

# GENOMXPRESS

Informationen aus der deutschen Genomforschung

# 1.05

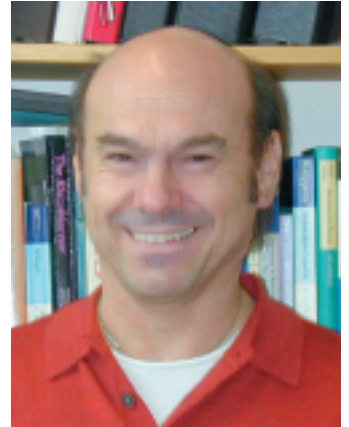
März 2005

**Springende Erreger und Entzündungen ohne Infektion** · Hochdurchsatz gegen den Krebs: Gemeinsam geht's besser! · **MapMan und die Systembiologiedatenbank CSB.DB** · Intraspezifische Introgression – wie die Genetik biochemische Phänotypen beeinflusst · **Koexistenz bei Mais machbar? Ergebnisse des Erprobungsanbaus 2004** · Das Bielefelder GenDB-Annotationsystem · **Reduzierte Genome und das Konzept eines minimalen Gensets** · Firmenportrait BRAIN AG · **Gesichter der Forschung: Portrait Evelyn Möller** Tagungsberichte · **Buchbesprechung** · Science Digest

# Inhalt

Editorial .....	3	<b>News &amp; Confuse</b>	BMBF gibt Biotechnologie-Branche neuen Schwung .....	36
<b>Forschung</b>		<b>Info</b>	Warum sind Stammzellen so "allmächtig"? .....	36
<b>Springende Erreger und Entzündungen ohne Infektion</b>		<b>Durch-, Ein- und Überblick mit GABI:</b>	<b>GenomXPress Sonderheft</b>	
Das Infektions- und Entzündungsnetzwerk im Nationalen Genomforschungsnetz / Übertragbare Krankheiten mit dramatischen Folgen / Analyse von Entzündungsreaktionen für neue Heilungsstrategien .....	4	Druckfrisches Update zur Pflanzen-genomforschung in Deutschland .....	Highlights aus vier Jahren GenoMik-Forschung .....	37
<b>Hochdurchsatz gegen den Krebs: Gemeinsam geht's besser!</b> .....	9	<b>Züchtung neuer Kulturpflanzen wird verbessert</b>	<b>Unternehmer, Forscher und Politiker auf Entdeckungstour</b>	
<b>MapMan und die Systembiologiedatenbank CSB.DB</b> .....	12	Deutschland verstärkt Pflanzen-genomforschung mit Frankreich und Spanien .....	Auftakt zu den BMBF-Biotechnologietagen 2005 .....	37
<b>Intraspezifische Introgression – wie die Genetik biochemische Phänotypen beeinflusst.</b> .....	14	<b>Salamitaktik oder Das scheinbar Ende der Gentechnik in Deutschland</b> .....	<b>Treffen</b>	
<b>Koexistenz bei Mais machbar?</b>		MedPilot: Grünes Licht für freien Volltextzugang .....	<b>San Diego</b>	
Ergebnisse des Erprobungsanbaus 2004 .....	17	Ascension bringt erste Ausgründung des Deutschen Primatenzentrums auf den Weg: Encepharm .....	Plant Animal Genome XIII .....	38
<b>Das Bielefelder GenDB-Annotationsystem</b> .....	20	<b>Ich bin anders als du, er ist anders...</b>	<b>5. GABI Statusseminar baut Brücken</b>	
<b>Reduzierte Genome und das Konzept eines minimalen Gensets</b> .....	22	Bundesforschungsministerin Edelgard Bulmahn übernimmt Schirmherrschaft/Kinderveranstaltungen on tour/Impressionen von der zweiten Kinderveranstaltung in Hamburg .....	Jährliches Treffen dokumentiert Übergang zwischen den Förderphasen sowie Zukunftsperspektiven der Pflanzengenomforschung .....	40
<b>Firmenportrait</b>		<b>Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis 2005 an Prof. Dr. Christian Jung</b> .....	<b>Salve! – Trilaterales Treffen in Weimar</b> .....	41
<b>BRAIN AG</b>		<b>Biotechnology in China</b>	<b>Bücher</b>	
Weißer Biotechnologie – Neuartige Enzyme und Naturstoffe für vielfältige Industrien und Anwendungen .....	25	A Guide to the Chinese Biotechnology Industry .....	<b>Die Eliten und der Rest</b>	
<b>Portrait</b>		<b>Erfolgreiche Forschungsförderung und Markteinführung für Nachwachsende Rohstoffe</b> .....	Konjunktur der Köpfe – Perspektiven für Deutschland? .....	42
<b>Dr. Evelyn Möller</b>		<b>Internationales Promotions-Programm »Integrative Plant Science« (IPP-IPS) in Golm</b> .....	<b>Science Digest</b> .....	43
Profilerin auf dem Maisfeld .....	26		<b>Jobbörse</b> .....	47
			<b>Impressum</b> .....	48

# Editorial



## **Liebe Leserinnen und Leser,**

die drei vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Genomik-Kompetenznetzwerke starteten Mitte 2004 in die zweite Förderphase (siehe Ausgabe 02/2004 des GenomXPress). Die von den Universitäten Bielefeld, Göttingen und Würzburg gesteuerten Netzwerke widmen sich generell der Genomforschung an Mikroorganismen. Zur Genomanalyse wurden solche Bakterien ausgewählt, die von herausragendem medizinischem und industriellem Interesse sind. Sie treten beispielsweise als Verursacher von menschlichen Infektionskrankheiten auf oder zeichnen sich durch biotechnologisch verwertbare Stoffwechselleistungen wie zum Beispiel der Produktion von Enzymen oder Aminosäuren aus. Zentrales Ziel der Netzwerkforschung war und ist die Sequenzierung, Assemblierung und Annotation von insgesamt ca. 30 bakteriellen Genomen.

Der Beitrag von Folker Meyer und Mitarbeitern in dieser Ausgabe des GenomXPress stellt die in Bielefeld entwickelte Software GenDB vor, die zur Annotation verschiedener Genome aus den drei Netzwerken eingesetzt wurde. Der Artikel erläutert das zugrunde liegende Konzept, das auch die zukünftige Integration von Postgenomdaten aus Transkriptom- und Proteomexperimenten über die entsprechenden und ebenfalls in Bielefeld entwickelten Programmmodule mit Hilfe des BRIDGE-Systems vorsieht. Im Rahmen der Begutach-

tung der Verlängerungsanträge wurde vom internationalen Gutachtergremium gefordert, dass die in den Netzwerken erworbenen Kompetenzen in der zweiten Förderphase gebündelt und eine entsprechende Schwerpunktbildung auf den Feldern DNA-Sequenzierung, Proteomanalysen und Bioinformatik erfolgen sollte. Der Universität Bielefeld wurde dabei eine zentrale Rolle auf dem Gebiet der Bioinformatik zugewiesen.

Es zeigt sich, dass die mittlerweile in allen Netzwerken durchgeführten Genom- und Postgenomanalysen zusammen eine Datenfülle ergeben, die sich aufgrund des enormen Speicherbedarfs nur äußerst schwer handhaben lässt. Mit der Entscheidung, welche Daten aufgrund begrenzten Speichervermögens verworfen werden müssen, tritt nun ein Problem zutage, das von enormer Brisanz ist. Es ist nämlich die Frage zu beantworten, wie die erzeugten Datensätze langfristig gespeichert werden können und wie der Zugriff auf sie sichergestellt werden kann. Dieses Problem betrifft nicht nur die in der Förderinitiative GenoMik erzeugten Daten, sondern ist sicherlich auch von Relevanz für die im Rahmen des GABI (Genomanalyse im biologischen System Pflanze) und DHGP (Deutsches Humangenomprojekt) bzw. NGFN-Programms (Nationales Genomforschungsnetz) erarbeiteten Datensätze. In den genannten Genomforschungsprogrammen wurden in den letzten 10 Jahren Genomforschungsdaten von Mensch, Pflanze und Mikroorganismen mit enormen finanziellen Aufwand generiert, die

insbesondere nach Ablauf der jeweiligen Förderprogramme verloren zu gehen drohen. Die Rede ist hierbei von den speicherintensiven Rohdaten aus Genom- und Postgenomanalysen, die sinnvollerweise vorgehalten werden sollten. Diese sind sowohl für die bereits laufenden wie auch die geplanten zukünftigen Förderprogramme insbesondere zur Systembiologie von großer Bedeutung.

Die Bedeutung des Problems wurde in der Zwischenzeit von der scientific community erkannt. Der im November 2004 durchgeführte Workshop "Workshop on Long-Term Maintenance of Genome Sequence Assemblies: Human and other Genomes" der am National Human Research Institute, Herndon, Virginia, USA stattfand, widmete sich dieser Thematik aus der Sicht von Sequenzierzentren. Als ein Ergebnis des Workshops wurde angeregt, für die Pflege der Sequenz des Humangenoms und weiterer eukaryontischer Genome eine zentrale Einheit einzurichten. Diese könnte den Zugriff auf die Genomsequenzen auch über das Laufzeitende von Projekten hinaus sicherstellen.

Es bleibt zu hoffen, dass sich die wichtigen bundesdeutschen Förderinstitutionen wie das BMBF oder die Deutsche Forschungsgemeinschaft der geschilderten Problematik schnell annehmen, um dem drohenden Datenverlust zu begegnen.

*Eine interessante Lektüre wünscht Ihnen im Namen der gesamten Redaktion  
Werner Selbitschka*

# Springende Erreger und Entzündungen ohne Infektion



**Das Infektions- und Entzündungsnetzwerk im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) / Übertragbare Krankheiten mit dramatischen Folgen / Analyse von Entzündungsreaktionen für neue Heilungsstrategien**

**T. Chakraborty, I. Ruocco, H. Hossain, H. Adler, I. Autenrieth, E. Bohn, G.-R. Burmester, S. Dingel, S. Ehlers, T. Häupl, W. H. Hoffmann, R. Horstmann, M. Jacobsen, C. Keller, R. Lang, C. G. Meyer, A. Radbruch, U. Schubert, W. Seeger, H. Wagner**

Mehr als 13 Millionen Menschen fallen weltweit jedes Jahr übertragbaren Krankheiten zum Opfer. In den Entwicklungsländern verursachen Infektionskrankheiten fast die Hälfte aller Todesfälle, aber auch in den Industrieländern stellen diese insbesondere durch Resistenzbildung gegen Antibiotika ein zunehmend größeres Problem dar. Immer wieder springen Infektionserreger vom Tier auf den Menschen über. Die Beispiele Influenza und SARS zeigen, dass die Folgen in der Regel dramatisch und weltweit spürbar sind. Aber auch nicht infektionsbedingte Entzündungen sind weltweit bedeutsam, wie z. B. die rheumatoide Arthritis, die bei 0,5 bis 1 % der Bevölkerung zu einer chronischen Erkrankung führt.

Die als Folge einer Infektion sowie einer Vielzahl weiterer Schädigungen auftretende inflammatorische Reaktion steht im Mittelpunkt der Forschungen des Netzwerks „Infektionen und Entzündungen“ des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN), das sich unter dem Titel „SIPAGE – Signatures – Pathways – Genes“ im NGFN-2 neu formiert hat. Das Vorhaben befasst sich mit der Pathophysiologie der angeborenen und erworbenen Immunreaktion bei Sepsis, gastrointestinalen, viralen, parasitischen Infektionen und Tuberkulose sowie rheumatoider Arthritis. Ziel ist es, unter Weiterentwicklung der bereits im NGFN-1 begonnenen funktionellen und komparativen Studien in einem translationalen Ansatz, der Grundlagen-, klinische und angewandte Forschung umfasst, die molekularen Vorgänge, die den Verlauf der Entzündungsreaktion bestimm-

men, zu analysieren und aus den Ergebnissen neue Strategien der Prävention, Diagnose und Therapie zu entwickeln.

## **Start mit neuem Ansatz**

Am 1. Juli 2004 startete das Infektions- und Entzündungsnetzwerk des NGFN in die zweite Förderphase. Dem gemeinsamen Antrag der Netzwerkpartner auf Fortsetzung der Förderung ging eine umfassende Reorganisation des Infektions- und Entzündungsnetzwerks, wie es im NGFN-1 bestand, voraus. Die dezentrale standortbezogene Struktur des Netzwerks wurde zugunsten eines themenorientierten Verbundes mit 9 Arbeitspaketen (WP 1 – Sepsis, WP 2 - gastrointestinale Infektionen, WP 3 - virale Infektionen, WP 4 - Parasiteninfektionen, WP 5 – Tuberkulose, WP 6 - Rheumatoide Arthritis, WP 7 - Modelle der angeborenen Immunabwehr, WP 8 - Datenmanagement und Bioinformatik, WP 9 - Zelltypisierung und –sortierung) aufgegeben. Die Arbeitspakete umfassen jetzt 38 Teilprojekte, von denen 12 neu in das Netzwerk aufgenommen wurden. 3 der 9 Arbeitspakete (WP 7 bis WP 9) sind so genannte „Brückenprojekte“, die Schlüsseltechnologien im Netzwerk etablieren und eng mit den Systematisch-Methodischen Plattformen (SMP's) des NGFN zusammenarbeiten. Die Netzwerkpartner kooperieren darüber hinaus mit den anderen krankheitsbezogenen NGFN-Netzwerken „Umweltbedingte Erkrankungen“, „Krebs“, „Herz-Kreislauf-Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“. Neben

dieser internen Vernetzung werden von den Partnern auch zahlreiche externe Kooperationen unterhalten. So bestehen Anbindungen an die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Kompetenznetzwerke „PathoGenoMik – Genomforschung an pathogenen Bakterien“, „CAPNETZ – Ambulant erworbene Pneumonie“ und zum „Kompetenznetz Rheuma“. Auf EU-Ebene beteiligen sich Gruppierungen des Netzwerks an Projekten der EU-Forschungsrahmenprogramme (EUROPATHOGENOMICS, Euro-RA, TBVAC, MUVAPRED, ANTHRAX-EURONET [Koordinator: S. Kaufmann], MICROBAN). Die Netzwerkpartner unterhalten zudem Kooperationen mit zahlreichen Industrieunternehmen (Abb. 1).

Im Folgenden wird ein Überblick über die Arbeitspakete des Verbundes unter besonderer Berücksichtigung der im NGFN-1 erzielten Ergebnisse und der Zielsetzungen für die zweite Förderphase gegeben:

## **Sepsis**

Die schwere Sepsis und der septische Schock sind die führenden Todesursachen auf nicht-kardiologischen Intensivstationen weltweit. Die Mortalitätsrate der schweren Sepsis stagniert seit Jahrzehnten bei ca. 40 % trotz bestmöglicher Intensivtherapie. Die Erforschung der molekularen Mechanismen der Sepsis sowohl von der klinischen als auch von der experimentellen Seite und Genotypisierungsstudien von Kandidatengenomen sind die zentralen Schwerpunkte dieses Arbeitspaketes.

Bei den klinischen Studien zur Sepsis

liegt dabei der Fokus auf der genomabdeckenden Analyse der Genexpressionsmuster, die mit dem Schweregrad der Krankheit assoziiert sind. Hierzu werden von 3 großen Patientenkohorten (Patienten mit Mehrfachverletzungen [Polytrauma], Patienten mit schwerer Pneumonie und Frühgeborene, die vor der 32. Schwangerschaftswoche auf die Welt kommen [Abb. 2]) Blutproben im Verlauf des stationären Aufenthaltes entnommen und Microarrayanalysen durchgeführt. Alle klinischen Daten, Befunde und Laborparameter zu diesen Patienten werden online gespeichert und können mit den Expressionsdaten korreliert werden. Die Genexpressionsanalysen zeigen bei den polytraumatisierten Patienten eine eindeutige Differenzierung zwischen septischen und nicht-septischen Patienten bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme (ZPO) auf der Intensivstation. Septische Patienten weisen dabei eine erheblich höhere inflammatorische Antwort zum Zeitpunkt ZPO im Vergleich zu den nicht-septischen Patienten auf. Die Genexpressionsanalysen bei den Frühgeborenen zeigen deutliche Unterschiede zwischen beatmeten Kindern mit angeborener Sepsis, verglichen mit Kindern ohne Infektion, und ermöglichen bereits zum Zeitpunkt der Geburt den Hinweis auf eine fetale inflammatorische Antwort (FIRS) auf Transkriptionsebene. Genotypisierungsstudien von Kandidatengenen (Bein/Hackstein, Gießen) belegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorkommen einer Sepsis und dem Überleben nach einer schweren Mehrfachverletzung für das TNF (Tumornekrosefaktor-alpha) 308A-Allel und das LTA (Lymphotoxin-alpha) +252G-Allel. Darüber hinaus wurde für das SFTPD-Gen eine Variante ermittelt, die mit einem niedrigen Surfactant-Protein D (SP-D)-Serumspiegel gekoppelt ist und sich damit auf die Lungenreifung und die Resistenz gegen pulmonale Infektionen auswirkt.

Weitere Aspekte des komplexen Krankheitsbildes der Sepsis werden in den Teilprojekten 5 bis 8 des Arbeitspaketes anhand von Modellsystemen und unter Betrachtung diverser bakterieller Erreger untersucht. Diese umfassen Studien an verschiedenen Mausmodellen zur Identifizierung der molekularen Mechanismen der pneumogenen Sepsis auf Wirts- und Bakterienseite (Chakraborty, Gießen), zur zelltypspezifischen TLR-Signaltransduktion bei Sepsis (Holzmann, München/Pfeffer, Düsseldorf) und zur Rolle der von *Staphylococcus aureus* sezernierten pro- und antiinflammatorischen Moleküle sowie zur genetischen Prädis-

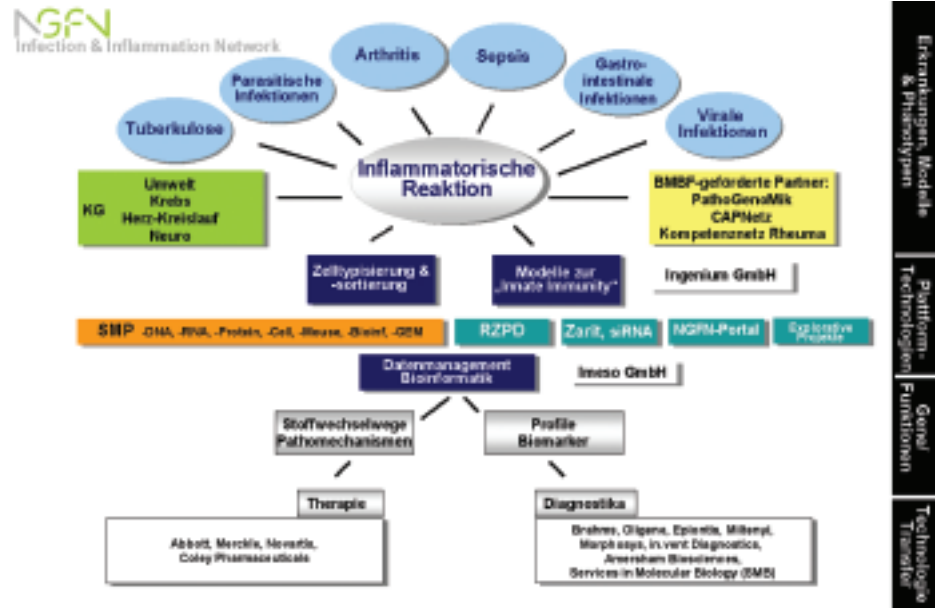


Abb. 1: Struktur des Infektions- und Entzündungsnetzwerks im NGFN-2

position für eine Besiedelung mit diesem Bakterium (Peschel/Götz, Tübingen). Im Teilprojekt 8 des Arbeitspaketes Sepsis wird an einem speziellen Mausmodell die zelluläre, molekulare und genetische Basis der durch *Streptococcus pyogenes* ausgelösten Sepsis analysiert (Medina, Braunschweig).

### Gastrointestinale Infektionen

Gastrointestinale Infektionen sind weltweit eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität. Die Empfänglichkeit gegenüber diesen Infektionen, ihr Verlauf und Ausgang hängen von der Pathogenität der Erreger, der mukosalen Barrierefunktion und der mukosalen Immunabwehr ab. In zwei Mausinfektionsmodellen mit *Yersinia enterocolitica* und *Helicobacter pylori* sollen im NGFN-1 identifizierte Gene funktionell untersucht werden, insbesondere Gene, die an der angeborenen oder adaptiven Immunabwehr beteiligt sind oder die Empfänglichkeit für diese Erreger determinieren.

*Y. enterocolitica* ist der dritthäufigste bakterielle Erreger der Enterocolitis in Deutschland und führt bei etwa 10 % der Patienten zu immunpathologischen Folgeerkrankungen wie Arthritis. Im Rahmen des NGFN-1 wurde durch Genexpressionsanalysen bei resistenten C57BL/6-, empfänglichen BALB/c-Mäusen oder Zytokin-defizienten Mäusen Gene bzw. Signalwege definiert, die die Empfänglichkeit für eine Yersiniose beeinflussen. Außerdem wurden neue Immunevasionsmechanismen von *Yersinia*

identifiziert. So wurde z. B. gezeigt, dass *Yersinia* die Induktion proinflammatorischer Gene nicht nur dadurch hemmen kann, dass Signalwege, die zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B führen, unterbrochen werden, sondern auch durch Induktion von Wirtsgenen, die die Hemmung der NF- $\kappa$ B Aktivierung noch verstärken. In den Arbeitsgruppen in München (Hoffmann/Heesemann) und Tübingen (Bohn/Autenrieth) werden nun selektierte Gene funktionell weiter untersucht, um deren generelle biologische Bedeutung sowohl in akuten und chronischen Infektionen sowie in Entzündungsprozessen aufzuklären.

*H. pylori* ist die Ursache für akute und chronische Gastritis und ist assoziiert mit Lymphomen und Magenkarzinomen. Trotz einer weltweit hohen Durchseuchung mit *H. pylori*, entwickeln nur wenige Menschen *H. pylori*-assoziierte Erkrankungen. Die Ursachen sind genetische Faktoren des Erregers und des Wirtes (z. B. genetische Polymorphismen). Es wurde gezeigt, dass VacA, ein Toxin von *H. pylori*, die T-Zell-Proliferation und -Aktivierung inhibiert. Ebenso konnte gezeigt werden, dass der Wirtstranskriptionsfaktor IRF-1 essentiell für die Induktion sowohl der Immunabwehr als auch einer Gastritis ist. IRF-1-Mäuse entwickeln im Gegensatz zu C57BL/6-Mäusen keine Gastritis. Die Analyse der Wirkung von Virulenzfaktoren von *Helicobacter* auf das Immunsystem (Haas, München) wird durch Analysen der Immunantwort (IRF-1- vs. C57BL/6) komplementiert (Lohoff/Sommer, Marburg).

### Virale Infektionen

Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) sind weit verbreitet, verlaufen häufig chronisch und führen in vielen Fällen zu schweren Leberschäden bis hin zu Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom. Die Entwicklung so genannter subgenomischer Replikons ermöglicht erstmals das detaillierte Studium der HCV-Vermehrung in Zellkultur und erlaubt die Suche nach zellulären Kofaktoren der viralen Vermehrung (Replikation). Ausgangspunkt der Untersuchungen ist der genom- und proteomweite Vergleich nahverwandter Zellpopulationen, die sich drastisch in ihrer Effizienz für die HCV-Replikation unterscheiden. Die Korrelation von Genexpressionsprofilen und HCV-Replikationseffizienz kann zur Identifizierung von Kandidatengen genutzt werden, deren funktionelle Bedeutung durch gezielte Expression und Ausschaltung evaluiert wird. Die Analyse der Virus-Wirtszell-Interaktion soll zur Entwicklung eines Konzepts für eine antivirale Therapie mit geringem Resistenzrisiko führen.

Weiterhin sind Erkrankungen, die durch humane Gammaherpesviren wie EBV (Epstein-Barr-Virus) oder KSHV (Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus) verursacht werden, besonders bei immunsupprimierten Patienten von großer Relevanz. Ein besseres Verständnis der Pathogenese und der Rolle der Immunantwort ist eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung neuer Therapien. Durch die Wirtsspezifität der Gammaherpesviren sind Untersuchungen in vivo allerdings nur eingeschränkt möglich. In diesem Teilprojekt des Arbeitspaketes soll deshalb die Infektion von Mäusen mit dem murinen Gammaherpesvirus 68 (MHV68) als Modell zur Untersuchung von Mechanismen der angeborenen Immunität im Verlauf akuter bzw. chronischer Gammaherpesvirus-Infektionen genutzt werden.

Ein wesentlicher Schwerpunkt dieses Arbeitspaketes ist darüber hinaus die Identifizierung von zellulären Faktoren, welche für die Replikation von humanpathogenen Viren - wie Hepatitis-, Herpes- oder Humanen Immundefizienz-Viren (HIV) – eine wichtige Rolle spielen. Dieses Konzept beinhaltet auch die Herstellung von so genannten "Breitbandvirostatika", welche für die Therapie von verschiedenen humanpathogenen Virusinfektionen geeignet sind. Neben dem breiten Wirkungsspektrum werden diese Medikamente den Vorteil besitzen, dass sie - da gegen zelluläre Zielstrukturen gerichtet - auch gegen Viren mit hohen Mutationsraten wirksam sind und damit der Entwicklung von



Abb. 2: Der Verbund rekrutiert gut definierte populationsrepräsentative Patientenkohorten. Foto: M. Väisänen

gefährlichen Medikamentenresistenzen vorbeugen. Solche Medikamente könnten sowohl bei chronischen als auch bei akuten Virusinfektionen, für die weder eine effektive Chemotherapie noch eine wirksame Immunprophylaxe verfügbar ist, therapeutisch relevant werden.

### Parasiteninfektionen

Die klinische Forschung zu Parasiteninfektionen fand im NGFN-1 weitgehend in einem Hyperendemiegebiet der **Malaria** in Ghana, Westafrika, statt. Über zweieinhalb Tausend Kinder mit lebensbedrohlichen Komplikationen der Falciparum-Malaria und passende Kontrollpersonen wurden klinisch klassifiziert (Abb. 2). Breit angelegte Untersuchungen von Kandidatengen, die zur natürlichen Resistenz gegen Malaria oder ihre Komplikationen beitragen könnten, finden derzeit im NGFN-2 statt.

Im Rahmen der Vorbereitungen einer Kopplungsuntersuchung zur natürlichen Resistenz gegen Malariaparasiten und unkomplizierte Fieberanfälle wurden über zweieinhalb Tausend Elternpaare mit mindestens 3 Kindern im Alter von 1-11 Jahren durchgemustert, um 150 Familien zu finden, in denen keiner der bekannten Malaria-Resistenzfaktoren Sichelzellanlage, Thalassämie oder Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel vererbt wird. Die Kinder dieser Familien wurden über 8 Monate wöchentlich auf Malaria und andere Erkrankungen untersucht. Inzwischen wurden bei Kin-

dern und Eltern genomweit 10.000 Markertypisiert. Mehrere genomische Regionen ergaben signifikante Kopplung mit einem der untersuchten Infektionsmerkmale, darunter eine besonders viel versprechende Region, die mit dem Auftreten von Fieberanfällen gekoppelt war.

Die Arbeitsgruppe von Prof. Schulz-Key aus Tübingen beschäftigt sich mit genetischen Determinanten der angeborenen und adaptiven Immunantwort bei **Filarieninfektionen** im Mausmodell. Filariosen werden von gewebeinwandernden Nematoden hervorgerufen und stehen in der WHO-Rangliste der übertragbaren Tropenkrankheiten an dritter Stelle nach Malaria und Tuberkulose, was die Krankheitslasten gemessen in „disability-adjusted life years“ (DALY) anbelangt. Im Tiermodell konnten bei eigens dafür gezüchteten Mäusestämmen Kandidatengene für die angeborene Resistenz gegen die Wurmlarven, die so genannten Mikrofilarien, identifiziert werden (Kooperation mit Andreas Lengeling, GBF Braunschweig, und Peter Nürnberg, MDC Berlin). Bisherige Ergebnisse - teilweise auch aus dem NGFN-1 – zeigen, dass sowohl die angeborene als auch die adaptive Immunantwort gegen Mikrofilarien durch jeweils nur einen Genlocus gesteuert wird. Durch Microarray-Analysen konnten für die antiparasitäre Immunität wichtige Signalwege charakterisiert werden.

### Tuberkulose

Die humane Tuberkulose, deren ätiologischer Erreger Bakterien des *Mycobacterium*

*tuberculosis*-Komplexes sind, ist für mehr als 2 Millionen Tote im Jahr verantwortlich und stellt weltweit die bakteriell verursachte Infektionskrankheit mit der höchsten Morbidität dar. Laut Schätzungen der WHO ist ca. 1/3 der Weltbevölkerung mit *M. tuberculosis* infiziert, jedoch „nur“ 10% der Infizierten entwickeln das Krankheitsbild der Tuberkulose. Im Rahmen des NGFN wird der Einfluss der genetischen Prädisposition des Menschen auf die Tuberkuloseinfektion intensiv von unterschiedlichen Seiten analysiert. In vergleichenden Untersuchungen von im Tiermodell infizierten Lungen Tuberkulose-suszeptibler und -resistenter Mausstämmen konnten durch Microarrayuntersuchungen Kandidatengene ermittelt werden, die für die Empfänglichkeit bzw. Resistenz gegen die Tuberkulose von Bedeutung sein könnten. Diese häufig mit Granulozyten-Funktionen assoziierten Gene werden nun u. a. mit Knock-out-Mäusen detailliert untersucht. Im humanen Modell wurden Genexpressionsmuster, die der protektiven/pathologischen Immunantwort zugrunde liegen könnten, aus granulomatösem, aus medizinischen Gründen operativ entferntem Lungenmaterial von Tuberkulose-Erkrankten analysiert. Hierbei wurden Muster aus offenen kavernösen Läsionen, mit verkapselten „Tuberkulomen“ und mit Mustern von Lungenproben nicht-infektiös erkrankter Patienten (z. B. Krebspatienten) verglichen. Erste Ergebnisse deuten auf eine wichtige Funktion bestimmter, bislang noch unzureichend charakterisierter intrazellulärer Moleküle hin, die weiter verifiziert werden. Die aus dem Tier- und humanen Modell identifizierten Kandidatengene werden genomweiten SNP-Analysen eines gut charakterisierten humanen Kollektivs von 2.038 Tuberkulose-Erkrankten sowie 2.400 PPD-positiven und 554 PPD-negativen Kontrollpersonen in Afrika unterzogen, um Unterschiede in diesen Genen zwischen Erkrankten und nicht-Erkrankten herauszuarbeiten. Die Varianten der Kandidatengene wurden typisiert. Nicht alle bisher beschriebenen Assoziationen dieser Genvarianten mit Formen der Tuberkulose wurden in dem großen Kollektiv bestätigt. Um ein Panel an SNP-Markern zu erstellen, die mit signifikanter Häufigkeit in dem afrikanischen Studienkollektiv auftreten, werden derzeit die in Proteintranslatierten Bereiche und 1.000 Basenpaare der Promotoren dieser Gene bei extremen Phänotypen von 23 Tuberkulose-Fällen sowie 23 PPD-positiven und 23 PPD-negativen Personen sequenziert. Die gewonnenen Erkenntnisse dieser umfassenden Studie können zur Entwick-

lung neuer diagnostischer, therapeutischer und präventiver Strategien zur Bekämpfung der Tuberkulose beitragen.

### **Chronisch entzündlich-rheumatische Krankheiten**

Chronisch entzündlich-rheumatische Krankheiten wie die Rheumatoide Arthritis und die Spondylarthropathien stellen aufgrund ihrer weitgehend ungeklärten Ätiologie eine große diagnostische Herausforderung in der modernen Medizin dar. Trotz neuer Kombinationstherapien und des Einsatzes von biologischen Medikamenten führen die zum Teil sehr kostenintensiven Behandlungen nur bei höchstens 50 % der Patienten zu den gewünschten Erfolgen. Zusätzlich erhöht sich das Risiko für Infektionskrankheiten.

Ziel des Forschungsbereichs „**Chronisch entzündlich-rheumatische Krankheiten**“ ist es daher, die den entzündlich-rheumatischen Krankheiten zugrunde liegenden molekularen Mechanismen besser zu verstehen. Im NGFN-1 konnten aus Blutmonozyten und Synovialgewebe molekulare Marker und Muster identifiziert werden, die eine diagnostische Unterscheidung ermöglichen. Auch führt die erfolgreiche Behandlung mit Hemmern des Entzündungsvermittlers TNF zur Normalisierung des Expressionsmusters während Therapieverläufe ihr pathologisches Muster behalten. Ferner konnten neue Autoantigene für die diagnostische Anwendung charakterisiert werden.

Im NGFN-2 werden diese Ergebnisse in Zusammenarbeit zwischen universitären Einrichtungen (Charité Berlin, Univ. Gießen, Hannover, Jena, München), Forschungsinstituten (DRFZ, MDC, MPI-MG Berlin) und kommerziellen Partnern (in.vent Diagnostica GmbH, oligene GmbH) in erste diagnostische Testverfahren umgesetzt und hinsichtlich molekularer Pathomechanismen vertieft. Hierzu zählen Untersuchungen bei Früharthritis sowie Therapiestudien zur Erweiterung der klinischen Proben aus verschiedenen Patienten- und Krankheitskollektiven. Die Bestätigung von Kandidatengenens mittels Durchflusszytometrie, Immunhistologie auf Gewebe-Microarrays, PCR und DNA-Microarrays wird durch funktionelle Untersuchungen ergänzt. Mittels Lasermikrodissektion – einem Verfahren, das die Isolierung einzelner Zellen aus dem Gewebe erlaubt – wird die Genexpression in der entzündeten Gelenkinnenhaut analysiert. Über Stimulationsexperimente *in vitro* werden charakteristische Expressions-

signaturen erfasst und im Arthritismodell der Maus der pathogenetische Einfluss von Kandidatengenens ermittelt.

### **Modelle der angeborenen Immunabwehr (Innate Immunity)**

Die Biologie von TLRs im Rahmen von viralen und bakteriellen Infektionen steht im Mittelpunkt von WP 7 und wird sowohl mit genetischen Modellen als auch Methoden der funktionellen Genomik bearbeitet. Neben einer Reihe von Mausmodellen und genetischer Komplementierung von TLR-Signalwegen in einer Zelllinie spielt methodisch die im Rahmen des NGFN-2 geförderte „Microarray and Bioinformatics Core Unit“ eine wichtige Rolle. Eine detaillierte Analyse der TLR-Signalwege erfolgt im Hinblick auf (1) die Erkennung mikrobieller Liganden durch TLRs, (2) die benötigten Komponenten der Signaltransduktion, (3) die Kontrolle der zellulären Antwort durch modulierende Faktoren und (4) die funktionellen Auswirkungen der normalen und gestörten TLR-Signaltransduktion auf Infektion und Entzündung.

Kürzlich wurde einzelsträngige RNA als Ligand für TLR7 bzw. TLR8 identifiziert (S. Bauer, TU München). Die Bedeutung der TLR9-Familie für die Kontrolle viraler Infektionen wird daher unter Verwendung von Knock-out Mäusen gemeinsam mit dem Arbeitspaket 3 (Kordinator: U. Schubert) untersucht werden. Die transkriptionellen Antwortprofile von Makrophagen auf unterschiedliche TLR-Liganden wurden mittels Genexpressionsanalyse erfasst. Dabei konnten TLR-spezifische Signaturen (z. B. Gene des Interferon-Signalwegs nach Stimulation mit TLR4) von allgemeinen Antwortmustern (z. B. durch alle Liganden induzierte NFκB-abhängige Zytokine und Chemokine) getrennt und mit der Rekrutierung von bestimmten Adaptorproteinen korreliert werden. Ähnliche Studien auch in dendritischen Zellen und B-Lymphozyten erbrachten den Befund, dass die transkriptionelle Aktivierung von Genclustern durch bakterielle DNA und Lipopolysaccharide, einem Bestandteil der äußeren Membran gramnegativer Bakterien, zelltypabhängig verläuft.

Während dieser reduktionistische Ansatz wertvolle Aufschlüsse über die Mechanismen der Pathogenerkennung und Steuerung der Wirtsantwort liefert, spielen bei einer Infektion viele modulierende Signale von Wirts- und Pathogeneseite eine Rolle. Eine weitere Fragestellung ist deshalb, wie von Rezeptoren der

Zellmembran ausgehende modulierende Signalwege und die Aktivierung von intrazellulären Signalproteinen die funktionelle Antwort auf TLR-Stimuli beeinflussen. Die Integration dieser Signale durch die Zellen des angeborenen Immunsystems bestimmt letztlich, ob eine protektive Wirtsantwort mit gleichzeitig möglichst minimalem Gewebeschaden zustande kommen kann.

### **Fazit und Ausblick**

Die hier dargestellten Arbeiten im Netzwerk „Infektionen und Entzündung“ werden unter Einsatz eines breiten analytischen Methodenspektrums auf allen Komplexitätsebenen an Zellkulturen, Organ- und Tiermodellen bis hin zu humanem Probenmaterial durchgeführt. Eine zentrale Rolle spielt dabei auch die Verbindung klinischer Befunddaten mit den Daten der funktionellen Genomanalyse. Im Rahmen des Arbeitspaketes 8 „Datenmanagement und Bioinformatik“ (Koordinator: T. Häupl) ist geplant, in Zusammenarbeit mit dem „NGFN-Portal“ eine Netzwerkstruktur, basierend auf dem IBM DiscoveryLink, aufzubauen, die komplexe Recherchen über lokale und öffentliche Datenbanken erlaubt und die erforderlichen Daten für die Auswertung von Multi-centerstudien zur Verfügung stellt.

Die Zielsetzungen des hier vorgestellten Netzwerks sind nur im interdisziplinären und translationalen Forschungsverbund, wie er durch das NGFN ermöglicht wird, zu erreichen. Da die inflammatorische Reaktion in ihrer chronischen Form heute als mögliche Ursache einer Vielzahl von Krankheiten diskutiert wird, darunter z. B. Herz-Kreislauf- und Krebs-Erkrankungen, könnten sich aus den Ergebnissen der hier vorgestellten Studien zusätzlich zu neuen Strategien gegen die im Netzwerk untersuchten Erkrankungen vielleicht sogar auch neue Ansätze zur Erforschung weiterer Krankheiten ergeben und damit neue Anknüpfungspunkte für den SIPAGE-Verbund an alle krankheitsbezogenen Netzwerke des NGFN.

### **Kontakt**

Irene Ruocco

*Administratives Projektmanagement  
des Netzwerks „Infektionen und  
Entzündung“ des NGFN*

*Institut für Medizinische Mikrobiologie  
der Justus-Liebig-Universität Gießen*

E-Mail: Irene.Ruocco@mikro.bio.med.uni-giessen.de

### **Glossar**

**Allele** Gene, die an identischen Stellen auf gleichen Chromosomen vorkommen.

**DALYs** messen die Differenz zwischen der Gesundheit einer Bevölkerung und einer hypothetisch angenommenen Idealform der Gesundheit.

**Genexpression** Die Umsetzung genetischer Information in Genprodukte.

**Genotypisierung** Bestimmung der Gesamtheit der Erbanlagen eines Organismus.

**Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Sichelzellanämie, Thalassämie**  
Genetisch bedingte Störungen der Hämoglobinbildung, die offenbar Schutz vor einer Malaria-Infektion bieten.

**Kandidatengen** Ein Gen, das in einem Chromosomenbereich liegt, von dem vermutet wird, dass es bei einer Krankheit eine wichtige Rolle spielt.

**Knock-out Mäuse** Bei Knock-out Mäusen ist ein bestimmtes Gen gezielt inaktiviert worden, um dessen Funktion zu untersuchen.

**PCR Polymerasekettenreaktion** Methode, mit der DNA-Abschnitte im Reagenzgefäß vervielfacht werden (Amplifikation).

**PPD Purified Protein Derivative** – gereinigtes Tuberkulin.

**Signaltransduktion** Weiterleitung eines Primärsignals und die dadurch ausgelösten (Stoffwechsel-) Vorgänge.

**SNP Single Nucleotide Polymorphisms** – Variationen in der DNA, die durch Austausch eines einzelnen Nukleotids auftreten.

**Subgenomische Replikons** RNA-Moleküle, die sich autonom vermehren, denen aber ein oder mehrere Gene fehlen, die für die viralen Strukturproteine kodieren.

**Surfactant Protein** Gemisch von Phospholipiden, das als Oberflächenfilm die Lungenalveolen auskleidet.

**TLR Toll-like Rezeptoren** erkennen mikrobielle Strukturen und gehören zur angeborenen Immunabwehr.

**Transkriptionsfaktoren** können durch ihre Aktivität die Transkription der DNA aktivieren oder unterdrücken und somit Gene aus- oder anschalten (Beispiel: NF- $\kappa$ B).



# Hochdurchsatz gegen den Krebs: Gemeinsam geht's besser!

**Das Zusammenspiel von Genen und Proteinen wird im Nationalen Genomforschungsnetz erforscht, um neue Ansatzpunkte für die Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen zu finden. Jetzt bündeln die Systematisch-Methodischen Plattformen RNA und Cell ihr Know How im NGFN-Projekt „Funktionelle Netzwerke der Genexpression“ um wichtige Schnittstellen bei der Tumorentstehung zu identifizieren.**

**Holger Sültmann, Ruth Wellenreuther, Stefan Wiemann, Silke Argo und Annemarie Poustka**

Krebs wird durch Störungen der komplexen biologischen Vorgänge in Zellen und Zellverbänden verursacht. Nur die Kenntnis dieser Vorgänge wird es ermöglichen, die besten Angriffspunkte für spezifische Therapien von Tumoren bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenwirkungen zu finden.

Auf der Suche nach geeigneten Angriffspunkten hat sich die Analyse von Genexpressionsmustern mit Hilfe von sogenannten „DNA-Chips“ (Microarrays) innerhalb weniger Jahre zu einer der wirkungsvollsten Methoden der systematischen Datengewinnung für funktionelle Studien entwickelt. Veränderungen der Genaktivitäten in Krankheitsgeschehen können mit dieser Technologie genomweit, exakt und schnell untersucht werden. Auf diese Weise werden in der Systematisch-Methodischen Plattform-RNA (SMP-RNA) Experimente durchgeführt, die Aussagen über die Expression nahezu aller menschlichen Gene in einer Tumorprobe liefern. Das Ergebnis solcher genomweiten Expressionsstudien sind meist Listen mit vielen hundert, im Vergleich zur „normalen“ Zelle, differentiell exprimierten Genen.

Die Rolle differentiell exprimierter Gene und ihrer Genprodukten (Proteine) in Tumoren, lässt sich sehr gut in zellulären Systemen untersuchen. Die SMP-Cell hat zu diesem Zweck eine Reihe spezifischer zellulärer Hochdurchsatz-Assays etabliert, die es erlauben, die Auswirkungen der veränderten Genexpression direkt in Zellen und hier insbesondere in Tumor-relevanten Prozessen zu beobachten.

SMP-RNA und SMP-Cell bündeln ihre im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) etablierten Ressourcen und Technologien in dem gemeinsamen Projekt „Funktionelle Netzwerke der Genexpression“. Zentrales Element dieses Projektes ist das „Effektorgen-Profilung“, in dem die RNA-Interferenz (RNAi) in zellulären Systemen mit der Microarraytechnologie verknüpft wird, um „Effektor“-Gene zu identifizieren und deren komplexe Interaktionen in der Zelle zu modellieren.

Das Ziel ist, hierdurch neue Ansatzpunkte (Targets) für die Tumordiagnose und die gezielte Tumorthherapie zu definieren.

## Profile verraten Tumor-Gene

Bereits in der ersten Förderphase des NGFN hat die Genexpressions-Gruppe in der SMP-RNA Microarrays für die Analyse von Nierenzell-, Brustdrüsen- und Gehirntumoren hergestellt und in vielen kooperativen Projekten mit Klinikern genutzt. Aus diesen Projekten liegt eine Fülle von Signaturen der Genexpression vor. So wurden im Nierenzellkarzinom molekulare Muster gefunden, die der histopathologischen Einteilung entsprechen. In bestimmten Mammakarzinomen korreliert die Genaktivität mit der Expression des Östrogenrezeptors und mit morphologischen Charakteristika der Tumoren.

Seit 2003 konzentriert sich die Gruppe auf die Prozessierung und Anwendung von globalen Microarrays mit 37.500 menschlichen cDNA-Klonen. Bis Ende 2004 sind ca. 4.000 dieser Arrays prozessiert und in verschiedenen kooperativen Studien mit klinischen Partnern eingesetzt worden. So zeigte sich ein Genexpressionsmuster, mit dem eine Vorhersage der Metastasierung von klarzelligen Nierenzellkarzinomen möglich wird. Eine andere Studie zur differentiellen Genexpression in Prostatakarzinomen bestä-

tigte die aus der Literatur bereits bekannten Marker und assoziierte darüber hinaus eine Reihe weiterer Gene mit dieser Krebsform.

Die klinischen Kooperationen im Bereich der Microarray-Analyse führten – unter Verwendung einer Vielzahl von Gewebeproben von Tumorpatienten – zur Identifizierung von mehreren Tausend differentiell exprimierten Genen. Hieraus haben wir 1.500 differentiell exprimierte Gene für weitere in den folgenden Abschnitten beschriebene Analysen in den SMPs RNA und Cell ausgewählt. Diese Auswahl beruht auf Vergleichen zwischen Tumor- und Normalgewebe (Nieren- und Prostatakarzinom), verschiedenen Tumor-Subtypen (Mammakarzinom oder Gehirntumoren), Tumorstadien (z. B. Metastasierung) und Tumor-Differenzierung (Grading). Einige charakteristische Tumor-relevante Gene sind Teil dieser Auswahl, die Funktionen der meisten enthaltenen Gene im Zusammenhang mit Tumoren sind jedoch nicht bekannt.

## Kandidatengene zeigen ihre Funktionen

In der SMP-Cell wurden zelluläre Assays entwickelt, die ein breites Spektrum Tumor-relevanter molekular- und zellbiologischer Prozesse abdecken (Abb. 1): Ein möglicher Einfluss auf die Zellteilung wird mit einem Proliferations-Assay (BrdU-Einbau während der S-Phase des Zellzy-

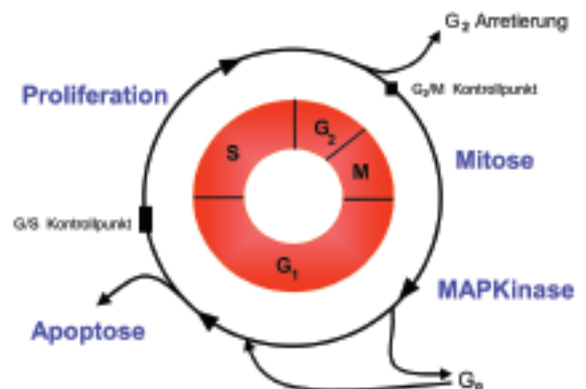


Abb. 1: In der Systematisch-Methodischen Plattform (SMP)-Cell werden am DKFZ Heidelberg Kandidatengene auf ihre Funktionen in verschiedenen Tumor-relevanten Prozessen, beispielsweise im Zellzyklus, getestet.

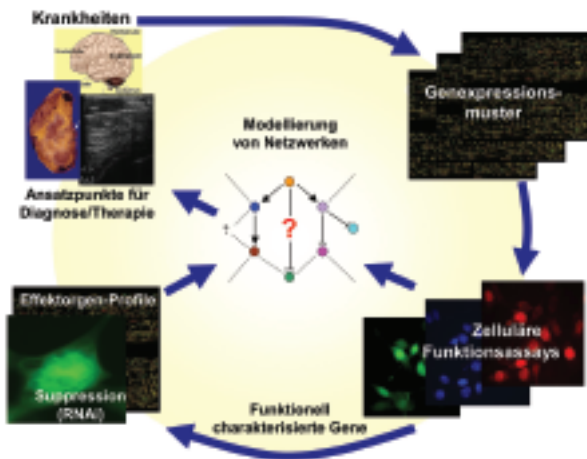


Abb. 2: Das Projekt „Funktionelle Netzwerke der Genexpression“ im Nationalen Genomforschungsnetz zielt auf die Identifizierung bisher unerkannter Geninteraktionen, um diese als potentielle Ansatzpunkte für neue Targets zur Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen nutzbar zu machen.

klus) sowie mit verschiedenen MAPKinase-Assays (aktivierte p44/42, ERK 1/2 und aktivierte p38, PKB/Akt) untersucht. Verringerter programmierter Zelltod dagegen wird in einem Apoptose-Assay (aktivierte Caspase-3) erkennbar. Ein Assay für Kontakt-unabhängiges Wachstum wird u.a. mit Caki1 und Caki2 Nierenzellkarzinom-Zelllinien durchgeführt.

Das experimentelle Design der Assays wurde so gewählt, dass sowohl aktivierende als auch inhibierende Effekte in den transfizierten Zellen gemessen werden können. Weitere Assays werden in der SMP-Cell im Rahmen von NGFN-2 entwickelt und eingesetzt. In einer ersten Studie, in der über 100 verschiedene Proteine auf ihren Effekt in der DNA-Replikation untersucht wurden, fielen 16 Proteine als Modulatoren des Zellzyklus auf. In Kombination mit den Microarray-Ergebnissen konnte zudem eine unmittelbare Tumorrelevanz festgestellt werden.

### Einsatz neuer Technologien

Die rasche Fortentwicklung der RNA-Interferenz (RNAi) in den letzten Jahren hin zu einem hochwertigen Werkzeug für die funktionelle Genomforschung wird genutzt, um mit Hilfe von RNAi-Screens in den zellulären Assays die in Tumoren differentiell exprimierten Gene herauszufiltern, die einen unmittelbaren Einfluss auf die jeweils untersuchten Prozesse haben. Die Funktionsweise der RNAi wurde ausführlich in dem Artikel über die SMP RNAi (GenomXPress 4/04) beschrieben. Um ein umfassendes Bild der Genfunktionen zu erhalten, wurde allerdings ein Ansatz gewählt, in dem die Reprimierung der Expression spezifischer Gene – mittels RNAi – durch die gerichtete Überexpression ihrer Proteine – mittels Expressions-Plasmiden – komplementiert wird. Interessanterweise bewirken ein Zuviel und ein Zuwenig der jeweils untersuchten Proteine häufig keine gegensätzlichen Resultate; vielmehr

weisen die Ergebnisse der in NGFN-1 durchgeführten Analysen auf wesentlich komplexere Zusammenhänge wie Konzentrationsabhängigkeiten hin. Vor einem Screening in den Assays wird zunächst die endogene Expression der Kandidatengene mittels quantitativer RT-PCR validiert. Hierfür werden die gleichen Primer/Sonden-Sets verwendet, mit denen im weiteren Verlauf des Projektes der RNAi-induzierte „Knock-down“ verifiziert wird.

Das Ergebnis jedes Assays werden Gene sein, die den hier getesteten Tumor-relevanten Prozess durch ihr Fehlen verändern und so als Prozess-relevant identifiziert werden können. Die Gene werden zusätzlich durch den komplementären Ansatz, die gerichtete Überexpression in den selben Assays, kontrolliert. Hierfür werden vollständige cDNAs mit GFP- und YFP-Tags versehen und in die Zellen transfiziert.

### Auf dem Pfad der Interaktionen

Zentrales Element des gemeinsamen Projektes ist die Aufdeckung komplexer Netzwerke der Genregulation. Als Basis der Analysen werden wir Gene verwenden, die signifikante Auffälligkeit in zellulären Assays zeigen, krankheitsrelevante funktionelle Domänen aufweisen sowie eine Homologie zu bekannten, an Tumor-relevanten Prozessen beteiligten Genen, haben. Die Wirkungen und Interaktionen dieser Gene im zellulären Kontext werden wir genomweit mit einer Methode untersuchen, die wir als „Effektorgen-Profilung“ (Abb. 2) bezeichnen. Wissen wir zum Beispiel über ein bestimmtes Gen aus den zellulären Assays, dass es in einem bestimmten Prozess einen Effekt hat, erhebt sich die Frage, auf wie viele und welche der menschlichen Gene dieses Gen wiederum wirkt. Für das Effektorgen-Profilung kombinieren wir dabei die Methode der RNAi mit dem Expression Profiling mit Hilfe von Microarrays. Wir transfizieren siRNA gegen das zu

untersuchende Gen in Zellen geeigneter Zellkultursysteme, um seine endogene Expression zu unterdrücken und um hieraus den Effekt des fehlenden Genproduktes auf weitere Gene im Zellkontext zu erkennen. Wir isolieren die RNA aus diesen Zellen und hybridisieren sie auf die humanen globalen Microarrays (37.500 Gene und ESTs), die uns erlauben, ein genomweites Expressionsprofil zu erstellen und damit die Mehrzahl der Effektorgene zu erfassen.

Wir erwarten, dass unter den Effektorgenen neben funktionell nicht charakterisierten auch bekannte, gut charakterisierte Gene zu finden sein werden, die aber bislang nicht mit biologischen Prozessen in Tumoren in Verbindung gebracht wurden. Diese Gene sind die Anknüpfungspunkte an bekannte Signalwege und damit die Schnittstellen für die Erweiterung des Verständnisses der Netzwerke. Weitere Gene unbekannter Funktion werden möglicherweise Bindeglieder zwischen bisher getrennten Signalwegen sein und unser Verständnis der intra- und interzellulären Signalgebung erweitern.

### Einblicke in ein komplexes Zusammenspiel

Weder die zellulären Assays, noch die Expressionsprofile allein werden uns präzise Aussagen über das komplexe Zusammenspiel von Genen und Proteinen ermöglichen. Erst detaillierte Analysen von Kandidatengenen ordnen die Proteine in einzelne Signalwege ein und machen übergeordnete Netzwerke sichtbar. Effektorgene, die in unabhängigen Profilierungen verschiedener Tumor-relevanter Gene des gleichen Prozesses identifiziert werden, gehören möglicherweise zum selben regulatorischen Netzwerk und können einander beeinflussen. Diese Einflüsse sollen validiert werden, indem die Expression der ausgewählten Gene in siRNA-behandelten Zellen mit qRT-PCR gemessen wird. Jene Proteine, für die eine direkte Interaktion vermutet wird, sollen auf ihre Ko-Lokalisation untersucht und mit Hilfe der Massenspektrometrie direkt verifiziert werden. Daten aus anderen Projekten der SMP-Cell (z.B. Proteinlokalisierung, Annotation) werden wesentliche Beiträge zur Stützung der Aussagen leisten.

### Modellierung biologischer Netzwerke

Die umfassende statistische Analyse der Hochdurchsatzdaten ist ein essentieller Bestandteil des Projektes. Überprüfung und Sicherung der Datenqualität stehen an erster Stelle, sie werden durch die in die SMP-RNA und SMP-Cell integrierte Bioinformatik gewährleistet.

Die Entwicklung neuer Analysetools und die Datenanalyse der Hochdurchsatzexperimente sind eng mit den Nasslaborarbeiten verzahnt. Methoden, die hier entwickelt und bereits etabliert wurden, sind zur Normalisierung von Microarray-Daten sowie zur Klassifizierung von Tumoren und Genen geeignet. Das Software-Tool "arrayMagic" war ein weiterer Schwerpunkt der Entwicklung. Es stellt nun eine automatisierte Prozessierungspipeline für große Microarray-Datensätze (bis zu mehreren hundert Arrays) dar und bietet umfangreiche Optionen zu Qualitätskontrolle, Normalisierung und Datenkombination.

Neben den Analysetools für Microarraydaten haben wir eine statistische Analyse für die zellulären Assays entwickelt. Die vorhandenen

Methoden werden durch explorative Analysen (z. B. Clustering) sowie vielfältige Möglichkeiten der Daten-Visualisierung ergänzt. Alle entwickelten Tools wurden als Softwarepakete in die frei verfügbare Analyse-plattform R [Bioconductor; (www.bioconductor.org)] implementiert.

### Hier laufen die Fäden zusammen

Die Modellierung biologischer Netzwerke der Genregulation (Abb. 2) ist der integrierende und schließende Schritt des Projektes. Hier laufen die Fäden zusammen aus der Identifizierung in Tumoren differentiell exprimierter Gene mittels Expressionsprofilen, ihrer in zellulären Funktionsassays gefundenen Relevanz für Tumorprozesse,

dem Effektorgen-Profilierung auf Basis prozess-relevanter Gene, den Detailexperimenten mit priorisierten Effektorgenen und letztlich jenen Interaktionen, die in der Forschungsgemeinschaft bereits bekannt sind. Die *in silico* Modellierung ist jedoch mehr, als lediglich der Versuch zur Integration der Datenflut. Computersimulierte Modellvorstellungen sollen es uns ermöglichen, die Diversität möglicher Interaktionen systematisch durchzuspielen. Experimente, die virtuell nur Sekunden einnehmen, würden im 'Nasslabor' viele Monate Forschungsarbeit fordern.

### Ausblick

Die Modellierung von Netzwerken der Genexpression wird in dem gemeinsamen Projekt der SMPs RNA und Cell im NGFN ein umfassendes Bild komplexer biologischer Vorgänge entstehen lassen. Die Analyse bisher unerkannter Geninteraktionen wird es uns ermöglichen, Schnittstellen zu Tumor-relevanten Prozessen zu identifizieren und somit neue Ansatzpunkte für Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen liefern.

### Kontakt

PD Dr. Holger Sültmann

PD Dr. Stefan Wiemann

Deutsches Krebsforschungszentrum – DKFZ  
Abt. Molekulare Genomanalyse, TP 3  
Heidelberg

E-Mail: h.sueltmann@dkfz.de

### Literatur

- Arit, D. et al., 2005. Functional profiling discovers 16 cancer relevant cell cycle modulators. *Eingereicht*.
- Bunes, A. et al., 2005. arrayMagic: two-colour cDNA microarray quality control and preprocessing. *Bioinformatics* 21(4): 554-556.
- Gentleman, R.C. et al. 2004. Bioconductor: open software development for computational biology and bioinformatics. *Genome Biol* 5: R80. Epub 2004 Sep 2015.
- Sültmann, H. and A. Poustka. 2004. Recent advances in transcription profiling in human cancer. *Curr. Opin. Mol. Therap.* 6(6), 593-399.
- Sültmann, H., A. von Heydebreck, W. Huber, R. Kuner, A. Buneß, M. Vogt, B. Gunawan, M. Vingron, L. Füzesi, and A. Poustka. 2005. Gene expression in kidney cancer is associated with cytogenetic abnormalities, metastasis formation, and patient survival. *Clinical Cancer Research* 11(2), 646-655.
- Wiemann, S., D.H. Arit, W. Huber, R. Wellenreuther, S. Schleege, A. Mehrle, S. Bechtel, M. Saueremann, U. Korf, R. Pepperkok, H. Sültmann, and A. Poustka. 2004. From ORFeome to biology: a functional genomics pipeline. *Genome Res* 14: 2136-2144.

### Glossar

**Arrays:** Vorlage, welche benutzt wird, um biologisches Material wie z. B. Nukleinsäuren, Peptide oder Proteine in hoher Dichte aufzutragen und zu binden. Arrays bestehen aus oder beinhalten eine feste Trägersubstanz die es erlaubt, große Mengen an Proben in geordneten Abständen aufzubringen, so dass diese für parallele Experimente genutzt werden können.

**Assay:** Testsystem, hier für die Untersuchung von zellulären Vorgängen wie z.B. des Zellwachstums und des programmierten Zelltodes (Apoptose)

**Expression:** Auch Genexpression genannt. Die Umsetzung der genetischen Information von der DNA über RNA in Proteine. Man unterscheidet das Kopieren der DNA in RNA (Transkription) und das Übersetzen des genetischen Codes an den Ribosomen in fertige Proteine (Translation).

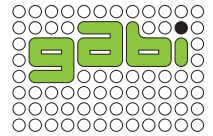
**PCR:** Methode, mit der DNA-Abschnitte im Reagenzgefäß vervielfacht werden (Amplifikation). Zu den speziellen Formen der PCR gehört die rT-PCR, in deren Verlauf zunächst aus der Zelle isolierte mRNA (s.u.) mit Hilfe eines Enzyms, der reversen Transkriptase, in cDNA umgeschrieben wird, die dann als Ausgangspunkt für die DNA-Amplifikation dient.

**RNA:** Einzelsträngige Nukleinsäuremoleküle. Es gibt verschiedene Typen von RNA in einer Zelle, eine der wichtigsten ist die Boten- oder messenger RNA (mRNA), die Vorlage zur Proteinsynthese. Doppelstrang-RNA ist typisch für bestimmte RNA-Viren. Seit langem ist bekannt, dass Doppelstrang-RNA das menschliche Immunsystem zur Bildung bestimmter Moleküle anregt und antivirale Mechanismen, die die Entstehung von Proteinen unspezifisch hemmen auslöst.

**RNA-Interferenz-Technik (RNAi)** Eingesetzte doppelsträngige RNA-Stücke, auch siRNA genannt (small interfering RNA), führen zur Zerstörung von mRNA, die zu einem der beiden Stränge komplementär ist. Die siRNA, die dabei eine optimale Länge von 21 Nukleotiden besitzen sollte, aktiviert unter Komplexbildung spezifische Proteine der Zelle, die dann die mRNA an entsprechender Stelle spalten. Die Genaktivität wird damit vollständig eingestellt.

**Tags:** Markierungen die an einen Zellbaustein angeftet werden um ihn in der Zelle sichtbar zu machen. Beispiele sind das grün oder gelb fluoreszierende Protein (GFP und YFP, Y für yellow).

# MapMan und die Systembiologiedatenbank CSB.DB



**Björn Usadel, Axel Nagel, Dirk Steinhauser, Oliver Thimm, Yves Gibon, Oliver Bläsing, Maria Piques, Mark Stitt und Svenja Meyer**

Der Fortschritt in der Miniaturisierung und Automatisierung hat auch bei den biologischen Wissenschaften zu einem erheblichen Fortschritt bei der Erfassung von Daten geführt. Heute werden so immer mehr Daten im großen Maßstab parallel gewonnen, als prominentestes Beispiel ist sicherlich die Chiptechnologie zu nennen, die es ermöglicht Tausende von Transkripten eines Organismus gleichzeitig zu messen. Weiterhin gewinnt derzeit auch die so genannte ‚Metabolite Profiling‘ Technik an Bedeutung bei der Hunderte von Stoffwechselprodukten in einer Messung bestimmt werden können. Selbst Enzymassays können heutzutage auf Roboterplattformen durchgeführt werden, so dass einige Dutzend Enzymaktivitäten in kurzer Zeit gemessen werden können. So groß der Fortschritt auf dieser Ebene auch ist, stellt er doch Biologen vor ein Problem:

## Wie ist mit dieser Datenmenge umzugehen?

Während kleine Datensätze sich noch einfach in Tabellenform oder als Balkendiagramme darstellen ließen, ergibt sich heute das Problem, Datensätze mit tausenden Datenpunkten einfach, verständlich und systematisch darzustellen. Vor knapp einem Jahr wurde daher an dieser Stelle die MapMan Software vorgestellt, die multiparallele Datensätze in ihren biologischen Zusammenhang stellt und diesen bildlich wiedergibt. Hierfür wurden zunächst, größtenteils in Handarbeit, funktionale Kategorien so genannte BINS (von engl. BIN= Tonne) geschaffen und Gene und Stoffwechselprodukte der Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*, die weiße Maus der Pflanzenforscher) in diese BINS eingeordnet.

Die MapMan Software bietet die Möglichkeit, die klassifizierten Objekte einer BIN gruppiert darzustellen. So ist es dann möglich die gesamte oder Teile der Antwort im biologischen Zusammenhang visuell auszuwerten. Hierbei wird jeder Datenpunkt als kleines farbkodiertes Rechteck dargestellt. Eine Erhöhung wird durch blaue, eine Erniedrigung durch rote Farbe visualisiert. Da sich ähnliche BINs häufig

koordiniert verhalten, ist es so möglich, einen Überblick über die gesamte Pflanzenreaktion zu bekommen, denn häufig lässt sich so eine eher ‚rote‘ oder eine eher ‚blaue‘ BIN erkennen. So lassen sich dann viele Datenpunkte eines Experiments darstellen. Als Beispiel ist hier die Antwort der Stärkemutante PGM am Ende der Nacht gegen eine Wildtyp Pflanze dargestellt. (Abb. 1)

Es wird ersichtlich, dass einige BINS ein koordinatives Verhalten zeigen. So zeigt sich eine allgemeine Herabregulierung im Photosystem (oben rechts) dargestellt als Rotfärbung der einzelnen Rechtecke, die für je ein Gen stehen. Unter Umständen entdeckt man bei der Sichtung der großen Übersichts von MapMan dann, dass eventuell spezielle Teile des Stoffwechsels interessant sein könnten. Auch hier bietet MapMan die Möglichkeit sich einzelne Reaktionswege herauszusuchen und sich konzentriert nur diese in bildlicher Form anzusehen. Im Laufe der Zeit wurde MapMan dahingehend verbessert, dass mehr und mehr biologische Reaktionswege hinzugefügt wurden. Mittlerweile bietet MapMan mehr als 20 verschiedene Reaktionswege, auf denen Daten angezeigt werden können und ständig werden Erweiterungen hinzugefügt.

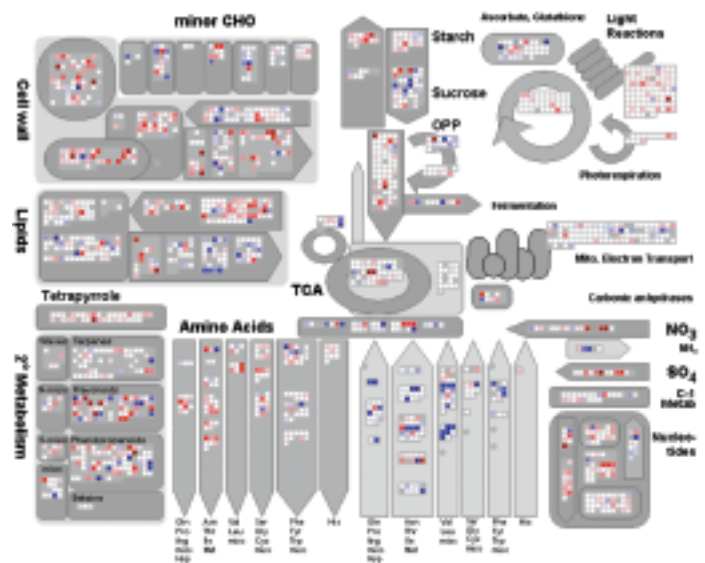
Im Gegensatz zu andern öffentlichen Datenbanken oder Tools, werden bei MapMan allerdings alle Reaktionswege per Hand erstellt. Hiermit wird eine hohe visuelle Qualität der erzeugten Bilder gewährleistet. Dementsprechend ist es auch möglich und sogar erwünscht photorealistische Bilder selbstständig in MapMan zu importieren.

Eine weitere Besonderheit in MapMan ist die Einfachheit mit der selbst biologische Reaktionswege oder interessante Teile des Stoffwechsels visualisiert werden können. Zunächst wird einfach ein Bild mit dem relevanten Reaktionsweg erzeugt oder aus Lehrbüchern eingescannt. Dieses kann in den gängigen Grafikformaten (png, jpeg etc.) direkt in MapMan eingelesen werden. Anschließend muss MapMan durch Mausklicks nur noch mitgeteilt werden, wo welche Gruppen von Genen dargestellt werden sollen, und schon ist die eigene Visualisierung fertig.

## Was bringen diese Analysen für Nutzpflanzen?

Mittlerweile werden auch erhebliche Fortschritte in der Aufklärung der Genome von anderen Pflanzen als der Modellpflanze Ackerschmalwand erzielt. Daher wurde begonnen

Abb. 1: Übersicht über den Stoffwechsel der PGM Mutante am Ende der Nacht.



die funktionale Annotation von MapMan auf wichtige Nutzpflanzen wie Tomate oder Gerste etc. zu übertragen. Auch wenn die Annotation bei diesen noch nicht denselben Qualitätslevel wie bei Arabidopsis hat, so lassen sich doch bei Tomate erste Trends deutlich erkennen. Weiterhin wird deutlich, dass viele Gene aus Nutzpflanzen eine sehr hohe Ähnlichkeit zu denen aus Arabidopsis haben, so dass hier tatsächlich die Klassifikationen aus Arabidopsis zwanglos übertragen werden können. Im Vergleich zu den europäischen Nutzpflanzengenomen hat sich die Qualität der Sequenzierung und Genannotation von Arabidopsis bewährt. Daher kann die Klassifikation von Arabidopsis als Ausgangspunkt gesehen werden, von denen dann Klassifizierungen für Nutzpflanzen abgeleitet werden können.

MapMan wird jedoch nicht nur als herunterladbare Programmversion zur Verfügung gestellt. Es ist auch möglich, sich von anderen Experimentatoren durchgeführte Experimente in einer online Version von MapMan anzusehen. Hierzu wird lediglich ein aktueller Webbrowser benötigt. So lassen sich dann derzeit mehr als 200 Hybridisierungen darstellen, ohne dass diese heruntergeladen oder lokal installiert werden müssten. Auch stehen online weitere Funktionen zur Verfügung, so ist es möglich Anfragen zu MapMan oder der online Version zu stellen sowie Anregungen und Kritik in einem Forum für MapMan zu machen.

**Wie können multiparallele Daten integrativ interpretiert werden?**

Ein weiteres Problem der multiparallelen Datenanalyse ist das Zusammenfassen, Speichern und Extrahieren von systemischen Informationen aus vielen Einzelerperimenten, die erst mal nicht in einem Zusammenhang stehen. Es stellt sich die Frage wie Daten aus verschiedenen Laboratorien und Ländern auf Systemebene zusammengeführt werden können. Einen Ansatz hierfür bietet CSB.DB. Derzeit werden in CSB.DB sowohl Gen bezogene Daten als auch Informationen zur Menge von Stoffwechselprodukten gespeichert. Mittlerweile liegen Daten für das Darmbakterium *Escherichia coli*, die Hefe *Saccharomyces cerevisiae* und die Ackerschmalwand *A. thaliana* vor, die alle als Modellorganismen aufgenommen wurden. In CSB.DB werden genbezogene Daten zunächst manuell hinsichtlich experimenteller Konditionen gesichtet und anschließend automatisch gefiltert, wobei Messungen unterhalb

Abb. 2 : Gene die sich unter Standardbedingung ähnlich wie ein ribosomales Gen verhalten. Gezeigt ist ein Screenshot des Ackerschmalwand Teils von CSB.DB der mit einem ribosomalen Gen (Code: At1g72370) abgefragt wurde. Deutlich ist zu erkennen, dass die Topliste ebenfalls nur Gene zeigt, die für Ribosomen kodieren. Spearman ist hierbei ein statistisches Maß für das Gleichverhalten, welches maximal eins ist.

rank	spearman	gene	gene description
1	0.9576	At1g72370	60S ribosomal protein L27A (RPL27A); similar to 60S RIBOSOMAL PROTEIN L27A, ORF48027 (A. thaliana)
2	0.9434	At3g02030	60S acidic ribosomal protein P0 (RPS0P0); similar to 60S acidic ribosomal protein P0 (A. thaliana)
3	0.9383	At3g27330	60S ribosomal protein L15A (RPL15A)
4	0.9377	At1g67430	60S ribosomal protein L17 (RPL17B); similar to 60S ribosomal protein L17 (A. thaliana)
5	0.9296	At3g11510	40S ribosomal protein S14 (RPS14B); similar to 40S ribosomal protein S14 (A. thaliana)
6	0.9296	At3g00430	40S ribosomal protein S13 (RPS13B); similar to 40S ribosomal protein S13 (A. thaliana)
7	0.9296	At3g28180	40S ribosomal protein S14 (RPS14A)
8	0.9195	At3g19730	60S ribosomal protein L28 (RPL28A)
9	0.9195	At3g54490	40S ribosomal protein S15A (RPS15A)

der Nachweisgrenze nicht für weitergehende Analysen genutzt werden. Hierdurch ergibt sich eine Reduktion der Datenmenge auf ca. 50-70% sicher gemessener Gene. Auch wenn durch diese Filterung bis zu 50% der Daten nicht für eine weitere Analyse verwendet werden, dient dieses vor allem den Benutzern der Datenbank, dass die erhaltenen Daten von hoher Qualität und damit Aussagekraft sind. Prinzipiell bietet die Datenbank dem Nutzer die Möglichkeit verschiedene statistische Validierungen vorzunehmen, im Allgemeinen reicht es jedoch aus den Standardeinstellungen zu folgen. Hiermit wird gewährleistet, dass sowohl Laien als auch Experten auf dem Gebiet der Statistik CSB.DB benutzen können. Hauptsächlich werden bei genbezogenen Daten Informationen gesammelt, welche Paare von Genen sich unter vielen verschiedenen Bedingungen gleich oder zumindest ähnlich verhalten. Insgesamt

sind in CSB.DB mehr als 1 Milliarde Bewertungen für Gleichverhalten abgespeichert, die sich aus der Analyse der Schwankungen von jeweils einem Genpaar über verschiedene Bedingungen ergibt.

**Gleichverhalten, wofür kann es stehen?**

Die erhaltenen Daten zeigen dann, welche Gene, mit einem oder mehreren ausgewählten anderen Genen ein Gleichverhalten zeigen. Dieses kann ein Hinweis auf Interaktion der betreffenden Genprodukte (der Proteine) oder auf Beteiligung derselben an einem ähnlichen Prozess sein. Somit können sich neue Ansätze ergeben um bis dato unbekannte Proteine zu erforschen.

Als Beispiel seien hier die Ribosomen genannt. Dieses sind Komplexe aus vielen Pro-

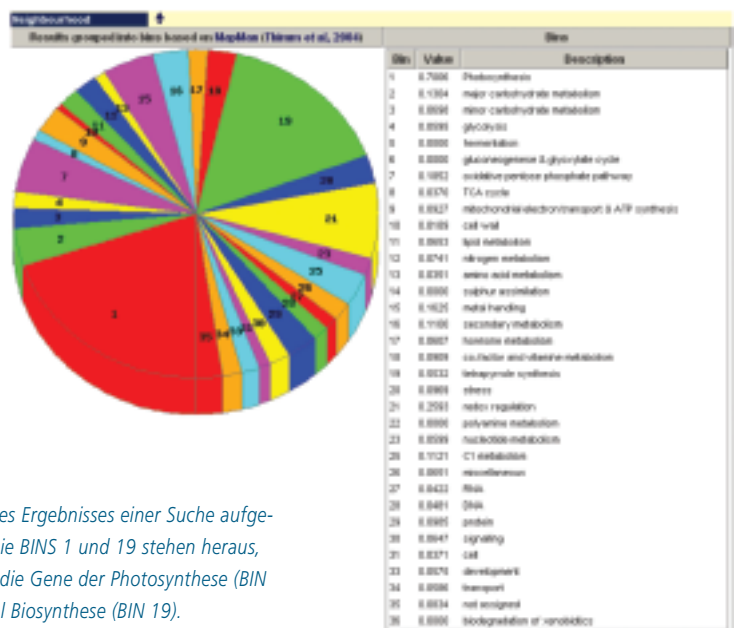


Abb. 3: Screenshot des Ergebnisses einer Suche auf CSB.DB. Die BINS 1 und 19 stehen heraus, in diesen finden sich die Gene der Photosynthese (BIN 1) und der Tetrapyrrol Biosynthese (BIN 19).

teinen, die sich in der Zelle zusammenfinden und für die Synthese von neuen Proteinen zuständig sind. Sie stellen gewissermaßen kleine Fabriken innerhalb der Zelle dar. Genau wie in einer richtigen Fabrik, ist es auch bei diesen wichtig, dass alle Abläufe synchronisiert sind, und alle Untereinheiten koordiniert arbeiten. In der Tat könnte man also erwarten, dass die Gene, die für funktionale Einheiten des Ribosoms kodieren sich auch gleich verhalten. Tatsächlich zeigt sich, dass eine Abfrage mit einem ribosomalen Protein der Ackerschmalwand (At1g72370) unter den Top50 nur Gene zurückliefert, die für „ribosomale Proteine“ kodieren (Abbildung 2). Es offenbart sich in diesem Falle also, dass der Ansatz über Gleichverhalten der Gene, Proteininteraktionen vorherzusagen funktioniert.

Dieser Ansatz wird dadurch komplementiert, dass eine Gruppierung der Gene anhand von funktionalen Kategorien erfolgt, die sich ähnlich verhalten. Wobei diese Kategorisierung ja bereits im MapMan Projekt zuvor etabliert worden sind. So ist es dann möglich eine eher generalisierte Aussage über ein unbekanntes Protein zu machen. Als Beispiel sei

Lhca2 genannt, dieses Gen kodiert für einen so genannten „Light Harvesting Complex“. Hierbei handelt es sich um Proteine, die wie Antennen am Photosystem hängen, um die Lichtenergie aufzufangen und an das reaktive Photosystemzentrum weiterzuleiten. Schaut man sich die Gene an, die mit diesem Gen ko-reguliert sind findet sich eine Anreicherung der Kategorien Photosystem und Tetrapyrrol- Biosynthese (Abbildung 3). Beides sind Kategorien, die sicherlich bei Chlorophyll, einer aus Tetrapyrrol Bausteinen aufgebauten Substanz, eine wichtige Rolle spielen. Es kann so also eine grobe Zuordnung von Proteinen gemacht werden. Hier zeigt sich die Stärke von MapMan, abstrakte Daten intuitiv zugänglich zu machen.

Wenn bereits Gruppen von Genen bekannt sind, die näher untersucht werden sollen, kann auch das Koexpressionsverhalten innerhalb dieser Gruppe untersucht werden. Dazu können bis zu sechzig Gene in eine vorgefertigte Maske eingegeben werden. Anschließend wird deren Korrelation und – wenn gewünscht – ein Interaktionsnetzwerk angezeigt. Hierbei hat der Benutzer viele Freiheiten, bei der Darstellung des Netzwerkes. Selbstver-

ständig sind alle Datensätze mit Links zu bekannten biologischen Datenbanken verbunden, so dass man schnell neue Schlüsse über potentielle Kandidaten ziehen kann.

### Ausblick

Da auch einzelne Nutzer mehr und mehr Daten sammeln, wird die Zukunft sicherlich dazu führen, dass statistische Analysen auch in MapMan durchgeführt werden sollten. Daher wird MapMan gerade dahingehend umgestellt, dass auch einfache statistische Analysen direkt in MapMan auf eigene vertrauliche Daten ausgeführt werden können und die Ergebnisse dann gleich in MapMan dargestellt werden können. Auch wird die Kooperation zwischen der online Datenbank CSB.DB und dem Tool MapMan in Zukunft weiter ausgebaut werden.

### Kontakt

Dr. Björn Usadel

Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie in Potsdam-Golm

E-Mail: [usadel@mpimp-golm.mpg.de](mailto:usadel@mpimp-golm.mpg.de)

[www.gabi.rzpd.de/projects/MapMan](http://www.gabi.rzpd.de/projects/MapMan)

[www.csbdb.mpimp-golm.mpg.de](http://www.csbdb.mpimp-golm.mpg.de)

## Intraspezifische Introgression – wie die Genetik biochemische Phänotypen beeinflusst.

Nicolas Schauer und Alisdair R. Fernie

Das reichhaltige Spektrum an Phänotypen innerhalb einer Spezies unterliegt einer komplexen genetischen Basis. Qualitative Eigenschaften (QTL) werden meist nicht allein vererbt, sondern sind ein Zusammenspiel von verschiedensten genetischen Bereichen, deren Expression von weiteren Gen- und Umwelteinflüssen abhängt (Mackay, 2001). Die molekularbiologische Entschlüsselung dieser Eigenschaften, z.B. durch F2 Generationen, ‚Backcross‘ oder ‚Recombinant Inbred‘ Linien, ist sehr gering im Vergleich zur QTL Analyse in Linien in denen nur ein bestimmter Genbereich segregiert wird (Introgression Linien (ILs)) (Zamir, 2001). Über das Genom verteilte, gemeinsam segregierende QTLs verdecken in vielen Fällen den Effekt eines anderen QTL und erhöhen so die Varianz in statistischen Auswer-

tungen. Im Gegensatz hierzu besitzen Introgression Linien bis auf ein bestimmtes, definiertes Genomsegment ein identisches Genom. Jede phänotypische Veränderung in diesen Linien kann deshalb auf das eingefügte Genomsegment zurückgeführt werden. Dieser experimentelle Ansatz erleichtert die Identifizierung von QTLs in pflanzlichen als auch in tierischen Systemen erheblich (Eshed & Zamir, 1995, Singer *et al.*, 2004). Untersuchungen zur Biodiversität von Nutzpflanzen haben ergeben, dass die Einführung von Chromosomensegmenten aus Wildspezies in kultivierte Varietäten zu Ertragssteigerungen führt (Gur & Zamir, 2004). Um die Züchtungsforschung in Tomaten voranzutreiben, wurden 76 ILs entwickelt, die jeweils ein spezifisches, marker-definiertes Genomsegment aus der Wildspezies *Solanum pennellii*

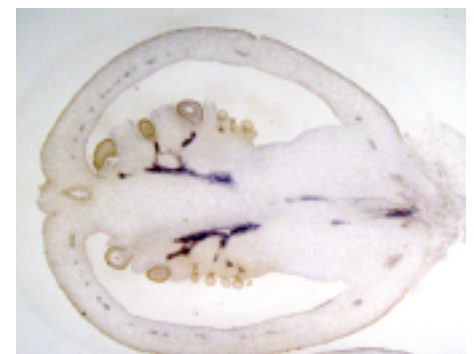


Abb. 1: LIN5 Expression im Leitgewebe der reifenden Tomatenfrucht. Gezeigt ist die *in situ* Lokalisierung des LIN5 Transkripts in einem Ovarien-Längsschnitt zur Anthese. Die Transkription erfolgt demnach vornehmlich im Leitgewebe der Plazenta, welches zu den sich entwickelnden Samen verläuft und im umgebenden Perikarp.

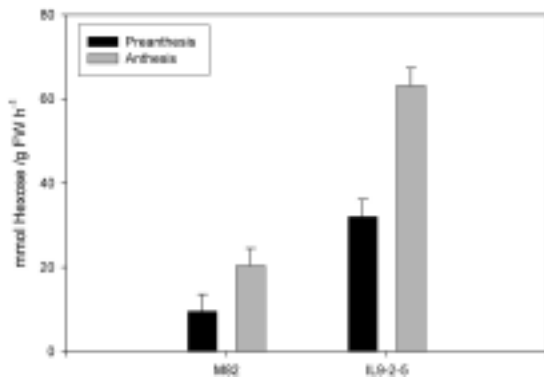
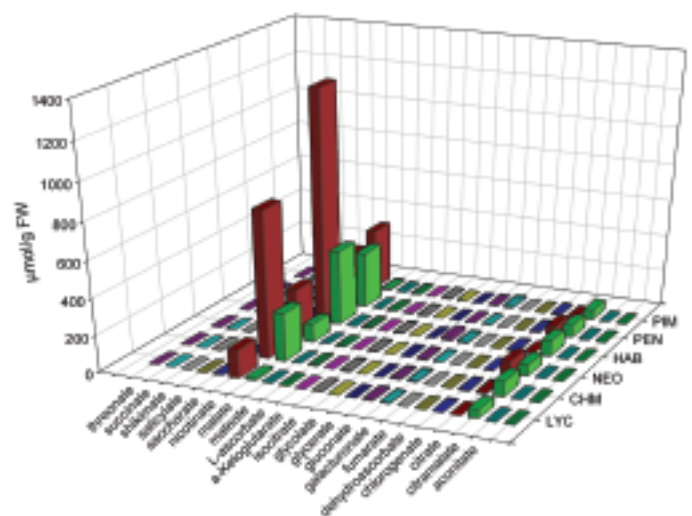


Abb. 2: IL9-2-5 Effekt auf die Invertaseaktivität in Blüten. Die Aktivität wurde in der unlöslichen Fraktion von Blütenovarien vor und während der Anthese. Der Mittelwert wurde aus fünf Replikaten zu zehn Ovarien bestimmt.

enthalten (LA716), welches das homologe Segment von M82 (*S. lycopersicum*) ersetzt. Seit über zehn Jahren werden diese ILs auf ertragssteigernde Merkmale hin untersucht. Die Daten dieser Studien sind in einer durchsuchbaren Datenbank, Realtime-QTL, untergebracht und für jeden einsehbar (Gur *et al.*, 2004). Diese Datenbank ist die Basis zur weiteren Untersuchung von genetisch regulierten ertragssteigernden Merkmalen. Eine wichtige Komponente in diesem Zusammenhang, besonders für „Ketchup-tomaten“ ist der Totale Lösliche Festbestandteil (total soluble solid content, TSS) der Frucht, welcher sich vornehmlich aus Glucose, Fructose und einigen organischen Säuren zusammensetzt und in % Brix (B) angegeben wird. Die *S. pennellii* ILs zeigen in 25 genomischen Regionen eine signifikante Brixänderung gegenüber der Tomatenvarietät M82. In den meisten Fällen führt dies zu einer Steigerung des Brix. Zur Identifizierung des genetischen Mechanismus wurde der QTL Brix9-2-5 charakterisiert, dieser QTL zeigt eine Brixsteigerung von 11-25% auf, wobei diese Steigerung von den Umwelteinflüssen, als auch vom genetischen Hintergrund abhängig ist (Fridman *et al.*, 2004). Brix9-2-5 ist ein moderater QTL, der B erhöht, dabei aber nicht den Ertrag verringert und somit den industriell wichtigen Zuckergehalt pro Flächeneinheit erhöht. Hochauflösendes Chromosomenmapping führte zur Identifizierung eines einzigen Nukleotid-Polymorphismus in einer 484 Basenpaare umfassenden Region des dritten Introns und dritten Exons der Zellwand-Invertase (LIN5). LIN5 ist ein Mitglied einer größeren Genfamilie bestehend aus drei weiteren Zellwand-Invertasen (LIN6, LIN7 und LIN8). RNA-Expressionsanalysen zeigen die Lokalisierung von LIN5 im Leitgewebe der Blütenovarien, Fruchtplazenta und im Perikarp in der frühen Phase der Zellteilung (Abb. 1). Die Expression von LIN5 im Leitgewebe neben einer potentiellen „Zuckerexport-Stelle“ in der

Nähe der Blütenovarien ist in Übereinstimmung mit der Funktion von LIN5 als „sink-Gen“, welches den Transport von photosynthetisch hergestelltem Zucker in die Frucht reguliert (Koch, 2004). Durch Transkriptanalyse des Wildspezies- und Kulturvarietätallels konnte gezeigt werden, dass die Steigerung des Brix, verursacht durch die partielle Dominanz des *S. pennellii* Allels, nicht auf eine erhöhte Expression des dritten Introns zurückzuführen ist (Fridman *et al.*, 2000). Quantifizierende Proteinanalyse aus ovulären Zellwandextrakten der IL9-2-5, mittels Antikörper gegen die Zellwand-Invertase, zeigte in der Expression von LIN5 keine signifikante Veränderung (Tang *et al.*, 1999). Jedoch, konnte gezeigt werden, dass die Enzymaktivität von LIN5 zwischen den beiden Genotypen statistisch ( $P < 0.01$ ) abweicht. Die Invertaseaktivität ist in homozygoten Tomatenlinien mit dem *S. pennellii* Allel im Vergleich zu *S. lycopersicum* Linien um den Faktor drei bis fünf höher. Weiterhin konnte durch Sequenzvergleiche gezeigt werden, dass die Aktivitätssteigerung der Zellwand-Invertase mit dem 484 bp umfassenden Brix QTL übereinstimmt und mutmaßlich durch den Unterschied von drei

Abb. 4: Gehalt an organischen Säuren in Tomatenfrüchten von verschiedenen Wildspezies. Ein Auszug aus dem metabolischen Profil von *Solanum lycopersicum* cv. M82 (LYC), *Solanum pimpinellifolium* (PIM), *L. neorickii* (NEO), *S. chmielewskii* (CHM), *S. habrochaites* (HAB), *S. pennellii* (PEN). Die Gehalte der einzelnen Metabolite sind in  $\mu\text{mol/g FW}$  angegeben.



Aminosäuren im dritten Exon des *S. pennellii*-Allels verursacht wird.

Die Untersuchung von interspezifischen ‚Advanced Backcross‘ Tomatenlinien, unter anderem *S. pimpinellifolium*, *S. habrochaites*, *S. neorickii* und eine weitere Art von *S. pennellii* (LA1657), auf weitere Ertragsseigenschaften in drei bis sieben Loci ergab, dass Brix9-2-5 in der Mitte des kurzen Armes des Chromosoms 9 lokalisiert ist. In den anderen Tomatenlinien konnte im kurzen Arm des Chromosoms 9 kein Brix QTL aufgefunden werden (Tanksley *et al.*, 1996, Bernacchi *et al.*, 1998, Fulton *et al.*, 2000, Frary *et al.*, 2004) (Fig.3). Alle oben genannten Tomatenlinien haben die gleichen Aminosäuren, Aspartat (Asp) 366 und Valine (Val) 373, wie *S. pennellii* (LA716). Die Aminosäure Asp in der Position 348 ist jedoch nur bei *S. pennellii* (LA716) vorzufinden (Abb. 3). Interessanterweise ist Asp in dieser Position stark konserviert, wie man durch Homologievergleiche von LIN5 mit dem Rest der Invertasefamilie (LIN6, LIN7 und LIN8) und anderen pflanzlichen Invertasen zeigen konnte. Dies lässt auf eine wichtige Rolle dieser Aminosäure in der Funktionsweise des Enzyms schließen. Die Rolle des putativen Qualitative Trait Nukleotid (QTN), welches für die Aminosäuresubstitution verantwortlich ist und somit die Enzymaktivität beeinflusst, wurde in Komplementationversuchen überprüft. Hierzu wurde ein Invertase-defizienter Hefestamm verwendet, der nicht mehr zum Saccharoseabbau befähigt ist (Gozalbo & Hohmann, 1990). Dieser Stamm wurde mit Vektoren transformiert, die die LIN5-cDNA von *S. lycopersicum* (LIN5<sub>lyc-E</sub>, hierbei steht der Buchstabe E für die Aminosäure Glutamat in Position 348), die cDNA von IL9-2-5 (LIN5<sub>pen-D</sub>, hierbei steht der

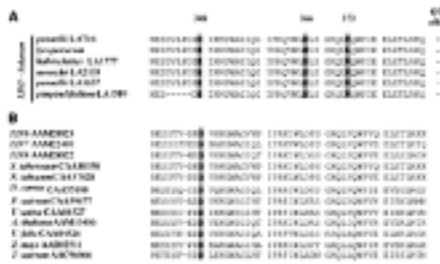


Abb. 3: Alignment der Brix9-2-5 Peptidsequenz. (A) Tomatenspezies Brix9-2-5 Allele. Die beschriebenen Aminosäuresubstitutionen zwischen *S. lycopersicum* und *S. pennellii* sind „fett“ hervorgehoben. Der Effekt (+, Präsent; -, nicht Präsent) des Wildspeziesallels auf B ist auf der rechten Seite der Abbildung berücksichtigt und basiert auf die Untersuchung von vielen Advanced Backcross Linien. (B) Proteinsequenzvergleiche der Brix9-2-5 Sequenz zwischen verschiedenen Pflanzenarten, die ein konserviertes Asp (D) besitzen.

Buchstabe D für die Aminosäure Aspartat in Position 348) oder eine mutierte LIN5-cDNA von *S. lycopersicum* (LIN5lyc-D) tragen. Im Gegensatz zum leeren Vektor zeigten die Hefen, die mit dem Invertasegen transformiert wurden, erhebliches Wachstum. Wobei die Hefe transformiert mit dem LIN5lyc-D bzw. LIN5pen-D Allel ein wesentlich besseres Wachstum vorwies, als die Hefe mit dem LIN5lyc-E Allel. Dieser Unterschied konnte dabei nicht auf Veränderungen im Proteingehalt zurückgeführt werden, wie die Analyse mittels Western-Blotting ergab.

Enzymatische Aktivitätsstudien zur Saccharosehydrolyse der drei Invertaseenzyme ergaben bei doppelt reziproker Auftragung gegen die Substratkonzentration einen linearen Verlauf. Die berechnete Michaelis-Menten-Konstante für Saccharose ( $K_m(\text{Suc})$ ) der drei Enzyme LIN5lyc-E, LIN5pen-D und LIN5lyc-D ergab 31.0, 11.6 und 5.1 mM. Die Werte für die *S. pennellii* und der mutierten *S. lycopersicum* Invertase liegen im Bereich bereits publizierter Invertasen aus dem Pflanzenreich. Die nicht-mutierte *S. lycopersicum* Invertase hat eine wesentlich geringere Aktivität, als bereits bekannte Invertasen, die in der BRENDA-Datenbank annotiert sind ([www.brenda.uni-koeln.de](http://www.brenda.uni-koeln.de)). Das Komplementationsexperiment zeigt, dass die Aminosäure Asp in der Position 348 eine entscheidende Rolle in der Aktivitätssteigerung des Enzymes trägt und somit SNP2878 für das QTN und dessen Phänotyp und die Zuckersteigerung verantwortlich ist. Eine jüngste Studie zur Proteinstruktureklärung der Invertase in *Thermotoga maritima*

konnte dem Enzym eine bimodulare Anordnung zuweisen. Die Hydrolysesite weist hierbei eine Taschentopologie auf (Alberto *et al.*, 2004). Die *S. pennellii* Invertase zeigt im Homologievergleich mit oben genanntem Organismus, dass die Aminosäure Asp in Position 348 sich in der Lokalisierung mit der Aminosäure Tyr in Position 266 deckt. Diese Position liegt 10Å innerhalb der katalytischen Stelle, die mit der Saccharoseerkennung und -bindung verbunden wird. Die Ergebnisse in dieser Studie zur Identifizierung eines Brix QTLs sind übereinstimmend mit der Aufklärung der Proteinkristallstruktur und ermöglichen einen Aufschluss darüber wie eine Punktmutation die Aktivität der Invertase und den Zuckerertrag in Tomaten beeinflussen kann.

Die geschilderte Aufklärung eines Brix QTLs zeigt, wie man mittels diesen Ansatzes Qualitätsmerkmale auf genetischer und biochemischer Ebene identifizieren kann. Hierbei muss man jedoch berücksichtigen, dass die genetische Identifizierung dieses QTLs der letzte Schritt eines Züchtungsprojektes ist, das vor zehn Jahren begann. Die Tatsache, dass eine landwirtschaftlich wichtige, physiologische Eigenschaft durch einen einzigen Basenaustausch verursacht wird und dieser durch die geschilderte Züchtungsmethode identifiziert werden kann, demonstriert die Nützlichkeit dieser Methodik. In Kollaboration mit Dani Zamir (Hebräische Universität zu Jerusalem, Rehovot, Israel) untersucht unser Labor die *S. pennellii* Introgression Linien auf metabolische QTLs. Hierzu verwenden wir eine in unserem Labor etablierte GC-MS Methode zur Erstellung von metabolischen Profilen (Roessner *et al.*, 2001, Fernie *et al.*, 2004). Das metabolische Profil erstellt aus dem Perikarp von reifen Tomatenfrüchten umfasst Metabolite verschiedenster Klassen, wie Zucker, Aminosäuren, organische Säuren und Vitaminen. Dieser Kollaboration vorausgegangen ist ein erstes Experiment zur Evaluierung der Metabolitgehalte von Wildspeziestomaten. Die metabolischen Profile der Wildspezies, dieselben wie in der Invertaseuntersuchung, zeigen eine große Varianz im Aminosäurehaushalt, als auch bei einigen mit dieser Methode detektierbaren Sekundärmetaboliten. Hingegen zeigten viele Zucker und organische Säuren des Krebszyklus (Abb. 4) (Schauer *et al.*, 2005) nur geringfügige Veränderungen in ihrem Gehalt. Diese Ergebnisse weisen daraufhin, dass die Kreuzung der untersuchten Wildspeziestomaten mit Elitelinien ein sehr geeigneter Ansatz ist um die metabolische

Zusammensetzung der Frucht zu verändern. Die Verwendung des obengenannten GC-MS Protokolls auf Früchte der 76 *S. pennellii* Introgression Linien aus zwei Erntejahren ergab über 300 Metaboliten QTLs. Hierbei zeigte sich, dass ca. 40% der signifikanten Metabolitänderungen in beiden Ernten konserviert sind (unveröffentlichte Ergebnisse). Sobald die Daten statistisch vollständig analysiert sind, werden sie eine reichhaltige Informationsbasis für das Mapping von Metaboliten QTLs bilden. Unserer eigenen Forschung, als auch der anderer Gruppen, dienen die Ergebnisse als wichtige Basis zur Identifizierung der genetischen Grundlage dieser metabolischen Merkmale.

### Danksagung

Wir danken Lothar Willmitzer, Dani Zamir und Yaniv Semel für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und Diskussion, sowie der Deutsch-Israelischen-Projektkooperation für die finanzielle Unterstützung.

### Kontakt

Dr. Alisdair R. Fernie  
Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie Potsdam-Golm  
E-mail: [fernie@mpimp-golm.mpg.de](mailto:fernie@mpimp-golm.mpg.de)

### Literatur

- Alberto F. *et al.* *J. Biol. Chem.* 279, 18903-18910 (2004).
- Bernacchi D. *et al.* *Theor. Appl. Genet.* 97, 170-180 (1998).
- Eshed Y.; Zamir D. *Genetics* 141, 1147-1162 (1995).
- Fernie A.R. *et al.* *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 5, 763-769 (2004).
- Fray A. *et al.* *Theor. Appl. Genet.* 108, 485-496 (2004).
- Fridman E. *et al.* *Science.* 305, 1786-9 (2004).
- Fridman E. *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97, 4718-4723 (2004).
- Fulton T.M. *et al.* *Theor. Appl. Genet.* 100, 1025-1042 (2000).
- Gozalbo D.; Hohmann S. *Curr. Genet.* 17, 77-79 (1990).
- Gur A.; Zamir D. *PLoS Biol.* 2, e245 (2004).
- Gur A. *et al.* *Trends Plant Sci.* 9, 107-9 (2004).
- Koch K. *Curr. Opin. Plant Biol.* 7, 235-246 (2004).
- Roessner U. *et al.* *Plant Cell* 13, 11-29 (2001).
- Singer J.B. *et al.* *Science.* 304, 445-8. (2004).
- Tang G.Q. *et al.* *Plant Cell* 11, 177-89 (1999).
- Tanksley S.D. *et al.* *Theor. Appl. Genet.* 92, 213-224 (1996).
- Zamir D. *Nat. Rev. Genet.* 2, 983-990 (2000).



# Koexistenz bei Mais machbar?

## Ergebnisse des Erprobungsanbaus 2004

Wilhelm Eberhard Weber, Thomas Bringezu, Inge Broer, Falko Holz und Joachim Eder



Abb. 1: Maisbestände nach Befall mit dem Maiszünsler „*Ostrinia nubilalis*“ (links konventioneller Mais, rechts Bt-Mais). Der Bestand mit konventionellem Mais ist durch den Befall mit dem Maiszünsler stark geschädigt. Solche Schäden führen zu Ertragseinbußen von 15 % und mehr. Foto: N. Müllereder, Monsanto Agrar Deutschland GmbH

Zur Vermeidung von Konflikten zwischen Nachbarn sind verbindliche Regeln erforderlich. Das gilt auch in der Landwirtschaft für verschiedene Anbauformen mit und ohne transgene Pflanzen. Wie weit muss ein Feld mit transgenen Pflanzen von einem Acker entfernt sein, auf dem nicht kennzeichnungspflichtiges Erntegut gewonnen werden soll? Die Antwort wird für jede Kulturart anders ausfallen. Im Erprobungsanbau 2004 wurde diese Frage speziell für Bt-Mais mit dem Konstrukt MON810 der Linie „YieldGard®MON810“ von Monsanto untersucht. Der Bt-Mais besitzt im Zellkern eine stabil integrierte Kopie des cry1Ab-Gens. Dieses produziert ein Toxin, das spezifisch gegen den Maiszünsler (*Ostrinia nubilalis*) wirkt. Die Larven des Maiszünslers bohren sich in den Maisstängel ein und nehmen beim Fraß von Pflanzenteilen dieses Toxin auf. Dadurch wird die Darmwand geschädigt und die Larve abgetötet. Bei konventionellem Mais führt der Fraß im Stängel dazu, dass die reifende Maispflanze schon bei geringer Belastung bricht (Abb. 1). Ebenso können die sich entwickelnden Kolben geschädigt werden. Durch den Schutz des Bt-Mais vor Fraßschäden wird dem Befall mit Mykotoxin bildenden Schimmelpilzen vorgebeugt und damit die Anreicherung von Pilzgiften wie Fumonisin und Moniliformin im Erntegut reduziert.

Alle im Erprobungsanbau eingesetzten

Bt-Maissorten entstanden über Kreuzungen mit der Linie „YieldGard®MON810“. Zum Einsatz kamen die Sorten TXP138-F und MEB307Bt von Monsanto, PR38F71 und PR39v17 von Pioneer sowie KXA4291 von KWS. Sie besaßen eine Vorvertriebsgenehmigung für den Anbau im Jahr 2004. In den Verträgen zwischen den Züchtern und den Landwirten wurde die getrennte Ernte und Lagerung des Erntegutes von Bt-Mais und konventionellem Mais sowie eine betriebseigene Verwertung festgelegt.

### Umfang des Erprobungsanbaus

Der Erprobungsanbau erfolgte so weit wie irgend möglich unter Praxisbedingungen. Dabei wurde der Anteil gentechnisch veränderter (gv) DNA im Erntegut ermittelt, während im Rahmen der vom BMBF initiierten Sicherheitsforschung Auskreuzungsraten in kleinen Parzellen erfasst wurden (Loos et al. 2003). Der Schlag mit Bt-Mais – die Größe variierte von 0,3 ha bis 23,0 ha – war an allen Seiten von konventionellem, in der Regel isogenem Mais umgeben, so dass Mais an Mais geprüft wurde (Abb. 2). Bt-Mais und angrenzender konventioneller Mais standen im gleichen Betrieb. Dadurch wurden Interessenkonflikte vermieden. Nach diesem Plan erfolgte ein Anbau an 30 Standorten, die über 7 Bundesländer von Mecklenburg-Vorpommern bis Bayern verteilt waren (Abb. 3). An zwei Standorten mussten die Flächen kurz nach der Aussaat umgebrochen werden. Ursachen waren ein starker Fritfliegenbefall und ein sehr ungleichmäßiger Aufgang. Die hier dargestellten Ergebnisse bezie-

hen sich auf alle Standorte für Silomais. Darunter sind auch die sechs Standorte, deren Ergebnisse auf der Pressekonferenz in Berlin am 24. November 2004 dargestellt worden sind (Dombrowski 2004).

### Kritische Punkte

Um eine verlässliche Antwort zur Koexistenz zu erhalten, müssen folgende Punkte beachtet werden:

1. Das Untersuchungsgebiet muss repräsentativ für alle Maisanbaugebiete sein. Bei Silomais wurde mit 19 Standorten eine Zahl erreicht, die weit über der Flächenanzahl in vergleichbaren Koexistenzstudien (Mele et al. 2004, Guenebeaud 2004) liegt. Die Landwirte nahmen freiwillig am Erprobungsanbau teil und bekundeten damit ihr großes Interesse für den Anbau von gentechnisch verändertem Mais.
2. Der für eine Koexistenz notwendige kritische Abstand muss innerhalb des Untersuchungsbereiches liegen. Aus Untersuchungen zu Körnermais (Henry et al. 2003, Brookes et al. 2004, Mele et al. 2004) war bekannt, dass sich die kritische Zone mit Einträgen über dem EU-Schwellenwert von 0,9 % bis zu einem Abstand von ungefähr 25 m erstreckt. Die Proben wurden deshalb in den Streifen 0-10 m, 20-30 m und 50-60 m gezogen.
3. Die Genauigkeit der eingesetzten Analyse-methode muss überprüfbar sein. Zur Einschätzung der Genauigkeit der Analyse-methode (quantitative PCR) wurden in einem Vorversuch vier Laboren Mehlproben von Körnermais mit bekanntem GV-Anteil

Abb. 2: Schema des Grundplanes für den Anbau an allen Standorten. Jeder Stern kennzeichnet einen Streifen, in dem eine Sammelprobe gezogen wurde.

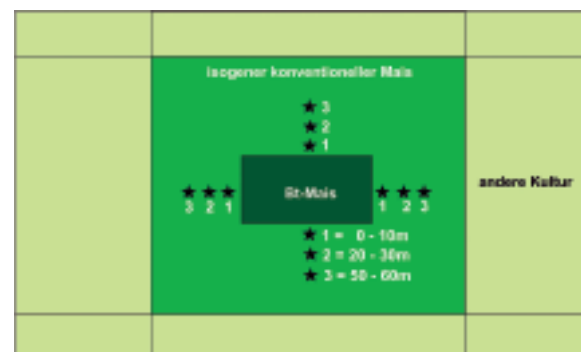




Abb. 3: 30 Standorte in sieben Bundesländern beim Erprobungsanbau 2004.

vorgelegt. Auf der Basis dieses Vortestes wurden zwei Labore für den Erprobungsanbau ausgewählt. Einzelheiten werden weiter unten dargestellt.

4. Andere wesentliche Einflussfaktoren wie Synchronisation der Blütezeit und Einfluss des Windes zur Zeit der Blüte müssen erfasst werden, um ihre Bedeutung für die Genauigkeit der Vorhersage zu erkennen.

Die Probenahme erfolgte deshalb in allen vier Himmelsrichtungen, und an mehreren Standorten wurden Blühverlauf und Windverhältnisse genau erfasst. Der Witterungsverlauf mit kühlen Temperaturen während der Jugendentwicklung führte zu einer guten Synchronisation der Pollenschüttung im Bt-Mais und dem Schieben der Narbenfäden im angrenzenden konventionellen Mais.

### Laborvergleichstest mittels Vorversuch

Die Kennzeichnungspflicht pflanzlicher Produkte als gentechnisch verändert (gv) wird durch Schwellenwerte geregelt. Futtermittel müssen derzeit im EU-Raum bei gv-Anteilen über 0,9% gekennzeichnet werden. Durch diese Regelung ist eine Quantifizierung des gv-Anteils erforderlich. In der Empfehlung zur Durchführung der EU VO 1830/2003 wird auch festgelegt, dass der gv-Gehalt als prozentuales Verhältnis der Anzahl der gentechnisch veränderten DNA-Kopien und der Zieltaxon-spezifischen DNA-Kopien bezogen auf das haploide Genom zu ermitteln ist. Im Falle des Erpro-

bungsanbaus wurde ein Event-spezifischer Nachweis der MON810-Sequenz sowie der Nachweis einer Taxon-spezifischen Mais-Referenzsequenz mittels quantitativer real-time PCR benutzt. Die Quantifizierung erfolgt im Standardkurvenverfahren durch Kalibrierung gegen zertifiziertes MON810-Referenzmaterial (IRMM-413).

Zentraler Punkt bei der Prüfung auf Einhaltung von Schwellenwerten ist die Verfügbarkeit einer ausreichend empfindlichen und zuverlässigen Prüfmethode. Aus Ringversuchen zwischen Laboren, die das obengenannte MON810-spezifische Nachweissystem einsetzen, ist bekannt, dass die Ergebnisse quantitativer PCR-Untersuchungen Messschwankungen zwischen 30 bis 40 % (relative Standardabweichung) unterliegen können (Vornorm ISO/FDIS 21570:2003). Diese Schwankungsbreite tritt generell bei der quantitativen gv-DNA-Bestimmung auf und wird deswegen als methodisch bedingt angesehen. In einem Vortest wurde geprüft, wie genau ein Labor den gv-DNA-Anteil in Mehlproben aus Körnermais mit bekannter Konzentration an gentechnisch veränderten Organismen (GVO) erfasst. Die Konzentrationen wurden durch Beimischung von Bt-Maiskörnern zu konventionellem Mais eingestellt. Sie wurden mit 0 %, 0,1 %, 0,4 % und 1,5 % so gewählt, dass neben einer Nullvariante zwei Konzentrationen unter und eine über dem Schwellenwert lagen.

Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengestellt. Alle Labore arbeiteten sauber, sie fanden in der Nullvariante keine genetisch veränderten DNA-Anteile, wohl aber in allen anderen Proben, und zwar in beiden unabhängig voneinander durchgeführten Ansätzen. Die Empfindlichkeit der Methode ist daraus ersichtlich, dass auch die Beimischung von 0,1 %

ebenso wie alle höheren Konzentrationen sicher erkannt wurde. Vergleicht man die Ergebnisse getrennt nach Laboren, wurde auch die Reihenfolge der Konzentrationen immer richtig bestimmt.

Ob eine Probe zu kennzeichnen ist, wird über den Schwellenwert entschieden. Die Genauigkeit der Messmethode ist deshalb insbesondere für richtige Einstufung von Proben mit gv-Anteilen, die in der Nähe des kennzeichnungspflichtigen Schwellenwertes von 0,9 % liegen, von großer Bedeutung. Von daher ist die absolute Höhe der Messwerte für die Beurteilung einer Probe sehr wichtig. Labor A lieferte bei allen Proben mit gv-Anteil mit Ausnahme der Bestimmung bei 0,1 % gv-Anteil immer zu niedrige Werte, Labor D lieferte dagegen bei allen Proben mit gv-Anteil immer zu hohe Werte. Hier betrug die Überschätzung bis zu 100 %. Damit waren diese beiden Labore für den Erprobungsanbau nicht geeignet. Labor A hätte ein zu optimistisches Bild geliefert, bei Labor D wäre die Wahrscheinlichkeit hoch gewesen, dass der gv-Anteil in den Proben systematisch zu hoch gemessen wird. Daher fiel die Wahl auf die Labore B und C, obwohl auch bei diesen Laboren Unterschiede zwischen verschiedenen Ansätzen auftraten. Es gab aber bei beiden Laboren keine systematische Über- oder Unterbestimmung.

Verglichen mit den Unterschieden, die zwischen zwei Ergebniswerten aus den parallel durchgeführten DNA-Präparationen auftraten, waren die Unterschiede zwischen Doppelbestimmungen mit derselben DNA-Präparation minimal. Die maximale Differenz zwischen Einzelwerten aus einer DNA-Präparation betrug 0,39 % im gv-DNA-Gehalt, zwischen Mittelwerten aus zwei unabhängigen Präparationen

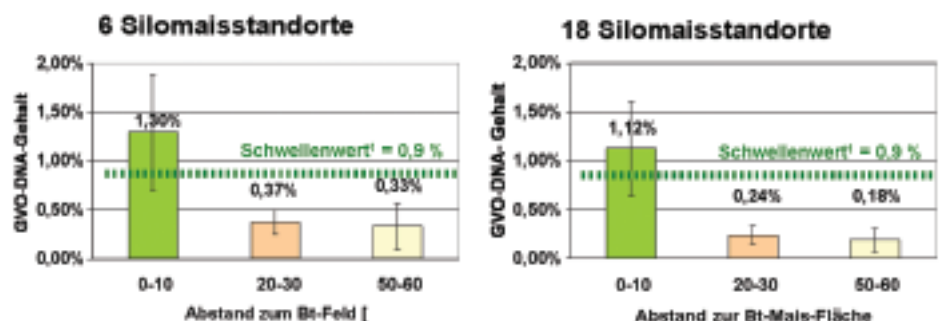


Abb. 4: GVO-DNA-Eintrag aus Bt-Mais-Beständen in benachbarte Bestände mit konventionellem Mais.

In der Abbildung ist das Mittel der Untersuchungen am Silomaiserntgut an den 6 in der Pressekonferenz in Berlin vorgestellten Standorten (links) allen 18 Standorten (rechts) gegenübergestellt.

<sup>1</sup> Lebens- und Futtermittel müssen nach EU-Verordnung 1829/2003 ab 0,9 % GVO-Gehalt als genetisch verändert gekennzeichnet werden

		Konzentration [%]			
MON810		0,00	0,1	0,4	1,5
Labor A	Wert 1	0,00	0,08	0,31	0,98
	Wert 2	0,00	0,14	0,34	1,20
	Mittel	0,00	0,11	0,33	1,06
Labor B	Wert 1	0,00	0,11	0,26	1,58
	Wert 2	0,00	0,10	0,52	2,40
	Mittel	0,00	0,11	0,44	1,99
Labor C	Wert 1	0,00	0,07	0,28	2,34
	Wert 2	0,00	0,07	0,42	1,28
	Mittel	0,00	0,07	0,37	1,81
Labor D	Wert 1	0,00	0,12	0,89	2,75
	Wert 2	0,00	0,18	0,70	3,40
	Mittel	0,00	0,15	0,80	3,08

Tab. 1: Ergebnisse des Vortests zur Einschätzung der Laborgenauigkeit. Die Labore erhielten Mehlproben mit definierten Konzentrationen an Bt-Mais (MON810) zur Analyse. Für jedes Labor sind die Ergebnisse an zwei unabhängigen DNA-Präparationen (Wert 1 und 2) und das Mittel dargestellt.

hingegen 1,06 % im gv-DNA-Gehalt. Um den Fehler möglichst gering zu halten, wurde den für den Erprobungsanbau ausgewählten Laboren zur Auflage gemacht, je Probe zwei DNA-Präparationen durchzuführen. Die Fehlervarianz geht dann für das Mittel aus zwei Werten auf die Hälfte zurück.

### Ergebnisse für Silomais

Für Silomais liegen Ergebnisse zu insgesamt 18 Standorten in je vier Himmelsrichtungen und drei Abständen vor. Bedingt durch die örtlichen Gegebenheiten konnten bei einigen wenigen Standorten einzelne Werte nicht erfasst werden. Dadurch reduzierte sich die Gesamtzahl von maximal 216 Werten auf 184 Werte, und zwar auf 70 Werte im Abstand 0-10 m, 64 Werte im Abstand 20-30 m und 50 Werte im Abstand 50-60 m. Für jeden Wert lagen je Labor zwei Bestimmungen aus unabhängigen Ansätzen vor, so dass die Gesamtzahl der Einzelanalysen 736 betrug.

Im Erprobungsanbau wurde der GVO-Eintrag in vier Richtungen erfasst (Abb. 2). Die über alle Richtungen gemittelten Werte liegen den Berechnungen in Abb. 4 zugrunde. Wie aus dieser Abbildung ersichtlich, wurden die in der Pressekonferenz in Berlin am 24. November 2004 vorgestellten Ergebnisse von sechs Standorten bei der Analyse aller 18 auswertbaren Silomaisstandorte bestätigt. Die Proben aus den Streifen 20-30 m und 50-60 m blieben im Mittel sehr deutlich unter dem Schwellenwert von 0,9 %. Dies traf auch bei einer Einzelbetrachtung aller 18 Standorte zu. Anders war die

Situation bei den Proben aus der Zone nahe am Bt-Mais (0-10 m). Hier lagen an fünf Standorten die Werte mit mehr als 2 % deutlich über dem Schwellenwert von 0,9 %. An sieben Standorten wurden Werte zwischen 0,6 und 1,0% in der Nähe des Schwellenwertes gefunden. An sechs Standorten war der GVO-Eintrag im Abstand bis 10 m mit weniger als 0,3 % gering.

Die Analyse der einzelnen Werte zeigte auch, dass mit der quantitativen PCR Fehler bei der Durchführung nachgewiesen werden konnten. So wurde an einem Standort in Brandenburg entweder der Anbauplan bei der Aussaat oder der Beprobungsplan bei der Ernte nicht eingehalten. Die Bt-Mais-Parzelle lag an einer anderen Stelle als bei der Ernte vorgegeben wurde. Ein zweiter Fehler wurde dadurch aufgedeckt, dass an einem Standort eine im Abstand von 50-60 m gezogene Probe einen Eintrag von mehr als 2 % aufwies. Nähere Erkundungen ergaben, dass die Sammelprobe am äußersten Feldrand in einem Bereich gezogen wurde, in dem auch die Befüllung der Drillmaschine erfolgte. Die Breite des konventionellen Schlages betrug in dieser Richtung nur 60 m. Der Fehler konnte über zusätzliche Analysen aufgedeckt werden, weil in diesem Fall Proben von Maiskolben aus diesem Streifen zur Verfügung standen. In den Körnern wird ein höherer Anteil erwartet als im Häckselgut der Gesamtpflanze, er betrug aber nur 0,51 %.

### Zuverlässigkeit der Laborergebnisse im Erprobungsanbau

Jede einzelne Bestimmung des gv-Anteils setzte sich im Mittel aus vier Werten zusammen, nämlich aus zwei unabhängigen DNA-Präparationen von je zwei Laboren. Daher ließ sich die Reproduzierbarkeit der im Erprobungsanbau ermittelten Werte gut überprüfen. Vergleicht man zunächst die zwei unabhängigen Messansätze nach Laboren getrennt, so ergeben sich im Durchschnitt geringe Unterschiede, obwohl vereinzelt auch größere Differenzen auftraten. Ein Vergleich der Ergebnisse beider Labore zeigte für alle untersuchten Abstände signifikante Unterschiede. Ein Labor lieferte im Mittel über alle Standorte deutlich höhere Werte als das andere Labor. Im Erprobungsanbau lagen bei Labor B vier von 64 Werten beim Abstand 20-30 m und ein Wert von 50 beim Abstand 50-60 m über dem Schwellenwert, bei Labor C gab es nur einen Wert beim Abstand 20-30 m. Daraus resultierte im Mittel über beide Labore, dass vier von 64 Werten

beim Abstand von 20-30m über dem Schwellenwert von 0,9 % lagen, aber kein Wert beim Abstand 50-60m. Gemittelt über die Richtungen lag nur bei Labor B ein einzelner Wert im Abstand 20-30m mit 0,97 % knapp über dem Schwellenwert.

### Fazit

Die Ergebnisse des Erprobungsanbaus 2004 bei Mais zeigen, dass der Polleneintrag aus Bt-Mais in benachbarte Bestände mit konventionellen isogenen Maissorten mit wachsendem Abstand sehr schnell abnimmt. Schon im Streifen von 20-30 m wurde für jeden der 18 beprobten Silomaisstandorte, gemittelt über die zwei zertifizierten Labore, nur ein Wert über dem derzeit gültigen EU-Schwellenwert von 0,9 % gefunden, im Abstand von 50-60 m lag kein einziger Wert über dem Schwellenwert. Allerdings ergab sich, dass die Messung des gv-Anteils beim heutigen Stand der Methodik mit gewissen Unsicherheiten behaftet ist. Im Erprobungsanbau wurde diesem Umstand durch Einbeziehung von zwei zertifizierten Laboren nach sorgfältiger Auswahl über einen Vortest Rechnung getragen. **Die Ergebnisse des Erprobungsanbaus 2004 zeigen, dass bei Mais eine Koexistenz zwischen konventioneller und Gentechnik orientierter Landwirtschaft möglich ist.** Unter Umständen müssen bestimmte Vorkehrungen zur Vermeidung unerwünschter GVO-Einträge in direkt angrenzende Nachbarbestände getroffen werden.

### Kontakt

Prof. Dr. Wilhelm Eberhard Weber  
 Institut für Pflanzenzüchtung  
 und Pflanzenschutz  
 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
 E-Mail: eberhard.weber@landw.uni-halle.de

### Literatur

- Brookes, G. et al., 2004. *Genetically modified maize: pollen movement and crop co-existence.* ©PG Economics, 1-20.
- Dombrowski, S., 2004. *Es geht doch – und nun?* GenomXPress 4/04, 33.
- Guenebeaud, B., 2004. *Operational programme for evaluation of biotechnology crops (POECB).*
- Henry, C. et al., *Farm scale evaluations of GM crops. Part I: Forage Maize, Final Report 2000/2003.* Defra, 1-25.
- Loos, C. et al., 2003: *Spatially explicit modelling of transgenic maize pollen dispersal and cross-pollination.* J. Theor. Biol. 225, 241-255.

# Das Bielefelder GenDB-Annotationsystem

Folker Meyer, Daniela Bartels und Alexander Goesmann



Nach der Sequenzierung und Assemblierung eines bakteriellen Genoms besteht die nächste Aufgabe in der Annotation des Genoms. Unter Annotation wird gemeinhin der Prozess der Bestimmung der Gene sowie die Zuweisung möglicher Funktionen bezeichnet. Ein erheblicher Teil bei dieser Arbeit wird von Computerprogrammen, so genannten Genom-Annotationssystemen erledigt. Diese übernehmen zunächst die automatische Annotation und in der Mehrzahl der Projekte wird nach der automatischen noch eine zusätzliche manuelle Annotation mit Hilfe des Softwaresystems durchgeführt.

Für die Annotation mikrobieller Genome wurde an der Universität Bielefeld das Genom-Annotationssystem GenDB entwickelt (1). Das System ist in Bielefeld installiert und wird beteiligten Forschungsgruppen über eine Web-Schnittstelle zur Verfügung gestellt. Im Rahmen der BMBF GenoMik Förderinitiative wird GenDB von allen beteiligten Netzwerken genutzt.

Die grundlegende Philosophie von GenDB ist die effiziente Kombination von Bioinformatik und Expertenwissen. Ein Experte soll mittels GenDB schnell und zielsicher Entscheidungen bei der manuellen Annotation treffen können. Dabei unterstützt das GenDB-System ihn mit benutzerfreundlichen Bildschirmmasken und vorberechneten bioinformatischen Analysen (Abb. 1).

Bei der Annotation mit GenDB werden zunächst die Positionen von Genen auf der genomischen Sequenz vorhergesagt. Hierzu werden neben den international bereits verfügbaren auch neue, in Bielefeld entwickelte Vorhersageprogramme eingesetzt (3). Bei der automatischen Auswertung der Gen-Vorhersage durch das GenDB-System wird größter Wert auf eine möglichst vollständige Vorhersage gelegt (hohe Sensitivität). Da aktuelle Gen-Vorhersageverfahren leider nicht nur in erheblichem Maße übersehen (falsch-Negative) sondern auch artifizielle Gene erzeugen (falsch-Positive), spielt die geeignete Vorver-

arbeitung der Gen-Vorhersage eine große Rolle, um effizient manuell annotieren zu können.

Nach der initialen Gen-Vorhersage erfolgt eine Reihe von automatischen Analyse-schritten, deren Ziel es ist, eine umfassende Sammlung von bioinformatischen Beobachtungen (Observationen) über jedes Gen zu berechnen. Auf Basis dieser Beobachtungen werden die Gene dann funktionell klassifiziert und automatisch annotiert. Der Annotationsprozess für ein Gen beinhaltet die Filterung von richtigen Beobachtungen, die dann geeignet zu einer möglichst vollständigen Beschreibung, der Annotation, zusammengefasst werden.

Anschließend an diesen automatischen Verarbeitungsschritt kann die manuelle Annotation erfolgen. Dem Annotator stehen nun Informationen wie Datenbanksuchergebnisse, Gen-Kontext, Proteinmotive, Einordnung in metabolische Prozesse, u.a. zur Verfügung. Abhängig von der projektspezifischen Annotationsstrategie kann ein Annotationsteam das Genom in funktionelle Kategorien nach KEGG,



Abb. 1: GenDB Hauptfenster mit Observations (Analyseresultate von verschiedenen Bioinformatik-Werkzeugen wie z.B. BLAST (2)) für ein ausgewähltes Gen. Im Hauptfenster wird eine Region des Genoms grafisch dargestellt, wobei jeder Pfeil einem Gen entspricht. Die Observations im zweiten Fenster erscheinen für das im Hauptfenster ausgewählte Gen (hellgrün).

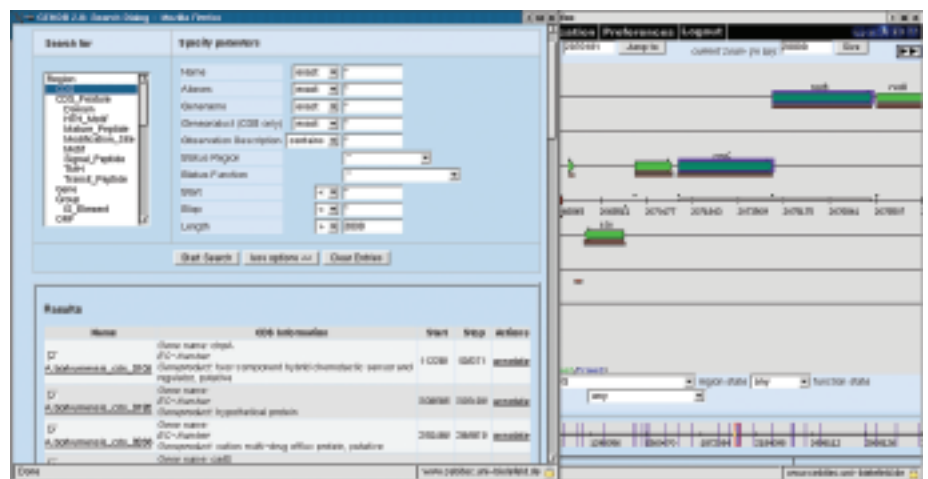


Abb. 2: Suchdialog und Abbildung des Such-Ergebnisses auf den GenDB Contig View. Es wurden im links dargestellten Such-Interface alle Gene mit einer Länge über 3000 Basen gesucht. Diese werden im rechts gezeigten Contig View hervorgehoben.



Abb. 3: Der „Pinned-Region-View“ im SEED-System. Ausgehend von einem ausgewählten Gen (hier in rot eingefärbt mit Nr. 1) wird dessen genomischer Kontext in der obersten Zeile dargestellt. Basierend auf bidirektionalen BLAST-Treffern werden Homologe des ausgewählten Gens in anderen Organismen gesucht. Die Umgebung der gefundenen Gene wird dann pro Genom in einer weiteren Zeile visualisiert. Wie in dem hier gezeigten Beispiel anhand der Farb- und Nummern-Kodierung zu erkennen (gleiche Farben und Nummern bedeuten homologe Gene), ist die Reihenfolge der meisten Gene in den dargestellten Genomen konserviert.

COG oder GO (GeneOntology) aufteilen, um so zu garantieren, dass bei den Annotatoren vorhandene Expertise über einzelne Teilprozesse oder Komponenten optimal genutzt wird.

Zum Abschluss der Annotation und während des gesamten Prozesses kann das Annotationsteam eine Reihe von Anfragen an das Annotationssystem stellen. Diese umfassen metabolische Karten, lineare und zirkuläre Darstellungen des Gesamtgenoms und die Möglichkeit, jederzeit bestimmte Suchergebnisse auf diese Ansichten zu projizieren (Abb. 2). Damit können z. B. Gene eines Stoffwechselweges auf der genomischen Sequenz oder Gene mit ungewöhnlichen Startcodons hervor gehoben werden.

Die aktuell im Einsatz befindliche Version der Software (GenDB 2.0) wurde bereits für mehr als zwanzig Projekte genutzt und erfährt beständig Erweiterungen. Als wohl größter Schritt in der letzten Zeit ist die aktuell als Prototyp verfügbare Integration mit der SEED-Software für komparative Genomanalyse (Abb. 3) zu nennen. Zusammen mit einem US-amerikanischen Team wird mit dem ersten gemeinsamen Release GenDB/SEED das wohl aktuell umfangreichste Softwarepaket zur Analyse prokaryotischer Genome erstellt. Aus der Sicht eines Annotationsteams wird durch die Einbindung von SEED der Gen-Kontext auf alle verwandten Genome erweitert.

Die Integration von Proteom- und Transkriptomdaten war zu Beginn ein wesentlicher Grund für die Entwicklung eines eigenen Systems. Mit dem ebenfalls in Bielefeld ent-

wickelten BRIDGE-System (4) können Transkriptom- und Proteomdaten auf der Ebene der Programmierung transparent integriert werden (Abb. 4). Somit ist es nun etwa möglich, domänenübergreifende Abfragen etwa nach kurzen Genen, die bereits im 2D-Gel gefunden wurden, oder dem Zusammenhang nach überexprimierten Genen und abweichendem Codongebrauch zu stellen und mittels des Gesamtsystems zu beantworten.

Die Verfügbarkeit der Software wird durch eine sogenannte Open-Source-Lizenz, hier Gnu Public License (GPL) gesichert. Die Software wird ab Version 2.2 anderen Gruppen im Quelltext zum Download zur Verfügung gestellt. Ältere Versionen erforderten zum Teil ein Lizenzabkommen mit der Universität Bielefeld.

Die Nutzung des GenDB-Systems ist über eine Kooperation oder durch die Etablierung einer lokalen Installation möglich. Im Falle einer Kooperation wird auf dem Bielefelder Server ein GenDB-Projekt eingerichtet, zu dem nur die jeweils mit der Annotation befassten Gruppen Zugang haben. So ist absolute Datensicherheit gewährleistet. Für die eigenständige Weiterentwicklung oder Anpassung von GenDB an eigene Anforderungen ist jedoch eine lokale Installation die bessere Lösung. Eine Reihe von Gruppen haben schon eigene GenDB-Installationen, wie z.B. das Max-Planck-Institut für Marine Mikrobiologie in Bremen und das Argonne National Lab in Chicago, USA. Wenn bereits ein Rechencluster, die notwendigen Software-Schnittstellen (DRMAA, BioPerl,



Abb. 4: Integration von Proteom- und Genomdaten. Das hier gezeigte Protein-Gel wurde mit der in Bielefeld entwickelten Software ProDB analysiert. Markierte grüne und rote Spots sind vom Experimentator aus dem Gel zur weiteren Analyse ausgeschnitten worden. Die rot eingefärbten sind bereits einem Gen der Genomsequenz im GenDB-System zugeordnet worden. Im GenDB-System können nun etwa alle Gene abgefragt werden, die in einem Proteingel identifiziert worden sind.

MySQL, Apache) und die benötigten Bioinformatik-Werkzeuge und Datenbanken vorhanden sind, ist die Installation von GenDB in der Regel innerhalb weniger Stunden möglich.

Zu den Highlights im bisherigen Einsatz von GenDB gehört neben den Anwendungen im Bereich der Genomik-Initiative sicherlich auch die Kooperation mit der Gruppe von Stephan C. Schuster (ehemals MPI Entwicklungsbiologie, Tübingen) zur Analyse des räuberischen Bakteriums *Bdellovibrio bacteriovorus* (5). Dieser Organismus benutzt andere Bakterien als Wirt, vermehrt sich in dem Wirt und verzehrt ihn von innen heraus.

Die Weiterentwicklung von GenDB geht voran, und die Veröffentlichung der neuen Version 2.2 ist für die erste Jahreshälfte 2005 geplant. Die weiteren Komponenten für Transkriptomdaten (EMMA) und Proteomdaten (ProDB) werden ebenfalls an der Universität Bielefeld weiterentwickelt. Das SEED-System wird in einer transatlantischen Kooperation mit dem US-amerikanischen FIG-Konsortium ([www.the-fig.info](http://www.the-fig.info)) gemeinsam entwickelt.

### Web-Site

[www.cebitec.uni-bielefeld.de/groups/brf/software/](http://www.cebitec.uni-bielefeld.de/groups/brf/software/)

### Kontakt

Dr. Folker Meyer  
 Centrum für Biotechnologie (CeBiTec)  
 Universität Bielefeld  
 E-Mail: [fm@uni-bielefeld.de](mailto:fm@uni-bielefeld.de)

### Literatur

1. Meyer, F. et al. (2003) GenDB – an open source genome annotation system for prokaryote genomes. *Nucleic Acids Res.* 31, 2187-2195.
2. Altschul, S.F. et al. (1997) Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Res.* 25, 3389-3402.
3. McHardy et al. (2004) Development of joint application strategies for two microbial gene finders. *Bioinformatics* 20, 1622-1631.
4. Goesmann, A. et al. (2003) Building a BRIDGE for the integration of heterogeneous data from functional genomics into a platform for systems biology. *J. Biotechnol.* 1006, 157-167.
5. Rendulic, S. et al. (2004) A Predator Unmasked: The Lifecycle of *Bdellovibrio bacteriovorus* from a Genomic Perspective. *Science* 303: 689-692.
6. Mele, E. et al., 2004. First results of co-existence study: *European Biotechnology Science & Industry News* No 4, Vol 3.

# Reduzierte Genome und das Konzept eines minimalen Gensets

Thilo M. Fuchs

## Erste Definition eines minimalen Gensets

Trotz der Entschlüsselung von mittlerweile fast 200 bakteriellen Genomsequenzen ist eine biologisch wichtige Frage noch nicht endgültig geklärt: Wie viele, und welche Gene benötigt eigentlich ein Bakterium zum Wachstum in einer optimalen Umgebung? Eine erste, vorläufige Definition eines solchen minimalen Gensets gelang vor neun Jahren durch den computergestützten Vergleich der Genome von *Haemophilus influenzae* und *Mycoplasma genitalium*, zweier parasitär lebender, stammesgeschichtlich weit voneinander entfernter Bakterien. Es zeigte sich, dass beiden Genomen 256 Gene gemeinsam sind, von denen 240 ortholog und 16 weitere nicht-ortholog sind. Zieht man davon einige Gene ab, die spezifisch bei parasitären Bakterien vorkommen, so erhält man ein hypothetisches minimales Genom, das ein mehr oder weniger komplettes System für Translation, Transkription und DNA-Replikation aufweist, außerdem alle wichtigen Stoffwechselwege und Reparaturmechanismen sowie Chaperone und Signalübertragungswege. 81 dieser Gene, also ein knappes Drittel, erwiesen sich als universal, d. h. orthologe Gene finden sich in Eubakterien, Archaeobakterien und Eukaryonten. Diese kodieren in erster Linie für Translationsfaktoren, tRNA-Synthetasen und Untereinheiten der RNA-Polymerase. Ein Großteil der verbleibenden Gene kodiert vermutlich ebenfalls für lebenswichtige Funktionen innerhalb der Zellen. Nur 75 von ihnen kommen in allen Bakterien vor. Diese fehlende Universalität essentieller Gene bedeutet aber, dass das sog. „non-orthologous gene displacement“, NOGD, in der Evolution eine größere Rolle spielt als bisher angenommen. Das systematische Detektieren von NOGD-Fällen und die Untersuchung der Eigenschaften der jeweiligen Proteine könnten dabei helfen, zu einem weiterführenden Verständnis grundlegender Zellfunktionen zu gelangen.

## Experimentelle Nagelproben

Eine globale Transposon-Mutagenese von *M. genitalium* war 1999 der erste experimentelle Test, den das theoretisch abgeleitete minimale Genom zu bestehen hatte. Dabei zeigte sich, dass 38 (15%) der oben genannten 256 Gene eine Transposon-Insertion tragen konnten, ohne dass jedoch die Überlebensfähigkeit dieser *Mycoplasma*-Mutanten beeinträchtigt gewesen wäre. Daraus musste man den Schluss ziehen, dass die Eigenschaft „evolutionär hoch konserviert“ nicht gleichbedeutend ist mit „essentiell“, und dass auf einige Gene aus dem minimalen Genset verzichtet werden kann. Parallel zur Publikation vieler bakterieller Genome wurden zudem neue experimentelle Ansätze entwickelt, die es innerhalb weniger Jahre ermöglichten, einen Großteil der essentiellen Gene verschiedener Bakterienarten, auch solchen mit größeren Genomen, zu definieren (Tabelle 1). Interessanterweise ergab die systematische Analyse des Genoms von

*Bacillus subtilis*, bei der jedes Gen einzeln untersucht wurde, die Gesamtzahl von 271 essentiellen Genen, eine Zahl, die sehr nahe an der durch den computergestützten Genomvergleich erhaltenen Zahl von 256 Genen liegt. Dagegen sind die entsprechenden Zahlen bei den übrigen Organismen, auch bei *H. influenzae*, meist erheblich höher. Diese Diskrepanz kann zumindest teilweise von den angewandten Techniken, im Fall der Gram-negativen Bakterien auch vom aufwändigeren Aufbau der Zellwand herrühren. In allen beschriebenen Fällen wurden allerdings nur individuelle Gen-Knockouts durchgeführt; aufgrund funktionaler Redundanz ist aber davon auszugehen, dass einzeln verzichtbare Gene nicht unbedingt simultan verzichtbar sind.

Ein interessantes Ergebnis der genomweiten Suche nach essentiellen Genen ist die hohe Zahl von Genen, denen bislang keinerlei Funktion zugeordnet werden konnte. Hierzu gehören bis zu 111 essentielle Gene aus dem *Mycoplasma*-Genom, und sogar bis zu 362

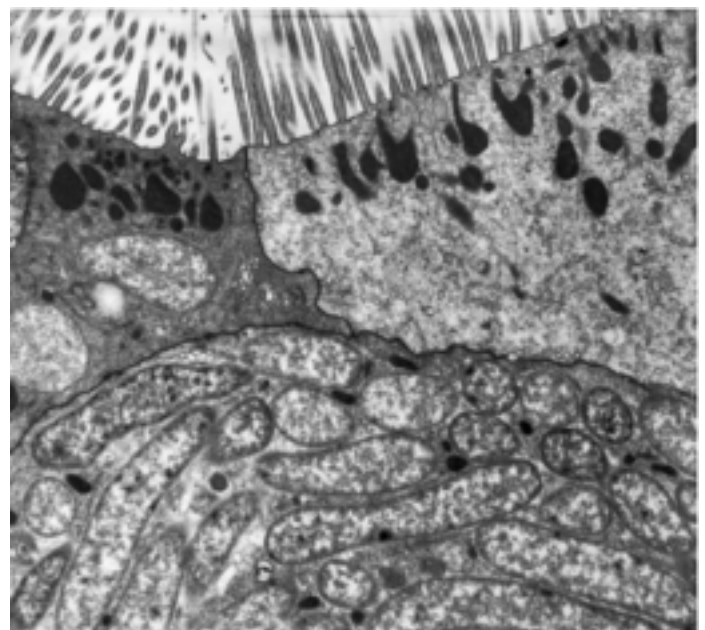


Abb. 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme des Darmepithels von *Camponotus floridanus*. Im unteren Bild-drittel ist eine Bakterienzelle mit endosymbiontischen Gram-negativen Bakterien zu erkennen. Mit freundlicher Genehmigung von Blackwell Publishing Ltd.; aus: Gross, R., Hacker, J., Goebel, W., *Mol. Microbiol.* (2003) 47: 1749 ff.

Bakterium	Methode	Genomgröße [Mb]	Essentielle Gene pro Genom	Anteil am Genom [%]
<i>Escherichia coli</i>	Transposon-Mutagenese	4,64	708	16,6
<i>S. enterica</i> sv. <i>Typhimurium</i>	Insertions-Duplikations-Mutagenese	4,86	490	11,0
<i>Bacillus subtilis</i>	Systematischer Knockout	4,21	271	6,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	Anti-sense RNA	2,82-2,90	658	~25
<i>Haemophilus influenzae</i>	Transposon-Mutagenese	1,83	670	38,0
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Transposon-Mutagenese	0,58	265-350	55,0-73,0
<i>Buchnera</i> spp.	Genomvergleich	0,45-0,64	313	50,0-72,0

Tabelle 1: Essentielle Gensets von Bakterien

Gene aus *H. influenzae*. Aufgrund ihres essentiellen Charakters wird bei einzelnen dieser Gene und ihrer Produkte möglicherweise eine baldige Klärung ihrer zellulären Rolle gelingen. Die essentiellen, aber funktional unbekanntenen Gene krankheitserregender Bakterien könnten sich noch als besondere Fundgrube erweisen. Hier bietet sich nämlich die Möglichkeit, neuartige Zielmoleküle für antibiotische Substanzen zu identifizieren, noch dazu solche, die sich spezifisch gegen einzelne Erreger richten.

### Genomreduktion bei Endosymbionten

Die Diskussion um ein minimales Geneset wurde dynamischer, als in den vergangenen vier Jahren auch die Genomsequenzen von fünf obligat intrazellulären Bakterien entschlüsselt werden konnten. Dies sind *Blochmannia floridanus*, eine Art, die in Vakuolen von Ameisenzellen lebt, drei Stämme von *Buchnera aphidicola*, die aus verschiedenen Blattlausarten isoliert wurden, sowie *Wigglesworthia glossinidia*, deren Vertreter sich auf die blutsaugende Tsetsefliege spezialisiert haben (Abb. 1). Als Resultat einer langen Koevolution mit ihrem Wirt weisen solche endosymbiontischen Bakterien die bislang kleinsten bekannten Genome bei Bakterien auf, wobei *Bu. aphidicola* mit nur etwa 450 Kilobasen und 395 Protein-kodierenden Genen bislang den Rekord hält. Ein interessanter Nebenasspekt ist, dass es zu fast jedem Gen von *Bu. aphidicola* ein homologes Gen in *E. coli* gibt, so dass das Buchnera-Genom gewissermaßen als Annäherung an ein minimales intrazelluläres Koli-Genom betrachtet werden kann. Es lag nahe, einen Vergleich der Genome dieser fünf Endosymbionten zu führen. Allen, so das interessante Ergebnis, sind 313 Gene gemeinsam, von denen wiederum etwa die Hälfte auch in den Genomen zweier wirtsabhängiger Parasiten, nämlich *Rickettsia prowazekii* und *Chlamydia trachomatis*, vorkommt. Offenbar gibt es also, in Abhängigkeit von spe-

zifischen Umweltbedingungen, viele von der Natur verwirklichte Varianten eines minimalen Gensets oder, wenn man an die Bedeutung des NOGD denkt, ein minimales Set von funktionalen Nischen. Ein Beispiel für deren Variabilität ist die Energiegewinnung. Während in *Bu. aphidicola* und *Bl. floridanus* die Glykolyse zur ATP-Bildung eingesetzt wird, geschieht dies in *R. prowazekii* mit Hilfe des Citrat-Zyklus, und in *W. glossinidia* vermutlich durch die Oxidation von Aminosäuren oder anderen, von der Wirtszelle bereit gestellten organischen Verbindungen.

### Das minimalistische Bakterium

Wie kam es zu diesen Genom-Minimierungen? Zum einen sind Nährstoffe für intrazelluläre Bakterien im Übermaß vorhanden, und zum anderen befinden sich diese Bakterien permanent in einem mehr oder weniger gleich bleibenden Umfeld. Das bedeutet, dass in vielen Endosymbionten die Gene für die Synthese von nicht-essentiellen Aminosäuren, Kofaktoren oder der meisten Vitamine, sowie regulatorische Elemente, die der Anpassung an sich verändernde Umweltbedingungen dienen, teilweise oder ganz fehlen. Allerdings leisten die Bakterien mit der Synthese einzelner Vitamine und Aminosäuren, die essentiell für die Wirtszellen sind, auch einen Beitrag zur symbiotischen Lebensgemeinschaft. *Bu. aphidicola* und *Bl. floridanus* sind darüber hinaus dazu in der Lage, ihre Wirtszellen mit reduziertem Schwefel zur Synthese von Cystein zu versorgen, und *Blochmannia* greift zusätzlich mit mehreren Proteinen in den Stickstoff-Metabolismus seines Wirtes ein. Kennzeichnend für diese bakteriellen Endosymbionten ist jedoch der Wegfall einer Reihe wichtiger zellulärer Funktionen. Beispielsweise fehlen diejenigen Proteine, die bei Bakterien die DNA-Replikation einleiten. Es wird spekuliert, dass diese Aufgabe von wirtseigenen Proteinen übernommen wird, was den Wirtsorganismus in die Lage ver-

setzt, die Vermehrungsrate seines Partners zu kontrollieren. Ein weiteres gemeinsames Merkmal dieser reduzierten Genome ist der Verlust der meisten Gene, die an Rekombinations- und Reparaturprozessen der DNA beteiligt sind; dieses scheinbare Manko beförderte vermutlich die fortschreitende Degeneration der Genome und gewährleistete gleichzeitig deren Stabilität.

Diese Minimierung eines Genoms lässt sich theoretisch noch fortsetzen. Für intrazelluläre Bakterien ist nämlich keine strukturierte Zellwand notwendig, wie das Beispiel *M. genitalium* zeigt. Dagegen ist noch unklar, wie viele Transportsysteme von Endosymbionten noch benötigt werden. Im Grunde genügen, bei durchlässiger Zellhülle für kleine Moleküle, ein bis zwei vergleichsweise unspezifische Transportwege für Zuckerverbindungen und Phosphat. Auch alle Gene, die die Elektronen-Transportkette konstituieren, erweisen sich als nicht essentiell, da manche endosymbiontisch lebenden Bakterien ihre Energie nicht nur aus der oxidativen Phosphorylierung, sondern auch aus der Phosphorylierung von organischen Substraten gewinnen können. Zieht man all diese Gene und Funktionen, die sich in unterschiedlichen Habitaten als entbehrlich erwiesen, von den genannten 256 Genen ab, so umfasst das hypothetische minimale Genom nur noch ca. 150-200 Gene. Ob es Bedingungen gibt, unter denen ein solches minimalistisches Bakterium überlebensfähig ist, bleibt offen. Schließlich findet in natürlichen Habitaten immer auch die Elimination weniger kompetitiver Genotypen statt, was die Selektion spezifischer, einen Überlebensvorteil versprechender Funktionen befördert. Interessant ist die Spekulation, ob die bei den endosymbiontischen Bakterien beobachtete Genomreduktion in der Natur noch weitergehen wird, möglicherweise bis zum Kollaps der Bakterien, die in einer evolutionären Sackgasse gelandet sind? Oder wird gar genetisches Material der Endosymbionten

in das Wirtsgenom übergehen, was dann den Übergang der bakteriellen Einheit zur Zellorganelle, ähnlich wie bei Mitochondrien und Chloroplasten, markieren würde? Deren Genom umfasst übrigens noch durchschnittlich 130 Gene, wobei man allerdings hier nicht mehr von eigenständigen biologischen Einheiten sprechen kann.

### **Craig Venter will synthetisieren**

Einem minimalen Genom versuchen andere Forschergruppen dadurch näher zu kommen, dass sie ein bakterielles Genom schrittweise um so viele nicht-essentielle Segmente wie nur möglich reduzieren. So gelang es durch Rekombinationstechniken bereits, eine Zelle von *Escherichia coli* zu generieren, der 287 Gene fehlen, ohne dass dieser Verlust zu sichtbaren Wachstumsdefekten geführt hätte. Solchen reduktionistischen Ansätzen zur Definition eines minimalen Gensets setzt eine Gruppe um Craig Venter und Clyde Hutchison die Entwicklung eines künstlichen Genoms entgegen. Dabei werden die aus der Genomforschung erzielten Resultate als Grundlage für

die *de novo* Synthese eines DNA-Stranges dienen. Wirksam werden soll das aus einem minimalen Genset bestehende, künstlich hergestellte Chromosom in einer Zelle von *M. genitalium*, der zuvor das Erbgut entfernt wurde. Die beiden größten Herausforderungen, die dabei auf die beteiligten Wissenschaftler warten, sind die Stabilität der erzeugten, langen DNA-Stränge, sowie deren Einbringen in die Zelle. Die beteiligten Wissenschaftler begründen ihr Vorgehen mit der Aussicht, auf diesem Weg maßgeschneiderte Bakterien erzeugen zu können, die beispielsweise in der Lage sein sollen, Umweltgifte abzubauen oder Wasserstoff als Energieträger zu erzeugen. An dieser, durchaus umstrittenen Idee wird deutlich, dass das hypothetische Konzept eines minimalen Genoms im technischen Sinne noch Früchte tragen könnte.

### **Kontakt**

Dr. Thilo M. Fuchs  
Zentralinstitut für Ernährungs-  
und Lebensmittelforschung (ZIEL)  
Abteilung Mikrobiologie  
Technische Universität München  
E-Mail: thilo.fuchs@wzw.tum.de

### **Literatur**

- Mushegian, A. R., and Koonin, E. V. A minimal set for cellular life derived by comparison of complete bacterial genomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 10268-10273 (1996)
- Hutchison III, C. A., Peterson, S. N., Gill, S. R., et al. Global transposon mutagenesis and a minimal *Mycoplasma* genome. *Science* 286, 2165-2169 (1999)
- Koonin, E. V. How many genes can make a cell: the minimal-gene-set concept. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 01, 99-116 (2000)
- Gil, R., Silva, F. J., Zientz, E., et al. The genome sequence of *Blochmannia floridanus*: comparative analysis of reduced genomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 9388-9393 (2003)
- Klasson, L., and Andersson, S. G. E. Evolution of minimal-gene-sets in host-dependent bacteria. *Trends Microbiol.* 12, 37-43 (2004)
- Gil, R., Silva, F. J., Peretó, J., and Moya, A. Determination of the core of a minimal bacterial gene set. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 68, 518-537 (2004)

### **Glossar**

**Minimales Genset** Repertoire von Genen, das notwendig und ausreichend ist, um eine zelluläre Lebensform zu ermöglichen. Für diese Definition wurden lange Zeit die für die Zelle optimalen Umweltbedingungen vorausgesetzt, d. h. das Vorliegen aller essentiellen Nährstoffe, sowie die Abwesenheit von Stress. Mittlerweile spricht man eher von verschiedenen Versionen minimaler Gensets unter spezifischen, in der Natur vorkommenden Bedingungen, z. B. denen für obligat wirtsabhängige Bakterien.

**Orthologe Gene und NOGD** Orthologe Gene sind homologe Gene in verschiedenen Spezies, die vom selben Vorläufergen im letzten gemeinsamen Vorfahren der verglichenen Spezies abstammen, im Gegensatz zu paralogenen Genen, deren Homologie ein Duplikationsereignis zugrunde liegt. Orthologe Gene müssen aber keineswegs identische Funktionen haben. NOGD ist die Abkürzung für den Fachausdruck „Non-orthologous gene displacement“, d. h. die Ersetzung eines Gens, das für eine bestimmte biologische Funktion verantwortlich ist, durch ein nicht-orthologes Gen in anderen Spezies.

**Essentielles Gen** Ein Gen, dessen Knockout für das betroffene Bakterium letal ist. Dieser Begriff ist jedoch nur dann sinnvoll, wenn gleichzeitig angegeben wird, unter welchen Bedingungen dieser Phänotyp beobachtet wurde. Hier bietet es sich an, von „obligat essentiellen Genen“ in einer optimalen Umgebung, und von „konditional essentiellen Genen“, z. B. während eines Infektionsprozesses, zu sprechen.

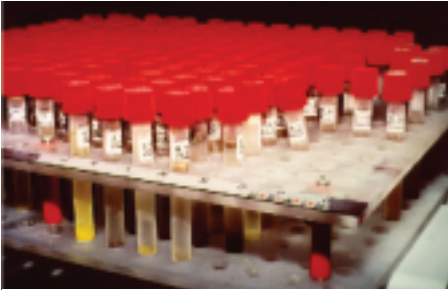
**„High-density“ Transposon-Mutagenese** Die am häufigsten angewandte Methode, um essentielle Gene eines Bakteriums zu finden. Zunächst werden mit gezielter PCR so viele 10 Kilobasen lange Fragmente erzeugt, dass das zu untersuchende bakterielle Genom etwa zweimal repräsentiert ist. Diese Fragmente werden dann *in vitro* mit einem Transposon mutagenisiert und anschließend über homologe Rekombination in das zu untersuchende Genom integriert. Dieser Allelaustausch gelingt nur dann, wenn das Transposon kein für das Wachstum kritisches Gen zerstört hat. Charakterisiert man nun durch PCR die genomische DNA der überlebenden Mutanten, so kann abschließend festgestellt werden, in welchen (nicht-essentiellen) Genen eine oder mehrere Transposon-Insertionen vorliegen.

**Endosymbionten** Intrazelluläre Bakterien, die mit ihrem Wirt auf der Basis des gegenseitigen Nutzens zusammenleben (Symbiose); die Bakterien sind außerhalb der Wirtszellen nicht überlebensfähig. Solche wirtsabhängigen Bakterien fanden sich bislang in blutsaugenden Insekten oder in Blattläusen, die sich von Pflanzensäften ernähren. Die Bakterienzellen befinden sich im Zytoplasma oder in Vakuolen spezialisierter Insektenzellen, den sog. Bakteriozyten. Ihre Übertragung erfolgt vertikal über die Eier oder junge Embryonen.



# Weißer Biotechnologie

**Neuartige Enzyme und Naturstoffe für vielfältige Industrien und Anwendungen**



Die umfangreiche mikrobielle Stammsammlung der BRAIN AG umfasst über 10.000 molekular charakterisierte Bakterien, Archaea, Pilze und Mikroalgen

Die neuartige Kombination der noch unerschlossenen Vielfalt von Bodenmikroorganismen mit proprietären Technologien der Molekularbiologie (EvoSolution™-Technologie) ermöglicht die Entwicklung neuer Biokatalysatoren und biologisch aktiver Substanzen.

Das private Biotechnologie-Unternehmen BRAIN AG – Biotechnology Research And Information Network AG – hat sich als Unternehmen der weißen Biotechnologie darauf spezialisiert, diese derzeit noch verborgenen "Bodenschätze" mit ausgefeilten molekularbiologischen Technologien für den lukrativen Life-Sciences- und Gesundheits-Markt verfügbar zu machen. In einem denkmalgeschützten Bauhaus-Gebäude aus den dreißiger Jahren – das mit großem Aufwand nicht nur stilgerecht restauriert, sondern in ein hochmodernes High-Tech-Labor verwandelt wurde - arbeiten in Zwingenberg inmitten der Bioregion Rhein-Main-Neckar rund 40 Wissenschaftler und Techniker. Sie beschäftigen sich mit der Entwicklung neuartiger Biokatalysatoren u.a. für die feinchemische und Wasch-/Reinigungsmittelindustrie sowie mit der Suche nach bioaktiven Wirkstoffen für die Kosmetik- und Lebensmittelindustrie aus der Ressource der Bodenmikroorganismen.

Die 1993 aus dem Institut für Biochemie der Technischen Universität Darmstadt ausgegründete BRAIN AG besetzt bei der Suche nach neuartigen Enzymen eine Schlüsselposition, indem das Unternehmen mit der molekularen Vielfalt der Natur neue Enzym- und auch Wirkstoffquellen erschließt, und die Entwick-

lung entsprechender Kandidaten für den Markt vorantreibt. "Für unsere Kunden sind wir eine einzigartige Schnittstelle zwischen der Suche nach geeigneten Enzymen und der Vorentwicklung für deren industriellen Einsatz", sagt BRAIN-Vorstandschef Dr. Holger Zinke und verweist auf die "Vorleistungen" der Natur, die in vier Milliarden Jahren Evolution einen enormen Fundus an bioaktiven Molekülen angelegt hat. Neben einer umfangreichen Stammsammlung kultivierter Mikroorganismen (Abbildung) liegt ein wesentlicher Schwerpunkt auf der Erschließung der genetischen Ressourcen nichtkultivierter Organismen.

## Das Metagenom

Um an die potentiell interessanten biologischen Baupläne der im Boden enthaltenen Mikroorganismen - unabhängig von ihrer Kultivierbarkeit zu gelangen, isolieren die Wissenschaftler von BRAIN deren genetische Information (das sogenannte Metagenom) direkt aus der Bodenprobe – ohne diese zuvor kultivieren zu müssen. Denn Experten schätzen, dass der größte Anteil (etwa 99%) der in einer Bodenprobe enthaltenen Pilz- und Bakterienarten derzeit nicht im Labor kultiviert werden können. Die isolierten Gene und Genome der Mikroorganismen werden in speziellen "BioArchiven" abgelegt und bei Bedarf verfügbar gemacht, indem sie in neue Wirtsorganismen wie *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* oder *Streptomyces lividans* transferiert werden (Large-Insert-Libraries – LIL,, Activity-Based-Expression-Libraries – ABEL,). Diese Archive und Genbanken sind für BRAIN ein stetig wachsendes Reservoir neuer Enzyme und Wirkstoffkandidaten, aus denen innovative Produkte z.B. für die kosmetische und Lebensmittel-Industrie entwickelt werden und aus denen Enzymgene als Grundlage neuartiger Biokatalysatoren für die chemische Industrie gewonnen werden. Mit derzeit schätzungsweise rund 70 Millionen Genen stellt das BioArchive der BRAIN AG einen Fundus für die Produktinnovationen von morgen dar und bietet darüber hinaus eine Ressource für die gezielte Veränderung von Gensequenzen, um zum Beispiel die Leistungs-

fähigkeit von Enzymen zu steigern.

Weltweit operierende Chemie- und Biotechnologieunternehmen schätzen die Zuverlässigkeit und Kreativität der BRAIN-Mannschaft. Die Biologen und Chemiker in Zwingenberg verfügen über eine umfangreiche Expertise in Molekulargenetik, Proteinchemie und Zellbiologie. Diesen Erfahrungsschatz erweitern sie durch weltweite Kooperationen mit Universitäten und namhaften Forschungsinstituten. Da wundert es nicht, dass BRAIN bislang auch ohne Finanzierung durch Wagniskapitalgesellschaften stetig gewachsen ist und mit einem positiven Cashflow aufwartet – das gilt in der High-Tech-Branche Biotechnologie als eine Besonderheit.

## Kontakt

Dr. Patrick Lorenz  
**BRAIN AG**  
 Darmstädterstrasse 34  
 64673 Zwingenberg  
 Tel. +49-(0)6251-9331-0  
 Fax. +49-(0)6251-9331-11  
 E-Mail : pl@brain-biotech.de



Neben den kultivierbaren Ressourcen der mikrobiellen Stammsammlungen sind es insbesondere direkt aus Bodenmikroorganismen angelegte Metagenombanken, die sequenzspezifisch und aktivitätsbasiert durchmüsstert als Quelle neuer Enzyme herangezogen werden.

## Profilerin auf dem Maisfeld

**Evelyn Möller leistet Integrationshilfe für den Mais. Sie will das südamerikanische Gewächs wetterfest für Nordeuropa machen.**

**Edda Grabar**

Die Suche ist mühsam. Schließlich fahndet Evelyn Möller nicht nach einem Einzeltäter. Ein ganzes Netz von Verdächtigen soll überführt werden. Nicht der Auffälligste ist wirklich der Wichtigste. Eine viel bedeutsamere Rolle könnten die Hintermänner spielen. „Kriminalistisch“, so beschreibt Möller ihre Arbeit. Die Molekularbiologin ist keineswegs beim Bundeskriminalamt und liest in den Speichelproben möglicher Schwerverbrecher. Am Institut für Pflanzenzüchtung, Saatgutforschung und Populationsgenetik an der Universität Hohenheim bei Stuttgart sucht sie nach einem viel profanerem, aber „global gesehen wirtschaftlich enorm wichtigen“ Netzwerk: Sie stöbert nach Genen, die dem Mais auch in kühlen Regionen ein möglichst ertragreiches Überleben sichern.

Der Mais gehört zu den wichtigsten Futterpflanzen weltweit. In Deutschland nahm seine Anbaufläche in den letzten drei Jahrzehnten um fast das Zehnfache zu: Von 0,2 auf 1,7 Millionen Hektar. Damit liegt er auf Platz drei hinter Weizen und Gerste. „Dabei“, referiert die gerade 52 Jahre alte Wissenschaftlerin, „stammt das Gewächs eigentlich aus Südamerika.“ In Mexiko ist es ursprünglich beheimatet. Dort gedeihen die Pflanzen bei mediterranen Temperaturen zwischen 25 und 30 Grad Celsius prächtig. Erst die spanischen Eroberer verschifften die sonnengelben Kolben nach Südeu-

ropa. Andalusische Bauern säten den Mais bereits 1525. Die anpassungsfähige Pflanze wuchs schnell und brachte hohe Erträge. Etwa 20 Jahre später drang er über den Landweg auch in die mittel- und nordeuropäischen Breitengrade vor. „Und in diesen Regionen kann der Mais ganz schön kalte Füße bekommen oder sogar Schnee kennen lernen, weil er oft erst im späten Herbst geerntet werden kann“, so Möller. Schlimmer jedoch träfe es die Bauern heute, wenn der Mais im Frühjahr nach der Aussaat Kälte abbekomme. Dann müssten sie erhebliche Ernteeinbußen hinnehmen.

### **Vorbereitet auf die kalten Tage**

So erklärt es sich, dass auch die Agrarindustrie enormes Interesse für die abwehrstarke Futterpflanze zeigt. Deswegen sitzt Evelyn Möller nicht nur als Wissenschaftlerin auf dem Campus Hohenheim. Die resolut wirkende Frau vertritt dort die KWS Saat AG. Das Saatgutunternehmen investiert jährlich 65 Millionen Euro in Züchtungsprojekte – unter anderem als Partner des Bundesforschungsministeriums. Der Suche nach dem kältetoleranten Mais gaben die Wissenschaftler den Namen GABI-Cool. Zu den Partnern dieses Projekts zählt auch das Institut für Entwicklungs- und Molekularbiologie der Pflanzen an



der Universität Düsseldorf und das Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie in Potsdam-Golm.

„Das Cool im Namen ist übrigens im wortwörtlichen Sinne zu nehmen“, sagt Evelyn Möller. Denn es gehe nicht darum, eine Maisart zu züchten, die lange Frostperioden übersteht. „Niedrige Temperaturen bedeuten für den Mais Stress – so wie auch Trockenheit oder nährstoffarme Böden“, so Möller. Schon bei zwölf Grad Celsius fängt sein Energiesystem an zu straucheln. Im Prinzip würden sie also nach Faktoren suchen, die dem Mais „bessere Fitness an kühlen Tagen geben – und nicht etwa eine südamerikanische Pflanze in ein Hochalpengewächs verwandeln.“ Schließlich hat es auch ihre Zeit in Kolumbien – „mitten im Guerillagebiet“ – nicht geschafft aus ihr einen Latina zu machen.

Nein, wirklich nicht. Klein und drahtig, aber auch ein wenig kantig erscheint Evelyn Möller. Kurzgeschnittene dunkelblonde Locken tummeln sich um ihren Kopf. Das ist nicht südamerikanischer Stil. Dort jedoch hat sie das erste Mal engere Bekanntschaft mit dem Mais gemacht. Wenn auch nicht in ihrer Funktion als Wissenschaftlerin. „Wir haben ein Selbsthilfeprojekt unterstützt, um Bauern beim nachhaltigen Bewirtschaften ihrer Anbauflächen zu helfen“, erzählt Möller. Sie selbst hat junge Indianer unterrichtet. Doch nach 24 Monaten kehrte sie zurück. Seit dem sind 18 Jahre vergangen. In Göttingen promovierte sie über den Kartoffelschädling *Phytophthora infestans*. Doch die meiste Zeit verbrachte sie in dem anthroposophischen Neubau des Hohenheimer Instituts. Vor dem Gebäude ragt eine Skulptur in die Luft. „Wir sind uns immer noch nicht einig, ob es eine Tulpe oder ein heimischer Filder-Spitzkohl sein soll“, seufzt sie. Auf die baulichen Besonderheiten ihres Arbeitsplatzes ist Möller nicht gut zu sprechen. Anthroposophen verzichten vollkommen auf rechte Winkel. Das



*Niedrige Temperaturen bedeuten für den Mais Stress.*

bedeutet im Klartext, „kein Labor in das die Geräte praktisch hineinpassen, kein einziges Tor für Großgeräte, überall Ecken, Winkel und Säulen, die die Forschungsarbeit behindern.“

Erschwerte Bedingungen also, um sich in die Suche nach den „Kältegenen“ im Mais zu begeben. Um sie trotzdem zu finden, bedienen sich Möller und ihre Mitarbeiter zweier Methoden: Solche aus der Stuttgarter Züchtungsforschung und aus der modernen Genetik in Düsseldorf. „In Hohenheim suchen wir nach sichtbaren Merkmalsausprägungen, die etwas mit Kältetoleranz zu tun haben, und versuchen die entsprechenden Abschnitte im Erbgut zu finden“, erklärt Möller. Ihre Düsseldorfer Kollegen ziehen den Mais hingegen bei kühlen Temperaturen an und fischen anschließend die Gene, die ihre Aktivität ändern, aus den Zellen. „So kreisen wir die Verdächtigen langsam ein.“ Ziel ist es einen Chromosomen-Atlas zu erstellen, der die Regionen und Gene im Erbgut markiert, die dem Mais helfen auch bei kühlen Temperaturen gut zu wachsen.

Eine Pflanze arbeitet nicht anders als Mensch und Tier. Wird es draußen kalt, stellt der Mais seinen Stoffwechsel um. Die Zellen passen sich den neuen Witterungsbedingungen an. Sie verändern die Zusammensetzung ihrer Zellwände, um ihre Elastizität zu gewährleisten. Verändern auf diese Weise auch ihre Durchlässigkeit, um Molekülen, die sie zum Überleben benötigen, schnellen Eintritt zu gewähren. Und schützen sich mit Entgiftungsstoffen vor schädlichen Einflüssen. „Es ist eine enorme Umstellung innerhalb des Mais zu beobachten“, sagt Möller. Und umso schwieriger ist es, alle verantwortlichen erblichen Veranlagungen ausfindig zu machen.

### **Abtauchen ins Maisuniversum**

Um herauszufinden, wo die Gene auf den Chromosomen zu finden sind, setzt Evelyn Möller genau die Genschnipsel ein, die ihre Düsseldorfer Kollegen abfangen. Aus ihnen lassen sich nämlich die kleinen Sonden kreieren, die an die kalte-bedeutsamen DNA-Bereiche binden. „Setzt man die Schnipsel in kalteempfindliche und kältetolerante Pflanzen ein, findet man charakteristische Unterschiede und kann die Bereiche, die mit der Kälte assoziiert sind, entschlüsseln.“ Wenn alles nach Plan läuft, reichen ein paar Handgriffe, um die gesuchten Gene im Erbgut zu finden und zu identifizieren.

Die Aufgabe ist alles andere als lapidar und das Verfahren erfordert enormes Finger-

spitzengefühl. Denn der Mais macht es den Forschern nicht eben einfach. „Im Laufe seiner Evolution hat er sein Erbgut verdoppelt – von fünf auf zehn Chromosomen – es ist einfach für eine Pflanze extrem groß und weit davon entfernt, völlig aufgeklärt zu sein“, seufzt die Kolbenexpertin. Rund 90 Prozent des Maisgenoms ist für die Forscher bislang Niemandland. Etwa  $2.700 \times 10^6$  Basenpaare Erbgutbausteine sammeln sich in seinen Zellen. Die Zuckerrübe bringt es gerade mal auf ein Drittel der Größe, die Kartoffel auf weniger als die Hälfte. Und nur 30 Prozent des Maiserbguts sind überhaupt Gene. Die Masse von 70 Prozent sind schlicht Bausteine, die sich permanent wiederholen oder Gene, die im Erbgut „springen“ – das heißt, scheinbar willkürlich ihre Position verändern. Zunächst dachten viele, die sich wiederholenden Abschnitte hätten keine Funktion. „Inzwischen kommt man jedoch zu der Überzeugung, dass sie regulatorische Funktionen ausüben können“, sagt Evelyn Möller.

Ihre Arbeit jedoch machen die hüpfenden Gene schwieriger. Sie setzen sich in die Gene hinein und machen diesen Bereich unbrauchbar. „Dann müssen wir den Aufbau unserer Sonden modellieren, um das Gen ausfindig zu machen – man muss unheimlich anpassen“, sagt Möller.

„Die physiologischen Veränderungen sind so komplex, dass man von einer enorm großen Anzahl verantwortlicher Gene ausgehen muss. Und man kann nicht erwarten, dass man die alle auf einmal aufspüren kann“, sagt sie. Zusätzlich zu den Genen, nach denen ihre Düsseldorfer Kollegen angeln, hat sie sich deshalb durch einen Berg von wissenschaftlichen Publikationen gearbeitet: Um Hinweise auf weitere Verdächtige zu bekommen und auch deren Ort auf der Chromosomen-Landkarte zu bestimmen. Denn die physiologischen Veränderungen sind so hochkomplex, dass man von einer enorm großen Anzahl verantwortlicher Gene ausgehen muss. „Man kann kaum erwarten, dass man die alle auf einmal aufspüren kann“, so Möller. Sie seufzt. „Es ist manchmal so, als ob wir Gengalaxien im weiten Erbgut-Universum des Mais suchen und zwar nur ganz bestimmte Galaxien“, fasst sie zusammen. Komplexität und Umfang dieses Universums – bislang unbekannt.

Dem Universum nähert sich Evelyn Möller übrigens auch in ihrer Freizeit. Ballonfahren ist ihre Leidenschaft. „Angefangen hat das eigentlich fast als wissenschaftliches Pro-



*Wer niemals abhebt, wird nirgendwo landen.*

jekt“, schmunzelt sie. Ein befreundeter Kollege in Mittelamerika suchte nach einem Weg, wie er ohne ein Flugzeug chartern zu müssen, Luftaufnahmen von der Ausbreitung von Pilzkrankheiten in den riesigen Bananenplantagen machen konnte. „Und da haben ein Kollege und ich uns hingesetzt und einen Modell-Gasballon gebastelt, an dem eine Kamera mit funkgesteuerter Auslösung hing. Den konnte man an einen Wagen anbinden und dann jeden Kilometer anhalten und ein Bild machen statt dafür Flugzeuge zu chartern.“ Funktioniert hat die Technik, „aber zum Praxistest ist es dann doch nie gekommen.“

Und die echten Ballone haben sie dann doch sehr viel mehr gereizt, „sie haben mich seit meiner ersten Fahrt nie mehr losgelassen.“ Gemeinsam mit ihrem Mann fährt – „denn Heißluftballone fliegen nicht“ – sie regelmäßig in den feuerbetriebenen Gondeln über die Erde hinweg. Etwa 200 Kilometer war bislang ihre längste Strecke. „Man muss sich völlig auf die Natur verlassen – allein der Wind bestimmt wohin die Reise geht.“ Nur durch die Regulierung der Höhe könne man ein wenig mitbestimmen, schwärmt sie. Die Begeisterung lebt in Evelyn Möller. Ihr Büro ist voll gepackt mit Zettelchen und Ankündigungen von Ballontouren oder -treffen. Mitten im Zimmer hängen zwei Miniaturballone in der Luft. Und schon an der Tür begegnet man ihrer Passion. Ein Aufkleber zielt die Außenseiten. „Wer niemals abhebt, wird nirgendwo landen“, steht dort. „Das“, so sagt sie, „funktioniert auch in der Wissenschaft so.“

## News & Confuse Info

# Durch-, Ein- und Überblick mit GABI: Druckfrisches Update zur Pflanzengenomforschung in Deutschland

Das nationale Pflanzengenomforschungsprogramm GABI (Genomanalyse im biologischen System Pflanze) präsentiert die Ergebnisse seiner ersten Förderphase: Auf 182 Seiten illustriert der Progress Report 1999 – 2004 hochaktuelle Forschung aus dem wichtigen Bereich der Pflanzengenomforschung. Er unterstreicht eindrucksvoll die führende Rolle Deutschlands in diesem Forschungszweig, mit dem Ziel die „Lebensbasis Pflanze“ auf molekularer Ebene besser verstehen und nutzen zu lernen. Sie primär an ein wissenschaftliches Publikum in der ganzen Welt richtend, gibt der Bericht in englischer Sprache eine anschauliche Zusammenfassung des bereits Erreichten und ist gleichzeitig eine hervorragende Grundlage für die zweite Programmphase sowie eine Einladung für weitere, auch über den nationalen Bereich hinausgehende Kooperationen.

Deutschland war 1999 mit der Gründung von GABI einer der weltweiten Vorreiter in der Etablierung eines nationalen Pflanzenforschungsprogramms mit dem Ziel, die Pflanzen als essentielle Grundlage allen Lebens auf molekularer Ebene besser zu verstehen und damit auch besser nutzen zu können. GABI bündelt die Forschungsbemühungen von mehr als 20 universitären und ebenso vielen außeruniversitären Forschungseinrichtungen und ist darüber hinaus als Partnerschaft zwischen öffentlichen und privatwirtschaftlichen Einrichtungen konzipiert. Dieses Konzept hat sich in der ersten Förderphase bewährt und wird in der vor einem halben Jahr begonnenen zweiten Förderphase des Programms fortgesetzt, so dass GABI-2 wie auch schon GABI-1 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und privatwirtschaftlichen Unternehmen gemeinsam finanziell unterstützt wird. In der ersten Phase wurden auf diese Weise im Rahmen von GABI 55 Millionen Euro in eine nachhaltige und zielorientierte Pflanzengenomforschung investiert.

Ergebnisse dieser Forschung verändern bereits heute unsere Vorstellung vom Aufbau und der Dynamik pflanzlicher Genome. Prozesse wie die natürliche Evolution und die zielgerichteten Selektion durch den Menschen werden so verständlich und besser nutzbar. Durch die im Progress Report zu-sammengefassten Forschungsergebnisse liefert GABI Grundlagen für die Anwendung der pflanzlichen Biotechnologie und die konventionelle Pflanzenzüchtung. Ein Schwerpunkt von GABI war und bleibt die Nutzung der in der Natur vorkommenden Vielfalt unserer Kulturpflanzen, Landrassen und deren Wildformen. Durch GABI erhalten wir Einblicke in molekulare Zusammenhänge von Resistenz- und Anpassungsmechanismen der Pflanzen als Reaktion auf Umwelteinflüsse. Damit wird der Grundstein für eine nachhaltige und zukunftsorientierte Landwirtschaft gelegt. Neben der Erweiterung des Wissens über die Lebensbasis Pflanze, schuf das deutsche Pflanzengenomprogramm GABI bereits die Voraussetzung für eine verbesserte und zielgerichtete Züchtung von Kulturpflanzen. Die Nutzung molekularer Marker in züchterischen Prozessen wurde in den letzten Jahren zur Grundvoraussetzung um im internationalen Wettbewerb bestehen zu können und innovativ zu bleiben. „Breeding by Design“, als Umschreibung einer rationalen Pflanzenzüchtung wird mehr und mehr zur Zuchtmethod der Zukunft. Die Wissenschaftler in GABI schufen mit ihrer Forschung Voraussetzungen für den Wohlstand unserer Gesellschaft. So produziert die europäische Saatgutwirtschaft, als eine entscheidende Basis einer modernen pflanzlichen Produktion, Saatgut im



Wert von 8,4 Mrd. Euro. Europäische Züchterfirmen sind noch mit einem Anteil von 30% am weltweiten Saatgutmarkt beteiligt. Landwirtschaft und Nahrungsmittelindustrie schaffen Arbeitsplätze für über 40 Mio. Menschen in der EU und sind an ca. 15% des Bruttoinlandsprodukts beteiligt. Insgesamt 17 Millionen Bauernhöfe in Europa beliefern die europäische Lebensmittelindustrie mit den benötigten Grundstoffen. Diese produziert Waren im Wert von über 600 Mrd. Euro und ist mit 145 Mrd. Euro an der Wertschöpfung beteiligt, was sie zum bedeutendsten Industriezweig in der EU macht. Darüber hinaus stellt sie den drittgrößten Arbeitgeber im industriellen Sektor in der Europäischen Union dar und bleibt durch die globale Entwicklung ein Wachstumsmarkt (Daten entnommen aus „Plants for the Future“ – Green Economics). Mit der langfristigen Vision eines Umbaus unserer Industrie von einer Kohlenwasserstoffbasierenden in eine so genannte „Bio-Based-Industry“, also in eine mehr und mehr auf nachwachsenden Rohstoffen basierende und damit unabhängige und nachhaltigere Industrie, kommt der Forschung und Entwicklung in diesem Bereich eine Schlüsselfunktion zu. GABI liefert hierfür die molekularen Grundlagen.

Als eine aus der ersten Förderphase fortgesetzte Tradition wird auch in GABI-2 die

Kooperation mit anderen nationalen Pflanzengenomforschungsprogrammen in Europa fortgeführt und intensiviert. Mit dem französischen Pflanzengenomprogramm Génoplante beispielsweise besteht bereits seit vier Jahren eine hervorragende und beispielgebende Zusammenarbeit. Diese Kooperation schuf den Grundstein für die seit 2004 laufenden trilateralen Projekte zwischen Frankreich, Spanien und Deutschland. Die Pflanzengenomforschung ist

und bleibt damit eine tragende Säule der europäischen Zusammenarbeit, die Zukunftsoptionen für Deutschland und für Europa schafft.

Der GABI Progress Report wird in diesen Tagen an interessierte Empfänger im In- und Ausland versandt. Darüber hinaus ist jedermann herzlich eingeladen auf den GABI-Internetseiten ([www.gabi.de](http://www.gabi.de)) in einer Downloadversion des Buches (Homepage > Publikationen > Broschüren) zu blättern um sich selbst ein

aktuelles Bild über die hervorragende Pflanzengenomforschung in Deutschland zu machen.

#### **Kontakt Daten und Bestellung**

*GABI Geschäftsstelle*

*c/o Max-Planck-Institute für*

*Molekulare Pflanzenphysiologie*

Am Mühlenberg 1 · 14476 Potsdam-Golm

E-Mail: [info@gabi.de](mailto:info@gabi.de)

## Züchtung neuer Kulturpflanzen wird verbessert

### **Deutschland verstärkt Pflanzengenomforschung mit Frankreich und Spanien**

Deutschland vertieft seine Zusammenarbeit in der Pflanzengenomforschung mit Frankreich und Spanien und bringt das im Jahr 2004 gegründete europäische Netzwerk zur Pflanzengenomforschung (ERA) weiter voran. Damit werde die Pflanzengenomforschung für die Ziele der Züchter und der Biotechnologie verstärkt genutzt und das in Europa vorhandene Potential gebündelt, teilte das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) mit.

Mit dem französischen Forschungsprogramm GENOPLANTE gründet das deutsche Pflanzengenomforschungsprogramm GABI fünf neue Verbundprojekte. Die Forscherinnen und

Forscher wollen unter anderem Markergene bei der Zuckerrübe identifizieren, die genetische Diversität von Gerste und Roggen analysieren sowie die Samenentwicklung beim Mais und Raps untersuchen. Die Forschungsergebnisse sollen die Züchtung neuer Sorten von Kulturpflanzen zielgenauer machen und damit beschleunigen. An den Investitionen von 3,2 Millionen Euro ist Deutschland mit 1,5 Millionen Euro beteiligt. Zehn deutsche Forschungseinrichtungen und Firmen arbeiten hierbei mit 12 französischen Partnern zusammen. Das Budget der seit dem Jahr 2002 laufenden deutsch-französischen Zusammenarbeit in der Pflanzenge-

nomforschung erhöht sich auf nunmehr über 8 Millionen Euro, von denen jede Seite etwa die Hälfte trägt. Darüber hinaus verabredeten Deutschland und Frankreich mit Spanien neun trilaterale Verbundprojekte im Wert von 7,3 Millionen Euro. Deutschland ist mit 2,8 Millionen Euro beteiligt.

Die mehr als 30 Forschungseinrichtungen wollen die natürliche Biodiversität von Nutzpflanzen analysieren sowie die Funktionen ihrer Genome entschlüsseln.

*Weitere Informationen:*

[www.fz-juelich.de](http://www.fz-juelich.de)

## Salamitaktik oder Das scheinbar schrittweise Ende der Gentechnik in Deutschland

### **Ursula Roß-Stitt**

Nachdem das Gesetz zur Neuordnung des Gentechnikrechts seit dem 03. Februar 2005 in Kraft ist, liegt jetzt der Entwurf der Verordnung über die Beobachtung von Produkten, die aus gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten (Gentechnik-Beobachtungsverordnung-GentBeobV) aus dem Hause Künast vor. Zur Erinnerung: da die im letzten Frühjahr vorgelegte Novelle des Gentechnikgesetzes auf den Widerstand des Bundesrates stieß, wurden kurzer Hand die zustimmungspflichtigen Teile aus dem Gesetzesentwurf entfernt, so dass das Gesetz allein mit den Stimmen der Koalitionsregierung verabschiedet werden konnte.

Nun liegt einer der zustimmungspflichtigen Teile als Entwurf den Ländern vor und soll in Kürze den Bundesrat passieren. Die Forschung an universitären und außeruniversitären Einrichtungen ist von dieser Verordnung zwar nicht betroffen, da nur beim Inverkehrbringen diese Verordnung Anwendung findet, jedoch stellt die GentBeobV in Form der allseits bekannten Salamitaktik das nächste Scheibchen auf dem Weg zur Verhinderung der Gentechnik in Deutschland dar.

Während durch das Gentechnikgesetz aufgrund der Haftungsregelung und des öffentlichen Anbaukatasters bereits hohe Hürden für den GVO-Anbauer, also den Landwirt, errichtet

wurden, werden jetzt im Rahmen der vorliegenden Verordnung die bürokratischen Hemmnisse für den Betreiber erhöht und die Kosten für das Monitoring unkalkulierbar, da konkrete Vorgaben für den Beobachtungsumfang, den Beobachtungszeitraum, die Beobachtungsfläche und die Beobachtungsverfahren fehlen.

Die Anlage zu § 2 Abs. 1 des insgesamt 12 Paragraphen umfassenden Werkes liest sich wie ein Prüfungstest für Ökologie-Studenten, nach dem Motto: „Bitte zählen Sie alle für eine umfassende Ökosystemstudie notwendigen Parameter auf.“ Dem Betreiber wird eine verschiedene Bereiche betreffende umfangreiche Ökosystemforschung abverlangt, u. a. sollen

die Auswirkungen des GVO-Anbaus auf Artenzusammensetzung, Abundanz, Artenvielfalt, Dominanzstruktur und Funktion der Biozöosen untersucht werden, der Genfluss zwischen Mikroorganismen, die Auswirkungen auf Wirbellosenfauna und Wirbeltierfauna... Dabei ist bereits im Vorfeld dieser Beobachtungen klar, dass eine eindeutige Ursache-Wirkungs-Kausalität bei einem großen Teil der zu untersuchenden Parameter kaum herstellbar sein wird. Aber auch dafür bietet die Verordnung in § 4 einen Lösungsvorschlag. Es soll nämlich der Ausgangszustand des Aufnahmемilieus beschrieben werden, was bei einer rotierenden Fruchtfolge heißt, dass alle für den Anbau mit GVO's vorgesehenen Flächen beobachtet werden müssen und es kommt hier der Begriff Kontrollmilieu ins Spiel – Bereiche, in dem keine gentechnisch veränderten Organismen vorkommen – deren Untersuchung nach undefinierten Kriterien vorgesehen werden kann. Ohne noch weiter auf die extrem vage formulierten Paragraphen einzugehen, wird zweifellos klar, dass keinerlei Ergebnisse, die durch

das BMBF finanzierten Sicherheitsforschung in diesen Verordnungsentwurf eingeflossen sind. Der Stand dieser Verordnung entspricht dem durch das Ökoinstitut Freiburg im Jahr 2001 im Rahmen des Umweltforschungsplanes erstellten Endberichtes (F+E-Vorhaben 299 89 406).

Wer eine solche Verordnung formuliert, der ignoriert anscheinend, dass Produkte, die aus GVO's bestehen oder solche enthalten bereits sehr viele Prüf-, Antrags- und Kontrollverfahren durchlaufen haben. Angefangen von ersten Versuchen in geschlossenen Systemen über experimentelle Freisetzungen, die beantragt werden und auf sicherheitsrelevante Parameter hin kontrolliert werden bis hin zur im Rahmen der Inverkehrbringung geforderten Umweltverträglichkeitsprüfung. In der EG-Richtlinie 2001/18/EG heißt es explizit:

„Die bei der Überwachung experimenteller Freisetzungen von GVO gewonnenen Erkenntnisse und Daten können bei der Erstellung des Überwachungsplanes für die Zeit nach dem Inverkehrbringen hilfreich sein, ...“

Im deutschen Entwurf zur Umsetzung des

Anhang VII der EU-Richtlinie wurde kein Gebrauch davon gemacht, dass bereits bestehende routinemäßige Überwachungspraktiken wie z.B. die Überwachung der landwirtschaftlichen Kulturformen, des Pflanzenschutzes, oder der Tier- und Humanarzneimittel genutzt werden könnten.

Der vorliegende Verordnungsentwurf geht zusammen mit dem Gentechnikgesetz weit über die Anforderungen der EU-Richtlinie hinaus mit dem Resultat, dass der Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen in Deutschland für Betreiber und Anbauer, aber auch für Forscher zu einem unkalkulierbaren Risiko wird und dadurch diese viel versprechende Technologie verhindert wird. Dabei gibt es bisher kein seriöses Indiz dafür, dass diese Technologie ein größeres Risiko in sich birgt als andere Technologien.

#### **Kontakt**

Ursula Ross-Stitt

Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie Potsdam-Golm

E-Mail: ross-stitt@mpimp-golm.mpg.de

## MedPilot: Grünes Licht für freien Volltextzugang

**Bettina Kullmer**

Med Pilot, die Virtuelle Fachbibliothek Medizin, bietet ihren Nutzern seit kurzem einen weiteren Service: Im Anschluss an die Recherche signalisiert eine Ampelgrafik innerhalb der Trefferliste, ob ein Zeitschriftenartikel vor Ort als Volltext abrufbar ist. Die Farben der Ampel haben folgende Bedeutung: Grünes Licht zeigt weltweite gebührenfreie Verfügbarkeit an, gelb weist darauf hin, dass der Zugriff auf den Volltext durch eine standortgebundene Lizenz ermöglicht wird, wie sie viele Hochschulbibliotheken bereitstellen.

Ein Klick auf den farbigen Button führt den Nutzer zur Elektronischen Zeitschriftenbibliothek Regensburg (EZB), wo er für den gesuchten Artikel genauere Angaben zur ent-

sprechenden Lizenz erhält. Mit einem weiteren Klick landet der Nutzer im Volltextangebot des jeweiligen Anbieters – in vielen Fällen sogar direkt beim Volltext.

Doch auch bei Büchern und bei Artikeln, für die bei der EZB keine Lizenz nachgewiesen werden kann, besteht nach wie vor die Möglichkeit, eine ausführliche Verfügbarkeitsprüfung durchzuführen, unter anderem im umfangreichen Bestandskatalog der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin (ZB MED). Wie gewohnt kann der Nutzer nach erfolgreicher Recherche zum Beispiel eine Kopie des Artikels oder ein Dokument zur Ausleihe bestellen.

Die Realisierung der direkten Volltext-

verlinkung erfolgte in Kooperation von MedPilot mit der EZB Regensburg. MedPilot ist ein Gemeinschaftsprojekt der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin (ZB MED) und des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) in Köln. Das Projekt wird gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). MedPilot und die EZB sind aktive Partner der Digitalen Bibliothek Deutschland, vascoda.

#### **Weitere Informationen:**

<http://www.medpilot.de>

<http://www.zbmed.de>

<http://www.dimdi.de>

*Die ZB MED ist die zentrale Fachbibliothek für Medizin, Gesundheitswesen, Ernährung, Umwelt und Agrarwissenschaften für die Bundesrepublik Deutschland. 1969 gegründet und hervorgegangen aus der medizinischen Abteilung der Universitäts- und Stadtbibliothek (UStB) Köln, deren Aufgaben sie weiterhin wahrnimmt, ist die ZB MED heute die größte medizinische Fachbibliothek Europas. Die EZB ist ein Service zur Nutzung wissenschaftlicher elektronischer Zeitschriften, der in 286 Bibliotheken eingesetzt wird. Technisch betreut und weiterentwickelt wird die EZB von der Universitätsbibliothek Regensburg. Das DIMDI stellt ein hochwertiges Informationsangebot für alle Bereiche des Gesundheitswesens zur Verfügung: mehr als 80 medizinische Datenbanken und Informationssysteme mit mehr als 110 Millionen Dokumenten. Außerdem ist das DIMDI Herausgeber der deutschen Versionen von medizinischen Klassifikationen.*

# Ascenion bringt erste Ausgründung des Deutschen Primatenzentrums auf den Weg: Encepharm

München und Göttingen, 8. Februar 2005 – Mit aktiver Unterstützung Ascenions wurde kürzlich das erste neue Unternehmen aus dem Deutschen Primatenzentrum (DPZ) heraus gegründet, die Encepharm GmbH.

Encepharm führt im Kundenauftrag Forschungsprojekte und vorklinische Studien auf dem Gebiet psychischer und neurodegenerativer Erkrankungen durch. Das Unternehmen adressiert damit einen rasch wachsenden Bedarf der Pharma- und Biotechindustrie, denn gerade bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems stellt der Mangel an geeigneten Forschungsmodellen eine besondere Hürde für die Entwicklung neuer Therapien dar. Das Team von Encepharm verfügt über langjährige Erfahrung und führende Expertise auf diesem Gebiet und hat exklusive Nutzungsrechte für spezifische Tiermodelle, die am DPZ zur Erforschung von Depression, der Parkinson'schen Krankheit und Multipler Sklerose entwickelt wurden. Dazu zählt unter anderem ein weltweit einzigartiges Tupaia Modell, mit Hilfe dessen bereits völlig neue Einsichten in die Entstehung von Stress und Depression erzielt wurden.

Nicht zuletzt durch zahlreiche Anfragen seitens der Industrie wurde deutlich, dass diese

Modelle eine enorme Bedeutung für die forschende Arzneimittelindustrie besitzen. „Doch erst durch die fachkundige Unterstützung von Ascenion wurde die Idee geboren und schließlich realisiert, ein neues Unternehmen zu gründen“, so Professor Eberhard Fuchs, Geschäftsführer der Encepharm. Gemeinsam haben Professor Fuchs und Ascenion einen Business-Plan für Encepharm entwickelt. Zudem hat Ascenion die Gründer während der Start- und Aufbauphase bei Vertragsverhandlungen sowie allen operativen Aspekten unterstützt. Die Encepharm wird künftig eng mit dem DPZ kooperieren und gegen entsprechende Vergütung Know How, Infrastruktur oder Leistungen des DPZ in Anspruch nehmen.

„Das servicebasierte Geschäftsmodell und umfassende Kooperationsvereinbarungen mit dem DPZ und weiteren Forschungseinrichtungen in Göttingen ermöglichen dem Gründerteam bei moderater Startfinanzierung einen ‚running start‘, erläutert Dr. Christian Stein, Geschäftsführer der Ascenion. Ein erster Auftrag für ein belgisches Pharmaunternehmen wurde bereits erfolgreich durchgeführt. „Damit zählt Encepharm zu den ganz wenigen Biotech-Firmen in Deutschland, die bereits im Grün-

dungsjahr eigene Einnahmen erwirtschaften. Wir freuen uns über diesen gelungenen Start und werden Encepharm auch weiterhin durch die Wachstumsphase begleiten“, so Dr. Stein weiter.

Die Ascenion beteiligt sich an der Encepharm. Bei einer späteren Veräußerung der Unternehmensanteile durch Ascenion fließen die Erlöse an die Life-Science Stiftung zur Förderung von Wissenschaft und Forschung. Diese stellt die Gelder wiederum für öffentliche Forschungsprojekte zur Verfügung.

## **Kontaktinformation**

### **Kontakt für Encepharm**

Prof. Eberhard Fuchs, Geschäftsführer

Tel: +49 (0) 551-3851-130

E-Mail: efuchs@gwdg.de

**Encepharm GmbH**

Hans-Adolf-Krebs-Weg 1, 37077 Göttingen

### **Kontakt für Ascenion**

Dr. Peter Ruile, Chief Operating Officer

Tel: +49 (0)89 318814-0, Fax: -20

E-Mail: ruile@ascenion.de

**Ascenion GmbH**

Herzogstrasse 8, 80803 München

## **Ascenion GmbH**

*Ascenion ist ein Intellectual Property (IP) Asset Management-Unternehmen, das sich klar auf das Gebiet Life-Sciences fokussiert. Ascenion berät und unterstützt Wissenschaftler und Institute beim Schutz und der Verwertung ihres geistigen Eigentums (Patente, Schutzrechte) und übernimmt die Anbahnung und Vermittlung von Lizenzverträgen zwischen Forschungseinrichtungen und Industrie. Ein besonderer Schwerpunkt von Ascenion ist das Coaching von Unternehmensgründern und das aktive Beteiligungsmanagement. Ascenion ist eine 100%ige Tochter der Life-Science Stiftung zur Förderung von Wissenschaft und Forschung und exklusiver Vermarktungspartner des DPZ, des FMP, des IPK, der GBF, der GSF, des MDC und des DKZF\*. Hauptsitz von Ascenion ist München, weitere Geschäftsstellen sind in Berlin, Braunschweig und Neuherberg. Mehr Info unter [www.ascenion.de](http://www.ascenion.de)*

\* für DKFZ nur bezüglich der Forschungsergebnisse aus dem NGFN

## **Encepharm GmbH**

*Encepharm wurde im September 2004 als Spin-off des Deutschen Primatenzentrums (DPZ) gegründet. Encepharm führt im Kundenauftrag maßgeschneiderte Forschungsprojekte und vorklinische Studien auf dem Gebiet psychischer und neurodegenerativer Erkrankungen durch. Das Team von Encepharm besitzt umfassende fachliche Expertise und exklusive Nutzungsrechte für spezifische Tiermodelle, die am DPZ zur Erforschung von Depression, der Parkinson'schen Krankheit und Multipler Sklerose entwickelt wurden. Dazu zählt auch ein weltweit einzigartiges Tupaia-Modell, anhand dessen grundlegende Mechanismen von Stress und Depression erforscht werden können. Durch Kooperationsvereinbarungen mit dem DPZ, der Universität von Göttingen und örtlichen Max-Planck-Instituten kann Encepharm seinen Kunden das komplette Servicespektrum anbieten, auch spezielle Techniken wie z.B. Kernspin-Tomographie. Damit adressiert Encepharm in optimaler Weise den rasch wachsenden Bedarf der Pharma- und Biotechindustrie nach Forschungsdienstleistungen, die im Hinblick auf Erkrankungen des zentralen Nervensystems aussagekräftige Daten liefern und so die Auswahl und Entwicklung neuer therapeutischer Zielstrukturen und Arzneikandidaten unterstützen. Sitz der Firma ist Göttingen.*

# Ich bin anders als du, er ist anders...

**Bundesforschungsministerin Edelgard Bulmahn übernimmt Schirmherrschaft/  
Kinderveranstaltungen on tour/Impressionen von der zweiten Kinderveranstaltung  
in Hamburg**

**Helga Frankenstein**



So klingt es zum Beginn der ersten Vorlesung an diesem Sonntagnachmittag in Hamburg. Maus ist anders als Pferd, Kuh ist anders als Bär... Regina Fölster-Holst, Ärztin und Wissenschaftlerin von der Uni-Hautklinik Kiel, startet mit Akkordeonspieler, Sängerin und einem Lied auf der Bühne. Und der ganze Saal singt mit zum Thema: Warum sehe ich anders aus als du?

Aus einer DNS-Luftschlange läßt sie Kinder einzelne Gen-Abschnitte herauszuschneiden „die für uns viel wertvoller sind als Barbiepuppe oder Handy“. Sie sind verantwortlich für unsere einzigartigen Eigenschaften. Und die beiden Zwillingenbrüder die plötzlich auf die Bühne stürmen? Sie gleichen sich wie ein Ei dem anderen – auch das wird mit der Gleichheit der Genanlagen von Mutter und Vater genau erklärt. Und 1300 Kinder und Eltern hören gespannt zu. Drei Pudeln, schwarz und weiß, groß und klein, vollführen ihre Kunst-

stücke, weil sie - obwohl ganz anders aussehend – dazu gemeinsam „erzogen“ wurden.

Interessant: Cornelius Frömmel hatte sich den „Bausteinen des Lebens“ bei der ersten Berliner Kinderveranstaltung im November vergangenen Jahres genau von der anderen Seite genähert. Warum sehe ich meinen Eltern ähnlich? Übrigens nicht minder erfolgreich.

Ein Heer kleiner Ritter als Antikörper gegen die Pokemon-Monsterviren läßt Hans-Jürgen Mest, Arzneimittelforscher von der Lilly Forschung GmbH, auf der Leinwand zur Frage „Wie funktioniert ein Medikament?“ antreten. Er erklärt, wie Medikamente dem Körper gegen die sich schnell vermehrenden Krankheitserreger helfen. Und zeigt mit bunten Modellen wie dabei Medikament und Zelle zueinander passen müssen – wie Schlüssel und Schloß.

Dichtes Gedränge herrschte auch rund um das Audi max: Im Genlabor isolierten Kin-

der DNA aus der Tomate oder ihre eigene aus der Mundschleimhaut zum Mit-nach-Hause nehmen. An Mikroskopen und Experimentierständen aus dem Landesinstitut für Lehrerbildung und Schulentwicklung staunten die kleinen Forscher über hundertfach vergrößerte Zellen. Sie staunten bei der Zaubershow oder beantworteten Quizfragen: Was ist DNS: Doofer Nudelsalat, Dreinasenloch-Syndrom oder Desoxyribonukleinsäure?

Noch Fragen? Die nächste Kinderveranstaltung startet im März 2005 in der Universität Bonn. Und weil sich diese gemeinsamen Veranstaltungen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) und des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) inzwischen zu einem echten „Renner“ entwickelt haben, sind für die zweite Jahreshälfte weitere in München, Dresden und Frankfurt/Main geplant.



So ein Gewimmel war im Hamburger Audi Max zu sehen...



Prof. Dr. Hans-Jürgen Mest erklärt das Schlüssel-Schloß-Prinzip



Verschiedene Pudeln mit gleichen Kunststücken im vollen Saal

## 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](http://www.plant-gems.org)



## Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis 2005 an Prof. Dr. Christian Jung

Christian Jung beschäftigt sich seit 15 Jahren mit den genetischen Grundlagen züchterisch wichtiger Eigenschaften von Pflanzen. Die Arbeiten sind an der Schnittstelle zwischen Pflanzenzüchtung und Genomforschung angesiedelt. Die verantwortlichen Gene werden mit molekularen Markern in den Genomen von Nutzpflanzen wie Zuckerrübe, Spargel, Raps, Linse und Gerste lokalisiert. Die Marker können einerseits als Selektionshilfen während des Züchtungsprozesses genutzt werden. Auf der anderen Seite dienen sie zur positionellen Klonierung von Genen, um deren Struktur und Wirkungsweise bestimmen zu können. Dafür werden repräsentative Genombibliotheken von Nutzpflanzen angelegt, aus denen ein beliebiges Gen identifiziert werden kann. Einen Schwerpunkt stellen Resistenzen gegen pflanzenparasitäre Nematoden dar, die an den Wurzeln vieler Nutzpflanzen erhebliche Schädigungen verursachen. Diese Nematoden sind mit Pestiziden nur schwer zu bekämpfen. Daher stellen resistente Pflanzen eine sinnvolle Alternative für die Pflanzenproduktion dar. Die Resistenz beruht auf Genen, die Wachstum und Entwicklung des Parasiten in der Pflanze behindern. Das weltweit erste Gen, welches Resistenz gegen Wurzelsternnematoden bewirkt, wurde vor einigen Jahren in seiner Arbeitsgruppe kloniert. Struktur und Wirkungsweise des Gens wurden mit molekularbiologischen Methoden bestimmt, und das Gen wurde mit Hilfe gentechnischer Verfahren in Pflanzen überführt. Zurzeit werden weitere Gene identifiziert, die Resistenz gegen pflanzenparasitäre Nematoden in Zuckerrüben und Gerste bedingen.

Weiterhin erforscht die Gruppe die genetischen Ursachen für den Übergang von der vegetativen in die generative Phase im Lebenszyklus einer Pflanze. Viele Pflanzen in unseren Breiten blühen erst nach einer längeren Phase kühler Temperaturen. Als Modell dient die Zuckerrübe, die erst im zweiten Jahr anfängt, die Sprossachse zu strecken („Schossen“), um danach zu blühen. Jungs Gruppe hat ein Gen identifiziert, welches das frühe Schossen wenige Wochen nach der Aussaat bewirkt.

Das Gen wurde im Genom der Zuckerrübe mit molekularen Markern lokalisiert und wird derzeit kloniert. Die Klonierung des Gens eröffnet die Möglichkeit, die Schosseigenschaft gezielt zu steuern. Dies ist eine Voraussetzung für die Züchtung von Winterrüben, die bereits vor dem Winter gesät werden können und damit über ein wesentlich höheres Ertragspotenzial als herkömmliche Zuckerrüben verfügen. Dafür wird das Gen mittels gentechnischer Verfahren in winterharte Zuckerrüben eingebracht und zum Zwecke der Blüte gezielt angeschaltet. Auch das dritte Gen, an dessen Klonierung an Jungs Institut gearbeitet wird, hat große Bedeutung für die Pflanzenzüchtung. Das Gen steuert die Bildung männlicher Blütenorgane beim Spargel. Spargel ist eine zweigeschlechtliche Pflanze; männliche und weibliche Blüten kommen auf unterschiedlichen Pflanzen vor. Die gezielte Steuerung der männlichen Blütenbildung ist in der Pflanzenzüchtung von großem Interesse, weil sie die Bestäubungslenkung, das heißt die gezielte Übertragung des Pollens von einer Spenderauf eine Empfängerpflanze ermöglicht. Dies ist eine Grundbedingung für die Hybridzüchtung, die bei vielen Nutzpflanzen zu erheblichen Ertragssteigerungen geführt hat. Das Ziel besteht darin, das Geschlechtsgen des Spargels beziehungsweise Gene mit ähnlicher Funktion aus anderen Pflanzen gezielt an beziehungsweise abzuschalten, um so männlich fertile beziehungsweise männlich sterile Pflanzen zu erzeugen. Schließlich arbeiten wir an der Identifizierung von Genen, die an der Bildung von Speicherwurzeln beteiligt sind. Viele wichtige Kulturarten wie Zuckerrübe oder Maniok bilden verdickte Wurzeln, in denen Stärke, Inulin oder Zucker gespeichert werden. Bisher ist so gut wie nichts über die beteiligten Gene bekannt. Die Gruppe arbeitet mit Brassica-Arten, die eine große Variation bei der Speicherwurzelbildung aufweisen. Genomregionen, in denen sich entsprechende Gene befinden, werden mit molekularen Markern lokalisiert. Weiterhin werden Gene, die zu bestimmten Stadien der Wurzelentwicklung angeschaltet sind, kloniert und analysiert.

### Christian Jung

beschäftigt sich seit vielen Jahren mit der Züchtungsforschung an landwirtschaftlichen Kulturpflanzen. Dabei



setzt er Methoden der molekularen Pflanzengenetik ein, die durch gezielte genetische Eingriffe unter anderem die Züchtung schädlingsresistenter Pflanzen ermöglicht. Ihm gelang es, ein Resistenz-Gen zum Schutz von Zuckerrüben gegen Fadenwürmer (Nematoden) zu bestimmen. Das ursprünglich aus einer Wildform der Zuckerrübe isolierte Gen macht Kultursorten vollkommen resistent gegen Fadenwürmer, einem der gravierendsten Pflanzenschädlinge an Zuckerrüben. Darüber hinaus befasst sich Christian Jung sehr erfolgreich mit Genen, die die Geschlechtsausprägung von Pflanzen bestimmen. Diese Arbeiten sind nicht nur für die molekulare Grundlagenforschung, sondern auch für die Pflanzenzüchtung von großer Bedeutung. Durch seine langjährige Tätigkeit in der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit und öffentliche Stellungnahmen zur Neuordnung des Gentechnikgesetzes hat Christian Jung darüber hinaus einen wichtigen wissenschaftlichen Beitrag zur Versachlichung der Diskussion um die Grüne Gentechnik geleistet. Christian Jung studierte in Göttingen Agrarwissenschaften und arbeitete nach seiner Promotion zunächst an der Universität München, wo er sich 1992 mit einer Arbeit über molekulare Genomanalyse bei Nutzpflanzen habilitierte. 1993 ging er als Direktor an das Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung der Universität Kiel. Christian Jung ist darüber hinaus eine tragende Säule des deutschen Pflanzen-genomprogramms GABI. Er koordinierte den Forschungsverbund GABI-Beet. Dieser Verbund legte Grundlagen bei der Genomforschung an Zuckerrüben. Jung war während der ersten Programmphase von GABI (1999 bis 2004) Mitglied des Wissenschaftlichen Koordinierungsausschusses.

Die oben genannten Forschungsarbeiten dienen dazu, die Wirkungsweise züchterisch wichtiger Gene zu verstehen und die Ausprägung bestimmter Eigenschaften gezielt zu steuern. Am Ende sollen der Züchtung Pflanzen mit verbesserten Eigenschaften zur Verfügung gestellt werden. Dazu werden gentechnische Verfahren genutzt, um Gene gezielt in Nutzpflanzen einzubringen und zu steuern. Mit Hilfe der Gentechnik

können aber auch Gene aus Organismen anderer Reiche in Pflanzen eingeführt werden. Ein Projekt befasst sich mit der Erzeugung von Pflanzen mit neuartigen Speicherstoffen. Viele Bakterien sind in der Lage, Polyhydroxyfettsäuren (PHF) zu speichern. Der bekannteste Vertreter dieser Stoffklasse ist Polyhydroxybuttersäure. PHF können auf vielfältige Weise als Rohstoff für die chemische Industrie dienen und beispielsweise zu Ver-

packungsmaterial verarbeitet werden. Damit können sie Kunststoffe ersetzen, die aus Erdöl hergestellt werden. Nach Gebrauch werden sie kompostiert und verrotten vollständig. Die PHF-Synthesegene wurden in Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen kloniert und in Nutzpflanzen überführt. Diese speichern nun PHF und können somit die Palette der nachwachsenden Rohstoffe aus Pflanzen erheblich erweitern.

## Biotechnology in China

### *A Guide to the Chinese Biotechnology Industry*

Mit dieser von der DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V. und VBU Vereinigung deutscher Biotechnologieunternehmen initiierten Studie wird auf 90 Seiten ein aktueller Überblick über den Stand der Entwicklung und Perspektiven der Biotechnologie in China gegeben. Sie soll insbesondere deutschen Biotech-Unternehmen und Institutionen helfen, Einblick in die Strukturen, Rahmenbedingungen und Fördermöglichkeiten zu erhalten, um den Aufbau von Kooperationen auf dem Gebiet der Biotechnologie in China zu erleichtern.

Themenschwerpunkte der Studie sind:

- Aktuelle ökonomische, politische und gesellschaftliche Situation in China
- Biotechnologieforschung in China, strategische Forschungsschwerpunkte und Ergebnisse, Fördermaßnahmen, Kooperationen, "intellectual property rights"
- Biotechnologieindustrie in China, Übersicht über einzelne Sektoren und Unternehmen, rechtliche Rahmenbedingungen, staatliche Programme, Kapitalmarkt, Fallbeispiele und Interviews mit deutschen und chinesischen Unternehmern

Als Informationsquellen dienten chinesische und internationale Publikationen sowie zahlreiche Interviews. Die Studie enthält umfangreiche Quellenangaben und Kontaktadressen. Die Studie kann zum Preis von 20 Euro (einschl. Mehrwertsteuer, zuzüglich Versandkosten) bei der DECHEMA bestellt werden.

#### **Weitere Informationen bzw. Kontakt**

[www.v-b-u.org](http://www.v-b-u.org)  
[www.dechema.de](http://www.dechema.de)  
 E-mail: [vbu@dechema.de](mailto:vbu@dechema.de)

## Erfolgreiche Forschungsförderung und Markteinführung für Nachwachsende Rohstoffe

### **Torsten Gabriel**

Die Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe e.V. (FNR) hat ihren Jahresbericht für den Berichtszeitraum 2003/2004 veröffentlicht. Zwischen 1. Juli 2003 und 30. Juni 2004 konnten Forschung und Markteinführung für Produkte aus nachwachsenden Rohstoffen mit gut 27 Millionen Euro gefördert werden. Als Projektträger des Bundesverbraucherschutzministeriums (BMVEL) betreut die FNR das Förderprogramm "Nachwachsende Rohstoffe" und das Markteinführungsprogramm "Nachwachsende Rohstoffe". Im Berichtszeitraum des aktuellen Jahresberichts, der von Mitte 2003 bis Mitte 2004 reicht, wurden für das Förderprogramm "Nachwachsende Rohstoffe" 177 Projekte zu Forschungs-, Entwicklungs- und Demonstrationsvorhaben eingereicht, von denen 81 Anträge bewilligt werden

konnten. Damit beläuft sich die Gesamtzahl der zurzeit geförderten Projekte auf 285 Vorhaben, in denen 71 Millionen Euro aus Mitteln des BMVEL gebunden sind. Ein Großteil dieses Fördervolumens fließt in die Erforschung stofflicher Anwendungen: zwei Drittel der laufenden Projekte befassen sich mit der Nutzung von Stärke, Pflanzenölen, Fasern, Zucker und Holz. Gestiegen ist der Anteil der geförderten Bioenergie-Projekte. 67 Vorhaben widmen sich der Nutzung von Festbrennstoffen, Biogas und Biokraftstoffen.

Nachwachsende Rohstoffe bedürfen jedoch nicht nur der Forschung und Entwicklung. Viele Produkte haben sich bereits in der Praxis bewährt und sind nur aufgrund etwas teurerer Preise und bestehender Informationsdefizite noch nicht ausreichend am Markt etabliert. Hier setzt

das Markteinführungsprogramm "Nachwachsende Rohstoffe" an, über das im Berichtszeitraum 1.500 Anträge für Bioschmierstoffe und 3.200 Anträge für Naturdämmstoffe mit insgesamt 11,9 Millionen Euro gefördert werden konnten.

Im kommenden Kalenderjahr 2005 wird der Etat der FNR deutlich auf über 50 Millionen Euro angehoben. Die zusätzlichen Fördermittel stehen sowohl für die Verstärkung von Forschungsaktivitäten als auch eine breitere Markteinführung von nachwachsenden Rohstoffen und Bioenergie zur Verfügung.

#### **Weitere Informationen**

*Fachagentur Nachwachsende Rohstoffe e.V.*  
[www.fnr.de](http://www.fnr.de)

# Internationales Promotions-Programm »Integrative Plant Science« (IPP-IPS) in Potsdam-Golm

**Martina Sick**

Im November startete mit einer Eröffnungsveranstaltung offiziell das Internationale Promotions-Programm „Integrative Plant Science“, das am Institut für Biochemie und Biologie der Universität Potsdam in Golm angesiedelt ist. In Kooperation mit den Abteilungen des Max-Planck-Instituts für Molekulare Pflanzenphysiologie wird Studenten mit exzellenten Qualifikationen die Möglichkeit geboten, in drei Jahren eine strukturierte Ausbildung zu erhalten. Die Erhöhung der Attraktivität einer Doktoranden-ausbildung in Deutschland sowie eine frühe Etablierung der Teilnehmer in der internationalen Forschungslandschaft sind zwei wichtige Ziele des Programms. Basis hierfür ist die Durchführung des gesamten Lehrangebots in englischer Sprache.

Bislang wurden 10 Doktoranden aufgenommen, die aus China, Nepal, Iran, Brasilien, Polen und Deutschland kommen. Hauptbestandteil der Ausbildung ist natürlich das eigene Dissertationsprojekt, das in die laufenden Forschungsaufgaben der beteiligten Abteilungen integriert ist und damit einen wissenschaftlichen Beitrag auf international höchstem Niveau liefert. Dabei werden die integrativen Aspekte der modernen Pflanzengenomforschung besonders betont. Derzeit werden Forschungsprojekte betreut, die sich an den Modellsystemen *Arabidopsis thaliana* und Reis mit der molekularen Identifizierung und Charakterisierung verschiedener Transkriptionsfaktoren beschäftigen. Weitere Arbeitsbereiche

sind die Signaltransduktion sowie die molekulare und biochemische Charakterisierung verschiedener Ionenkanäle. Im Mittelpunkt von zwei Doktorarbeiten stehen Untersuchungen zur Regulation der Biosynthese und Degradation der nicht-plastidären Stärke sowie der Analyse des cytosolischen Glycanstoffwechsels. Zwei Untersuchungen sollen durch Metabolitenprofilierung wichtige QTLs von Nutzpflanzen identifizieren bzw. eine Technologie zur Transformation von Mitochondrien entwickeln. Am neu eingerichteten Lehrstuhl für Bioinformatik stehen Projekte im Vordergrund, die neue Auswertungsmethoden großer genomischer Datenmengen entwickeln.

Die Teilnehmer erhalten dabei eine kontinuierliche Betreuung durch drei Wissenschaftler, mit denen sie zu Beginn ihres Dissertationsprojektes einen auf sie persönlich zugeschnittenen Karriere-Entwicklungsplan konzipieren. In diesem werden die Eckpunkte ihrer gesamten Ausbildung festgelegt. Hierzu gehört zusätzlich zu der eigenen wissenschaftlichen Arbeit auch die Teilnahme an den von den Mitarbeitern der Universität Potsdam und des Max-Planck-Instituts angebotenen Praktika aber auch an Angeboten kooperierender Institute, wie z. B. des Interdisziplinären Zentrums für Massenspektrometrie von Biopolymeren. Insgesamt sollen die Studenten des IPP-IPS auch eine gezielte Ausbildung zur Anwendung bioinformatischer und biostatistischer Werkzeuge in der Datenanalyse erhalten.



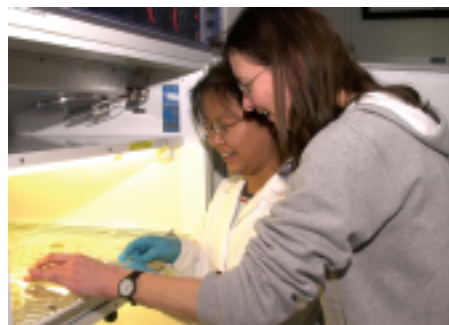
Um den Doktoranden bereits früh die Möglichkeit zu einem wissenschaftlichen Austausch auf internationaler Ebene geben zu können, werden über das IPP-IPS Gastwissenschaftler zu Vorträgen oder Seminaren an die Golmer Institute eingeladen oder Forschungsaufenthalte der Doktoranden in internationalen Labors und der Besuch von Tagungen finanziert.

Während der Promotionsphase soll auch eine über das Fachliche hinausgehende Stärkung des persönlichen Profils erreicht werden. Ein wichtiger Baustein der Ausbildung ist hier die Vermittlung ergänzender, im Wissenschaftsalltag notwendiger Fähigkeiten. Daher sind Weiterbildungen in den Bereichen wissenschaftliche Publikation, Firmengründung, Patentrecht, Drittmittelakquisition, Präsentation wissenschaftlicher Ergebnisse aber auch der Besuch von fachspezifischen Englischsprachkursen vorgesehen.

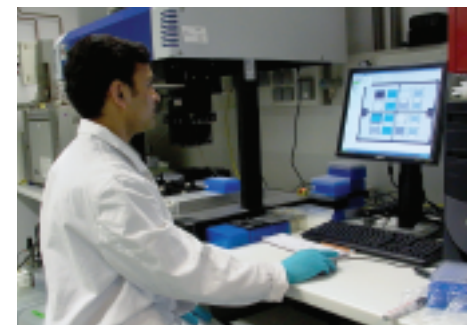
Am Lehrstuhl von Prof. Dr. Bernd Müller-Röber, der als Sprecher des Programms fungiert, wurde eine zentrale Koordinationsstelle eingerichtet, die für die Organisation der gesamten Aktivitäten des IPP-IPS verantwortlich ist. Hierzu gehören auch die Unterstützung der ausländischen Teilnehmer bei der Eingewöhnung in den Alltag und das universitäre Leben. In eigens eingerichteten Sprachkursen können diese Deutsch lernen. Des Weiteren sind Zusammenkünfte und Veranstaltungen geplant, in denen die Studenten und ihre Familien sich untereinander und auch Potsdam und



*Weimin Li, Doktorandin am Golmer Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie*



*Weimin Li, Doktorandin am Golmer Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie und ihre Betreuerin Stefanie Ruf.*



*Bikram Datt Pant, Doktorand und Teilnehmer am Potsdamer Internationalen Promotions-Programm "Integrative Plant Science".*

die Umgebung besser kennen lernen können. Das Spektrum reicht von Treffen zum kennen lernen bis zu Exkursionen zu interessanten Zielen in Potsdam und der näheren Umgebung.

An der Universität Potsdam und dem MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie bestehen weitere Programme, die bereits die Internationalisierung der Ausbildung junger Wissenschaftler fördern und Anknüpfungspunkte für das neue IPP-IPS darstellen. Darunter finden sich das deutsch-französische Kooperations-

Projekt GABI-Génoplante, Förderaktivitäten zur deutsch-israelischen Projektkooperation in zukunftsorientierten Themenbereichen oder zur Kooperation Vietnam-Deutschland sowie zahlreiche bilaterale Beziehungen zu Instituten verschiedener Länder. Prof. Dr. Jürgen Rode, Prorektor für Entwicklungs- und Finanzplanung der Universität Potsdam, betonte, dass sich die Hochschule künftig weiter als exzellenter Standort in den Bereichen Lebenswissenschaften und Erdwissenschaften positionieren möchte.

Das IPP „Integrative Plant Science“ trägt nicht nur deutlich zur Stärkung dieses Profildereichs bei, sondern wird auch der Grundstein für die Etablierung weiterer Programme zur Nachwuchsförderung im Bereich der pflanzlichen Genom- und Systembiologie sein.

#### **Kontakt**

*IPP-IPS; Universität Potsdam*

T: 0331-977-2813 <http://www.ipp-ips.de>

Dr. Martina Sick (Programmkoordination)

E-Mail: [msick@rz.uni-potsdam.de](mailto:msick@rz.uni-potsdam.de)

## BMBF gibt Biotechnologie-Branche neuen Schwung

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gibt der Biotechnologie-Branche neuen Schwung. Mit dem Programm BioChancePLUS werden jetzt 60 neue Forschungsprojekte junger Biotechnologie-Unternehmen mit rund 30 Millionen Euro gefördert. Das BMBF wählte aus 133 eingereichten Projektskizzen die Gewinnerprojekte unter Einbeziehung externer Gutachter in weniger als drei Monaten aus. Mit BioChan-

cePLUS stellt die Bundesregierung bis 2006 insgesamt rund 100 Millionen Euro zur Verfügung. Damit können innovative Biotechnologie-Unternehmen forschungsintensive Entwicklungen realisieren. Die jetzt ausgewählten Vorhaben reichen von der Arzneimittelforschung und -entwicklung über die medizinische Diagnostik bis hin zu biotechnologischen Verfahren für industrielle Prozesse. Das BMBF hat die Initiative BioChancePLUS im

vergangenen Jahr gestartet. Schon jetzt konnten dadurch zahlreiche Unternehmen Kooperationsvereinbarungen mit renommierten Pharma-Unternehmen eingehen oder zusätzliche Finanzmittel einwerben, die ihre Forschung und Entwicklung nachhaltig stärken. Im Herbst 2005 startet die Ausschreibung für die dritte und letzte Förderphase.

*Weitere Informationen erhalten Sie im Internet unter: [www.fz-juelich.de/lptj](http://www.fz-juelich.de/lptj)*

## Warum sind Stammzellen so "allmächtig"?

**Claudia Falter**

Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin erhalten Genehmigung zur Untersuchung humaner embryonaler Stammzellen

Embryonale Stammzellen sind für die Wissenschaft deshalb so interessant, weil sie die Fähigkeit besitzen, sich zu gänzlich unterschiedlichen Zelltypen zu entwickeln. Diese Eigenschaft wird als Pluripotenz bezeichnet. Im Laufe der Entwicklung des Organismus werden die Zellen z.B. zu Nerven-, Muskel- oder Knorpelzellen und verlieren damit die Eigenschaft der Pluripotenz.

### **Was verleiht aber den embryonalen Stammzellen nun diese besondere Eigenschaft?**

Dieser Frage wollen Forscher des Max-Planck-Institutes für molekulare Genetik in Berlin auf den Grund gehen. Nachdem ihnen nun vom Robert-Koch-Institut die Genehmigung für die Forschungsarbeiten mit humanen

embryonalen Stammzellen erteilt worden ist, wollen sie die genetische Grundlage der Pluripotenz aufklären.

Oftmals kann man erst dann die Funktion eines Teils, hier eines Proteins, innerhalb eines komplizierten Netzwerkes erkennen, wenn eine Störung auftritt, d.h. z.B. ein Protein nicht mehr oder nur fehlerhaft gebildet wird. Will man also die Funktion der Gene bzw. deren Produkte, die Proteine, und deren Bedeutung für die Entwicklung eines Organismus genauer kennen lernen, wird die Produktion des jeweiligen Proteins gehemmt. Projektleiter Dr. James Adjaye, will so zunächst diejenigen Gene genauer unter die Lupe nehmen, von denen bekannt ist, dass sie sowohl in humanen embryonalen Stammzellen als auch in frühen menschlichen Embryonen aktiv sind. Von diesen sog. "Kandidatengenen" wird bereits seit einiger Zeit vermutet, dass sie an der Aufrechterhaltung von Pluripotenz beteiligt sind.

Ein weiterer wesentlicher Teil des Projektes besteht in der Computersimulation der

Vorgänge in der Zelle, die für die Pluripotenz verantwortlich sind. In dieses Computermodell fließen alle experimentell gewonnenen Daten. Ziel hierbei ist es zum einen, Zusammenhänge zwischen den einzelnen Daten schneller erkennen zu können und zum anderen, die Vorgänge in der Zelle, in diesem Falle der Pluripotenz, simulieren zu können.

Das übergeordnete Ziel der weltweiten Stammzellforschung ist es, eines Tages degenerative Zellen des Menschen ersetzen zu können. Das Spektrum für den potentiellen Einsatz von humanen embryonalen Stammzellen ist sehr weit und reicht von der Therapie neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson bis hin zu der Idee, ganze Organe mit Hilfe von ES-Zellen nachbilden zu können. Auch Abteilungsleiter Prof. Hans Lehrach, Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, ist überzeugt, dass das von der DFG geförderte Projekt zur Aufklärung der Pluripotenz das Potential besitzt, einen wesentlich Beitrag für die Stammzellforschung zu liefern.

# GenomXPress Sonderheft

## Highlights aus vier Jahren GenoMik-Forschung

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert im Rahmen der Förderinitiative GenoMik – Genomforschung an Mikroorganismen seit dem Jahr 2001 drei Kompetenznetzwerke. Diese bündeln deutschlandweit die Kompetenz von über 80 Arbeitsgruppen aus Universitäten, Forschungseinrichtungen und der Industrie auf dem Gebiet der bakteriellen Genomforschung. Die drei GenoMik-Netzwerke, die von den Universitäten Bielefeld, Göttingen und Würzburg koordiniert werden sind thematisch voneinander abgegrenzt. Während sich das Bie-

lefelder Netzwerk mit Genomforschung an Bakterien für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechnologie befasst, arbeitet das Göttinger BiotechGenoMik-Netzwerk auf dem Gebiet der Analyse der Biodiversität und ihrer Nutzung zur Entwicklung neuer Produktionsprozesse. Das PathoGenoMik-Netzwerk Würzburg schließlich hat die Genomforschung an humanpathogenen Bakterien zum Thema.

Die Netzwerke blicken mittlerweile auf nahezu vier Jahre Forschungsarbeit zurück. In dieser Zeit wurden unter anderem bereits meh-

re Bakteriengenome im Rahmen der Netzwerkforschung komplett sequenziert und in hochrangigen Wissenschaftszeitschriften wie beispielsweise in Science publiziert. Die äußerst erfolgreiche Arbeit der Netze soll zum Anlass genommen werden, die erarbeiteten Forschungshighlights zusammenzufassen und nun auch der interessierten Öffentlichkeit zu präsentieren. Diese Highlights aus der GenoMik-Forschung werden in Form eines Sonderhefts des GenomXPress im Sommer 2005 erscheinen und auch allen Abonnenten des GenomXPress zugehen.

# Unternehmer, Forscher und Politiker auf Entdeckungstour

## Auftakt zu den BMBF-Biotechnologietagen 2005

Vertreter aus Wirtschaft, Wissenschaft und Politik werden gemeinsam die BioRegio STERN „bereisen“. Etwa 200 hochkarätige Gäste werden am 24. April 2005 in einem historischen Zug, gezogen von einer Dampflok, in Sachen Biotechnologie unterwegs sein. Ihre Reise führt sie von Stuttgart zu den Forschungslandschaf-

ten und Unternehmen der Städte Esslingen, Tübingen und Reutlingen. Es erwarten sie Diskussion und Information im Life Science Center in Esslingen und an den Technologieparkstandorten in Tübingen und in Reutlingen. Die „STERN-Fahrt“ ist Auftakt der Biotechnologietage 2005 des Bundesministeriums für Bil-

dung und Forschung (BMBF), die vom 25. bis 26. April in Stuttgart stattfinden. Ziel der ungewöhnlichen Entdeckungstour ist es, Machern und Entscheidern einen Biotech-Standort näher zu bringen, der wirtschaftliche Tradition und wissenschaftliche Innovation erfolgreich verknüpft.

# 2nd European Conference on Prokaryotic Genomes PROKAGEN 2005

Die zweite europäische Konferenz zur mikrobiellen Genomforschung PROKAGEN 2005 wird vom 23.-26. September 2005 in Göttingen stattfinden. Organisatoren sind die GenoMik-Kompetenzzentren in Göttingen, Bielefeld und Würzburg.

### Themen der PROKAGEN sind

- Genomics of prokaryotes of industrial importance
- Genomics of agriculturally and environmentally important prokaryotes
- Prokaryotic pathogenomics
- Evolutionary genomics, biodiversity and environmental genomics
- Bioinformatics of prokaryotic genomes
- Systems biology

Zwei Highlights stehen schon fest: Die Opening Lecture von J. Hacker (Würzburg) mit dem Titel The dynamic genomes of pathogenic microbes und die Distinguished Lecture von D. Ehrlich (INRA, Jouy-en-Josas, Frankreich) zum Thema Genomics of Bacilli.

Das komplette Programm wird im Juni 2005 vorliegen. Unternehmen, die sich dem Fachpublikum vorstellen möchten, können Standflächen für die Ausstellung mieten. An die PROKAGEN 2005 wird sich die gemeinsame Jahrestagung der VAAM und DGHM (25.-28. September) anschließen.

Nähere Informationen zur Tagung finden Sie unter <http://events.dechema.de/prokagen>



# News & Confuse Treffen

## San Diego

### Plant Animal Genome XIII

Bitte nicht schon wieder, mag so mancher Teilnehmer der Konferenz gedacht haben, als Takuji Sasaki aus Japan den vorläufigen Schlusspunkt hinter die öffentlich geförderte Reisgenomsequenzierung setzte. Das Reisgenom mit seinen 390 Megabasen (Mb) ist das erste Nutzpflanzen-genom welches seit Dezember 2004 fast vollständig in Datenbanken abgebildet ist. Eine genaue Schätzung der Genzahl bleibt durch die sich wiederholenden (repetitiven) Elemente wie z.B. Transposons schwierig. Das Konsortium schätzt momentan die Genzahl auf 37.544 Reigene, was so ziemlich einem Gen pro 10.000 Basen DNA Sequenz entspricht. Bei Arabidopsis, dem Modellsystem für höhere Pflanzen, liegen ca. 28.000 Gene auf 135 Millionen Basenpaaren Sequenz (Mb). Durch exprimierte DNA Bereiche (EST's) konnten bisher um die 29.000 Gene im Reis dingfest gemacht werden. Das internationale Forschungskonsortium unter Führung Japans und den USA nahm 1998 seine Arbeit auf. Man folgte einer auf Kartierung basierenden Sequenzierungsstrategie. Dieses deutlich arbeitsaufwendigere, schrittweise Vorgehen garantiert Präzision und höchste Qualität der Daten. Bereits wenige Jahre später wurde eine Arbeitsversion der wichtigsten Kulturpflanze der Welt durch den Syngenta Konzern ins Internet gestellt. Diese Daten waren jedoch nicht frei verfügbar und in ihrer Qualität nicht ausreichend. Ungefähr zur gleichen Zeit verblüfften chinesische Wissenschaftler die Forschergemeinschaft mit einer Arbeitsversion des Indica-Reis.

Man unterscheidet generell drei Reis Gruppen. Indica mit kleinen, schlanken Körnern, Japonica mit größeren, rundlichen Körnern und eine als Indo-Japonica bezeichnete Zwischen-gruppe. *Oryza sativa indica* hat vor allem im bevölkerungsreichsten Land der Erde Anbaubedeutung, im Rest der Welt die Japonica Gruppe. Das Vorliegen beider Sequenzen gibt den Forschern die Möglichkeit evolutionäre Prozesse verstehen zu lernen. Die zur Genomanalyse benötigten mathematischen Algorithmen und bioinfor-

matorische Werkzeuge können durch die Vergleichsmöglichkeiten geschärft und weiterentwickelt werden. Der wissenschaftliche Durchbruch dieser nun vollständig vorliegenden Sequenzierung wird die Wissenschaftler in vielen Fachbereichen beflügeln. Nach Arabidopsis und Pappel liegt nun eine dritte Pflanzensequenz in hoher Qualität vollständig vor. Zu spüren war auch, dass den Forschern noch die alljährlich wiederkehrenden Erfolgsmeldungen bei der Human-genomsequenzierung in den Knochen steckten und keine Euphorie aufkam. Der Meilensteincharakter bleibt jedoch. Weitere Anstrengungen bedarf es, die noch fehlenden 5% des Genoms zu entschlüsseln. Die noch fehlenden Zentromerregionen der Chromosomen haben es in sich und werden den Wissenschaftlern noch einige Zeit Kopfzerbrechen bereiten.

#### Entscheidend ist,

dass durch die internationale Reisgenominitiative eine weltweit frei verfügbare Datenbasis für funktionalen Genomforschung geschaffen wurde und alle Länder, egal ob an diesen Arbeiten direkt beteiligt oder nicht, diese uneingeschränkt nutzen können. Das Gefühl eines modernen Parasitismus berührt sicherlich den einen oder anderen deutschen Forscher, der mit heimischen Getreidepflanzen arbeitet und auf die Reissequenz als Basisdatensatz angewiesen ist. Trotz der immer wiederkehrenden Forderung, dass Deutschland als eine der größten Industrienationen sich an internationalen Sequenzierkonsortien beteiligen müsste, bleibt dies vorerst Wunschdenken. So 100%ig trifft diese Forderung den Nagel auch nicht auf den Kopf. Bei der im Jahr 2000 abgeschlossenen Arabidopsis-Sequenzierung wurden, so hört man immer wieder hinter vorgehaltener Hand, 30% in Deutschland sequenziert. Notwendige Plattformen existieren also in deutschen Dienstleistungsfirmen. Finanziert wurden die Arbeiten damals aus dem Ausland.



#### Allgemeine Trends der Genomforschung bleiben Sequenzierungen

Im letzten Jahr berichteten wir von der Idee Tomate als wichtige Kulturpflanze und Modell für andere Mitglieder der Familie der Solanaceae zu sequenzieren. Was ist seit dieser Zeit geschehen? Die Arbeiten an den 12 Tomaten-chromosomen konnten vorerst auf 8 Länder verteilt werden. Neben den USA, China und Korea sind es Forschergruppen aus Großbritannien, den Niederlanden, Spanien, Frankreich und Italien die sich an diesem Vorhaben beteiligen. Entschieden wurde auch, sich auf die Euchromatinbereiche zu konzentrieren statt das komplette Genom zu entschlüsseln. Tomate ist durch seine Genomorganisation ein hervorragender Kandidat für eine solche, beschleunigende und kosteneffiziente Strategie. Die Arbeiten in verschiedenen Ländern haben bereits begonnen. Die Forscher um den Gründer der Initiative Steve Tanksley, wurden vom Geldgeber, der National Science Foundation (NSF) noch einmal auf die „Schulbank“ zurück geschickt. Die vorhandene physikalische Karte soll vor dem Beginn der Sequenzierarbeiten in den USA aufgebessert werden um so eine bessere Übersicht über den Aufbau des Genoms zu erlangen. 80.000 BAC-Enden wurden bereits entschlüsselt und können auf der Karte verankert werden.

Ebenfalls mit Spannung wurden die Arbeiten und Entwicklungen für die Maisgenomsequenzierung verfolgt. Die Ausschreibung der NSF für diesen Paukenschlag eines 2.700 Mb großen Pflanzengenoms läuft bereits. Als so genannten „Proof of Concept“ wetteiferten in Pilotstudien die klassische BAC Endsequenzierung (s. Artikel im GenomXPress 4.04) mit Methoden die als Cot- und Met-Filtration beschrieben sind. Diese nutzen das physikalische Phänomen einer unterschiedlichen Reassoziierungszeit nach dem Aufschmelzen der DNA bzw. die der unterschiedlichen Methylierungsmuster zur Unterscheidung sich stark wiederholender (hypermethylierter) und „wahrer“

genetischer Information im hypomethylierten Genombereich. Irgendwie bekam man in San Diego den Eindruck, dass während der Antragsphase eine Art Stillhalteabkommen geschlossen wurde. Verfolgt man jedoch die aktuelle Literatur und nutzt die Gelegenheit zum Gespräch im kleinen Kreis, wird deutlich, dass momentan an den klassischen Methoden kein Weg vorbeigeht, wenn das Ziel heißt, möglichst alle Gene zu erfassen.

### Mögliche Wege zum 1k Dollar Genom

Das 1000 \$ Genom wurde von Craig Venter vor mehreren Jahren als Vision ins Rennen geschickt. Noch aber liegen die Kosten für die Entschlüsselung der Genome höherer Organismen bei mehreren Millionen Dollar. Am Beispiel der Fruchtfliege *Drosophila* erläuterte Douglas Smith von Agencourt Bioscience in welche Richtung der Hase bereits läuft. Die Fruchtfliege ist das akzeptierte Modellsystem für die Human- und die komparative Genomforschung schlechthin. Bis zum Frühjahr werden 12 unterschiedliche Fruchtfliegen Spezies vollständig sequenziert werden. Derartige „Massensequenzierungen“ werden durch die Genfunktionsaufklärung in Zukunft noch an Bedeutung gewinnen. Eine weitere Kostenreduktion wird somit zur Grundvoraussetzung im Zeitalter der funktionalen Genomforschung. Mögliche Schritte, um bereits heute Kosten zu reduzieren, könnten die Nutzung von „High Copy“ Plasmiden, die Verringerung der Reaktionsvolumina auf 1/4 (6µl) des Üblichen und „Sprint“ Präparationen mit Hilfe magnetischer Beads sein. Damit sind Kosten von 0,01 \$ je Präparation möglich, wenn man eine Abschreibungsphase der Investitionen von drei Jahren einrechnet. Ein zukünftiger Kostenkiller könnte die Kombination der vorbereitenden Präparationen und der eigentlichen Sequenzierreaktion in einem Schritt werden. Entwicklungen hierzu laufen in zahlreichen Unter-

nehmen und sehen viel versprechend aus, so Smith.

### Ein Superstar der 13. PAG Konferenz

war Blake C. Meyers von der Universität Delaware. Welcher Workshop lief eigentlich ohne Meyers? Die im Jahr 2000 erstmals von Sydney Brenners Gruppe beschriebene Methode der massiven parallelen Signature Sequenzierung (MPSS) nutzt Meyers konsequent um transkriptionelle Aktivitäten in verschiedenen Pflanzenarten zu beschreiben. Diese Methode stellt eine Alternative zu anderen Forschungsansätzen dar und spielt die hohen Kosten bei der Erstellung der Banken schnell wieder ein. 18.000 Gene im Reis konnte Meyers mit Hilfe der MPSS Methode bereits näher charakterisieren. Ein Schwerpunkt seiner zukünftigen Arbeit sieht Meyers in der Analyse kleiner Moleküle, wie miRNAs. MPSS soll helfen neue Kandidaten dieser regulatorischen Einheiten aus den Genomen herauszufischen.

TILLING, EcoTILLING aber auch Proteomikansätze bleiben „hot stuff“ für die Forscher im Allgemeinen und im Speziellen für die Charakterisierung von „Orphan“ Genes, unbekannt Genen, deren Funktionsmuster noch nicht aufgeklärt sind. Die Anbieter von Analysetechnik wird diese Entwicklung freuen. Aber auch hier ist er noch nicht zu sehen, der Stein der Weisen. Klassische Methoden, wie die 2D-Gel Elektrophorese, konkurrieren nach wie vor mit nicht gelbasierenden Methoden wie der „MS Shot Gun Proteomics“.

Eine Methode, die zahlreiche Teilnehmer des 3. PAG begeisterte, war das von David C. Schwartz von der Universität Wisconsin vorgestellte „Optical Mapping“. Bei dieser Methode wird DNA linear auf einen Nanoarray fixiert und mit einem Restriktionsenzym verdaut und anschließend Fluoreszenz markiert. Der so entstandene Barcode der DNA kann mit Hilfe von Com-

putern analysiert und exakt zugeordnet werden. Optical Mapping kann zur Methode der Wahl werden, um bestehende Lücken in genomischen Karten zu schließen. Die Methode ist bei der Erforschung kleiner Genome, wie der von Bakterien, gut etabliert und nun scheinbar auch für komplexe Genome nutzbar.

### Was noch?

Knapp 2000 Wissenschaftler kamen im Januar zur 13. PAG Konferenz nach San Diego. Erneut wollten mehr Kollegen zur Tagung reisen als letztendlich anwesend waren. Die Visumsproblematik bleibt ein erschwerender Faktor für die Einreise in die USA. Zahlreiche Forscher aus Übersee waren frustriert. In Gesprächen mit Kollegen aus diesen Regionen wurde deutlich, dass sich weiter öffnende europäische Konferenzen, wie z.B. das „Plant European Meeting“ (Plant-GEM), zur Alternative entwickeln könnten.

Die PAG Konferenz in San Diego ist eigentlich gar keine Konferenz bzw. ist die Konferenz eine interessante Nebensache. Im Januar fahren die Forscher auf ein Meeting im wörtlichen Sinne. Bei der PAG Konferenz erhält man den besten Überblick was gerade läuft und erhält Informationen aus erster Hand. Vor allem aber bekommt man hier den Kontakt zu den Netzwerken, den Forschern und den Funding Agenturen.

Ein Novum sollte das hinterlegen der Vorträge auf den PAG Webseiten sein. Bisher blieben die Versuche, diese dort zu finden, jedoch erfolglos. Übrigens, wer sich etwas mehr mit den hier angesprochenen Methoden und Ergebnissen auseinandersetzen möchte, dem empfiehlt sich ein Besuch auf den „Google Scholar“ Seiten. Diese Literatursuche ist hilfreich (<http://scholar.google.com/scholar>) und wurde für die im Text genannten Methoden getestet.



Ruhe vor dem Ansturm der 2.000 Teilnehmer und Chance zur Orientierung.



Mais in seiner amerikanischsten Form.



Die Abendstunden luden ein zum Besuch in Down Town San Diego.

## 5. GABI Statusseminar baut Brücken

**Jährliches Treffen dokumentiert Übergang zwischen den Förderphasen sowie Zukunftsperspektiven der Pflanzengenomforschung**

**Saskia Dombrowski**

Vom 15. bis 16. Februar 2005 war das Seminar Hotel in der winterlich verschneiten Potsdamer Pirschheide Gastgeber für über 150 Teilnehmer des jährlichen stattfindenden Statusseminars des nationalen Pflanzengenomforschungsprogramms GABI (Genomanalyse im biologischen System Pflanze). Bereits zum 5. Mal hatte GABI eingeladen und so ist die jährliche Veranstaltung bereits eine Institution mit Tradition geworden, die von der Gemeinschaft der Pflanzengenomforscher als Wissensbörse und zwischen den formellen Tagesordnungspunkten gern als Diskussionsforum und Treffpunkt der Kooperationspartner genutzt wird. 2 Tage präsentierten vorwiegend Wissenschaftler aus Deutschland aber auch aus Frankreich und Spanien in über 40 Vorträgen die Ergebnisse ihrer Projekte der ersten, 2004 abgeschlossenen Förderphase und stellten ihre neuen Projekte der zweiten, bis 2007 laufenden Förderphase des Programms vor. Dabei wurde weit über den nationalen Tellerrand hinaus geschaut und die Gestaltung einer gesamt-europäischen Forschungslandschaft auf dem Gebiet der Pflanzengenomforschung avisiert.

1999 als eines der ersten nationalen Pflanzengenomforschungsprogramme weltweit gegründet, bündelt GABI die Forschungsanstrengungen von mehr als 20 universitären und ebenso vielen außeruniversitären Forschungseinrichtungen und ist darüber hinaus als erfolgreiche Partnerschaft zwischen öffentlichen und privatwirtschaftlichen Einrichtungen konzipiert, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und privatwirtschaftlichen Unternehmen gemeinsam finanziell unterstützt wird.

### **International vernetzte Aktivitäten**

Von Beginn an hat sich nicht nur das Konzept der Public-Private-Partnership, sondern auch die Kooperationen mit anderen nationalen Pflanzengenomforschungsprogrammen in Europa als sinnvoll und notwendig bewährt, so dass international vernetzte Aktivitäten in internationalen Kooperationen auch

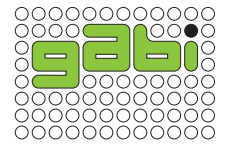
in GABI-2 fortgeführt und intensiviert werden. Mit dem französischen Pflanzengenomprogramm Génoplante besteht bereits seit vier Jahren eine fruchtbare und vorbildliche Zusammenarbeit, die die Basis für die seit 2004 bestehenden trilateralen Projekte zwischen Frankreich, Spanien und Deutschland bildet. Die Pflanzengenomforschung präsentiert sich damit als eine der potentiellen tragende Säulen der europäischen Zusammenarbeit, die Zukunftsoptionen für Deutschland und für Europa schaffen kann. Eine mögliche Vision der Gestaltung und Nutzung dieses Potentials gab am Dienstagabend Marc Zabeau, Präsident der European Plant Science Organisation (EPSO), in seinem Vortrag zur Technologieplattform "Plants for The Future – A vision for Europe 2025", eines von der EU im Rahmen des 6. Rahmenprogramms unterstützten Forums der Interessenvertreter der Wissenschaft, Industrie, Landwirtschaft, Konsumenten und Umweltschutzorganisationen zum Themenbereich Pflanzengenomforschung und Biotechnologie. Die 2003 auf eine Initiative des EU Kommissars Philippe Busquin zurückgehende und von EPSO und EuropaBio koordinierte Technologieplattform hat sich zum Ziel gesetzt, u. a. die Gewährleistung von gesunden, sicheren Lebensmitteln für die Verbraucher, die Schaffung einer nachhaltigen Landwirtschaft sowie den Erhalt eines grünen und lebenswerten Europas mit den

großen Interessenvertretern zu diskutieren und im Konsens zu gestalten. Umfassende Herausforderungen, die nicht nur nach Einschätzung von Marc Zabeau nur in gemeinsamer Anstrengung und im Konsens angegangen und bewältigt werden können.

### **Retrospektive und Blick nach vorn**

Ganz aktuell sind die Ergebnisse der ersten Förderphase von GABI anschaulich in einem Buch zusammengefasst erschienen: GABI – The German Plant Genome Research Program Progress Report 1999 – 2004 ist unter [www.gabi.de](http://www.gabi.de) (Publikationen/Broschüren) als PDF-Download oder über die GABI-Geschäftsstelle ([info@gabi.de](mailto:info@gabi.de)) erhältlich. Ergebnisse, die neugierig und Lust auf Mehr machen.

Zwar provozierte die erstmalige Verlegung des Seminars von seinem bisherigen Tagungsort Bonn nach Potsdam einige Kommentare zur extremen geografischen Lage des neuen Veranstaltungsortes, doch summa summarum wurden die diesjährige Veranstaltung sowie der Tagungsort von den Teilnehmer als sehr gelungen und positiv bewertet. Mit der Gewissheit, dass nach dem Statusseminar auch vor dem Statusseminar ist, freut sich die GABI-Geschäftsstelle daher schon jetzt, herzlich zum 6. Statusseminar vom 21 bis 22. Februar 2006 erneut nach Potsdam einladen zu dürfen.



*Gern genutzte Diskussionsgelegenheit: Kaffeepause mit Posterausstellung.*



# Salve! – Trilaterales Treffen in Weimar

Anfang März trafen sich Vertreter aus Frankreich, Spanien und Deutschland auf Einladung des BMBF um über die weitere Entwicklung ihrer Zusammenarbeit zu diskutieren. An drei Tagen diskutierten Vertreter aus der Politik, Wirtschaft und Wissenschaft den Stand der im letzten Jahr begonnenen Kooperation bei der Erforschung von Kulturpflanzen genomom und ob und wie diese Zusammenarbeit weiterentwickelt werden kann.

## „Die bestehende Kooperation ist eine tragende Säule des ERA Net Plant Genomics“,

betonte Frank Laplace, Vertreter des BMBF bei der Eröffnung des Weimarer Treffens. Die durch die EU geförderten und die nationalen Forschungsprogramme getragenen ERA Net Aktivitäten (European Research Area Net) sollen, dem Beispiel des europäischen Wirtschaftsraums folgend, die bestehende Fragmentierung in der Forschungslandschaft in Europa überwinden. Nationale Forschungsprogramme wie GenoMik, NGFN und GABI können eine Basis für den gemeinsamen Forschungsraum werden, wenn diese mit Partnerprogrammen im Ausland verknüpft werden. Dieser Prozess läuft bereits in den drei Ländern. Neben den strukturellen Effekten werden durch die Zusammenarbeit die notwendigen kritischen finanziellen und intellektuellen Massen erhöht. „Diese ‘Win-Win’ Situation ist die entscheidende Voraussetzung für exzellente Forschung im 21. Jahrhundert“, so Laplace. Mit seiner mittelfristigen Strategie für die Pflanzengenomforschung bis zum Jahr 2016 (GABI-Future) legt das BMBF eine wichtige Basis und setzt ein Signal in Europa und in Deutschland. Planungssicherheit ist eine wichtige Voraussetzung, so die einhellige Meinung der anwesenden Wissenschaftler. In Frankreich gibt es ebenfalls mittelfristige Bemühungen die Basis von Forschung und Entwicklung zu stärken. In einigen Monaten startet dort das Forschungsprogramm Génoplante in seine zweite Phase. Unter dem Namen „Génoplante 2010“ bündelt dieses die französischen Bemühungen von Forschungseinrichtungen, der Regierung und der privaten Wirtschaft. Mit der Schaffung einer nationalen Agentur für Forschung (ANR) folgt man dem Beispiel der National Science Foundation in den USA und plant die Forschungsförderung mehrerer Bereiche unter einem Dach zu bündeln, so Daniel Richard Molard vom Ministère de la Recherche in Frankreich. In Spani-

en misst man der Pflanzengenomforschung ebenfalls eine strategische Bedeutung für die wirtschaftliche Entwicklung des Landes zu. Neben der normalen Programmförderung dienen so genannte „Strategic Actions“ einer weiteren Fokussierung dieser Bemühungen. Die im letzten Jahr begonnenen trilateralen Projekte werden durch dieses strategische Instrument gefördert. „Die Wissenschaftler in Spanien sehen in diesen Kooperationsbemühungen den entscheidenden Schlüssel für die Zukunft der Forschung und laufen dem „Ministerio de Educación y Ciencia“ in Madrid bereits heute die Türen ein und wünschen diese Kooperation weiter auszubauen“, sagt José Luis Martínez.

## Den europäischen Kontext

erläuterte Gabriele Süptitz von der Europäischen Kommission in Brüssel. Die Visionen der EU werden unter der Dachmarke einer auf Wissen und Technologie basierenden nachhaltigen Ökonomie zusammengefasst („Knowledge based Bio-Economy“). Ähnlich den Visionen anderer Industrieländer, wie z.B. den USA, sollen erneuerbare Rohstoffe und neue technologische Bio-Prozesse Rohstoffe wie Öl und Gas nach und nach ersetzen. Dieses Potential der „Lebensbasis Pflanze“ rückt mehr und mehr in den Fokus der EU Forschungsförderung. Das nächste Forschungsrahmenprogramm (FP7) soll ab 2006 eine Schlüsselrolle bei diesen Entwicklungen spielen und darüber hinaus helfen die Ziele der so genannten Lissabon Agenda umzusetzen. Im März 2000 wurde in Lissabon das Ziel formuliert, Europa im Jahr 2010 zu einer wettbewerbsfähigen, technologie- und wissensbasierenden Region umzubauen. Die Erreichung dieses Ziels ist die Grundvoraussetzung um im globalen Wettbewerb bestehen zu können. Die anwesenden Wissenschaftler und Vertreter der Wirtschaft waren sich einig, dass die heutige, eher marginale Rolle der Pflanzenforschung in Europa der Vergangenheit angehören muss, um Europa fit für die Zukunft zu machen und das „Potential Pflanze“ zu nutzen. Instrumente einer zukünftigen Forschungsförderung der EU bleiben eine verbesserte Koordination der Zusammenarbeit der nationalen Forschungsprogramme (z.B. die ERA Net Aktivitäten und der Ausbau von so genannten Wissensregionen). Darüber hinaus bleiben der Aufbau einer verbesserten europäischen Forschungsinfrastruktur, die Mobilisierung der menschlichen Kapazitäten und die

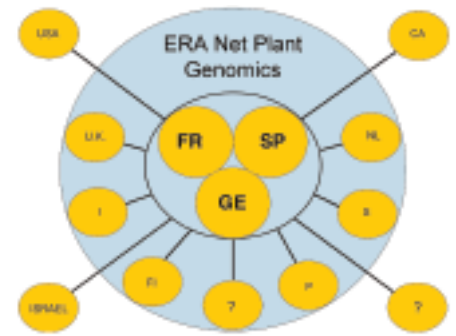


Abbildung 1: Mögliche Struktur für eine zukünftige internationale Vernetzung aus Sicht der Wissenschaftler in den drei Ländern. Das so genannte Sputnik-Schema mit dem Nukleus Spanien, Frankreich und Deutschland als eine Basis des ERA Net mit themen-, technologie- und ressourcenorientierten Verbindungen zu anderen Pflanzengenomprogrammen.

Förderung von Exzellenzzentren als Instrumente erhalten. Neu diskutiert werden die Förderung einer konkurrenzfähigen Grundlagenforschung und die Förderung von Technologieinitiativen. Diese könnten sich aus den Technologieplattformen (TP) entwickeln. Die Inhalte, Visionen und anstehenden Aktivitäten der TP „Plants for the Future“ erläuterte Frank Wolter den Anwesenden. Die im letzten Jahr vom EU Forschungskommissar Philippe Busquin vorgelegte Visionspapier umreißt die Ziele und Erfordernisse bis zum Jahr 2025 (<http://www.plantTP.com>). Im laufenden Jahr wird eine mittelfristige Forschungsagenda mit allen Mitgliedsstaaten erarbeitet und anschließend durch den Aktionsplan 2010 implementiert werden. Die Vertreter der Forschungsministerien Spaniens, Frankreichs und Deutschlands bewerteten die TP „Plants for the Future“ und das „ERA Net Plant Genomics“ als mögliche Grundsteine und Schlüssel eines zukünftigen, abgestimmten Handelns in Europa.

## Bilanz und Ausblicke

Die anwesenden Vertreter aus Forschung und Entwicklung zogen eine äußerst positive Bilanz der 2004 begonnenen Zusammenarbeit. Diese wurde in allen drei Ländern von der Forschergemeinschaft mit Begeisterung aufgenommen. Zahlreiche Themenvorschläge für deren weiteren Ausbau gingen bereits bei den jeweiligen Koordinationsstellen in den drei Ländern ein. Immer wieder betont wurde von den Wissenschaftlern auch der Wunsch, neben dem Nukleus



„Creating the Future“ – wurde zum verbindenden Motto der Teilnehmer des Weimarer Treffens.

Spanien, Frankreich und Deutschland weitere Länder themenspezifisch an einzelnen Kooperationsvorhaben zu beteiligen. Als Wunschkandidaten genannt wurden Länder wie Großbritannien, die Niederlande, Ungarn und die Schweiz in Europa. Kanada, Israel und die USA sind interessante Partner außerhalb der EU Grenzen. Wissenschaft ist seit Jahrhunderten eine globale Angelegenheit und wird dies auch zukünftig bleiben. „Die zukünftige Ausrichtung der nationalen Forschungsprogramme“, so Thomas Altmann, Vertre-

ter der Wissenschaftler im deutschen GABI Programm, „muss Grundlagen- und angewandte Forschung auf lange Sicht fördern und mit einander vernetzen“. „Die Erfahrungen der bestehenden „Public-Private-Partnerschaften“ in GABI und Génoplante stellen die Basis unserer nationalen Forschungsbemühungen dar“, so Altmann. Diese Partnerschaft muss ausgebaut und weiter verstärkt werden. Wie die bilaterale Zusammenarbeit von Génoplante und GABI in ihrer gerade laufenden zweiten Phase zeigt, kann diese auch

auf Entwicklungsprojekte mit direkter Firmenbeteiligung erweitert werden. Diesem Beispiel sollte auch die Fortsetzung der trilateralen Kooperation folgen, betonten die Vertreter der Wirtschaft Georges Freyssinet aus Frankreich und Gisbert Kley aus Deutschland.

Keine Zweifel bestehen im weiteren Ausbau dieser Zusammenarbeit. Die Ministerien versicherten auch in Zukunft weitere Kooperationsbemühungen finanziell zu unterstützen, inhaltlich auszubauen und nationale Förderinstrumente zu harmonisieren. Die bisherige Erfolgsgeschichte des „ERA Net Plant Genomics“ beruht auf dieser trilateralen Kooperation und kann sich auch in Zukunft auf deren Impulse verlassen. Eine gemeinsame „Roadmap“ für den Ausbau der Zusammenarbeit wurde beim Weimarer Treffen beschlossen. GenomXPress wird zu einem späteren Zeitpunkt über Details berichten. Langfristiges Ziel, so der Schlusskommentar der drei Ministerien, ist die Schaffung eines gemeinsamen Forschungsprogramms. Die laufenden Kooperationsprojekte stellen das Fundament für eine solche Entwicklung dar.

## News & Confuse Bücher

### Die Eliten und der Rest

#### *Konjunktur der Köpfe – Perspektiven für Deutschland?*



Mehr Klasse statt Masse? Was sind Eliten? Welche Eliten brauchen wir? Unter dem Titel „Konjunktur der Köpfe“ ist im Droste Verlag ein Buch erschienen, das versucht auf diese und andere Fragen eine Antwort zu geben:

Deutschland entdeckt seine Eliten neu. Jahrzehnte war es verpönt, von ihr zu sprechen und sich zu ihr zu bekennen; zu stark wirkte das Versagen, insbesondere der politischen Eliten, in den großen Zeitenwenden des 20. Jahrhunderts nach. Elite wurde vielfach mit Machtmissbrauch und Arroganz gleichgesetzt und damit ein Synonym für Fehlverhalten, das vielen Menschen Unglück brachte.

Ein stark vom Prinzip der Gleichheit geprägtes Gesellschaftsbild hat zudem Eliten diskreditiert. In der Demokratie legitimiert sich die Elite vor allem durch ihre soziale Verantwortung, durch Verankerung in der Gesellschaft. Daraus

geht sie hervor und ihr ist sie in letzter Konsequenz verantwortlich.

Das gilt für die Politik, die Wirtschaft, die Wissenschaft, die Bildung und andere Bereiche des öffentlichen Lebens. Die hier tätigen Teileliten entscheiden über unsere Freiheit, unseren Wohlstand und den sozialen Frieden. Wenn hervorragendes Wissen die Grundlage dafür ist, dann brauchen wir gerade in der modernen Wissensgesellschaft Eliten, die diesen Rohstoff schaffen und erfolgreich einsetzen. Aber wer gehört eigentlich zur Elite einer Gesellschaft? Und warum wird jemand zum Mitglied dieses Minderheitenkreises? Gibt es die Elite? Sogenannte „Machteliten“ in der Politik können sich auf demokratische Legitimation durch Wahlen berufen. Zur Machtelite gehören aber auch jene Manager, die – ohne jede demokratische Legitimation – Arbeitsplätze aufbauen. Machteliten mit Befehlsgewalt findet

Oscar W. Gabriel/ Beate Neuss/  
Günther Rüther (Hrsg.)

#### **Konjunktur der Köpfe? Eliten in der modernen Wissensgesellschaft**

Mit Beiträgen von: Horst Dähn, Manfred Eisele,  
Oscar W. Gabriel, Axel Görlich, Detlef Grieswelle,  
Ursula Hoffmann-Lange, Max Kaase, Victoria Kaina,  
Michael Kibener, Hermann Kühnle, Berthold Leibinger,  
Jerzy Mackow, Eva- Maria Matthes, Tilmann Mayer,  
Beate Neuss, Jürgen Plöhn, Reiner Pommerin,  
Peter Pulte, Günther Rüther, Michael Salewski,  
Wolfgang Schäuble, Oliver Sigris, Claudia Solzbacher,  
Hilmar Sturm, Jochen Wagner, Wolfgang Walkowiak,  
Melanie Walter-Rogg, Elmar Wisendahl, Dieter Witt,  
Brigitta Wolff.

Droste Verlag Düsseldorf  
384 Seiten, 22,95 EUR  
ISBN: 3770011899

man auch noch im Militär. Nicht zu vergessen die „Geburtselite“, also den Adel, der mit seinen familiären Aktivitäten mehr die Yellow Press in Gang hält. Die Herkunft zählt allerdings auch bei der Managerkaste.

Klar ist auch, dass der Bäcker von nebenan oder die Supermarktverkäuferin nicht zur Elite gehören. Aber was ist zum Beispiel mit dem Bürgermeister von mittleren Städten wie Greifswald: Elite im weiteren Sinne? Zumindest hat das mecklenburgische Universitätsstädtchen aber viele Professoren, die wiederum zur Elite gehören: „Funktionselite“, „Leistungselite“? Und der Wissenschaftler Rainer Ortlieb (übrigens nicht wie auf Seite 146 Ortlieb), seinerzeit Bildungsminister in

der Kohlregierung, und danach in der Masse verschwunden? Elite läßt sich doch wohl auch nicht ohne den Gegenbegriff „Masse“ denken. Der Elitiebegriff bleibt jedenfalls auch in diesem Buch unscharf und erweist sich als nicht eben besonders nützlich. Die Reden von „Eliten“ haben eben eher eine gesellschaftspolitische Funktion.

Insgesamt 28 Autoren behandeln das aktuelle Thema der Eliten in dem vorliegenden Sammelband unter ganz verschiedenen Gesichtspunkten. Eliten oder Nieten – wie denken die Bürger über politische Führungsgruppen bis hin zur Elitenrekrutierung in der Parteidemokratie. Oder von der Verantwortung der Unternehmer – über Pleiten zur Abfindung.

Zum Bildungs- und Forschungsstandort: Die Besten gehen – wie attraktiv ist der Forschungsstandort Deutschland? Sind private Universitäten ein Modell für Deutschland? Und „bildet“ man durch Schülerfirmen Eliten in der Schule?

Die Liste der Autoren ist prominent besetzt und gibt Vertretern aus den unterschiedlichsten Bereichen die Möglichkeit ihre Sichtweisen darzulegen. Diese Vielfalt der Themen ist es, die das Buch lesenswert und zur interessanten Lektüre für alle Leser und Leserinnen macht, die sich informieren und an der gesellschaftlichen Debatte zu diesem so bedeutsamen Thema über Eliten beteiligen wollen.

## Science Digest

**Diese und weitere Meldungen der letzten drei Monate finden Sie im Internet unter [www.gabi.de](http://www.gabi.de)**

### **Zweites Leben für tote Knochen**

Amerikanische Wissenschaftler haben totes Knochenmaterial mithilfe von Gentechnik wieder zum Leben erweckt. Dazu brachten sie zwei Gene in Viren ein und trugen diese anschließend auf totes Knochenmaterial auf. In Mäuse implantiert entwickelte das mit dem Virus bedeckte Knochenmaterial neue Blutgefäße. Außerdem waren die Knochen wieder in der Lage, Kalzium zu speichern. Das Forscherteam um den Immunologen Edward Schwarz von der Universität in Rochester präsentierte seine Ergebnisse beim Jahrestreffen der Forschungsgesellschaft für Orthopädie in Washington. Ferner veröffentlichten die Wissenschaftler sie nächsten Monat in der Fachzeitschrift *Nature Medicine*. Knochenkrebs und verschiedene Verletzungen von Knochen behandelt der Arzt, indem er das betroffene Gewebe durch Knochenmaterial ersetzt, das er zuvor Toten entnommen hat. Totes Knochengewebe kann sich im Gegensatz zu lebenden Knochen nicht ständig regenerieren. Es bildet Narbengewebe aus, das den Knochen von der Blutzufuhr anschnidet. Außerdem ist es nicht in der Lage, Kalzium zu speichern. Ein implantierter toter Knochen bildet mit der Zeit immer mehr winzige Frakturen, bis er schließlich bricht. Der Patient muss dann erneut operiert werden. Im schlimmsten Fall entfernt der Arzt den Knochen. Die beiden Gene, die das Team um Schwarz in das Virus einbrachte, sind im gesunden Gewebe an der Bildung von Blutgefäßen und an der Speicherung von Kalzium beteiligt. Sie sind in der

Nähe von lebendem Knochenmaterial aktiv. Bei abgestorbenen Knochen zeigen sie keine Aktivität. Die genveränderten Viren können nun die eingepflanzten, toten Knochen über deren gesamte Länge und Breite wieder revitalisieren. Die Arbeit von Schwarz und seinen Kollegen könnte die Behandlung von Knochenkrebs revolutionieren, kommentiert ein Experte die Entwicklung.

Quelle: *BdW (Online)* 28.02. 2005

### **HIV-Diagnose noch präziser**

Eine weiterentwickeltes Verfahren macht die HIV-Diagnose zuverlässiger: Wird in der Blutprobe anstatt nach Antikörpern gegen den Aids-Erreger nach Spuren von dessen Erbsubstanz RNA gesucht, können HIV-Infektionen nachgewiesen werden, die sonst unentdeckt geblieben wären. Für den Test muss dabei die RNA aus der Blutprobe im Labor vervielfältigt werden. Der Mediziner Frances Priddy von der Emory-Universität in Chapel Hill (USA) berichtete über seine Untersuchung auf der Forschungskonferenz *Retroviruses and Opportunistic Infections* in Boston. Ist der menschliche Körper mit HI-Viren infiziert, produziert das Immunsystem Antikörper, die den Aids-Erreger attackieren sollen. Die etablierten HIV-Tests sind sehr empfindlich auf diese Antikörper. Da im frühen Stadium der Infektion aber noch keine oder nur wenige Antikörper im menschlichen Blut vorhanden sind, kann es so genannte falsch-negative Diagnosen geben. Hier setzt Frances Priddy an: Mit

der Virusinfektion sind kleinste Mengen der viralen Erbsubstanz sofort im Körper vorhanden. Mit dem Verfahren der so genannten Polymerase-Kettenreaktion (PCR) vervielfältigt er die Erbsubstanz auf größere Mengen, bis sie im Reagenzglas nachweisbar sind. Das blinde Fenster bisheriger HIV-Tests von bis zu zwölf Wochen nach einer Infektion kann damit weitestgehend geschlossen werden. In einem 15-monatigen Untersuchungszeitraum testeten die Mediziner 2200 Personen auf HIV mit der klassischen Antikörpermethode und dem PCR-Verfahren. 66 Personen waren HIV positiv nach der Antikörperdiagnose, vier weitere fand die Vervielfältigung des Erbguts. Damit konnten sechs Prozent mehr HIV-Infektionen sicher diagnostiziert werden. Der klinische Forscher plädiert daher dafür, die Antikörpertests um die Erbgut-Vervielfältigung zu ergänzen. Zur Überwachung von Bluttransfusionen ist diese Technik bereits vorgeschriebener Standard in den USA und Deutschland.

Quelle: *BdW (Online)* 28.02. 2005

### **Mehr drin als man denkt**

Das Erbgut des Erregers der Amöbenruhr ist überraschend komplex. Der Parasit *Entamoeba histolytica* besitzt nicht nur eine große Zahl von Genen, die seine Sinneswahrnehmungen steuern, sondern hat sich im Lauf seiner Entwicklung auch Gene von Bakterien einverleibt. Das haben Wissenschaftler herausgefunden, als sie das vollständige Genom des Darmparasiten entschlüsselten. Von ihrer Arbeit erhoffen sich

die Wissenschaftler Fortschritte bei der Entwicklung von Medikamenten gegen die Amöbenruhr, schreiben sie in der Fachzeitschrift *Nature*. Jährlich infizieren sich ungefähr 50 Millionen Menschen mit *Entamoeba histolytica*. Für rund 100.000 Menschen verläuft die Krankheit tödlich. In ihrer Studie identifizierten Loftus und seine Kollegen große Genfamilien von Oberflächenproteinen, mit deren Hilfe der Parasit vermutlich dem menschlichen Immunsystem entgeht. Außerdem fanden die Forscher Gene für bestimmte Stoffwechsellenzyme der Amöbe, die sich von menschlichen grundlegend unterscheiden. Diese Entdeckungen können als mögliche Ansatzpunkte für die Entwicklung von Medikamenten und neuen diagnostischen Verfahren dienen. Außerdem können die Daten die Frage beantworten helfen, warum einige Menschen immun gegen *E. histolytica*-Infektionen sind. Auch können die Forscher aus dem Genom herauslesen, dass die Amöbe einmal als freilebender Organismus existierte und erst im Laufe der Evolution zum Darmparasiten wurde. Darauf deutet unter anderem hin, dass viele der nach diesem Wandel überflüssigen Gene verloren gingen. Gleichzeitig fanden die Forscher verschiedene Genfamilien, wie sie für komplexere Organismen typisch sind, zum Beispiel eine Familie von Membranrezeptoren, die der Sinneswahrnehmung dienen. Wahrscheinlich hat der Parasit auch Gene von seinen bakteriellen Mitbewohnern im Darm aufgenommen.

Quelle: *Nature* Bd. 433, 24. Februar, S. 865; 25.02. 2005

### **Mit einem doppelten Trick gegen kaputte Nerven**

Einem amerikanischen Forscherteam ist es gelungen, durchtrennte Sehnerven bei Mäusen wiederherzustellen. Dabei identifizierten die Wissenschaftler zwei Schlüsselmechanismen, die normalerweise die Regeneration von Nerven im Zentralen Nervensystem verhindern: das Fehlen eines wachstumsfördernden Proteins innerhalb der Nervenzellen und eine äußere Blockade des Wachstums durch Narbenbildung. Diese Entdeckung könnte nicht nur dabei helfen, Erblindeten ihre Sehfähigkeit wiederzugeben, sondern auch den Grundstein für die Heilung von Rückenmarksverletzungen legen. Im Gegensatz zum größten Teil des restlichen Körpergewebes verlieren die Nervenzellen in Gehirn, Sinnesorganen und Rückenmark etwa zum Zeitpunkt der Geburt ihre Fähigkeit, sich nach Verletzungen zu erneuern. Was genau diese Zellen von anderen Nervenzellen, die sich durchaus noch regenerie-

ren können, unterscheidet, war bislang unklar. Wissenschaftler vermuteten jedoch, dass dabei zwei Blockademechanismen zusammenarbeiten: die Unfähigkeit der erwachsenen Zellen, erneut zu wachsen und die äußere Umgebung der Nervenzellen in Gehirn und Rückenmark, die ein solches Wachstum verhindert. Einer der Schlüssel für die Regenerationsblockade scheint dabei ein Gen namens Bcl-2 zu sein. Während der Embryonalentwicklung ist es angeschaltet, und das gebildete Protein aktiviert Wachstum und Regeneration der Nerven. Später stellen die Zellen die Produktion jedoch ein, und ihre Fähigkeit zur Wiederherstellung verschwindet. Als die Wissenschaftler Mäuse genetisch so veränderten, dass das Gen in den Nervenzellen ständig aktiv war, blieb die Regenerationsfähigkeit der Nerven tatsächlich länger erhalten: Nach einer Durchtrennung wuchsen die Sehnerven der Tiere vom Auge bis ins Gehirn. Das galt jedoch nur für neugeborene Mäuse, zeigten weitere Untersuchungen. Bei älteren Tieren mit einem voll entwickelten Gehirn war offenbar noch ein zweiter Schlüssel nötig: Trotz Bcl-2-Aktivierung bildeten die Stützzellen in der Umgebung der durchtrennten Nerven nämlich eine Barriere aus Narbengewebe, die das Wachstum blockierte. Durch eine weitere genetische Veränderung, die die Narbenbildung verhinderte, konnten die Forscher jedoch auch bei diesen Tieren die Regenerationsblockade durchbrechen. Eine Therapie, bei der Bcl-2 aktiviert und die Narbenbildung verhindert wird, könnte in Zukunft Menschen mit Verletzungen oder Krankheiten des Sehnerfs ihr Augenlicht zurückgeben, hoffen die Forscher. Sie vermuten außerdem, dass eine ähnliche Kombination auch eine Regeneration des Rückenmarks und damit Querschnittsgelähmten eine neue Beweglichkeit ermöglicht.

Quelle: *Journal of Cell Science* Bd. 118, S. 863; 25.02. 2005

### **Neue Waffe gegen Insekten: Nase zuhalten**

Amerikanische Wissenschaftler haben einen möglichen Angriffspunkt für ein universelles Insektenschutzmittel gefunden: Sie haben ein Schlüsselgen des Geruchssinns entdeckt, das nahezu unverändert bei den unterschiedlichsten Insektenarten vorkommt. Wird dieses Gen blockiert, können die Insekten praktisch nichts mehr riechen und finden demnach auch ihre bevorzugte Nahrung – ob nun Nutzpflanzen oder Menschen – nicht mehr. Auf diese Weise könnte nicht nur die Ausbreitung von Krankheiten, sondern auch der landwirtschaftliche Scha-

den durch Schädlinge stark eingegrenzt werden. Obwohl der Geruchssinn der meisten Insektenarten sehr empfindlich ist, nehmen sie ganz unterschiedliche Gerüche wahr. So fliegt beispielsweise die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* auf verrottendes Obst, die Mittelmeerfruchtfliege *Ceratitis capitata* auf Zitrusfrüchte, der zu den Nachtfaltern gehörende Baumwollkapselbohrer auf Baumwollpflanzen und die als Überträger von Malaria berüchtigte Anophelesmücke auf menschliche Ausdünstungen. So unterschiedlich die bevorzugten Düfte der Tiere sind, so verschieden sind auch die Geruchsrezeptoren in ihren Antennen und die zugehörigen Gene. Aus diesem Grund erschien eine Manipulation des Geruchssinns bisher nicht als vielversprechende Methode, um Insekten abzuwehren. Die Forscher haben jetzt aber möglicherweise doch eine gemeinsame Achillesferse der Plagegeister entdeckt: Bei den vier untersuchten Insektenarten steuert ein nahezu identisches Gen die richtige Anordnung der Geruchsrezeptoren. Fehlt dieses Gen oder ist es blockiert, bildet sich der Geruchssinn nicht richtig aus, konnte bereits in einer früheren Studie bei Fruchtfliegen gezeigt werden. Die Folge: Die Insekten werden sozusagen blind für die meisten Gerüche. Ein Wirkstoff, der dieses Gen blockiert, könnte daher als universelles Mittel gegen alle möglichen Arten von Insekten eingesetzt werden – von Anopheles-Mücken über Obst- oder Baumwollschädlinge bis zur Gemeinen Stechmücke.

Quelle: *Current Biology* Bd. 15, Nr. 4, S. 119; 23.02. 2005

### **Was Möwenmütter ihren Jungen mit auf den Weg geben**

Vogelmütter geben ihren Küken schon vor dem Schlüpfen einen Hormoncocktail mit auf den Weg, damit die Kleinen groß und stark werden. Bei der Dosis müssen die Mütter jedoch aufpassen, haben niederländische Forscher nun entdeckt: Bekommen die Jungen zu wenige Hormone, bleiben sie klein und können sich in Konkurrenzsituationen nicht so gut durchsetzen. Bekommen sie dagegen zu viele Hormone, werden sie zwar groß, aber ihr Immunsystem bleibt schwach und macht sie anfällig für Infektionskrankheiten. Embryonen brauchen für eine korrekte Entwicklung nicht nur die eigenen Hormone, sondern auch die der Mutter. Säugetierembryonen bekommen diese Hormone während ihres Wachstums im Mutterleib, während Vogel- mütter den Cocktail aus hauptsächlich männlichen Geschlechtshormonen für ihren Nach-

wuchs im Eidotter bereitstellen. Was genau diese Hormone bewirken, wissen Forscher noch nicht. Alle gängigen Hypothesen gehen jedoch davon aus, dass der Effekt auf jeden Fall dem Küken zugute kommt. Daher ist es für viele Wissenschaftler ein Rätsel, warum die Hormonmenge zum Teil sogar innerhalb eines Geleges sehr stark variiert. Wenn die Signalmoleküle tatsächlich nur positive Wirkungen haben, warum bekommt dann nicht jedes Küken die maximal mögliche Menge mit? Um diese Frage zu klären, injizierten die Forscher in einige Eier von Lachmöwen einen Hormoncocktail und verglichen Größe und Widerstandskraft der geschlüpften Küken mit der unbehandelten Altersgenossen. Das Ergebnis: Die zugegebenen Hormone machten den Vogelnachwuchs zwar größer, verminderten aber die Kapazität des Immunsystems.

Die Vogelmütter passen demnach offenbar die Hormondosis den äußeren Bedingungen an, schließen die Forscher aus den Ergebnissen. Ist die Konkurrenzsituation sehr groß, bekommen die Jungen mehr Hormone und können sich dank ihrer überlegenen Körpergröße besser durchsetzen. Ist dagegen die Gefahr für Infektionen innerhalb der Kolonie sehr groß, verzichten die Mütter lieber auf die Hormone und machen die Küken auf diese Weise resistenter gegen die Krankheiten. Ob noch weitere Faktoren die Hormonmenge beeinflussen, wollen die Wissenschaftler in weiteren Studien untersuchen.

*Quelle: Proceedings of the Royal Society: Biology Letters (Online-Vorabveröffentlichung)  
DOI: 10.1098/rsbl.2004.0233;  
23.02. 2005*

### **Lebensverlängernde Maßnahme: Recycling**

Gutes Teamwork und ein ausgeklügeltes Recycling-System lassen Röhrenwürmer ein biblisches Alter von bis zu 250 Jahren erreichen. Das schließen amerikanischen Wissenschaftler aus den Ergebnissen einer Computersimulation, in der sie die natürlichen Lebensbedingungen der ungewöhnlichen Tiere nachahmten. Ihre Schlussfolgerung: Die Tiere leiten die Abfallprodukte ihres Stoffwechsels in den Ozeanboden, wo diese eine Vielzahl von Mikroorganismen anlocken. Die Kleinlebewesen nutzen den Abfall als Energiequelle und wandeln ihn dabei wieder in Nährstoffe für die Röhrenwürmer um. Nur auf diese Weise können die Würmer genügend Energie für ihr langes Leben gewinnen. Röhrenwürmer haben sich nicht gerade die gemüthlichsten Lebensbedingungen ausgesucht: Sie leben in rie-

sigen Gruppen in einer Tiefe von bis zu 1000 Metern auf dem Meeresgrund, wo es kalt und dunkel ist. In dieser Tiefe gibt es zwar praktisch keine natürlichen Feinde für die bis zu drei Meter langen Tiere, aber auch nur sehr wenig Nahrung. Aus diesem Grund ernähren sich die Würmer nicht über ein herkömmliches Verdauungssystem, sondern gewinnen ihre Energie aus Sulfiden, die beim Zersetzen von organischem Material entstehen. Dazu benötigen die Röhrenwürmer jedoch Bakterien, die sie als Gegenleistung in ihrem Körper leben lassen. Wie die Röhrenwürmer es schaffen, trotz dieser widrigen Lebensumstände ihr hohes Alter zu erreichen, war Wissenschaftlern bislang ein Rätsel. Eine Lösung könnte ein effektives Recyclingsystem sein, stellten die Forscher bei ihrer Simulation fest. Würden die Würmer das bei der Energiegewinnung als Abfall entstehende Sulfat einfach ins Wasser abgeben, könnten sie sich höchstens 39 bis 64 Jahre lang vom Sulfid in ihrer Umgebung ernähren, zeigten die Berechnungen. Anders sieht es jedoch aus, wenn die Würmer ihr Sulfat zurück in den Meeresboden leiten. Dort kann es als Nahrung für andere Bakterien dienen, wird auf diese Weise wieder zu Sulfid recycelt und kann den Würmern erneut als Futter dienen. Auch wenn viele Beobachtungen die These stützen, ist der vorgeschlagene Mechanismus bislang nicht in der Natur nachgewiesen. Die Wissenschaftler hoffen jedoch, mit einer Untersuchung im natürlichen Lebensraum der Tiere das von ihnen vorgeschlagene Szenario bestätigen zu können.

*Quelle: PLoS Biology Bd. 3, Nr. 3, S. e77;  
22.02. 2005*

### **Warum die Natur die Helix so liebt**

Biomoleküle wie beispielsweise die Erbsubstanz DNA haben etwas mit Wendeltreppen in einer engen Wohnung gemeinsam: Sie nutzen den vorhandenen Platz optimal aus, in dem sie sich in Form einer Spirale winden. Gleichzeitig erlaubt die spiralförmige Anordnung in einer solchen Helix den Zugang von allen Seiten, was unter anderem beim Ablesen oder der Vervielfältigung der DNA unverzichtbar ist. Das haben Wissenschaftler von der Universität von Pennsylvania in Philadelphia bei einer Simulation des überfüllten Inneren einer Zelle gezeigt. Nicht nur die DNA, auch die verwandte RNA und viele Proteinanteile liegen sehr häufig als Helix vor. Um dahinter zu kommen, warum die Natur diese Spiralform so sehr bevorzugt, entwarfen die Forscher im Computer ein grob vereinfachtes Modell einer Zelle. Dazu füllten sie einen großen

Teil des vorhandenen Platzes mit harten, kugelförmigen Objekten und fügten anschließend ein flexibles Rohr hinzu. Dann ließen sie den Computer sozusagen im Schnelldurchlauf ausprobieren, in welcher Form das Rohr am wenigsten mit den Kugeln kollidiert und ihnen am wenigsten Platz wegnimmt. Das Ergebnis: Am Ende der Simulation hatte das Rohr ebenfalls die Form einer Helix eingenommen, deren Geometrie stark den natürlichen Spiralformen ähnelte. Die Natur hat dieses platzsparende Prinzip im Lauf der Zeit immer weiter optimiert. So winden sich beispielsweise die beiden Stränge eines DNA-Moleküls in gegenläufigen Helices umeinander, wobei die Struktur durch Bindungen zwischen den beiden Strängen stabilisiert wird. Muss das Erbmolekül bearbeitet oder kopiert werden, trennen sich die beiden Stränge kurzfristig und lagern sich hinterher sofort wieder zusammen.

*Quelle: Science Bd. 307, S. 1067;  
18.02. 2005*

### **Die Ältesten sind älter als uralt**

Der moderne Mensch ist rund 50.000 Jahre älter, als Fossilfunde bisher annehmen ließen. Das legen neue Altersdatierungen zweier Schädel nahe, die 1967 in Äthiopien gefunden worden waren. Die beiden Omo I und Omo II genannten Homo-sapiens-Fossilien sind nicht wie angenommen etwa 130.000, sondern zirka 195.000 Jahre alt. Das berichtet ein australisch-amerikanisches Forscherteam in der Fachzeitschrift Nature. Auch aufgrund genetischer Studien nehmen Forscher an, dass der moderne Mensch vor rund 200.000 Jahren auf den Planeten trat. Die ältesten Funde wurden bislang auf ein Alter von 154.000 bis 160.000 Jahren geschätzt. Omo I und Omo II waren 1967 von Richard Leakey entdeckt worden. Gemeinsam mit seinem Team fand der bekannte Anthropologe die Überreste der beiden Schädel und Teile der dazugehörigen Skelette in der Nähe von Kibish in Äthiopien. Damals waren die Fossilien anhand des Zerfalls von Uran und Thorium auf ein Alter von 130.000 Jahren datiert worden. Die Forscher hatten dazu Muschelschalen aus einer Felsschicht in unmittelbarer Nähe der Schädel analysiert. Der Geologe Ian McDougall von der Australischen National-Universität in Canberra und seine Kollegen untersuchten nun Schichten vulkanischer Asche ober- und unterhalb der Sedimente, in denen die beiden Schädel eingebettet waren. Sie bestimmten das Alter der Gesteinsschichten mithilfe einer Technik zur Datierung, die mit dem radioaktiven Zerfall der

Elemente Kalium und Argon arbeitet. Eine Vulkanaschelage fünfzig Meter oberhalb der Schädel datierten die Wissenschaftler auf ein Alter von 104.000 Jahren. Die Schicht nur drei Meter unterhalb der Fundstätte ist rund 196.000 Jahre alt. Das Auftauchen des Homo sapiens auf knapp 200.000 Jahre zurückzudatieren vergrößert die zeitliche Kluft zwischen den ersten anatomisch modernen Menschen und ersten eindeutigen Anzeichen der Kulturentwicklung. Funde wie Werkzeuge, Nadeln, Knochenschnitzereien oder Malereien tauchen erst vor etwa 50.000 Jahren auf. Demnach hätte der moderne Homo sapiens rund 150.000 Jahre ohne diese kulturellen Errungenschaften gelebt. Es gab also eine große Lücke zwischen dem Auftreten des modernen Skeletts und modernen Verhaltens, erklären die Forscher.

Quelle: *Nature Bd. 433, S. 733; 17.02. 2005*

### Schätzung des Alters der Bakterien

Wenn sich die *E. Coli* Bakterie vermehrt, teilt sie sich in ihrer Körpermitte in zwei identische Bakterien. Mit dieser symmetrischen Fortpflanzung schien es bisher so, als ob die Bakterie der Alterung entkommt. Das ist aber nicht so sicher. Nach Aussagen des INSERM-Forschungsteams (Französisches Institut für Gesundheitswesen und medizinische Forschung) um Eric Stewart könnte die Bakterie *E. Coli*, so wie andere Organismen auch, sterblich sein. Die Forscher haben die beiden Enden der Bakterie untersucht. Nach der Teilung der stabförmigen Bakterie erbt jede Hälfte ein neues und ein altes Ende. Es ist möglich, dass sich das alte Ende bereits mehrmals geteilt hat. Stewart und seine Kollegen konnten feststellen, dass sich die Bakterien, die die ältesten Enden erben, langsamer teilen. Diese Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift „Plos Biology“ veröffentlicht. Nun versucht das Team um Stewart, den Mechanismus zu erklären, der die Fortpflanzung der *E. Coli* Bakterie verlangsamt.

Quelle: *Wissenschaft-Frankreich Nr. 70 S.7 (Online) 09.02. 2005*

### Neue Hypothese zu den Wechselbeziehungen zwischen Genexpression und Krebs

Diese bahnbrechende Arbeit, von der bereits auf der Webseite von Progress in Biophysics & Molecular Biology zu lesen ist, widerspricht der weitläufig bekannten Auffassung, dass die Entwicklung einer Zelle durch Gene vorgeprogrammiert ist. Bertrand Laforge, Jean-Jacques Kupiec und ihre Pariser Kollegen der Universität Pierre et Marie Curie haben eine völlig neue Herangehensweise angewandt, die dem Darwinismus sehr nahe kommt. Für diese Forscher kann ein Gen jederzeit aktiviert werden. Sie interessierten sich bei ihren Forschungen insbesondere für die Embryogenese, also für die Entwicklung eines Individuums durch mehrere Interaktionen zur Bildung verschiedener Organe. Da also der Zufall die Genexpression bestimmt, sind es die Moleküle (die zwischen den Zellen ausgetauscht werden), die eine Stabilisierung eines bestimmten Phänotyps favorisieren. Durch Simulationen am Computer wurde überprüft, ob die Phänotypen einem bestimmten Aufbau der Zelle entsprechen, die sich vermehren kann. Jeder Phänotyp entsprach einer Farbe auf dem Bildschirm und es wurden alle Ereignisse wie Tod, Entstehung oder Degradation (Zerfall) einer Zelle berechnet. Die französischen Forscher konnten anschließend feststellen, dass die Apoptose (Zelltod) mit einem darwinistischen Mechanismus erklärt werden kann. Die Apoptose eliminiert die Zellen, die ihrer Umwelt nicht angepasst sind und begünstigt somit die anderen. Im Normalzustand befindet sich die Zelle also im Gleichgewicht: einerseits gibt es eine Selbststabilisierung des Phänotyps und andererseits eine gegenseitige Abhängigkeit, die durch Vermehrung die Schaffung neuer Phänotypen begünstigt. Unter Berücksichtigung dieser neuen Herangehensweise kann Krebs ganz anders angegangen werden. Bis jetzt wurde häufig behauptet, dass die Ursache von Krebs die Mutation eines regulierenden Proteins sei. Woraufhin versucht wurde diese Mutation zu reparieren. Auf der Grundlage dieser neuen Ideen wird nun versucht das gesamte Gleichgewicht wiederherzustellen. Diese Arbeit bedeutet einen wichtigen Paradigmenwechsel innerhalb der Molekulargenetik. Sie könnte ebenfalls bedeuten, dass die imperialistische Entwicklung einer Strömung der Molekulargenetik, die unter dem starken Einfluss der Informationstheorie stand, nun ihr Ende findet. Bereits nach dem

Human Genom Projekt hätte man sich darüber klar werden müssen, dass die Kenntnis eines Genoms wenig über die Embryogenese aussagt, wenn man dabei die Komplexität der Interaktionen mit der Umwelt vernachlässigt. Die Arbeit der Gruppe um Jean-Jacques Kupiec zeigt, dass die Anwendung der Wahrscheinlichkeitstheorie sehr relevant sein kann, z. B. bei der Krebstherapie.

Quelle: *Wissenschaft-Frankreich Nr. 70 S.8 (Online) 09.02. 2005*

### Karotten gegen Krebs

Die in Karotten enthaltene Substanz Falcarinol vermindert das Risiko, an Krebs zu erkranken. Das haben britische Wissenschaftler in Experimenten an Ratten nachgewiesen. Diese Schlüsselsubstanz ist ein natürliches Pestizid und schützt die Möhren gewöhnlich vor einem Pilzbefall. Karotten gelten gemeinhin wegen ihres hohen Gehaltes an Ballaststoffen, Mineralstoffen und Vitamin A als sehr gesund. Viele Forscher vermuteten zudem, Falcarinol hemme auch die Krebsentwicklung, was die britische Forscher nun bestätigten: Brandt und ihre Kollegen testeten Falcarinol an Ratten, die bereits eine Vorstufe von Krebs entwickelt hatten. Acht Tiere bekamen rohe Karottenstücke als Futterzusatz, während die Wissenschaftler weiteren acht Ratten die Substanz Falcarinol unter das Futter mischten. Die Kontrollgruppe bestand aus acht Tieren, die normales Futter ohne Zusatz fraßen. Wie die Wissenschaftler beobachten konnten, entwickelten die Tiere der Kontrollgruppe dreimal so häufig Krebs wie Tiere, die Falcarinol pur oder mit den Karotten bekommen hatten. Wie die Substanz genau wirkt, ist noch nicht bekannt. Nun wollen die Wissenschaftler testen, in welcher Menge und in welcher Form Falcarinol am besten wirkt. Große Mengen des Wirkstoffes sind giftig. Doch um eine gefährliche Menge zu sich zu nehmen, müsste man 400 Kilogramm Karotten auf einmal essen. Auch wollen die Wissenschaftler nun testen, ob bestimmte Möhrenarten gesünder sind als andere und ob Falcarinol auch nach dem Kochen von Karotten noch wirksam bleibt. Bekannt ist außerdem, dass Falcarinol, das zum Beispiel auch in Petersilie oder Efeu vorkommt, bei Hautkontakt eine allergische Reaktion auslösen kann.

Quelle: *Journal of Agricultural and Food Chemistry (Online-Vorabveröffentlichung) DOI: 10.1021/jf048519s; 09.02. 2005*

# Jobbörse

Ziel unserer Forschung ist es, Gesundheitsrisiken für Mensch und Umwelt frühzeitig zu erkennen, Mechanismen der Krankheitsentstehung zu entschlüsseln und Konzepte zur Prävention und Therapie von Erkrankungen zu entwickeln.

Als Forschungseinrichtung des Bundes und des Freistaats Bayern mit Sitz in Neuherberg, im Norden Münchens, sind wir Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, der größten öffentlichen Forschungsorganisation Deutschlands. Unsere Arbeiten sind Teil der Forschungsbereiche 'Gesundheit' sowie 'Erde und Umwelt'.

In der 'Arbeitsgruppe 'Radioökologie' des Instituts für Strahlenschutz suchen wir baldmöglichst eine/n

## Doktorand/in

zur Mitarbeit in einem Projekt, in dem es um die Analyse der Aufnahmemechanismen von Radiocaesium in Hefezellen geht.

Die instabilen Isotope von Cäsium, <sup>134</sup>Cs und <sup>137</sup>Cs, sind Hauptbestandteile radioaktiver Kontamination durch Kernwaffentests und Nuklearunfälle wie in Tschernobyl in 1986. Es ist bekannt, dass diese Isotope in die Nahrungskette aufgenommen werden, aber die molekularen Prozesse für Aufnahme, Stoffwechsel, Akkumulation, intrazelluläre Kompartimentierung und Exkretion sind noch immer unklar. Im zu besetzenden Projekt soll Hefe als eukaryotisches Modellsystem für einen molekulargenetischen Ansatz verwendet werden. Auf Genomebene soll nach Mutanten mit Defekten bei der Aufnahme von Cäsium gesucht werden, wobei auf bereits etablierten Protokollen aufgebaut werden kann. Putative Mutanten sollen verifiziert und im Hinblick auf die betroffenen Gene, ihre Expression und molekulare Funktion getestet werden. Arabidopsis thaliana steht als pflanzliches Modellsystem für eine Evaluierung von Kandidatengenen zur Verfügung. Das Projekt integriert verschiedene Wissenschaftsdisziplinen von Biologie bis Physik, für die das multidisziplinäre GSF-Forschungszentrum ein gutes Umfeld bietet.

Ein abgeschlossenes Hochschulstudium in Biologie sowie Vorkenntnisse in Molekularbiologie, Mikrobiologie und/oder Physiologie werden erwartet. Erfahrung im Umgang mit Radionukliden ist von Vorteil, aber nicht Bedingung. Die GSF strebt generell eine Erhöhung des Frauenanteils an und fordert deshalb qualifizierte Interessentinnen ausdrücklich auf, sich zu bewerben.

Wir bieten eine Vergütung in Anlehnung an Ila/2. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt. Das Arbeitsverhältnis ist auf drei Jahre befristet.

Ihre schriftliche Bewerbung richten Sie bitte an:

Frau Dr. Katharina Schneider,

**GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Strahlenschutz,**

Postfach 1129, 85758 Neuherberg.

Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an:

Frau Dr. Katharina Schneider, Telefon 089-3187-2203,

E-Mail: [katharina.schneider@gsf.de](mailto:katharina.schneider@gsf.de)

veröffentlicht am 27.1.2005

Post-doctoral position available: N-TERMINAL MATURATION AND POST-TRANSLATIONAL MODIFICATIONS OF MEMBRANE PROTEINS: THE MODEL OF PLANT AQUAPORINS  
CNRS / INRA, MONTPELLIER, FRANCE

A two-year

## Post-Doctoral Position

is available to work on the POSTTRANSLATIONAL MODIFICATIONS OF AQUAPORINS in the laboratory of Dr Christophe MAUREL, CNRS/INRA, France. This position starts in September 2005, is funded by the CNRS (1800 €/ months), and is open to citizens from all nationalities.

Aquaporins are water channel proteins that mediate the regulation of plant water status during development or in response to environmental stresses (Tournaire-Roux *et al.*, 2003, *Nature* 425: 393). A proteomic approach in Arabidopsis roots recently provided an inventory of plasma membrane aquaporin (PIP) isoforms and of their post-translational modifications (Santoni *et al.*, 2003, *Biochem. J.* 373: 289). Using tandem mass spectrometry, it was found that PIP isoforms undergo specific phosphorylation and N-terminal maturation, with methionine excision or Na-acetylation. Novel types of post-translational modifications are under study. Here, we propose to molecularly characterize the enzymes involved in the posttranslational modifications of the cytoplasmic N-terminal tail of PIP2;1, a model plant aquaporin. The enzymes will be purified from subcellular fractions by following in vitro their activity on a N-terminal PIP2;1 peptide, and cloned. On a longer term, the enzymes will be over-expressed in suspension cells and their effects on the modification profile, activity and subcellular localization of PIP2;1 will be investigated. In addition, Arabidopsis knock-out mutants for these enzymes will be isolated. A comparative proteomic analysis of membrane proteins in wild-type and mutant plants will be used to investigate the spectrum of substrates of these enzymes. Altogether, these studies should bring novel insights into general mechanisms of membrane channel biogenesis, targeting, and gating.

The research will be carried out in the Plant Molecular Physiology Laboratory, Agro-M/INRA/CNRS in Montpellier (South of France), in the context of a CNRS/INRA research group lead by Dr C. Maurel ([www.bpmp.cnrs.fr/Groupes/Aquaporines%20anglais.htm](http://www.bpmp.cnrs.fr/Groupes/Aquaporines%20anglais.htm)). The host institute has worldwide recognized records in plant membrane and stress physiology. All motivated candidates with a strong background in protein biochemistry/purification and molecular biology will be considered. Previous experience in plant biology will be appreciated. Applications including a description of previous research experience and names and addresses of three possible referees should be sent before May 5th 2005 by Email to Christophe Maurel

Directeur de Recherche au CNRS

**Biochimie et Physiologie**

**Moléculaire des Plantes**

Agro-M/CNRS/INRA/UM2 - UMR 5004

2, place Viala - F-34060 Montpellier cedex 1

Tel: +33 (0)4 99 61 20 11 · Fax: +33 (0)4 67 52 57 37

E-Mail: [christophe.maurel@ensam.inra.fr](mailto:christophe.maurel@ensam.inra.fr)



## Postdoc Scientist (BAT Ila) (Plant molecular genetics, gene expression)

At the Department of Plant Breeding in the Research Centre for BioSystems, Land Use and Nutrition at Justus Liebig University, Giessen, we are seeking a postdoc scientist (BAT Ila) for the DFG-funded project „Serial analysis of gene expression (SAGE) in rapeseed: Quantitative, differential expression analysis in developing Brassica napus seeds“. Initially the position will be for two years (subject to formal grant approval), however an extension of one further year is possible.

Applicants should have a PhD in agricultural sciences or biology with proven expertise in molecular genetics. Experience in the field of gene expression analyses would be advantageous. The successful candidate will join a successful, multinational research group working on various aspects of molecular marker development, genome analysis, biotechnology and breeding in major crop plants. Our oil-seed rape team currently comprises ten PhD students, two scientists and six technicians.

Please send applications before April 8, 2005 to:

Dr. Rod Snowdon

**Department of Plant Breeding,**

**Justus Liebig University**

**Research Centre for BioSystems,**

**Land Use and Nutrition**

Heinrich-Buff-Ring 26-32, 35392 Giessen

Email: [Rod.Snowdon@agr.uni-giessen.de](mailto:Rod.Snowdon@agr.uni-giessen.de)

Internet: [www.plantbreeding-giessen.de](http://www.plantbreeding-giessen.de)



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



Genomanalyse  
im Biologischen  
System Pflanze



Genomforschung an  
Mikroorganismen



Nationales  
Genomforschungsnetz

### Impressum

GenomXPress Nr. 1/05 · März 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 20.5.2005.

### 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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](http://www.gabi.de) · [www.genomik.uni-bielefeld.de](http://www.genomik.uni-bielefeld.de) · [www.ngfn.de](http://www.ngfn.de)) abrufbar.

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