von der University in Wisconsin die Entwicklung artifizierender Chromosomen zur Übertragung komplexer genetischer Merkmale diskutiert. Einen hervorragenden Überblick über die durch RNA gelenkte DNA-Methylierung, als eine Möglichkeit der RNA-Interferenz wurde von Marjori Matzke aus Österreich gegeben. Auf diesem dynamischen Feld den Überblick zu behalten, fällt vielen Forschern schwer, und umso wertvoller sind die immer hervorragenden Vorträge der „Österreicherin“.

Die Evolution von Genomen,

war das überragende Thema der diesjährigen Konferenz. Avi Levy aus Israel konzentrierte sich auf Rekombinationsprozesse am Beispiel von Kreuzungen beim Modellsystem *Arabidopsis thaliana*. Durch eine in-silico-Analyse versuchte Levy die Auswirkungen im genomweiten Maßstab zu erfassen. Erstaunlich

bei dieser Analyse war, dass im Gegensatz zu den experimentellen Daten, die strukturellen Eigenschaften eines Chromosoms, wie z.B. dessen Größe, einen stärkeren Effekt als die Homologie auf der Sequenzebene besaßen.

Eine Quelle der Genom-Dynamik liegt im Transfer genetischer Information aus Organellen in den Zellkern und umgekehrt. Dieser Transfer, so Jeremy Timmis von der Universität Adelaide in Australien, beginnt mit DNA-Segmenten und dient zunächst keiner spezifischen Funktion. Diese bildet sich für ein übertragenes Stück DNA erst im Nachgang heraus. Dieses „verschicken“ von Erbsubstanz innerhalb einer Zelle erfolgt von Spezies zu Spezies mit unterschiedlicher, jedoch frequenter Häufigkeit. Anhand einer reinen in-silico-Studie der vollständigen Genomsequenz der Modellpflanze *A. thaliana* stellte Dario Leister vom Kölner Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung Modelle für Szenarien vor, nach denen dieser Transfer der Organellen-Erbsubstanz in den Zellkern und zurück vonstatten gehen könnte.

Die Rolle von Transposons,

den mobilen DNA-Elementen, für die Dynamik von Genomen ist offensichtlich. Diesen Einfluss zu quantifizieren ist eine Aufgabe



Wissen, was die Zeit geschlagen hat.



Die Teilnehmer der 8. Gaterslebener Research Conference

der vergleichenden Genomforschung. Ungefähr 90% des Arabidopsisgenoms kodiert für Gene, während es bei Gerste 5 und bei Reis ca. 50% sind. Auch im Mais sorgen mobile Sequenzen für eine geringe Kolinearität. Michele Morgante von der Universität Udine in Italien untersuchte Bereiche des Chromosoms 1L zweier Mais Inzuchtlinien, B73 und Missouri 17. Ein erheblicher Teil an fehlender Genomkolinearität wurde beobachtet und insgesamt 34% der untersuchten Gene wurden nicht von den beiden Inzuchtlinien in den untersuchten Bereichen geteilt. Diese Unterschiede werden durch LTR Retrotransposons aber auch Helitrons verursacht, welche das Maisgenom regelrecht bombardiert haben. Im Gegensatz zu den Retrotransposons viralen Ursprungs replizieren die Helitrons nicht über ein RNA-Intermediat.

Die zwischen den beiden Maislinien nicht geteilten Gene haben ihren Ursprung in Insertionen, so Morgante. Nimmt man die geschätzte Zahl von insgesamt 40.000 Maisgenen als Grundlage, bedeutet dies, dass mindestens 10.000 Gene nicht von den beiden Linien geteilt werden. Mit Hilfe einer Expressionsstudie konnte gezeigt werden, dass 9 von 12 Genen zwischen den untersuchten Genotypen signifikant unterschiedlich exprimiert werden. Diese Unterschiede in der Genregulation konnten in unterschiedlichen Geweben nachgewiesen werden. Erklärbar ist dieses Phänomen durch die oben beschriebenen Unterschiede in den die Gene flankierenden Bereichen der mobilen DNA. Diese bisher als Junk-DNA bezeichneten DNA-Stücke sind scheinbar doch nicht so junky. Diese Studie zeigt aber auch, dass Evolution auch jetzt und heute abläuft.

Das Maisgenom verändert sich nach wie vor stark. Der in Mais besonders ausgeprägte Heterosiseffekt könnte seine Ursache in der Kombination solcher regulatorischen Unterschiede haben. Eine spannende Frage bleibt, warum dieser dramatische Unterschied in der Übereinstimmung der Gene und deren unterschiedliche Regulation nicht zu größeren phänotypischen Änderungen geführt haben. Beide Maislinien sehen aus wie Mais, schmecken wie Mais und sind Mais. Klassische Taxonomen können aufatmen. Mit den Genen kann viel erklärt werden, aber doch nicht alles.

Der Bogen von der Grundlagen- zur angewandten Genom-Forschung

wurde erfolgreich vollzogen durch zwei Statusberichte zur Genisolierung aus den komplexen Genomen des Weizens und Mais. Catherine Feuillet, INRA Clermont-Ferrand, Frankreich, beschrieb in beeindruckender Weise die mittlerweile recht weit entwickelten Möglichkeiten und Ressourcen, die für eine Isolierung agronomisch wichtiger Merkmale aus dem allohexaploiden Weizengenom verfügbar sind – inklusive der Nutzung von Informationen aus dem Reis-Modellgenom. Nicht zuletzt wurde die Bedeutung der Ressourcenentwicklung, die von der französischen Arbeitsgruppe für Unter-einheiten des Weizengenoms in Form physischer Karten für Einzelchromosomen betrieben wird, durch die Daten von Scott Tingey, Du Pont Delaware, USA, über karten-orientierte Genklonierung aus Mais nachhaltig unterstrichen. Die umfassende physische Karte des Maisgenoms in Kombination mit einer hochauflösenden und hochdichten genetischen Karte, geschaffen als

Firmen-Ressource, erlaubt heute eine Genisolierung aus Mais in vergleichbaren Zeiträumen wie aus Modell-Genomen wie *A. thaliana* und rückt damit in den Bereich der Wirtschaftlichkeit. Eine vergleichbare physische Karte für z.B. das Gerste-Genom fehlt als Voraussetzung einer systematischen Isolierung agronomisch wichtiger Gene. Die Bedeutung der Gerste als Modellart für Weizen und als wichtigste Kulturart innerhalb des Genomprogrammes GABI liesse der Erstellung einer entsprechenden GABI-Ressource eine prioritäre und wichtige strategische Bedeutung zukommen.

Die abgeschlossene Reisssequenzierung wurde vom Koordinator der internationalen Initiative, Takuji Sasaki aus Tsukuba Ibaraki in Japan, vorgestellt. Darüber berichteten wir aber bereits in unserer Märzausgabe.

Wie jedes Jahr ist es den Gaterslebener Organisatoren auch ein Anliegen die kulturelle Komponente der Region zu vermitteln. In diesem Jahr standen die romanische Stiftskirche in Gernrode und der Besuch einer Kuckucksuhrenfabrik auf dem Plan. Scheinbar wurden aber alle Teilnehmer der Tagung von den Zuhausegebliebenen gewarnt, bloß nicht auf die Idee zu kommen, einen Kuckuck mitzubringen. Was eigentlich schade war, denn irgendwie faszinieren diese mechanischen Meisterwerke selbst im Genomzeitalter. Das Abendprogramm wurde durch Kleist's zerbrochenen Krug auf der Burg Falkenstein umrahmt. Da sich die Schauspieler nur ungern aus dem Konzept bringen ließen, wurde die geplante Simultanübersetzung zum Slapstick mit Unterhaltungswert. Was auf jeden Fall bleibt, ist die Freude auf die 9. Gaterslebener Konferenz und der Wunsch, zu dieser wieder zu kommen.



August 22nd - 31st 2005
Ljubljana, Slovenia



Genomics and Bioinformatics: Exploiting Microarrays in Plant Physiology

We are pleased to announce the European networking summer school, titled Genomics and Bioinformatics: Exploiting Microarrays in Plant Physiology, to be held from August 22nd – 31st, 2005 in Ljubljana, Slovenia. The summer school will focus on the use of microarray hybridizations and data analysis in plant physiology and genomics.

KLAUSURWOCHE

IWE Institut für
Wissenschaft
und Ethik



Jenseits der Therapie

**Ethische und soziale Aspekte einer
medizinischen und gentechnischen
Verbesserung menschlicher Eigenschaften,
Anlagen und Fähigkeiten**

24. März – 2. April 2006, Bonn



CALL FOR ABSTRACTS

**Bewerbungsschluss
15. August 2005**

Interessenten werden gebeten,
sich bis **15. August 2005** mit
Kurzvita, Veröffentlichungsliste
sowie einem Abstract für einen
Vortrag zu bewerben.

Bei positivem Bescheid sind bis
15. Dezember 2005 die aus-
führlichen Vorträge einzusenden.

Genauere Informationen
zu Veranstaltung, Bewerbungs-
modalitäten und möglichen
Themengebieten sowie die
Kontaktadresse sind erhält-
lich unter:

www.iwe.uni-bonn.de

Die Steigerung des körperlichen Wachstums, chirurgische Korrekturen des äußeren Erscheinungsbildes, die Verlangsamung des Alterungsprozesses und die Verbesserung der sportlichen Leistung durch Doping werden zunehmend durch neue medizintechnische Entwicklungen realisiert oder als Möglichkeit greifbar. Dies führt in der ethischen Diskussion vermehrt zu Rückfragen nach den Zielen der Medizin, aber auch nach den Zielen der modernen Gesell-

schaft und unserem Bild vom Menschen.

Lassen sich solche Eingriffe, die nicht der Linderung oder Heilung von Krankheiten dienen („Enhancement“) rechtfertigen? Mit welchen individuellen und sozialen Folgen sind sie verbunden? In einer interdisziplinären Bearbeitung sollen die derzeitige Praxis betrachtet, zukünftige Perspektiven analysiert und in ihren ethischen, sozialen und anthropologischen Aspekten entfaltet werden.

Mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften (DRZE) veranstaltet das **Institut für Wissenschaft und Ethik an der Universität Bonn (IWE)** im Frühjahr 2006 Klausurwochen zum Thema „Jenseits der Therapie“.

Maximal 15 Teilnehmer (postdoktorales Niveau, bei herausragender Qualifikation auch Doktoranden) aus **Medizin, Naturwissenschaften, Sportwissenschaften, Sozialwissenschaften, Philosophie, Theologie und Rechtswissenschaften** erhalten 10 Tage lang die Gelegenheit zum intensiven wechselseitigen Austausch, zur Diskussion mit externen Experten, zu interdisziplinären Lehreinheiten sowie zu Exkursionen in einschlägige medizinische und sportwissenschaftliche Institute. Unterbringung, Verpflegung sowie Reisekosten werden übernommen.

Science Digest

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

Ist RNA-Vererbung möglich?

Forscher finden Hinweise auf einen DNA-unabhängigen Weg für die Vererbung in Pflanzen

Laura M. Hrastar

In einem besonders instabilen Pflanzengewebe wurden Hinweise für RNA-basierte Vererbung gefunden, geben Forscher in einem Artikel in der Zeitschrift *Nature* bekannt. Robert Pruitt und seine Kollegen von der Purdue University in West Lafayette, Indiana, entdeckten, dass *Arabidopsis*-Pflanzen, die homozygot für eine rezessive Mutation in einem bestimmten Gen sind, genetische Informationen erben können, die nicht in den Elternpflanzen vorhanden sind, aber in vorangegangenen Generationen existierten.

„Wir können uns zwei parallele Pfade vorstellen, den der konventionellen, DNA-abhängigen Vererbung, und im Hintergrund einen zweiten, eventuell RNA-abhängigen oder einen ungewöhnlichen DNA-basierten Weg der Vererbung, den wir nicht verstehen“, teilte Pruitt ‚The Scientist‘ mit. Pruitts Team untersuchte HOTHEAD, ein Gen, das in seiner mutierten Form die Fusion von Geweben verursacht und für die Herstellung der Wachskutikula zuständig ist. Frühere Untersuchungen zeigten eine ungewöhnliche Punktmutationsinstabilität bei diesem Gen in *Arabidopsis*, die in einer hohen Häufigkeit von Wildtyp-Nachkommen von mutierten Eltern resultierten.

In der aktuellen Studie verwandte Pruitts Team die Polymerase-Kettenreaktion (PCR), um festzustellen, dass 10% der Nachkommen den wildtypischen Phänotyp zeigen, und diese Pflanzen heterozygot für das elterliche mutierte HOTHEAD (*hth*) Allel waren.

Bei Messungen direkt im Pollen stellten sie ebenfalls eine ausgeprägte Tendenz zu Wildtyp-Veränderungen im männlichen Fortpflanzungssystem fest – unter dem Aspekt der Schaffung von Wildtypnachkommen mit dominantem Allel (HTH/HTH), wenn die männliche Elternpflanze, nicht der weibliche Elter, ein homozygoter Mutant war.

„Die Nachkommen von Mutanten“, sagt Pruitt, „umgehen die DNA-Mutationen ihrer Eltern über einen unbestimmten Mechanismus, und die allelischen Reversionen stellen die Original DNA-Sequenz der Großelternpflanzen wieder her.“ „In dieser Studie gibt es den faszinierenden Ansatz, dass in den seltenen Fällen, in denen eine DNA-Mutation auftritt, RNA, die von vorangegangenen Generationen abstammt, ihrem überlegenen und privilegierten Gegenstück helfen kann“, teilte David Bartel vom Massachusetts Institute of Technology ‚The Scientist‘ per Email mit. Bartel war an der aktuellen Studie nicht beteiligt.

Pruitts Gruppe untersuchte außerdem zufällig ausgewählte Polymorphismen in der F3-Generation von gekreuzten, mutanten Pflanzen, die homozygot für HOTHEAD waren, und fand Hinweise für eine genetische Instabilität in allen Sequenz-Polymorphismen im gesamten Genom

verteilt. Nachdem Tests drei weitere unabhängige Reversionsvorkommen innerhalb drei verschiedener mutierter *hth*-Allele ergeben hatten, wurde eine zufällig hohe Mutationsrate ausgeschlossen. Die Daten weisen stark daraufhin, dass die genetischen Veränderungen das Resultat eines Template-gesteuerten Prozesses sind, schreiben die Autoren.

„Wir haben ziemlich sorgfältig nach einem DNA-Schema geschaut und können keines finden, also folgern wir nach dem Ausschlussprinzip, dass es wahrscheinlich eine stabile RNA ist“, sagt Pruitt. Das Phänomen wurde jedoch nur in Mutanten gefunden, weil „im Wildtyp der Beitrag dieses zweitrangigen Pfades der Vererbung wahrscheinlich vernachlässigbar ist“, berichtet Pruitt ‚The Scientist‘.

Pruitt und seine Co-Autoren bemerken, dass ihre RNA-Template-Hypothese kürzlich durch eine Arbeit gestützt wurde, die zeigt, dass in *Caenorhabditis elegans* doppelsträngige RNA über viele Generationen vererbt werden kann.

Warum mutierte Nachkommen zum Wildtyp revertieren ist unbekannt, aber die Autoren legen nahe, dass Stress in Verbindung mit dem *hth*-Gen daran beteiligt ist. „Anstatt zufällige Mutationen in die DNA einzuführen, ist es anhand der Stresstheorie möglich, dass dieser unbekannte Prozess anläuft, der möglicherweise Allele auf erfolgreiche Allele vorangegangener Generationen zurücksetzt“, sagt John Bowman von der University of California in Davis, der nicht an der Studie beteiligt war.

Über die Auswirkungen einer RNA-basierten Vererbung spekulierend, teilte Detlef Weigel, Pflanzengenetiker am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, ‚The Scientist‘ mit, „Wenn es eine Art RNA-Speicher gäbe, so würde ich immer noch denken, dass die DNA die dominante Form sei. [Vielleicht] hat das Genom diese Art Ausfallsicherung, der sich gespeicherte RNA zu Nutzen macht. Dies ist momentan unklar.“

Ihre Arbeit fortsetzend, werden Pruitt und seine Kollegen sich nun darauf konzentrieren, welche Gene am direktesten am Prozess der Sequenzänderung beteiligt sind, und biochemisch die Lokalisierung des potentiellen Templates aufklären.

Originalveröffentlichung

· *Nature*, 434:505-09, March 24, 2005; "Genome-wide non-mendelian inheritance of extra-genomic information in *Arabidopsis*"; S.J. Lolle, et al.,

Quelle: *The Scientist* (Online Ausgabe vom 23. März 2005; übersetzt von E. Strzelczyk)

Genomprojekt will Manhattan erobern

'Umwelt-Sequenzierung' wird Mikroben in der Stadtluft aufspüren

Michael Hopkin

Was kommt als Nächstes für den Genetiker, der mittlerweile alles sequenziert zu haben scheint? Nachdem er DNA-Sequenzen aus dem Ozean, seines Hundes und natürlich von Menschen zusammengesetzt hat, gibt der Genompionier Craig Venter seinen nächsten Plan bekannt – herauszufinden welche Mikroben in der New Yorker Luft herumfliegen.

Das Luft-Genom-Projekt will Mikroben aus der Luft in der Mitte Manhattans, dem am dichtesten besiedelten Gebiet in den USA, herausfiltern. Forscher des J. Craig Venter Instituts in Rockville, Maryland, werden Dutzende von Innen- und Außenproben nehmen, bevor sie sie nach mikrobiellen DNA-Fragmenten durchsieben werden.

Der Plan folgt einem ähnlichen Projekt der Venter Firma, in dem genetische Informationen eines Ozeangebietes um Bermuda sequenziert wurden. Das Projekt identifizierte etwa 1,3 Millionen neue Gene und mindestens 1800 neue Arten von Meeresmikroorganismen.

Das Luft-Genom-Projekt wird auf ähnliche Art und Weise funktionieren wie sein Vorgänger. Nach der Filtration der Luft, wird Venters Team die „Shot-Gun“-Methode verwenden, in der kleine DNA-Segmente sequenziert werden und dann zu langen Sequenzen zusammengefügt werden, indem ihre passenden überlappenden Ende gesucht werden. So hoffen die Wissenschaftler mehr Organismen zu identifizieren als über die herkömmliche Methode, in der man lediglich eine Kulturschale auf ein Fensterbrett stellte und sie dann inkubierte, um zu sehen, was darauf wächst. Viele Mikroben können aber nicht im Labor kultiviert werden, weshalb diese Methode ihre Anwesenheit nicht aufdecken kann.

„Selbst mit Hilfe der Shot-Gun-Sequenzierung wird es schwierig sein, die gesamten Genomsequenzen bis auf die der am meist vertrete-

nen Organismen zusammensetzen“, erläutert Bruce Moffet, ein Mikroökologe an der University of East London in Großbritannien. Sein Ansatz ist es, bestimmte Gene zu untersuchen, die alle Bakterien, jedoch in geringfügig unterschiedlichen Versionen, gemein haben, um herauszufinden, welche Spezies in der Probe vorhanden sind.

Venters Team hat einen Filter entworfen, der täglich ungefähr 1.400 Kubikmeter Luft durchsieben wird, um Proben zu entnehmen. Nachdem sie das Gerät auf ihrem Gebäude in Rockville getestet haben, haben die Forscher es nun auf einem 40-Stockwerke hohen Bürohaus im Big Apple installiert, dessen genaue Position allerdings ein Geheimnis ist.

Durch die Identifizierung der Mikroben, die durch die Luft und in unsere Lungen flitzen, hoffen sie einen nützlichen Schritt in Richtung der Bekämpfung von städtischen Leiden wie z.B. Asthma zu nehmen. „Viele Bakterien und Viren in der Luft lösen destruktive Immunreaktionen hervor, und wir würden diese gerne untersuchen“, sagt Venter.

Die Forscher planen ihre ersten Ergebnisse in einer neuen Umwelt-Genom-Datenbank zu veröffentlichen, die vom nationalen Gesundheitsinstitut in den USA betrieben wird.

„Dazu kommt“, sagt Venter, „wenn es New Yorker Bazillen hier schaffen, dann schaffen sie es überall.“ Stadtgebiete in der ganzen Welt beherbergen wahrscheinlich viele derselben Arten. „Wenn unsere Studie so erfolgreich ist wie unsere Meeressequenzierung, dann glauben wir, dass sie eine Vielzahl an globalen Anwendungen nach sich ziehen wird“, berichtet er.

Nature News (Online) doi:10.1038/news050307-12; 09.03 2005 (übersetzt von E. Strzelczyk)

Ein riesiger Atlas wird die Position der menschlichen Proteine im Körper festlegen

Helen Dell

OHNE FLEISS KEIN PREIS: Anstatt jede einzelne Gewebeprobe auf einem eigenen Objektträger zu testen, wird Proteinprofilierung anhand von Gewebe Mikro-Arrays durchgeführt, die dadurch erzeugt werden, dass große Mengen an Patientenbiopsien auf einem einzigen, großen Glasobjektträger zusammengestellt werden. In dem größten Projekt seiner Art untersuchen schwedische Wissenschaftler gesundes und kanzeröses Gewebe um nicht nur die Position und Fülle aller menschlichen Proteine zu entdecken, sondern auch um herauszufinden, wie diese von den Krankheitsphasen beeinflusst werden. „Wir möchten einen umfassenden Proteinatlas für jedes Protein anlegen“, sagt der Projektleiter, Mathias Uhlen, vom königlichen Institut für Technologie in Stockholm. „Meine Vision ist es, innerhalb von 10 Jahren einen kompletten Atlas zu haben.“

Um jedes Protein durch hochauflösende Bildgebung zu lokalisieren, benutzt das Team fluoreszierende Antikörper. Die Bilder, die sie

aufnehmen, sind scharf genug, um zu erkennen, wo sich das Protein in jeder Zelle befindet, und um auch dessen Häufigkeit einzuschätzen.

„Man kann den Computer als ein virtuelles Mikroskop benutzen um zu vergrößern oder zu verkleinern“, sagt Uhlen. Unter Verwendung von Daten des Humangenomprojekts, klonen Wissenschaftler vorhergesagte Gene der Chromosome X, Y, 14 und 22 (mehr werden folgen). Sie erklären, dass das Projekt dazu beitragen wird, Genvorhersagen zu bestätigen und Genfunktionen zu definieren. Das Team produziert von jedem geklonten Gen ein Polyhistidin-markiertes rekombinantes Protein und benutzt dieses, um polyklonale Antikörper zu erzeugen. „In Formalin-fixierten Gewebeprobe sind die Proteine auf dem Objektträger denaturiert, entfaltet“, bemerkt Uhlen. „Wenn man monoklonale Antikörper benutzt, kann man von Glück sprechen, wenn eine [Antikörperbindende] Stelle präsentiert wird. Pro Woche produziert die Gruppe 100-

150 neue rekombinante Proteine, und täglich fünf neue Antikörper. Jeden Tag generieren sie ungefähr 150 Gigabytes an Daten; und haben im vergangenen Jahr 60.000 Codezeilen geschrieben, um von den Bildern und den damit verbundenen Forschungsdaten eine Datenbank zu erstellen. Die erste Ausgabe der öffentlichen Datenbank ist für die Konferenz der HUPO (Human Proteome Organization) im August geplant, und Uhlen sieht alle sechs Monate aktualisierte Ausgaben vor.

Die Datenbank ist nicht die einzige Ressource aus dem HUPO-finanzierten Projekt. „Weltweit werden viele Gruppen mit diesen Antikörpern arbeiten wollen“, sagt Uhlen. Für ihre Experimente verwendet das Team weniger als ein Prozent der Antikörper. „Es ist genug übrig für die Verwendung für andere Zwecke durch andere Leute“, sagt er.

Um die Antikörper der breiteren wissenschaftlichen Gemeinde zur Verfügung zu stellen, haben er und seine Mitarbeiter damit begonnen, die schwedische Human-Proteom-Ressource [<http://www.hpr.se>] aufzubauen, wobei sie noch die genauen Details, wie die Antikörper verteilt werden sollen, diskutieren. „Potentiell ist dies eine enorme Ressource“, sagt Ruedi Aebersold, Professor für Systembiologie an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich, der nicht an dieser Studie beteiligt war. „Die Bilder sind natürlich hilfreich, um die Proteine zu annotieren und ihre Position zu erfassen, aber die Verfügbarkeit der Reagenzien wird für die Gemeinschaft auch von enormen Nutzen sein.“

Trotzdem hat Aebersold leichte Bedenken bezüglich der Spezifität der Antikörper. „Zwar ist es einfach genug Antikörper herzustellen, aber eine der wirklichen Herausforderungen bei der Antikörperherstellung ist es, herauszufinden, ob der Antikörper spezifisch ist ... oder ob es irgendwelche Kreuzreaktionen gibt“, sagt er.

Uhlen sagt, dass er sich sicher ist, dass der spezialisierte Reinigungs- und Validierungs-Vorgang, den sein Team verwendet, die unspezifischen Antikörper aussondern und die Falsch-Positiven limitieren wird.

Das Team bereitet jeden Antikörper unter Benutzung seines bestimmten Proteinantigens auf; sie testen jedes Antikörperpräparat gegen eine Reihe von hunderten verschiedenen Proteinen, um auf Kreuzreaktionen zu prüfen. Zusätzlich planen die Forscher zwei Antikörper für zwei verschiedene Stellen am Protein zu produzieren. „Die Verbindungsmuster der zwei Antikörper werden sich gegenseitig validieren“, sagt Uhlen.

Jeder Antikörper wird dazu verwendet mehr als 700 Bilder von verschiedenen Gewebeproben zu produzieren; dies beläuft sich auf 10.000 Bilder pro Woche. Der vollautomatisierte Vorgang nimmt Gewebe-Microarray-Proben von 48 normalen Geweben, einschließlich Herz und Gehirn, und von 20 Krebsarten, die in der westlichen Welt am häufigsten auftreten, einschließlich Brust-, Prostata- und Leberkarzinom. Uhlen und seine Kollegen hoffen, dass der Vergleich zwischen normalen und kanzerösen Geweben Einblicke in die Proteine gewährt, die dem Krankheitsverlauf unterliegen.

Helmut Meyer, Direktor des Medizinischen Proteom Centers an der Ruhr Universität in Bochum, und einer der Leiter des von der HUPO-finanzierten HBPP [Human Brain Proteome Project], warnt, dass das Feststellen von Protein-Expressions-Unterschieden zwischen normalen und kranken Stadien nicht unbedingt bedeutet, dass diese Proteine die Ursache der Krankheit sind. Ein jedes, das das Proteomprojekt hervorhebt, bedarf der Validierung durch Überprüfung auf viel höherem Niveau mit mehr traditionellen Techniken, wie z. B. dem Knock-Out der Gene am Tiermodell. „Wir sehen bereits eine signifikante Zahl an potentiellen diagnostischen Markern, aber es ist noch zu früh um zu sagen, ob einer davon ein ‚druggable target‘ ist, also ein mit einem niedermolekularen Wirkstoff beeinflussbares Protein“, so Uhlen.

Quelle: The Scientist (Online) Ausg. vom 14.03.2005 (übersetzt von E. Strzelczyk)

Amerikanische Ureinwohner haben nur 70 Urahnen

Lediglich etwa 70 Einwanderer aus Asien erreichten vor knapp 14.000 Jahren Amerika über die damals noch vorhandene nördliche Landbrücke. Die Neue Welt wurde somit von einer erstaunlich geringen Zahl an Menschen besiedelt, hat ein amerikanischer Biologe anhand von Genanalysen herausgefunden. Dass die Vorfahren der Ureinwohner Amerikas den neuen Kontinent von Sibirien aus über eine Landbrücke an der Bering-See erreichten, gilt mittlerweile als erwiesen. Details über diese Besiedlung sind jedoch noch stark umstritten. Mithilfe eines Rechenmodells analysierte Jody Hey nun neun Gene, die Aufschluss über die genetische Bevölkerungsgeschichte geben können und in der wissenschaftlichen Literatur bereits gut untersucht sind. Dazu verwendete er DNA-Sequenzen von heute lebenden Asiaten und Ureinwohnern Amerikas. Diese Untersuchung ermöglicht unter anderem eine Abschätzung der ursprünglichen Populations-

größe und den zeitlichen Ablauf der Besiedlung. Die Ergebnisse seiner Untersuchung legen nahe, dass es mit rund 70 Individuen nur eine sehr kleine Anzahl an Einwanderern aus Asien war, die den Grundstein für die Besiedlung Amerikas legten.

Quelle: PLoS Biology, Bd. 3, S. e193; 24.05. 2005

Warum Menschen so anfällig für Krebs sind

Die Anfälligkeit des Menschen für Krebs ist möglicherweise der Preis, den er für seine einzigartige Entwicklung seit der Trennung vom Schimpansen zahlen muss. Zu diesem Schluss kommt ein amerikanisch-dänisches Forscherteam nach einem Vergleich des Erbguts von Mensch und Schimpanse. Demnach hat die menschliche Evolution nicht nur in Genen für die Sinneswahrnehmung und das Immunsystem ihre Spuren hinterlassen, sondern auch in Erbgutabschnitten, die das Überleben von Spermazellen verbessern. Genau diese Gene spielen jedoch auch bei der

Krebsentstehung eine wichtige Rolle. Um die von der menschlichen Entwicklung geprägten DNA-Abschnitte zu identifizieren, suchten die Forscher nach Bereichen, in denen es ungewöhnlich viele so genannte funktionelle Veränderungen gibt. Im Gegensatz zu nicht-funktionellen Mutationen, die nur die DNA-Sequenz selbst betreffen, beeinflussen funktionelle Veränderungen auch den Bauplan von Proteinen – und damit die Fähigkeiten und Eigenschaften des Organismus. Erbgutbereiche, in denen sich solche Veränderungen konzentrieren, spiegeln daher am besten den Einfluss der Evolution wider. Beim Vergleich von mehr als 13.700 menschlichen Genen mit ihren Gegenstücken beim Schimpansen identifizierten die Wissenschaftler eine ganze Reihe von Bereichen, die deutliche Spuren der menschlichen Entwicklung trugen. Unter den 50 DNA-Abschnitten, in denen diese Prägung am deutlichsten war, befanden sich mehrere Gene, die an der Spermienbildung und ihrer Reifung beteiligt sind. Überraschenderweise fanden die Forscher auf der Liste aber auch eine große Gruppe von

Genen, die mit der Krebsentstehung in Verbindung gebracht werden, darunter so genannte Tumorsuppressor-Gene, Gene für die Kontrolle des Zellzyklus und Gene, die den Zellselbstmord – die Apoptose – regulieren. Dass sich diese für den Körper nachteiligen Gene im Lauf der Evolution erhalten haben, ist nach Ansicht der Forscher der Preis für eine verbesserte Überlebensfähigkeit der Spermien: Bereits während ihrer Entwicklung sortiert der Körper viele unreife Spermazellen mithilfe der so genannten Apoptose, dem Zellselbstmord, aus. Weniger aktive Apoptosegene sind daher zwar von Vorteil für das Überleben der Samenzellen, fördern aber gleichzeitig auch die Krebsentstehung – schließlich ist die Apoptose die wichtigste Abwehrmaßnahme des Körpers gegen das unkontrollierte Wachstum der Krebszellen.

Quelle: *PLoS Biology* Bd. 3, Nr. 6, S. e170; 23.05. 2005

Fliegengerinnerungen

Ein gutes Gedächtnis kann für Fliegen unter bestimmten Bedingungen tödliche Folgen haben: Der Energieverbrauch für das Anlegen von Langzeiterinnerungen ist so hoch, dass er die Insekten in Zeiten von Wasser- und Nahrungsmangel extrem schwächt. Das haben Schweizer Forscher bei Untersuchungen an der Taufliege *Drosophila melanogaster* entdeckt. Vergesslichere Fliegen überleben daher schlechte Zeiten deutlich länger als ihre Artgenossen mit einem guten Langzeitgedächtnis. Bei *Drosophila* gibt es zwei Formen des Gedächtnisses: das Langzeitgedächtnis (LTM) und das so genannte anästhesie-resistente Gedächtnis (ARM). Im Langzeitgedächtnis wird etwas erst nach wiederholten Lerneinheiten gespeichert, die von Ruhepausen unterbrochen werden. Zudem werden für die Bildung des LTM Eiweiße benötigt. Deshalb ist es energetisch kostspieliger als das ARM, das ohne Proteine aufgebaut wird und in dem auch Informationen gespeichert werden, wenn die einzelnen Lerneinheiten nicht von Ruhepausen unterbrochen sind. Im Langzeitgedächtnis werden Erinnerungen dafür jedoch länger gespeichert als im ARM. In ihrer Studie untersuchten die beiden Wissenschaftler ob das Gedächtnis die Überlebenschance der Fliegen in extremen Stresssituationen beeinflusst. Die Wissenschaftler trainierten einige *Drosophila*-Exemplare darauf, einen bestimmten Geruch mit einem unangenehmen mechanischen Schlag in Verbindung zu bringen. 24 Stunden nach diesem Training erinnerten sich die Fliegen noch an den Geruch. Verhinderten die Biologen jedoch zwi-

schden den Lerneinheiten die Eiweiß-Synthese und damit den Aufbau eines LTM, konnten sich die Fliegen die unangenehmen Folgen des Geruchs nicht mehr merken. In einem zweiten Experiment schränkten die Forscher die den Fliegen zur Verfügung stehende Energie ein, indem sie ihnen weder Wasser noch Nahrung anboten. Unter diesen Bedingungen starben die Fliegen, die zwischen den Lerneinheiten Ruhepausen einlegten, durchschnittlich vier Stunden früher, weil sie einen Grossteil ihrer Energie für den Aufbau des LTM brauchten. Das energetisch kostspielige Langzeitgedächtnis bietet deshalb den Fliegen nicht nur Vorteile, schließen die Biologen aus ihren Untersuchungen. Ob und in welchem Ausmaß die natürliche Auslese ein Langzeitgedächtnis bevorzugt, hänge im jeweiligen Fall davon ab, ob seine Kosten oder seine Vorteile überwiegen.

Quelle: *Science*, Bd. 308, S. 1148; 20.05. 2005

Pflanzengen im Tier aktiviert

Der Süßwasserpolypp *Hydra viridis* enthält ein Pflanzengen. Diese Beobachtung zeigt, dass der Transfer von Genen von einem Organismus in das Genom eines anderen Organismus weit häufiger stattfindet, als bislang angenommen. Die Wissenschaftler zeigten dass *Hydra*, ein sehr einfacher tierischer Vielzeller und Bewohner unserer Süßgewässer, in seinem Genom ein Gen enthält, das pflanzlichen Ursprungs ist. Der grüne *Hydra*-Polyp, *Hydra viridis*, lebt in Symbiose mit der Alge *Chlorella*. *Hydra* aktiviert das pflanzenähnliche Gen immer dann, wenn es zur Eibildung kommt. Die Wissenschaftler nehmen an, dass *Hydra* durch das Pflanzengen, das potenziell schädliche Oxydationsvorgänge verhindert, seine Embryonen zu schützen vermag. Auch die Alge hat ein Interesse daran, dass *Hydra* sich fortpflanzt: In der Eizelle eingebettet, trägt die Alge nämlich zu ihrem eigenen Weiterleben in der nächsten *Hydra*-Generation bei. Da alle höheren Zellen letztendlich auf Symbiosen mit einst frei lebenden Bakterien zurückgehen, versprechen sich die Biologen vom Studium dieser Partnerschaft wichtige Einblicke in die Mechanismen, die während der Stammesgeschichte zum Entstehen von Zellen überhaupt geführt haben. Darüber hinaus führt die Erforschung molekularbiologischer Vorgänge bei Symbiosepartnern zu den grundlegenden Fragen: Wie erkennen sich überhaupt Symbiosepartner? Warum reagiert *Hydra* auf andere Algenarten mit Abwehr, auf

diese nicht? Antworten auf diese Fragen werden auch dazu beitragen, besser zu verstehen, wie die Erkennung von "fremd" und die Immunabwehr funktionieren.

Quelle: *IdW (Online)* 19.05.2005

Introns zum Dahinschmelzen

Französische Forscher haben herausgefunden, dass die Abschnitte unseres Erbguts, die nicht für Aminosäuren codieren, zwischen Bereichen mit unterschiedlichen Schmelzpunkten liegen. Dies könnte erklären, wie dieser mysteriöse "Nukleotid-Müll" in unser Erbgut gelangt ist. Dass unser Erbgut mit Bereichen durchsetzt ist, die nicht für Proteine codieren und somit auf den ersten Blick überflüssig sind, ist schon seit längerem bekannt. Diese so genannten Introns werden bei der Übersetzung der DNA in RNA, die zur Herstellung von Proteinen nötig ist, herausgeschnitten. Auf diese Weise werden nur die tatsächlich für Aminosäuren codierenden Bereiche, die Exons, von den Ribosomen als Befehlskette für die Herstellung von Proteinen benutzt. Eine Gruppe von Wissenschaftlern hat nun durch umfangreiche Computersimulationen herausgefunden, dass die Introns zwischen jeweils zwei Bereichen der DNA mit unterschiedlichen Schmelzpunkten angeordnet sind. Wenn die Temperatur eines DNA Moleküls auf etwa 70 Grad Celsius erhöht wird, beginnt sich die Doppelhelix in zwei Einzelstränge aufzuspalten - sie schmilzt. Die Forscher untersuchten nun in ihrer Studie diesen Schmelzvorgang für 83 unterschiedliche menschliche Gene mithilfe eines etablierten Computermodells der in der DNA wirkenden Bindungskräfte. Um ihre Simulationen zu vereinfachen, entfernten die Forscher allerdings sämtliche Introns der Gene, so dass alle Exons direkt nebeneinander angeordnet waren. Überraschenderweise fielen nun die Bereiche mit unterschiedlichen Schmelzpunkten der DNA genau mit den Exons zusammen - jedes Exon wies seinen eigenen Schmelzpunkt auf. Die Forscher glauben daher, den Hintergrund für die Positionen der Introns innerhalb eines Gens gefunden zu haben. Einzelne Nukleotide können sich nämlich relativ leicht an der Grenze zwischen zwei einsträngigen und einem doppelsträngigen Bereich der DNA anlagern. Diese einem Reißverschluss ähnelnde Struktur bildet sich genau dann aus, wenn die Temperatur der DNA zwischen den Schmelzpunkten zweier benachbarter Exons liegt. Über viele Generationen hinweg würden sich somit Introns an

den Schnittstellen ausgebildet haben. Die Forscher müssen ihre Studien allerdings noch erweitern und auf andere Organismen ausdehnen, um ihre Kollegen aus der Biologie zu überzeugen.

Quelle: *Physical Review Letters* Bd. 94
Artikel 178101; 19.05. 2005

Gen für Hodenkrebs identifiziert

Nach dreißig Jahren Forschung haben amerikanische Wissenschaftler nun das Gen identifiziert, das Hodenkrebs verursacht: Mäuse, bei denen das Gen namens "dead end" (übersetzt "Sackgasse") defekt ist, erkranken mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 90 Prozent an Hodenkrebs. Diese Entdeckung könne auch helfen, die Ursachen für Hodenkrebs beim Menschen besser zu verstehen, so die Wissenschaftler. Bereits vor dreißig Jahren hatten Forscher entdeckt, dass eine bestimmte Gruppe gezüchteter Mäuse spontan Hodentumoren entwickelte. Die Wissenschaftler machten zwar bereits damals ein defektes oder fehlendes Gen für die Krebsentstehung verantwortlich, konnten es jedoch nicht identifizieren. Bei der Untersuchung von Mäuse-Embryonen entdeckten die Forscher, dass ein Defekt im "dead end"-Gen für die Entstehung der Tumoren verantwortlich ist. Dieses Gen ist an der normalen Entwicklung der Hoden beteiligt. Ist es jedoch defekt oder fehlt es vollständig, entwickelt sich häufig Hodenkrebs, stellten die Forscher fest. Der Verlust des Gens führt bei den Maus-Embryonen zu einer Veränderung der Stammzellen, aus denen später die Spermien entstehen. Warum diese Veränderung letztlich die Bildung der Tumoren verursacht, wissen die Forscher jedoch noch nicht. Sicher scheint aber, dass der Gendefekt bereits im Fötus entsteht. Sind beide Kopien des Gens defekt, entwickeln sich die Tumoren wahrscheinlich bereits im Kindesalter, schließen die Wissenschaftler aus ihren Ergebnissen. Ist dagegen nur eine der beiden Kopien betroffen, bricht der Krebs wohl erst im Erwachsenenalter aus. Die Forscher hoffen nun, dass ihre Erkenntnisse helfen, die Ursachen des menschlichen Hodenkrebses besser zu verstehen und neue Therapieansätze zu entwickeln. Zudem sollen weitere Studien zeigen, ob das "dead end"-Gen dazu genutzt werden kann, junge Männer mit einem hohen Hodenkrebsrisiko aufzuspüren. Die neuen

Erkenntnisse könnten auch einen Hinweis darauf geben, ob die Unfruchtbarkeit bei Männern mit dem Vorkommen von Hodenkrebs zusammenhängt, schreiben die Forscher.

Quelle: *Nature*, Bd. 435,
S. 360; 19.05. 2005

Biologischer Nanomotor

Wie gelingt es biologischen Elementen in einer Größenordnung von einhundert Mikrometern (10^{-8} m, das 10.000fache eines Haarquerschnitts) chemische Energie für ihre Bewegung zu verwenden? Französische Physiker der Ecole Normale Supérieure in Paris haben diese Frage nun möglicherweise zum Teil beantwortet. Sie haben mit RNS-Polymerasen gearbeitet, Enzyme, die, als ersten Schritt für eine Proteinsynthese, auf der DNS die genetische Information ablesen. Diese Enzyme kopieren die genetische Information in die RNS, mit einer Geschwindigkeit von ca. 100 Nukleotiden pro Sekunde. Bis jetzt gab es zwei Hypothesen zur Erklärung der Bewegung der RNS-Polymerase: entweder war sie in der Lage chemische Energie von Nukleotiden zu nutzen, oder nutzte sie die willkürliche thermische Bewegung des Umfeldes, die sogenannte Brownsche Bewegung (1827 vom britischen Botaniker Robert Brown entdeckt und unter anderem von Einstein vor genau hundert Jahre studiert). Durch Experimente an einem Bakterienvirus, bei dem die RNS-Polymerase nur ein Protein enthält, konnten die Forscher zeigen, dass die zweite Hypothese die richtige ist. Um das zu beweisen, wurde die RNS-Polymerase zunächst auf eine stabile Oberfläche gebracht und eine Zugkraft auf die DNS ausgeübt, um so die Bewegung der RNS-Polymerase zu verhindern. Nur bei geringer Konzentration an Nukleotiden hat diese Beeinflussung einen verlangsamenden Effekt. Aus dieser Erkenntnis ergab sich eine neue Frage: da die Brownsche Bewegung willkürlich ist, wieso bewegt sich die RNS-Polymerase dann nur in eine Richtung? Die Biophysiker haben gezeigt, dass während der Polymerisation von Nukleotiden Unumkehrbarkeit durch stereochemische Veränderungen entsteht. Die RNS-Polymerase kann also als Brownscher Motor beschrieben werden und als solcher weiter erforscht werden.

Quelle: *Wissenschaft Frankreich* Nr. 77
(Online) 18.05. 2005

Krebsforschung lernt von Fadenwürmern

Forscher der Universität Zürich (UZH) konnten am Beispiel eines Fadenwurms aufzeigen, wie ein menschliches Tumor-Suppressorgen funktioniert. Die Grundlagenforschung am Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* liefert Erkenntnisse über die Entstehungsweise von verschiedenen Krankheiten beim Menschen. Für mehrere menschlichen Gene, die an der Entstehung von Krankheiten wie zum Beispiel Krebs oder Alzheimer beteiligt sind, konnte im Fadenwurm ein verwandtes (homologes) Gen identifiziert und seine Funktionsweise studiert werden. Das Forscherteam beschreibt ein Gen des Fadenwurms, das mit dem menschlichen *dep-1* Tumorsuppressorgen verwandt ist. Ein solches Anti-Tumorgen wirkt wie eine Bremse auf das Zellwachstum. Wird beim Menschen das *dep-1* Gen durch Mutationen inaktiviert, so fördert dies die Entstehung von Darm-, Brust- und Lungentumoren. Die Untersuchungen am Fadenwurm haben nun ergeben, dass das *DEP-1* Protein (codiert durch das *dep-1* Gen) einen Rezeptor blockiert, der epidermale Wachstums-signale von der Zelloberfläche ins Zellinnere sendet, um die Zellteilungen anzuregen. Ein Verlust von *dep-1* führt darum zu einer vermehrten Aktivität des Wachstumsfaktorrezeptors und zur Bildung von Tumoren. Für die Entwicklung neuer Krebstherapien könnte dies von Interesse sein, weil ein spezifischer Inhibitor gefunden wurde, der in den gesunden Zellen bereits vorhanden ist.

Quelle: *Genes & Development* Bd. 19,
Ausg. 10, 2005; 19.05. 2005

Impfung gegen Prionen

Ein internationales Forscherteam hat einen wirksamen Impfstoff gegen Prioneninfektionen wie BSE oder die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit entwickelt. Damit gelang es den Wissenschaftlern, das Immunsystem von Mäusen auf die infektiösen Proteine anzusetzen und den Ausbruch der Infektion deutlich zu verzögern oder sogar zu verhindern. Der Impfstoff, der aus einer Kombination eines genetisch veränderten Bakteriums und eines Prionenbestandteils besteht, wird oral verabreicht und verursacht bei den Mäusen keinerlei Nebenwirkungen. Bei Prionenerkrankungen, zu denen unter anderem der Rinderwahnsinn BSE, die

Traberkrankheit Scrapie bei Schafen und die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit beim Menschen gehören, zerstören ungewöhnlich geformte Eiweißmoleküle die Nervenzellen im Gehirn. Das Problem: Das Immunsystem erkennt diese Proteinmoleküle nicht als fremd, da sie genau dieselbe Zusammensetzung haben wie natürlichlicherweise im Körper vorkommende Eiweißmoleküle. Aus diesem Grund ist auch die Entwicklung einer so genannten aktiven Impfung sehr schwierig. Bei solchen Impfungen wird das Immunsystem beispielsweise mithilfe eines Oberflächenproteins für den entsprechenden Erreger sensibilisiert, so dass es ihn anschließend selbstständig bekämpfen kann. Mit einem Trick ist es den Forschern nun gelungen, die Körperabwehr der Mäuse auch für Prionen zu sensibilisieren: Sie veränderten das Erbgut eines harmlosen Salmonellen-Stamms so, dass die Bakterien anschließend zusätzlich die natürliche Form des Mäuse-Prionproteins bildeten. Bekamen die Tiere diese Bakterien zu fressen, reagierte ihr Immunsystem auf das Prion und bildete Antikörper dagegen. Diese Behandlung war sehr effektiv, schreiben die Forscher: Während ungeimpfte Mäuse, die mit Scrapie infiziert werden, bereits nach knapp 200 Tagen sterben, überlebten die geimpften Tiere deutlich länger. Ein Drittel von ihnen zeigte selbst nach 500 Tagen noch keine Symptome einer Infektion. Die Forscher haben den Impfstoff bewusst so entworfen, dass er die Immunreaktion hauptsächlich im Darm auslöst. Fressen die Tiere nämlich mit Prionen kontaminiertes Fleisch, werden die Erreger bereits im Verdauungstrakt zerstört und können keine anderen Organe infizieren. Als nächstes wollen die Wissenschaftler ihren Impfstoff so verändern, dass er bei Rindern eingesetzt werden kann. Da Prionenerkrankungen momentan nicht geheilt werden können, ist eine Impfung nach Ansicht der Forscher die einzige Möglichkeit, die Rinderseuche BSE unter Kontrolle zu bekommen.

Quelle: *Neuroscience (Online)* DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.02.031; 14.05.2005

Jobbörse



Am Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel,

Abteilung molekulare Pflanzenzüchtung (Leiter Prof. Dr. Christian Jung) ist zum 01. August 2005 die Stelle eines/einer

wissenschaftlichen Angestellten (PostDoc)

für die Dauer von zunächst drei Jahren befristet zu besetzen, eine Verlängerung für weitere drei Jahre ist möglich. Die regelmäßige wöchentliche Arbeitszeit beträgt die eines/einer Vollbeschäftigten (z.Z. 38,5 Std.). Die Eingruppierung erfolgt nach Vergütungsgruppe II a BAT. Tätigkeitsbeschreibung: Forschungstätigkeit mit molekularen Markern zur genetischen Kartierung und Klonierung züchterisch interessanter Gene aus Nutzpflanzen. Leitung eines Projektes zur Klonierung von Genen, die an der Speicherwurzelbildung bei Pflanzen beteiligt sind. Durchführung von Lehrveranstaltungen im Bereich molekulare Pflanzenzüchtung. Die Möglichkeit zur späteren Habilitation ist gegeben.

Anforderungsprofil: Einstellungsvoraussetzung ist die Promotion in einem agrar- oder naturwissenschaftlichen Fach. Erwartet werden fundierte genetische Kenntnisse insbesondere im Bereich molekulare Marker und Kopplungsanalyse. Kenntnisse der Pflanzenzüchtung und Genomanalyse sind wünschenswert.

Weitere Informationen unter www.plantbreeding.uni-kiel.de

Die Hochschule ist bestrebt, den Anteil von Wissenschaftlerinnen in Forschung und Lehre zu erhöhen und fordert deshalb entsprechend qualifizierte Frauen nachdrücklich auf, sich zu bewerben. Frauen werden bei gleichwertiger Eignung, Befähigung und fachlicher Leistung vorrangig berücksichtigt.

Die Hochschule setzt sich für die Beschäftigung schwerbehinderter Menschen ein. Daher werden schwerbehinderte Bewerberinnen und Bewerber bei entsprechender Eignung bevorzugt berücksichtigt.

Bitte richten Sie Ihre Bewerbung mit den üblichen Unterlagen bis zum 15. Juli 2005 an das

Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung der Christian-Albrechts-Universität,

zu Händen von Frau Antje Jakobeit, Olshausenstr. 40, 24098 Kiel



EU-funded Marie Curie STUDENTSHIPS at the INRA-Versailles Centre (France)

Five early stage training

PhD studentships (36 months each)

and a large number of intermediate (>12 months) and short stay (3-11 months) studentships

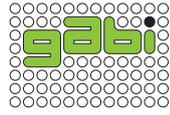
are available at the European Marie-Curie Early Stage Training Site VERT. The net salary including social security is about 1500 €/month plus a mobility allowance of about 300€/month. VERT is funded by the EU for four years from June 2005 to May 2009 and comprises the Cell Biology, Seed Biology, Plant Genetics, Plant Nitrogen Nutrition and Plant Genomics Laboratories of INRA located close to Paris at Versailles or Evry. The major goal of VERT is to train European scientists at the beginning of their activity in different areas of plant biology (Structure and evolution of plant genomes, Responses of plants to biotic and abiotic environment, Developmental biology of plants, Functional genomics and resources) using a multidisciplinary approach.

Short and intermediate stays are available throughout the 4 years of the project in all the teams of the 5 laboratories. PhD application deadline is 15 Oct 2005 for an approximate start date in Dec 2005. Applications should be sent by e-mail to the contact scientist of the PhD subject, or to the research team of interest. For more details of all available appointments, contact scientists, eligibility, application procedures and deadlines please see <http://www-ijpb.versailles.inra.fr/vert/positions.html>.

INRA is an equal opportunity employer.



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Genomanalyse
im Biologischen
System Pflanze



Genomforschung an
Mikroorganismen



Nationales
Genomforschungsnetz

Impressum

GenomXPress Nr. 2/05 · Juni 2005 · Newsletter von GABI, GenoMik und NGFN mit Informationen aus der deutschen Genomforschung. Der GenomXPress erscheint im März, Juni, September und Dezember. Redaktionsschluss für die nächste Ausgabe ist der 19.8.2005.

Herausgeber

Die wissenschaftliche Koordinierungsstelle des deutschen Pflanzengenomprogramms (GABI)
Die wissenschaftlichen Koordinierungsstellen des Genomprogramms Genomforschung an Mikroorganismen (GenoMik)
Das Projektkomitee des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN)

Redaktion

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

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

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

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 und des NGFN (www.gabi.de · www.genomik.uni-bielefeld.de · www.ngfn.de) abrufbar.

ISSN 1617-562X Dieser Newsletter wird aus Mitteln des BMBF gefördert.
Layout & Satz: Dirk Biermann, biermann@potsdam.de · Druck: sd:k Satz & Druck, Teltow