

# GENOMXPRESS 4.04

Informationen aus der deutschen Genomforschung

Dezember 2004

**Funktionelle Genomforschung industriell relevanter Bakterien – *Bacillus licheniformis* als ein Modell** • Strategien zur Entschlüsselung des Mais-Genoms • **Überlebensstrategien in freier Natur** • Genfähren aus dem Katalog ***Ralstonia eutropha* Stamm H16 – eine potentielle Zellfabrik** • *Wolinella succinogenes* – ein apathogenes Bakterium mit vielen Virulenzfaktoren • **Mensch, Maus und andere Organismen** • Mehr Übergewicht – mehr Krankheiten? **Technologietransfer im NGFN – ein Resümee der ersten Förderphase** Firmenportrait Dr. Rieks GmbH • **Gesichter der Forschung: Portrait Wolfgang Rottbauer** • Tagungsberichte • **Buchbesprechung** • Science Digest

# Inhalt

Editorial .....	3	<b>Firmenportrait</b>	<b>Gregor Mendel Innovationspreis 2004</b> Genomforschung zur Erhaltung und Nutzung der Biodiversität.....	37
<b>Forschung</b>		<b>Dr. Riexs GmbH.....</b>		24
<b>Funktionelle Genomforschung industriell relevanter Bakterien – Bacillus licheniformis als ein Modell .....</b>	4	<b>News &amp; Confuse</b>	<b>In Groß Lüsewitz eröffnet das Kompetenz- und Gründerzentrum für biogene Ressourcen .....</b>	39
<b>Strategien zur Entschlüsselung des Maisgenoms .....</b>	8	<b>Portrait</b>	<b>Prof. Garabed Antranikian erhält den Deutschen Umweltpreis 2004 der Deut- schen Bundesstiftung Umwelt .....</b>	40
<b>Überlebensstrategien in freier Natur</b> Freisetzungsversuche mit wildem Tabak liefern neue Erkenntnisse über komplexe Wechselwirkungen zwischen Pflanzen und ihren Feinden .....	10	<b>Info</b>	<b>Treffen</b>	
<b>Genfähren aus dem Katalog</b> Ein europäisches Konsortium erstellt eine umfangreiche RNA Interferenz Bibliothek ..	11	<b>Europaweite Förderung der funktionalen Genomforschung an humanpathogenen Mikroorganismen</b> Einrichtung eines Exzellenznetzwerkes (Network of Excellence) „Europathogenomics“ im 6. Forschungsrahmenprogramm der EU (2005-2010) .....	<b>Das NGFN trifft sich in Berlin</b> Zwei Tage für den wissenschaftlichen Austausch am Beginn der zweiten Förderphase .....	41
<b>Ralstonia eutropha Stamm H16 – eine potentielle Zellfabrik .....</b>	13	<b>Spannende Reise ins eigene Ich</b> Kinder forschten an der Humboldt-Uni und erfuhren mehr über ihren Körper und ihre Gene.....	<b>ABIC-Konferenz 2004 in Köln Rationalität und Radikalkritik .....</b>	42
<b>Wolinella succinogenes – ein apathogenes Bakterium mit vielen Virulenzfaktoren .....</b>	15	<b>Der Kampf gegen NCL.....</b>	<b>Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts kommunizieren</b> Der erste internationale Fachkongress für Regenerationsbiologie war für die BioRegio STERN ein voller Erfolg.....	44
<b>SMP RNAi – Neue Plattform zur Genfunktionsanalyse im NGFN .....</b>	16	<b>Es geht doch – und nun?</b> Erprobungsanbau belegt: Koexistenz von gentechnisch verändertem und konventionellem Mais machbar.....	<b>Bücher</b>	
<b>Mehr Übergewicht – mehr Krankheiten?</b> Genetische Ursachen der Übergewichtigkeit werden erforscht/Das Neuronetz „Adipositas und assoziierte Erkrankungen“ im NGFN-2.....	19	<b>Die Bundesministerin für Bildung und Forschung, Frau Edelgard Bulmahn, zu Besuch beim Kompetenznetz PathoGenoMik an der Universität Würzburg .....</b>	<b>Wie perfekt muss der Mensch sein?</b> Behinderung, molekulare Medizin, Ethik....	46
<b>Patente &amp; Lizenzen</b>		<b>Lokal agieren, überregional kommunizieren, international überzeugen</b> Die BioRegio STERN Management GmbH organisiert den Aufstieg zum bedeutenden Biotechnologiestandort.....	<b>Aufgelesen</b>	
<b>Technologietransfer im NGFN – ein Resümee der ersten Förderperiode .....</b>	22		<b>Karrieren ohne Barrieren?</b> Mehr Jobchancen für Forscherpaare/ Deutsche Hochschulen müssen umdenken.....	47
			<b>Science Digest</b>	48
			<b>Jobbörse .....</b>	55
			<b>Impressum .....</b>	56

# Editorial

„Hier ist meine DNA“, hält die zehnjährige Lena das Röhrchen mit dem kostbaren Inhalt hoch. Darin schwimmt in einer klaren Flüssigkeit ein weißes, fadenartiges Gebilde: ihre Erbsubstanz, die DNA. Lena gehört zu den Kindern, die an einem Sonntag Nachmittag im November mit ihren Eltern ins Audimax der Berliner Humboldt Universität gekommen waren, um eine Antwort auf die Frage „Aus was bin ich eigentlich gemacht?“ zu finden. Eingeladen hatten die Familien zu einer Reise in die Welt des Körpers das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA). Und viele Kinder – samt Eltern – bevölkerten schon lange vor Beginn der Veranstaltung neugierig das Treppenhaus. Bereits vor dem akademischen Viertel zur ersten Vorlesung, in der Professor Cornelius Frömmel der Frage „Warum sehe ich meinen Eltern ähnlich?“ nachging, nahmen sie das Audimax in Besitz. Über 650 Kinder waren an diesem Tag die Forscher in der Berliner Universität. Sie mikroskopierten im Gläsernen Labor vom Campus Berlin – Buch, isolierten ihre DNA, hörten Vorlesungen oder sahen begeistert die Zaubershow „CheMagie“.

Die Kinderveranstaltung fand anlässlich des ersten Projektleitertreffens am 20. und 21. November zu Beginn der zweiten Phase des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN2) statt. Etwa 400 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler netzwerkten in zahlreichen Vorträgen, Postersessions und Meetings an ihrem gemeinsamen Ziel: Bündelung der Fachkompetenz sowie der materiellen und technologischen Ressourcen, um eine kooperative Netzwerkstruktur zu organisieren, in der Wissenschaftler aus sehr unterschiedlichen Fachrichtungen und Forschungseinrichtungen ihr Know-How und ihre Technologiemöglichkeiten in gemeinsamen Projekten zusammen bringen.

Im NeuroNet „Adipositas und assoziierte Störungen“ arbeiten im Nationalen Ge-

nomforschungsnetz unterschiedlichste Fachrichtungen aus ganz Deutschland zusammen. Die Forscher wollen Gene identifizieren, die Einfluß auf das Körpergewicht haben.

Um Menschen, Mäuse und andere Organismen geht es in der Systematisch - Methodischen Plattform RNAi. Die Wissenschaftler in der neuen Plattform des Nationalen Genomforschungsnetzes entwickeln Routineverfahren, die mittelfristig zu neuen Medikamenten führen und damit entscheidend zur Verbesserung der menschlichen Gesundheit beitragen.

Bei Zebrafischen löst die Veränderung eines Gens Liebeskummersymptome aus: Das Herz ist schwer geschädigt – es „zerbricht“, die Körperachse ist „geknickt“ und aufgrund von Fehlbildungen schwindet der Appetit. Wolfgang Rottbauer hat die Mutation deshalb Liebeskummer, kurz „lik“ genannt. Seine Arbeit dreht sich jedoch nicht um romantische Gefühle. Vielmehr forscht Rottbauer an genetischen Ursachen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

## Weitere „Leckerbissen“ aus der deutschen Genomforschung:

Unser Aufmacher der Seite 4 beschäftigt sich mit der industriellen Anwendung der funktionellen Genomforschung bakterieller Genome. „Am Anfang war die Sequenz“ sagt Michael Hecker und beschreibt anschaulich, was dieser Startschuss für Forschung, Wirtschaft und Gesellschaft bedeutet.

Über einen anderen Meilenstein lesen Sie im Artikel von Klaus Mayer aus München: Die deutsche Bioinformatik ist nach wie vor Weltspitze. Zusammen mit Kollegen in den USA gelang den Wissenschaftlern ein entscheidender Schritt auf dem Weg zur vollständigen Sequenzierung des etwa 2,4 Gigabasen großen Maisgenoms. Durch diese Arbeiten konnten bereits zwei Drittel aller Maisgene identifiziert



werden. Mais, so die Analysen, wird bis zum Jahr 2020 zur weltweit wichtigsten Kulturpflanze aufsteigen und Reis vom angestammten Platz verdrängen. Der wachsende Wohlstand in den Entwicklungs- und Schwellenländern und der Umbau unserer hoch entwickelten Industrien in „Bio-Based Industries“ treiben diese Entwicklung voran.

Die Genomforschung beginnt ihren Kinderschuhen zu entwachsen und wagt sich an die „richtigen“ Genome heran. Die Sequenzierung des Genoms von Weizen, Europas bedeutendster Kulturpflanze, wird zu einer Frage der Zeit und des Willens. Hier ist Europa gefragt eine „Fahne auf dem Mond“ einzuschlagen und damit ein sichtbares Zeichen zu setzen. Das Timing für eine solche Entscheidung wäre perfekt.

Vor rund 35 Jahren lag das erste Gen auf dem Tisch. Es stammte aus einem Darmbakterium und enthielt die Information für das Enzym Beta -Galaktosidase, mit dem Bakterien Milchzucker verdauen können. Jonathan Beckwith, dem umstrittenen Biologen von der Harvard – Universität, der immer wieder und oft in provokanter Weise vor dem Einsatz von wissenschaftlichen Erkenntnissen zu destruktiven Zwecken warnte, war der Durchbruch gelungen. Am 23. November 1969 gaben Beckwith und sein Team das erste isolierte Gen bekannt. Im November 2004 tragen Lena und mit ihr 300 weitere Kinder ihre DNA nach Hause. Wissenschaftsbegeisterte Kinder, Zebrafische mit „lik“, Entschlüsselung „richtiger“ Genome, Gene im Routineverfahren .....Vorbote eines wissenschaftlichen Durchbruchs an der Schwelle des neuen Jahres oder schon Eintritt in ein neues Postgenomzeitalter?

*Viel Spaß beim Lesen wünscht Ihnen  
im Namen der gesamten Redaktion,*

*Helga Frankenstein*

# Funktionelle Genomforschung industriell relevanter Bakterien – *Bacillus licheniformis* als ein Modell



Hecker, M.; Schweder, T.; Voigt, B.; Maurer, K.-H.; Feesche, J.; Evers, S.; Ehrenreich, A. und Gottschalk, G.

## Einführung

Mit der Sequenzierung vollständiger Genome lebender Organismen ist ein neues Zeitalter, das der funktionellen Genomforschung, eingeleitet worden. Die Genomsequenz lehrt uns, zu welchen physiologischen Leistungen der Organismus prinzipiell in der Lage ist, da alle zellulären Reaktionen im Genom verschlüsselt sind. Allerdings repräsentiert die Genomsequenz nur den Bauplan des Lebens, nicht das Leben selbst. Jetzt sind die vielfältigen Facetten der funktionellen Genomics gefragt, das „virtuelle Leben der Gene in das reale Leben“ der Proteine und Metabolite umzuschreiben. Unter den spezifischen Umweltbedingungen, unter denen ein Mikroorganismus zu leben hat, ist jeweils nur ein Teil

des Genoms aktiv. Die auf die Zelle einwirkenden Umweltsignale bestimmen letzten Endes, welche Gene schließlich in Proteine umgeschrieben werden und welche nicht. Damit kommt in diesem Zusammenhang gerade der Proteomics eine herausragende Stellung unter den „omics“ zu, da sie sich wie keine andere Disziplin der funktionellen Genomforschung mit den eigentlichen Spielern des Lebens, den Proteinen befasst, während die mRNA-Moleküle bei den Bakterien nur extrem kurzlebige „Wanderer zwischen Genom und Ribosom“ sind, um die genetische Information in die Reihenfolge von Aminosäuren auf Proteinebene zu übertragen. Was hier eben kurz zusammengefasst beschrieben wurde, ist die prinzipielle Herangehensweise der funktionellen

Genomforschung, die mit der Genomsequenzierung lediglich ihren Anfang nimmt und die dann gezielt mit Hilfe der Transcriptomics, Proteomics, Metabolomics und Bioinformatik in die Physiologie konkreter Lebensvorgänge umgeschrieben werden kann. Am Ende soll ein Bild vom Leben des Organismus stehen, das in seiner Vollständigkeit, was das Verständnis grundlegender Lebensvorgänge betrifft, in der prägenomischen Phase nicht annähernd erreicht werden konnte.

## Das ist auch die Vorgehensweise,

die wir für den Organismus *Bacillus licheniformis* verfolgen, ein Gram-positives Bakterium, das nahe verwandt ist mit dem

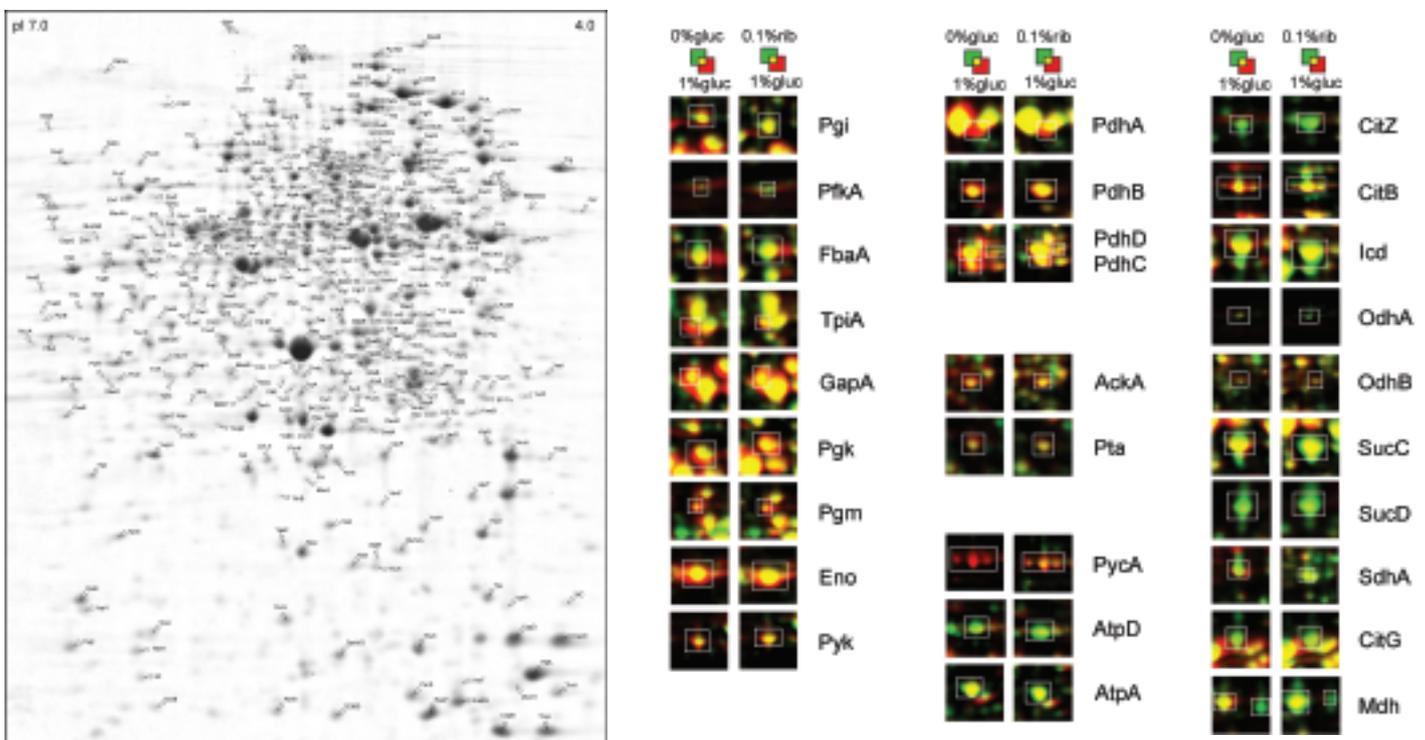


Abb. 1: A. Mastergel der cytosolischen Proteine von *B. licheniformis*. B. Zwei-Kanal-Farbtton-Bilder der Proteine der Glykolyse, des Tricarbonsäurezyklus sowie des „overflow-metabolism“ aus *B. licheniformis* Zellen, die mit (rot) oder ohne (grün) Glucose bzw. mit Ribose (grün) kultiviert wurden.

Modellorganismus Gram-positiver Bakterien, *Bacillus subtilis*. *B. licheniformis*, der im Boden sehr häufig vorkommt, ist einer der wichtigsten Produktionsorganismen der „weißen Biotechnologie“. Er wird weltweit als Stamm für die Herstellung extrazellulärer Enzyme eingesetzt. Von besonderer Bedeutung ist *B. licheniformis* bei der Produktion bakterieller Amylasen, daneben ist der Organismus wesentlich an der Herstellung alkalischer Serinproteasen (Subtilisin), Penicillinasen, Pentosanasen, CGTase, Xylanasen,  $\beta$ -Mannanasen und Pectinasen beteiligt. Mit spezifischen Stämmen werden auch Peptidantibiotika wie Bacitracin und Proticin hergestellt. Die wirtschaftliche Bedeutung der Enzymproduktion wird auf eine Dimension von ca. 600 Millionen Euro geschätzt (Outtrup & Jørgensen, 2002). Das war einer der wichtigsten Gründe dafür, im Rahmen des Göttinger und vom BMBF geförderten Netzwerks „GenoMik“ *B. licheniformis* für eine umfassende funktionelle Genomanalyse auszuwählen. An diesem Projekt sind insbesondere die Henkel KGaA in Düsseldorf, das Genomlaboratorium in Göttingen, das für die Genomsequenzierung und die Herstellung von DNA-Microarrays zuständig war, sowie das Greifswalder Proteomlaboratorium des Instituts für Mikrobiologie beteiligt.

### Am Anfang war die Sequenz

Zunächst galt es, das Genom von *B. licheniformis* zu sequenzieren, das Ergebnis liegt nunmehr publiziert vor (parallel wurde das Genom von Novozymes Biotech Inc. gemeinsam mit einer französischen Gruppe um Dusko Ehrlich sequenziert, siehe Veith *et al.*, 2004, Rey *et al.*, 2004). Diese Genomsequenz bietet nicht nur die Basis für die sich anschließenden Proteomics und Transcriptomics, sondern stellt gleichzeitig einen ersten, dabei aber enormen Fundus über die Lebensprozesse von *B. licheniformis* dar, zu denen der Organismus prinzipiell befähigt ist.

Dabei zeigte sich erwartungsgemäß eine große Ähnlichkeit mit *B. subtilis*, aber auch mit anderen verwandten Spezies wie *B. halodurans*; nicht nur, was die Genausstattung an sich betrifft, sondern auch die Anordnung der Gene im Genom. Von den 4286 ORFs von *B. licheniformis* sind 2323 in allen drei Spezies vorausgesagt worden, allerdings lassen sich aus heutiger Sicht 902 nur in *B. licheniformis* und nicht in *B. subtilis* bzw. *B. halodurans* nachweisen. Neben der überwiegenden Zahl der

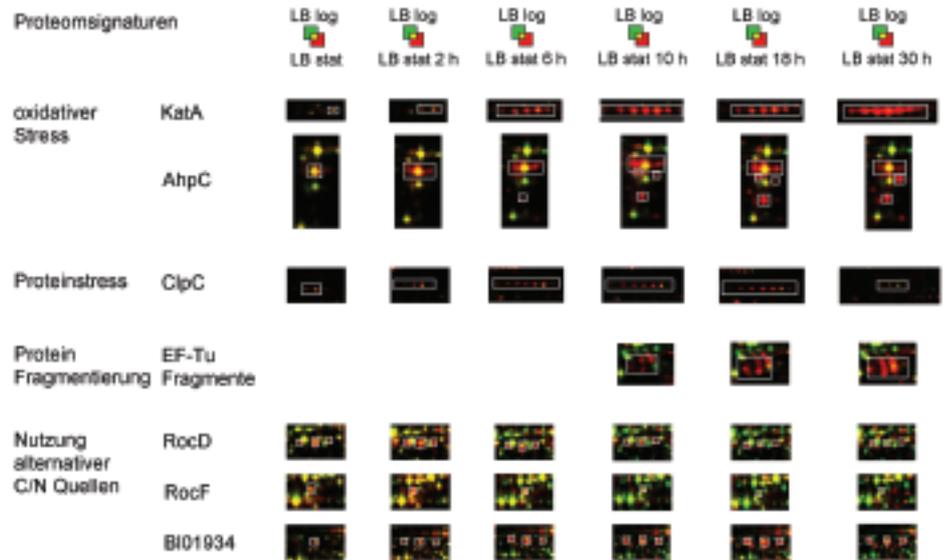


Abb. 2: Proteomsignaturen während des Wachstums von *B. licheniformis* in Komplexmedium. Zwei-Kanal-Farbtone-Bilder ausgewählter Proteine (logarithmische Wachstumsphase grün, stationäre Phase rot).

Gemeinsamkeiten zu *B. subtilis* zeigten sich in der Genomsequenz doch Unterschiede, die auf eine größere Flexibilität im Metabolismus von *B. licheniformis* hinweisen. Hierfür sollen einige Beispiele genannt werden. Diese könnten ein Grund dafür sein, dass mit *B. licheniformis* im Vergleich zu *B. subtilis* höhere Zelldichten bei Fermentationen erreicht werden können. *B. licheniformis* verfügt etwa im Gegensatz zu seinem Verwandten über den so genannten Glyoxylatzyklus, der dem Organismus die Fähigkeit verleiht, auf Acetat oder Butandiol zu wachsen. Diese beiden Substanzen stellen, wie weiter unten noch erläutert wird, Endprodukte eines „overflow-metabolism“ bei Bazillen dar und könnten von *B. licheniformis* nach dem Verbrauch von Glucose im Fermentationsstadium für ein weiteres Wachstum genutzt werden. Die nur in *B. licheniformis* vorhandenen Cellulasen mögen ein weiteres dazu beitragen, mehr Energie aus komplexen Nährmedien zu gewinnen. Ein besonders aufregender Unterschied in der Physiologie der beiden Organismen ist aber die Fähigkeit von *B. licheniformis* sehr gut unter rein anaeroben Bedingungen auf Glucose zu wachsen. Daher sollte es dieser Art möglich sein, das Wachstum fortzusetzen, auch wenn bei hohen Zelldichten in einem Fermenter lokale Limitationen in der Sauerstoffversorgung auftreten. Diese Fähigkeit zeigt sich im Genom unter anderem am Besitz einer zusätzlichen anaeroben Ribonukleotid-Reduktase. Damit ist schon allein aus der Genomsequenz eine Reihe wichtiger Experimente abzuleiten, die zu einem neuen Bild von der physiologischen Leistungs-

fähigkeit dieses wichtigen Enzymproduzenten führen dürfte.

### Die Genomsequenz lehrt uns,

was prinzipiell passieren könnte, Proteomics und Transcriptomics zeigen, was wirklich passiert. Mit der Genomsequenz war die Voraussetzung für die Proteomanalyse gegeben, da sich die einzelnen Proteine nach zweidimensionaler Trennung im Polyacrylamidgel sehr einfach mit massenspektrometrischen Verfahren identifizieren lassen sollten, meist durch „mass finger printing“ und MALDI-TOF-MS. Auch die sich parallel weltweit mit enormem Tempo entwickelnde „non gel-proteomics“, die auf multidimensionale Trennung großer Peptidgemische und nachfolgende MS/MS-Verfahren setzt, benötigt zunächst die Genomsequenz. Wegen des internen Zugangs zur noch nicht abgeschlossenen Genomsequenz war uns die Etablierung der Proteomics von *B. licheniformis* schon sehr frühzeitig möglich, mit „A proteomic view of cell physiology of *Bacillus licheniformis*“ wurde noch vor der Veröffentlichung der Genomsequenz die erste Proteomanalyse dieses Modellorganismus der weißen Biotechnologie publiziert (Voigt *et al.* 2004). 300 Proteine wachsender Zellen – heute sind es schon mehr als 500 – wurden identifiziert, unter ihnen die Mehrzahl der Enzyme, die an den metabolischen Routen beteiligt sind (Abb. 1). Damit dürften zum ersten Mal viele Enzyme, deren Existenz lediglich aus den postulierten Stoffwechselverläufen postuliert werden konnte, direkt sichtbar gemacht worden sein. Diese

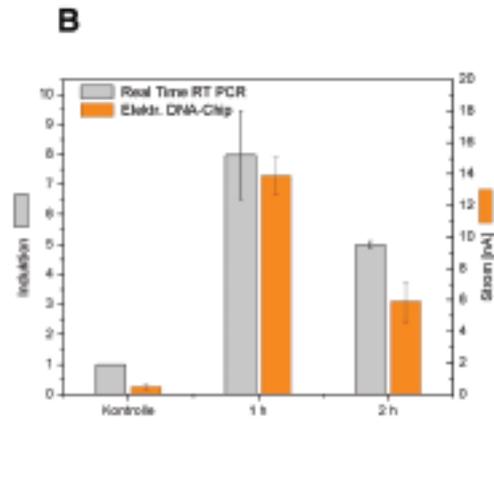
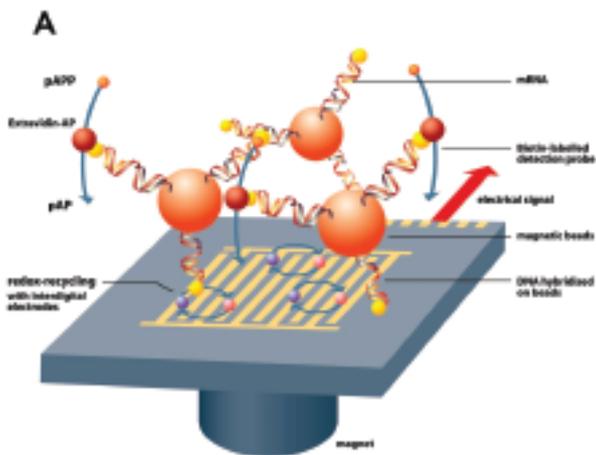


Abb. 3: A. Schematische Darstellung der Sandwich-Hybridisierung an magnetischen Beads zur elektrischen Detektion von mRNAs prozess-kritischer Gene. B. Messung eines phosphatspezifischen Marker-gens von *B. licheniformis* vor und nach Eintritt der Phosphatlimitation am elektrischen DNA-Chip im Vergleich zur Real Time RT-PCR.

umfassende Proteominformation eröffnete die Möglichkeit, die Regulation vollständiger metabolischer Sequenzen in ihrer Gesamtheit zu studieren, was wir modellhaft für die Regulation der Glykolyse und des Tricarbonsäurezyklus (TCC) erfolgreich abschlossen. Da nahezu alle glykolytischen und TCC-Enzyme identifiziert wurden, war diese Gesamtsicht auf das Proteom zentraler Stoffwechselleistungen möglich. Dabei zeigte sich, dass der Glucoseüberschuss eine Aktivierung der Glykolyse und eine starke Repression des TCC auslöst, wobei unter diesen Bedingungen ATP vorrangig über Substrat-phosphorylierung (und nicht über Atmungskettenphosphorylierung) bereitgestellt wird. Die überschüssigen glykolytischen Intermediate können dann auch nicht den TCC passieren, da er stark reprimiert ist, sondern werden über

einen „overflow“-Metabolismus nach außen in Form von Acetoin u. a. Produkten entsorgt. Dieses Beispiel soll zeigen, dass die umfassenden Proteominformationen den Weg frei machen, die Regulation weiterer Bereiche des Stoffwechsels aus der neuen genomweiten Sicht in einer bisher nie dagewesenen Vollständigkeit zu verstehen.

In dem natürlichen Ökosystem von *B. licheniformis* dürften schnell wachsende Zellen eher die Ausnahme darstellen, die Anpassung an verschiedene wachstumsbegrenzende Faktoren wie Hunger oder Stress eher die Regel sein. Die Proteomanalyse ist eine geeignete Methode, die Proteine, die nach Einwirkung von Hunger oder Stress neu synthetisiert werden, sichtbar zu machen und damit gleichzeitig Signaturbibliotheken für Hunger und Stress auf-

zustellen. Mit Hilfe dieser Stress- und Hunger-signaturbibliotheken auf Proteomebene sollte es nach der Analyse des Proteoms möglich sein vorauszusagen, ob der Grund für den Nicht-wachstumszustand von Zellen, isoliert aus dem natürlichen Ökosystem oder auch aus einem Bioreaktor, ein Glucose- oder Phosphathunger war oder ob zusätzlich noch oxidativer Stress auftrat. Diese Proteomsignaturen, die im Wesentlichen auf dem Auftreten von Indikatorproteinen für unterschiedliche Stress- und Hungerfaktoren beruhen, sind damit geeignete Mittel, um die physiologische Situation von in Bioreaktoren gewachsenen Zellen zu beurteilen. Ganz in diesem Sinne haben wir modell-artig die Proteomsignaturen entlang der Fermentation von *B. licheniformis* verfolgt und beispielsweise in Zellen der stationären Phase massive Proteomsignaturen für oxidativen Stress gefunden (KatA, AhpC u. a.). Dieser oxidative Stress löste vermutlich Proteinstress, angezeigt durch die Induktion des Chaperons ClpC, und als Folge schließlich sogar Proteinfragmentierungen aus (Abb. 2).

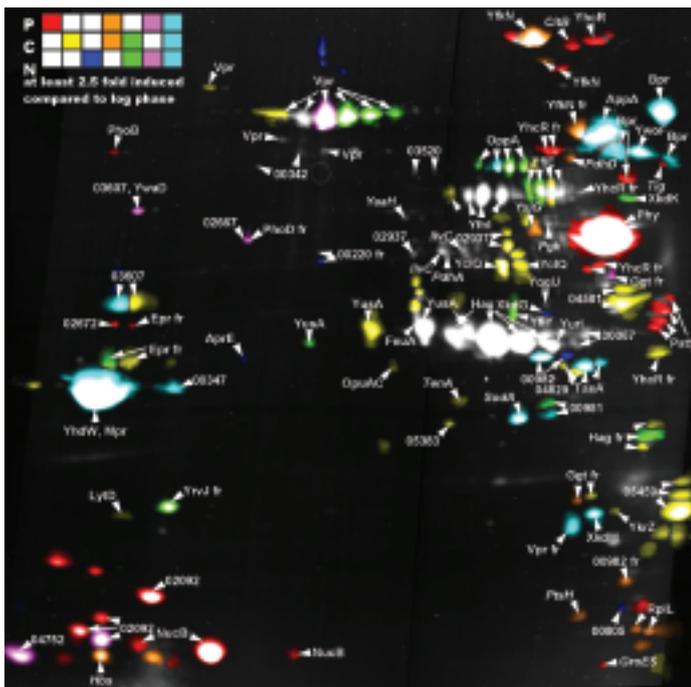


Abb. 4: Color Code Image des Sekretoms von *B. licheniformis* Zellen, die unter Glukose-, Phosphat- oder Stickstoffhunger kultiviert wurden. Für diese Darstellung wurden die einzelnen Sekretomgelbilder mit der Decodon Delta 2D Software zu einem Bild fusioniert und die Proteine, die unter den verschiedenen Hungerbedingungen mindestens 2,5fach gegenüber der Kontrolle (logarithmische Wachstumsphase) induziert waren, mit verschiedenen Farben markiert.

**Von Genexpressionssignaturen für Hunger und Stress bis zur Herstellung von custom made-DNA-Chips zur Fermentationsüberwachung**

Genexpressionssignaturen für wachstumsbegrenzende Faktoren, die wichtige Informationen über den physiologischen Zustand von Bakterien während des Fermentationsprozesses liefern, lassen sich nicht nur auf Proteomebene, sondern auch durch ein genomweites „mRNA-profiling“ aufstellen. Auch hier bildet die Genomsequenz die Basis für die Herstellung genomischer DNA-Microarrays. Mit Hilfe einer genomweiten Proteom- und Tran-

scriptomanalyse wurden Signaturgene ausgewählt, die das Auftreten von Stress- oder Hungerstimuli im Bioreaktor oder auch nur vorübergehende Imbalancen im Bioreaktor anzeigen. Für einen Enzymproduzenten kommen noch ganz spezifische Stressbedingungen hinzu, beispielsweise kann die Überforderung der Proteinsekretionskapazität und damit Sekretionsstress durch HtrA angezeigt werden, ein zelloberflächenassoziiertes Protein mit Chaperon- und Proteasefunktion (siehe Antelmann *et al.* 2003). Sind bestimmte mikrobielle Produkte im Fokus der Fermentation, werden auch die an der Synthese beteiligten Gene für den DNA-Chip ausgewählt. Diese prozesskritischen Markergene werden nun auf einen „custom made DNA-chip“ gebracht, der allerdings für jeden Fermentationsprozess zu optimieren ist. Diese DNA-Arrays können dann für das Monitoring der Fermentationsprozesse eingesetzt werden. Allerdings dauert die Auswertung eines herkömmlichen DNA-Array-Experiments etwa einen Tag. Will man noch rechtzeitig in den Fermentationsprozess eingreifen, ist die Auswertzeit dramatisch zu verkürzen. Für besonders kritische Gene lässt sich dafür die RT-PCR einsetzen (Schweder und Hecker 2004). In Kooperation mit Rainer Hintsche (eBiochip Systems, Itzehoe) arbeiten wir an der Entwicklung eines elektrischen DNA-Chips, der nach maximal zwei Stunden Ergebnisse über die Expression prozesskritischer Markergene zu liefern in der Lage ist, wodurch eine Prozesskontrolle im „at line-Verfahren“ in den Bereich des Möglichen rückt (Jürgen *et al.* eingereicht, Abb. 3). Langfristiges Ziel ist ein „on line-Verfahren“, das zur Aufzeichnung der Expression der für den Prozess kritischen Markergene zur Standardausrüstung der Fermentationskontrolle der Zukunft gehören könnte.

### **Ausblick – Funktionelle Genomics, Proteinsekretion und Sekretom**

In der zweiten Förderperiode soll ein neuer Aspekt in den Mittelpunkt der Analysen gestellt werden. Für einen Enzymproduzenten ist es nur folgerichtig, die neuen Informationen aus der funktionellen Genomanalyse zu nutzen, um auch in die Sekretion der Enzyme gezielt eingreifen zu können. Durch die Zusammenarbeit mit Sierd Bron und Jan Maarten van Dijl in Groningen, die weltweit Experten auf dem Gebiet der Genetik und Molekularbiologie der Proteinsekretion in *B. subtilis* sind, haben wir neue Kenntnisse über die Proteinsekretions-

mechanismen eines engen Verwandten von *B. licheniformis* gewinnen können, die erst durch den „genomweiten Panoramablick“ der Proteomics möglich wurden (vgl. Reviewartikel bei Tjalsma *et al.* 2004, der die wichtigsten Ergebnisse zusammenfasst). Beispielsweise stellte sich heraus, dass nur ganz wenige Proteine über den Twin Arginine-Sekretionspathway (TAT) transportiert werden, und dass die betroffenen Proteine zudem noch ihre eigene TAT-Maschinerie mitbringen (siehe van Dijl *et al.* 2002). Diese gesammelten Erfahrungen sollten nunmehr gezielt genutzt werden, um neue Kenntnisse auch über die Proteinsekretion von *B. licheniformis* zu gewinnen, die einer biotechnologischen Nutzung zugeführt werden können. Erste Informationen über die Sekretome, die sich nach Glucose-, Phosphat- oder NH<sub>2</sub>-Hunger darstellen, liegen vor (Abb. 4). Folgende Fragen könnten hier für zukünftige Analysen im Mittelpunkt stehen:

- Ist die htrA-Expression ein guter Indikator für die Überforderung der Sekretionskapazität von *B. licheniformis*?
- Sind TAT -Sekretionssignale geeignet für die Expression heterologer Proteine, die im gefalteten Zustand sekretiert werden sollen?
- Kann das Profil sekretierter Proteine zur Selektion der „stärksten Sekretionssignale“ genutzt werden? Sind solche Signale geeignete Elemente für die Herstellung neuartiger Sekretionsvektoren?

Es besteht überhaupt kein Zweifel daran, dass mit der Fortführung dieses Projektes das erreicht werden kann, was die Initiatoren des Programms einmal im Blickfeld hatten:

Durch die gezielte funktionelle Genomforschung von ausgewählten Modellorganismen nicht nur zu wichtigen neuen Erkenntnissen der Biologie der Organismen selbst, also zur Grundlagenforschung zu gelangen, sondern gleichzeitig neue Perspektiven für ein biotechnologisches Anwendungspotenzial zu erschließen.

Danksagung: Wir danken allen Kollegen und Mitarbeitern für die engagierte Mitarbeit an diesem Projekt und dem BMBF für die finanzielle Unterstützung.

### **Kontakt**

Prof. Dr. Michael Hecker  
*Institut für Mikrobiologie*  
*Universität Greifswald*  
 E-Mail: hecker@uni-greifswald.de

### **Literatur**

- Veith, B.; Herzberg, C.; Steckel, S.; Feesche, J.; Maurer, K.-H.; Ehrenreich, P.; Bäumer, S.; Henne, A.; Liesegang, H.; Merkl, R.; Ehrenreich, A. and Gottschalk, G.: *The complete genome sequence of Bacillus licheniformis DSM13, an organism with great industrial potential. J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 7, 204-211 (2004).
- Rey, M. W.; Ramaïya, P.; Nelson, B. A.; Brody-Karpin, S. D.; Zaretsky, E. J.; Tang, M.; Lopez de Leon, A.; Xiang, H.; Gusti, V.; Groth Clausen, I.; Olsen, P. B.; Rasmussen, M. D.; Andersen, J. T.; Jørgensen, P. L.; Larsen, T. S.; Sorokon, A.; Bolotin, A.; Lapidus, A.; Galleron, N.; Ehrlich, S. D. and Berka, R. M.: *Complete genome sequence of the industrial bacterium Bacillus licheniformis and comparisons with closely related Bacillus species. Genome Biology* 5, R77 (2004).
- Voigt, B.; Schweder, T.; Becher, D.; Ehrenreich, A.; Gottschalk, G.; Feesche, J.; Maurer, K.-H. and Hecker, M.: *A proteomic view of cell physiology of Bacillus licheniformis. Proteomics* 4, 1465-1490 (2004).
- Antelmann, H.; Darmon, E.; Noone, D.; Veening, J.-W.; Westers, H.; Bron, S.; Kuipers, O. P.; Devine, K. M.; Hecker, M. and van Dijl, J. M.: *The extracellular proteome of Bacillus subtilis under secretion stress conditions. Mol. Microbiol.* 49, 143-156 (2003).
- Schweder, T. and Hecker, M.: *Monitoring of Stress Responses. In: Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology, S.O. Enfors and T. Scheper eds., Springer.* 89:47-71 (2004).
- Jürgen, B.; Bundvig Barken, K.; Tobisch, S.; Wümpelmann, M.; Hecker, M. and Schweder, T.: *Application of an electrical DNA-chip for the expression analysis of bioprocess-relevant marker genes of Bacillus subtilis. eingereicht.*
- Tjalsma, H.; Antelmann, H.; Jonbloed, J. D. H.; Braun, P. G.; Darmon, E.; Dorenbos, R.; Dubois, J.-Y. F.; Westers, H.; Zanen, G. E.; Quax, W. J.; Kuipers, O. P.; Bron, S.; Hecker, M. and van Dijl, J. M.: *The proteomics of protein secretion by Bacillus subtilis: Separating the "secrets" of the secretome. Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 68, 207-233 (2004).
- van Dijl, J. M.; Braun, P. G.; Robinson, C.; Quax, W. J.; Antelmann, H.; Hecker, M.; Müller, J.; Tjalsma, H.; Bron, S. and Jongbloed, D. H.: *Exploration of a novel Sec-independent protein secretion pathway in Bacillus subtilis by functional genomics. J. Biotechnol.* 98, 243-254 (2002).

# Strategien zur Entschlüsselung des Maisgenoms

Heidrun Gundlach, Georg Haberer und Klaus Mayer

## Einführung

Die Sequenzierung seines kompletten Genoms stellt einen Meilenstein in der Erforschung jedes eukaryontischen Organismus dar. Die Kenntnis der vollständigen Genomsequenz ist zum einem von immensem Nutzen für eine Vielzahl funktioneller Analysen, wie z.B. der Zuordnung bestimmter Phänotypen zu definierten Genen bzw. genomischen Abschnitten, der Generierung neuer, eng gekoppelter Marker für die Züchtung, aber auch für die Erstellung weiterer Analysewerkzeuge wie z. B. Microarrays, die die simultane Messung der Transkriptionsaktivität aller Gene eines Genoms ermöglichen. Neben dieser Funktion als Hilfsmittel erlaubt eine komplette Genomsequenz aber auch tiefe Einblicke in die Struktur eines Genoms und dessen Evolution. Zudem ermöglichen syntenische Beziehungen Rückschlüsse auf die Genomorganisation und auf die Lokalisation von orthologen Genen in verwandten Organismen, deren Genomsequenzen nicht oder nur partiell vorliegen, und sind deshalb eine wichtiges Hilfsmittel in der Züchtungsforschung.

Zwei pflanzliche Genome wurden bis heute (nahezu) vollständig sequenziert: das der dikotylen Modellpflanze *Arabidopsis thaliana*, sowie das des auch ökonomisch sehr bedeutenden monokotylen Reis. Im Falle von *Arabidopsis* hat die vollständige Genomsequenz bereits zu einer Vielfachung unseres Wissens über die molekularen Grundlagen pflanzlicher Prozesse beigetragen, für Reis darf dies in nächster Zukunft erwartet werden. Aufgrund dieser positiven Erfahrungen und den oben genannten, zahlreichen Anwendungen von Genomsequenzen ist es nicht weiter verwunderlich, dass weitere Genomprojekte von Forscherverbänden in Angriff genommen werden.

## Im Fokus des Interesses

liegen dabei vor allem Vertreter aus der Familie der Gräser, wie z.B. Weizen, Mais, Gerste, Zuckerrohr oder Roggen. Die aufgezählten Beispiele verdeutlichen bereits die zentrale Rolle und enorme Bedeutung dieser Familie für die Welt ernährung. Im Gegensatz zu den Säugetieren, deren Genomgrößen sich samt und sonders im gleichen Größenbereich bewegen, umfassen die Genomgrößen der Gräser eine sehr große Spannweite. Von 450 Mb für den (bereits sequenzierten) Reis bis zu etwa 16 Gb für den hexaploiden Weizen. Dieser ist damit mehr als fünfmal so groß wie

das menschliche Genom. Allein die Genomgrößen zeigen bereits, dass die Sequenzierung und Analyse solcher Genome eine außerordentliche Herausforderung darstellen. Zusätzliche Schwierigkeiten sind die Vielzahl repetitiver Elemente, der ungewöhnlich hohe Anteil duplizierter chromosomaler Segmente und der polyloide Charakter vieler pflanzlicher Genome.

Massive Datengenerierung, und detaillierte Untersuchungen zur Struktur, Topologie, Architektur des Genoms sowie zum Gengehalt und dem Aufbau analytischer Vorgehensweisen zur Strukturierung und Untersuchung riesiger Datenmengen haben nun eine Grundlage zur Komplettssequenzierung des Mais Genoms geschaffen und fundamentale Einsichten generiert.

## Mais – eine Kulturpflanze

Mais trägt wesentlich zur Welternährung bei. Ein Grossteil der Ernte wird als Tierfutter oder in Form von Sirup zur Nahrungsmittelergänzung verwendet. Neben seiner wirtschaftlichen Bedeutung ist Mais auch eines der wichtigsten pflanzlichen Modellsysteme. Zahlreiche Mutanten wurden in Mais charakterisiert, und die nobelpreisgekrönte Beschreibung mobiler genetischer Elemente durch Barbara McClintock in den vierziger Jahren stellt noch immer einen Meilenstein in der modernen Biologie dar.

Archäologische Funde deuten auf einen Ursprung des heutigen Mais (*Zea mays*) in Mittelamerika vor etwa 7000 Jahren hin. QTL Kartierungen weisen stark darauf hin, dass nur 5 Loci für die wesentlichen morphologischen Unterschiede zwischen Mais und seinem Vorfahr Teosinte verantwortlich sind.

Neben der Domestikation bestimmten zwei weitere Hauptereignisse die jüngere Evolution des Maisgenoms: eine etwa 4.8 Millionen Jahren zurückliegende Expansion des Genoms durch massive Retrotranspositionen und die damit verbundenen Genamplifikationen und – deletionen, sowie die Fusionierung zweier Vorläufergenome zu einem allotetraploiden Urahn. Stammbaumanalysen orthologer Gene zwischen den einzelnen Genen legen eine nahezu gleichzeitige Aufspaltung von Sorghum, Reis und Mais und der beiden Maisvorläufergenome nahe und datieren den tetraploiden Ursprung des Maisgenoms in einen Zeitraum zwischen 11.9 und 4.8 Millionen Jahren. Die Sequenz des Maisgenoms wird somit einen

einmaligen Einblick in ein evolutionär hochdynamisches Genom ermöglichen.

## Das Maisgenom umfasst etwa 2.4 Gigabasen Sequenz

und ist damit in der Größenordnung der Säugetiergenome und hat die 20-fache Größe des *Arabidopsis* Genoms. Der größte Teil des Genoms ist allerdings repetitiver Natur. Üblicherweise ist das primäre Interesse jedoch auf einen vollständigen Katalog der Gene ausgerichtet. Betrachtet man den enormen Kosten- und Zeitaufwand des humanen Genoms, wäre eine Anreicherung genomischer Sequenzbereiche eine kosten- und zeitsparende Alternative zur vollständigen Genomsequenz. Mehrere Anreicherungs- bzw. Filtrationsmethoden wurden in umfangreichen Pilotstudien erprobt. Die C0t-Filtration reichert *single copy* Sequenzen aufgrund ihrer zu *multi copy* Sequenzen unterschiedlichen Reassoziationskinetik an. Eine zweite Methodik macht sich die besonderen genomischen Charakteristika (u. a. auch Mais) zu Nutzen. Großteile der Exons und der Gene sind hypomethyliert während repetitive Regionen hypermethyliert sind. Die Verwendung methylierungssensitiver Restriktionsenzyme oder methylierungsintoleranter *E. coli* Stämme kann deshalb zur Selektion gegen repetitive Bereiche und zur Anreicherung von kodierenden Regionen verwendet werden. Beide Methoden würden den Zeit- und Kostenaufwand zu einer kompletten Beschreibung der Gensequenzen in Mais drastisch reduzieren, allerdings wären für die Komplettierung der Genomsequenz (d.h. die zusätzliche Information über die Position und die Umgebung der einzelnen Gene zusätzliche Arbeiten (z.B. die Erstellung eines *tiling paths* sowie eine *low coverage* Sequenzierung ausgewählter BACs) notwendig. Zudem besitzen beide Methoden Nachteile: in C0t-filtrierte Bibliotheken sind Gene aus Multi-Genfamilien unterrepräsentiert, und repetitive Sequenzen, die ihre Methylierung verloren haben, führen zu erheblichen Kontaminationen in methyl-filtrierte Bibliotheken.

Zusammen umfassen diese filtrierte *genomic survey* Sequenzen (GSS) bereits etwa 750 Mb bzw. 1 Million Sequenzen. Es wird allerdings noch diskutiert welche Gendetektionsrate und Abdeckung und welcher Grad mit diesen filtrierte Sequenzen erreicht werden können.

Neben diesen Studien, die über einen

Pilotcharakter weit hinaus gehen, wurden bereits erhebliche Vorarbeiten für eine mögliche Realisierung der bereits für die beiden pflanzlichen Genomprojekte von Arabidopsis und Reis bewährte BAC-für-BAC Sequenzierung geleistet. Im Rahmen des Mais-Kartierungsprojektes wurden 292,201 BACs über hochauflösende Restriktionskarten in 760 so genannte FPC-Contigs geordnet. Die Contigs überspannen einen Bereich von etwa 2,15 Gb. Diese exzellente Abdeckung des Maisgenoms liefert einen hervorragenden Ausgangspunkt für die Erstellung eines *tiling paths* des gesamten Genoms (d.h. einer kompletten Abdeckung eines definierten genomischen Abschnittes aus kleineren Sequenzen bei minimaler Redundanz), eine notwendige Bedingung für die vollständige Genomsequenz. Die genetische und physikalische Karte von Mais wurden auf diese Weise für große Bereiche des Genoms über die Verankerung molekularer Marker bereits zusammengeführt. Das Schließen der noch bestehenden Lücken wird eine komplette Projektion der genetischen Karten auf die Genomsequenz erlauben und Genetikern und Züchtern ungeahnte Möglichkeiten für die Klonierung und Charakterisierung einer Vielzahl hochinteressanter Maismutanten bieten.

### Die Sequenzierung

von 474,000 BAC Enden ergab zugleich eine Vielzahl gleichmäßig über das Genom verteilter Landmarken, die mit einem mittleren Abstand von 6,2 kb eine hochauflösende und detaillierte Übersicht über die Genomstruktur von Mais ermöglichen. Die kumulative Sequenz dieser BAC Enden deckte dabei rund 307 Mb entsprechend 1/8 des Gesamtgenoms ab. *Ab initio* Gendetektion und Alignierung der umfangreichen Gras EST-Kollektion an die BAC Endsequenzen lassen die Zahl der Gene in Mais auf etwa 59,000 und den Anteil genischer Regionen am Gesamtgenom auf etwa 7,5% einschätzen. Die geschätzte Genzahl, die alle bisher analysierten Genome übertrifft, könnte aus der jüngsten, hochaktiven Evolution von Mais resultieren. Dies wird z. T. auch durch die Analyse genreicher Regionen zwischen zwei Maisorten gestützt, zwischen denen 4 von 10 Genen in einer der Sorten fehlte.

Der Anteil repetitiver Sequenzen liegt mit etwa 60% des Gesamtgenoms erwartungsgemäß hoch. Bisherige Genomanalysen konzentrierten sich im Wesentlichen auf protein-kodierende Gene. Repetitive Elemente (RE) wurden meist – etwas despektierlich – als genomischer Schrott (*junk DNA*) bezeichnet, und abgesehen von einzelnen Gruppen nicht systematisch in ihrer

Gesamtheit analysiert. Die Dominanz der RE im Maisgenom erfordert jedoch einen weiteren Fokus in der Genomannotation. Diese Erweiterung wurde für die Analysen der BAC Endsequenzen entwickelt und konsequent angewandt, auch und gerade im Hinblick eines Projektes für die vollständige Genomsequenz. Einerseits werden die Informationen über die Lage der RE benötigt, um diese Bereiche bei der Gendetektion zu berücksichtigen. Zudem ist eine konsistente Annotation der RE eine unverzichtbare Grundlage für Untersuchungen zur Evolution der Genomstruktur. Des Weiteren deuten alte und neue Befunde auf signifikante Einflüsse von Transposons in der epigenetischen und transkriptionellen Regulation benachbarter Gene hin.

### Zur Identifizierung der genomischen Repetitive Elemente

gibt es zwei unterschiedliche sich ergänzende Ansätze: zum einen durch Homologie mit bekannten RE, zum anderen über *de novo* Detektion der sich wiederholenden Sequenzen, mit dem Vorteil auch neue, bisher unbekannte RE aufzuspüren. Für beide Ansätze wird ein vollständiger und einheitlich klassifizierter Satz an bekannten RE benötigt. In den öffentlichen Sequenz- und speziellen RE-Datenbanken sind zwar an die 10.000 pflanzliche Transposons, Retrotransposons und andere RE beschrieben, aber diese Kollektionen enthalten viele partielle und auch identische bzw. sehr ähnliche Sequenzen, die zu einem nicht-redundanten Referenzset prozessiert wurden. Erschwerend kommt hinzu, dass es bisher weder zur Nomenklatur noch zur Klassifizierung der RE normierte Standards gab. Für die Klassifizierung existieren unterschiedliche, meist auf spezielle Untergruppen von RE spezialisierte Schemata. Zur Vereinheitlichung wurde ein übergeordnetes Schema in Form einer hierarchischen Baumstruktur entwickelt, das alle Arten von RE umfasst. Bestehende Schemata wurden entweder eingebunden oder auf die neue Struktur übertragen. Die im Rahmen der Analyse der BAC Enden entwickelte RE-Ontologie umfasst drei Hauptgruppen: einfache Sequenzwiederholungen, mobile Elemente und Gene, die in hoher Kopienzahl im Genom vorliegen. Zu den einfachen Sequenzwiederholungen gehören z.B. VNTRs (*variable number tandem repeats*) mit allen Formen von Satelliten DNA. Die Vielzahl der mobilen Elemente ist in Retroelemente und DNA-Transposons mit ihren diversen Untergruppen eingeteilt. Zu den repetitiven Genen zählen RNA-Gene und Histone. Zusätzlich ermöglicht die RE-Ontologie auch noch allgemeine Klas-

sifizierungen, wie z.B. Lokalisation der RE auf dem Chromosom, Replikationstyp (autonom/nicht autonom) oder Angaben zur Fragmentierung. Mit Hilfe dieser Ontologie lässt sich die Auswertung der RE-Annotation nach beliebigen Kriterien und mit unterschiedlichem Detailgrad automatisieren.

Gleichzeitig bietet die Ontologie ein leistungsfähiges Werkzeug um RE unterschiedlicher Genome konsistent miteinander zu vergleichen: Nach Abschätzung repetitiver Elemente über die Analyse der BAC Endsequenzen besteht das Maisgenom zu etwa 63% aus Retroelementen, während der Anteil an DNA-Transposons mit 1,3% überraschend gering ausfällt. In Reis hingegen ist das Verhältnis von etwa 2 zu 1 zwischen Retro- und DNA-Transposons wesentlich ausgeglichener.

Betrachtet man den Anteil genischer und repetitiver Elemente, ergibt sich ein charakterisierbarer, genomischer Anteil von etwa 70% im Maisgenom. Der fehlende Rest würde immerhin fast ein Drittel der genomischen Sequenz darstellen. Ein Teil dieser Grauzone mag noch durch noch nicht identifizierte, repetitive Elemente beschreibbar sein, jüngste Ergebnisse in Säugetieren haben jedoch ebenfalls hochkonservierte, nicht-genische Regionen detektiert, die z.B. regulatorische Funktionen ausüben könnten.

### Ausblick

Wir haben also bereits eine breite Sequenz- und Datengrundlage, die bereits etwa 3/4 aller Mais Gene zumindest partiell enthält. Erste Schlüsse über die Struktur und Genfamilien können bereits gemacht werden. Nichtsdestotrotz ist es für Mais nicht nur von „lediglich“ akademischem Interesse die vollständige Genomsequenz in den Händen zu halten. Das Genom einer Pflanze von solch ökonomischer Wichtigkeit wird mit Sicherheit grundlegende Bedeutung für die zukünftige Pflanzenzüchtung in Mais und anderen Gräsern erlangen.

### Kontakt

Dr. Klaus Mayer  
 Institut für Bioinformatik,  
 GSF - Forschungszentrum  
 für Umwelt und Gesundheit, GmbH  
 München/Neuherberg, E-Mail: kmayer@gsf.de

### Literatur

- Messing J. et al. *Wing RA. Sequence composition and genome organization of maize. PNAS 101(40):14349-14354, 2004 Oct 5.*
- Lai JS. et al. *Characterization of the maize endosperm transcriptome and its comparison to the rice genome. Genome Research. 14(10A):1932-1937, 2004 Oct.*

# Überlebensstrategien in freier Natur

## Freisetzungsversuche mit wildem Tabak liefern neue Erkenntnisse über komplexe Wechselwirkungen zwischen Pflanzen und ihren Feinden

André Kessler, Rayko Halitschke, Ian T. Baldwin

### Pflanzen sind ein wesentlicher Bestandteil von Ökosystemen

und Grundlage für die Ernährung einer wachsenden Weltbevölkerung. Sie stehen jedoch in einem ständigen Überlebenskampf mit Tausenden von Mikroben- und Insektenarten. Ihre Abwehrstrategien sind äußerst komplex, und ein detailliertes Verständnis dieser komplexen Wechselwirkungen wird die ökologische Landwirtschaft neuen Impulsen ausset-



Abb. 1: *Empoasca* sp. ist eigentlich kein Schädling des wilden Tabaks (*Nicotiana attenuata*). Allerdings ernährt und reproduziert er sich erfolgreich auf gentechnisch veränderten Tabakpflanzen, in denen eine bestimmte Lipoxxygenase (LOX3) herunterreguliert wurde. Dieses Schlüsselenzym wird von der Pflanze benötigt, um Signale zu produzieren, die ihre Verteidigungsreaktionen auslösen. Pflanzen, die wenige oder gar keine dieser Lipoxxygenasen produzieren, können sich weder direkt noch indirekt gegen den Angriff des Pflanzenfressers verteidigen. Dieses Ergebnis zeigt, dass das Merkmal, Verteidigungsreaktionen auslösen zu können, auch festlegt, ob und welche Arten von Herbivoren eine Pflanze am Ende befallen.



Abb. 2: Der untere Teil des Bildes zeigt den durch *Empoasca* sp. verursachten Fraßschaden an einer der transgenen Tabakpflanzen. Bild: Max-Planck-Institut für Ökologie, A. Kessler

zen. Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Chemische Ökologie in Jena haben in Pflanzen des wilden Tabaks einen Signalweg genetisch beeinflusst, der die bei Bisschäden in Gang gesetzten Verteidigungsmechanismen der Pflanzen auslöst. Bei der Freisetzung der Tabakpflanzen in ihre natürliche Umgebung entdeckten die Forscher einen bisher unbekanntem Effekt: Die Pflanzen waren nicht einfach nur gegenüber ihren „traditionellen“ Fraßfeinden geschwächt, sie wurden nun auch von bisher gar nicht mit ihnen in Zusammenhang gebrachten Insekten befallen. Welche Schädlinge eine Pflanze befallen, hängt also nicht nur davon ab, wie diese „schmeckt“ (chemischer Phänotyp), sondern auch, auf welche Weise sich die Pflanze gegen ihre Feinde wehren kann.

### Diese Forschungsergebnisse zeigen erneut

welchen Wert gentechnisch veränderte Pflanzen für die Erforschung der sensiblen und äußerst komplexen Gleichgewichte in natürlichen Ökosystemen haben.

Wissenschaftler sind sich darin einig, dass eine umweltverträglichere Landwirtschaft ein tieferes Verständnis der Interaktionen zwischen Pflanzen, Insekten und Mikroben in einem Ökosystem voraussetzt, und dass die Verteidigungsstrategien von Pflanzen, die für die Resistenz gegen Fraßfeinde von Bedeutung sind, sehr komplex erscheinen, da sie verschiedene Organisationsstufen einschließen. Zum einen können sich die Pflanzen direkt verteidigen, indem sie Toxine oder Stoffe, die ihre Verdaubarkeit im Darm der Insekten reduzieren, produzieren. Zum anderen gibt es indirekte pflanzliche Verteidigungsmechanismen, die sich der biotischen Umwelt bedienen, wie z.B. die Anlockung natürlicher Feinde derjenigen Pflanzenfresser, die die Pflanze gerade befallen. Die Vielfalt an mit diesen pflanzlichen Abwehrstrategien verbundenen Merkmalen erschwert es Ökologen herauszufinden, worauf es im Überlebenskampf zwischen den verschiedenen Akteuren in der freien Natur wirklich ankommt.

### Ein nützliches Werkzeug

um jene genetischen Merkmale entschlüsseln zu können, die diese komplexen Interaktionen steuern, ist die genetische Transformation von Pflanzen. Die auf diese Weise veränderten Pflanzen werden gewöhnlich nur unter Laborbedingungen untersucht, wodurch jedoch die Mehrzahl unbekannter biotischer und abiotischer Faktoren in der Natur von der Analyse ausgeschlossen wird. Um die für die Pflanze wirklich wichtigen Faktoren zu entschlüsseln, müssen gentechnisch veränderte Versuchspflanzen – gerade bei ökologischen Fragestellungen – auch im Freiland untersucht werden. Doch diese wichtige Bedeutung transgener Versuchspflanzen für die Grundlagenforschung in der Ökologie könnte im Zuge der zur Zeit polarisierten und ideologisierten Debatte über die Verwendung gentechnisch veränderter Nutzpflanzen in der Landwirtschaft zum Opfer fallen. Die in Kessler *et al.* veröffentlichten Experimente hingegen zeigen einmal mehr, wie wichtig die Verwendung transgener Versuchspflanzen im Freiland für die Gewinnung neuer Erkenntnisse ist.

Die Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Chemische Ökologie haben entdeckt, dass die Produktion eines bestimmten Enzyms darauf Einfluss nimmt, welche Fraßfeinde eine Pflanze befallen können. Die Forscher machten diese Entdeckung, nachdem sie verschiedene Komponenten eines Signalweges, der die durch Bissverletzungen induzierte Abwehr in einer Wildpflanze vermittelt, gentechnisch ausschalteten und die transformierten Pflanzen wieder in ihren natürlichen Lebensraum in der Great Basin Wüste in Utah, USA, einpflanzten.

### Konkret haben die Wissenschaftler in Pflanzen

der wilden Tabakart *Nicotiana attenuata* den Gehalt der Enzyme LOX3, HPL und AOS herunterreguliert. Alle drei Enzyme gehören zum so genannten Oxylipin-Signalweg und spielen eine Schlüsselrolle bei der Wunderker-

nung und der Signalweiterleitung innerhalb der Pflanze. Ihre Funktionsweise bei der Abwehr von Fraßfeinden wurde bislang jedoch nur im Labor untersucht. Bei der Freisetzung in ihrem natürlichen Lebensraum waren die Pflanzen, in denen der Gehalt des LOX3-Enzyms vermindert war, gegenüber den an *N. attenuata* angepassten Herbivoren wie erwartet geschwächt. Doch darüber hinaus wurden zwei neue Arten von Fraßfeinden angelockt, die sich an den veränderten Pflanzen erfolgreich ernährten und fortpflanzten.

Diese Beobachtungen im Freilandversuch zeigen, dass die Jasmonat-Signalkette mit darüber entscheidet, welche Fraßfeinde sich die Wirtspflanzen als Nahrung auswählen. Induzierte Verteidigungsmechanismen können also die Zusammensetzung der Herbivoren-Gemeinschaft beeinflussen.

### **Damit kommt ein neuer Aspekt**

chemischer Abwehrmechanismen von Pflanzen zum Vorschein: Pflanzen, die in ihrem natürlichen Lebensraum wachsen, sind unerbittlich nicht nur von ganz bestimmten, sondern von allen pflanzenfressenden Insekten bedroht. Doch wir nehmen viele dieser potenziellen Angreifer einfach deswegen nicht wahr, weil wir sie normalerweise nicht an der Pflanze fressend vorfinden. Die mit Hilfe der transgenen Pflanzen gewonnen Ergebnisse zeigen nun,

dass einige Herbivorenarten die Pflanzen anscheinend zuerst einmal darauf „testen“, ob sie als Nahrung geeignet sind. Reagiert die Pflanze auf diesen „Test“ nicht mit einer chemischen Abwehr, wird sie sofort in die „Speisekarte“ dieses Pflanzenfressers aufgenommen.

### **Fazit:**

Durch die Beeinflussung einzelner Gene in Wildpflanzen und die Beobachtung dieser Pflanzen in ihrem natürlichen Lebensraum können Wissenschaftler sehr viel über die Herausforderungen lernen, denen sich Pflanzen im Überlebenskampf in der freien Natur tatsächlich stellen müssen. Transgene Pflanzen ermöglichen es, die genetischen Grundlagen zu erkennen, auf denen Lebensgemeinschaften von Pflanzen, Tieren und Insekten und ganze Ökosysteme basieren. Diese Experimente zeigen zudem den wissenschaftlichen Wert natürlicher Lebensräume an sich. Die Natur war und ist per se das „Labor“ für Naturforscher und Ökologen und muss stets das Vorbild sein, wenn wir natürliche Ressourcen schonend und nachhaltig nutzen wollen. Mit dem verantwortungsvollen Einsatz von gentechnisch veränderten Wildpflanzen können unsere Kenntnisse über natürliche Lebensräume also erheblich verbessert und wichtige Hinweise zu ihrer Erhaltung gewonnen werden.

Die wilde Tabakart *Nicotiana attenuata* ist eine der Modellpflanzen, an der die Wissen-

schaftler der Abteilung Molekulare Ökologie des Max-Planck-Institutes für Chemische Ökologie in Jena forschen. Gelingt es den Wissenschaftlern also herauszufinden, wie sich diese Wildpflanze an die Lebensbedingungen in ihrer ökologischen Nische angepasst hat, eröffnen sich neue Möglichkeiten, auch die Anpassungsfähigkeit von Nutzpflanzen an ihre Umgebung zu verstehen und umweltverträglichere landwirtschaftliche Praktiken zu entwickeln. Die jetzt veröffentlichten Experimente zeigen, wie wichtig die Verwendung transgener Versuchspflanzen im Freiland für die Gewinnung neuer Erkenntnisse ist. Vergleichbare Experimente sind deshalb auch in Deutschland in diesem Jahr begonnen wurden.

### **Links:**

Forschung in der Abteilung Molekulare Ökologie:  
[www.ice.mpg.de/itb/home/home\\_en.htm](http://www.ice.mpg.de/itb/home/home_en.htm)  
 Wissenschaftliche Veröffentlichungen über *Nicotiana attenuata*:  
[www.ice.mpg.de/itb/publ/publ.htm](http://www.ice.mpg.de/itb/publ/publ.htm)

### **Kontakt**

Dr. André Kessler  
*Dept. of Ecology and Evolutionary Biology*  
*Cornell University*  
 Ithaca, NY, USA  
 E-Mail: [ak357@cornell.edu](mailto:ak357@cornell.edu)

## Genfähren aus dem Katalog

### **Ein europäisches-Konsortium erstellt eine umfangreiche RNA Interferenz Bibliothek**

#### **Jens Freitag**

Forscher aus sechs öffentlich geförderten europäischen Forschungsinstitutionen erstellen eine Sammlung von über 60.000 DNA Vektoren, die dazu dienen, die Expression der meisten Gene, die in der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* identifiziert sind, zu unterdrücken bzw. zu reduzieren. In einem im Oktober in der 15. Ausgabe der renommierten Fachzeitschrift *Genome Research* veröffentlichten Artikel beschreiben sie die ersten Ergebnisse des ambitionierten **AGRIKOLA** Vorhabens, das durch das 5. EU Forschungsrahmenprogramm gefördert wird. **AGRIKOLA** ist die Abkürzung für **Arabidopsis Genomic RNAi Knock-out Line Analysis** und bündelt die Aktivitäten von Wissenschaftlern in Belgien, Deutschland, England, Frankreich und Spanien. Die Koordination dieser Mammutaufgabe haben die Kollegen in Frankreich um den Wissenschaftler Ian Small übernommen ([www.evry.inra.fr/public/groups/ian.html](http://www.evry.inra.fr/public/groups/ian.html)).

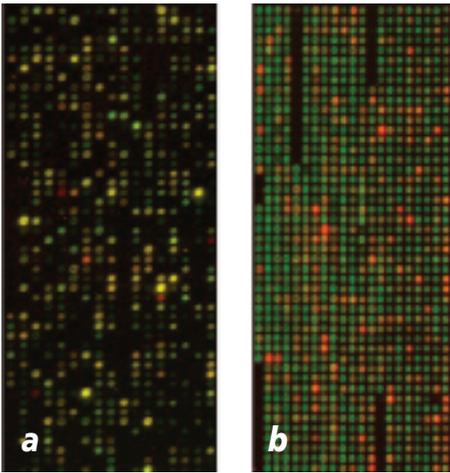
*Arabidopsis* besitzt ca. 25.000 bis 28.000 Gene, jedoch ist momentan die Funktion von nur 5.000 näher bekannt. Die Genfunktionen der anderen 80% zu identifizieren, ist eines der Hauptziele der Pflanzenwissenschaftler weltweit. Wertvolle Einblicke in die Abläufe im Zel-

linnen von Pflanzen werden dadurch auf molekularer Ebene aufgeklärt werden. Dieses Wissen wird wiederum von weit reichendem Nutzen für die Landwirtschaft, die Ernährung und die Umwelt sein. Pflanzen stellen die Basis allen menschlichen und tierischen Lebens dar

und sind die Grundlage für die drittgrößte Industrie Europas, die Lebensmittelindustrie.

### **Die Vorgeschichte:**

Die Grundlage für **AGRIKOLA** bildete das **CATMA** Projekt (**C**omplete **A**rabidopsis



Darstellung von zwei unterschiedlichen experimentellen Ansätzen für das Messen von Genexpressionsveränderungen mittels CATMA DNA-Microarrays. Für das Messen von Genexpressionsunterschieden, z.B. während der Entwicklung oder unterschiedlichen physiologischen Bedingungen gibt es zwei unterschiedliche experimentelle Ansätze, die direkte und die indirekte Messung. Für die direkte Messung (Ratio measurement) werden zwei unterschiedliche Zustände (zu untersuchende Probe und Kontrolle) miteinander in einem Experiment verglichen, z.B. wird RNA aus zwei unterschiedlichen Entwicklungsstadien entweder mit Cy3 oder Cy5 markiert und mit dem DNA-Microarray hybridisiert (A). Alternativ wird für die indirekte Messung (Absolute measurement) die RNA aus einem Zustand Cy5 markiert und mit einem Cy3 markierten Referenzoligonukleotide auf den DNA-Microarray hybridisiert (B). Dargestellt sind Ausschnitte aus "Image Files" von zwei unterschiedlichen experimentellen Designs für Genexpressionsanalysen in *Arabidopsis thaliana* auf der Basis eines CATMA DNA-Microarrays.

Transcript MicroArray), das bereits im Dezember 1999 von französischen und belgischen Forschergruppen initiiert wurde und schon nach kurzer Zeit zu elf Forschergruppen aus acht europäischen Ländern heranwuchs ([www.catma.org](http://www.catma.org)). Der deutsche Projektbeitrag wurde im Rahmen des deutschen Pflanzen-genomprogramms GABI, welches vom BMBF gefördert wird, geleistet ([www.gabi.de](http://www.gabi.de)). Das gemeinsame Ziel war zunächst, für RNA Expressionsanalysen mittels DNA Microarrays eine Ressource zu schaffen, bei der qualitativ hochwertige genspezifische Sequenzabschnitte vom kompletten *Arabidopsis thaliana* Genom erzeugt und für Genexpressionsanalysen verwendet werden können. Die zentrale Aufgabe vom CATMA Konsortium war es, möglichst für alle *Arabidopsis thaliana* – Gene spezifische Abschnitte einer Länge von 150 bis 500 Basen-

paaren auszusuchen und herzustellen. Diese waren für die Produktion von DNA Microarrays für die Transkriptomanalyse vorgesehen. Durch den Zusammenschluss der Forschergruppen konnten sowohl wissenschaftliches „Know-how“ als auch materielle und finanzielle Ressourcen gebündelt und so das gemeinsame Ziel erreicht werden. Die hergestellten spezifischen Genabschnitte eignen sich aber auch für die Anwendung in anderen funktionellen Genomforschungsprojekten. So bildeten die CATMA Ressourcen die Basis für weitere Forschungskonsortien wie **CAGE** (Compendium of **A**rabi-dopsis **G**ene **E**xpression) in der Transkriptomforschung ([www.psb.ugent.be/CAGE](http://www.psb.ugent.be/CAGE)) oder **AGRIKOLA** ([www.agrikola.org](http://www.agrikola.org)) für die gezielte Genfunktionsaufklärung. Darüber hinaus stellt die für das Design der Sonden erstellte Datenbank eine wichtige Informationsquelle für die Wissenschaftler dar ([www.catma.org/](http://www.catma.org/) Database). Diese Datenbank ist frei zugänglich und wichtigste Basis für so genannte „Kundenorientierte Gen Chips“ (Custom Arrays). Wissenschaftler aus der ganzen Welt können sich die Sequenzinformationen ihrer „Wunschgene“ herunterladen und experimentalspezifische DNA-Chips erzeugen. Im Vergleich zu anderen Analyseplattformen zeichnet sich dieses System durch eine hohe Flexibilität in der Zusammensetzung der DNA-Chips aus, die dadurch ständig weiter verbessert und für verschiedene Anwendungen individuell gestaltet werden können. Es erlaubt darüber hinaus den Nachweis der Aktivität verwandter aber geringfügig unterschiedlicher Gene, die auf Grund natürlicher Vielfalt in der großen Zahl von *Arabidopsis* Biotypen vorkommend. *Arabidopsis*, ein Kreuzblütler, kommt in fast allen Klimabereichen der Erde vor und verfügt somit über eine immense Anpassungsfähigkeit an die gegebenen Umweltbedingungen. Diese Anpassung auf molekularer Ebene besser verstehen und nutzen zu lernen, ist eines der Ziele der funktionalen Genomforschung.

### Ein weiterer Meilenstein:

Die **AGRIKOLA** Wissenschaftler suchten nach einer effizienten Methode, um Genfunktionen zu verändern, und haben sich den biologischen Prozess der RNA Interferenz, auch RNAi genannt, zunutze gemacht. Erst in den späten 90-iger Jahren in einer Zierpflanze, der Petunie, entdeckt und später als ein natürlicher Abwehrmechanismus der Pflanzen gegenüber Virusinfektionen erkannt, ist die RNAi Technik

bereits zu einer Standardmethode in der molekularen Biologie und Medizin geworden. Es ist ein Prozess, in dem doppelsträngige RNA (dsRNA), die natürlicherweise oder künstlich in Zellen synthetisiert wurde, in kleinere RNA-Fragmente gestückelt wird. Diese Fragmente werden wiederum dazu benutzt, als Wegweiser zu dienen und den Abbau anderer RNA-Moleküle zu lenken, die dieselben Sequenzen beinhalten. Wenn eine dsRNA die Sequenz eines bestimmten Gens trägt, so vermindert sie die Aktivität dieses Gens, weil sie den Abbau seiner Messenger-RNA verursacht. RNAi kann dazu benutzt werden, die Expression von einzelnen Genen oder aber ganzer Genfamilien gezielt drastisch zu verringern. Das „Schweigen der Pflanzengene“ führt zu sichtbaren oder messbaren Veränderungen von Eigenschaften der Pflanzen (veränderten Phänotypen). Diese Abweichung vom „Normalen“ (Wildtyp) liefert Indizien für die Rolle, die ein Gen oder eine gesamte Genfamilie in einer Pflanze spielt.

Die Gruppen im **AGRIKOLA**-Konsortium stellen die notwendigen Ressourcen zusammen, um möglichst alle proteinkodierenden Gene in *Arabidopsis* mittels RNAi zum Schweigen zu bringen. Bereits 20.000 genspezifische Sequenzabschnitte wurden in Genfähren, so genannte Vektoren, übertragen. Diese dienen dazu, die als „Haarnadel-RNA“ bezeichnete doppelsträngige RNA in Pflanzen zu erzeugen. Das Verstummen eines jeden korrespondierenden Gens dieser 20.000 Sequenzabschnitte kann nun gezielt ausgelöst werden.

Die beeindruckenden Ressourcen, die innerhalb des **AGRIKOLA**-Projekts generiert werden, werden bald allen Forschern weltweit über Ressourcenzentren (u. a. dem Deutschen Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH, [www.rzpd.de](http://www.rzpd.de)), die sich auf die Verteilung solcher biologischen Materials spezialisiert haben, zur Verfügung gestellt werden. Wie in einer normalen Bibliothek können die passenden Vektoren aus einem Katalog gewählt und bestellt werden. Dadurch werden die Pflanzen-Genetiker in der Lage sein, auf eine einfache Anfrage hin den Vektor zu erhalten, der notwendig ist, die Expression ihres „Wunschgens“ zu unterdrücken. Da im Rahmen von **AGRIKOLA** mit etwa 5.000 dieser Vektoren ca. 50.000 veränderte Pflanzen erzeugt werden, die ebenfalls über öffentliche Ressourcenzentren zugänglich gemacht werden, kann in Zukunft direkt das Saatgut bezogen werden, um unmittelbar Pflanzen aufzuziehen, in denen das Gen bereits verstummt ist.

Dieses europäische Projekt ist eine wichtige Komponente der Aktivitäten, die durch das **Multinational Arabidopsis Steering Committee (MASC)** auf globaler Ebene koordiniert werden. Ziel dieser Arbeiten ist es, die Funktion eines jeden Arabidopsis Gens bis zum Jahr 2010 aufzuklären. Das „Schweigen der Gene“ ist ein wichtiger Schritt auf diesem Weg und der Beweis, dass Europa innovative Ideen und strukturelle Ressourcen für die weltweite Forschung liefern kann. Funktionale Genomforschung steht für die Forschung im internationalen Verbund.

### Kontakt

Professor Dr. Thomas Altmann  
*Universität Potsdam, Institut für Biochemie  
 und Biologie – Genetik, Potsdam-Golm*  
 E-Mail: taltmann@rz.uni-potsdam.de

Dr. Wilfried Nietfeld  
*Max-Planck-Institute for Molecular Genetics  
 Department of Vertebrate Genomics, Berlin*  
 E-Mail: Nietfeld@molgen.mpg.de

Ian Small (AGRIKOLA Koordinator)  
*Unité de Recherche en Génomique Végétale  
 (URGV), Evry, France*  
 E-Mail: small@evry.inra.fr

Pierre Hilson (CATMA Koordinator)  
*Functional Genomics Division  
 Department of Plant Systems Biology  
 VIB - Ghent University, Ghent, Belgium*  
 E-Mail: pihil@psb.ugent.be

### Literatur

- *Pierre Hilson et al.*  
*Versatile Gene-Specific Sequence Tags for  
 Arabidopsis Functional Genomics: Transcript  
 Profiling and Reverse Genetics Applications*  
*Genome Research 14:2176-2189, 2004*

## Ralstonia eutropha Stamm H16 – eine potentielle Zellfabrik

**A. Steinbüchel, B. Bowien, B. Friedrich, H. Heumann**

### Das Gram-negative Knallgasbakterium

*Ralstonia eutropha* Stamm H16 wurde vor über 40 Jahren aus dem Schlamm einer Göttinger Quelle isoliert. Seit dieser Zeit dient es als Modellorganismus zur Untersuchung der enzymatischen Aktivierung von molekularem Wasserstoff durch Hydrogenasen, der Assimilation von Kohlendioxid über den Calvin-Cyclus, des Stoffwechsels von Poly(3-hydroxybuttersäure), Poly(3HB), und anderer Polyhydroxyalkanoate, PHA, sowie weiterer Stoffwechsellvorgänge. Als fakultativ autotrophes Bakterium wächst es auch ausgezeichnet heterotroph mit einer Vielzahl von organischen Verbindungen als Kohlenstoff- und Energiequellen. *R. eutropha* hat einen strikt respiratorischen Energiestoffwechsel, wobei es anaerob in Gegenwart von Nitrat als Elektronenakzeptor zu wachsen vermag. Poly(3HB) dient dem Organismus als intrazellulärer Speicherstoff und kann in großen Mengen in Form von Einschlüssen angehäuft werden (Abb. 1; Schlegel *et al.* 1961), die von einer

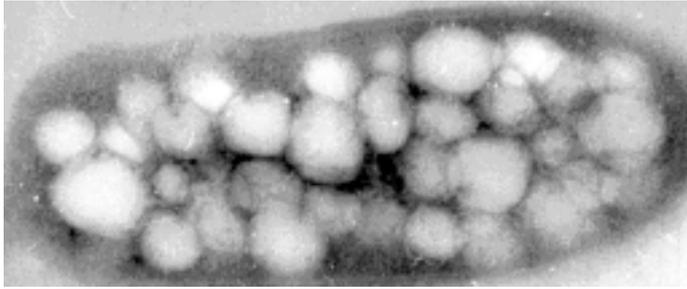
Hülle kleiner amphiphiler Proteine – den Phasinen – umgeben sind. Der Polyester ist thermoplastisch verformbar und zur Herstellung biologisch abbaubarer Verpackungsmaterialien sowie für Spezialanwendungen in der Medizin geeignet. *R. eutropha* H16 besitzt also ein vielversprechendes biotechnologisch nutzbares Potential. Um dieses weiter zu erforschen, wurde die Sequenzierung des Genoms von Stamm H16 in dem Verbund „Chemolithoautotrophe Bakterien als Produktionsorganismen“ innerhalb des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Göttinger GenoMik-Kompetenznetzwerkes durchgeführt.

### Inzwischen ist die Sequenzierung

des Genoms von *R. eutropha* H16 (Gesamtgröße 7.4 Mb) fast abgeschlossen und befindet sich in der Phase der Feinkorrektur und Annotation der mehr als 7.100 offenen Leseraster. Das Genom des Stammes besteht aus drei

sich unabhängig voneinander replizierenden, ringförmigen DNA-Molekülen (Abb. 2; Schwartz & Friedrich 2001). Eines davon, das Megaplasmid pHG1 (0.452 Mb), wurde in seiner Sequenz bereits aufgeklärt (Schwartz *et al.* 2003). Das Megaplasmid ist für das lithoautotrophe Wachstum des Bakteriums mit Wasserstoff essentiell, auf ihm sind die Hydrogenasen und Enzyme des Calvin-Cyclus codiert. Außerdem trägt es Gene für die anaerobe Respiration und die Reduktion von Ribonucleotiden (Schwartz *et al.* 2003, Bowien & Kusian 2002). Auf Chromosom 1 (4.1 Mb) befinden sich nahezu alle Gene des Grundstoffwechsels. Chromosom 2 (2.9 Mb) codiert vorwiegend zusätzliche Stoffwechsellleistungen und besitzt damit eher Plasmidcharakter. So weist es Duplikationen der Genregion des Calvin-Cyclus und der Nitratrespiration auf. Darüber hinaus wurden im Genom unerwartet mehrfach ortho- und paraloge Gene identifiziert, zum Beispiel Gene für zwei PHA-Synthasen, sechs PHA-Depolymerasen und vier Phasi-

Abb. 1: Ultradünnschnitt einer Poly(3HB) speichernden Zelle von *R. eutropha* H16. Elektronenmikroskopische Aufnahme: Frank Mayer, Institut für Mikrobiologie und Genetik, Göttingen.



ne (Pötter et al. 2004).

*R. eutropha* H16 und vom Wildtyp abgeleitete Mutanten wurden bereits in der Vergangenheit für die Entwicklung biotechnologischer Produktionsprozesse herangezogen, zunächst zur Herstellung von Einzellerprotein für die Tierernährung, ausgehend von Kohlendioxid und Wasserstoff als Kohlenstoff- bzw. Energiequelle. Später wurden bei der Firma Imperial Chemical Industries Verfahren zur Produktion von PHA aus Glucose und Propionat entwickelt, die in der großtechnischen Produktion des Copolyesters Poly(3HB-co-3-Hydroxyvalerat) mündeten. Nicht marktgerechte Produktionskosten führten jedoch zur Einstellung des Prozesses. Die Übertragung und Expression der klonierten Gene des PHB-Biosyntheseweges von *R. eutropha* H16 in Pflanzen eröffneten neue Perspektiven der PHA-Produktion (Steinbüchel 2001). Durch die Genomdaten von *R. eutropha* H16 ergeben sich neue

Ansätze zur Optimierung dieses Systems. Die Hydrogenasen von *R. eutropha* H16, die sich durch hohe Toleranz gegenüber Sauerstoff und Kohlenmonoxid auszeichnen, sind vorzügliche Modelle für die Entwicklung von biologischen Systemen der Wasserstoffbildung und der biologischen Brennstoffzelle. Der Organismus wird bereits in der Produktion von Biomolekülen eingesetzt, die mit stabilen Isotopen ( $^2\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ) markiert sind, wobei speziell die Fähigkeit zum lithoautotrophen Wachstum genutzt wird (Heumann 1999). Die markierten Verbindungen kommen in NMR- und massenspektroskopischen Strukturanalysen sowie bei medizinischen Stoffwechseluntersuchungen zur Anwendung.

Die Kenntnis der Genomsequenz, die Verfügbarkeit von genetischen Werkzeugen zur Übertragung und Expression von Fremdgenen sowie zum Ausschalten eigener Gene und die umfangreichen Erfahrungen in großtechni-

schen Fermentationen bei hohen Zelldichten, machen *R. eutropha* H16 zu einem überaus attraktiven Objekt der biotechnologischen Anwendung. Auf Grund der großen Stoffwechselflexibilität des Bakteriums können gleichermaßen auf Verwendung von Wasserstoff oder nachwachsenden Rohstoffen wie Zuckern, Glycerin oder Fettsäuren basierende Produktionsprozesse entwickelt werden. Zu diesem Zweck bedarf es der Konstruktion maßgeschneiderter Produktionsstämme durch gezielte genetische Eingriffe in den Stoffwechsel („metabolic engineering“). Mit der Entschlüsselung der Genomsequenz wurde hierfür eine wichtige Voraussetzung geschaffen.

### Kontakt

Alexander Steinbüchel  
Institut für Molekulare  
Mikrobiologie und Biotechnologie  
Westfälische Wilhelms-Universität,  
Münster

E-Mail: steinbu@uni-muenster.de  
mibi.uni-muenster.de

### Literatur

- Bowien B, Kusian B. 2002. Genetics and control of  $\text{CO}_2$  assimilation in the chemoautotroph *Ralstonia eutropha*. Arch. Microbiol. 178:85-93.
- Heumann H. 1999. PCT/EP99/06154.
- Pötter M, Müller H, Reinecke F, Wieczorek R, Fricke F, Bowien B, Friedrich B, Steinbüchel A. 2004. The complex structure of polyhydroxybutyrate (PHB) granules: four orthologous and paralogous phasins occur in *Ralstonia eutropha*. Microbiology 150:2301-2311.
- Schlegel HG, von Bartha R, Gottschalk G. 1961. Formation and utilization of poly- $\beta$ -hydroxybutyric acid by Knallgasbacteria (*Hydrogenomonas*). Nature 191:463-465.
- Schwartz E, Friedrich B. 2001. A physical map of the megaplasmid pHG1, one of the three genomic replicons in *Ralstonia eutropha* H16.
- Schwartz E, Henne A, Cramm A, Eitinger T, Friedrich B, Gottschalk G (2003) Complete nucleotide sequence of pHG1. A *Ralstonia eutropha* H16 megaplasmid encoding key enzymes of  $\text{H}_2$ -based lithoautotrophy and anaerobiosis. J. Mol. Biol. 332:369-383.
- Steinbüchel A. 2001. Perspectives for biotechnological production and utilization of biopolymers: Metabolic engineering of polyhydroxyalkanoate biosynthesis pathways as a successful example. Macromol. Bioscience 1:1-24.

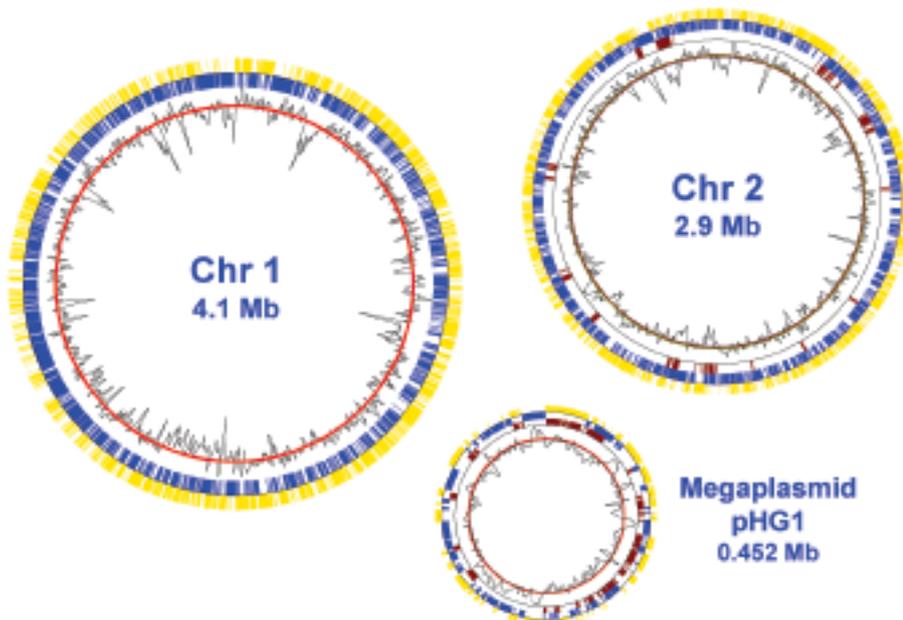


Abb. 2: Organisation des Genoms von *R. eutropha* H16. Chr 1, Chromosom 1; Chr 2, Chromosom 2. Größenangaben in Megabasenpaaren (Mb).

# *Wolinella succinogenes* – ein apathogenes Bakterium mit vielen Virulenzfaktoren

Michael Kuhn

Die Gruppe von Stephan Schuster vom Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen hat, zusammen mit Kollegen von der Universität Bielefeld – die mit dem dort entwickelten Softwarepaket GenDB an der bioinformatischen Bearbeitung der Daten beteiligt waren – und der Universität Frankfurt sowie dem Max-Planck-Institut für Plasmaphysik in Garching die komplette Genomsequenz des Bakteriums *Wolinella succinogenes* entschlüsselt und daraus wichtige Erkenntnisse über dieses ungewöhnliche Bakterium abgeleitet (1). *W. succinogenes*, ein Bakterium das aus dem Pansen von Rindern isoliert wurde, gehört zur epsilon-Unterklasse der Proteobacteria, welche auch die wichtigen humanpathogenen Bakterien *Helicobacter pylori* und *Campylobacter jejuni* enthält. Während die chronische Besiedlung mit *H. pylori* Magengeschwüre und Magenkrebs auslösen kann und *C. jejuni* einen sehr häufigen Erreger von Gastroenteritis darstellt, erscheint die Besiedlung durch *W. succinoge-*

*nes* bei seinem Wirtsorganismus keinerlei pathogene Erscheinungen auszulösen. *W. succinogenes* wird daher als vollkommen harmloser Bestandteil der normalen Bakterienflora des Pansens angesehen. In einer kürzlich erschienenen Arbeit aus derselben Gruppe wurde nun eine eingehende vergleichende Analyse der Genome der drei genannten Bakterien und des nahe verwandten mauspathogenen *Helicobacter hepaticus* vorgestellt (2).

In ihrer ersten Arbeit leiten die Autoren aus der Genomsequenz von *W. succinogenes* wesentliche neue Einsichten bezüglich der Genomstruktur, der Physiologie und der Genregulation dieses Keimes ab. Das Genom umfasst 21 103 55 Basenpaare – ohne dass Hinweise auf Plasmide gefunden wurden – die für insgesamt 2046 mögliche Proteine kodieren. Neben 17 kompletten oder partiellen IS-Elementen wurden im Genom auch mehrere Genomische Inseln gefunden, die sich in ihrem GC Gehalt vom Rest des Genoms unterschei-

den und vermutlich erst in der jüngeren Vergangenheit über lateralen Gentransfer in das Genom integriert wurden. Erstaunlicherweise zeigt das Genom von *W. succinogenes* sehr wenig Organisation in Hinblick auf funktionale Verknüpfungen von Transkriptionseinheiten. So sind z.B. die Gene, welche die für den Flagellennotor notwendigen Proteine kodieren, über das gesamte Genom verstreut. Dies scheint auf eine hohe Rate an Rekombinationsereignissen hinzudeuten, was auch durch den Befund unterstützt wird, dass keinerlei genomweite Kolinearität mit den Genomen der nahe verwandten Arten *H. pylori*, *H. hepaticus* und *C. jejuni* auftritt.

Die Genomische Insel I codiert für ein so genanntes Typ IV Sekretionssystem mit großer Ähnlichkeit zu einem entsprechenden System in *C. jejuni*, welches sich dort aber auf einem Plasmid befindet. Fast alle Gene liegen in der gleichen Anordnung wie in *C. jejuni* vor und nach den bisherigen Analysen müsste es



Abb. 1: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von polar begeißelten Bakterien der Art *W. succinogenes*. Foto: Planck-Institut Tübingen.

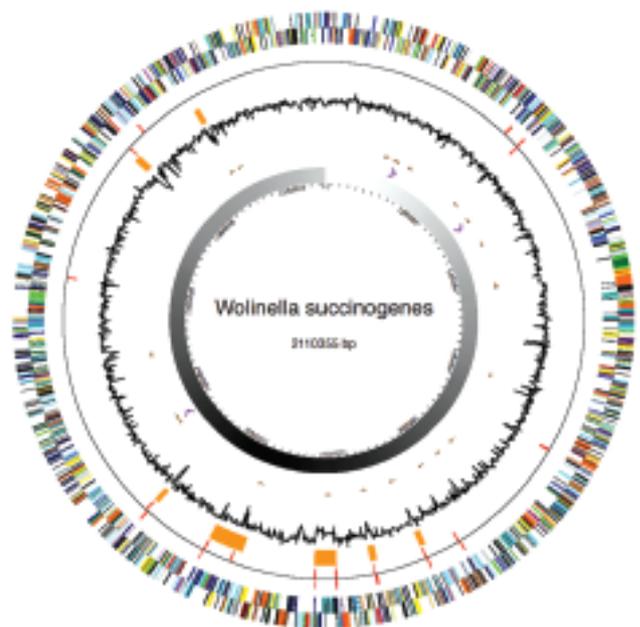


Abb. 2: Ringförmige Darstellung des Genoms von *W. succinogenes*. Foto: Max-Planck-Institut Tübingen.

sich um ein funktionales Sekretionssystem handeln, wie sie bisher nur bei pathogenen Bakterien gefunden wurden wo sie stets als wichtiger Virulenzfaktor angesehen werden. Wie viele andere bakterielle Pathogenitätsinseln ist auch die Insel I in ein tRNA Gen inseriert, was auf eine kürzliche Akquisition dieses DNA Elementes hindeutet. Auch außerhalb der Genomischen Inseln wurden erstaunlicherweise viele potentielle Virulenzgene gefunden, die für typische Pathogenitätsfaktoren kodieren. Unter anderem wurden Gene identifiziert, die für Hämolyse, Toxine, Adhärenzfaktoren, Pili und Proteasen kodieren. Am überraschendsten war das Vorhandensein eines Invasins, welches in *C. jejuni* einen wichtigen Virulenzfaktor darstellt, der das Eindringen der Bakterien in seine Wirtszellen erlaubt. Diese unerwarteten Befunde zum Vorliegen zahlreicher Virulenzfaktoren in einem offensichtlich harmlosen Bewohner des Pansens von Wiederkäuern zeigen, dass typische Virulenzfaktoren pathogener Bakterien offensichtlich auch für die Aufrechterhaltung einer kommensalen Beziehung zwischen Wirt

und Bakterium dienen können.

Typisch für einen Umweltkeim ist dagegen die hohe Anzahl an Zweikomponentensystemen die in *W. succinogenes* gefunden wurde. Mit 39 Genen für Histidin-Kinasen und 52 für Responseregulatoren hält *Wolinella* – bezogen auf die Genomgröße – derzeit den Rekord. Diese Systeme, die es den Bakterien erlauben verschiedene Umweltbedingungen wahrzunehmen und in eine veränderte Genexpression umzusetzen, sind typisch für extrazelluläre Bakterien, die sich mit sehr wandelbaren Umweltbedingungen auseinandersetzen müssen. Ihr Vorliegen im einem Bakterium, das bisher nur wirtsassoziiert gefunden wurde, stellt einen deutlichen Hinweis dafür dar, dass *W. succinogenes* dazu befähigt sein könnte, auch außerhalb seines Wirtes zu überleben.

Schließlich wurde auch ein kompletter Satz an Stickstoff-Fixierungsgenen gefunden, der denen aus Cyanobakterien und Rhizobien sehr ähnlich ist, was darauf hindeutet, dass auch diese Gene über horizontalen Gentransfer in *Wolinella* Eingang fanden. Durch den Verzehr

von Pflanzen, die in ihrer Rhizosphäre Rhizobien enthalten, oder die Aufnahme von eutrophen Wasser gelangt eine große Zahl von stickstofffixierenden Bakterien natürlicherweise in den Rindermagen. In diesem komplexen Habitat kann es dann offensichtlich zum Gentransfer zwischen unterschiedlichen Bakterienarten kommen, wodurch *W. succinogenes* vermutlich in den Besitz seiner Stickstoff-Fixierungsgene gelangt ist.

### Literatur

- (1) Baar, C., Eppinger, M., Raddatz, G., Simon, J., Lanz, C., Klimmek, O., Nandakumar, R., Gross, R., Rosinus, A., Keller, H., Jagtap, P., Linke, B., Meyer, F., Lederer, H., and Schuster, S.C. 2003. Complete genome sequence and analysis of *Wolinella succinogenes*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100:11690–11695.
- (2) Eppinger, M., Baar, C., Raddatz, G., Huson, D.H., and Schuster, S.C. 2004. Comparative analysis of four *Campylobacteriales*. *Nature Reviews Microbiology*, 2: 872-885.

## SMP RNAi – Neue Plattform zur Genfunktionsanalyse im NGFN

Dr. Cornelia Kaloff



### Zusammenfassung

Mit der SMP RNAi ‚Methodological Platform for Studies of Gene Functions from Cells to the Entire Organism‘ wird im Rahmen von NGFN-2 eine gänzlich neue Plattform gefördert. RNA-Interferenz (RNAi) ist ein vielversprechender Ansatz, um das gesamte Potential des Humangenomprojektes zu realisieren. Die RNA-Interferenz stellt eine neue, schnelle, kostengünstige und flexible Ergänzung aktueller Maus-knock out-Technologien dar, da mithilfe von RNAi viele Zielgene schnell und simultan inaktiviert werden können (knock down) und so beispielsweise die rasche Identifizierung therapeutisch relevanter Gene aus Tausenden von Kandidatengen ermöglicht wird.

Das Gesamtziel der SMP RNAi ist die

Weiterentwicklung der RNAi-Technologie zu einem *in vitro*- und *in vivo*-Routineverfahren, um die Untersuchung von Genfunktionen in großem Maßstab zu realisieren. Im Rahmen der SMP RNAi werden wir eine Pipeline aufbauen, so dass Genfunktionen durch aufeinanderfolgende Assays steigender pathophysiologischer Relevanz untersucht werden können. Diese Assays beginnen mit hochentwickelten Zellkulturtests, gefolgt von detaillierten Untersuchungen in Mausembryonen, und kulminieren in umfassenden Analysen erwachsener „knock down“-Mäuse.

In der SMP RNAi vereinigen unterschiedliche akademische und biotechnologische Partner ihre komplementäre Expertise; hierdurch wird Technologietransfer von der

Grundlagenforschung bis hin zur kommerziellen Anwendung realisiert werden. Ferner stellt die SMP RNAi *in vitro*- und *in vivo*-Services für die Mitglieder des NGFN-2 und die Wissenschaftsgemeinschaft zur Verfügung.

### Die Sequenzierung der Genome

von Mensch, Maus und anderen Organismen ist ein Meilenstein, der den Eintritt der Wissenschaft in das sogenannte Postgenomzeitalter markiert. Zentrales Ziel der Postgenomforschung ist es, die Funktion von Genen und ihre Regulation in genetischen Netzwerken *in vitro* und im Kontext des Gesamtorganismus zu analysieren. Es wird erwartet, dass die erhaltenen Erkenntnisse zum Verständnis

menschlicher Krankheiten und der Verbesserung der menschlichen Gesundheit entscheidend beitragen werden.

Um die Funktion eines Gens und seine Bedeutung für den Gesamtorganismus untersuchen zu können, muss das entsprechende Gen auch in mutierter Form analysiert werden. Das klassische Verfahren zur gerichteten Erzeugung genetischer Mutationen ist das im Modellorganismus Maus eingesetzte ‚knock out‘-Verfahren, bei dem mithilfe homologer Rekombination Teile des intakten Gens gegen mutierte Sequenzen ausgetauscht werden; dies führt zum Funktionsverlust des entsprechenden Genproduktes (Nullmutation). Die Weiterentwicklung dieses Verfahrens, die konditionale Mutagenese, erlaubt die Veränderung von Genen in räumlich und zeitlich definierter Art und Weise. All diesen Strategien ist jedoch gemeinsam, dass sie relativ zeitaufwendig und teuer sind.

### RNAi-Mechanismus

Die RNA-Interferenztechnologie (RNAi) ist eine neue Strategie, die eine sequenzspezifische Genabschaltung auf posttranskriptionaler Ebene ermöglicht. Sie stellt ein schnelles, kostengünstiges und flexibles Komplementärverfahren zu gängigen Maus-Knock out-Technologien dar und ermöglicht insbesondere eine rasche, simultane Inaktivierung mehrerer Zielgene. Diese Technologie basiert auf einem natürlichen zellulären Mechanismus, der 1998 im Fadenwurm *C. elegans* entdeckt wurde (Fire et al., 1998). Das Vorhandensein der RNA-Interferenzstrategie wurde in unterschiedlichen Organismen – von der Pflanze bis hin zum Menschen – nachgewiesen; es wird angenommen, dass sie als Verteidigungsmechanismus gegen molekulare Parasiten wie Viren und Transposons evolviert ist.

Der RNAi-Mechanismus wird durch die Gegenwart doppelsträngiger RNA-Moleküle (dsRNA) ausgelöst; diese werden von der Wirtszelle als ‚fremd‘ und daher unerwünscht bewertet. Diese ‚Trigger-dsRNA‘ wird zunächst durch die Endonuklease Dicer in 21-23 Basenpaare große Fragmente zerkleinert, die als ‚short interfering RNAs‘, kurz siRNAs, bezeichnet werden (Elbashir et al., 2001). Dann werden die siRNAs in einen ‚RNA-Induced Silencing Complex (RISC)‘ integriert, offenbar auch, um sicherzustellen, dass von dsRNA stammende Sequenzen nicht für Proteinsynthese verwendet werden. Der RISC bindet dann an zu den siRNAs komplementäre mRNAs und katalysiert deren Abbau. Es wird angenommen, dass Schlüsselkomponenten dieses RNAi-Mechanismus auch an der Prozessierung der neuen Klasse der Mikro-RNAs (miRNAs) beteiligt sind, die sich als endogene Hauptregulatoren von Genexpression während der Entwicklung abzeichnen (Elbashir et al., 2001).

Wenn RNAi als experimentelles gentechnisches Werkzeug verwendet wird, kann der natürliche RNA-Interferenzmechanismus nutzbar gemacht werden, um spezifische endogene Zielgene zu regulieren, indem die entsprechenden Trigger-RNAs in Zellen oder Organismen eingeführt werden. In Invertebraten wie *C. elegans* und *Drosophila* wird dieses Ziel am besten durch die Verwendung relativ langer dsRNA-Moleküle (200-1.500 bp) erreicht, die kodierende Sequenzen der Ziel-mRNA enthalten. In Säugetieren ist die Situation komplizierter aufgrund der Existenz eines zweiten, durch dsRNA beeinflussbaren Mechanismus, der Interferonantwort. Die Aktivierung dieses Signalweges, primär vermittelt durch toll-Rezeptoren und die zytosolische RNA-abhängige Proteinkinase RPK, führt zu einer allgemeinen Herunterregulation der Proteinsynthese, letztendlich gefolgt von Apoptose. Eine Lösung dieses Problems wurde durch die Verwendung kurzer dsRNA-Moleküle erreicht, die siRNAs und/oder miRNAs nachahmen. Wenn diese Moleküle als Triggeragenzien eingesetzt wurden, führte dies in den meisten Fällen zu starken, reproduzierbaren und spezifischen RNAi-Antworten ohne nachweisbare Interferonaktivierung.

Wenn RNAi als experimentelles gentechnisches Werkzeug verwendet wird, kann der natürliche RNA-Interferenzmechanismus nutzbar gemacht werden, um spezifische endogene Zielgene zu regulieren, indem die entsprechenden Trigger-RNAs in Zellen oder Organismen eingeführt werden. In Invertebraten wie *C. elegans* und *Drosophila* wird dieses Ziel am besten durch die Verwendung relativ langer dsRNA-Moleküle (200-1.500 bp) erreicht, die kodierende Sequenzen der Ziel-mRNA enthalten. In Säugetieren ist die Situation komplizierter aufgrund der Existenz eines zweiten, durch dsRNA beeinflussbaren Mechanismus, der Interferonantwort. Die Aktivierung dieses Signalweges, primär vermittelt durch toll-Rezeptoren und die zytosolische RNA-abhängige Proteinkinase RPK, führt zu einer allgemeinen Herunterregulation der Proteinsynthese, letztendlich gefolgt von Apoptose. Eine Lösung dieses Problems wurde durch die Verwendung kurzer dsRNA-Moleküle erreicht, die siRNAs und/oder miRNAs nachahmen. Wenn diese Moleküle als Triggeragenzien eingesetzt wurden, führte dies in den meisten Fällen zu starken, reproduzierbaren und spezifischen RNAi-Antworten ohne nachweisbare Interferonaktivierung.

### Ziele der SMP RNAi

Gesamtziel der SMP RNAi ist die Weiterentwicklung der RNA-Interferenztechnologie zu einem *in vitro*- und *in vivo*-Routineverfahren, um Genfunktionsanalysen in großem Maßstab realisieren zu können. Wir werden eine Pipeline etablieren, so dass Genfunktionen in Assays untersucht werden können, die mit hochentwickelten Zellkulturtests beginnen, gefolgt von detaillierten Untersuchungen in Mausembryonen, und schließlich in umfassenden Analysen erwachsener „knock down“-Mäuse kulminieren. Dieses Vorgehen schließt die Validierung der erfolgversprechenden RNAi-Technologie in allen Phasen des Prozesses ein. Die SMP RNAi wird entsprechende Standard Operating Procedures (SOPs) entwickeln und diese den KGs, SMPs und EPs des NGFN sowie der Wissenschaftsgemeinschaft zur Verfügung stellen.

Die SMP RNAi ist als Pipeline aufgebaut, um RNAi-Ansätze zu entwerfen, zu ent-

wickeln und diese sowohl in Zellkultursystemen als auch in Mausmodellen, die die Untersuchung embryonaler und adulter muriner Physiologie erlauben, anzuwenden. Die SMP ist so strukturiert, dass zwei Teilprojekte zu unterschiedlichen Aspekten der RNAi-Produktion und Anwendung in Zellkultur beitragen (Teilprojekte 1 und 2), zwei Arbeitsgruppen neue RNAi-Anwendungen während der frühen Midgestation der Mausembryogenese entwickeln (Teilprojekte 4 und 5) und zwei weitere Arbeitsgruppen *in vivo*-RNAi-Technologie entwickeln, auch für die Teilprojekte 4 und 5, und diese bei adulten Mäusen anwenden (Teilprojekte 3 und 6). Im Rahmen der SMP RNAi werden Kandidatengene für unterschiedliche Volkskrankheiten wie Krebs, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Depression, Herz-Kreislaufkrankungen und andere identifiziert werden. Für einige dieser Kandidatengene sowie für weitere, von Partnern aus dem NGFN identifizierte krankheitsrelevante Gene werden mithilfe der RNAi-Technologie „knock down“-Mäuse als Modelle der entsprechenden humanen Krankheiten generiert werden. Die SMP RNAi kooperiert mit der German Mouse Clinic (GMC; Teil der SMP ‚Models‘) hinsichtlich der phänotypischen Analyse dieser Mausmutanten. Eine leistungsfähige bioinformatische Arbeitsgruppe ist ebenfalls Teil der SMP RNAi; sie unterstützt das Design der Experimente und nimmt die Evaluierung von Daten und deren Aufbereitung für die Präsentation gegenüber der Wissenschaftsgemeinschaft vor (Teilprojekt 7). Auch Cenix Bioscience GmbH, eine Biotechnologiefirma, ist Mitglied der SMP (Teilprojekt 8). Ihre Expertise liegt im Bereich der RNAi-Technologieentwicklung, zudem wird sie den Mitgliedern des NGFN-2 und der Wissenschaftsgemeinschaft RNAi *in vitro*-Services anbieten. Ein weiteres Mitglied der SMP, die RiNA GmbH (Teilprojekt 9), wird Workshops und Laborkurse zur RNAi-Technologie für Mitglieder des NGFN-2 und ggf. andere Interessenten anbieten. Die SMP RNAi beinhaltet sämtliche, RNAi-Design und -Konstruktion betreffende Schlüsseltechnologien, die derzeit verfügbar sind. Zudem wird sie die RNAi-Technologie für Großmaßstabs-Hochdurchsatzscreening in humanen Zellen sowie für *in vivo*-Funktionsstudien in Mäusen nutzbar machen. Die SMP bringt führende Expert/innen aus den Bereichen RNAi-Entwicklung und -Anwendung, Zellbiologie, konditionale Genmutagenese und Mausgenetik zusammen. Die SMP RNAi wird die RNAi-Technologie zu einem *in vitro*- und *in vivo*-Routineverfahren für die

Analyse von Genfunktionen weiterentwickeln. Diese Routineverfahren werden auch eine optimierte, kostengünstige Entdeckung und Validierung von Targets für die Medikamentenentwicklung ermöglichen und somit mittelfristig zur Verbesserung der menschlichen Gesundheit beitragen.

### Kontakt

Dr. Cornelia Kaloff  
 GSF-Nationales Forschungszentrum  
 für Umwelt und Gesundheit, GmbH  
 Institut für Entwicklungsgenetik  
 München/Neuherberg  
 E-Mail: cornelia.kaloff@gsf.de  
 www.gsf.de/idg/

### Literatur

- Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, Yalcin A, Weber K & Tuschl T. (2001). Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature* 411, 494-498.
- Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE & Mello, CC (1998). Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 391, 806-811.

### Mitglieder der SMP RNAi

**Teilprojekt 1:**  
 Dr. Frank Buchholz, MPI-CBG Dresden (zusammen mit Dr. Christophe Echeverri, Cenix BioScience GmbH, Dresden und Dr. Bernhard Korn, RZPD Heidelberg)

**Teilprojekt 2:**  
 Dr. Jan Ellenberg, EMBL Heidelberg (zusammen mit Prof. Dr. Tony Hyman, MPI-CBG Dresden (Koordinator))

**Teilprojekt 3:**  
 Dr. Ralf Kühn, GSF München/Neuherberg

**Teilprojekt 4:**  
 Prof. Dr. Wieland Huttner, MPI-CBG Dresden

**Teilprojekt 5:**  
 Prof. Dr. Bernhard Herrmann, MPI-MG Berlin

**Teilprojekt 6:**  
 Prof. Dr. Wolfgang Wurst, GSF München/Neuherberg (Koordinator)

**Teilprojekt 7:**  
 Dr. Roland Eils, DKFZ Heidelberg

**Teilprojekt 8:**  
 Dr. Birte Sönnichsen, Cenix BioScience GmbH, Dresden

**Teilprojekt 9:**  
 Dr. Joachim Klein, RiNA GmbH, Berlin

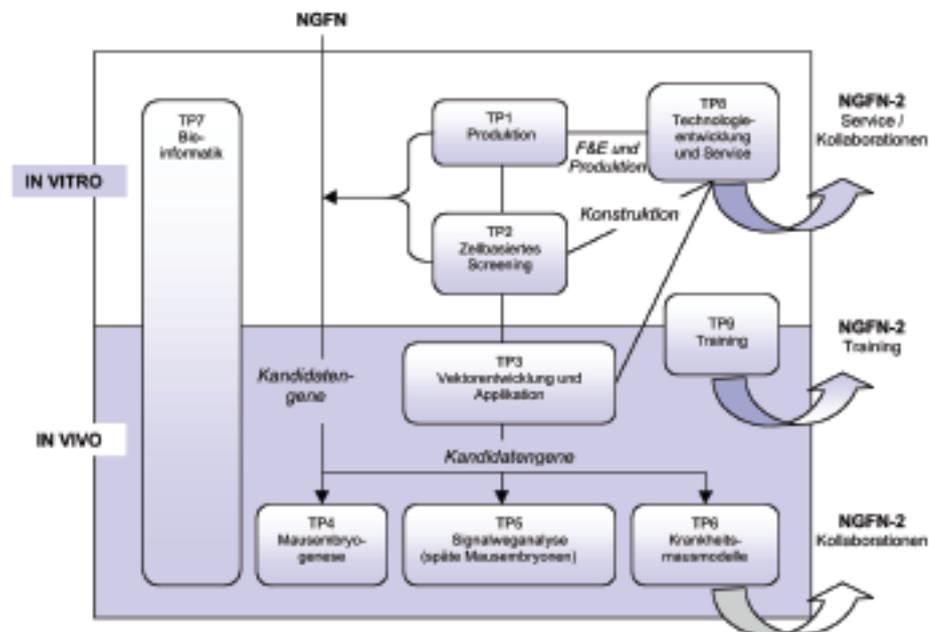
### Glossar

Unter **RNA-Interferenz** versteht man die sequenzspezifische Hemmung der Bildung eines Proteins durch ein kurzes Doppelstrang-RNA-Molekül identischer Sequenz. Diese kurzen RNA-Moleküle wirken nicht nur bei exogener Zugabe, sondern sie werden von den Zellen selbst gebildet. Ursprünglich bei dem Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* beschrieben, werden mittlerweile auch in menschlichen Zellen bis zu 250 verschiedene dieser kurzen regulatorischen RNA-Moleküle vermutet. Damit wurde ein völlig neues Prinzip entdeckt, mit dem eine Zelle das Ablesen von Genen steuern kann. Das Gebiet der RNA-Interferenz hat sich in wenigen Jahren zu einem hoch aktiven Forschungsgebiet der Zellbiologie entwickelt.

**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.

**Der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*** ist nur etwa einen Millimeter lang und lebt normalerweise im Boden gemäßigter Klimazonen. Dort ernährt er sich vor allem von Bakterien, die Pflanzenstoffe abbauen. Ein großer Teil der Tiere sind Weibchen, die sich selbst befruchten können, also selbstbefruchtende Zwitter. Daneben kommen allerdings auch Männchen vor, die mit einem Hermaphroditen kopulieren und so neuen Nachwuchs produzieren können. Außerdem besitzt der Wurm eine Art Gehirn, einen Nervenring um den Schlund, der als circumpharyngealer Nervenring bezeichnet wird.

**Knock Out – Organismen** mit genetisch inaktivierten Genen dienen im Labor zur Untersuchung der Funktion einzelner Gene, z.B. "Knock-Out-Mäuse".



SMP RNAi-Pipeline

# Mehr Übergewicht – mehr Krankheiten?

## Genetische Ursachen der Übergewichtigkeit werden erforscht / Das Neuronet „Adipositas und assoziierte Erkrankungen“ im NGFN-2

Johannes Hebebrand

In den vergangenen Jahrzehnten haben sich in den Industrienationen Übergewicht und Adipositas sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen epidemisch ausgebreitet. Mittlerweile gelten 50% der Deutschen als übergewichtig (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) und 20% als adipös (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Folgeerkrankungen wie Typ 2 Diabetes, Fettstoffwechselstörungen, Herz-Kreislauferkrankungen und Schlafapnoe sind mit Übergewicht vergesellschaftet. Es wird vermutet, dass Adipositas als Ursache vorzeitiger Todesfälle das Rauchen bald abgelöst haben wird. Die direkten Kosten für die Gesundheitssysteme liegen mit 5-7% auf mindestens gleicher Höhe wie beim Rauchen.

Im Rahmen der zweiten Förderperiode des Nationalen Genomforschungsnetzes sollen die genetischen Ursachen der Adipositas näher erforscht werden. Zum aktuellen Netzwerk „Adipositas und assoziierte Erkrankungen“ gehören 19 Teilprojekte an 10 verschiedenen Standorten in Deutschland, die untereinander und mit internationalen Partnern in Forschung und Industrie kooperieren.

### Suche nach Kandidatengenen

Die wissenschaftlichen Ziele des Netzwerkes bestehen in der Identifikation von Kandidatengenen bzw. genetischen Varianten in Kandidatengenen, die Einfluss auf die Regulation des Körpergewichts haben. Diese Genvarianten bzw. die entsprechenden Genprodukte sollen anschließend klinisch, epidemiologisch und funktionell charakterisiert werden. Die Aufklärung der molekularen Mechanismen, die der Adipositas zugrunde liegen, ist aufgrund der bekannten medizinischen und epidemiologischen Bedeutung des Phänotyps von höchster Priorität. Gleichzeitig soll die Relevanz der ermittelten Allele für komorbide Erkrankungen und andere Störungen der Gewichtsregulation überprüft werden.

Zwischen den teilnehmenden Gruppen wurde eine „Forschungspipeline“ aufgebaut (Abb. 1), die es ermöglicht, die genannten Ziele

zu erreichen und darüber hinaus die medizinischen, epidemiologischen und funktionellen Implikationen der gefundenen Genvarianten zu überprüfen. Das wissenschaftliche Konzept bringt Forschergruppen aus dem Gebiet der Adipositas (mit assoziierten Störungen bei Mensch und Tier) mit solchen Gruppen zusammen, die Expertise in Hochdurchsatz-Typisierungsverfahren aufweisen oder in Biotech- und pharmazeutischen Firmen forschen.

### Gewichtsregulation beim Menschen

Am Anfang der Forschungspipeline (Arbeitsblock 1) sind Gruppen mit einer Expertise auf dem Gebiet der molekulargenetischen Analyse der Gewichtsregulation bei Mensch und Tier daran beteiligt, Kandidatengene für Adipositas/Untergewicht zu identifizieren. Hierbei wird die Hypothese verfolgt, dass im Tiermodell spontan vorkommende genetische Variabilität, die einen quantitativen Effekt auf die Fettmasse hat, funktionell relevante genetische Varia-

bilität in den homologen Genen des Menschen vorhersagt und umgekehrt.

Molekulargenetische Analysen am Menschen: Die Essener Arbeitsgruppe um Prof. Johannes Hebebrand (Projektkoordinator) und Dr. Anke Hinney (stellvertretende Projektkoordinatorin) erforscht die genetischen Grundlagen der Gewichtsregulation beim Menschen. Einer der Forschungsschwerpunkte ist das Gen des hypothalamischen Melanokortin-4-Rezeptors (MC4R), der eine relevante Rolle in der Gewichtsregulation spielt. Als agonistisches Sättigungssignal bindet  $\alpha$ -MSH (alpha-Melanocyten stimulierendes Hormon) an den MC4R, wodurch der Appetit gehemmt wird. Bei 2-4% der bislang untersuchten extrem adipösen Individuen wurden funktionsrelevante Mutationen in diesem Gen gefunden, die eine eingeschränkte bzw. vollständig aufgehobene Rezeptorfunktion zur Folge haben. Um eine Adipositas hervorzurufen, ist es bereits ausreichend, wenn eine relevante Mutation in einem der beiden MC4R-Allele vorkommt (dominan-

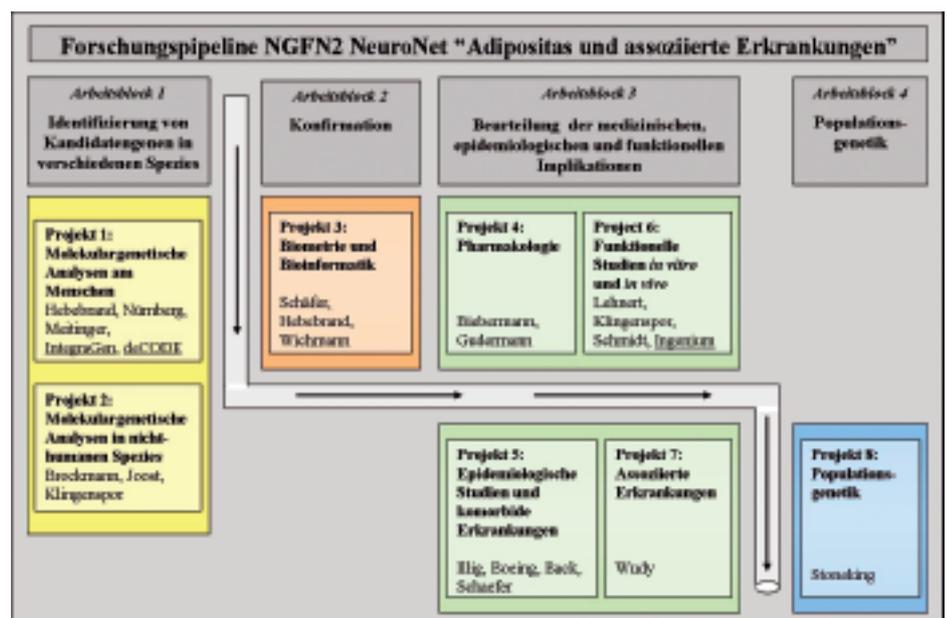


Abb. 1: Forschungspipeline des NGFN-2 NeuroNet „Adipositas und assoziierte Erkrankungen“



Abb. 2: Die Berliner Fettmaus (BFM, rechts), ein Modellorganismus für polygene Adipositas, mit einem normalgewichtigen Kontrolltier aus einem unselektierten Mausstamm (links).

ter Effekt). Bei der Untersuchung von Angehörigen von MC4R-Mutationsträgern konnte gezeigt werden, dass sich die Mutationen abhängig vom Geschlecht unterschiedlich stark auswirken: männliche heterozygote Träger funktionsrelevanter Mutationen sind ca. 15 bis 20 kg, weibliche Träger ca. 30 kg schwerer als Familienangehörige ohne entsprechende Mutation (Dempfle *et al.*, 2004).

Zusätzlich konnten wir eine Variante im MC4R identifizieren, die einen kleinen (polygenen) Effekt bei der Gewichtsregulation hat. Etwa 4% der deutschen Bevölkerung ist heterozygot für das I103-Allel des MC4R. Im Rahmen einer Meta-Analyse (Geller *et al.* 2004), die mehr als 7.500 Personen umfasste, konnte gezeigt werden, dass heterozygote Träger des I103-Allels ein verringertes Risiko zur Entwicklung einer Adipositas haben. Ein erwachsener Mann, der heterozygot für das I103-Allel ist, wiegt ca. 1,5 kg weniger als ein homozygoter Träger des V103-Allels.

### Kandidatengene aus Island

Weitere Kandidatengene erhält die Arbeitsgruppe aus einer Kooperation mit der Firma deCODE (Reykjavik, Island), die mittels eines Genomscans in der isländischen Bevölkerung Kandidatengene für Adipositas identifiziert hat und diese nun an deutschen Probanden (2.967 Essener Proben) validiert. Zwei genomweite Scans beim Menschen (NGFN1, Saar *et al.*, 2003, sowie IntegraGen/Frankreich: GenHip) führten zur Identifikation von Kandidatenregionen, in denen Feinlokalisationen fortgesetzt werden sollen. Die Arbeitsgruppe um Prof. Peter Nürnberg (Köln) führt gegenwärtig einen SNP (single nucleotide polymorphism) basierten Genomscan mittels Microarrays (10k-Chip; Affymetrix) durch, der auf 300 Adipositas-Familien (mindestens zwei

adipöse Kinder mit einem BMI über der 90. BMI-Perzentile und beide Eltern) beruht. Varianten in positionellen Kandidatengenen aus den Genomscans werden im Hochdurchsatz mittels eines Mass-Array-Systems (Sequenom) basierend auf der MALDI-TOF Massenspektrometrie in der Arbeitsgruppe von Prof. Thomas Meitinger (München) genotypisiert.

### Die „Berliner Fettmaus“

Molekulargenetische Analysen in nicht-humanen Spezies: Drei Gruppen sind im ersten Arbeitsblock an der Identifizierung von Kandidatengenen bei Nagern beteiligt: Prof. Gudrun Brockmann (Berlin) untersucht die „Berliner Fettmaus“ (BFM; Abb. 2), einen neuen Modellorganismus zur Aufklärung der genetischen Ursachen polygener Adipositas. Der Fokus dieses Teilprojektes auf natürlich vorkommende genetische Variationen basiert darauf, dass viele humane Adipositasgene ursprünglich anhand von mutierten Mausgenen entdeckt wurden. Prof. Hans-Georg Joost (Potsdam-Rehbrücke) arbeitet an der *New Zealand obese* (NZO) Maus. Ziel ist, die Genvarianten, die für die polygene Adipositas des Mausstammes verantwortlich sind, zu identifizieren und ihre Interaktionen mit exogenen Faktoren, wie z.B. dem Fettgehalt der Nahrung, zu analysieren. Die Arbeiten an der NZO-Maus führten bislang zur Identifizierung von mehr als 20 QTLs, die mit dem adipösen Phänotyp assoziiert sind. Die Arbeitsgruppe um HD Dr. Martin Klingenspor (Marburg) wird die differenzielle, hypothalamische Genexpression bei unterschiedlicher Energiebilanz überprüfen und dabei die Gehirne von Leptin behandelten und gefasteten Ratten und Mäusen analysieren, um Kandidatengene für Mensch und Tier zu ermitteln.

### Eine der weltgrößten Stichproben

Ziel des zweiten Arbeitsblockes ist die Bestätigung der initial erzielten positiven Befunde in unabhängigen Stichproben. Hierfür kommen Fall-Kontroll Ansätze und Transmissions-Disequilibrium-Tests in Frage. Die biostatistischen Auswertungen sowie genetisch-epidemiologische Untersuchungen erfolgen unter der Leitung von Prof. Helmut Schäfer (Marburg). Eine stringente statistische Absicherung ist notwendig, um Artefakte, z. B. durch multiples Testen, zu vermeiden. Gleichzeitig sollte eine möglichst hohe statistische Power die Identifizierung von echten Effekten sicherstellen, auf die sich anschließende

funktionelle sowie populationsgenetische Studien konzentrieren können. Hierzu sind große Probandenzahlen erforderlich – und verfügbar. Die Arbeitsgruppe Hebebrand hat eine der größten „Trio-Stichproben“ der Welt für frühmanifeste Adipositas rekrutiert. Die Bestätigung von Kandidatengenen für Adipositas beim Menschen in großen populations-basierten Studien ist Aufgabe der Arbeitsgruppe von Prof. Hans-Erich Wichmann (München), die über verschiedene Erwachsenen- und Kinderkohorten mit einem breiten Phänotypspektrum bezüglich Adipositas (KORA Surveys, Diabetes-Familienstudie) verfügt.

### Übergewicht und rote Haare bei veränderten Genen

Wenn die statistische Evidenz für die Beteiligung eines spezifischen Allels als gesichert gelten kann, werden verschiedene Forschungsrichtungen parallel verfolgt.

Pharmakologische Studien: Die in den ersten beiden Arbeitsblöcken identifizierten Kandidatengene werden auf ihre endokrinologische Relevanz für die Entstehung der Adipositas im Kindes- und Jugendalter von der Arbeitsgruppe um Dr. Heike Biebrermann (Berlin) untersucht. Diese Forschergruppe hat erstmals Mutationen im Pro-Opiomelanocortin-Gen (POMC) bei Kindern mit einem massiven Übergewicht, einer Nebennierenrindensuffizienz und roten Haaren identifiziert. Weiterhin sollen die von der Arbeitsgruppe Hebebrand identifizierten genetischen Varianten im MC4R funktionell charakterisiert, und die Signaltransduktion des Rezeptors hinsichtlich seiner Rolle

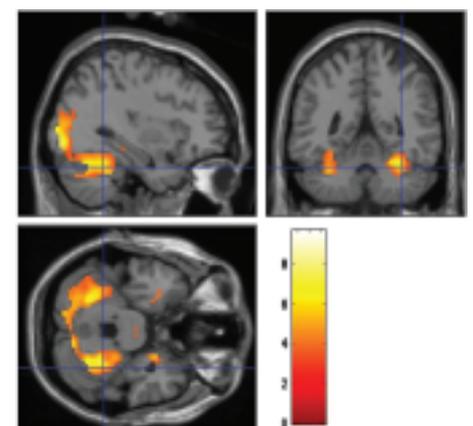


Abb. 3: Die Darstellung der vermehrten parahippocampalen Aktivität einer hungrigen adipösen Patientin, der Bilder von Mahlzeiten präsentiert wurden, durch funktionelle Kernspintomografie (Arbeitsgruppe Lehnert/Magdeburg; Foto: D. Heutling).

an der Gewichtregulation untersucht werden. Parallel dazu wird die Arbeitsgruppe von Prof. Thomas Gudermaun (Marburg) die pharmakologische Charakterisierung von relevanten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren übernehmen, die in den Arbeitsblöcken 1 und 2 identifiziert wurden. Schwerpunkt ist dabei die detaillierte Charakterisierung des Melanocortin- und Melanin-Concentrating-Hormon-Signaltransduktionsweges, um neue molekulare Zielstrukturen für pharmakologische Interventionen zu entdecken.

### Adipositas: Interaktion von genetischen und umweltbedingten Faktoren

Funktionelle *in vitro* und *in vivo* Studien: Die Bedeutung von „Adipositasgenen“ für die Aktivität des sympathischen Nervensystems und für Aktivierungsmuster verschiedener Hirnareale (funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie; Abb. 3) wird Prof. Hendrik Lehnert (Magdeburg) untersuchen. Im Tiermodell soll die metabolische Phänotypisierung von adipösen Mauslinien aufklären, welche Komponenten des Energiehaushalts bei Mäusen diät-induzierte Adipositas (**DIO**, **Diet Induced Obesity**) bzw. DIO-Resistenz fördern. Dabei untersucht die Arbeitsgruppe um HD Dr. Martin Klingenspor (Marburg) in enger Kooperation mit der German Mouse Clinic (Prof. Hrabec de Angelis, Oberschleißheim) sowohl eigene als auch von anderen Teilprojekten generierte Mausmodelle (Abb. 4). Zusätzlich soll durch Herstellung von „Knockin“ Mäusen, die Missense-Allele des MC4R tragen, die Auswirkung dieser Allele auf Körpergewicht und Adipositas im Tiermodell quantifiziert werden. Die funktionellen Studien zur Interaktion zwischen einer genetischen und einer durch Umweltfaktoren bedingten Adipositas werden von Prof. Ingrid Schmidt (Bad Nauheim) durchgeführt. Hierbei werden die Lebensbedingungen der Versuchstiere denen des modernen Menschen angepasst (z.B. Zugang zu sensorisch attraktivem, hochkalorischem Futter bei thermoneutralen Bedingungen). Zum anderen soll versucht werden, Ansätze für die pharmakologische Manipulation des melanocortinergen Systems bei diät-induzierter Adipositas zu identifizieren.

### Übergewicht und andere Erkrankungen

Epidemiologische Studien und komorbide Erkrankungen: Die Häufigkeit der identifizierten krankheitsrelevanten Allele/Genotypen

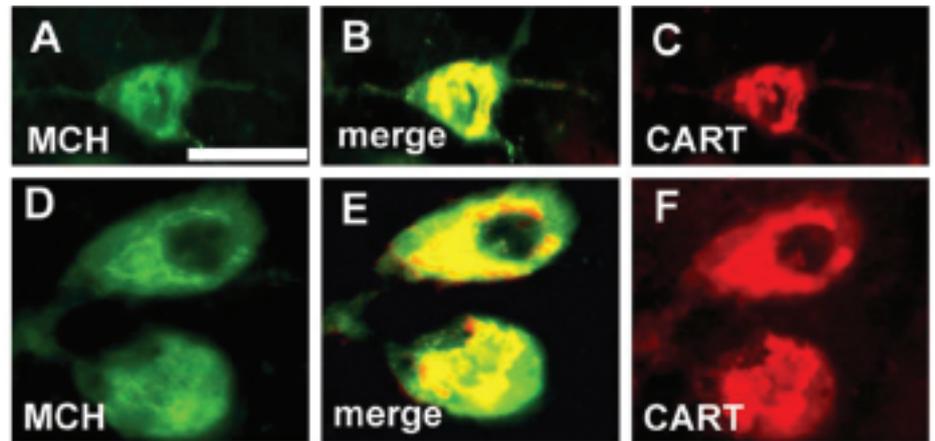


Abb. 4: Immunhistochemischer Nachweis der Koexpression von MCH (melanin-concentrating hormone; grün) und CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript; rot) in Neuronen des Lateralen Hypothalamus des Hamsters (Arbeitsgruppe Klingenspor/Marburg; Foto: R. Khoroooshi).

wird in der Allgemeinbevölkerung untersucht. Hierzu wird die Arbeitsgruppe um Prof. Hans-Erich Wichmann und Dr. Thomas Illig (München) krankheitsrelevante Varianten in der KORA-Stichprobe, einer repräsentativen epidemiologischen Stichprobe aus der Region Augsburg, genotypisieren. Interessant ist, ob adipositasrelevante Varianten auch zu komorbiden Erkrankungen beitragen. Die prospektive Untersuchung genetischer Varianten in Kandidatengen hinsichtlich adipositasabhängiger Phänotypen des metabolischen Syndroms an der EPIC-Potsdam-Kohorte erfolgt durch die Gruppe um Prof. Heiner Boeing (Potsdam-Rehbrücke). In einem zweiten Schritt werden funktionell relevante, quantitative Parameter in einer unabhängigen Kohorte weiter untersucht. Der Zusammenhang von Adipositasgenen und Schlaganfall wird von Prof. Tobias Back (Mannheim) erforscht. Umgekehrt interessiert auch, ob Genvarianten, die mit Schlaganfall assoziiert sind, ebenfalls mit erhöhtem Körpergewicht einhergehen. Für Mutationsanalysen von Adipositasgenen bei Patienten mit und ohne koronarer Herzerkrankung (KHK) verfügt die Arbeitsgruppe von Prof. Jürgen R. Schaefer (Marburg) über ein sehr gut definiertes Kollektiv von mehr als 4.500 Marburger Herzkatheter-Patienten und eine Kontrollgruppe von mehr als 1.500 gesunden Blutspendern.

Assoziierte Erkrankungen: Das Krankheitsbild der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (**Constitutional Delay of Growth and Puberty**, **CDGP**) spiegelt in gewisser Weise einen zu adipösen Kindern und Jugendlichen entgegen gesetzten Phänotypen wider. Prof. Johannes Hebebrand (Essen) wird gemeinsam mit Prof. Stefan A. Wudy (Gießen) Kandidaten-

gene für Untergewicht bei Kindern mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung analysieren. Diese Kinder sind charakterisiert durch Kleinwuchs, Knochenalterretardierung und verzögerten Pubertätseintritt.

### Hypothese: Sparsamer Typ

Prof. Mark Stoneking (Leipzig) untersucht die identifizierten Kandidatengene populationsgenetisch. Eine Hypothese für die hohe Prävalenz der Adipositas in einigen menschlichen Populationen (insbesondere Polynesier) ist die *“thrifty genotype”* („sparsamer Genotyp“) Hypothese, die postuliert, dass es in der Vergangenheit eine positive Selektion für einen effizienten Stoffwechsel gab. Die begrenzten Nahrungsquellen konnten damit effizient genutzt werden. Um diese Hypothese zu untersuchen, wird der Genotyp der Kandidatengenen bei Polynesiern und anderen humanen Populationen ermittelt, um zu bestimmen, ob die Häufigkeit der jeweiligen Mutationen bei Polynesiern erhöht ist. Weiterhin werden Re-Sequenzierungen der Kandidatengene an nicht-humanen Primaten durchgeführt, um festzustellen, ob die Selektion die molekulare Evolution dieser Gene beeinflusst hat.

### Kontakt

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Rheinische Kliniken Essen, Universität Duisburg-Essen

Prof. Dr. med. J. Hebebrand, Essen

E-Mail:

johannes.hebebrand@uni-duisburg-essen.de

www.uni-essen.de/kjp/

# Technologietransfer im NGFN – ein Resümee der ersten Förderperiode

Lena Grimm

Das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) wurde im Herbst 2000 vom BMBF ins Leben gerufen. Von Sommer 2001 bis Anfang 2004 waren in der ersten Förderperiode des NGFN führende Wissenschaftler Deutschlands im Bereich Genomforschung in ca. 300 Teilprojekten tätig. Aufbauend auf den bisher für die Genomforschung in Deutschland etablierten Strukturen – insbesondere des DHGPs – führte das NGFN zu einer Stärkung, Bündelung und Vernetzung leistungsfähiger Partner aus Wissenschaft und Wirtschaft.

Ziel des NGFN I war es neben dem reinen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn, die Projektergebnisse wirtschaftlich zu verwerten, d. h. insbesondere auch Erfindungen patentrechtlich zu schützen und einer wirtschaftlichen Umsetzung zuzuführen.

Die Technologietransferstelle im NGFN (TT-NGFN) wurde ins Leben gerufen, um diese Aufgaben für das NGFN zu übernehmen. Ihre Aufgaben erstreckten sich dabei nicht nur auf die patentrechtliche und wirtschaftliche Bewertung der Forschungsergebnisse, sondern auch auf die Förderung und Motivation der Arbeitsgruppen das Patentsystem zu nutzen, damit wichtige Strukturen für eine erfolgreiche wirtschaftliche Verwertung der Forschungsergebnisse schon in den Forschungsinstituten etabliert werden konnten.

Die TT-NGFN war in die Fraunhofer-Patentstelle integriert und stellte das Bindeglied zwischen Forschung und Industrie sowie zwischen Erfindungen aus wissenschaftlicher Forschung und deren wirtschaftlichen Verwertung dar und führte durch ihre Arbeit akademische Wissenschaftler in Forschung und Industrie zusammen.

Durch die Arbeit der TT-NGFN wurden wichtige Voraussetzungen für die wirtschaftliche Verwertung der wissenschaftlichen Ergebnisse aus dem NGFN geschaffen.

## **Die Technologietransfer-Landschaft in Deutschland seit der Verwertungsoffensive und die Auswirkungen auf TT-NGFN**

Im Rahmen der Verwertungsoffensive, die Mitte 2001 startete, wurden in Deutschland durch das BMBF eine Reihe von Verwertungsagenturen gefördert, die üblicherweise innerhalb eines Bundeslandes für die im Bundesland befindlichen Hochschulen zuständig sind.

Um den im Fall des NGFN geförderten sektoralen (d. h. themenbezogen, Schwerpunkt Lebenswissenschaften) Technologietransfer ohne Interessenskonflikte mit den vor Ort tätigen Verwertungsagenturen durchführen zu können, hat die TT-NGFN zu Beginn ihrer Tätigkeit Kooperationsverträge mit ca. der Hälfte der derzeit existierenden 20 regionalen PVAs in Deutschland abgeschlossen, um die Zuständigkeiten im Falle von NGFN-Erfindungen festzulegen. Damit war der Weg frei für eine reibungslose Zusammenarbeit bei NGFN-Erfindungen und Gemeinschaftserfindungen.

Das Management von Gemeinschaftserfindungen durch die zentrale Technologietransfer-Agentur ermöglichte, die Interessen der beteiligten Forschungseinrichtungen untereinander und gegenüber der Industrie adäquat zu vertreten.

## **Aufgaben und Serviceleistungen der TT-NGFN als zentrale Technologietransfer-Einrichtung**

Neben der Akquisition von Erfindungen sowie der Erlangung und Verwertung von gewerblichen Schutzrechten war es ebenfalls Aufgabe der TT-NGFN, Wissenschaftler im NGFN über projektbezogene Themen, wie z.B. Patentierung, Verwertung, Netzwerkbildung und/oder wissenschaftliche Arbeit im NGFN zu informie-

ren und insbesondere bei konkreten Fragestellungen und Erfindungen zu unterstützen.

Die Anmeldung von Schutzrechten und Entwicklung einer individuellen Patentierungs- und Verwertungsstrategie erfolgte in Absprache mit dem jeweiligen Schutzrechtsinhaber und wurde federführend für Hochschulen bzw. Kliniken durch die TT-NGFN durchgeführt. In diesem Fall wurden sowohl für die prioritätsbegründenden, als auch für die weiterführenden Patentanmeldungen die Kosten für die schutzrechtliche Absicherung durch die TT-NGFN übernommen.

Die Betreuung der Arbeitsgruppen im NGFN erfolgte durch den regelmäßigen Kontakt mit den Wissenschaftlern (Arbeitsgruppenbesuche, wissenschaftliche Meetings, TT-NGFN Veranstaltungen, etc.).

NGFN-Forschungsgruppen wurden bei Kooperationen innerhalb des NGFN, sowie mit externen Arbeitsgruppen oder Industriepartnern, beim Patentierungsprozess und bei Verhandlungen unterstützt. Hierzu wurden insbesondere auch Verträge geprüft und Musterverträge, wie z. B. Geheimhaltungsvereinbarungen (CDA), Material Transfer Agreements (MTA) und Patienteneinverständniserklärungen, zur Verfügung gestellt. Dadurch wurde ein wichtiger Beitrag zur Integration von Industrieunternehmen in die NGFN Forschung geleistet.

Um eine frühzeitige und umfassende Identifizierung von wirtschaftlich relevanten Forschungsergebnissen zu gewährleisten, wurde ein Publication Screen für alle Forschungsergebnisse aus dem NGFN durch die zentrale Technologietransferstelle durchgeführt. Die projektintegrierte Betreuung (z. B. im Sinne eines IP- Managements insbesondere bei Verbundprojekten) und die Koordination von Kooperationsvereinbarungen innerhalb der vernetzten Forschungsvorhaben war eine wichtige Aufgabe der TT-NGFN.

### **Zusammenarbeit der TT-NGFN mit der PLA**

Von Projektstart an arbeitete die TT-NGFN mit den Mitarbeitern der Patent- und Lizenzagentur im Deutschen Humangenomprojekt (PLA) sehr eng zusammen. Veranstaltungen wurden gemeinsam geplant und durchgeführt, die Erfinderbetreuung erfolgte, soweit von den Förderbestimmungen her möglich, nach Spezialgebieten der einzelnen Teammitglieder. Das Know-how und die besonders für die Verwertung wichtigen, über die Jahre etablierten Netzwerke konnten durch diese enge Zusammenarbeit bewahrt und auch für den Technologietransfer im NGFN genutzt werden.

### **Informationen für die Wissenschaftler**

Um die Wissenschaftler im NGFN zu informieren, wurde ein Newsletter ins Leben gerufen. Der Newsletter diente der Information der Wissenschaftler aus dem NGFN über aktuelle Themen aus den Bereichen Patente und Technologietransfer und erschien vierteljährlich.

Auch zum Gelingen des GenomXPress trug die TT-NGFN bei, hier erschienen Berichte über aktuelle Themen im Patentrecht, aber auch über von TT-NGFN durchgeführte Veranstaltungen. Zu Beginn 2004 wurde die Redaktion für den Technologietransferteil des GenomXPress auf TT-NGFN übertragen, seitdem zeichnete TT-NGFN sich verantwortlich für den Teil „Patente & Lizenzen“ und die Firmenportraits im GenomXPress.

Die Organisation von themenbezogenen Veranstaltungen (Round Tables, Partnering Day), die aktive Kontaktaufnahme zu Biotech- und Pharma Unternehmen bildeten einen wichtigen Beitrag zum Informationsaustausch zwischen Akademia und Industrie.

### **Round Table Veranstaltungen**

Die TT-NGFN führte die von der Patent- und Lizenzagentur (PLA) ins Leben gerufene Tradition der Round Table Veranstaltungen fort.

Die PLA hatte gemeinsam mit dem Förderverein Humangenomforschung und Biotechnologie e.V. (Förderverein) eine Reihe von Veranstaltungen mit aktuellen Themen (z. B. Verwertungskonzepte, Patentierung bzw. wirtschaftliche Verwertung von SNP's, Proteinstrukturen und „Rational Drug Design“, etc.) durchgeführt.

In der TT-NGFN wurden die Reihe der Round Table-Veranstaltungen gemeinsam mit der PLA weitergeführt. Die Themen waren

zugeschnitten auf die medizinische Fokussierung des NGFN. Daher waren z. B. die Verwendung von Patientenmaterial und zugehörige rechtliche Aspekte, Einfluß der Patentierung von Genen auf die Verwendung bei der Diagnostik, um nur einige zu nennen, Thema der NGFN-Round Tables.

Durch Pressemitteilungen zu den Veranstaltungen, die meist beim Informationsdienst Wissenschaft (idw) erschienen, wurde ein großer Personenkreis über die Veranstaltungen informiert und hatte Gelegenheit, bei Interesse teilzunehmen.

### **Industrie Partnering**

Um einen steten wissenschaftlichen Austausch zwischen Industrie und akademischer Forschung anzuregen, wurden von der TT-NGFN Partnering Veranstaltungen initiiert. Ziel war auch neue Kooperationen zwischen Industrie und Akademia anzustoßen, bzw. zu vertiefen.

Beispielsweise wurde ein Partnering-Day zum Thema „Adipositas“ in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Hebebrand (Marburg) organisiert und fand vom 29.1 bis 31.1.03 in Marburg statt.

Im Rahmen der NGFN 2 Partnering Days (vom Projektmanagement veranstaltet) wurde vom 25. bis 27. August 2003 in Bonn von TT-NGFN und PLA gemeinsam mit Unterstützung des Fördervereins ein Industrie-Workshop und eine Industrie-Ausstellung organisiert. Im Workshop hatten Firmen Gelegenheit, mit Kurzvorträgen das Profil ihrer Firma darzustellen und interessierten wissenschaftlichen Arbeitsgruppen eine Kooperation im Rahmen des NGFN anzubieten und ihre Erwartungen an das NGFN 2 zu erläutern. Gemeinsam mit den ausstellenden Firmen waren hier 28 deutsche Biotech- und Pharmafirmen vertreten. Darüber hinaus gab es eine Diskussionsrunde „Who can do what“, die die Möglichkeiten einer Integration der Biotech-Industrie als Dienstleister in das NGFN 2 diskutierte. Die Diskussion wurde von Herrn Dr. Jürgen Roemer-Mähler geleitet.

### **Erfindungen und Patente**

Im NGFN gab es keine Verpflichtung der Arbeitsgruppen, wissenschaftliche Veröffentlichungen (Paper, Abstracts, Poster, Datenbankeintragen etc.) einem zentralen Publication Screen zu unterziehen, um eine neheitsschädliche Veröffentlichung im Sinne des Patentrechtes zu vermeiden. Darüber hinaus bestand keine Informationspflicht über den



Florian Becke, Lena Grimm, Oliver Kemper und das Team zusammen mit Teamassistentin Roswitha Schleicher-Schwarz (v. o. n. u.)

Fortschritt der wissenschaftlichen Arbeiten durch die Wissenschaftler gegenüber der TT-NGFN und keine Verpflichtung der Arbeitsgruppen, die zentrale Technologietransferstelle für die patentrechtliche Betreuung und Verwertung der Erfindungen zu nutzen.

Daher ist es nicht möglich eine genaue Angabe über "NGFN-Patente" zu machen. Dennoch wurden seit Projektbeginn über 400 zur Veröffentlichung geplante Manuskripte oder Abstracts von der TT-NGFN auf patentrelevante Inhalte geprüft und ca. 50 Erfindungsmeldungen bearbeitet.

Von diesen Erfindungsmeldungen führten 5 zu Patentanmeldungen. Die Ursache der geringen Quote (Erfindungsmeldungen zu Patentanmeldungen) ist häufig der frühe Entwicklungsstand der evaluierten Erfindungen, der einen wirtschaftlich wirkungsvollen Patentschutz und somit eine erfolgreiche kommerzielle Verwertung unwahrscheinlich macht.

Da die Tendenz insbesondere der Erfindungsmeldungen im Laufe der Jahre steigend war, ist in den nächsten Jahren mit weiteren NGFN-Patentanmeldungen zu rechnen, die auch Ergebnisse aus den Forschungsvorhaben der ersten Förderphase zum Thema haben, da sie einen Entwicklungsstand erreichen, der eine Patentanmeldung rechtfertigt.

### Ausblick

Die Arbeit der TT-NGFN hat einen wichtigen Beitrag zum Aufbau eines funktionierenden sektoralen Technologietransfers im NGFN geleistet. Es wurden wichtige Ansätze zur kommerziellen Verwertung von gewerblichen Schutzrechten geschaffen durch den Aufbau einer Transferstruktur, die sowohl die NGFN-Wissenschaftler als auch die Institutionen und regionalen PVA einbezieht.

Des Weiteren wurde durch die intensive Betreuung von Kooperationsabkommen zwischen

den NGFN Arbeitsgruppen aber auch zwischen Industrieunternehmen und NGFN-Arbeitsgruppen oder Netzwerken eine entscheidende Vorarbeit für das IP-Management im NGFN II geleistet. Somit wurden auch die Grundlagen für eine zukünftig erfolgreiche kommerzielle Nutzung von zukünftigen Erfindungen aus dem NGFN geschaffen.

Die Strukturen des Technologietransfers in der zweiten Förderperiode des NGFN werden leicht verändert sein, um die regionalen PVAs noch besser in die laufenden Prozesse einbinden zu können. Das Konzept hierzu wird in der nächsten Ausgabe des GenomXPress vorgestellt werden.

### Kontakt

Dr. Lena Grimm

Fraunhofer Patentstelle für die Deutsche Forschung, München

E-Mail: lena.grimm@pst.fraunhofer.de

## Firmenportrait: Dr. Rieks GmbH



### Unternehmensentwicklung

Das Unternehmen wurde als Start-up der Biotechnologie mit Sitz in Uetersen bei Hamburg gegründet. Während der Gründungsphase und dem Aufbau der Leistungsfähigkeit war das Unternehmen als reiner Dienstleister in der Forschung und Entwicklung innovativer enzymatischer Prozesse für KMU der Branchen Food, Feed, Pharma und Feinchemie tätig. Hierzu wurden im Lohn Verfahren und Konzepte entwickelt, die in Substitution klassisch che-

misch-technischer Prozesse eine ökonomischere Produktion ermöglichen und über die resultierende Qualität des Produktes ein wesentliches Merkmal der Differenzierung am Markt bieten.

Der weitere Ausbau wurde mit der Aufnahme von Beteiligungskapital durch private Investoren realisiert, wodurch die technologische und personelle Grundlage für den Umbau zum Produktionsunternehmen mit eigenen Produkten gelegt wurde. Das Equipment umfaßt derzeit synthesechemische und biotechnische Anlagen für die Produktion von Substanzen im Kilo- bis zum Tonnen-Maßstab, eine umfangreiche Analytik für kleine Moleküle und Biomoleküle sowie ein mikro- und molekularbiologisches Labor der Sicherheitsstufe S1. Das Unternehmen hat derzeit 12 Mitarbeiter mit überwiegend wissenschaftlicher Qualifikation der Fachrichtungen Chemie, Biotechnologie, Mikrobiologie sowie Verfahrenstechnik.

Die Dr. Rieks GmbH hat sich bis heute zu einem produktions- und produktorientierten

Unternehmen entwickelt, das Anfang des Jahres 2004 den Wandel vom Dienstleister zum Produzenten mit Eigenforschung erfolgreich realisiert und mit diesem Ansatz bereits den *break-even* erreicht hat. Die Dr. Rieks GmbH ist heute mit einer Reihe von exklusiven Wirkstoffen, die im Rahmen von Stoff- bzw. Anwendungspatenten weltweit abgesichert sind, namhafter Anbieter exklusiver Naturstoff-Derivate insbesondere für den Kosmetik-Markt. Zu den wichtigsten Produkten, die weltweit vertrieben werden, zählen fermentativ gewonnene Terpensäuren für den Einsatz als Konservierungsmittel, durch Biotransformation gewonnene Riechstoffe sowie extraktiv hergestellte sekundäre Pflanzenstoffe.

### Maßgeschneiderte Pflanzenwirkstoffe

Kernkompetenz der Dr. Rieks GmbH ist es, neue modifizierte Pflanzenwirkstoffe, sogenannte Phytochemicals, zur Verfügung zu stellen, welche aufgrund ihrer Produkteigenschaf-



Neue Wirkstoff-Derivate werden mit Hilfe modernster Analysemethoden detektiert



*Herzstück der Pflanzenwirkstoff-Analytik bei der Dr. Rieks GmbH: die HPLC*



*Injektion eines neuen Wirkstoff-Derivats in eine HPLC-Anlage*

ten zur Überwindung bestehender Applikationsbarrieren beitragen können. Im Fokus der Produktentwicklung stehen insbesondere stabilere, gut lösliche, hochwirksame, bioverfügbare und nebenwirkungsfreie Pflanzenwirkstoff-Derivate für die Kosmetikindustrie.

Pflanzenextrakte sind eine ergiebige und attraktive Quelle für Inhaltsstoffe, die als gesundheitserhaltende oder gesundheitsfördernde Stoffe in Lebensmitteln oder Kosmetika eingesetzt werden können. Pflanzennamen wie etwa Hagebutte, Kamille, Pfefferminze oder Ringelblume stehen seit Jahrhunderten für heilende und lindernde Kräfte. Neben entzündungshemmenden, immunstimulierenden oder antimikrobiellen Eigenschaften stehen insbesondere antioxidative Wirkungen vieler Pflanzeninhaltsstoffe im Zentrum des Interesses. Die Natürlichkeit der Pflanzenextrakte ist jedoch kein Garant für ihre gewünschte Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit. In den am Markt erhältlichen Pflanzenextrakten finden sich häufig Präparate, welche weitere Substanzen mit zum Teil toxischen Eigenschaften enthalten. Zudem lassen Stabilität, Aussehen, Geruch und Verarbeitbarkeit dieser Pflanzenextrakte dermaßen zu wünschen übrig, dass seitens der Kosmetik- oder Lebensmittelindustrie der Einsatz definierter Einzelwirkstoffe bevorzugt wird.

Einer Extraktion dieser reinen Phytochemicals steht häufig der geringe Wirkstoffgehalt in den Pflanzenextrakten sowie die mangelnde Stabilität entgegen. Die Dr. Rieks GmbH verfolgt den Ansatz, natürliche Abkömmlinge dieser Phytochemicals mit optimierten Produkteigenschaften zu synthetisieren. Dabei spielt der Einsatz von Enzymen als Katalysatoren der Wirkstoffsynthesen eine herausragende Rolle. Entscheidender Vorteil dabei: im Gegensatz zur

chemischen Synthese entsteht das gewünschte Wirkstoff-Derivat auf natürlichem Weg – ein entscheidender Vorteil bei der Vermarktung. Alles andere als trivial ist allerdings die Auswahl der geeigneten Enzyme. Die moderne Enzymtechnologie bietet zwar eine zunehmende Zahl von individuell auf die jeweilige Problemstellung hin abgestimmte Lösungsansätze. Aufgrund der hohen Spezifität gegenüber wenigen Substraten stehen zur Derivatisierung ausgewählter Pflanzeninhaltsstoffe jeweils, wenn überhaupt, nur wenige Enzyme zur Verfügung. Wichtigste Klasse der im Unternehmen zum Einsatz kommenden Enzyme sind Lipasen, Esterasen oder Proteasen. Bei der Estersynthese /-hydrolyse handelt es sich um die wichtigste enzymatische Reaktionsart, die vorrangig der regio- oder stereoselektiven Synthese hochwertiger Substanzen dient.

#### **Ascorbinsäureester: Modellverbindungen mit immensem Einsatzpotenzial**

Die Dr. Rieks GmbH bietet bereits eine umfangreiche Palette ausgewählter Pflanzenwirkstoff-Derivate an, denen beispielsweise entzündungshemmende, antimikrobielle oder antioxidative Wirkungen zugeschrieben werden.

Neueste Zielverbindungen sind derzeit Ascorbinsäureester mit mehrfach speziellen ungesättigten Fettsäuren, sogenannte Ascorbyl-PUFA-Ester. Zu diesen Syntheseprodukten zählen Ascorbylricinolat oder Ascorbylarachidonat.

Dabei handelt es sich um Verbindungen, die die volle physiologische Aktivität sowohl der Ascorbinsäure als auch der Fettsäure entfalten, ohne deren Nachteile der mangelnden Stabilität, der geringen Löslichkeit und

des niedrigen pH-Wertes aufzuweisen. Letzteres ist beispielsweise für die Herstellung irritationsfreier, hautverträglicher Kosmetik-Produkte von essentieller Bedeutung.

Bislang ist nur das als kristalliner Feststoff bekannte Ascorbylpalmitat konkurrenzfähig. Seine Fettlöslichkeit ist jedoch begrenzt, wodurch es häufig zum Auskristallisieren aus entsprechenden Formulierungen /Produkten kommt. Durch die Verwendung von ungesättigten Fettsäuren (PUFA's) als Veresterungsagenz wird die Neigung zur Kristallisation bzw. die Schmelzpunkte der entsprechenden Produkte herabgesetzt. Die Einarbeitung dieser zumeist flüssigen Verbindungen in fetthaltige kosmetische Formulierungen oder fetthaltige Nahrungs- bzw. Nahrungsergänzungsmittel und die Lagerstabilität der entsprechenden Endprodukte kann somit deutlich verbessert werden. Die Dr. Rieks GmbH erarbeitet aktuell Strategien zur enzymatischen Synthese neuer Ascorbyl-PUFA-Ester. Neue Quellen für maßgeschneiderte Enzyme erarbeitet sich das Unternehmen durch Kooperationen mit renommierten wissenschaftlichen Hochschulgruppen oder industriellen Enzymlieferanten. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die Zusammenarbeit mit Prof. G. Antranikian (TU Hamburg-Harburg) und Prof. W. Liebl (Universität Göttingen) im Rahmen des Göttinger GenoMik Netzwerkes.

#### **Kontakt**

Dr. Markus Kähler  
Dr. Rieks GmbH  
Deichstrasse 25a · 25436 Uetersen  
Tel: +49(0)4122/9066-43  
Fax: +49(0)4122/9066-53  
E-Mail: kaehler@riekslab.de

# Zebrafisch mit Liebeskummer

**Wolfgang Rottbauer ist Spezialist in Herzensangelegenheiten: An der Heidelberger Uniklinik behandelt er herzkranken Patienten und bei Zebrafischen forscht er nach erblichen Ursachen für ein fehlerhaftes Pumporgan.**

**Edda Grabar**

Es ist nicht ganz einfach, Wolfgang Rottbauer zu finden. Wenigstens, wenn man nicht als Patient im Bett zu ihm gerollt kommt. Der Heidelberger Herzspezialist arbeitet an der Uni-Klinik, genauer an der Inneren Medizin III. Über die so genannte Kopfklinik gelangt man mitten in einen riesigen Krankenhauskomplex. „Zu Doktor Rottbauer aus der Inneren? Die Treppe hoch und dann immer weiter geradeaus“, sagt die Dame am Empfang. Im ersten Stock geht es vorbei an der Zahn- und Mundchirurgie und der Abteilung für den Augenbereich. Eine Glasfront durchflutet den Gang mit Tageslicht, ein moderner Holzbodenbelag lässt das Krankenhaus wie ein neues Bürogebäude wirken. „Doktor Rottbauer habe ich heute noch gar nicht gesehen“, sagt eine der Schwestern. Auch unten im Kathederlabor ist der Gesuchte nicht. „Fragen Sie vorn beim Pförtner.“ Da aber sitzt der falsche Pförtner. „Die Treppe hoch, der Kollege kann ihn anpiepen“.

Der richtige Pförtner wählt eine Telefonnummer. Etwa drei Minuten später kommt ein Mann, der jedem Fernsehdoktor ohne weiteres Konkurrenz machen könnte: 35 Jahre jung, groß, schlank, in weißem Arztkittel läuft er durch den Empfangsbereich der Klinik. Mit einem Lächeln, das unerwartet spitzbübisch um die Mundwinkel zuckt.

Damit hört allerdings schon jede Ähnlichkeit mit den vermeintlichen TV-Kollegen auf. Extravagante Sperenzchen kann sich ein Arzt nicht leisten. „Lassen Sie uns etwas essen gehen. Dazu komme ich sonst nie“, sagt Wolfgang Rottbauer. Hauptberuflich ist er Oberarzt der Kardiologie, das Fachgebiet für Herzerkrankungen. Zwischen den größeren oder kleineren Eingriffen und der Visite bleibe eben nur Zeit für einen Happen zwischendurch, fügt er hinzu. Sein Tonfall verrät, dass er sich längst an die gedrängten Termine und Spar-Mahlzeiten gewöhnt hat. Um acht Uhr morgens beginnt für Rottbauer der OP-Plan und oftmals hört er erst abends zwischen neun und zehn auf. „Schließlich will man Patienten, die sich seit dem frühen

Morgen gedulden, nicht umsonst warten lassen.“ Dazu kommen Nachtschichten, Wochenenddienste und seine „Nebenbeschäftigung“.

## Faible für Zebrafische

Denn Rottbauer ist Herr über mehr als 3.000 Zebrafische. Mit sichtlicher Begeisterung widmet er sich den Exemplaren, mit Liebeskummer oder „Dead Beat“ – was soviel wie „Totalerschöpfung“ bedeutet. Aber Vorsicht: Bei dem Mediziner schwimmen mitnichten gefühlstaumelige Zierfischchen durch das Aquarium. Vielmehr ereilt seine Zebrafische ein übles Schicksal. Sie sind Rottbauers Labormäuse. In mehr als hundert Aquarien in seinem Labor an der Uniklinik – „da gehen wir gleich hin“ – fristen sie ein ungewisses Dasein. Dort untersucht Rottbauer, welche winzigen Veränderungen im Erbgut zu Fehlfunktionen des Herzens führen.

Das mag etwas exzentrisch klingen, macht aber durchaus einen Sinn: „Zebrafische eignen sich besonders gut, um angeborene Herzfehler zu untersuchen, weil sie während ihrer Entwicklung zum Fisch völlig durchsichtig sind“, erklärt der Mediziner. Um die Funktion einzelner Gene im Erbgut zu analysieren, schaltet er sie ab oder führt winzige Veränderungen

herbei. Anschließend beobachtet er durch das Mikroskop, wie sich seine kleinen Manipulationen im Körper auswirken. Das Liebeskummer-Gen zum Beispiel steuert die Organentwicklung im Embryo. „Ist das Gen blockiert, können Herz und Magen-Darmtrakt nicht richtig wachsen.“ Die Herzmuskulatur schwillt übermäßig an – das Herz zerbricht förmlich. Und weil auch der Verdauungstrakt in Mitleidenschaft gezogen ist, haben die Tiere keinen Hunger mehr. Unglücklich Verliebten ergeht es nicht viel besser, dachte sich Wolfgang Rottbauer wohl und nannte die Mutation kurzum „Liebeskummer“.

Das genetisch bedingte Herzweh machte den Arzt unter den Fachkollegen berühmt. Für seine biomedizinischen Arbeiten wurde er im Jahr 2003 mit dem Otto-Lapp-Preis, einer Auszeichnung für Nachwuchswissenschaftler der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie geehrt.

## Ein Maschinenbauer unter Ärzten

Dabei sah es lange gar nicht danach aus, als würde aus dem Mediziner Wolfgang Rottbauer ein Wissenschaftler werden. Seine Doktorarbeit war „rein klinisch-experimentell“



Dr. Wolfgang Rottbauer

über Herzklappenerkrankungen. „Ich habe Qualität und Effektivität von Ultraschall- mit Herzkathederuntersuchungen verglichen.“ So, wie er das sagt, ist man sich nicht so recht sicher, ob er das nun gut oder eher lästig empfand. Erst in dem Vortrag von dem Amerikaner Mark Fishman auf einer internationalen Konferenz für Herzkrankungen, hörte er davon, dass man mit Zebrafischen Forschung am Pumporgan betreiben kann.

Zu dem Zeitpunkt arbeitete Rottbauer gerade selbst in den Vereinigten Staaten, am General Hospital der Harvard Medical School in Boston. Und fühlte sich pudelwohl. In der 105 Street Uptown habe er gewohnt und sei meistens fünf bis zehn Minuten mit dem Fahrrad ins Labor geradelt. Trotz „richtig guter Angebote“ kam er zurück nach Deutschland. „In den Vereinigten Staaten wird man in eine Rolle gedrängt: Entweder man ist Arzt oder Forscher“, sagt er. Das sei aber nicht nach seinem Sinn gewesen. „Es hat beides seinen Reiz. Ich würde weder meine Arbeit in der Klinik noch die als Forscher missen wollen.“

Dabei spießt er ein Salatblatt auf die Gabel und beginnt zu schmunzeln. Es hätte ja schon einige interessiert, warum er Arzt geworden wäre. Er guckt hoch, die Grübchen um seine Mundwinkel treten stärker hervor und es blitzt verdächtig aus den Augen unter der Brille: „Ich wollte“ – kurze Pause – „eben kein Maschinenbau-Ingenieur werden.“ Aha. Wie bitte darf man das verstehen? Sein Bruder sei Maschinenbau-Ingenieur und außerdem auch nur ein wenig älter. „Ich musste mich da wohl ein bisschen abgrenzen“, meint Rottbauer über Rottbauer. Medizin fand er gut. Letztendlich sei er ja in der Kardiologie gelandet und das hätte bekanntlich sehr viel mit technischen Geräten zu tun. „Es hätte auch die Chirurgie werden können“, wirft er ein. Die Maschinenbauer unter den Ärzten eben.

### Angeln im Erbgut

Und ohne biotechnologische Kenntnisse geht es auch im Labor nicht. Auf dem Weg von der Klinik ins Labor vollzieht sich eine Metamorphose vom Arzt zum Forscher. Der weiße Kittel wandert flink an den Haken und damit auch die den Ärzten eigene Unantastbarkeit. Da sitzt Wolfgang Rottbauer mitten unter seinen Diplomanden und Doktoranden. Vier Mitarbeiter werkeln in hellen Laboren still vor sich hin. „Hast Du ein paar Fische zum angucken, Steffen“, fragt er einen seiner Mitarbeiter. Klar,

hat er und schiebt eine kleine runde Schale unter das Mikroskop. „Da schauen Sie mal. Sehen Sie die Beule? Das ist der Herzbeutel eines gesunden Zebrafischs. Und hier“ – dabei kommt eine zweite Schale zum Vorschein – „liegen die kranken Zebrafische.“ Das Herz schlägt sichtbar angestrengt und die Kammern sind voller Wasser. „Das ist Dead beat“, sagt Rottbauer. Das Gen für das erschöpfte Herz.

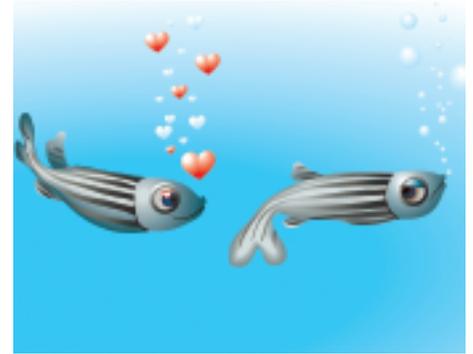
Um „Dead Beat“ oder Liebeskummer zu finden musste der Mediziner tief in die molekulare Genetik einsteigen. Zwei Strategien hat er gewählt um das Erbgut des Zebrafischs nach Genen zu durchforsten, die für die Herzfunktion wichtig sind. Mit giftigen Stoffen führte er winzige Veränderungen, so genannte Punktmutationen, im Erbgut herbei. Erst mit dem Heranwachsen der Tiere wird klar, ob eine herzrelevante Information getroffen wurde. Der Zufall entscheidet. „Forward Genetics“ nennt Rottbauer diese systematische Suche nach herzrelevanten Genen im Fisch.

Eleganter und auch weniger aufwändig ist das, „Reverse Genetics“ Verfahren bei dem verdächtige Gene abgeschaltet werden. Dabei bedienen sich Wissenschaftler eines fast „natürlichen“ Tricks: Sie fischen die Kopien der Gene aus den Zellen heraus. Jede Zelle speichert in ihrem Erbgut alle Informationen, die der Körper zum Leben braucht – sie gibt aber nur solche frei, die auch wirklich benötigt werden. Wie Wörter liegen die Gene auf der DNA und warten darauf abgelesen zu werden. Um sie in köpereigene Bausteine zu übersetzen, macht sich der Körper ein äußerst einfaches wie effektives System zu Nutze: Er kopiert sie. Kleine Moleküle schreiben die Informationen einfach ab und transportieren sie zu den Maschinen, die sie weiterverarbeiten können.

„Und genau diese „Botschafter“ fangen wir ab, verändern und vervielfältigen sie und spritzen sie den Fischembryos“, sagt Rottbauer. Dort verursachen sie dann genau das Gegenteil von dem, was einst ihre Aufgabe war: Sie blockieren die Gene aus denen sie hergestellt wurden. Dieses „Antisense“ Verfahren ist aber nur Genen vorbehalten, die wir schon kennen. „Mit dem „Forward Genetics“ Verfahren können wir hingegen bisher unbekannte Gendefekte erkennen“, sagt Rottbauer.

### Den Feierabendforscher gibt's nicht mehr

Nach den Versuchen an den Zebrafischen geht es dann an den Menschen. „Anschließend analysieren wir das Erbgut der herz-



kranken Menschen, um wohlmöglich ähnliche Defekte zu finden“, erläutert Rottbauer. Patienten mit Herzfehlern hat er schließlich zur Genüge. „Aber diese Arbeit macht man natürlich nicht mal eben nach Dienstschluss“, sagt er. Früher wären viele Mediziner nach ihrer Arbeit ins Labor gegangen, um dort wissenschaftlich zu arbeiten. „Das ist längst vorbei: Den Feierabendforscher gibt es heute nicht mehr.“ Man muss einfach viel mehr Zeit investieren. Mit Erfolg. Als „sehr zielstrebig“ beschreibt ihn Steffen Just. Der Molekularbiologe schreibt gerade seine Doktorarbeit unter der Obhut von Rottbauer – und findet seinen Chef ziemlich gut. „Er ist sehr hilfsbereit, nimmt sich Zeit für Diskussionen und fördert seine Mitarbeiter.“ Fordern würde er allerdings auch viel – vor allem Ergebnisse, fügt er hinzu und grinst.

Viel Raum für Freizeit bleibt da nicht mehr. Neben den Diensten finden auch noch Konferenzen statt – „hauptsächlich am Wochenende“, sagt Wolfgang Rottbauer. Es sei nicht immer einfach alles unter einen Hut zu bringen. Aber: „Auf meinen Skiurlaub im Winter und Surfen im Sommer verzichte ich nicht. Auf keinen Fall.“ Das wissen auch die Kollegen im Krankenhaus. Auch seine Ruhepunkte setzt der Mediziner wohl dosiert. „Das Frühstück und Abendessen verbringe ich immer mit meiner Frau.“ Die ist übrigens auch Ärztin und mit eigenen Dienstzeiten – die auch schon mal kollidieren. „Ein Wochenende pro Monat verbringen wir durchschnittlich gemeinsam“, seufzt Rottbauer.

„Brauchen wir noch lang“, fragt er deshalb auch zum Schluss. Nein, nein, der Termin ist beendet. Aber, da wären noch die Fotos. Von den Fischen und eines von ihm selbst. „Bitte nicht von mir“, stöhnt Wolfgang Rottbauer. Doch, doch. Das muss sein. Er schickt einen leidgeprüften und gleichsam charmanten Blick durch die Brille. „Na gut. Bis wann?“ Aha, Herr Doktor lässt sich um den Finger wickeln. Und zwar gerne.

## News & Confuse Info

# Europaweite Förderung der funktionalen Genomforschung an humanpathogenen Mikroorganismen

**Einrichtung eines Exzellenznetzwerkes (Network of Excellence) "Europathogenomics" im 6. Forschungsrahmenprogramm der EU (2005-2010).**

**Ulrich Dobrindt und Jörg Hacker**

Laut Schätzungen der WHO sind Infektionskrankheiten momentan für ein Drittel aller Todesfälle weltweit verantwortlich. Inzwischen wurden 200 mikrobielle Genome komplett sequenziert ([www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/MICROBES/Complete.html](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/MICROBES/Complete.html)). An weiteren 266 vollständigen Genomsequenzen wird derzeit gearbeitet ([www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/MICROBES/InProgress.html](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/MICROBES/InProgress.html)), so dass mindestens ein Genom, in der Regel aber mehrere, pro pathogener Spezies aber auch von deren apathogenen Verwandten verfügbar sind. Die funktionale Genomforschung hat zum Ziel, die Ursachen und Mechanismen der mikrobiellen Pathogenität besser zu verstehen und neue Ansatzpunkte zur Diagnostik, Therapie und Prävention bakterieller Infektionskrankheiten zu entwickeln.

Durch die Einrichtung eines EU-geförderten Networks of Excellence "European Virtual Institute for Functional Genomics of Bacterial Pathogens – Europathogenomics", das sich auf Genomebene mit der strukturellen und funktionalen Analyse pathogener Bakterien befasst, wird eine bessere europaweite Abstimmung nationaler Forschungsinitiativen angestrebt. Dieses Exzellenznetzwerk beteiligt sich zusätzlich zur neuentwickelten ERA-NET-Maßnahme (s. GenomXPress 3.04) an der Unterstützung der Kooperation und Koordinierung nationaler und regionaler Forschungsprogramme auf dem Gebiet der Pathogenomik an humanpathogenen Bakterien.

Das Network of Excellence (NoE), für das voraussichtlich maximal 6,7 Millionen Euro über eine Laufzeit von 60 Monaten von der EU zur Verfügung gestellt werden können, befindet sich gerade in der Vertragsverhandlungsphase und stellt eine Reaktion auf den Bedarf nach

interdisziplinärer und länderübergreifender Zusammenarbeit verschiedener nationaler Initiativen auf dem Gebiet der funktionalen Genomforschung innerhalb Europas dar. Zur Bündelung bereits bestehender Kräfte sowie zur Entwicklung eines europaweiten Forschungsnetzwerkes zwischen europäischen Spitzenlabors wird von der Universität Würzburg aus, mit J. Hacker als Koordinator, ein Netzwerk aufgebaut, an dem 33 Partner aus insgesamt 13 Nationen beteiligt sein werden. Dieses Exzellenznetzwerk beinhaltet u. a. bereits bestehende nationale Pathogenomik-Initiativen wie das deutsche Kompetenznetzwerk "PathoGenoMik", das ebenfalls von der Uni Würzburg aus von W. Goebel koordiniert wird, "Génopole" und "Pathopole" (Frankreich), "MICMAN" (Schweden und Finnland), "GEN-AU" (Österreich) sowie neu gegründete Forschungsnetzwerke aus Spanien und Ungarn. Eine enge Zusammenarbeit mit dem neu gegründeten ERA-NET ist ebenso geplant wie die Verwertung von Forschungsergebnissen und die Einbeziehung der Biotechnologiebranche in Form einer industriellen Plattform aus bislang sieben europäischen Firmen.

### **Das Exzellenznetzwerk "Europathogenomics" hat folgende Ziele:**

- I. Analyse pathogener Bakterien auf genomischer Ebene zur Entwicklung neuer diagnostischer Werkzeuge
  - "Comparative Genomics"
  - Analyse von Gentransferereignissen
  - Analyse von Antibiotika-Resistenzen
  - Molekulare Epidemiologie
  - Bioinformatik
- II. Analyse der Genexpression mikrobieller Gemeinschaften zur Definition neuer Ziele

für die Therapie

- Transkriptom-, Proteomanalysen
- Stoffwechselanalysen
- Einsatz von *in vivo* Expressionssystemen
- Analyse der Rolle der kommensalen Flora
- Analyse von Bakterium-Bakterium-Interaktionen (z.B. Biofilm)

III. Analyse der Wirtsreaktion zur Etablierung von Vakzinen

- Zelluläre Mikrobiologie
- Entwicklung/Einsatz neuer Imaging-Techniken
- Entwicklung/Einsatz neuer *in vivo* Modellsysteme
- Entwicklung/Einsatz von transgenen Techniken
- Analyse der mukosalen Immunität

Der Schwerpunkt des Netzwerkes liegt vor allem bei der Schaffung einer europaweiten Infrastruktur, welche die Zusammenarbeit und den Wissensaustausch zwischen verschiedenen Expertenteams innerhalb Europas fördert. Das Exzellenz-Netzwerk wird am Aufbau verschiedener Foren arbeiten, die den Transfer wissenschaftlicher Ergebnisse unter interessierten Wissenschaftlern und Medizinern sowie zu Vertretern der Politik und Meinungsbildung ermöglichen sollen. Die Einrichtung eines "Public Understanding of Science"-Centers und Newsletters dienen einer verstärkten Öffentlichkeitsarbeit.

Eine weitere Hauptaufgabe des Netzwerkes stellt Ausbildung junger Wissenschaftler dar, was sich in der Einrichtung einer Graduiertenschule für Doktoranden der am Netzwerk beteiligten Partner ("European Graduate Academy") und der Ausrichtung jährlicher Workshops für Studenten und Postdoktoranden widerspiegelt. Es ist geplant, dass in diesen

Workshops einzelne Forschungsinstitutionen des Netzwerkes, ähnlich wie in EMBO Workshops, gemäß ihrer Expertise Nachwuchswissenschaftler weiterbilden. Die Ausrichtung jährlicher Kongresse zu Aspekten der Pathogenomik und die Organisation und Durchführung von Laboraufenthalten junger Wissenschaftler in Labors anderer am NoE beteiligter Partner sollen den wissenschaftlichen Austausch fördern. Die Einrichtung einer zentralen Bioinformatik sowie zentraler Sammlungen für bakterielle Stämme und Eukaryonten dient zur Bündelung der Aktivitäten einzelner Institutionen.

### Kontakt

Prof. Dr. Dr. h. c. mult. J. Hacker  
 Institut für Molekulare Infektionsbiologie  
 Röntgenring 11, 97070 Würzburg  
 Tel.: 0931-312575, Fax: 0931-312578  
 E-Mail: j.hacker@mail.uni-wuerzburg.de

## Struktur des NoE "Pathogenomics"



Abb. 1: Struktur des Network of Excellence "Pathogenomics"

## Spannende Reise ins eigene Ich

**Kinder forschten an der Humboldt-Uni und erfuhren mehr über ihren Körper und ihre Gene. Sie mikroskopierten, hörten Vorlesungen und isolierten ihre DNA**

Helga Frankenstein

Mit Plüschbär Fränzchen, ein paar Keksen, einer Flöte, Besen, Handfeger und Fußball kommt Professor Cornelius Frömmel zu der Frage „Warum sehe ich meinen Eltern ähnlich?“ auf die Bühne im Audimax: „Bekommt Fränzchen oben einen Keks rein gesteckt, kommt unten etwas Übelriechendes heraus. Das ist Biochemie.“ So einfach ist das. Für Kekse gibt es ein Backrezept mit Vorschrift. Die Flöte kann Frömmel spielen, weil er die Noten – Vorschrift „übersetzen“ kann. Das „Backrezept“ für Lebewesen samt Vorschrift ist die DNA in der Zelle, im Kern, in den Chromosomen – tönt ein vielstimmiger Kinderchor nach. Dann

werden aus 20 Kindern Chromosomen auf der Bühne formiert und Gene bestimmt: Besen für lange schwarze Haare, Handfeger für rote Haare, Fußball für Kugelbauch, weiße Mütze für Eierkopf.....Wir sind einzigartig! Außer eineiigen Zwillingen. Frömmel weckt nicht nur bei den Kindern Begeisterung für die Forschung, sondern auch bei den Eltern Verständnis für die Erforschung der Gene.

Soviel Zustimmung freute natürlich die Veranstalter des Nachmittags, das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA). Aus was bin ich eigentlich gemacht? Zu dieser



Frage hatten sie Kinder und ihre Eltern am vorletzten Novembersonntag zu einer spannenden Reise in die Welt des Körpers in die Berliner Humboldt Universität eingeladen. Und sie kamen in Scharen: Weit über 1000 Personen, rund 650 Kinder mit ihren Eltern, drängten ins Foyer vor dem Audimax. Über eine Stunde vor Beginn tummelten sich die ersten auf dem Rasen im Hof und begannen das Treppenhaus zu bevölkern, das die Forscher des NGFN – Projektleitertreffens nach fast zwei Tagen des wissenschaftlichen Netzwerkes gerade verließen. Inzwischen wurde im ersten Stock noch fleißig geräumt: Posterwände geschoben, Infostände



*Lisa hievt ihren kleinen Bruder Lukas mit allen Kräften nach oben, damit er auch einen Blick ins Mikroskop werfen kann.*



*In der DNA-Küche hieß es warten und Mundspülen: Am Schluß nahmen 300 Kinder ihre DNA mit nach Hause*

aufgebaut, das Gläserne Labor vom Campus Berlin-Buch mit Mikroskopiertischen und Genlabor eingeräumt, die Luftballon-Aufblaseinrichtung installiert....

Im improvisierten Genlabor „Meine DNA und ich“ spülen kleine Forscher eifrig ihre Mundhöhlen. In wenigen Handgriffen wird die DNA aus der Mundschleimhaut isoliert. Am Ende gehen 300 Kinder mit einem kleinen weißen Knäuel – ihrer DNA – im Kunststoffröhrchen am roten Halsband nach Hause.

Einen Exkurs in die kleinste Einheit des Lebens, die Zelle, unternehmen andere der Kinder – Forscher an diesem Sonntagnachmittag in der Berliner Uni. An diversen Mikroskopen können sie verschiedene Gewebeschnitte und Zelltypen unterscheiden sowie Zellvorgänge

beobachten, oder auch den von Dr. Ulrich Scheller mitgebrachten Erdklumpen als den Lebensraum Boden mit seinen Organismen untersuchen.

Unser Körper besteht aus 50 Billionen Bausteinen, hat eine eigene Bedienungsanleitung, könnte danach gut 120 Jahre alt werden und kann sich bei Störungen oft selbst reparieren. Er kann bei Bedarf seine Betriebstemperatur erhöhen, hat seine eigene Alarmanlage und eine tolle Wunderwaffe gegen fremde Eindringlinge. All dies hören die künftigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Vorlesung Nummer zwei im Audimax von der Arzneimittelforscherin Gudrun Beck mit großem Interesse. Die Antwort auf die Frage was unseren Körper krank machen kann, bringt Sie auf

den Punkt: Unser Essen und unser Tun, die Umwelt und wie wir leben; Viren, Bakterien, Pilze und Co., Störungen in den Organen und unsere Gene.

Ein Ehepaar in der letzten Reihe möchte gerne gehen. Die Mama der zehnjährigen Lena in der ersten Reihe kommt aber unverrichteter Dinge zurück: „Sie will es zu Ende hören!“

Zum Schluss gibt's die Zauber-Show „CheMagie“ mit viel Rauch und Knalleffekten. Magier Oliver Grammel versetzt Schokoküsse auf den Mont Everest und läßt sie platzen, indem er mit dem Luftdruck experimentiert. Er verwandelt Kupfermünzen in Gold, wirft sie in die Menge und erstickt eine Kerzenflamme unter der Glasglocke. Übrigens: Was macht das



*Schon vor dem akademischen Viertel zu den Vorlesungen besetzten die kleinen Studenten das Audimax der Humboldt Universität*



*Mit einer Zaubershow vorab begeisterte Magier Oliver Grammel besonders auch die 30 Kinder, die an einem Gewinnspiel des Tagesspiegels teilgenommen hatten*  
*Alle Fotos: Scholz & Friends*

Kohlendioxid mit unserem Klima? Auf viele Fragen haben die Kinder eine gescheite Antwort und sie sind neugierig mehr zu erfahren.

Mit DANKE verabschiedete sich Sebastian Skobowsky am Abend persönlich vom Team am ständig umlagerten Infostand des Nationalen Genomforschungsnetzes. „Das war

ein Supernachmittag für mich und meine Familie“, so der Vater von fünf Kindern. Am spannendsten fand Sohn Ephraim (8), ja die Isolierung seiner eigenen DNA, die er jetzt nach Hause trägt. Die sechsjährige Rahel begeisterte sich mehr für den Blick durchs Mikroskop und was es da zu sehen gab. Beim nächsten

Mal sind wir garantiert wieder dabei, verkündet Vater Skobowsky und sagt schon mal an, dann auch seine Jüngsten Mirjam (4), Hanna (2) und Daniel (7 Monate) mitzubringen: Wenn das keine positiven Aussichten für die Zukunft der Wissenschaften verspricht!

## Der Kampf gegen NCL



Abb. 1: Eine Augenuntersuchung bei Tim (2001). Er ist jetzt fast 10 Jahre alt und schon vollständig erblindet.

Im März 2003 berichtete der GenomXPress über die NCL-Stiftung. Seit ihrer Gründung im Sommer 2002 verfolgt sie das Ziel, seltene Krankheiten zu bekämpfen. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Stoffwechselkrankheit NCL (Neuronale Ceroid Lipofuszinose), ausschlaggebend war die NCL-Diagnose bei Tim Husemann (Abb. 1), dem Sohn des Stiftungsgründers.

Diese lysosomale Speichererkrankung ist die häufigste neurodegenerative Krankheit im Kindesalter. Trotzdem zählt sie zu den „Waisenkindern“ der Medizin (orphan disease), da in Deutschland derzeit „nur“ 400 NCL-Fälle bekannt sind. Neuerkrankungen liegen in einem Rahmen von 10-15 Kindern pro Jahr. Diese tödlich verlaufende Krankheit führt zu einem sukzessiven Absterben von Neuronen des zentralen Nervensystems. Anzumerken ist, dass verschiedene Unterformen existieren (Abb. 2), die sich im Wesentlichen in zwei Din-

gen unterscheiden: Erstens das Kindesalter in dem die Symptome erstmalig auffällig werden, zweitens die Geschwindigkeit, in der die Krankheit voranschreitet. Gemeinsam ist, dass sie derzeit nicht heilbar sind.

Bei der juvenilen NCL-Form, dem aktuellen Forschungsschwerpunkt der NCL-Stiftung, zeigen sich die ersten Symptome zwischen dem 4. und 10. Lebensjahr (Abb. 3). Ein erstes Symptom ist die rasche Erblindung. Der weitere Krankheitsverlauf vollzieht sich über Sprach- und Artikulationsdefizite, Abbau der geistigen Fähigkeiten bis hin zur körperlichen Behinderung mit epileptischen Anfällen. Im fortgeschrittenen Stadium sind die NCL-Kinder bettlägerig. Am Ende des Leidenswegs folgt mit etwa 20-30 Jahren unweigerlich der Tod.

Die Krankheit beruht auf einem Fehler im Erbmaterial, der autosomal rezessiv vererbt wird. Man nimmt an, dass in Deutschland jeder 200-ste. Erwachsene ein mutiertes Allel besitzt. Das betroffene Gen, CLN3 (Accession Nummer Q13286), wurde 1995 auf dem 16. Chromosom lokalisiert (16p12). Es kodiert für ein 438 Aminosäuren großes lysosomales Membranprotein dessen Funktion noch unbekannt ist. Die Hauptmutation führt zu einer Deletion von Exon 7 und 8. Das stark verkürzte Protein wird wahrscheinlich bereits im ER abgebaut. Es kommt zu unlöslichen Ablagerungen in den Lysosomen, die als Hauptbestandteil die c-Untereinheit der ATP-Synthase aufweisen. Es ist noch nicht geklärt, ob die Ablagerungen die

Ursache für das massive Absterben der Nervenzellen des Gehirns sind (Abb. 4).

Um dieser Zwangsläufigkeit ein Ende zu setzen, hat der Vater Frank Husemann die NCL-Stiftung mit einem klaren Konzept gegründet, welches zügig in die Tat umgesetzt wird. Was ist seit dem letzten Bericht passiert?

Mittlerweile wurde der Biochemiker Frank Stehr hauptberuflich für die Stiftung eingestellt. Seine Aufgaben liegen im Auf- und Ausbau eines wissenschaftlichen NCL-Netzwerkes sowie in der gezielten Forschungsinittierung von erfolgsversprechenden Projekten. Des Weiteren sind Öffentlichkeitsarbeit und Fundraising wichtige Bestandteile der Stiftungstätigkeit.

### Netzwerkaufbau

Die von der Stiftung auf jährlicher Basis organisierten und mit Spendengeldern finanzierten NCL-Kongresse unterstützen die Vernetzung zwischen den Forschern unterschiedlicher Disziplinen. Der nunmehr 3. NCL-Kongress fand zum ersten Mal mit internationaler Beteiligung statt, um so das weltweite NCL-Wissen zu bündeln. Es konnten Forscher des Europäischen geförderten Programms „NCL-models“ begrüßt und in das Netzwerk integriert werden. Der Kongress bildete sowohl eine Basis, um aktuelle Erkenntnisse auszutauschen und neue Kooperationen zu schließen, als auch wissenschaftliche „NCL-Neulinge“ aus verwandten Gebieten für dieses Thema zu gewinnen.

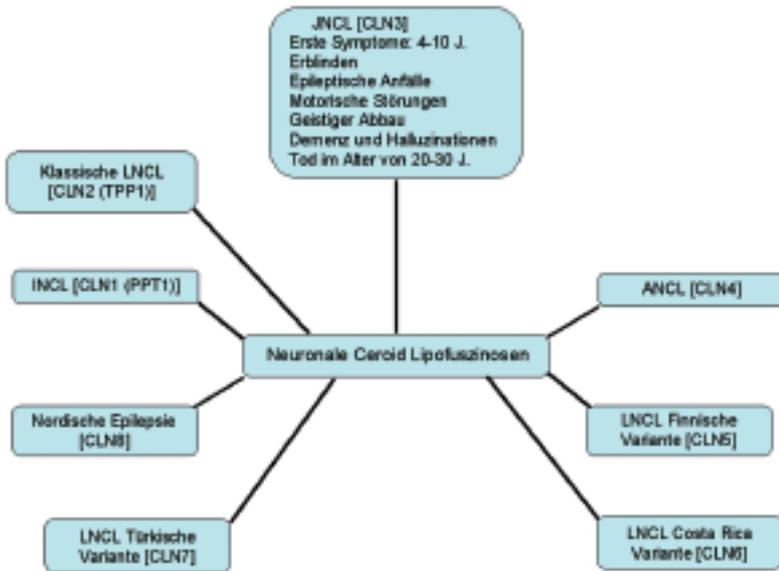


Abb. 2: INCL: infantile NCL, LNCL: spätinfantile NCL, JNCL: juvenile NCL, ANCL: adulte NCL  
 In Klammern sind die z.T. bereits lokalisierten Gene genannt [CLN1-8]. Bei der infantilen und der klassischen spätinfantilen Form ist die Funktion des betroffenen Proteins bekannt. PPT1: Palmitoyl Protein Thioesterase 1; TPP1: Tripeptidyl Peptidase 1.

**Kooperative  
 Forschungsinitiierung**

Als Beispiel einer erfolgreichen Initiierung soll hier Herr Prof. Baumeister (Universität Freiburg) genannt werden, ein renommierter Alzheimer-Experte. Auf die Initiative der Stiftung hin ist Herr Baumeister mit einem eigenständigen NCL-Thema beim Europäischen Forschungsprojekt APOPIs (Abnormal Proteins in the Pathogenesis of Neurodegenerative Disorders) vertreten. Dieser Zusammenschluss von 38 Europäischen Forschungsgruppen wird für mindestens 3 Jahre mit 9 Mio Euro gefördert.

Mit dem ersten von der NCL-Stiftung co-finanzierten Doktorandenstipendium am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf setzt

die Stiftung einen Impuls zur privat finanzierten Erforschung von NCL und unterstützt die wissenschaftliche Nachwuchsförderung. Das konkrete Ziel dieser Doktorarbeit ist es, die bisher unbekannte Funktion des CLN3-Proteins aufzuklären. Erste Ergebnisse wurden im „Journal of Biological Chemistry“ am 05.10.2004 bereits publiziert.

Zusätzlich werden durch den Wissenschaftlichen Beirat der NCL-Stiftung überprüfte Forschungsanträge an kooperierende Stiftungen weiter vermittelt, um möglichst schnell die fehlenden Forschungsfelder abzudecken. Die NCL-Stiftung ruft daher Wissenschaftler aus den Gebieten Proteomics, Elektrophysiologie, Gentherapie und Neuroimmunologie auf, mit ihr in Kontakt zu treten.

**Öffentlichkeitsarbeit  
 und Fundraising**

Um das Bewußtsein für eine seltene Krankheit zu wecken, werden öffentlichkeitswirksame Aktionen durchgeführt. Parallel wird versucht, private und industrielle Spender und Sponsoren zu gewinnen, um die noch auszubauende Forschung zu initiieren. Hierfür wurden sowohl regionale Veranstaltungen, wie die „Haarschnitt-mit-Herz“-Aktion in Hamburg, als auch bundesweite Kampagnen mit der Jugendservice-Organisation „Leos“ durchgeführt. Unter dem Motto „Cooking for Kids“ veranstaltete die NCL-Stiftung ein Charity-Dinner im September diesen Jahres. Die Schirmherrschaft hatte der Hamburger Senator für Wissenschaft und Gesundheit Herr Dr. Jörg Dräger übernommen.

Damit diese wichtige Arbeit weitergehen kann, ist die Stiftung weiterhin auf Spenden und Unterstützung angewiesen.

**Kontakt**

**NCL-Stiftung**  
 Holstenwall 10 · D-20355 Hamburg  
 T: 040-35004491 · F: 040-35004493  
 www.ncl-stiftung.de  
 Dr. Frank Stehr (Leiter Forschung & Marketing)  
 E-Mail: frank.stehr@ncl-stiftung.de

**NCL-Spendenkonto**

**NCL-Stiftung**  
 Kontonummer : 1059 22 30 30  
 BLZ : 200 505 50  
 Bank : Hamburger Sparkasse  
 Für Spenden ab 100 Euro wird Ihnen, bei Angabe Ihrer Adresse im Verwendungszweck, eine steuerlich abzugsfähige Spendenbescheinigung zugestellt.

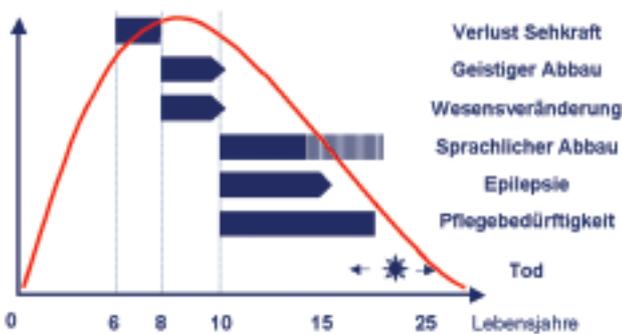


Abb. 3: Darstellung eines durchschnittlichen Krankheitsverlaufs bei jNCL.

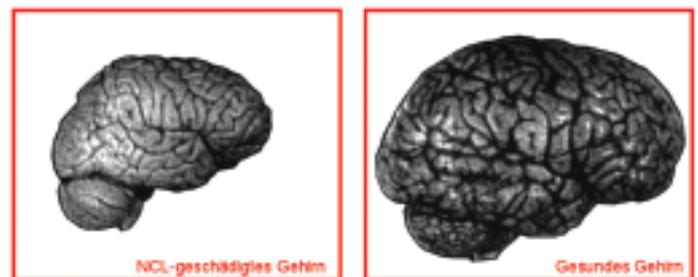


Abb. 4: Aufgrund des krankhaften Absterbens der Nervenzellen ist das Gehirn eines juvenilen NCL-Patienten deutlich reduzierter im Volumen als das von einem gesunden Individuum.

# Es geht doch – und nun?

**Erprobungsanbau belegt: Koexistenz von gentechnisch verändertem und konventionellem Mais ist machbar**

**Saskia Dombrowski**

Der Anbau von gentechnisch verändertem (gv) Bt-Mais und konventionellem Mais ist durch die Einhaltung einfacher Regeln einer Guten Fachlichen Praxis (GFP) machbar. So eindeutig lautete das Ergebnis, als am 24. November auf einer Pressekonferenz der Projektträger in Berlin die Auswertungen von sechs der 28 Standorte des diesjährigen Deutschland-weiten Erprobungsanbaus vorgestellt wurden. Unter nachgebildeten Praxisbedingungen wurde untersucht, ob und in welchem Maße der Anbau von Bt-Mais zu wesentlichen Einträgen von gentechnisch veränderten Organismen (GVO) in Erntepartien benachbarter Flächen mit konventionellem Mais führen würde. Die Auswertungen ergaben, dass der GVO-Anteil in den Erntepartien aus der Mantelfläche mit wachsender Entfernung zur Bt-Maisparzelle rapide abnimmt und bei einem Abstand von 20 Metern unterhalb des von der EU vorgegebenen Kennzeichnungs-Schwellenwertes von 0,9 % liegt. Eine klare Botschaft an die Landwirte und vor allem zunächst an die Politiker, denn nach wie vor würden die geplanten gesetzlichen Rahmenbedingungen im Entwurf des neuen Gentechnikgesetzes, insbesondere die enthaltenen Haftungsregelungen, die Landwirte vom Einsatz des gv-Mais abhalten.

## Praxistest

Knapp 30 landwirtschaftliche Betriebe in sieben Bundesländern beteiligten sich mit einer Gesamtfläche von etwa 300 Hektar, das entspricht 0,02 % der Maisanbauflächen in Deutschland, am Erprobungsanbau 2004. Seit Mai wurde ein in der EU bereits 1998 für den Anbau uneingeschränkt zugelassener Bt-Mais (MON810) angebaut, der Bt-Toxin, ein Wirkstoff gegen die Raupen des Maiszünslers produziert, einen vor allem am Oberrhein, in Süddeutschland und im Oderbruch aktiven und bedeutenden Schädling, der ungefähr 25 % der Maisanbauflächen in Deutschland betrifft.

Ziel des vom InnoPlanta Forum koordinierten Erprobungsanbaus war es, effiziente Maßnahmen zu entwickeln, die eine Koexistenz der verschiedenen Anbausysteme auf Dauer ermöglichen. In einem vom BMBF und dem

Land Sachsen-Anhalt geförderten wissenschaftlichen Begleitprogramm nahmen Wissenschaftler der Universität Halle unter Leitung von Professor Dr. Eberhard Weber in festgelegten Abständen um die Felder mit gv-Mais Erntepartien aus der mindestens 60 Meter breiten Ummantelung mit konventionellem Mais. Die unter verschiedenen Bedingungen wie Feld- und Betriebsgröße, Klima und Oberflächenform erhobenen Daten, wurden in unabhängigen Doppelanalysen in zuvor auf ihre Genauigkeit geprüften Labors untersucht und geben so Auskunft über den durch Pollenflug verursachten gv-Eintrag.

## Gute Fachliche Praxis

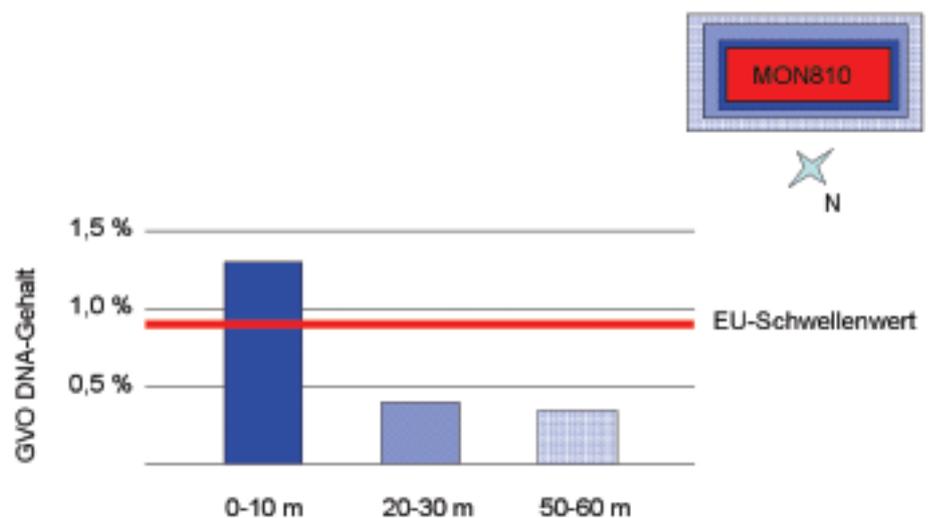
Die noch ausstehenden detaillierten Ergebnisse aller Standorte sollen rechtzeitig vor der nächsten Aussaat veröffentlicht werden. Dann wird sich unter anderem auch zeigen, ob die beim Silomais-Anbau gewonnenen Erkenntnisse auch auf Körnermais zu übertragen sind. Auf Grundlage dieser Ergebnisse sollen effiziente Anbauempfehlungen ausgearbeitet werden, die in die geplante Verordnung zur GFP einfließen sollen, um so die Polleneinträge auf Nachbarfeldern zu minimieren und durch Auskreuzungen verursachte wirtschaftliche

Schäden bei Nachbarbetrieben damit weitgehend auszuschließen.

## Wie geht es weiter?

Frau Künast hatte in der Vergangenheit den Erprobungsanbau zwar anerkannt und zugesagt, dessen Ergebnisse zu berücksichtigen, zunächst scheint dies jedoch ohne Konsequenzen für das neue Gentechnikgesetz zu sein. Am 26.11., zwei Tage nach der Pressekonferenz und der Bekanntgabe der ersten Ergebnisse, hat der Bundestag mit seiner rot-grünen Mehrheit den Einspruch des Bundesrates gegen das Gentechnik-Gesetz zurückgewiesen. Das umstrittene Gesetz kann somit am 1. Januar 2005 in Kraft treten. Ist damit das letzte Wort gesprochen?

Die strategische Entscheidung, aus Angst vor Zerstörung durch Gegner der Landwirtschaft mit gv-Pflanzen, die Anbauflächen zunächst geheim zu halten, hat mit zum negativen Außenbild des Erprobungsanbaus beigetragen. Die nach der Ernte bestehende, neue Möglichkeit für einen Kommunikationsansatz mit konkreten Ergebnissen, sollte genutzt werden, nicht zuletzt, um nicht unbesehen auf den Wachstums- und Innovationsmotor der grünen Gentechnik zu verzichten.



GVO-Eintrag in die Mantelfläche (Mittelwert aus 6 bisher ausgewerteten Standorten).

# Die Bundesministerin für Bildung und Forschung, Frau Edelgard Bulmahn, zu Besuch beim Kompetenznetz PathoGenoMik an der Universität Würzburg

**Michael Kuhn**

Der Zeitplan war sehr eng, den die Mitarbeiter von Frau Bundesministerin Edelgard Bulmahn für den Besuch in Würzburg erstellt hatten. Dann landete auch noch der Linienflug in Frankfurt mit einiger Verspätung, so dass die Bundesministerin bereits mit deutlicher Verzögerung in Würzburg eintraf. Bevor Frau Bulmahn ans Biozentrum kam um dort das Zentrum des Kompetenznetzes PathoGenoMik zu besuchen, hielt Sie eine Rede an einer außeruniversitären Einrichtung und besuchte das Zentrum für Infektionsforschung der Universität Würzburg.

Eine knappe Stunde später als ursprünglich geplant fuhr Frau Bulmahn schließlich in Begleitung von Herrn MdB Walter Kolbow und dem Präsidenten der Universität Würzburg, Herrn Prof. Dr. Axel Haase am Biozentrum vor, wo Sie vom Sprecher des Biozentrums, Herrn Prof. Dr. Manfred Scharl und vom Sprecher des Kompetenznetzes PathoGenoMik, Herrn Prof. Dr. Werner Goebel und weiteren Mitarbeitern von PathoGenoMik empfangen wurde.

Prof. Goebel stellte anschließend den Gästen in einem kurzen Vortrag das Konzept, die Strukturen und die bisherigen Leistungen des Kompetenznetzes PathoGenoMik auf dem Gebiet der Genomforschung an pathogenen Bakterien vor. Besonderen Wert legte er in seinem Vortrag auf die Darstellung der geplanten Arbeiten in der gerade begonnenen zweiten Förderphase sowie

auf die Darstellung der vielfältigen und intensiven Kooperationen mit kleinen und mittleren Industrieunternehmen mit denen gemeinsam die Verwertung und Vermarktung der innerhalb von PathoGenoMik erzielten Ergebnisse ermöglicht werden soll. Nach einer eingehenden Diskussion, in der von Frau Bulmahn die Leistungen des Würzburger Kompetenznetzes innerhalb des Förderinstrumentes GenoMik als herausragend gewürdigt wurden und in der von Seiten der Universität besonders die Bedeutung des vom Bundesministerium geförderten Netzwerkes für den Forschungsstandort Würzburg hervorgehoben wurde, zog die gesamte Delegation in den Bereich des Lehrstuhls für Mikrobiologie weiter.

Hier wurden von Herrn Prof. Goebel und seinen Mitarbeitern verschiedene aktuelle wissenschaftliche Projekte etwas detaillierter vorgestellt, die am Lehrstuhl für Mikrobiologie angesiedelt sind und wesentlich im Rahmen der Initiative PathoGenoMik vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert werden. Frau Bulmahn zeigte sich besonders interessiert an den Projekten, bei denen durch den Einsatz modernster Technologie und aufbauend auf den im Rahmen von PathoGenoMik gewonnenen Genomdaten neue Ansätze und Strategien in der Impfstoffentwicklung (1) gesucht werden. In einem weiteren Projekt, dass Frau Bulmahn durch den seit kurzem am Lehrstuhl für Mikrobiologie tätigen

Prof. Dr. Aladar Szalay vorgestellt wurde, wird an einer neuen Methode gearbeitet, bei der mit Hilfe von leuchtenden (fluoreszierenden) Bakterien Tumore diagnostiziert werden sollen (2). Die in ihrem krankheitsregenden Potential abgeschwächten Bakterien dringen spezifisch in Tumorzellen ein, „markieren“ diese dadurch und machen sie schließlich durch ihr Leuchten sichtbar.

Nach einem raschen Blick ins Mikroskop, bei dem die Ministerin die fluoreszierenden Bakterien mit eigenen Augen beobachten konnte, verabschiedete Sie sich und strebte schnellen Schrittes zu den bereitstehenden Limousinen. Schließlich warteten noch Herr Prof. Dr. Martin Lohse und seine Mitarbeiter vom Rudolf-Virchow-Zentrum/DFG-Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin der Universität Würzburg auf den Gast aus Berlin und auch ein Interview bei einer lokalen Tageszeitung stand noch auf dem Programm der Ministerin.

- (1) Schön C, Stritzker J, Goebel W, and Pilgrim S. 2004. Bacteria as DNA vaccine carriers for genetic immunization. *Int. J. Med. Microbiol.* 294:319-35.  
 (2) Yu YA, Shabahang S, Timiryasova TM, Zhang Q, Beltz R, Gentschev I, Goebel W, and Szalay AA. 2004. Visualization of tumors and metastases in live animals with bacteria and vaccinia virus encoding light-emitting proteins. *Nat. Biotechnol.* 22:313-20.



Präsident Haase, Ministerin Bulmahn und MdB Kolbow (von links) bei der Diskussion mit dem Sprecher von PathoGenoMik.



Frau Bulmahn im Gespräch mit Herrn Goebel.

Die BioRegio STERN Management GmbH organisiert den Aufstieg zum bedeutenden Biotechnologiestandort



## Lokal agieren, überregional kommunizieren, international überzeugen

Als Kompetenznetzwerk, Anlauf- und Beratungsstelle für Existenzgründer, Unternehmer und Forscher im Bereich Biotechnologie fördert die BioRegio STERN Management GmbH in Stuttgart, Tübingen, Esslingen, Reutlingen und Neckar-Alb die Zusammenarbeit so unterschiedlicher Disziplinen wie Medizin, Genomik, Bioinformatik und Regenerationsbiologie. Nachdem STERN im Jahr 2001 als Bundessieger aus dem BioProfile-Wettbewerb des Bundesministeriums für Bildung und Forschung hervorging, können die Biotech-Unternehmen in der Region mit Fördermitteln in der Größenordnung von rund 18 Millionen Euro kalkulieren. Auch in ihrer Funktion als Koordinierungsstelle des BMBF-Programms BioChancePLUS hat die BioRegio STERN Management GmbH für die Region Be-

deutendes geleistet. Seit Anfang 2004 ist der Molekular- und Zellbiologe und Investmentanalyst Dr. Klaus Eichenberg Geschäftsführer.

Ideen und Innovationskraft von derzeit rund 500 deutschen Unternehmen, die sich mit der Biotechnologie im weiteren Sinne beschäftigen, sind für den Standort Deutschland von herausragender Bedeutung. Die STERN-Region ist eine der führenden Hightech-Regionen Europas mit einer langen Tradition von großen Erfindern und bedeutenden Unternehmen. Derzeit arbeiten hier 86 Biotech- und 94 Medizintechnik-Unternehmen am Aufbau einer innovativen und erfolgreichen Biotech-Industrie.

Mit dabei sind herausragende Einrichtungen im Bereich von Wissenschaft, Forschung und Lehre, wie beispielsweise im Bereich der Genomik das Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB



oder das Max-Planck-Institut (MPI) für Entwicklungsbiologie in Tübingen, dessen Direktorin, die Nobelpreisträgerin Prof. Dr. Christiane Nüsslein-Volhard, den ersten Tübinger Mutagenese-Screen beim Zebrafisch publizierte und damit dessen Potenzial als Modellorganismus für Entwicklungsbiologie und Medizin demonstrierte (siehe Infokästen).

Für die BioRegio STERN ist die Forschungs- und Entwicklungskooperation zwi-



schen Unternehmen und Forschungseinrichtungen von besonderer Bedeutung. Sie unterstützt gerade auch junge kleine Unternehmen, deren Gründer Wissen aus vorangegangenen Forschungstätigkeiten mitbringen. Um solchen Start-ups für die Dauer bis zu ersten wirtschaftlichen Erfolgen das Überleben zu sichern, wurden Förderprogramme wie BioChancePLUS entwickelt, mit denen das BMBF die Entwicklung marktreifer Produkte stärkt. Die risikoreichen Entwicklungen von jungen Biotech-Unternehmen werden dabei auch in der Konsolidierungsphase mit Projektfördermitteln von rund 100 Millionen Euro unterstützt, hinzu kamen bisher 150 Millionen Euro privaten Kapitals. Ein wesentlicher Teil der Geldmittel fließt in die BioRegion STERN.

Mit überdurchschnittlichem Einsatz

überdurchschnittliche Leistungen zu bringen, ist das erklärte Ziel des Geschäftsführers der BioRegion STERN Management GmbH, Dr. Klaus Eichenberg: „Wir unterstützen mit allem Nachdruck die Verknüpfung von Wertschöpfungsketten und Netzwerken. Unsere Strategie ist, wissenschaftlich sinnvolle Projekte frühzeitig mit wirtschaftlich tragfähigen Konzeptionen zu unterbauen.“ Dr. Klaus Eichenberg, der die BioRegion STERN nach der Devise „Think global, act local“ navigiert, weiß, dass der Wettbewerb unter den BioRegionen Vorteile hat, andererseits aber auch an Grenzen stößt: „Unsere BioRegion bringt Forscher, Banker und Politiker zusammen, die ihre spezifischen Strukturen stärken; wir müssen darüber hinaus aber auch darauf achten, dass die deutsche Biotech-Industrie im Ausland als Einheit agiert, anderenfalls

besteht die Gefahr, dass wir auf internationaler Ebene nicht ernst genommen werden.“

Seit dem Erfolg beim BMBF-BioProfile-Wettbewerb im Jahr 2001 mit dem Konzept Regenerationsbiologie, das vor allem die Forschungsdisziplinen Tissue-Engineering, Stammzellenforschung, Biomaterialien und Nutritargeting bündelt, hat die STERN-Region bedeutende Kernkompetenzen aufgebaut, um dauerhaft eine weltweite Spitzenposition in der Biotechnologie besetzen zu können. Den ersten großen Erfolg erklärt sich Dr. Eichenberg damit, dass es hier schon lange vor Beginn der Förderung durch das BMBF zahlreiche Forschungsinitiativen gab. „Das hat den Schub, den der Sieg beim BioProfile-Wettbewerb ausgelöst hat, erst möglich gemacht.“



### Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen

Die Abteilung von Prof. Dr. Christiane Nüsslein-Volhard am MPI für Entwicklungsbiologie demonstrierte durch einen groß angelegten Mutagenese-Screen 1996 erstmals das Potenzial des Zebrafischs als Modellorganismus für Entwicklungsbiologie und Medizin. Die engen Kontakte und Kooperationen mit den führenden europäischen Zebrafisch-Labors machten das Tübinger MPI zur ersten Adresse für ein Konsortium, das High Throughput-Ressourcen für die Zebrafisch-Genomik entwickeln und verfügbar machen soll. Dem unter der Leitung des Tübinger MPI für Entwicklungsbiologie stehende Konsortium von 15 europäischen Forschungseinrichtungen bewilligte die Europäische Kommission im Rahmen des 6. Forschungsrahmenprogramms 2004 bis 2009 mit zwölf Millionen Euro eine der umfangreichsten Unterstützungen, die Brüssel jemals vergab. Das vorläufige Entwicklungsziel ist die Identifikation neuer effektiverer Angriffspunkte für Wirkstoffe, so genannte Drug Targets. Der wissenschaftliche Koordinator des Projekts, Dr. Robert Geisler, denkt bereits an Kooperationen mit Unternehmen: „Unser Projekt befindet sich in einem frühen Stadium, spezifische Drug Targets werden in der zweiten Hälfte der fünfjährigen Laufzeit zu erwarten sein. Dennoch haben wir konkrete Anfragen von mehreren Unternehmen bezüglich einer Kooperation und planen, im Verlauf unseres Projekts einen kommerziellen Partner in unser Konsortium aufzunehmen.“

### Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB

Die Microarray-Technologie erlangt immer größere Bedeutung, die Sequenzinformationen können sowohl für die Diagnostik als auch für die biologisch-medizinische Forschung genutzt werden. In der Abteilung „Genomics – Proteomics – Screening“ des Fraunhofer IGB ist die komplette Infrastruktur für diese aufwändigen Untersuchungen vorhanden. Mit Hilfe von Druck-Robotern können hochdichte Microarrays mit 30.000 Positionen und mehr auf einem Standard-Objektträger erstellt werden. Damit können Genom-umfassende Untersuchungen auch an komplexen Organismen durchgeführt werden. Für die Herstellung der Biochips verwendet das IGB spezielle auf Nanopartikeln basierende Chips. Projektleiter Dr. Steffen Rupp: „Mit dieser hauseigenen, zum Patent angemeldeten Technologie erreichen wir auf Grund der nicht-planaren, porösen Oberflächen höhere Kopplungsdichten.“ Für die genomweite Untersuchung des humanpathogenen Pilzes *Candida albicans* wurde von den Forschern des IGB ein PCR-basierter DNA-Microarray mit etwa 7.000 Sonden entwickelt. Dieser Chip wird für die Identifizierung von Virulenzfaktoren dieses wichtigen Vertreters humanpathogener Mikroorganismen eingesetzt.

## Gregor Mendel Innovationspreis 2004

### Genomforschung zur Erhaltung und Nutzung der Biodiversität

Berlin, 5. November 2004 - Für seine Verdienste um die pflanzliche Züchtungsforschung erhält der Agrarwissenschaftler Prof. Dr. Andreas Graner den mit 10.000 Euro dotierten und 2004 erstmals verliehenen Innovationspreis der Gregor Mendel Stiftung. Seine Arbeiten auf dem Gebiet der Genomforschung tragen nach Ansicht des Kuratoriums maßgeblich dazu bei, das Potenzial, das die Natur mit ihrer Pflanzenvielfalt bietet, für eine bessere Nahrungsmittelversorgung nutzbar zu machen.

Professor Dr. Andreas Graner schlägt mit seinem Wirken eindrucksvoll die Brücke zwischen dem Bewahren unserer Natur und der Nutzung von High-Tech-Wissenschaften. So ist er einerseits als Leiter der Genbank in Gatersleben bei Quedlinburg für eine der größten Kulturpflanzen-Sammlungen weltweit verantwortlich. Andererseits löst Graner aber auch mit Hilfe dieses Archivs und der Genomforschung

Aufgaben für die Pflanzenzüchtung und die Nahrungsmittelversorgung der Zukunft.

#### Resistenzen gegen Gelbmosaikvirus

Die Erforschung der pflanzlichen Erbanlagen zieht sich wie ein roter Faden durch Graners beruflichen Werdegang. Schon in den Achtzigerjahren setzte der heute 47-jährige Diplom-Agrarwissenschaftler – im Rahmen seiner Dissertation – als einer der ersten die neu entwickelte Technik der DNA-Hybridisierung für den Nachweis von Krankheitserregern in Kartoffeln ein. Später weitete Graner seine Arbeiten auf die Genomforschung bei Gerste aus. Dadurch war der Aufbau von Gerstenlinien, die gegen das Gelbmosaikvirus resistent sind, möglich. Die deutschen Pflanzenzüchter konnten auf dieser Basis Sorten entwickeln, die dank ihrer Widerstandsfähigkeit den Wintergerste-

Anbau in Deutschland gesichert haben.

1997 wechselte der gebürtige Süddeutsche von München nach Gatersleben, Sachsen-Anhalt, an das Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK).

#### Genomforschung zur Nutzung von Biodiversität

Bis heute bildet die Genomanalyse Graners Arbeitsschwerpunkt, auch wenn er am IPK seit 1999 für die Genbank verantwortlich zeichnet. Aufgabe der Genbank ist es, landwirtschaftliche und gärtnerische Kulturpflanzen zu sammeln, zu erhalten, zu evaluieren und ihre spezifischen Eigenschaften zu dokumentieren. Graner ergänzte diesen traditionellen Arbeitsschwerpunkt der Genbank um die molekulargenetische Analyse des Pflanzenmaterials. In enger Kooperation mit den anderen Abteilun-



v.l.n.r. Prof. Dr. Klaus Töpfer, Executive Director der UNEP, Preisträger Prof. Dr. Andreas Graner, Leiter IPK Gatersleben und Kuratoriumsvorsitzende Prof. Dr. George Turner.



Durch die Pressekonferenz führte Frau Dr. Antje Louis.

## Informationen zur Stiftung

### Gründung

5. November 2002 in Bonn

### Namensgeber

*Der Augustinerpater Gregor Mendel (1822-1884) entschlüsselte am Beispiel der Erbse die Gesetzmäßigkeiten der Vererbung, die bis heute Grundlage der modernen Pflanzenzüchtung sind.*

### Stiftungszweck

- *allgemeine Förderung von Wissenschaft und Forschung auf dem Gebiet der Pflanzenzüchtung*
- *breit angelegte Förderung der Attraktivität der Forschung an Nutzpflanzen*
- *nachhaltige Verbesserung der Erkenntnisse um die Bedeutung der Wissenschaft im Bereich der Pflanzenzüchtung auch in der Öffentlichkeit*
- *Würdigung herausragender Erfolge auf dem Gebiet der Züchtungsforschung und der wissenschaftlichen Sortenentwicklung*
- *Schaffung günstiger Rahmenbedingungen auf dem Gebiet der Pflanzenzüchtung auch durch Nachwuchsförderung im wissenschaftlichen Bereich*

### Innovationspreis Gregor Mendel

*Auszeichnung von Persönlichkeiten, die sich durch ihre Forschungsarbeiten im Sinne der oben genannten Stiftungszwecke verdient gemacht haben. Die Verleihung erfolgt alle zwei Jahre.*

### Kuratorium

*Prof. Dr. George Turner, Vorsitzender der Stiftung;  
Dr. Arend Oetker, stv. Vorsitzender;  
Dr. Dr. h.c. Andreas J. Büchting, Prof. Dr. Hartwig de Haen,  
Dr. Kartz von Kameke, Prof. Dr. Renate Köcher,  
Prof. Dr. Christiane Nüsslein-Volhard, Prof. Dr. Gerhard Wenzel*

gen des IPK arbeitet er an der Entwicklung verbesserter Strategien zur Nutzung pflanzen-genetischer Ressourcen.

Mit rund 150.000 Kulturpflanzen und deren Wildformen, die aktuell als Muster in Gatersleben eingelagert sind, ist die Genbank eine der größten Einrichtungen ihrer Art weltweit. Die meisten Pflanzenarten liegen als Samen vor. Aber auch die vegetative Vermehrung von Pflanzen wie Kartoffel und Zwiebel und die Erhaltung von *in-vitro*-Kulturen sowie cryo-Konservierung zählen zu den Aufgaben der Mitarbeiter. Alle Muster werden regelmäßig auf ihre Keimfähigkeit hin untersucht und durch Aussaat, Anbau und Vermehrung für die Nachwelt erhalten. Den bei weitem höchsten Anteil an der Genbank nimmt – nicht zuletzt wegen seiner wirtschaftlichen Bedeutung – Weizen ein. Mehr als 30.000 verschiedene Weizenmuster sind in Gatersleben archiviert, darunter auch viele Wild-

formen. „Professor Graner hat sich durch die Entwicklung wegweisender Methoden zur Erforschung pflanzen-genetischer Ressourcen um den Erhalt und die nachhaltige Nutzung der biologischen Vielfalt in herausragender Weise verdient gemacht“, würdigt Festredner Prof. Dr. Klaus Töpfer, Exekutivdirektor des UN-Umweltprogramms, den Preisträger.

### Biodiversitäts-Abkommen als Basis

Alljährlich kommen neue Muster hinzu, seien es neue Sorten von Züchtern, Materialien aus botanischen Gärten oder auch von Exkursionen mitgebrachte Pflanzen. Die Mitarbeiter der Genbank arbeiten traditionell Grenzen übergreifend. Kooperationen mit Entwicklungs- und Schwellenländern haben das Ziel, die Ernährungssituation vor Ort zu verbessern. Gemäß den Vereinbarungen des Biodiversitäts-Abkommens von

Rio aus dem Jahr 1992 erhält jeder, der sich verpflichtet, die Proben ausschließlich für Demonstrationszwecke, für wissenschaftliche Untersuchungen oder zur Züchtung einzusetzen, die gewünschten Pflanzenmuster aus Gatersleben.

Mit seiner Kombination von Archivierung und genetischer Analyse des Pflanzenmaterials hat Graner eine wichtige Voraussetzung für künftige Züchtungsaufgaben geschaffen. Die Vielfalt der Genbank-Muster birgt ein ungeheures Potenzial, das durch die Identifikation der Gene erstmals bewertet und genutzt werden kann. Graner hat den Weg vom Sammeln und Evaluieren zum konstruktiven, gezielten Einsatz der Erbinformation vorgezeichnet. „Professor Graner hat sich durch die Entwicklung wegweisender Methoden zur Erforschung pflanzen-genetischer Ressourcen um den Erhalt und die nachhaltige Nutzung der biologischen Vielfalt in herausragender Weise verdient gemacht“, würdigt Festredner Prof. Dr. Klaus Töpfer den Preisträger.

### High-Tech-Centrum zur Zukunftsgestaltung

Ein Meilenstein auf diesem Weg war die Einweihung des von Graner mit konzipierten Pflanzengenom-Ressourcen-Centrum (PGRC) – ein mit modernsten Analysetechniken ausgestattetes Dienstleistungszentrum für das gesamte IPK. Die Mitarbeiter im PGRC identifizieren die Pflanzengene auf molekularer Ebene und quantifizieren deren Variabilität. Dank hoher Kapazität und raschem Probendurchsatz können dort zeitgleich tausende von Genen analysiert werden.

Aktuell beschäftigen sich die Mitarbeiter des PGRC nicht nur mit der Identifikation der Gene und ihrer Funktionen, vielmehr gehen sie bereits einen Schritt weiter: Sie berücksichtigen auch, inwiefern die Genexpression in der jeweiligen Pflanze mit der Ausprägung bestimmter Eigenschaften korreliert. Diese „functional genomics“ Strategien dürften für die Weiterentwicklung unserer Kulturpflanzen eine wichtige Rolle spielen.

Die Genomanalyse bei Gerste bildet einen Arbeitsschwerpunkt für Graner und sein Team. Nach den ersten Erfolgen in der Erforschung des Resistenzgens gegen das Gelbmo-saikvirus konzentrieren sich die Wissenschaftler nun auf die Lokalisierung der Gene, die die Gerste gegen andere Viren und Pilze widerstandsfähig machen. Ein weiteres Ziel der Arbeiten ist die möglichst umfassende Entschlüsselung der Gerstengene und die Analyse der Genregulation während der Samenkei-

mung.

### **Synergie-Effekte nutzen**

Forschung nur um der Forschung willen kommt für Graner nicht in Frage, „Der Anwendungsaspekt muss immer präsent sein – auch wenn er manchmal ein wenig in den Hintergrund rückt. Erst der Nutzen, den die Forschungsergebnisse den Züchtungsunternehmen, der Landwirtschaft oder den Verbrauchern bringen, schafft den Fortschritt für die Gesellschaft“, so der Agrarwissenschaftler.

Graner hat in der Vergangenheit immer

wieder auf Gemeinschaftsprojekte gesetzt, um seine wissenschaftlichen Ziele zu erreichen. So wirkte er maßgeblich an einem Ende der Achtzigerjahre vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Verbundprojekt zur Entschlüsselung des Gerstengenoms mit, welches die Grundlage für die vielfältigen Arbeiten zur Genomforschung an dieser wichtigen Kulturpflanze darstellte.

Seit 1999 ist Graner zudem Mitglied des Wissenschaftlichen Koordinierungskomitees beim Projekt „Genomanalyse im biologischen System Pflanze“ (GABI). Dieser Zusam-

schluss aus öffentlicher Hand, anerkannten Forschungseinrichtungen und privater Industrie verfolgt das Ziel, das Wissen über die Funktion der Pflanzengene zu verbessern, die hierfür notwendigen Analysetechniken zu fördern und letztendlich auf Basis dieser Kenntnisse die Pflanzenproduktion zu optimieren.

### **Kontakt**

*Gregor Mendel Stiftung*

Kaufmannstr. 71, 53115 Bonn

Telefon: 0228 - 9 85 81 - 28

Telefax: 0228 - 9 85 81 - 69

## In Groß Lüsewitz eröffnet das Kompetenz- und Gründerzentrum für biogene Ressourcen

Am 22. November 2004 eröffneten der Landwirtschaftsminister Dr. Till Backhaus und der Wirtschaftsminister des Landes Mecklenburg-Vorpommern, Dr. Otto Ebnet, das Kompetenz- und Gründerzentrum für biogene Ressourcen in Groß Lüsewitz. Das hochspezialisierte "AgroBioTechnikum" bietet hervorragende Bedingungen für Firmengründungen und Ansiedlungen im Bereich der "Grünen Biotechnologie". Betreiber ist der Biotechnologieverbund BioCon Valley.

Forschung im Bereich der Agrar-Biotechnologie hat am Standort Groß Lüsewitz eine lange Tradition. Mit den Instituten der Bundesanstalt für Züchtungsforschung an Kulturpflanzen, der Genbank für Kartoffeln des Instituts für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung sowie weiteren im Bereich Pflanzenzucht und Pflanzenschutz tätigen Firmen verfügt der Standort über das anerkannte wissenschaftliche Potenzial, um die Vorreiterrolle Mecklenburg-Vorpommerns in der Tier- und Pflanzenbiotechnologie weiter auszubauen. Mit der Fertigstellung des Kompetenz- und Gründerzentrums für biogene Ressourcen stehen nun 2.500 m<sup>2</sup> Nutzfläche für die Ansiedlung neuer Unternehmen zur Verfügung.

Initiiert wurde das Projekt gemeinsam von der Landesregierung und Wissenschaftlern unterschiedlicher Einrichtungen, unter anderem der Universität Rostock, der Bundesanstalt für Züchtungsforschung an Kulturpflanzen

Groß Lüsewitz, und dem Forschungsinstitut für Biologie landwirtschaftlicher Nutztiere in Dummerstorf, dem Verein zur Förderung innovativer und Nachhaltiger Agrobiotechnologie e.V.. Die Investitionen für das AgroBioTechnikum belaufen sich auf insgesamt 8,5 Millionen Euro, gefördert durch Mittel des Landes und des Bundes im Rahmen der Gemeinschaftsaufgabe zur "Verbesserung der regionalen Wirtschaftsstruktur" (GA) sowie durch Mittel des "Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (EFRE)" und der Gemeinde Sanitz.

In achtzehnmonatiger Bauzeit entstand ein aus Labor- und Büroräumen, Technikum, Forschungsgewächshaus und Mehrzweckhalle bestehender Komplex. Das Labor- und Bürogebäude ist auf 1.000 Quadratmeter mit Klimaschränken, Pflanzenzellen, einem Zentrifugalraum, einem Kühl- und Tiefkühlsektor sowie mit einem Konferenzraum ausgestattet. Das Technikum beherbergt auf 170 Quadratmetern neben drei Großlaboren die gesamte Gebäudeleit- und Klimatechnik. Das 1.000 Quadratmeter umfassende Forschungsgewächshaus enthält unterschiedlich große Kabinen für experimentelle Untersuchungen. Die Mehrzweckhalle mit Kühlzelle, Maschinen- und Arbeitsräumen, Lagerräumen und Multifunktionsstrocknerraum auf einer Fläche von 565 Quadratmetern stellt das Bindeglied zwischen den 260 Hektar Feldversuchsflächen und den Forschungseinrichtungen des Zentrums dar.



*FINAB e.V.*

*Verein zur Förderung Innovativer  
und Nachhaltiger Agrobiotechnologie*

Wiesenweg 2, 18184 Roggentin

[www.finab.de](http://www.finab.de)

## Prof. Garabed Antranikian erhält den Deutschen Umweltpreis 2004 der Deutschen Bundesstiftung Umwelt



Der Deutsche Umweltpreis 2004 ist vergeben (v.l.): Preisträger Alfred Jung und Prof. Dr. Garabed Antranikian, Bundesumweltminister Jürgen Trittin, Rheinland-Pfalz' Ministerpräsident Kurt Beck, stellvertretender DBU-Kuratoriumsvorsitzender Hubert Weinzierl, Ehrenpreisträgerin Prof. Dr. Hannelore Schmidt und Bundespräsident Horst Köhler. Foto (DBU)

Eine überregionale Zeitschrift überschrieb ihren Bericht über die Verleihung des Deutschen Umweltpreises an Garabed Antranikian mit „Jetzt fehlt ihm nur noch der Marsflug.“. Damit wird darauf angespielt, dass sich Herr Antranikian in seinen Forschungsarbeiten seit mehr als 15 Jahren mit „Extremsportlern“ unter den Mikroorganismen beschäftigt, was mit dem Aufsuchen von heißen Quellen, Tiefseestandorten und Dauerfrostgebieten an fernen Orten verbunden ist. Alles begann aber in Göttingen im Institut für Mikrobiologie und Genetik, als Herr Antranikian nach seiner Promotion anfang, den Stärkeabbau durch thermophile, anaerobe Bakterien zu untersuchen. Das erste Enzym eines Thermophilen, das er näher charakterisierte, war eine Pullulanase, die 1-6-glykosidische Bindungen in der Stärke hydrolysiert. Nach seiner Berufung an die Technische Universität Hamburg-Harburg 1990 hat sich Herr Antranikian mit noch größerer Energie den extrem thermophilen Bakterien- u. Archaeenarten angenommen. Thermostabile Enzyme wurden isoliert, neue Arten von Mikroorganismen beschrieben, intensive Kooperationen aufgebaut, die zur Organisation von europaweiten Netzwerken über „Biotechnology of Extremophiles“ und „Extremophiles as cell factories“ führten. Sein Führungsstil, der durch hohe fach-

liche Kompetenz, Problem-orientiertes Arbeiten und durch seine mitreißende menschliche Art gekennzeichnet ist, hat ihn in wenigen Jahren zu einer der interessantesten Forscherpersönlichkeiten im Bereich der Mikrobiologie werden lassen.

Welches sind nun die Verdienste, die Herrn Antranikian für die Auszeichnung mit dem Umweltpreis 2004 in so hohem Maße qualifiziert haben? Es ist einmal die Auffindung und Verfügbarmachung von Biokatalysatoren aus thermophilen und hyperthermophilen Mikroorganismen, also von Enzymen wie Amylasen, Pullulanasen, Proteasen, Pektinasen, Lipasen und Esterasen, die wegen ihrer Stabilität den Einzug in Produktionsverfahren bereits erreicht haben. Der Ersatz von harten Chemikalien durch Enzyme für den Abbau von Makromolekülen und für Syntheseschritte ist Ressourcen sparend und zugleich ein vorbildlicher Beitrag für die Umweltschonung. Vorbildlich sind auch Herrn Antranikians Untersuchungen zum Abbau von umweltbelastenden Materialien. Dabei schreckte er auch nicht vor auf den ersten Blick ungewöhnlichen Substraten, wie etwa Vogelfedern zurück. Diese Arbeiten führten u.a. zur Beschreibung eines extremophilen Keratin-abbauenden Bakteriums, *Fervidobacterium pennivorans*. Auch der Einsatz von ther-

moalkaliphilen Anaerobranca-Arten zur Umwandlung von Stärke und Hemizellulosen in hochwertige Kohlenhydrate ist von Herrn Antranikian intensiv vorangetrieben worden.

Im BMBF-geförderten Göttinger Genomik-Kompetenznetzwerk zur Genomforschung an Bakterien ist Herr Antranikian mit einem „extremen“ Projekt, welches er zusammen mit Prof. Wolfgang Liebl (Göttingen) bearbeitet, vertreten. Untersucht wird das Archaeon *Picrophilus torridus*, welches moderat thermophil, aber extrem acidophil ist und noch bei pH-Werten von 0,7 wächst. Das vollständig sequenzierte Genom von *P. torridus* liegt inzwischen vor, und es dient den Arbeitsgruppen von Herrn Antranikian und Herrn Liebl als Quelle von Genen, die für Enzyme mit hoher Säuretoleranz kodieren.

Wir gratulieren herzlich zu dieser hohen Auszeichnung, verbunden mit der wohl begründeten Hoffnung, dass aus dem Labor Antranikians auch in Zukunft bahnbrechende Arbeiten an der Nahtstelle zwischen Grundlagenforschung und der biotechnologischen Umsetzung ihrer Ergebnisse erwartet werden können.

### Gerhard Gottschalk

Koordinator des Göttinger Genomik-Kompetenznetzwerks „Genomforschung an Bakterien“ (und Doktorvater von Garabed Antranikian)

## News & Confuse Treffen

# Das NGFN trifft sich in Berlin

*Zwei Tage für den wissenschaftlichen Austausch am Beginn der zweiten Förderphase*

**Markus Albertini**

Zusammenarbeit und Vernetzung brauchen den wissenschaftlichen Dialog. Getreu diesem Motto fand das diesjährige Teilprojektleitertreffen des Nationalen Genomforschungsnetzes NGFN in der Zeit vom 20. – 21. November an der Humboldt-Universität in Berlin statt. Gerade erst in die neue Förderperiode gestartet, trafen sich nahe zu 400 Wissenschaftler in der Humboldt Universität um in Vorträgen und Postern die Ergebnisse ihrer bisherigen Arbeit vorzustellen und die Ausrichtung des Forschungsnetzwerkes für die nächsten drei Jahre zu präsentieren. Bei jetzt 319 Teilprojekten keine leichte Aufgabe.

### **Übersichtsvorträge geben Einblick in Struktur und Projekte**

Mit dem Ziel einen Überblick über alle Strukturelemente des neuen NGFN zu geben begannen am Samstagmorgen die wissenschaftlichen Vorträge. In insgesamt fünf Symposien konnten alte und neue Netzwerkpartner mehr über bewährte Projekte und Neuerungen im NGFN erfahren. Gefordert waren hierbei zunächst die wissenschaftlichen Koordinatoren der drei großen thematischen Strukturelemen-

te des NGFN, der Krankheitsnetze (KH), der systematisch-methodischen Plattformen (SMP) und der explorativen Projekte (EP), die mit der Aufgabe an den Start gingen, die wissenschaftlichen Fragestellungen und die daran arbeitenden Partner in ihren Netzwerken und Plattformen vorzustellen. Natürlich fehlten dabei die Erfolge aus den zurückliegenden drei Jahren seit dem Beginn des NGFN nicht. Die Zeit war begrenzt und die thematische Vielfalt groß. Trotzdem gelang es den Sprechern in gut strukturierten Übersichtsvorträgen einen überraschend tiefen Einblick in ihre Forschungsreiche zu geben.

### **Konzept für Technologietransfer**

Und wer mehr wissen wollte, während der Pausen bot sich bei Kaffee und Muffins ausreichend Gelegenheit Gespräche und Diskussionen fortzusetzen. Aber nicht nur der Wissenschaft wurde die Möglichkeit gegeben vor das NGFN-Auditorium zu treten. Christian Stein und Jens Tampe nahmen die Gelegenheit wahr um ihr Konzept für die Koordinierungsstelle Technologietransfer im NGFN-2 vorzustellen, die seit kurzem bei Ascenion und Garching

Innovation angesiedelt ist. Wie die Erfahrung gezeigt hat, profitiert die Verwertungseffizienz gerade in der Anfangsphase von Forschungsprojekten enorm von der unkomplizierten, direkten Interaktion zwischen den Beteiligten, für die das Projektleitertreffen ein ideales Forum darstellte. Dass diese Sichtweise auch von den Wissenschaftlern geteilt wurde, belegen nicht zuletzt der große Andrang im Hörsaal zu fortgeschrittener Stunde und eine Vielzahl an Fragen im Anschluss an den Talk.

### **Viel Zeit für Poster und Diskussion**

Mehr ins Detail konnte während der Poster-Sessions gegangen werden, die im Anschluss an die Vortragsreihen stattfanden. Über 150 Poster wurden an zwei Tagen präsentiert und ließen Foyer und Garderobe zu einem wahren Marktplatz der Genomforschung werden. Zwischen Vormittags- und Nachmittags-Sessions und bis spät in den Abend hinein wurde informiert und über die vorgestellten Projekte diskutiert. Hier konnten Kontakte gepflegt oder neu geknüpft werden und vielleicht wurde während dessen auch der Anstoß für die ein oder andere Kooperation gegeben.



*Im Foyer vor dem Audimax der Humboldt Universität am frühen Morgen*



*Rund 400 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler trafen sich am Beginn der neuen Förderperiode des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) im Audimax der Berliner Humboldt Universität*



*Reichlich Zeit zum Kennenlernen und Netzwerken sowie für Diskussionen und Gespräche über die mehr als 300 Projekte im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) gab es während der Postersessions und in den Pausen*

### Die Zeit nutzen – Kick-Off Meetings und Koordinatorentreffen

Endlich einmal wieder alle an einem Ort mögen sich die NGFNler gesagt haben – und das wurde genutzt, um zahlreiche Projektleiter- und Netzwerktreffen in den speziell dafür bereit gestellten Räumen zu veranstalten. Infektions-, Herzkreislauf und Umweltnetz, GEMs und Neuronetz, sie alle trafen sich zu ersten Break-Out oder Kick-Off. Diese Gelegenheit nutzten auch die administrativen Koordinatoren und Projektmanager der verschiedenen Netzwerke und Plattformen um sich gegenseitig kennen zu lernen. In informeller Runde fand ein reger Austausch über die verschiedenen

Aufgabenfelder ebenso statt, wie die Diskussion von Möglichkeiten zur Zusammenarbeit. Am Ende waren sich alle Teilnehmer darüber einig, dass auch eine Vernetzung auf dieser Ebene einen Gewinn für das NGFN darstellt und Austausch und Zusammenarbeit ausgebaut werden sollten.

### Blick zurück – Blick nach vorne

Zunächst das DHGP und später auch das NGFN haben entscheidend zu den internationalen Anstrengungen auf dem Gebiet der Humangenomforschung beigetragen. Darauf wies auch Herr Dr. Laplace hin, als er die Teilnehmer im Namen des Bundesministeriums für Bildung Forschung BMBF begrüßte. Besonders

betonte er hierbei seine Freude über die Entwicklung, die viele junge Wissenschaftler in dieser Zeit genommen haben. Sie konnten sich im Rahmen beider BMBF-Förderinitiativen wissenschaftlich etablieren und internationale Reputation gewinnen. Das Engagement und die Beteiligung am NGFN-Projektleitertreffen in Berlin lassen darauf schließen, dass sich dieser Trend auch in Zukunft weiter ungebrems fortsetzen wird. Ganz in diesem Sinne trafen dann auch gestandene Wissenschaftler beim verlassen der Universität auf den ganz jungen Nachwuchs, den es am schulfreien Sonntag-nachmittag schon früh in die NGFN-Kinder-Uni zog, um mehr über die Bausteine des Lebens zu erfahren.

## ABIC-Konferenz 2004 in Köln Rationalität und Radikalkritik

Patricia Germandi

Drei Tage lang war Köln Gastgeber einer der weltweit wichtigsten Fachkonferenzen zur Agro-Biotechnologie. Wissenschaftler, Unternehmen und politische Entscheidungsträger aus aller Welt beschäftigten sich mit den weiteren Perspektiven der Grünen Gentechnik. Vor dem Messegelände, dem Tagungsort der ABIC, kam es zu Protestaktionen.

ABIC goes Europe: Mit der Entscheidung, die alle zwei Jahre stattfindende ABIC (Agricultural Biotechnology International Conference) erstmals außerhalb Nordamerikas abzuhalten, erhofften sich die Veranstalter neue Impulse für die Agro-Biotechnologie in Europa. Doch sowohl die Konferenz selbst wie die Gegenveranstaltungen der Gentechnik-Kritiker zeigten erneut, wie schwierig das politische Umfeld für die Agro-Biotechnologie vor allem in Europa immer noch ist. Die nächste ABIC-Konferenz tagt 2006 im australischen Melbourne.

Landesregierung: Ja und nein. Eröffnet hatte die ABIC-Konferenz NRW-Wirtschaftsminister Schartau (SPD) mit der Ankündigung, sein Bundesland wolle einer der europaweit führenden Standorte der Biotechnologie wer-

den. Er rief zu einer "sachgerechten Diskussion" und "emotionslosen" Abwägung auf.

Zusammen mit anderen Organisationen und Unternehmen zählt Schartau Ministerium zu den Sponsoren der Konferenz.

Seine Kabinettskollegin, die grüne Umweltministerin Bärbel Höhn, hatte es sich dagegen nicht nehmen lassen, eine von Misereor, Greenpeace und anderen Anti-Gentechnik-Gruppen organisierte Gegenveranstaltung zu besuchen. Aus ihrer Sicht sei die Aussaat von gv-Pflanzen ein nicht mehr "zu kontrollierender Freisetzungsversuch". Agro-Biotechnologie verstärke die Abhängigkeit der Bauern und sei "keine Lösung für den Hunger in der Welt".

Höhn, die nicht als offizielle Rednerin zu der Veranstaltung eingeladen war, wurde dort jedoch nicht nur als Verbündete begrüßt. Einige der Sprecher, vor allem aus den Reihen der Anti-Globalisierungs-Aktivistinnen von Attac, BUND-Jugend und lokalen Gruppierungen warfen ihr vor, sie und die grünen Minister in Berlin "erlauben den Anbau von genmanipulierten Pflanzen".

Protest als System-Kritik. Mit dem Gentechnik-Gesetz "gibt Künast das Land für Mon-



Unter Glas. Ausgestellt wurden auch einzelne transgene Pflanzen – allerdings in einem Glaskasten nach den Anforderungen der Sicherheitsstufe 1.



ABIC-Messe. Nicht nur Unternehmen, auch Regionen präsentierten sich auf der ABIC-Messe mit ihren auf die Biotechnologie ausgerichteten Wirtschaftsförderungskonzepten.

santo und die anderen Konzerne frei" wettet Lothar Gothe, ein ergrauter Bio-Bauer aus dem Kölner Umland, am Tag darauf auf der Gegengundgebung vor dem Messegelände, wo die ABIC-Konferenz tagt. Er scheut sich nicht, vom "Endsieg der Biotechnologie" und von der "Endlösung" zu sprechen, die angeblich von den Konzernen, der EU und der WTO geplant werde.

"Das Volk wird zu Genfood gezwungen", ruft Maria Mies, emeritierte Professorin an der Fachhochschule Köln den etwa fünfzig Demonstranten zu.

Für sie und die anderen Protestler ist jedes Gen, jeder DNA-Schnipsel aus einer gentechnisch veränderten Pflanze, die in die "freie Natur" gelangen, eine unkontrollierbare Gefahr, schlimmer noch als die Atomtechnologie. Jedes "Gen" ist aber auch Ausdruck der Herrschaft der Konzerne, die gegen den Willen der Verbraucher und der Landwirte die Gentechnik durchsetzen.

Für die Aktivisten vor der Messe ist es die rot-grüne Bundesregierung, die das Verbot der Gentechnik aufgehoben hat. Da findet es keine Beachtung, dass die extensiven Koexistenzregeln im rot-grünen Gentechnik-Gesetz faktisch die Anwendung der Agro-Gentechnik verhindern.

Ein Kordon von Sicherheitskontrollen hält den Protest und die Teilnehmer der ABIC-Konferenz auf Distanz. In den Messehallen werden die Parolen draußen mit unverständlichem Kopfschütteln abgetan. Zu wirt, irrational und radikal erscheinen ihre Parolen, um sich ernsthaft damit auseinander zu setzen. Für die Besucher drinnen ist es eine Selbstverständlichkeit: Wenn gentechnisch veränderte Pflanzen zugelassen sind, dann gelten sie wissenschaftlich erwiesen als sicher. Ein Gen, das aus einer gv-

Pflanzen auskreuzt, ist ein normaler Vorgang, der hier niemanden beunruhigt.

Doch: viele der Europäer wissen aus Erfahrung, dass Radikalkritik wie sie vor der Messe zu hören ist, in der Gesellschaft durchaus auf Resonanz trifft: Für viele Konsumenten ist das "Gen" Träger einer ungewissen Gefahr, der man lieber ausweicht, um auf der "sicheren Seite" zu sein.

Europa: schwieriger Spagat. Die europäische Biotechnologie-Strategie, die Manuel Hallen von der EU-Kommission vor der ABIC erläutert, muss einen schwierigen Spagat versuchen: Einerseits will Europa das große wissenschaftliche und wirtschaftliche Potenzial der Agro-Biotechnologie nutzen, andererseits sollen "ethische Bedenken aufgenommen" werden.

Information und Dialog mit der Gesellschaft sind für Hallen nicht Beiwerk, sondern zentrale Elemente der EU-Strategie.

Für viele Gäste aus USA und Kanada wie Michael Phillips von der BIO (Biotechnology Industry Organization) erscheint das eher eine Kapitulation vor "grünen Aktivistengruppen". In den USA leitet sich der Rechtsrahmen allein aus wissenschaftlichen, rationalen Grundsätzen ab. Wissenschaftler und staatliche Behörden genießen hohes Vertrauen. Wahlfreiheit, Kennzeichnung, Koexistenz und Vorsorgeprinzip - inzwischen Kernelemente der europäischen Gesetzgebung - sind aus Sicht vieler nicht-europäischer ABIC-Teilnehmer politische Zugeständnisse an eine irrationale Öffentlichkeit.

Von zwei Seiten wird die ausbalancierte Biotechnologie-Strategie der EU in die Zange genommen: Dort die Nordamerikaner und die wissenschaftsbasierten und handelspolitischen Grundsätze der WTO, hier eine Gesellschaft, die

in vielen Mitgliedstaaten von einer tiefen Skepsis gegenüber der Grünen Gentechnik geprägt ist und sich von rationalen Argumenten kaum überzeugen lässt.

Schnelle und einfache Lösungen wird es in Europa nicht geben - daran hat die ABIC-Konferenz erwartungsgemäß wenig ändern können.

### Kontakt

Patricia Germandi

Genius Biotechnologie GmbH, Darmstadt

E-Mail: pgermandi@genius-biotech.de



Wissenschaftler, Unternehmen und politische Entscheidungsträger aus aller Welt waren vertreten.

**Der erste internationale Fachkongress für Regenerationsbiologie war für die BioRegio STERN ein voller Erfolg**

BioRegio STERN 

## Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts kommunizieren

(Stuttgart) – Professor Dr. Arnold I. Caplan, Biologieprofessor an der Case Western Reserve University (CWRU) in Cleveland, Ohio, USA, Experte für Entwicklungsbiologie, Tissue-Engineering und zellbasierte Therapien, gelang es, das Thema des BioStar-Kongresses 2004 mit einem Satz zu erklären – und plausibel zu machen, weshalb die Regenerationsbiologie als eine der Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts wissenschaftlich wie wirtschaftlich von größter Bedeutung ist: „Wir leben, weil sich unsere Zellen ständig erneuern. Das Verständnis um diese permanente Erneuerung ist die Grundlage der Regenerationsbiologie.“

Die BioStar-Veranstalter Dr. Klaus Eichenberg, Geschäftsführer der BioRegio STERN Management GmbH, Dr. Ralf Kindervater, Geschäftsführer der BIOPRO Baden-Württemberg GmbH, und Professor Dr. med. Claus Claussen, Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen und Vorsitzender des Vereins zur Förderung der Biotechnologie e.V., nahmen derartige Statements mit Genugtuung auf. „Wir sehen uns massiv darin bestätigt, dass es ein richtiger Schritt war, die Regenerationsbiologie zu einem der Schwerpunkte unserer Arbeit zu machen. Bis 2007 können in der Region für konkrete Projekte, die sich am Pati-

enten orientieren, 18 Millionen Euro ausgegeben werden“, sagte Dr. Eichenberg. Dennoch sei an ein Arbeiten ohne Unterstützung der öffentlichen Hand vorerst nicht zu denken, betonte Dr. Kindervater: „Die Bereitschaft, in diesen zukunftssträchtigen Sektor mit seinen neuartigen Methoden und Technologien zu investieren, ist noch immer zögerlich, wir haben immer noch viel Überzeugungsarbeit zu leisten.“

Für diese Mission haben die Veranstalter allerdings höchst potente Mitstreiter gefunden: Dr. Harald Stallforth vom Gesundheitsforum Baden-Württemberg und Mitglied der Geschäftsleitung Forschung und Entwicklung bei B. Braun-Aesculap sowie Professor Dr. Thomas Skutella, Leiter der Sektion Tissue Engineering am Anatomischen Institut der Universität Tübingen. Sie überzeugten die weit über 250 Wissenschaftler aus dem In- und Ausland, die nach Stuttgart gekommen waren, um über aktuelle Entwicklungen auf den Gebieten Neuroregeneration, Regeneration von Stützgewebe wie Knochen oder Knorpeln und Regeneration im kardiovaskulären System, der Hautgefäße und der inneren Organe zu diskutieren, dass hier die Medizin der Zukunft definiert wird. Auch die Gäste des Satellitensymposiums

„Regenerative Biomaterialien“, mit dem der Fachkongress eröffnet worden war, wurden explizit aufgefordert, alles dafür zu tun, um im Interesse der Patienten die gemeinsame wissenschaftliche Mission zu schnellen Erfolgen zu führen.

### **Durch Dick und Dünn: Drosophila hilft Fettsucht zu verstehen**

Dass die Redebeiträge in ihrer überwiegenden Mehrzahl wissenschaftliche Theorie und medizinische Praxis gleichwertig in den Mittelpunkt stellten, war eine der besonderen Qualitäten des BioStar. „Auch in dieser Beziehung ist unser Konzept hundertprozentig aufgegangen“, sagte Dr. Eichenberg.

Um die potenzielle Bedeutung, aber auch die Notwendigkeit der Vernetzung der in Stuttgart vertretenen Disziplinen zu veranschaulichen, schilderte Professor Dr. Herbert Jäckle, Direktor des Göttinger Max-Planck-Instituts für Biophysikalische Chemie, den Weg von der Entwicklungsbiologie zur Regenerationsbiologie: „Der menschliche Körper besteht aus 10 hoch 13 Zellen, die man 200 bis 300 Zelltypen zuordnen kann. Je nach ihrer Bestimmung muss jede einzelne Zelle lernen, sich rich-



Über 250 Wissenschaftler kamen nach Stuttgart.



Prof. Dr. Herbert Jäckle erklärt Genmutationen anhand von Drosophila.

## Über BioRegio STERN:

*In der Region Stuttgart, Tübingen, Esslingen, Reutlingen und Neckar-Alb ist die BioRegio STERN Management GmbH gemeinsames Kompetenznetzwerk, Anlauf- und Beratungsstelle für Existenzgründer, Unternehmer und Forscher im Bereich Biotechnologie. BioRegio STERN fördert die Zusammenarbeit unterschiedlichster Disziplinen wie Medizin, Prozesstechnik, Sensorik, Ernährungswissenschaft, biochemische Analytik und Bioinformatik. Einen bedeutenden Schwerpunkt bildet die Regenerationsbiologie.*

*BioRegio STERN vertritt die Interessen der Existenzgründer, Unternehmer und Forscher gegenüber Politik, Medien und Verbänden, bündelt Wirtschaftsförderung und Marketing, berät bei Förderanträgen und Unternehmensfinanzierungen und stützt diese Arbeit durch eine engagierte Presse- und Öffentlichkeitsarbeit.*

*BioRegio STERN wird unterstützt vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Förderprogramms „BioProfile“, den Regionen Stuttgart und Neckar-Alb sowie den Städten Stuttgart, Tübingen, Esslingen und Reutlingen. Geschäftsführer ist der Molekular- und Zellbiologe und Investmentanalyst Dr. Klaus Eichenberg.*

tig zu entwickeln, den Körper als Teil des ganzen Systems zu bedienen und ihren speziellen Part zu leisten.“ Am Beispiel der Fruchtfliege *Drosophila* zeigte Jäckle, wie man Gene mutieren kann, um Fliegen dicker oder dünner werden zu lassen: Wird ein bestimmtes Gen ausgeschaltet, nimmt die Fliege zu; löst man beim selben Gen eine Überaktivität aus, tritt der gegenteilige Effekt ein, und die Fliege magert ab. Da Mensch und Fliege genetisch gar nicht so weit auseinander lägen, seien die Ergebnisse aus seinen Forschungen an der *Drosophila* von einiger Bedeutung für das Verständnis der Fettsucht beim Menschen.

Dr. Franz Jakob, Professor für Klinische und Experimentelle Osteologie an der Universität Würzburg, griff die These seines Göttinger Kollegen Professor Jäckle auf, dass die Geweberegeneration ein Spiegel der Entwicklungsbiologie sei und gab einen Überblick über den Stand der Forschungen zu Mechanismen der Knochenregeneration und die Ansätze für therapeutische Strategien.

### „Wir wollen, dass verschiedene Fachbereiche miteinander kommunizieren“

Nicht nur im Rahmen der stark frequentierten Vorträge, sondern auch in begleitenden Workshops – zu den Themen Ernährungsphysiologie und REMEDY, einem EU-Förderprogramm mit dem Ziel, Netzwerke für Start-up Unternehmen, insbesondere im Bereich des Tissue Engineerings zu fördern – und Pausen entwickelten sich lebhafte Diskussionen, was die Veranstalter in ihrer Referentenauswahl bestätigte. „Im Vorfeld war die Frage gestellt worden, warum Neurologen, Biologen und Orthopäden eingeladen wurden“, sagte Dr. Eichenberg. „Wir wollen die verschiedenen

Fachbereiche dazu bringen, miteinander zu kommunizieren. Das Rad muss nicht immer wieder neu erfunden werden, denn im Kern überschneiden sich die Grundlagen vieler Anwendungsbereiche, wie nicht zuletzt am Beispiel der Stammzellenforschung deutlich wird.“

### Regeneration bei Lähmung, Parkinson und Erbkrankheiten?

Zu den meist beachtetten Vorträgen gehörte Professor Caplans Beitrag zum Thema Zellersatztherapie. „Tissue Engineering ist nicht nur bedeutsam für die Wiederherstellungsmedizin nach Unfällen, sondern kann auch eine geeignete Therapieform für genetische Krankheiten sein“, war eine seiner zentralen Thesen. Mäuse mit einer angeborenen Muskelschwäche wurden im Rahmen seiner Forschungsarbeit mit Knochenmark-Stammzellen behandelt und vollständig geheilt. Auch seine Ausführungen über das „Cell Painting“ erregten größte Aufmerksamkeit: Mit dem Ziel, sie schneller wirksam werden zu lassen, verändert Professor Caplan die Zelle *in vitro* und markiert bzw. „bemalt“ sie mit Molekülen. Diese lotsen die Zelle an die gewünschte Stelle und bleiben dort hängen.

Dr. Martin E. Schwab, Professor für Neurowissenschaften am Departement Biologie der ETH Zürich und Gründer des Zentrums für Neurowissenschaften, sprach über die Bedeutung der Neuroregeneration bei der Suche nach Heilmethoden nach Wirbelsäulendefekten. Der Arbeitsschwerpunkt seines Teams ist die Optimierung von Nervenwachstum mit dem Ziel der spontanen Bildung neuer „Schaltkreise“ als Basis für die funktionale Rehabilitation. „Wir haben lange nicht verstanden, warum die unmittelbare Möglichkeit der Wirbelsäule und des Gehirns, sich zu rege-

nerieren so extrem gering ist“, sagte Professor Schwab. „Die Möglichkeiten der modernen Biologie ermöglichen uns erste Antworten; dabei sollten wir unser Wissen aus Büchern manchmal außen vor lassen.“ In Feldversuchen mit Ratten hatte er „regeneratives Austreiben neuer Gewebestränge, so genannter Tissue-Bridges“ beobachtet. Bisher waren die Histologen von der Nutzlosigkeit dieser „Auswüchse“ ausgegangen, Professor Schwab aber stellte fest, dass sie nach einiger Zeit Wachstumkegel bilden. Im nächsten Schritt wolle man es schaffen, Antikörper zu generieren, die das so genannte Nogo A bremsen, das das Wachstum im zentralen Nervensystem Erwachsener lähmt.

Professor Dr. Thomas Gasser, Vorstand der Abteilung Neurodegenerative Erkrankungen an der Universität Tübingen, beschäftigt sich mit der immer noch rätselhaften Parkinson-Krankheit. „Eine Hypothese zur Ursache der Nervendegeneration bei Parkinson lautet: Proteine sammeln sich als neuro-toxische Substanz.“ Sein aktueller Ansatz sei die Suche einer Strategie zum Schutz der Neuronen, um den Krankheitsverlauf zu verlangsamen, erklärte Professor Gasser. „Wenn wir die Symptome früher erkennen, können wir möglicherweise die Schwelle vermeiden, an der Parkinson ausbricht.“

### Bereits 2006 wird weiter diskutiert

Als Fazit verdient Dr. Eichenbergs Conclusio besondere Beachtung: „Der Kongress hat uns auch das gute Renommee dieses Biotech-Standortes bestätigt; mit unserem interdisziplinären Ansatz lagen wir genau richtig.“ So werden die Veranstalter, von der Qualität der Konferenz und dem positiven Feedback angetrieben, auch den nächsten BioStar im Jahr 2006 überdisziplinär anzulegen.

## News & Confuse Bücher

# Wie perfekt muss der Mensch sein?

**Behinderung, molekulare Medizin, Ethik**

Durch die neuen Methoden in den Biowissenschaften und speziell in der Biomedizin werden den Menschen scheinbar unbegrenzte Möglichkeiten an die Hand gegeben. Seit Jahrhunderten reflektieren Gesellschaften wissenschaftliche und technologische Neuerungen in den Wissenschaften mit Hoffnungen aber auch mit Ängsten. Durch die zunehmende Ergreifung der molekularen Zusammenhänge von Leben, Entwicklung aber auch von Krankheit beginnen fest geglaubte Wertvorstellungen zu schwanken. Gründe genug um mit Fachleuten aus verschiedenen Bereichen den Glauben an das Machbare und Notwendige zu hinterfragen. Der Wunsch zur Perfektionierung des Lebens stellt eine klare Grenzverschiebung heutiger Wertvorstellungen dar. Was ist Machbar, was Vermeidbar und wie perfekt muss oder darf ein Mensch sein? Die Gefahr eines uneingeschränkten Fortschrittsglaubens liegt in der Stigmatisierung des Andersseins. Das Abweichende vom so genannten „Normalen“ droht ins Abseits geschoben zu werden. Das Buch „Wie perfekt muss der Mensch sein“ berührt Aspekte von Ethik, molekularer Medizin und Behinderung. Hochkarätige Fachleuten stellen ihre Position dar und schaffen die Möglichkeit zum Weiterdenken.

### **Der von Annette Leonhardt**

Professorin für Gehörlosen- und Schwerhörigenpädagogik an der Ludwig-Maximilians-Universität München, herausgegebene Sammelband dokumentiert eine Veranstaltungsreihe zum Thema „Ethik – Molekulare Medizin – Behinderung“. Als Herausgeberin des Buches verfasste sie das Vorwort. Die Liste der Autoren ist prominent besetzt und gibt Vertretern höchst unterschiedlicher Disziplinen die Möglichkeit Position zu beziehen. Die im Buch

beleuchteten Sichtweisen stammen neben der Heilpädagogik aus der moraltheologischen, philosophischen, ökonomischen, medizinischen, juristischen und sogar sprachwissenschaftlichen Richtung. Auch die Politik findet mit Wolfgang Schäubles Beitrag über die "Grenzen der Machbarkeit" einen potenten Vertreter.

### **Diese Vielfalt an Positionen**

Ist es, die das Buch besonders lesenswert machen. Man fühlt sich für diese Vortragsammlung fast versucht das Wort „Pflichtlektüre“ für dieses zu gebrauchen. Für Heilpädagogen und andere im sozialen Bereich tätige aber auch für Biomediziner könnte es dies werden. Abweichen tut das Buch von den oftmals immer gleichen Positionen, wonach die Heilpädagogik den neuen Entwicklungen auf dem Gebiet der Humangenetik und der molekularen Medizin vor allem mit Misstrauen und Protest gegenüber zu stehen habe. Schließlich droht nach Ansicht vieler Heilpädagogen durch diese Entwicklungen Diskriminierung, Abwertung und Ausgrenzung behinderter Menschen.

Aber auch skeptische Blicke auf die Entwicklungen vor allem bei der genetischen Diagnostik sind im Buch vertreten. Diese Vielfalt an Fachdisziplinen und Meinungen ist es, die dieses Buch bereichern. Damit wird es auch zum Spiegel der derzeitigen gesellschaftlichen Debatte. Immer wieder werden die Möglichkeiten der PID (Präimplantationsdiagnostik) als erneuter Einstieg in die Eugenik und damit als Verletzung der Menschenwürde bezeichnet. Dass kein Kausalzusammenhang zwischen genetischer Diagnostik und Diskriminierung von Behinderter besteht, machen andere Beiträge im Buch deutlich.



### **Diese unterschiedlichen Pole bzw. die Spannbreite**

Der zusammengetragenen Beiträge machen das Buch zur durch und durch interessanten Lektüre. Sicherlich ist es der Herausgeberin zu danken, dass alle Beiträge in einer gut zu lesenden und leicht zu verstehenden Sprache abgefasst sind. Ein versiertes Vorwissen ist somit nicht zwingend erforderlich. Das Buch richtet sich an alle an der Thematik interessierte Leser. Damit kann man es auch als perfekten Einstieg in die Thematik und als Bereicherung der aktuellen Diskussionen bezeichnen. Die Stärke dieses Buches ist es, dem Leser diese Vielschichtigkeit vor Augen zu führen. Was bleibt ist, diesem wichtigen Buch ist eine große Leserschaft zu wünschen.

Leonhardt, Annette (Hg.).

*Wie perfekt muss der Mensch sein?*

Behinderung, molekulare Medizin und Ethik. Mit Beiträgen von Wolfgang van der Daele, Wolfgang Frühwald, Elke Holinski-Eder, Hans-Georg Koch, Anton Leist, Peter Oberender, Jens Georg Reich, Wolfgang Schlosser, Eberhard Schockenhoff, Otto Speck, Wolfgang Schäuble, Eberhard Schockenhoff.

München-Basel: Ernst Reinhardt Verlag.

2004. 214 Seiten. 3 Abb. 11 Tab.

ISBN (3-497-01658-6) kt, 24,90 Euro

## News & Confuse Aufgelesen

# Karrieren ohne Barrieren?

**Mehr Jobchancen für Forscherpaare / Deutsche Hochschulen müssen umdenken · Helga Frankenstein**

Die Sendlmeiers sehen es erst einmal positiv: Jeder hat eine Professur, wo sie entsprechend ihrer Qualifikation und Forschungsinteressen gute und interessante Arbeitsplätze haben. Una Röhr- Sendlmeier ist Leiterin der Abteilung Entwicklungspsychologie und Pädagogische Psychologie an der Universität Bonn. Dem Paar gelingt es mit dieser Einstellung, den Alltag mit zwei zeitintensiven Stellen und drei Schulkindern zu meistern – und das Ganze noch zwischen Berlin und Bonn. In der Hauptstadt hat Walter Sendlmeier einen Lehrstuhl für Kommunikationswissenschaft an der Technischen Universität.

Den Leibnizpreis der Deutschen Forschungsgemeinschaft erhielten im vergangenen Jahr zum aller ersten Mal ein Ehepaar: Helene Esnault und Eckart Viehweg von der Universität Essen. Ein Mathematikerehepaar mit zwei Lehrstühlen an einer Universität, das ist in Deutschland eine Seltenheit, vielleicht einmalig. Das bestehende Universitätssystem läßt kaum Möglichkeiten für einen gemeinsamen Ortswechsel. So haben die beiden den Spieß umgedreht und beigetragen, die junge Uni Essen zu einem international anerkannten Zentrum für Mathematik zu machen.

DUAL CAREER COUPLE – Karriere im Duett“, diese Broschüre dokumentiert die wichtigsten Ergebnisse einer Tagung zum Thema „Doppelkarriere-Paare – Verflechtung beruflicher Karrieren in Akademiker-Partnerschaften“, die die Deutsche Forschungsgemeinschaft

(DFG) und der Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft durchgeführt haben. Rund 80 Teilnehmer – Hochschulleiter, Wissenschaftler, Vertreter aus Politik, Verbänden und Medien – diskutierten besondere Situationen und Bedürfnisse von Doppelkarriere-Paaren.

Eine Untersuchung der Jungen Akademie hat ergeben, dass in Deutschland 60 Prozent der potenziellen Berufungskandidaten die Hochschulen mit der Frage nach der Berufsperspektive des Partners oder der Partnerin konfrontieren. Viele Hochschulen bieten ihre Hilfe an, doch verfügt noch keine deutsche Universität über eine offizielle Politik für die Stellensuche der Partner von berufenen Professorinnen oder Professoren. So gibt es auch praktisch keine Möglichkeit, einem wissenschaftlich hochqualifizierten Partner eine Professur einzurichten. Um jedoch langfristig die besten Hochschullehrer gewinnen zu können, müssen die Universitäten diesbezüglich Strategien entwickeln.

Anders dagegen in anderen Ländern: "Wir wurden beide willkommen geheißen. Es war deutlich, dass man sich nicht herabließ, auch für meinen Mann eine Stelle zu finden, sondern dass man uns beide gerne dort haben wollte", so ein an der Tagung teilnehmendes amerikanisches Ehepaar von der Universität Yale. Viele Universitäten in den USA haben offizielle Programme eingerichtet, um auch den Lebenspartnern adäquate Stellen anbieten zu können. Zwar gibt es an manchen Universitäten oder Forschungseinrichtungen in Deutsch-

land bereits Ansätze, was hier zu Lande aber nach wie vor fehlt, ist jedoch eine gezielte Strategie zur Gewinnung und Förderung hochqualifizierter Paare.

Die Studie „Brain Drain – Brain Gain“, die der Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft im Sommer 2002 vorgelegt hatte, zeigt, dass neben exzellenter Forschung, hohem Renomee, guter Ausstattung, zahlreichen Kooperationsmöglichkeiten und erkennbaren Aufstiegschancen die persönlichen Umstände eine wichtige Rolle bei Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern spielen. Für 80 Prozent der befragten verheirateten oder in fester Partnerschaft lebenden Deutschen im Ausland sind gute berufliche Chancen für den Partner ausschlaggebend bei der Wahl des Lebensmittelpunktes.

Auch wenn es keine allgemeingültigen Regeln geben kann, die Broschüre dokumentiert die wichtigsten Ergebnisse der Tagung und zeigt sowohl den Handlungsbedarf als auch, an Hand zahlreicher konkreter Karrieren – Beispiele, Lösungsansätze zur Förderung von Doppelkarriere – Paaren in der Wissenschaft. Zudem gibt es viele nützliche Hinweise zu Studien, Förderprogrammen, weiterführender Literatur bzw. Kontakten und Links.

*„Dual Career Couples. Karriere im Duett“.* Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutscher Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft (Hrsg.), 27 Seiten, März 2004. ([www.dfg.de](http://www.dfg.de) > Wissenschaftliche Karriere > focus)



Wissenschaftliche Karriere – Balance zwischen Forschung und Familie?



Karriere im Visier: Forschung und – oder Familie

**BioPerspectives  
2005**  
Kongress &  
Ausstellung



## BioPerspectives 2005

Nach dem guten Start in diesem Jahr organisieren 14 deutsche Fachgesellschaften aus Biowissenschaften und Biotechnologie wieder eine gemeinsame wissenschaftliche Konferenz, die BIOPERSPECTIVES 2005 (vom 10. bis 12. Mai 2005 in Wiesbaden). Darin wird 2005 auch die zweite Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Proteomforschung (DGPF) und die 23. DECHEMA-Jahrestagung der Biotechnologen eingebunden sein.

### Das gesamte Vortragsprogramm ist wieder hochkarätig. Themen sind u.a.

Bioinformatik, Chemical Genomics, Epigenomics, Industrielle Genomforschung (GenoMIK), Systembiologie, Proteomics, Medizinische Biotechnologie, Bioprozesstechnik, "Weiße Biotechnologie", Naturstoff-Forschung, RNA- und Protein Engineering ...

### Für die Plenar- und Keynotes konnten renommierte Referenten gewonnen werden:

Axel Ullrich, Otmar Wiestler, Jens Nielsen, Augustinus Bader, Peter Kramer, Günter Gauglitz, Werner Klaffke, Heinz Floss, Torben Borchert, Peter Nossin, Barry Stoddard, Marc Wilkins.

### "Partnerland"

der BIOPERSPECTIVES 2005 ist die Schweiz. Der dazu vom Schweizerischen Koordinierungsausschuss für Biotechnologie organisierte Programmstrang bietet eine gute Gelegenheit, einen Einblick in die vielfältigen Forschungsaktivitäten in unserem Nachbarland zu gewinnen.

### Weitere Highlights des Programms

sind der VBU-Tag zu einem aktuellen Thema aus der kommerziellen Biotechnologie und die Vortragsession "Biotechnology for YOU: Nutrition and Health" des DECHEMA-Zukunftsforums. Den Abschluß bildet eine Podiumsdiskussion zum Thema "Jahrhundert der Biologie – Wunsch oder Wirklichkeit?"

Anmeldungen für Posterbeiträge sind noch möglich. Unternehmen, die sich dem Fachpublikum vorstellen möchten – 2004 kamen insgesamt 1400 Teilnehmer - können in der zentral gelegenen Ausstellung Standflächen mieten.

Nähere Informationen zur Tagung finden Sie unter

**[www.bioperspectives.org](http://www.bioperspectives.org)**

## Science Digest

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

### Jungfräuliche Stammzellen

Britische Forscher haben eine Möglichkeit gefunden, embryonale Stammzellen aus unbefruchteten menschlichen Eizellen zu gewinnen: Sie behandeln die Keimzellen mit einem bestimmten Eiweiß, das ihnen das Eindringen einer Samenzelle vorgaukelt. Daraufhin beginnen sich die Eizellen zu teilen, bis sie nach vier bis fünf Tagen das Stadium erreichen, in dem die vielseitigen embryonalen Stammzellen entnommen werden können. Nach Angaben der Forscher um Karl Swann von der Universität von Wales in Cardiff handelt es sich bei den wachsenden Zellhaufen nicht um potenziell lebensfähige Embryonen, berichtet das

Wissenschaftsmagazin New Scientist (Ausg. vom 4. Dezember, S. 17). Schon in früheren Versuchen hatte Swann nachgewiesen, dass das von Spermazellen produzierte Protein die Eizellen von Mäusen dazu bringen kann, sich zu teilen. In der neuen Studie injizierten er und sein Team das Eiweiß in menschliche Eizellen, die nach dieser Scheinbefruchtung ebenfalls zu wachsen begannen. Männliches Erbgut war dabei für das Wachstum des Zellhaufens nicht notwendig, da jede Eizelle bereits zwei Chromosomensätze besitzt. Nach einer erfolgreichen Befruchtung wird normalerweise einer dieser Sätze ausgestoßen und durch den männlichen ersetzt, ein Vorgang, den Swann und

seine Kollegen mithilfe einer chemischen Behandlung bei den scheinbefruchteten Eizellen unterdrückten. Die Eizellen entwickelten sich bis zum so genannten Blastozystenstadium, in dem die Zellhaufen aus etwa 100 Zellen bestehen. In diesem Stadium werden für die Gewinnung von embryonalen Stammzellen die innersten Zellen des Zellhaufens entnommen und im Labor kultiviert. Da die restlichen Zellen bei diesem Prozedere absterben, ist die Gewinnung embryonaler Stammzellen aus lebensfähigen Embryonen in vielen Ländern verboten. Swann hofft, mit seinem Ansatz nun eine ethisch weniger umstrittene Alternative geschaffen zu haben. Andere Wissenschaftler

sind jedoch vorsichtiger, berichtet der "New Scientist". Ihre Forderung: Es müsse erst zweifelsfrei nachgewiesen werden, dass sich die unbefruchteten Blastozysten wirklich nicht weiterentwickeln können, bevor die Methode als moralisch unbedenklich eingestuft werden könne.

Der Originalartikel ist in der Fachzeitschrift *Reproduction* (Bd. 128, S. 697) erschienen. *Quelle: BdW (Online) 02.12.2004*

### Soziale Gene

Die Gene bestimmen zu einem größeren Teil das Sozialverhalten des Menschen als bislang angenommen. Zu diesem Schluss kommt der kanadische Psychologe Philippe Rushton nach der Auswertung einer Studie über Verhaltensähnlichkeiten eineiiger und zweieiiger Zwillingspaare. Dabei fand er bei den eineiigen, genetisch identischen Zwillingen deutlich größere Ähnlichkeiten im Sozialverhalten als bei den nicht-identischen Geschwisterpaaren. Die Persönlichkeit eines Kindes wird von seiner genetischen Veranlagung und von seiner Umwelt geprägt. Um zu bestimmen, wie stark der jeweilige Einfluss von Genen und Umwelt ist, werden häufig eineiige und zweieiige Zwillingspaare untersucht, da bei ihnen der Anteil der genetischen Übereinstimmung bekannt ist. So haben eineiige Zwillinge zu 100 Prozent und zweieiige zu 50 Prozent das gleiche Erbgut. Auch leben Zwillingspaare meist in der gleichen Familie, so dass bei ihnen auch das so genannte gemeinsame Umfeld übereinstimmt, zu dem beispielsweise der Beruf des Vaters, die angewendeten Erziehungsmethoden oder grundsätzliche moralische Einstellungen gehören. Die Forscher untersuchten mithilfe eines Fragebogens bei 174 eineiigen und 148 zweieiigen Zwillingen, wie sehr die Gene das Sozialverhalten bestimmen. Die Probanden sollten dabei beurteilen, wie gut Sätze wie "Ich bin jemand, auf den andere sich verlassen können" oder "Es ist wichtig, zu beenden, was man angefangen hat" auf sie zutrafen. Bei den eineiigen Geschwistern stimmten die Antworten fast doppelt so häufig überein wie bei den zweieiigen, zeigte die Auswertung. Da zwischen den Gruppen nur der Grad der genetischen Übereinstimmung und nicht das Umfeld variierte, muss dieser Unterschied durch die Gene zustande kommen, schließt Rushton aus den Ergebnissen. Sie spielen seiner Ansicht nach die wichtigste Rolle dabei, wie ausgeprägt das Sozialverhalten eines Menschen ist. Einen etwas geringeren Einfluss hätten unter-

schiedliche persönliche Erfahrungen, die die Geschwister nicht miteinander teilen, wie der eigene Freundeskreis oder erlittene Unfälle oder Krankheiten. Die familiäre Umgebung spiele dagegen eine eher untergeordnete Rolle, schreibt Rushton.

*Quelle: Proceedings of the Royal Society: Biological Sciences (Online-Vorabveröffentlichung) DOI: 10.1098/rspb.2004.2941; 01.12.2004*

### Bei Stress ziehen Telomere den Kürzeren

Langjähriger Stress lässt Menschen schneller altern, indem er die Lebensdauer bestimmter Körperzellen vermindert. Das schließen amerikanische Wissenschaftler aus den Ergebnissen einer Studie mit 58 Frauen. In Immunzellen von Probandinnen, die seit Jahren unter starkem Stress standen, waren dabei die Enden der Chromosomen deutlich kürzer als bei Frauen mit weniger Stress. Die Länge dieser DNA-Bereiche bestimmt, wie oft sich eine Zelle teilen kann und damit auch ihre Lebenserwartung. Die Entdeckung könnte auch erklären, warum Stress anfälliger gegen verschiedene Krankheiten macht, schreiben die Forscher. Bei der Geburt bestehen die so genannten Telomere am Ende der Chromosomen aus mehreren tausend Bausteinen. Im Lauf des Lebens verkürzen sie sich jedoch bei jeder Zellteilung. Unterschreiten sie eine bestimmte Länge, geht bei der nächsten Teilung wichtige genetische Information verloren und die Zelle stirbt. Die Länge der Telomere kann demnach als Marker für das Alter einer Zelle betrachtet werden. In Zellen, die sich sehr häufig teilen müssen, wie beispielsweise Knochenmarkstammzellen oder auch Immunzellen, ergänzt das Enzym Telomerase nach jeder Teilung das fehlende Stück, so dass sich diese Zellen sehr viel häufiger teilen können als andere Körperzellen. Um herauszufinden, ob die Telomere an der bereits früher beobachteten Wirkung von Stress auf Immunsystem und Alterungsprozesse eine Rolle spielen, untersuchten die Wissenschaftler Immunzellen von 58 Frauen. Sie analysierten dabei die Telomerlänge, die Aktivität der Telomerase und die Menge aggressiver freier Radikale, die ebenfalls mit dem Altern in Verbindung gebracht werden. Stress beeinflusste alle drei Faktoren, entdeckten die Wissenschaftler: Je mehr Stress die Frauen in ihrem Alltag erlebten und je länger diese Belastung schon andauerte, desto kürzer waren ihre Telomere, desto weniger aktiv war die Telomerase und desto mehr freie Radikale bildeten ihre Zellen.

Bei den Frauen mit dem höchsten Stressniveau waren die Telomere so stark verkürzt, dass ihre Zellen biologisch betrachtet etwa zehn Jahre älter waren als die von Frauen mit wenig Stress. Die Forscher vermuten, dass eine erhöhte Produktion von Stresshormonen die Bildung der freien Radikale verstärkt und diese wiederum die Telomerase schädigen. Diese beschleunigte zelluläre Alterung sei wahrscheinlich auch der Grund, warum bei Menschen mit Stress Krankheiten wie Herzprobleme und Immunschwächen häufiger auftreten als bei anderen, schreiben die Wissenschaftler.

*Quelle: PNAS (Online-Vorabveröffentlichung) DOI: 10.1073/pnas.0407162101; 30.11.2004*

### „Cool Down“! – Ein stressfreies Jahr 2005 wünscht Ihnen die Redaktion des GenomXPress.

#### Aktivierung des Immunsystems hemmt Wachstum bösartiger Hirntumoren

Operation, Strahlen- und Chemotherapie sind bei der Behandlung von bösartigen Hirntumoren meist wenig erfolgreich. Deshalb verfolgt die Arbeitsgruppe Neuroonkologie um Prof. Michael Weller aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen seit mehreren Jahren auch alternative Konzepte zu deren Therapie. Maligne Hirntumorzellen haben die besondere Eigenschaft, das Immunsystem betroffener Patienten zu schwächen. Dadurch entziehen sich die Tumorzellen einer wirksamen Immunabwehr. Als der wahrscheinlich wichtigste Faktor, den die Tumorzellen bilden und der das Immunsystem hemmt, wurde das kleine Eiweiß-Molekül TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ) identifiziert. Zwei aktuelle Publikationen der Tübinger Arbeitsgruppe in der Zeitschrift *Cancer Research* zeigen nun, dass die Ausschaltung dieses einen Moleküls einen Durchbruch in der Therapie bösartiger Hirntumoren darstellen könnte. Zunächst wurde mittels RNA-Interferenz die Bildung des TGF- $\beta$ -Moleküls in den Tumorzellen ausgeschaltet. Damit kam das Tumorwachstum in Gehirn von Mäusen zum Erliegen. Im zweiten Schritt zeigte sich, dass auch ein neuartiges, noch experimentelles Medikament (SD-208) das Tumorwachstum in der Maus hemmt. SD-208 schützt die gesunden Zellen des Wirtsorganismus vor den biologischen Wirkungen des Tumorfaktors TGF- $\beta$ : Verabreichte man die experimentelle

Substanz, war TGF- $\beta$  nicht mehr in der Lage, die Immunzellen der tumortragenden Mäuse zu blockieren. Gleichzeitig wurde die Bösartigkeit der Tumorzellen deutlich reduziert. Die Wissenschaftler hoffen, dass die Weiterentwicklung SD-208-ähnlicher Stoffe zu neuen medikamentösen Therapiekonzepten für bösartige Tumoren führt. Mit konventionellen Behandlungsmethoden können diese Hirntumoren bisher nur sehr unzureichend behandelt werden.

Quelle: *IdW (Online)* 30.11. 2004

### **Zellen aller Labore, vereint Euch!**

Wenn zwei Zellmembranen miteinander in Kontakt treten, können sich unter bestimmten Bedingungen Kanäle zwischen ihnen ausbilden. Diese verbreitern sich anschließend, so dass die Zellen miteinander verschmelzen. Amerikanische Forscher haben nun erstmals die für diesen Vorgang notwendige Energie direkt aus Experimenten bestimmt. Darüber berichten sie im Fachmagazin *Physical Review Letters*. Bill Hamilton und seine Kollegen vom Nationallaboratorium in Oak Ridge untersuchten in ihren Experimenten das Verschmelzen zweier künstlicher, aus einer Mischung eines Gels und einem Alkohol aufgebaute Zellmembranen. Traten diese miteinander in Kontakt, bildeten sich genau wie in echten biologischen Zellen ebenfalls kleine Verbindungsrohre zwischen den Membranen aus, so dass eine schwammartige Struktur entstand. Die Forscher trennten dann die so ineinander verwachsenen Membranen voneinander ab, indem sie mit einem sich schnell drehenden Zylinder mechanischen Druck ausübten. Danach beobachteten die Wissenschaftler mithilfe von Laser- und Neutronenstrahlen, wie sich die Membranen wieder zu einem Schwamm vereinigten. Aus der somit aufgezeichneten Dynamik dieses Vorgangs ließ sich dann die für das Verschmelzen notwendige Aktivierungsenergie berechnen. Hamilton zufolge beträgt diese Energie etwa 170 Millielektronenvolt, in guter Übereinstimmung mit theoretischen Modellen. Biologische Membranen werden allerdings wohl eine etwas höhere Aktivierungsenergie aufweisen, da sie nicht so elastisch sind wie die in diesen Experimenten benutzten künstlichen Membranen. Die Forscher glauben, dass ihre Untersuchungen das Verständnis wichtiger biologischer Vorgänge wie etwa das Eindringen von Viren in Zellen oder Ausschüttungen von Hormonen verbessern können.

Quelle: *BdW (Online)* 27.11. 2004

### **Wenn das Futter giftig wird**

Die Invasion fremder Arten kann verheerende Folgen für ein Ökosystem haben. Doch langfristig können sich einheimische Arten auch an störende Eindringlinge anpassen. 1935 waren hundert Exemplare der giftigen Aga-Kröte aus Venezuela in Australien ausgesetzt worden. Die Amphibien sollten eine Maikäfer-Plage beseitigen. Das schafften sie nicht und zu allem Überfluss wurden sie selbst zur Plage. Die riesigen Kröten haben sich in ganz Queensland, in großen Teilen der nördlichen Territorien und in New South Wales ausgebreitet. Sie bewegen sich mit 30 Kilometern pro Jahr Richtung Süden und Westen. Vor vier Jahren wurden sie zum ersten Mal im Kakadu-Nationalpark gesichtet, der zahlreiche weltweit einzigartige oder vom Aussterben bedrohte Pflanzen und Tiere beherbergt. Jetzt bedroht die bis zu 25 Zentimeter große Giftkröte dort das ökologische Gleichgewicht.

Die Wissenschaftler haben herausgefunden, dass sich zwei Schlangenarten, die durch das Fressen der Kröten vergiftet werden, auf den quakenden Eindringling eingestellt haben: Die Schwarzotter und die Grüne Baumnatter haben in betroffenen Gebieten in den vergangenen 80 Jahren kleinere Köpfe, aber einen größeren Körper entwickelt. Zwei andere Schlangen, die durch die Aga-Kröte nicht beeinträchtigt werden, wiesen dagegen keine Veränderungen auf. Die Forscher vermuten, dass die Ankunft der Aga-Kröte einen Selektionsdruck auf die Schlangen ausübte: Je größer eine Schlange, desto mehr Krötengift verträgt sie, ohne zu sterben. Je kleiner der Kopf einer Schlange, desto kleiner sind auch ihre möglichen Beutetiere. Die Gefahr, dass eine Schlange eine Kröte verschlingt, deren Verzehr sie umbringt, sinkt also mit der Größe des Kopfes und mit wachsender Körpergröße. Wie die Forscher schreiben, sei es daher möglich, dass der Schaden durch fremde Invasoren auf ein Ökosystem mit der Zeit nachlässt.

Quelle: *PNAS* 7. Dezember, Bd. 101, S. 17150; 30.11. 2004

### **E. coli ohne Chance auf unserer Haut**

Kieler Wissenschaftler haben ein natürliches Antibiotikum in der Haut entdeckt, das praktisch ausschließlich die Fäkalbakterien *Escherichia coli* tötet. Das Eiweiß namens Psoriasisin wird von gesunden Hautzellen bei Kontakt mit den Mikroben produziert und legt ein

wichtiges Schutzprotein der Bakterien lahm, ohne das sie nicht überleben können. Besonders häufig kommt das Bioantibiotikum an Händen und Füßen sowie an Hautstellen mit Behaarung wie der Kopfhaut, der Haut unter den Achseln oder der Gesichtshaut vor. Obwohl die Haut täglich mit einer Vielzahl an Mikroorganismen in Kontakt kommt, können sich diese nur sehr selten festsetzen und Infektionen hervorrufen. Der Grund: Der Haut steht ein breites Arsenal an Verteidigungswaffen zur Verfügung, mit dem sie die Mikroben abwehren kann. Einige dieser Waffen befinden sich ständig auf der Hautoberfläche, andere werden in einer inaktiven Form vorproduziert und bei Bedarf aktiviert und wieder andere werden erst dann hergestellt, wenn die Hautzellen tatsächlich mit Mikroorganismen in Berührung kommen. Am häufigsten ist dabei der Kontakt mit *E. coli*-Bakterien, da diese Mikroben zu Milliarden im menschlichen Darm leben. Mit Psoriasisin befindet sich im Arsenal der Haut eine speziell auf die Abwehr der Darmbakterien zugeschnittene Waffe, entdeckten die Wissenschaftler. Die Forscher konnten nachweisen, dass das Protein nur dann von den Hautzellen produziert wird, wenn sie mit von *E. coli* abgesonderten Stoffen in Berührung kommen. Um die Darmbakterien zu töten, greift das Eiweiß zu einem ganz besonderen Trick, zeigten weitere Versuche: Es entzieht den Mikroben das Spurenelement Zink und macht damit ein Enzym funktionsunfähig, das die Bakterienzellen vor den schädlichen Wirkungen der allgegenwärtigen freien Radikale schützt. Ohne dieses Enzym zerstören die aggressiven Sauerstoffteilchen lebenswichtige Prozesse innerhalb der *E. coli*-Zelle und sie stirbt ab. In weiteren Versuchen wollen die Wissenschaftler nun die Stoffe identifizieren, die die Produktion des Bioantibiotikums in den Hautzellen anregen. Sie hoffen, mithilfe dieser Erkenntnisse in Zukunft vorbeugende Therapien auch gegen andere Infektionen entwickeln zu können.

Quelle: *Nature Immunology*  
(Online-Vorabveröffentlichung)  
DOI: 10.1038/ni1142; 29.11. 2004

### **Energie macht schlau**

Erst durch eine optimierte Energiegewinnung in den Gehirnzellen konnte der Mensch die heutige Intelligenz entwickeln. Das folgern Lawrence Grossman von der medizinischen Hochschule in Detroit und seine Kollegen aus DNA-Untersuchungen an Mitochondrien, den Kraftwerken der Zellen. Dabei fanden

sie beim Menschen ausgeprägte Veränderungen an einem der Schlüsselproteine der Energiegewinnung, die bei anderen Säugetieren nicht auftraten. Das berichtet der Online-Dienst der Fachzeitschrift *Nature*. Das menschliche Gehirn braucht sehr viel Energie: Es macht nur zwei Prozent des menschlichen Körpergewichtes aus, verbraucht jedoch rund zwanzig Prozent der gesamten Körperenergie. Bisher wurde vermutet, dass der während der Evolution steigende Energiebedarf des Gehirns durch mehr Zellen gedeckt wurde – daher das im Vergleich zu anderen Säugetieren weitaus größere Gehirn. Doch ab einer bestimmten Größe stößt diese Art der Energiegewinnung an ihre Grenzen und wird ineffektiv. Nach Ansicht der Forscher muss das Gehirn demnach noch eine andere Lösung für den Energieengpass gefunden haben. Ihre Vermutung: Die Mitochondrien, die Energiefabriken der Gehirnzellen, wurden im Lauf der Zeit effizienter. Um das zu überprüfen, untersuchten sie die Zellkraftwerke auf genetische Unterschiede. Dazu verglichen sie die Gene für ein bestimmtes, für die Energiegewinnung wichtiges Protein in den Mitochondrien beim Menschen und verschiedenen Säugetieren. Dabei fanden die Wissenschaftler besonders viele Veränderungen bei der menschlichen Abstammungslinie: Allein ein kleiner Teil der DNA veränderte sich in den vergangenen 58 Millionen Jahren elf Mal. Dagegen zeigte keine Säugetierart im gleichen Zeitraum mehr als zwei oder drei Veränderungen. Da sich Proteine an so entscheidenden Stellen im Organismus selbst artübergreifend im Laufe der Evolution sehr wenig verändern, deuten die vielen Veränderungen tatsächlich auf eine Optimierung der Energiegewinnung hin, interpretieren die Forscher ihre Ergebnisse. Mit so viel mehr Power ausgestattet, habe die Evolution des menschlichen Gehirns mit Riesenschritten vorwärts schreiten können.

Quelle: *BdW (Online)* 26.11. 2004

### **Zuwanderung mit bössartigen Folgen**

Magenkrebs könnte durch aus dem Knochenmark einwandernde Stammzellen verursacht werden. Diese überraschende Entdeckung machten amerikanische Forscher bei der Untersuchung von Mäusen. Bislang waren Mediziner der Ansicht, dass sich Krebszellen aus den Stammzellen entwickeln, aus denen die Auskleidung der Magenwand entsteht. Dieser Theorie widersprechen jedoch die Erkenntnisse, über die Timothy C. Wang von der Uni-

versität von Massachusetts in Worcester und seine Kollegen. Die Mediziner untersuchten die Entstehung von Magenkrebs bei Mäusen. Sie injizierten den Nagern Zellen aus dem Knochenmark und verursachten dann eine chronische Entzündung der Magenschleimhaut, indem sie die Tiere mit dem krebserregenden Magenkeim *Helicobacter pylori* infizierten. Anschließend beobachteten sie die Aktivität der verabreichten Stammzellen. Die von dem Bakterium ausgelöste chronische Entzündung führte zum Tod der meisten normalen Zellen der Magenschleimhaut, entdeckten die Forscher. Als Reaktion darauf schickte der Körper zahlreiche der injizierten Knochenmarksstammzellen zu dieser Stelle, um den entstandenen Schaden zu reparieren. Doch aus diesen Zellen, die die Magenschleimhaut neu besiedelten, entwickelten sich anschließend Krebszellen. Daher könnten sie einen entscheidenden Beitrag zur Krebsentstehung leisten, vermuten die Forscher. "Dieses unerwartete Ergebnis könnte eine Überarbeitung des gängigen Verständnisses darüber, wie Krebs entsteht, nach sich ziehen", erklärt Wang. "Es führt möglicherweise zu neuen Methoden für Diagnose und Behandlung vieler Krebsarten."

Quelle: *Science Bd. 306, S. 1568; 26.11. 2004*

### **Cooler Junges und heiße Mädels**

Bei australischen Buschhühnern bestimmt die Temperatur im Nest das Geschlechterverhältnis beim Nachwuchs: In Jahren mit kalten Sommern bekommen die Hühner mehr Söhne als Töchter, während in warmen Sommern mehr Töchter schlüpfen. Diese Entdeckung australischer Forscher zeigt zum ersten Mal, dass auch bei Vögeln die Bruttemperatur einen Einfluss auf das Geschlecht der Nachkommen haben kann – ein Effekt, der bislang nur bei Reptilien bekannt war. Buschhühner (*Alectura lathamii*) brüten im Gegensatz zu den meisten anderen Vögeln ihre Eier nicht selbst aus, sondern legen sie in Bruthügeln aus aufgeschichtetem organischem Material ab. Im Lauf der Zeit zersetzen Bakterien dieses Material und produzieren dabei Wärme, die zusammen mit der Sonnenwärme die Bruttemperatur innerhalb des Hügels bestimmt. Im Durchschnitt liegt diese Temperatur bei 34 Grad Celsius, kann jedoch abhängig von der Umgebungstemperatur zwischen 30 und 38 Grad schwanken. Um den Einfluss solcher Temperaturveränderungen auf den Buschhuhn-Nachwuchs zu untersuchen, sammelten die Wissen-

schaftler knapp 100 Eier aus natürlichen Bruthügeln und brüteten sie im Labor bei verschiedenen Temperaturen aus. Dabei hatte die Temperatur besonders zu Beginn der Entwicklung einen deutlich Einfluss auf die Küken: Aus den bei 31 Grad gelagerten Eiern schlüpften fast 80 Prozent männliche Küken, während bei 36 Grad über 70 Prozent des Nachwuchses weiblich waren. Bei 34 Grad war das Geschlechterverhältnis ausgeglichen. Sowohl bei der höheren als auch bei der niedrigeren Temperatur starben mehr Embryonen während der Entwicklung ab als bei 34 Grad. Ein ähnlicher Einfluss der Umgebungstemperatur auf das Geschlechterverhältnis ist auch bei Eidechsen bekannt. Hier entscheidet sich das Geschlecht des Nachwuchses jedoch erst während der Entwicklung des Eis, während es bei Vögeln von Geschlechtschromosomen bestimmt und schon im Moment der Befruchtung festgelegt wird. Wie genau daher die Umgebungstemperatur das Geschlechterverhältnis beeinflusst, können die Forscher noch nicht sagen. Sie vermuten jedoch, dass bei niedrigeren Bruttemperaturen mehr weibliche und bei höheren Temperaturen mehr männliche Embryonen absterben und sich das Geschlechterverhältnis auf diese Weise verschiebt.

Quelle: *Proceedings of the Royal Society: Biology Letters (Online-Vorabveröffentlichung)* DOI: 10.1098/rsbl.2004.0247; 24.11. 2004

### **Gendefekt macht Raucher schneller süchtig**

Manche Heranwachsende werden besonders schnell nikotinabhängig, weil ihre Leber den Giftstoff aufgrund eines bestimmten Gendefekts nur sehr langsam abbaut. Das vermuten kanadische Forscher nach einer Untersuchung von mehr als 1.200 Jugendlichen. Die Wissenschaftler analysierten Angaben zu Rauchgewohnheiten und Symptome der Nikotinabhängigkeit der Schüler und bestimmten anhand von Blutproben ein genetisches Profil der Probanden. Zusätzlich wurden 228 der Freiwilligen, die zu Beginn der Studie zwar rauchten, jedoch noch nicht abhängig waren, von den Forschern über einen Zeitraum von etwa zwei Jahren beobachtet. In dieser Zeit wurden 67 der Schüler nikotinsüchtig. Probanden, die eine inaktive Variante des Gens CYP2A6 trugen, entwickelten dreimal häufiger eine körperliche Abhängigkeit von dem Nervengift als Teilnehmer mit der normalen Genvariante. Allerdings griffen sie im Vergleich weniger häu-

fig zum Glimmstängel, fanden die Forscher. Der Gendefekt verlangsamt den Abbau von Nikotin in der Leber. Dadurch ist das Gehirn dem Giftstoff verlängert und möglicherweise auch besonders intensiv ausgesetzt, vermuten die Wissenschaftler. Das könnte die Stoffwechselprozesse ankurbeln, die schließlich zu einer körperlichen Abhängigkeit führen. Möglicherweise bewirkt dieser Effekt jedoch gleichzeitig, dass die Betroffenen weniger Zigaretten für die Befriedigung ihrer Sucht benötigen.

Quelle: *Tobacco Control* Bd. 13, S. 422; 24.11. 2004

### **Proteinfaltung hilft neue molekularer Wirkstoffkandidaten zu finden**

Die Untersuchung von Ähnlichkeiten zwischen Proteinen ist eine wichtige Strategie bei der Fahndung nach neuen Wirkstoffen. Bisher konzentrierte man sich hierbei auf die Aminosäuresequenz oder die Wirkungsweise der Proteine. Doch evolutionär gesehen ist es die räumliche Struktur, also die Faltung der Proteine, die wesentlich stärker konserviert ist als ihre Sequenz. Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für molekulare Physiologie in Dortmund haben jetzt eine neue Strategie für die Suche nach Wirkstoffkandidaten vorgestellt, die auf so genannten Proteinstruktur-Ähnlichkeits-Clustern aufbaut. Diese können aus Enzymen mit ähnlicher Kernstruktur, die an ganz verschiedenen Reaktionen beteiligt sind und völlig unterschiedliche Funktionen haben, bestehen. So ergab eine kleine Bibliothek von nur 147 Verbindungen, die ausgehend von einem in der Natur vorkommenden Inhibitor eines dieser Enzyme erzeugt wurde, neue leistungsfähige und selektive Hemmstoffe für andere Enzyme dieses Clusters. Proteinstruktur-Ähnlichkeits-Cluster erscheinen daher als eine neue erfolgversprechende Methode, um - ausgehend von evolutionär erprobten Naturstoffen - neue Arzneistoffe zu entwickeln (PNAS, Early Edition, 17. November 2004).

Quelle: *IdW (Online)* 22.11. 2004

### **Wie der Ur-Opa von Mensch und Schimpanse aussah**

Wie der letzte gemeinsame Vorfahr aller Menschenaffen ausgesehen haben könnte, darauf deutet ein Fossilfund aus Spanien hin: Das rund 13 Millionen Jahre alte Skelett ist eines der am besten erhaltenen Fossilien aus

dieser Zeit und weist viele für moderne Menschenaffen typische Körpermerkmale auf. Zu den modernen Menschenaffen zählen neben dem Menschen die Orang-Utans, Schimpansen und Gorillas. Vor ungefähr 16 bis 11 Millionen Jahren trennten sich die Entwicklungslinie der heutigen Affen und der Menschenaffen und Menschen. Der nach seinem Fundort in der Nähe von Barcelona benannte *Pierolapithecus catalaunicus* könnte der erste Vertreter der Menschenaffen nach dieser Trennung gewesen sein, erklären die Forscher. Dieser Vorfahr war zwar schon in anderen Fossilienfunden vermutet worden, diese waren jedoch im Vergleich primitiver als der jetzige Fund. Obwohl die fossilen Überreste des *Pierolapithecus* in Spanien gefunden wurden, hatte er wohl ursprünglich in Afrika gelebt, vermuten die Wissenschaftler. *Pierolapithecus catalaunicus* war etwa so groß wie ein Schimpanse, wog etwa 35 Kilogramm und ernährte sich vermutlich von Früchten. Seine Körpermerkmale ermöglichten ihm das Klettern auf Bäumen und sind immer noch typisch für die heutigen Menschenaffen. Dazu gehören eine unbiegsame untere Wirbelsäule, ein flacher Brustkorb und Schulterblätter, die auf dem Rücken und nicht an der Seite anliegen. *Pierolapithecus* hatte allerdings auch einige Merkmale, wie sie heute nur noch typisch für Affen wie Gibbons und andere dem Menschen weniger ähnliche Affen sind, beispielsweise kurze Finger und Zehen. Daher widerlege der Fund die bisherige Annahme, dass alle Merkmale der modernen Menschenaffen auch schon in deren letztem gemeinsamen Vorfahren vorhanden waren: Viele Eigenschaften hatten sich wohl getrennt und vielleicht sogar mehrfach während der Entwicklung der Menschenaffen herausgebildet.

Quelle: *Science (Bd. 306, S. 1339)* 19.11. 2004

### **Dem Geheimnis der Zelle auf der Spur**

Heidelberger Forscher entdecken Proteine, die Informationen von Histonen ablesen können. "Ein weiterer Schritt zum Verständnis der Vorgänge, die aus einer Zelle eine Blut- oder Hautzelle werden lassen, ist getan", fasst Professor Renato Paro, Leiter der Abteilung Epigenetik am Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH), die Ergebnisse der neuesten Publikation aus seiner Arbeitsgruppe (Ringrose, L. et al., Molecular

Cell, Vol. 16, 4) zusammen. In jeder Zelle befindet sich die Erbinformation für den gesamten Organismus. Somit könnte aus jeder Zelle eine Hautzelle, eine Leberzelle oder eine Muskelzelle werden. Da für jede dieser Zellarten aber nur bestimmte Gene aktiv sein dürfen, werden die anderen Gene ausgeschaltet. In einer Art zellulärem Gedächtnis vererbt die so gestaltete Zelle die Information, welche Gene auszuschalten sind. Zurzeit arbeiten zahlreiche Molekularbiologen daran, die Funktionsweise des Ausschaltens zu verstehen. Histone besitzen kleine Fortsätze an ihren Aminosäurebausteinen, die verschieden ausgestaltet sind. Beispielsweise kann an diesen Fortsätzen eine Methylgruppe, bestehend aus einem Kohlenstoffatom und drei Wasserstoffatomen, sitzen. "Diese Fortsätze wirken somit wie Flaggen, die von anderen Proteinen gelesen werden können", erläutert Renato Paro. Somit entsteht neben dem genetischen Code der DNS eine weitere Informationsebene, und einige Wissenschaftler sprechen auch schon vom "Histon-Code". Die Informationen, die über die Histone weiter gegeben werden, sind durchaus wichtig. Ein Beispiel hierfür sind die so genannten Geschlechtschromosomen, wie Renato Paro erläutert. Eine männliche Zelle hat ein X- und ein Y-Chromosom, eine weibliche Zelle hat aber zwei X-Chromosomen. Da aber nur von einem X-Chromosom die Erbinformation abgelesen werden darf, wird das zweite Chromosom in den weiblichen Zellen stillgelegt. Und dafür sind die Histone verantwortlich. Die Wissenschaftler wollten bei ihren Untersuchungen nun herausfinden, welche Proteine die Informationen der Histone ablesen können. Hierfür wurden Gene an Fruchtfliegen untersucht, die für die Aufrechterhaltung von Zellzuständen verantwortlich sind. Ist dabei eine bestimmte Markierung, wie beispielsweise eine Methylgruppe, auf dem entsprechenden Histon, erkennt das andockende Protein, dass dieses Gen inaktiv bleiben muss. Im Fall der Fruchtfliege sind dies die Proteine der so genannten Polycomb Gruppe, wie die Arbeitsgruppe um Renato Paro aufzeigen konnte. Sollte bei diesem Ablesen einmal etwas schief gehen, können die Folgen durchaus dramatisch sein. "Dann kann es vorkommen, dass der Fruchtfliege ein zweites Flügelpaar wächst oder ein Bein am falschen Segment entsteht", so der Molekularbiologe Paro.

Quelle: *IdW (Online)* 19.11. 2004

### **Wichtiges Gen für Erforschung der Parkinson-Krankheit gefunden**

Ein internationales Team aus Wissenschaftlern hat ein Gen entdeckt, das im Fall einer Mutation eine erbliche Form der Parkinson-Krankheit verursacht. Obwohl die Parkinson-Krankheit in der Mehrzahl der Fälle nicht erblich ist, könnte diese Entdeckung zu neuen Möglichkeiten der Therapie oder zur Verhütung der Erkrankung führen. Beteiligt an der Erforschung sind das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung am Universitätsklinikum Tübingen, das GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg und die Mayo-Clinic in Jacksonville, Florida. Parkinson ist eine der häufigsten degenerativen Krankheiten. Die Betroffenen erkranken meist in fortgeschrittenem Alter, leiden unter zunehmender Störung der Motorik und werden häufig zu Pflegefällen. Direkte Ursache der Symptome ist ein Mangel des Nervenüberträgerstoffs Dopamin im Gehirn. Dieser kann durch Medikamente eine Zeit lang ausgeglichen werden, eine Therapie gegen das unaufhaltsame Fortschreiten der Erkrankung und der damit einhergehenden Behinderung ist bis jetzt jedoch nicht möglich. Mit der Entdeckung der molekularen Grundlagen der relativ seltenen erblichen Formen der Parkinson-Krankheit hoffen die Wissenschaftler nun einen Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Behandlungsformen zu finden. Das auf Chromosom 12 gelegene, neu entdeckte Gen enthält den "Bauplan" für das Protein LRRK2 (Leucin Rich Repeat Kinase 2). Bemerkenswert ist, dass Erkrankte mit LRRK2-Mutationen alle klinischen Symptome der Parkinson-Krankheit aufweisen, aber im Gehirn der Mutationsträger Veränderungen gefunden wurden, die bislang verschiedenen Unterformen des Parkinson-Syndroms zugeordnet waren. Das bedeutet, dass die Mutation dieses Gens offenbar verschiedene neurodegenerative Prozesse auslösen kann. Bisher gingen die Wissenschaftler davon aus, dass unterschiedliche Veränderungen im Gehirn auch unterschiedliche Ursachen haben.

Mit der Entdeckung des Gens hat sich nun gezeigt, dass eine Ursache mehrere Veränderungen im Gehirn auslösen kann. Die Wissenschaftler folgern daraus, dass das Protein eine zentrale Bedeutung bei der Entstehung von diversen neurodegenerativen Erkrankungen haben könnte. Mutationen wurden bislang bei sechs von 32 untersuchten Familien mit

dominantem Erbgang gefunden. Diese Mutationen scheinen also eine relativ häufige Ursache des dominant-erblichen Parkinson-Syndroms zu sein. Zum Vergleich: Im 1998 entdeckten Gen für  $\alpha$ -Synuclein wurden in den letzten Jahren weltweit nur drei verschiedene Mutationen gefunden. Dieses Gen ist ebenfalls für eine dominant-erbliche Form der Parkinson-Krankheit verantwortlich. In der Zukunft wird es Aufgabe der Wissenschaft sein, die Funktion von LRRK2 und die Konsequenzen der Mutationen auf den Zellstoffwechsel zu untersuchen, um neue therapeutische Möglichkeiten zu entwickeln. Die Forschungsergebnisse wurden in der Novemberausgabe der Fachzeitschrift "Neuron" veröffentlicht.

Quelle: *IdW (Online)* 17.11. 2004

### **Scharfe Einblicke**

Leuchtende Farbstoffmoleküle helfen Molekularbiologen, Proteine und deren Funktion zu untersuchen. Deutsche Wissenschaftler gingen nun einen Schritt weiter und entwickelten ein neues Mikroskop, mit dem sie jedes einzelne Farbstoffmolekül - angedockt an einen DNS-Strang - beobachten können. Damit erreichten sie eine fast atomare Auflösung von nur zehn Millionstel Metern. Laut ihrem Bericht im Fachblatt *Physical Review Letters* ließe sich diese in Zukunft sogar noch steigern. "Die Metallspitze des Mikroskops liefert gleichzeitig ein hochaufgelöstes Bild der Topografie und ein optisches Signal für die detaillierte Oberflächen-Analyse", erklären Heinrich Frey und seine Kollegen von der Abteilung Molekulare Strukturbiologie am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried. Um mit ihrem so genannten Rasternahfeldmikroskop eine so hohe Auflösung zu erreichen, beleuchteten die Forscher die Nanometer feine Spitze aus Metall mithilfe einer Glasfaser. Eine Blendenöffnung begrenzt das einfallende Laserlicht auf einen kleinen Bereich um die Abtastspitze, so dass ein vorzeitiges Ausbleichen der Fluoreszenzfarbstoffe minimiert wird - ein Problem, mit dem alle Fluoreszenzmikroskope bisher leben mussten. Die Spitze selbst sorgt noch einmal für eine weitere Konzentration des Lichts an ihrem Ende. Hierbei rastert die Nadelspitze eine Oberfläche ab. Einerseits erhalten die Forscher damit durch Kraftwechselwirkung Daten über die Topographie der Probe, andererseits liefert das Laserlicht gleichzeitig optische Details des Objekts. So können fluoreszenzmarkierte oder

auch selbst fluoreszierende Moleküle, zum Beispiel an der Oberfläche von biologischen Strukturen, mit sehr hoher Auflösung erkannt werden. In ihrem Versuch verknüpften die Forscher die Enden von DNS-Molekülen mit dem Farbstoff Cy-3. Basierend auf diesen ersten Experimenten lassen sich bei biologischen Strukturen Rückschlüsse auf ihren Standort und ihre Funktion in einer Zelle ziehen. Frey und Kollegen sind sich sicher, dass diese neue optische Nahfeldmikroskop bereits jetzt völlig neue Untersuchungsmöglichkeiten für die Molekular- und Zellbiologie ermöglicht.

Quelle: *BdW (Online)* 13.11. 2004

### **Ein Zahn macht noch kein Säugetier**

Um Verwandtschaftsbeziehungen zwischen ausgestorbenen Säugetier-Arten zu erforschen, verlassen sich Paläontologen häufig auf versteinerte Zähne - schließlich sind sie nicht selten das einzige, was von einem Tier übrig bleibt. Ob sich Entwicklungsschritte anhand von Zähnen besonders gut nachvollziehen lassen, ist aber fraglich, berichten Forscher von der Universität von Helsinki in der Zeitschrift *Nature*. Die finnischen Forscher fanden heraus, dass mehrere Kennzeichen, wie zum Beispiel die Zahl, Form und Position der Höcker auf den Zähnen, die Form der Furchen und sogar die Zahl der Zähne lediglich vom Niveau eines einzigen Signalproteins namens Ectodysplasin abhängt. Das entdeckten sie, als sie drei unterschiedliche Linien von Mäusen untersuchten: normale Mäuse, natürliche Mutanten, denen Ectodysplasin fehlt und eine dritte transgene Linie, bei denen mehr von dem Protein als gewöhnlich in den Zellen vorhanden ist. Die Zähne der Mäuse ohne Ectodysplasin waren kleiner als gewöhnlich und ihnen fehlten außerdem die Höcker. Den transgenen Mäusen mit dem Ectodysplasin-Überschuss wuchs zum Teil sogar ein zusätzlicher Backenzahn, außerdem war das Relief auf der Zahnoberfläche ausgeprägter als bei normalen Mäusen. Die Forscher schließen daraus, dass sich einzelne Zahnkennzeichen im Laufe der Evolution nicht unbedingt unabhängig voneinander entwickeln können. Bei Walen und Robben, die ähnlich einfache Zähne haben wie der Maus-Mutant, war womöglich keine lange Entwicklung für diese Veränderung nötig, sondern nur eine einzige Mutation.

Quelle: *Nature* Bd. 432, S. 211; 12.11. 2004

### **Wie die Fledermäuse zum Fliegen kamen**

Fledermäuse lernten von etwa 50 Millionen Jahren von heute auf morgen das Fliegen: Die Veränderung eines einzigen Gens ließ ihnen ungewöhnlich lange Finger wachsen, aus denen sich ihre Flügel entwickelten. Ein solcher für die Evolution sehr schneller Übergang vom nicht fliegenden Vorfahren zur fliegenden Fledermaus erklärt auch, warum niemals Fossilien von Tieren aus einem Übergangsstadium gefunden wurden. Das berichtet das Wissenschaftsmagazin *New Scientist*. Schon die ältesten Fledermausfossilien ähneln den heute lebenden Tieren sehr stark: Beide besitzen in ihren Flügeln extrem lange Fingerknochen, zwischen denen die Flughaut gespannt ist. Um herauszufinden, warum die Finger der fliegenden Säugetiere so viel länger sind als beispielsweise die von Mäusen, untersuchte Sears die Vorgänge bei der embryonalen Entwicklung der Finger. Sowohl bei den Nagern als auch bei den fliegenden Säugetieren bildeten sich die Fingerknochen aus Knorpelzellen, die sich in den so genannten Wachstumsfugen zu Knochenzellen weiterentwickeln. Bei den Fledermäusen war jedoch eine Schlüsselregion dieser Wachstumsfuge stark vergrößert. Der Grund dafür war die Wirkung eines Gens namens BMP2, das die Information für einen Knochenwachstumsfaktor trägt: Dieses Gen war in der Wachstumsfuge der Fledermausknochen aktiv, wohingegen es bei den Mäuse-Embryonen abgeschaltet war. Weitere Experimente zeigten, dass BMP2 tatsächlich die langen Finger verursachte: Wurde den Mäuse-Embryonen der Wachstumsfaktor künstlich verabreicht, verlängerten sich ihre Finger genauso wie die der Fledermause. Die Forscher vermuten, dass die Aktivierung des BMP2-Gens die Entwicklung der Fledermause angestoßen hat. Diese kleine Veränderung habe ausgereicht, um relativ schnell aus den nicht fliegenden Vorfahren der Tiere die fliegenden Fledermäuse entstehen zu lassen. Dabei gab es wahrscheinlich nur wenige Übergangsformen, die im Vergleich auch nur recht kurze Zeit lebten. Das erkläre auch, warum keine fossilen Funde von Fledermäusen älter sind als 50 Millionen Jahre.

Quelle: *New Scientist*

Ausg. vom 13. November, S. 16

### **Milch machte zuerst müde Nomaden munter**

Die ersten Menschen, die auch als Erwachsene gut Milch vertragen konnten, lebten vor etwa 5000 Jahren im Ural: Vor 4800 bis 6600 Jahren trat dort bei nomadischen Hirten zum ersten Mal eine Genmutation auf, die es Erwachsenen ermöglichte, Milch zu verdauen. Das ergab die Untersuchung eines Forscherteams um Leena Peltonen von der Universität von Helsinki. Die Forscher präsentierten ihre Ergebnisse auf dem Jahrestreffen der Amerikanischen Gesellschaft für Humangenetik in Toronto. Die Wissenschaftler untersuchten 1611 DNA-Proben von 37 Völkern auf vier Kontinenten. Die Untersuchung ergab, dass die Mutation vermutlich zuerst bei zwischen dem Uralgebirge und der Wolga lebenden Völkern auftrat. Die genetische Veränderung ging wahrscheinlich aus einem Vorläufer hervor, der sich bei der Vermischung dieser Völker mit Stämmen aus den Asiatischen Steppen entwickelte, vermuten die Forscher. Laut Peltonen entstand die Mutation eher zufällig. Da die Nomaden allerdings Milchvieh hielten, war sie von Vorteil und verbreitete sich. Fast alle Säuglinge produzieren Lactase, ein Enzym, mit dem sie Milchzucker spalten und so Milch gut vertragen können. Allerdings schaltet sich das zur Herstellung dieses Enzyms nötige Gen bei mehr als der Hälfte der Menschen nach der Kindheit ab: Sie entwickeln eine Lactose-Intoleranz und vertragen daher keine Milch mehr. Die Mutation verhindert vermutlich dieses Abschalten des Gens. Peltonen und ihre Kollegen hatten dies bereits vor zwei Jahren entdeckt und konnten nun Zeit und Ort dieser Genveränderung bestimmen. Ihre Ergebnisse gelten als ein weiteres Indiz für die umstrittene These, dass die indogermanischen Sprachen mit den nomadischen Hirten, dem so genannten Kurganvolk, vor 4500 bis 3500 Jahren nach Europa gelangten und nicht durch anatolische Bauern verbreitet wurden. Die indogermanischen Sprachen haben sich zu der größten modernen Sprachenfamilie entwickelt.

Quelle: *BdW (Online)* 09.11. 2004

### **Viele Konkurrenten um ein Weibchen beschleunigen die Evolution**

Konkurrenz belebt nicht nur das Geschäft, sondern auch die Evolution: Gibt es bei einer Art viele Konkurrenten um einen Paar-

ungspartner, verändern sich bestimmte, der Fortpflanzung dienende Gene schneller als bei Arten mit weniger Mitbewerbern. Das haben amerikanische Biologen bei einer Untersuchung verschiedener Primatenarten entdeckt. Durch die schnellere Veränderungsrate steigt die Wahrscheinlichkeit, einen Vorteil gegenüber den Konkurrenten erzielen und eigenen Nachwuchs produzieren zu können. Je mehr Mitbewerber es um die Gunst eines Weibchens gibt, desto besser sind die Männchen ausgerüstet, um die Konkurrenten hinter sich zu lassen und selbst zum Zuge zu kommen. So haben beispielsweise bei Primaten die Männchen von Spezies mit promiskuitiven Weibchen häufig größere Geschlechtsorgane und produzieren mehr Spermien als die von verwandten Arten, bei denen die Weibchen wählerischer sind. Auch die Zähigkeit der Samenflüssigkeit gehört in diese Kategorie: Gibt es viel Konkurrenz, ist das abgesonderte Spermium sehr zähflüssig und bildet einen festen Pfropfen im Geschlechtsorgan der Weibchen. Dagegen ist die Samenflüssigkeit bei Arten, wo das Männchen sicher sein kann, der einzige Paarungspartner zu sein, eher flüssig. Dahinter steckt offenbar eine stark beschleunigte Evolution der verantwortlichen Gene. Die Forscher verglichen bei Primatenarten mit unterschiedlichem Paarungsverhalten das Gen SEMG2, das die Information für ein Protein namens Semenogelin enthält. Dieses Eiweiß ist ein Hauptbestandteil der Samenflüssigkeit und bildet die Quervernetzungen, die den Samen im Sexualtrakt des Weibchens zäh werden lassen. Bei den Arten mit vielen Paarungspartnern wie Schimpansen und Makaken fanden die Wissenschaftler deutlich mehr Veränderungen des Gens als bei den eher monogam lebenden Primaten wie Gibbons, Mantellaffen und Gorillas. Diese Veränderungen dienten alle dazu, das Semenogelin wirksamer zu machen. Die schnellere Veränderung bei großer Konkurrenz ist nach Ansicht der Forscher für eine ständige Verbesserung der Fortpflanzungsstrategie unabdingbar. Je zäher der Samenpfropf im Geschlechtsorgan des Weibchens ist, desto effektiver wird eine Befruchtung durch ein anderes Männchen verhindert. Der Pfropf sei demnach so eine Art Keuschheitsgürtel, schreiben die Forscher.

Quelle: *Nature Genetics*

(*Online-Vorabveröffentlichung*)

DOI: 10.1038/ng1471; 08.11. 2004

# Jobbörse

Bielefeld University  
Chair of Genome Research



Am Lehrstuhl für Genomforschung der  
**Universität Bielefeld**

sind PhD-Stellen auf dem Gebiet der strukturellen und funktionellen Genomforschung bei Pflanzen zu besetzen (mehrere Drittmittel-finanzierte Projekte).

Der Lehrstuhl für Genomforschung ist zusammen mit dem Lehrstuhl für Genetik und dem Institut für Bioinformatik Teil des CeBiTec (Center for Biotechnology) der Universität Bielefeld. Auch mit anderen Abteilungen und Fakultäten bestehen sehr rege interdisziplinäre Kooperationen. Wir untersuchen die Funktionen von Genen und Genfamilien der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* vorwiegend auf genomischer Ebene. Ein Schwerpunkt des Interesses liegt dabei auf der koordinierten Regulation von Genen, die in einem biologischen Prozess zusammenwirken sowie die Regulation der Expression von Transkriptionsfaktoren auf transkriptioneller und post-transkriptioneller Ebene (microRNAs, subzelluläre Partitionierung). Die Übertragung der Resultate dieser Grundlagenforschung in die Praxis erfolgt an Nutzpflanzen wie Raps und Zuckerrübe. Die einzelnen Projekte beinhalten:

- Erstellung physikalischer Karten in Zuckerrübe,
- Vergleichende Untersuchungen von Genomabschnitten in *Brassica napus* und in *Arabidopsis thaliana*,
- TILLING bei Raps,
- Regulation von MYB-Transkriptionsfaktoren durch nukleo-cytoplasmatische Partitionierung und durch miRNAs,
- Interaktionsstudien von Transkriptionsfaktoren in vitro und in planta.

Wir erwarten von Ihnen Eigeninitiative, hohes Engagement, Teamgeist und fundierte Kenntnisse in Molekularbiologie. Erfahrung im Umgang mit Pflanzen ist vorteilhaft, aber nicht Bedingung. Die Stellen stehen ab sofort zur Verfügung, die Vergütung richtet sich nach BAT.

Bewerbungen und unverbindliche

Anfragen bitte richten an:

Prof. Dr. Bernd Weisshaar,

**Lehrstuhl für Genomforschung**

**Fakultät für Biologie**

**Universität Bielefeld**

D-33594 Bielefeld,

e-Mail: [genomforschung@uni-bielefeld.de](mailto:genomforschung@uni-bielefeld.de),

URL: [www.genomforschung.uni-bielefeld.de](http://www.genomforschung.uni-bielefeld.de),

Fax: +49-521-106-6423.

## PhD position

### at MPI for Developmental Biology

A PhD position candidate is available immediately as part of SY-STEM, a new Marie-Curie Research and Training Network (RTN) that uses systems biology approaches to analyze stem cell function in *Arabidopsis*. This post is for a project in the lab of Detlef Weigel in the Department of Molecular Biology at the Max Planck Institute for Developmental Biology in Tuebingen, Germany. The project will focus on the role of microRNAs and transcription factors in stem cell biology. Information on the department can be found at <http://weigel-world.org>.

Candidates must be citizens of an EU Member State (other than Germany) or of an EU Candidate State. The successful candidate needs to be strongly motivated and have demonstrated expertise in molecular genetics and genomics. Computational skills are a plus, as this project strives to integrate many large-scale data sets.

Applications including a curriculum vitae and grades of university exams should be sent as single PDF files to Ms. Huelya Wicher at [wicher@tuebingen.mpg.de](mailto:wicher@tuebingen.mpg.de), with the subject line "SY-STEM PhD position". Please have at least two letters of reference from senior scientists familiar with your abilities sent on your behalf to the same email address.

The Max Planck Institute is an Equal Opportunity Employer.



Das IPK ist eine gemeinnützige Forschungseinrichtung mit über 400 Beschäftigten in der Rechtsform einer Stiftung des öffentlichen Rechts und wird im Rahmen der "Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz" vom Land Sachsen-Anhalt und von der Bundesrepublik Deutschland institutionell gefördert. In der Arbeitsgruppe "Molekulare Marker" ([www.ipk-gatersleben.de/en/02/02/01/](http://www.ipk-gatersleben.de/en/02/02/01/)) ist ab dem 1. Februar 2005, zunächst befristet auf zweieinhalb Jahre, eine Stelle für eine(n) promoviert(e)n

### Wissenschaftliche(n) Mitarbeiter/in (BAT-O IIa) (Stellenummer 31/12/04)

zu besetzen.

Aufgabengebiet: Wissenschaftliche Mitarbeit an einem vom BMBF im Rahmen des Forschungsprogramms "Genomanalyse am biologischen System Pflanze" (GABI) geförderten Forschungsprojekt (GABI-Malt). Im Rahmen der geplanten Arbeiten sollen mit Hilfe eines cDNA Array basierten functional genomics Ansatzes Kandidatengene für das Merkmal Brauqualität bei Gerste (*Hordeum vulgare*) identifiziert und charakterisiert werden. Die Arbeiten umfassen die Transkriptomanalyse in unterschiedlichen Gerstensorten, RT-PCR Experimente, sowie die genetische Analyse von Transkriptionsmustern.

Bewerber/innen sollten über eine abgeschlossene Promotion im Bereich Molekulargenetik oder Zellbiologie sowie über Arbeitserfahrung auf den Gebieten Molekulargenetik und Genomforschung verfügen. Praktische Kenntnisse auf dem Gebiet der Transkriptomanalyse sind von Vorteil.

Für die Durchführung der Arbeiten steht am IPK mit dem Pflanzengenom-Ressourcen-Centrum eine leistungsfähige Technologie- und Bioinformatikplattform zur Verfügung.

Interessenten wenden sich bitte für weitere Informationen an den Projektleiter, Prof. Dr. Andreas Graner, Abt. Genbank, Arbeitsgruppe Molekulare Marker

(Tel. 039482-5521,

E-Mail: [graner@IPK-Gatersleben.de](mailto:graner@IPK-Gatersleben.de)).

Bitte richten Sie Ihre Anfragen und Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen (Lebenslauf, Publikationsverzeichnis, Abschlusszeugnisse, sowie 3 Referenzadressen) bis zum 4.1.05 unter Angabe der Stellenummer an das:

### Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung

Personalwesen, Corrensstraße 3, D-06466 Gatersleben  
Telefon: 039482-5327, Telefax: 039482-5286

Schwerbehinderte erhalten bei gleicher Eignung den Vorzug. Qualifizierte Frauen werden besonders aufgefordert, sich zu bewerben.



### Am Institut für Entwicklungs- und Molekularbiologie der Pflanzen

ist im Rahmen eines vom BMBF geförderten Drittmittelprojektes zum 1. Januar 2005 die Stelle einer/eines

### Doktorandin/Doktoranden BAT IIa/2

zu besetzen. Die Stelle ist zunächst auf 2,5 Jahre befristet, kann aber um weitere sechs Monate verlängert werden.

Wir untersuchen die molekularen Ursachen der Kältetoleranz bestimmter Maissorten. Im Rahmen der Doktorarbeit sollen vergleichende Transkriptprofile zwischen kälteempfindlichen und -toleranten Maislinien erstellt werden, um Gene zu identifizieren, die bei der Ausprägung der Kältetoleranz eine Rolle spielen. Eine Verifizierung dieser Kandidatengene erfolgt anschließend in Mais und *Arabidopsis*.

Grundkenntnisse molekularbiologischer Methoden sind erwünscht. Die Heinrich-Heine-Universität strebt eine Erhöhung des Anteils von Frauen im wissenschaftlichen Bereich an und fordert Frauen deshalb nachdrücklich zur Bewerbung auf. Bewerbungen von Schwerbehinderten werden bei gleicher Eignung bevorzugt.

Bewerbungen bitte an:

Prof. Dr. Peter Westhoff

### Institut für Entwicklungs- und Molekularbiologie der Pflanzen Heinrich-Heine-Universität

Geb. 26.03.02, Universitätsstraße 1, D-40225 Düsseldorf  
Tel.: 0221-8112338, e-Mail: [west@uni-duesseldorf.de](mailto:west@uni-duesseldorf.de)

A permanent position for a young

### researcher grade 2 (CR2)

should be opened in 2005 in the laboratory of Plant Nitrogen Nutrition in Versailles: [www.ijpb.versailles.inra.fr/fr/nap/nap\\_accueil.htm](http://www.ijpb.versailles.inra.fr/fr/nap/nap_accueil.htm).

The aim of the work is to explore the natural variability of *Arabidopsis* for nitrogen use efficiency, using molecular physiology and quantitative genetics. Additional information and application forms and files will be available at the beginning of January at the INRA human resources Web site: [www.inra.fr/drh/ita/concours/concoursr.htm](http://www.inra.fr/drh/ita/concours/concoursr.htm).

The end of February is the deadline for applications.

For any additional information concerning this position, please contact :

Françoise Vedele,

**Unité de Nutrition Azotée des Plantes, INRA,**

route de St Cyr, 78026 Versailles

cedex ([vedele@versailles.inra.fr](mailto:vedele@versailles.inra.fr)).

Tel : 33 (0)1 30 83 30 67 ou 06 72 91 93 30

Fax : 33 (0)1 30 83 30 96



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



Genomanalyse  
im Biologischen  
System Pflanze



Genomforschung an  
Mikroorganismen



Nationales  
Genomforschungsnetz

## Impressum

GenomXPress Nr. 4/04 · Dezember 2004 · Newsletter von GABI, GenoMik und NGFN mit Informationen aus der deutschen Genomforschung. Der GenomXPress erscheint im März, Juni, September und Dezember. Redaktionsschluss für die nächste Ausgabe ist der 18.2.2005.

## 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 0331-567-8301 · Fax 0331-56789-8301 · freitag@mpimp-golm.mpg.de

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

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

Dr. Lena Grimm · **TT-NGFN** · Fraunhofer-Patentstelle für die Deutsche Forschung Leonrodstr. 68  
80636 München · Tel.: 089-12 05-66 04 · Fax: 089-12 05-68 02 · lena.grimm@pst.fraunhofer.de

Der Inhalt von namentlich gezeichneten Artikeln liegt in Verantwortung des jeweiligen Autors.

Der Inhalt des GenomXPress ist auch über die Internetseiten der GABI, GenoMik und des NGFN  
([www.gabi.de](http://www.gabi.de) · [www.genomik.uni-goettingen.de](http://www.genomik.uni-goettingen.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