

GENOMXPRESS 3.04

Informationen aus der deutschen Genomforschung | September 2004

Explorative Projekte – drei NGFN Projekte stellen sich vor · AtGen-Express – eine weltweit einmalige Ressource für die Forschung am Modell Arabidopsis · **Importierte Fitness – Kölner Wissenschaftler erforschen die Stammesgeschichte eines Resistenzgenes** · Der Akne-Erreger – Göttinger Forscher lüften die im Erbgut des Akne-Bakteriums verschlüsselten Geheimnisse · **Offizieller Start des ERA-NET PathoGenoMics** · Transkriptom-analyse des Tuberkuloseerregers · **Firmenportrait Epigenomics GmbH** · Gesichter der Forschung: Portrait Anke Becker · **Meinungen zur Biotechnologie** · Tagungsberichte · **Buchbesprechung** · Science Digest

Inhalt

Editorial	3	Globale Transkriptomanalyse des Tuberkuloseerregers Spezifische Gene könnten Kandidaten für neue Antiinfektiva und Diagnostika sein.....	19	Tag der offenen Tür im BMBF – das Nationale Genomforschungsnetz war dabei	32
Forschung					
Explorative Projekte im NGFN	4	Firmenportrait			
Netzwerke unter der Lupe Systembiologie – Inferenz regulatorischer Netzwerke basierend auf Genexpressionsdaten.....	4	Epigenomics GmbH – Methylierung bald im kommerziellen Einsatz	21	Meinungen	
Antikörpern auf der Spur Peptidbibliotheken auf Halbleiterchips/ Genprodukte rücken ins Zentrum der biomedizinischen Forschung.....	7	Patente & Lizenzen			
Mehr Information aus wenigen Genen Komplexe Maschinerie im Zellkern: Alternatives mRNA-Spleißen.....	10	NFGN-Round Table 13: „Patentierung von Genen und Diagnostik“.....	23	BioRegionen fällen vernichtendes Urteil: Gentechnikgesetz in der jetzigen Form ein Innovationskiller.....	
AtGenExpress Ein multinational koordiniertes Programm zur Erforschung des <i>Arabidopsis</i> Transkriptoms.....	13	News & Confuse			
Importierte Fitness Kölner Max-Planck-Forscher entschlüsseln Resistenzmechanismus der Gerste gegen Pilzinfektionen.....	14	Portrait Beziehungsanalyse im Hochdurchsatz Anke Becker erforscht wie Bakterien die Wurzeln von Pflanzen erobern.....	24	Gibt es Risiken für den Verbraucher beim Verzehr von Nahrungsprodukten aus gentechnisch veränderten Pflanzen? Memorandum im Auftrag der GMO-Initiative des InterAcademy Panel zur Novellierung des Gentechnikgesetzes (GenTG) und zur Nutzung der Pflanzenbiotechnologie in Deutschland.....	
Der Akne-Erreger – eigentlich ein harmloser Hautbewohner, aber in der Pubertät schlägt er zu Göttinger Forscher lüften die im Erbgut des Akne-Bakteriums verschlüsselten Geheimnisse.....	16	Treffen			
Förderung der Genomforschung an humanpathogenen Mikroorganismen wird in Zukunft europaweit koordiniert Offizieller Start des ERA-NET PathoGenoMics (2004-2009).....	16	Leserbriefe Leserbrief zur Ausgabe 2/04 zum Artikel „Akzeptanz neuer diagnostischer Verfahren der Pränataldiagnostik“.....	26	Internationale Arabidopsiskonferenz nach 30 Jahren wieder in Deutschland.....	
		Info DHGP-Projektleiter ziehen Bilanz Positive Impluse für die Genomforschung..	27	Infektionserreger in Würzburg Threat of Infection: Microbes of High Pathogenic Potential – Strategies for Detection, Control and Eradication.....	
		Auch im nächsten Jahr wird „gebeetet“ MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie setzt Veranstaltungsreihe „Komm ins Beet“ im nächsten Jahr fort.....	29	MEA Pioniere trafen sich in Reutlingen zur 4. Internationalen Konferenz zur MEA-Technologie.....	
		Lehreralarm – die vierte Lehrerfortbildung in Golm Lehrer aus Berlin und Brandenburg informieren sich über grüne Gentechnik....	30	Aufgelesen Die andere Perspektive Rezension zu James Shreeve: The Genome War. How Craig Venter Tried to Capture the Code of Life and Save the World.....	
				Science Digest	
				Jobbörse	
				Impressum	
				41	
				47	
				48	

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

ein zumindest in heimischen Gefilden mä-
ßiger Sommer neigt sich seinem Ende zu. Sprung-
haft geht es hinein in einen heißen Herbst.
Deutschlands Politik bewegt das Land nun doch.
Vielerorts auf die Straße. Im Zeitraffer geht es vor-
wärts und auch diese Bewegung in kleinen Schrit-
ten verlangt das Loslassen von Gewohntem und
von lieb gewonnenem. Die „Ruckrede“ eines Bun-
despräsidenten, vor über 7 Jahren in Berliner Hotel
Adlon gehalten, zeigte den Weg und die Notwen-
digkeit zur Veränderung und zum Neuanfang.

Was hat dies alles mit Genomforschung zu tun? Ich denke viel!

Wissenschaft schafft Zukunftsoptionen.
Durch die Erkenntnisse der Wissenschaft verän-
dert sich das Gesicht unserer Zeit und unserer
Gesellschaft. Wissenschaft reibt sich am Besteh-
enden und muss dabei Dogmen vom Sockel
stoßen. Wissenschaft ist Kultur, Herausforderung
und gestaltende Kraft.

Damit passt Forschung natürlich denen,
die Lösungen für Probleme in der Vergangenheit
suchen, nicht ins Konzept. Die Genomforschung
berührt Bereiche wie Gesundheit, Ernährung,
Umwelt, Ökonomie und den Umbau unserer Ge-
sellschaft in eine auf Wissen und Technologien
basierende Gesellschaft. Die Erwartungen an die
Forschung sind immens. Leider gelingt es nach
wie nur unzureichend, die Notwendigkeit für In-
vestitionen in den Bereichen Genomforschung
und Biotechnologie als Investitionen in unsere Zu-
kunft, in den Wirtschafts- und Technologiestand-
ort Europa bzw. Deutschland, einer breiten
Öffentlichkeit zu vermitteln. Kein Grund zur Resig-
nation!

In diesem Heft berichten wir von zwei
„Outreach“ Veranstaltungen, die genau dem ent-
gegen wirken wollen. Zum einen bekommen Sie
eine Zusammenfassung von der über mehrere

Monate in Potsdam organisierten „Komm ins
Beet“ Aktion und zum anderen berichten wir von
der mittlerweile schon traditionellen GABI Lehrer-
fortbildung.

Auf unseren Forschungsseiten nehmen
wir Sie mit zu den drei explorativen Projekten im
Nationalen Genomforschungsnetz. Explorativ,
also Forschung im ureigensten Sinn, die „Spiel-
wiese“, die Wissenschaftler benötigen, um Neu-
land zu betreten. Grenzen werden verschoben
und niemand kann vorhersagen, ob der be-
schrittene Weg die Erwartungen erfüllen kann, ob
dieser zum Erfolg führt. Dass von diesen Projek-
ten Impulse für weitere, kreative Ideen ausgehen
werden, das kann man jedoch garantieren.

Das von der Deutschen Forschungsge-
meinschaft finanzierte Projekt AtGenExpress
schafft in internationaler Zusammenarbeit eine
weltweit einmalige Ressource und beweist, dass
Deutschland im Zeitalter der Genomforschung
angekommen ist und prägend sein kann. Hinein
in die Zeit der Entstehung unserer Kulturpflanzen
vor mehr als 10.000 Jahren entführen uns Wis-
senschaftler aus Köln. Diese sind seit geraumer
Zeit einem Resistenzgen gegen Mehltau auf
der Spur.

Der Faszination des bedeutsamen Un-
sichtbaren sind Forscher in Berlin und Göttingen
verfallen. Der Erreger der Tuberkulose ist auch in
unseren Tagen noch weit von einem rein akade-
mischen Interesse entfernt. Tuberkulose gilt
immer noch als eine weltweit gefürchtete Infekti-
onskrankheit. Mit modernsten Methoden versu-
chen Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für
Infektionsbiologie Berlin, Licht ins Dunkel von
Mycobacterium tuberculosis zu bringen.

Ein anderer, wichtiger Durchbruch gelang
den Forschern bei der Erforschung der Akne.
Deren bakterieller Erreger *Propionibacterium ac-
nes* wurde von einem deutschen Team vollständig
sequenziert, und somit ein Grundstein für ein
vertiefendes Verständnis und für zukünftige Behand-



lungsmethoden geschaffen.

Ebenfalls den Bakterien als Forschungs-
objekt verfallen ist eine junge Wissenschaftlerin.
Wir geben der Forschung ein Gesicht und sind zu
Besuch bei Anke Becker in Bielefeld.

In der Rubrik Meinungen veröffentlichen
wir zwei Meinungen zum geplanten – und wenn
Sie diesen GenomXPress lesen – bereits mit Ge-
setzeskraft versehenen Gentechnikgesetz. Dieses
steht in seiner modifizierten Form am 22. Sep-
tember zur Verabschiedung an und sorgt für einen
Aufschrei in der deutschen Forschergemeinschaft.
Nach DFG und Leopoldina äußerten sich in den
letzten Wochen die BioRegionen und die Union
der Akademien der Wissenschaften zum geplan-
ten Gesetz. Die Quintessenz beider Meinungen
ist, dass dieses Gesetz so gar nicht in eine auf
Innovation und Zukunft zielende Forschungsland-
schaft passt.

Analog zu anderen Technologien (Fax-
gerät, Computer, Weltraumforschung, Chemie
etc.) hat auch die Pflanzenbiotechnologie ihre
Ursprünge in Deutschland. Gemeinsam ist den
aufgezählten Technologien, dass man mit diesen
Geld verdienen kann und mit diesen Arbeitsplätze
und Wohlstand verbunden sind. Leider jedoch ver-
mehrt in anderen Regionen unserer Welt.

Neu geschaffen haben wir für Sie die Ru-
brik Leserbriefe. Hier, liebe Leserinnen und Leser,
hoffen wir auf Ihre Unterstützung. Schreiben Sie
uns Ihre Meinung zu den Beiträgen im Genom-
XPress und teilen Sie uns Ihre Anregungen mit. Es
muss kein langer Brief sein, es genügt eine Email
an eine der im Impressum auf dem Umschlag
genannten Adressen.

*Freude und möglichst zahlreiche Aha-Effekte
bei der Lektüre wünscht Ihnen mit fröhlichen
Grüßen aus Potsdam im Auftrag der
gesamten Redaktion,*

Jens Freitag

Explorative Projekte im NGFN

Das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN) ist als kooperative Netzwerkstruktur organisiert. Wissenschaftler aus sehr unterschiedlichen Fachrichtungen bringen ihr jeweiliges Know-How und die von ihnen angewandten Technologien in gemeinsamen Projekten zusammen. Neben den bereits bekannten NGFN-Komponenten der krankheitsorientierten Genomnetze und den Systematisch-Methodischen Plattformen, die auf Kernbereich- und Plattformtechnologien der ersten Förderphase aufbauen, wird es in Zukunft mit den Explorativen Projekten (EP) ein neues Strukturelement geben, in dem inno-

vative Ideen zu methodischen Neu- und Weiterentwicklungen oder Ansätze zur Erforschung inhaltlich neuer krankheitsorientierter Gebiete bearbeitet werden. Diese Explorativen Projekte gewährleisten, dass auch Forschungsideen unterstützt werden, die sich noch in einem sehr frühen Stadium befinden. Ihre Ergebnisse sollen neue Technologien und Anwendungsfelder für die Human-genomforschung erschließen und direkt in das NGFN einfließen, wo sie umgesetzt werden können. Einen ersten Einblick in diesen neuen Bereich geben die folgenden drei Artikel.

Netzwerke unter der Lupe

**Systembiologie – Inferenz regulatorischer Netzwerke basierend auf Genexpressionsdaten
Christian Spieth, Nora Speer und Andreas Zell**

Im Bereich der molekularen Genetik und der Systembiologie wurden in den letzten Jahren große Erkenntnisgewinne erzielt. Die dabei verwendeten Verfahren sind großteils noch nicht fest etabliert und die zur Verfügung stehenden Analysetools sind noch nicht auf die Art und Menge der biologischen Daten ausgelegt, welche mit modernen High-Throughput Techniken erzeugt werden können. Die meisten Algorithmen zur Analyse von Genexpressionsdaten, die bisher entwickelt wurden, ignorieren im Auswertungsprozess bestehendes biologisches Wissen über genregulatorische Mechanismen oder ontologische Klassifikation einzelner Gene. Das vorhandene Wissen wird oft erst im zweiten Analyseschritt hinzugezogen, wenn es zur eigentlichen Interpretation der gefundenen Cluster oder Klassifikationsergebnisse kommt. Dadurch bleibt eine Vielzahl an Informationen in den Daten, wie zum Beispiel die zeitliche Abhängigkeit der Expressionslevel, unberücksichtigt. Aus diesem Grund ist es notwendig, eine neue Klasse von Analysemethoden zu entwickeln, die regulatorische Netzwerke und deren quantitative Parameter direkt aus den Experimentdaten bestimmen können und im Gegensatz zu herkömmlichen Analysetechniken vorhandenes biologisches und medizinisches Wissen über regulatorische Mechanis-

men bereits bei der Analyse nutzen. Ziel des hier vorgestellten Explorativen Projekts zur automatisierten Inferenz von regulatorischen Netzwerken ist deshalb die Entwicklung von computergestützten Verfahren und Algorithmen, mit denen sich regulatorische Systeme, wie zum Beispiel genregulatorische Netzwerke oder metabolische Pathways, automatisch auf Experimentdaten basierend rekonstruieren lassen.

Interferenzprobleme

Die Inferenz regulatorischer Netze ist sehr schwierig, da das zugrunde liegende Problem auf Grund geringer Datenmengen im Verhältnis zur Anzahl der beteiligten Systemkomponenten hochgradig unterbestimmt ist. Konzeptionell gesehen besteht das Inferenzproblem in der Auswahl eines geeigneten mathematischen Modells, welches die regulatorischen Prozesse innerhalb der Zelle abbildet, und der Bestimmung der zugehörigen Modellparameter.

Modelle – mehr oder weniger real

Abhängig von der zur Verfügung stehenden Rechnerkapazität wurden in der Vergangenheit bereits einige mehr oder weniger realistische Modelle zur Simulation von regula-

torischen Netzwerken vorgeschlagen.

Die einfachsten Modelle sind Random Boolean Networks, welche den Systemzustand auf boolesche, also wahrheitsbedingte Zustände reduzieren. In dieser Art der Modellierung kann ein Gen dementsprechend entweder „an“ oder „aus“ sein, d.h. exprimiert werden oder nicht. Obwohl diese Modelle effizient simuliert werden können und bereits eine Vielzahl von dynamischen Eigenschaften von Netzwerken an ihnen untersucht werden konnte, sind sie nicht geeignet für eine realistische Abbildung biologischer Vorgänge in einer Zelle, weil sie wie erwähnt nur zwei diskrete Zustände erlauben. Qualitative Modelle erweitern zwar das Modell der booleschen Netzwerke von lediglich zwei Zuständen auf n Zustände, diskretisieren jedoch immer noch die möglichen Zustände des Netzwerkes. Lediglich quantitative Modelle können die Biologie zufrieden stellend darstellen, da sie, statt diskretisierten Zuständen, kontinuierliche Übergänge zwischen verschiedenen Zuständen erlauben. Simulatoren für quantitative regulatorische Prozesse können in zwei Kategorien unterschieden werden. Zum einen deterministische Modelle, welche Metabolite durch eine Stoffkonzentration charakterisieren und eine gleichmäßige Verteilung des Stoffes innerhalb des Reaktionsvolumens annehmen.

In diesem Fall wird die Veränderung der Stoffkonzentration durch gewöhnliche Differentialgleichungen beschrieben. Zum anderen stochastische Modelle, bei denen einzelne Moleküle betrachtet werden, die sich zufällig im Reaktionsvolumen bewegen und miteinander reagieren. Die Anzahl der einzelnen Moleküle wird hier durch eine stochastische Zeitreihe beschrieben.

Parameterbestimmung

Bei der Bestimmung der Parameter wird versucht, das mathematische Modell so zu parametrisieren, dass es die experimentellen Daten am besten abbildet, d.h. bei der Simulation des Modells eine möglichst ähnliche Dynamik erzeugt. Methoden zur Inferenz regulatorischer Netzwerke hängen immer von den zugrunde liegenden Modellen ab. Zur eigentlichen Bestimmung der Parameter der eingesetzten mathematischen Modelle werden unter anderem direkte analytische Methoden und Gleichungslöser oder Evolutionäre Algorithmen (EA) eingesetzt. Letztere sind dafür bekannt, dass sie sich sehr gut für Parameteroptimierung eignen. EAs sind Mitglieder der Familie der stochastischen Suchalgorithmen und basieren auf dem Darwinschen Prinzip der Evolution mit Mutation und Selektion. Basierend auf EAs wurden in der Vergangenheit bereits einige Inferenzstrategien zur Parameterbestimmung an unserem Lehrstuhl entwickelt.

Verschiedene Phasen

Der Ablauf des gesamten Inferenzprozesses ist in verschiedene Teilphasen unterteilt und gliedert sich wie folgt:

i) Datensammlung: Für die spätere Inferenz werden Zeitverläufe der Expressionslevel von biologischen Prozessen benötigt. Diese können durch High-Throughput-Methoden, wie zum Beispiel DNA Microarrays, gesammelt werden. Weiterhin können auch metabolische Daten zur Modellierung von Signalwegen oder zur Identifizierung von Parametern in metabolischen Systemen für die Inferenz verwendet werden.

ii) Datenfilterung: Um die Komplexität und Größe der Datensätze zu reduzieren, werden in einem ersten Schritt diejenigen Daten, die statistisch gesehen nicht an dem zu untersuchenden biologischen Prozess teilnehmen, herausgefiltert. Dazu werden zum Beispiel die Gene, deren Expressionssignal unter einer festgelegten Schranke liegt, entfernt, da die Expressionsstärke im Rauschen des Microarrays liegt.

Oder es werden die Gene gefiltert, deren Zeitverlauf sich nicht signifikant ändert und die daher vermutlich nicht an den Regulationsmechanismen beteiligt sind.

iii) Clustering: Zur weiteren Reduzierung der Dimensionalität des Inferenzproblems werden ähnliche Expressionsprofile geclustert. Nach Anwendung eines Clusterverfahrens kann das dadurch gefundene Clusterzentrum als Expressionsprofil angesehen werden, welches die anderen Profile im Cluster repräsentiert und dadurch die Dimensionalität nochmals verringert.

Die grundlegende Idee zur Reduktion der Dimensionalität durch Clusterverfahren ist, dass co-exprimierte Gene sehr wahrscheinlich auch co-reguliert sind. Diese Annahme trifft jedoch nicht notwendigerweise für alle Gene innerhalb eines Clusters zu. Deshalb ist es nicht ausreichend, nur mathematische Clusterverfahren zu verwenden. Dadurch, dass bekanntes biologisches Wissen in den Clusterprozess miteinfließt, können Clusteralgorithmen für Genexpressionsdaten verbessert werden. Dabei sind insbesondere Genfunktionen bereits bekannter co-regulierter Gene, Interaktionen von Genprodukten, zelluläre Lokalisation (z.B. Mitochondrien oder Ribosomen) oder bekannte Zusammenhänge in metabolischen oder genregulatorischen Netzwerken von großem Interesse.

Von unserem Lehrstuhl wurde bereits eine Clustertechnik vorgestellt, die biologisches und, im Speziellen, funktionelles Vorwissen basierend auf Gene Ontology (GO) nutzt, um bessere Cluster zu finden. Die Einbringung von Vorwissen wird dadurch möglich, dass die Informationen aus GO maschinell leicht weiterverarbeitet werden können und diese Ontologie in allen öffentlichen Datenbanken zu den verwendeten Standards zählt. Das neue Clusterverfahren kann auf der einen Seite von Biologen dazu verwendet werden, die zu untersuchenden Gene funktionell zu klassifizieren. Auf der anderen Seite bieten wir damit eine Möglichkeit, sowohl die Genexpressionswerte als auch die funktionellen Annotationen zu nutzen. Dadurch wird die Interpretation der gesammelten experimentellen Daten erleichtert, da co-regulierte Gene innerhalb ihres biologischen Kontextes betrachtet werden. Das vorgestellte Verfahren kann somit als eigenständiges Expertensystem verwendet werden oder dazu benutzt werden, die Dimensionalität der Expressionsdaten sinnvoll zu reduzieren.

iv) Inferenz Abstrahiert kann das Verhalten einer Zelle als genregulatorisches Netzwerk von n Genen gesehen werden. Jedes Gen g_j produziert bei der genetischen Expression eine gewisse Menge an biochemischen Molekülen x_j und beeinflusst somit die Konzentrationen aller

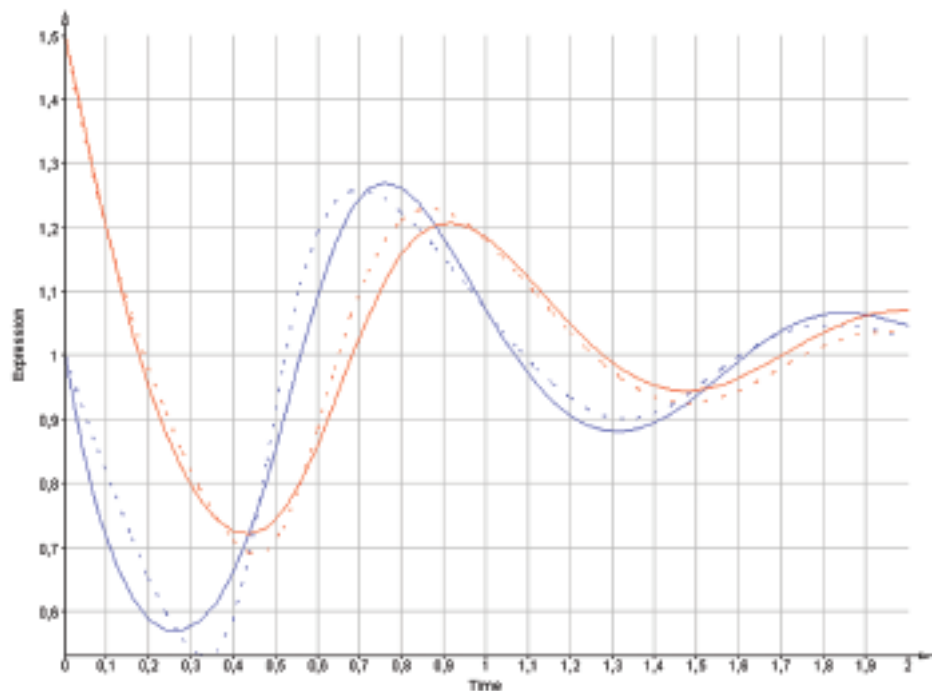


Abbildung 1: Dargestellt sind die gemessenen Experimentdaten (gestrichelte Linie) zusammen mit den Daten (durchgezogene Linie), die aus der Simulation des besten gefundenen mathematischen Modells stammen.

auftretenden Metaboliten innerhalb der Zelle:

$$x_i(t+1) = h(x(t)), \quad \dot{x}(t) = (x, K, x_s)$$

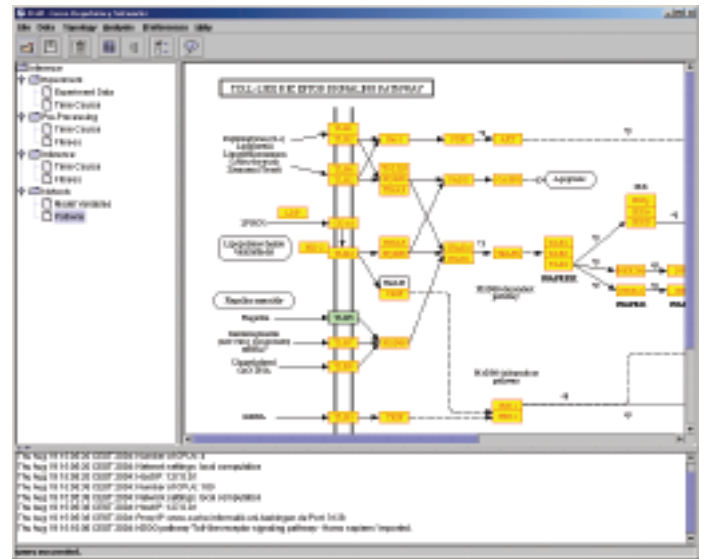
wobei h eine Funktion der Änderung der einzelnen RNA-Level, abhängig von allen oder von einzelnen RNA-Konzentrationen, zum vorherigen Zeitpunkt darstellt.

Ziel der Inferenz ist es dann, Parameter der mathematischen Modelle zu finden, sodass diese Modelle simuliert über die Zeit eine ähnliche Dynamik zeigen, wie die Experimentdaten. Im Inferenzprozess werden die Parameter des Modells derart adaptiert, dass die Abweichungen zwischen Experimentdaten und simulierten Daten gegen Null gehen (siehe Abbildung 1). Dies kann durch direkte Heuristiken oder durch kombinatorische Optimierungsverfahren (Evolutionäre Algorithmen) erfolgen.

v) Validierung Ein wichtiger Teil des Inferenzprozesses ist die Verifikation der gefundenen Modelle. Bei Verwendung von künstlichen Datensätzen kann dieser Validierungsschritt *in silico* durchgeführt werden. Im Falle von echten biologischen Experimentdaten müssen zu diesem Zweck Biologen hinzugezogen werden, um die Qualität der errechneten Modelle bewerten zu können.

Werkzeug für Analysen Ziel des Forschungsprojektes ist die Entwicklung bzw. Weiterentwicklung eines Softwarewerkzeugs (JCell) für Analysen im Bereich der Systembiologie, welches metabolische und genregulatorische Netzwerke simulieren und ihre Parameter bestimmen kann. Damit sollen Wissenschaftler in die Lage versetzt werden, ihre experimentellen Genexpressions- oder Metabolismus-Daten auf

Abbildung 2: Hauptfenster von JCell mit einer schematischen Abbildung eines Signalwegs, die von KEGG importiert wurde.



einem wesentlich höheren Level zu untersuchen, als es bisher mit den verwendeten Standardverfahren möglich ist. So ermöglicht die Bestimmung der Topologie von genregulatorischen Netzwerken, Abhängigkeiten innerhalb des Genoms zu erkennen. Die Ergebnisse dieser neuen Art der Analyse ermöglichen es, strukturelle und quantitative Hypothesen über Teilnetze oder komplette regulatorische Systeme aufzustellen. Durch quantitative Bestimmung der kinetischen Modellparameter könnten Simulationen von genregulatorischen Prozessen und deren pathogen veränderten Varianten durchgeführt werden und dadurch möglicherweise Ansätze zur Therapie der zugrunde liegenden Krankheiten gefunden werden.

JCell beinhaltet bereits die meisten mathematischen Modelle, die zur Simulation

von regulatorischen Systemen verwendet werden können, wie zum Beispiel lineare Gewichtsmatrizen, pseudolineare Modelle und S-Systeme. Daneben wurden bereits spezielle Inferenzstrategien für die Rekonstruktion von regulatorischen Netzwerken entwickelt, die zusätzlich zu den experimentellen Daten auch biologisches Wissen über Pathways aus öffentlichen Datenbanken wie KEGG zur Parameterbestimmung nutzen (siehe Abbildung 2).

Kontakt

Christian Spieth
Zentrum für Bioinformatik Tübingen
Universität Tübingen
Sand 1 · 72076 Tübingen
www-ra.informatik.uni-tuebingen.de/
software/JCell

Glossar

Algorithmus ist ein prozeduraler Arbeitsvorgang, bei dem durch Wiederholung einfacher (Rechen)vorgänge auch komplexere Probleme lösbar werden.

Heuristik dient der methodischen Gewinnung neuer Erkenntnisse, mit Hilfe der Erfahrung. Sie beruht in der künstlichen Intelligenz meist auf Faustregeln bzw. Algorithmen. Heuristische Verfahren nützen häufig die sehr spezielle Struktur von Problemen aus, damit sie zu effizienten Verfahren werden und somit im Gegensatz zu exakten Verfahren schnell zulässige Lösungen finden.

Inferenz bedeutet hier die Rekonstitution von dynamischen Systemen, ausgehend von gemessenen Daten (z.B. Expressionslevel) bzw. die Bestimmung der Abhängigkeiten zwischen den Systemkomponenten

(z.B. Gene) eines mathematischen Modells des betrachteten Netzwerks.

Gene Ontology ermöglicht es, Genprodukte methodisch und eindeutig einer oder mehreren Funktionsklassen zuzuordnen. Drei strukturierte und kontrollierte Vokabulare stellen Beschreibungen bezüglich

- der biologischen Prozesse, an denen ein Protein beteiligt sein kann (biological processes),
- des Zellkompartementes, in dem sich ein Protein befindet (cellular components), sowie
- der Funktion des Proteins auf molekularer Ebene (molecular functions) zur Verfügung, und zwar unabhängig vom Organismus.

Hierarchisch gliedern sich diese drei Ontologien in immer detailliertere Beschreibungen.

Antikörpern auf der Spur

Peptidbibliotheken auf Halbleiterchips/Genprodukte rücken ins Zentrum der biomedizinischen Forschung
F. Ralf Bischoff, Volker Stadler und Frank Breitling

Nach der erfolgreichen Entzifferung des menschlichen Genoms ist die Analyse der Genprodukte ins Zentrum der biomedizinischen Forschung gerückt. Ein vielversprechender Zugang zur Funktion von Proteinen liegt in der Beschreibung der Bindungen, die sie mit ihrer molekularen Umgebung eingehen können. Neben dem Einsatz in der Grundlagenforschung nutzt man spezifische Bindungsereignisse auch für die Diagnose von Infektionskrankheiten, um beispielsweise die vom Körper gebildeten krankheitsspezifischen Antikörper mit entsprechenden Zielmolekülen nachzuweisen. Letztlich beruht auch die Wirkung von Therapeutika auf spezifischen Bindungen, indem z.B. ein virales Protein durch einen Wirkstoff inaktiviert wird oder ein Antikörperkonstrukt gezielt eine Tumorzelle ausschaltet.

Stand der Technik

In der Vergangenheit war die Suche nach spezifischen Bindungspartnern noch mit einem großen experimentellen Aufwand verbunden, insbesondere wenn eine Vielzahl von Bindungsereignissen simultan analysiert werden sollte. Seit einigen Jahren werden daher mit zunehmendem Erfolg Molekülbibliotheken auf Arraybasis für die parallelisierte Suche eingesetzt. Für die Genomanalyse stehen mittlerweile Oligonukleotidarrays mit extrem hohen Komplexitäten zur Verfügung. (1, 2). Verglichen damit nehmen sich die Spotdichten der verfügbaren Peptidarrays recht bescheiden aus. Mit den gängigen Techniken können z. Zt. zwischen 10.000 und 50.000 unterschiedliche Peptide auf einem Träger von ca. 20 cm x 20 cm synthetisiert werden (3, 4). Der Grund liegt sicherlich in der komplexeren Peptidchemie und der größeren Zahl von Grundbausteinen, aus denen Proteine aufgebaut sind. Es wundert deshalb nicht, dass die etablierten kombinatorischen Syntheseverfahren größtenteils für die Herstellung von Oligonukleotidarrays eingesetzt werden, bei denen statt der 20 proteino-

genen Aminosäuren in der Regel nur vier Nukleotide verarbeitet werden müssen.

Bei der lithographischen Synthese nach Fodor et al. (2, 5), wird durch Lichtmasken der Bereich auf dem Array festgelegt, an dem die Monomere koppeln sollen. Hierzu werden bei der Oligonukleotidsynthese fotolabile Schutzgruppen von den trägergebundenen Nukleotiden abgespalten, um eine Reaktion mit zugegebenen freien Nukleotiden zu ermöglichen. Übertragen auf die Peptidsynthese wären bei den 20 verschiedenen proteinogenen Aminosäuren entsprechend viele Kopplungszyklen nötig, um eine einzige Monomerschicht zu erzeugen. Da die sinnvolle Zahl von Kopplungszyklen aber durch Syntheseartefakte begrenzt wird, ist die Herstellung von Peptidarrays mit dieser Technik sehr problematisch. Ähnliches gilt für Techniken, bei denen die Monomere in Lösung durch lokal erzeugte Säuren aktiviert werden (6) oder bei denen die Adressierung der gelösten Bausteine auf dem

Array im elektrischen Feld erfolgt (7). Bei den letztgenannten Verfahren kommt hinzu, dass auftretende elektrolytische Prozesse zu Nebeneffekten in Form von unkontrollierbaren Redoxreaktionen führen können.

Durch den Einsatz von Drucktechniken werden diese Probleme weitgehend vermieden, da alle 20 Aminosäuren in einem Schritt aufgebracht werden. Bei der Spot-Synthese mit einem Roboter (4) oder mit einem modifizierten Tintenstrahldrucker (8) werden die Monomere in Lösung auf den Träger aufgetragen. Da das Lösungsmittel für die nachfolgende Kopplung aber einige Zeit auf dem Träger verbleiben muss, können keine leicht flüchtigen Substanzen eingesetzt werden. Dadurch kann es zum unkontrollierten Ausbreiten der Flüssigkeit auf dem Array kommen. Ein weiterer Faktor, der die Auflösung begrenzt, ist die schwierige Dosierbarkeit der Reaktionslösungen bei immer kleiner werdenden Flüssigkeitsmengen.

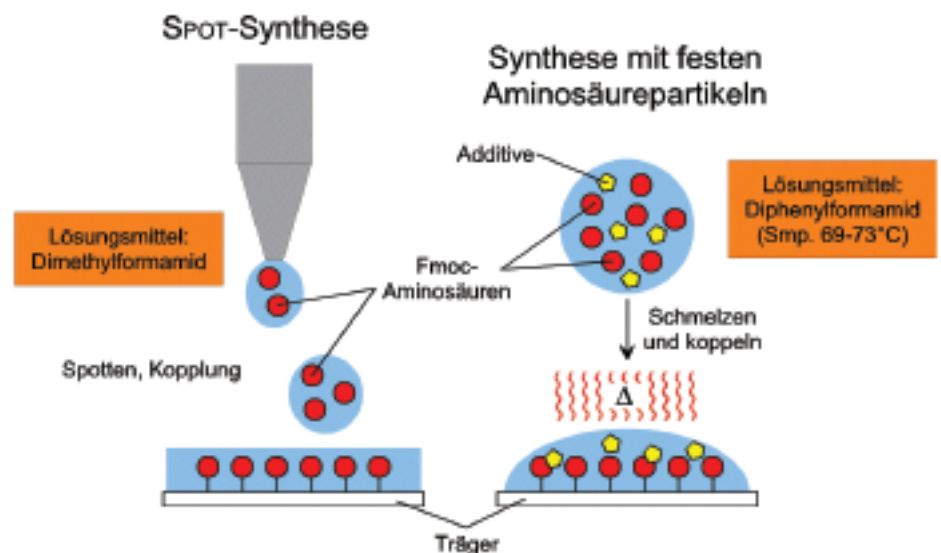


Abb. 1: Vergleich SPOT-Synthese vs. Synthese mit festen Aminosäurepartikeln.

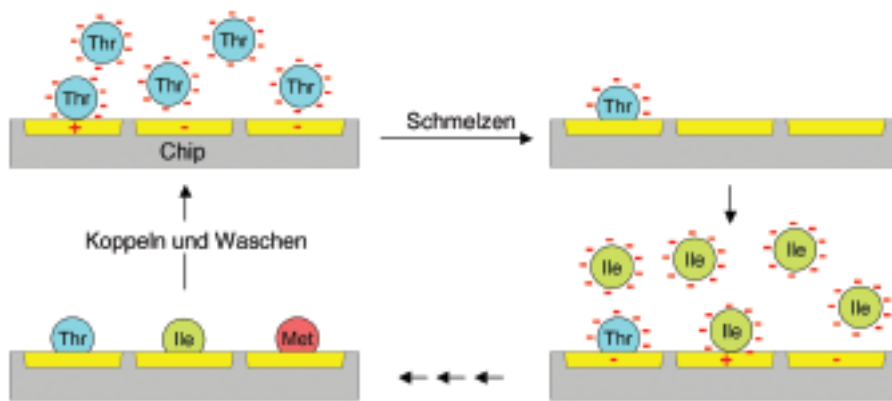


Abb. 2: Ablagerung von Aminosäurepartikeln auf dem Chip mit Hilfe elektrostatischer Ladungsmuster.

Peptidsynthese auf dem Chip

Um die geschilderten Probleme zu vermeiden, wollen wir Adressierung und chemische Kopplung der Aminosäuren zeitlich und räumlich voneinander trennen. Hierzu werden die einzelnen Aminosäurederivate in einem bei Raumtemperatur festen Lösungsmittel aufgenommen (z.B. Diphenylsulfoxid) und in Form von diskreten Partikeln (Abb. 1) an den Syntheseorten auf dem Array abgelagert. Nachdem alle 20 Partikelarten aufgebracht worden sind, werden die Partikel geschmolzen und die Fmoc-geschützten Aminosäuren daraus freigesetzt. Erst in diesem Moment wird die Kopplung an den aminoterminierten Träger bzw. an das bereits synthetisierte Peptid gestartet. Nach dem Entfernen der terminalen Schutzgruppen folgen Wasch- und Trocknungsschritte entsprechend dem Syntheseverfahren nach Merrifield (9). Durch wiederholtes Ablagern der Partikel und nachfolgendes Koppeln der Aminosäuren werden die unterschiedlichen Peptide simultan auf dem Träger synthetisiert. Die Partikel stellen in unserem System somit eine stabile Transportform für die Monomere dar und liefern darüber hinaus den Reaktionsraum für die chemische Umsetzung am Bestimmungsort (10).

Als Träger für die Peptidarrays setzen wir Halbleiterchips ein, da mit ihnen eine direkte Adressierung der Aminosäurepartikel möglich ist. Durch das Anlegen von Spannungen an einzelnen schaltbare Pixelelektroden können beliebige Ladungsmuster auf dem Chip erzeugt werden (Abb. 2). Die Partikel werden vor ihrer Adressierung im Luftstrom durch Reibung triboelektrisch aufgeladen und als Aerosol mit

dem Chip in Kontakt gebracht. Die Ablagerung der einheitlich geladenen Partikel erfolgt selektiv auf Pixeln, die eine Gegenladung aufweisen (Abb. 2). Aufgrund der hohen Adhäsionskräfte, mit denen die Partikel an den Syntheseorten festgehalten werden, können mehrere Beschichtungszyklen ausgeführt werden, ohne bereits vorhandene Partikelmuster zu zerstören. Nach dem Aufbringen aller 20 Aminosäuren erfolgt die chemische Kopplung simultan an allen Syntheseorten. Mit dem Verfahren sollen in Zukunft Hunderttausende von unterschiedlichen Peptiden auf einem einzigen Chip kombinatorisch synthetisiert werden.

Für die Analyse von Patientenmaterial (z.B. Serumproben) soll der Chip mit einer Inkubationskammer und Photosensoren zum direkten Nachweis von Bindungsereignissen ausgestattet werden. Probenverarbeitung und Analyse sollen später in einem kompakten Tischgerät erfolgen.

Vorarbeiten zur Partikelablagung auf dem Chip

Bislang wurden 18 unterschiedliche Arten von Aminosäurepartikeln entwickelt (11, 12). Sie wurden bzgl. ihrer physikalisch/chemischen Eigenschaften für den Syntheseprozess (Kopplungsausbeute, Wechselwirkung mit Additiven, Aufreinigung) und die Übertragung auf den Träger (Verhältnis von Ladung zu Masse, Aufladbarkeit, Größe, Größenverteilung, Agglomerationsneigung etc.) optimiert. Die Partikel enthalten neben den aktivierten Aminosäuren und dem festen Lösungsmittel für die chemische Umsetzung verschiedene Additive für eine kontrollierte triboelektrische Aufladung.

In einem Modellversuch wurde ein Testchip mit Pixelelektroden von 80 µm Kantenlänge gefertigt (12) und in einer eigens dafür entwickelten Aerosolkammer mit konventionellen Farbtonepartikeln (OKI) beschichtet (Abb. 3a). Bei schachbrettartig angelegten Ladungsmustern erfolgte die Partikelablagung mit sehr hoher Positionierungsgenauigkeit auf den entsprechenden Elektroden (Abb. 3b).

In einem nächsten Schritt wollen wir verschiedene Aminosäurepartikel auf den oberflächenchemisch modifizierten Chip übertragen und die enthaltenen Aminosäuren zu Peptiden verknüpfen.

Gefördert werden die Forschungsarbeiten vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) und dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg.

Peptidarrays mit breitem Anwendungsspektrum

Peptidarrays, die Teile des humanen Proteoms oder die Proteome von Krankheitserregern repräsentieren, können für die gezielte Suche nach autoreaktiven oder infektionsbedingten Antikörpern verwendet werden. Mit dem Einsatz dieser Arrays in der medizinischen Forschung lassen sich Muster hervorbringen, die je nach Anwendung auch diagnostisches Potenzial haben können. Aus diesen Untersuchungen hervorgehende krankheitsspezifische Peptide können später auf wesentlich kompakteren und vor allem preiswerteren Peptidchips zusammengefasst werden. Dem Arzt könnte so in Zukunft ein komplexes Diagnostikum zur Verfügung gestellt werden, das eine große Zahl von Krankheiten abdeckt.

Ferner können Bibliotheken von L- und D-Peptiden erstellt werden, die alle theoretisch möglichen Kombinationen von Aminosäuren enthalten und somit eine enorme Vielfalt von räumlichen Strukturen für Bindungsstudien bereitstellen. Der Einsatz von D-Peptiden, die sich aus den nicht in der Natur vorkommenden D-Aminosäuren zusammensetzen, bietet enorme Chancen für die Therapeutikaforschung. D-Peptide sind wie die L-Peptide potenzielle Bindungspartner für humane Proteine, weisen aber eine deutlich höhere Verweildauer im Organismus auf, da sie in der Regel nicht von den körpereigenen Proteasen abgebaut werden. Da bereits kurze Peptide eine ungeheuer große Vielfalt an möglichen Aminosäurekombi-

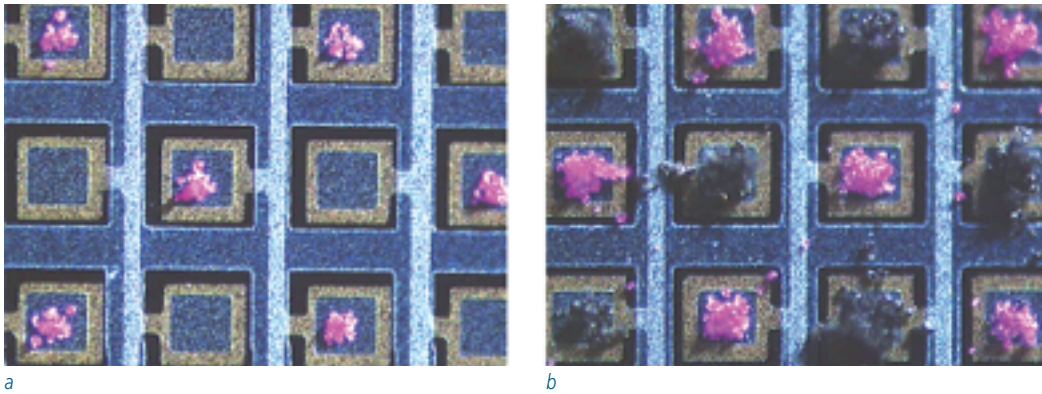


Abb. 3: Selektive Tonerabscheidung auf einem Chip: a) OKI Toner magenta; b) sequentielle Ablagerung der OKI Toner magenta und schwarz.

nationen enthalten, kommt der Vorteil von hoch komplexen Peptidarrays hier besonders stark zum Tragen.

Mögliche Anwendungen könnten auch im Bereich der chemischen Forschung liegen. Denkbar wären z.B. bioanorganische Molekülbibliotheken für die Suche nach Katalysatoren von chemischen Reaktionen wie z.B. Hydrierungen, Carbonylierungen etc. bis hin zur Freisetzung von Wasserstoff aus protischen Lösungsmitteln (11).

Kontakt

PD Dr. F. Ralf Bischoff und PD Dr. Frank Breitling
 Abteilung Molekulare Biologie der Mitose
 Deutsches Krebsforschungszentrum
 Im Neuenheimer Feld 280 · 69120 Heidelberg
 Tel: 49(0)6221 42 4744
 Fax: 49(0)6221 42 1744
 Email: r.bischoff@dkfz.de, f.breitling@dkfz.de

Literatur

- 1) Southern E, Mir K, Shchepinov M (1999) Molecular interactions on microarrays. *Nat Genet* 21:5-9. Review.
- 2) Fodor SP, Read JL, Pirrung MC, et al. (1991) Light-directed, spatially addressable parallel chemical synthesis. *Science* 251: 767-773.
- 3) Frank R (1995) Simultaneous and combinatorial chemical synthesis techniques for the generation and screening of molecular diversity. *J Biotechnol* 41: 259-272. Review.
- 4) www.jerini.de
- 5) <http://www.affymetrix.com/index.affx>
- 6) Southern E (1997) Electrochemical treatment of surfaces. Patent: US5667667.
- 7) Heller MJ (1999) Methods for electronic synthesis of polymers. Patent: US5929208.
- 8) www.chem.agilent.com/scripts/PHome.asp
- 9) Merrifield RB, Stewart JM (1965) Automated peptide synthesis. *Nature* 207: 522-523.
- 10) Breitling F, Poustka A, Groß KH et al. (1999) Verfahren und Vorrichtungen zum Aufbringen von Substanzen auf einen Träger, insbesondere von Monomeren für die kombinatorische Synthese von Molekülbibliotheken. Patent: DE19960346, EP1140977A2, US880688.
- 11), Fernandez S, Beyer M, Kühlwein T, Seeberg T, Stadler V, Arbeitsgruppe Chip-basierte Peptidbibliotheken, DKFZ.
- 12) Breitling F, Felgenhauer T, Leibe K, Nesterov A, Bischoff FR, Abteilung Molekulare Biologie der Mitose, DKFZ.
- 13) in Kooperation mit König K, Trunk U, Lindenstruth V, Kirchhoff-Institut für Physik der Universität Heidelberg.

Glossar

Aminosäuren Grundbausteine von Proteinen und Peptiden, die in der Lage sind, lange Ketten miteinander zu bilden. Es existieren insgesamt zwanzig verschiedene biogene Formen dieser Moleküle. Sowohl die Struktur als auch die Funktion eines Proteins wird durch die Aminosäuresequenz bestimmt. Siehe auch Peptid.

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

Oligonukleotid Synthetisches Molekül, welches aus einer geringen Anzahl von Nukleotiden, den Einzelbausteinen von DNA und RNA, besteht.

Peptid Kurze Kette von Aminosäuren

Protein Aus Aminosäuren aufgebautes großes und komplexes Molekül, welches eine spezifische Funktion im Organismus erfüllen soll.

Proteom Die in einem Organismus, einer Zelle oder einer Körperflüssigkeit unter definierten Bedingungen vorhandene, quantitativ erfasste Proteinausstattung.

Mehr Information aus wenigen Genen

Komplexe Maschinerie im Zellkern: Alternatives mRNA-Spleißen Albrecht Bindereif

Das Humangenomprojekt hat in den letzten Jahren eindrucksvoll gezeigt, dass eine relativ geringe Zahl von ca. 30.000 Genen zu einer sehr komplexen und gewebespezifischen Proteinausstattung (Proteom) einer Zelle oder eines Organismus führen kann. So liegt überraschenderweise die Zahl der Gene des vergleichsweise einfach aufgebauten Fadenwurms *Caenorhabditis elegans* mit ca. 19.000 in einer Größenordnung, die der des Menschen durchaus vergleichbar ist. Bei der Erklärung dieses Phänomens und damit der Komplexität des Systems Mensch, spielt ein Prozess eine wichtige Rolle, der die präzise Verknüpfung proteinkodierender Exons und das Herausschneiden dazwischen liegender, nichtkodierenden Intron-Bereiche gewährleistet: das Spleißen von mRNA-Vorläufermolekülen (Prä-mRNAs). Durch die alternative Wahl von Spleißstellen und das Überspringen von Exons können auf diese Weise aus einem einzigen Gen eine Vielzahl unterschiedlicher mRNA- und entsprechend funktionell verschiedener Proteinprodukte entstehen (Black, 2003).

Suche nach Spleißstellen

Zunächst zu den Grundlagen der mRNA-Prozessierung: Die erforderlichen Reaktionen erfolgen im Zellkern. Dort werden sie im Innern eines großen Ribonukleoproteinkomplexes katalysiert, des sogenannten Spleißosoms, das sich aus fünf kleinen nukleären RNAs (snRNAs U1, U2, U4/U6 und U5) und über 100 Proteinkomponenten zusammensetzt (Brow, 2002). Diese komplexe Maschinerie sorgt für die korrekte Erkennung der Spleißstellen, welche durch Konsensus-Sequenzen charakterisiert sind: die 5'-Spleißstelle, den Verzweigungspunkt (branch point) im Intron, der die Spleißreaktion einleitet, und den mit der 3'-Spleißstelle assoziierten Pyrimidintrakt (Abbildung 1). Die Größe humaner Gene zeigt dabei ein sehr weites Spektrum, das von den einfachen β -Globin-Genen, die auf einer Länge von ungefähr 1,6 kb (1 kb = 1000 Basenpaare) drei Exons und zwei kurze Introns tragen, bis zum 2400 kb großen Gen des Muskelproteins Dystrophin reicht, dessen proteinkodierende Information sich über 78 Exons verteilt. Die

unterschiedlichen Gengrößen erklären sich hauptsächlich durch die Intronlängen, die zwischen ca. 50 bp und mehr als 100 kb liegen. Im Gegensatz dazu zeigen die proteinkodierenden Exons eine enge Verteilung um 150-200 bp. Innerhalb eines Primärtranskripts vollzieht sich an jeder Einheit aus 5'- und 3'-Spleißstelle der Aufbau des Spleißosomkomplexes, gefolgt von der Spleißkatalyse, dem Herausschneiden des Introns und der Verknüpfung der beiden Exons, und dem Recycling der Spleißosomkomponenten.

Bestimmende Regulatoren

Zusätzlich zu dieser generellen Spleißmaschinerie gibt es noch mindestens 50 Spleißregulatoren, die für jeweils ein Gen oder eine Genklasse spezifisch sind. Spleißregulatoren bestimmen die Effizienz oder die Benutzung bestimmter Spleißstellen (alternatives Spleißen), indem sie an intronische oder exonische Sequenzelemente in der Prä-mRNA binden, die sogenannten Spleiß-Enhancer bzw. -Silencer, und über Wechselwirkungen mit der generellen Spleißmaschinerie diese positiv bzw. negativ regulieren. Die z. Zt. am besten untersuchten Vertreter der Spleißregulator-Proteine sind die SR-Proteine (die eine Serin-Arginin-reiche Domäne enthalten) sowie eine Reihe von hnRNP-Proteinen (heterogeneous nuclear ribonucleoproteins).

Alternatives mRNA-Spleißen ist weit verbreitet im menschlichen System und unerlässlich für die Produktion von mehr als der Hälfte aller humanen proteinkodierenden Gene, wie neuere Bioinformatik-Ansätze zeigten. Im Prinzip bedeutet alternatives Spleißen – im Gegensatz zum konstitutiven Spleißen – bei dem jedes Exon mit dem nächsten stromabwärts gelegenen verknüpft wird, dass aus einem Primärtranskript (und damit einem Ursprungsgen) verschiedene mRNAs (Spleißvarianten) entstehen, die letztendlich zu funktionell unterschiedlichen Proteinen führen (Abbildung 2). Dazu werden andere Spleißmuster

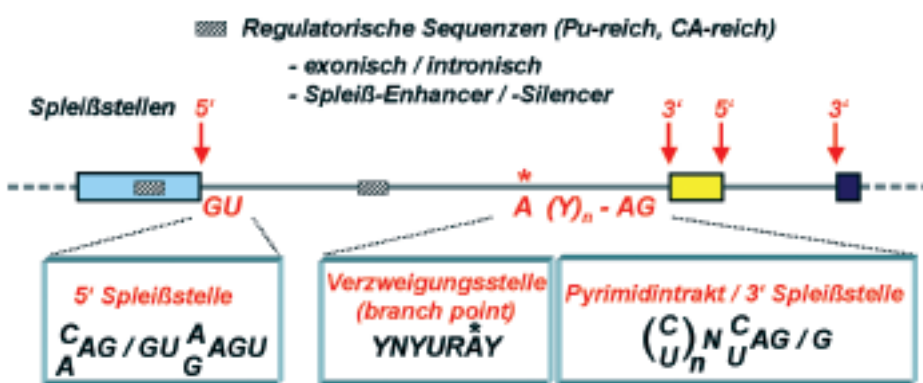


Abbildung 1. **Essentielle Spleißsignale im Primärtranskript.** Innerhalb eines Bereiches von drei Exons werden die Konsensussequenzen gezeigt für die 5'-Spleißstelle, den intronischen Verzweigungspunkt (branch point), und den Bereich des Pyrimidintraktes sowie der 3'-Spleißstelle. Hochkonserviert sind die beiden ersten und letzten Nukleotide im Intron (GU-AG) sowie das Adenosin des Verzweigungspunktes. Die schraffierten Bereiche zeigen regulatorische Sequenzelemente an, die in Exons oder Introns liegen können, oft purinreiche oder CA-reiche Sequenzen beinhalten und als Spleiß-Enhancer oder -Silencer wirken können.

benutzt als beim konstitutiven Spleißen und alternative 5'- bzw. 3'-Spleißstellen aktiviert. Dabei können ein oder mehrere Exons übersprungen werden („Exon-Skipping“), zwei Exons können alternativ und sich gegenseitig ausschließend benutzt werden, oder es kann innerhalb eines Exons ein Bereich als Intron erkannt werden (Intron-Retention). Konstitutive und mehrere alternative Spleißarten können durchaus in ein und derselben Zelle benutzt werden und außerdem noch in verschiedenen Mengenverhältnissen vorkommen.

Extrem Drosophila

Viele alternative Spleißprozesse sind inzwischen gut charakterisiert: Ein klassisches Beispiel ist das humane Calcitonin-Gen, aus dem nicht nur das Peptidhormon Calcitonin entsteht, das spezifisch in der Nebenschilddrüse exprimiert wird, sondern auch das Neuropeptid CGRP in Nervenzellen. Auch verschiedene Isoformen der Muskelproteine Tropomyosin und Troponin T oder membrangebundene bzw. lösliche Varianten desselben Genproduktes entstehen durch alternatives Spleißen. Andere Beispiele sind eine Vielzahl an Zelladhäsionsproteinen oder die Komponenten der double sex-Kaskade in Drosophila, welche die Geschlechtsbestimmung festlegen. Im Drosophila dscam-Gen, das für ein Membranprotein kodiert und bei der Entwicklung des Nervensystems und neuronalen Vernetzung eine wichtige Rolle spielt, sind durch kombinatorische Benutzung von 4 Exons, die jeweils in bis zu 48 alternativen Varianten im Primärtranskript vorkommen, theoretisch sogar 38,016 Spleißvarianten möglich! Ein Großteil davon wird tatsächlich exprimiert, das heißt, dass in diesem Extrembeispiel mehr Spleißvarianten aus einem einzigen Gen entstehen als das Drosophila-Genom Gene besitzt!

Zumeist wird alternatives Spleißen gewebe- oder entwicklungsabhängig reguliert, und ist daher essentiell für unser Verständnis der Komplexität des menschlichen Organismus, insbesondere unter Berücksichtigung der relativ geringen Anzahl von Humangenomen. Trotzdem wissen wir nur wenig über den Mechanismus von spleißregulatorischen Elementen, und darüber, wie diese Elemente die Genregulation auf der Ebene des mRNA-Spleißens vermitteln können. Dies gilt ganz besonders für die intronischen Elemente, auf die sich unser exploratives Vorhaben im Rahmen von NGFN-2 konzentriert.

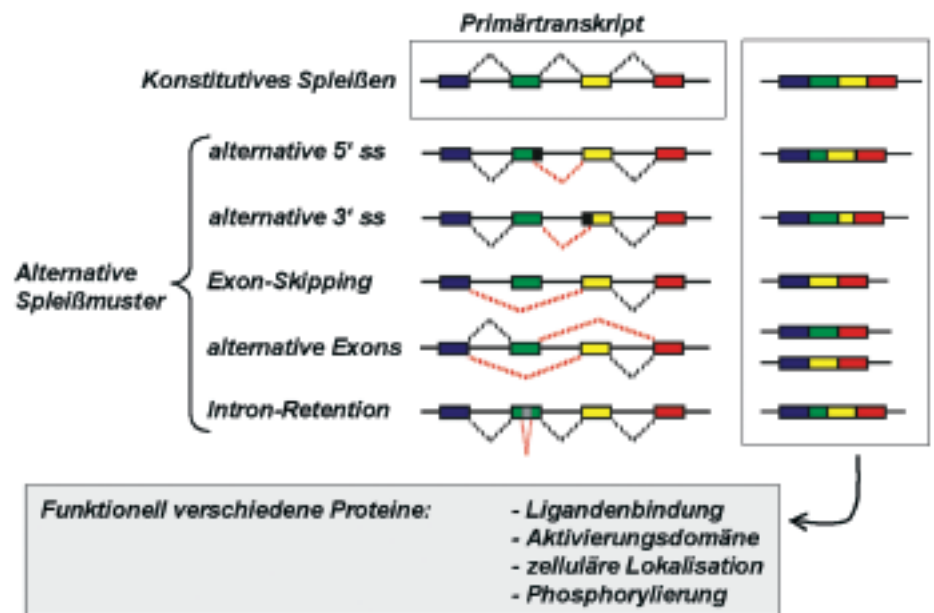


Abbildung 2. Wie durch alternative Spleißmuster mehrere Varianten aus einem Primärtranskript entstehen. Verschiedene Spleißmuster (siehe Text; ss, Spleißstelle) können aus einem Primärtranskript (hier mit 4 Exons in verschiedenen Farben gezeigt) eine Reihe von Spleißvarianten (mRNAs) erzeugen, die in funktionell verschiedenen Proteinprodukten resultieren. Diese unterscheiden sich in ihrer funktionellen Domänenstruktur voneinander, was beispielsweise Ligandenbindung, Ausbildung einer Aktivierungsdomäne bei Transkriptionsfaktoren, zelluläre Lokalisation, oder Phosphorylierungseigenschaften beeinflussen kann. Welche Spleißmuster benutzt werden und in welchen Verhältnissen, wird gewebe- und entwicklungsabhängig reguliert.

Netzhauterkrankung durch Mutation

Auch für die Molekulare Medizin ist ein detailliertes Verständnis von Spleißregulation und –Mechanismen essentiell. Immer mehr Beispiele werden dafür entdeckt, dass Spleißdefekte und hier insbesondere Defekte beim alternativen Spleißen und dessen Regulation, humane Krankheiten bedingen. Dies schließt Mutationen innerhalb der Spleißstellen ein, wie zum Beispiel die klassischen β -Thalassämie-Mutationen an den Spleißstellen des humanen β -Globin-Gens. In letzter Zeit werden immer mehr Fälle gefunden, in denen Mutationen regulatorische Bereiche, wie Spleiß-Enhancer und -Silencer in Introns oder Exons betreffen und so zu Fehlspleißen bzw. Fehlregulation führen; ein gut charakterisiertes Beispiel in Exon 7 des humanen SMN-Gens z. B. führt zur Spinalen Muskelatrophie. Inzwischen wurden auch erste Beispiele entdeckt, bei denen Mutationen in Genen für spezifische Spleißfaktoren krankheitsverursachend wirken, wie eine Reihe von Mutationen, die überraschenderweise alle zur Netzhauterkrankung Retinitis pigmentosa führen, belegt. Natürliche Polymorphismen von Di- und Tri-nukleotid repetitiven

Sequenzelementen schließlich können Spleißprozesse beeinflussen.

Einen besonders interessanten Fall von Spleißregulation bei dem ein längenvariables CA-Dinukleotid-Repeat [(CA)₁₄₋₄₄] in Intron 13 des humanen Gens für die endotheliale NO-Synthase (eNOS) die Spleißeffizienz entscheidend beeinflusst, haben wir in den letzten Jahren charakterisiert (Hui et al., 2003; zusammengefaßt von Bilbao und Valcarcel, 2003). Je länger die CA-Repeats sind, desto effizienter wird dieses Intron „herausgespleißt“ und desto mehr eNOS-mRNA sollte produziert werden. Als spezifischen Spleißaktivator konnten wir hier das nukleäre hnRNP L-Protein identifizieren, welches spezifisch und mit hoher Affinität an CA-Repeats bindet. Da CA-repetitive und bestimmte CA-reiche Elemente, die von hnRNP L ebenfalls erkannt werden, sehr häufig im Humangenom vorkommen, haben wir damit sehr wahrscheinlich ein weit verbreitetes Prinzip der Regulation von Spleißeffizienz und alternativem Spleißen gefunden. Tatsächlich konnten wir inzwischen mittels bioinformatischer Suchstrategien eine Reihe von alternativ gespleißten Humangenomen identifizieren, bei denen CA-repetitive oder CA-

reiche Intronelemente das Überspringen von Exons (Exon-Skipping) beeinflussen (Hui et al., Manuskript in Vorbereitung).

Komplexe Netzwerke

Wie wir allmählich verstehen lernen, bilden Spleißregulatoren komplexe Netzwerke, welche die Expression von Gengruppen miteinander verknüpfen. Ein Beispiel aus der aktuellen Forschung bildet das RNA-Netzwerk, welches über das Nova-Protein im Gehirn reguliert wird (Ule et al., 2003). Solche Netzwerke zwischen Spleißregulatoren und alternativ prozessierten Prä-mRNAs zu identifizieren, stellt aktuell eine der großen Herausforderungen in der RNA-Forschung dar.

Und genau hier setzt unser exploratives Projekt auch an: Anstatt Spleißregulation auf der Grundlage einzelner Gene zu untersuchen, wollen wir letztendlich wissen und beschreiben, wie alternative Spleißmuster des gesamten Humangenoms in verschiedenen Zelltypen und Geweben variieren. Wie verändern sich globale Spleißmuster während der Entwicklung und insbesondere bei Krankheitszuständen? Können Variationen in globalen Spleißmustern als Marker für die spezifische Tumorentwicklung dienen? Um diesen Zielen

näher zu kommen, wollen wir unser exploratives Projekt auf einzelne Gruppen von Genen begrenzen, die sehr wahrscheinlich in ihrem Spleißmuster von globalen Regulatorproteinen bestimmt werden. Als ein Modellsystem werden wir uns zunächst auf hnRNP L konzentrieren, dessen RNA-Bindungseigenschaften wir vor kurzem analysiert haben (Hui et al., 2003). Derselbe Ansatz wird dann auf andere bekannte oder putative Spleißregulatoren der hnRNP-Familie ausgedehnt werden.

Wie das sogenannte alternative Spleißen reguliert wird, welche RNA-Sequenzen und welche Regulatorproteine dabei beteiligt sind, steht im Mittelpunkt unseres Vorhabens. Methodisch wollen wir neuartige Ansätze entwickeln, um über die sogenannte RNA-Interferenz-Methode gezielt einzelne Spleißregulatorproteine auszuschalten und dann das alternative Spleißmuster von vielen Kandidatengenen mit Hilfe von Microarrays zu verfolgen (in Kooperation mit MWG, Ebersberg). Ziel ist es dabei, globale Netzwerke von Spleißregulatorproteinen und ihren Zielgenen systematisch im Humangenom aufzudecken.

Kontakt

Prof. Dr. Albrecht Bindereif
Institut für Biochemie
Fachbereich Biologie,
Chemie und Geowissenschaften
Justus-Liebig-Universität Gießen
 Heinrich-Buff-Ring 58 · D-35392 Gießen
 Tel.: 0641-99 35 420
 FAX.: 0641-99 35 419
 e-mail.: Albrecht.Bindereif@chemie.bio.uni-giessen.de

Literatur

- Bilbao, D. & Valcárcel, J. Getting to the heart of a splicing enhancer. *Nat. Struct. Biol.* 10, 6-7 (2003)
- Black D.L. Mechanisms of alternative pre-messenger RNA splicing. *Annu. Rev. Biochem.* 72, 291-336 (2003)
- Brow, D.A. Allosteric cascade of spliceosome activation. *Annu. Rev. Genet.* 36, 333-360. (2002)
- Hui, J., Stangl, K., Lane, W.S., and Bindereif, A. HnRNP L stimulates splicing of the eNOS gene by binding to variable-length CA repeats. *Nat. Struct. Biol.* 10, 33-37 (2003)
- Ule, J., Jensen, K.B., Ruggiu, M., Mele, A., Ule, A., and Darnell, R.B. CLIP identifies Nova-regulated RNA networks in the brain. *Science* 302, 1212-1215 (2003)

Glossar

Spleißen In Eukaryonten werden nicht-kodierende Sequenzen (Introns) und kodierende Sequenzen (Exons) getrennt. Während der Transkription werden sowohl die kodierenden als auch die nicht-kodierenden Sequenzen in eine primäre RNA überschrieben. Um eine funktionsfähige mRNA für die Proteinbiosynthese bereitzustellen, müssen die nicht-kodierenden Sequenzen entfernt werden. Dieser als Spleißen bezeichnete Prozess entfernt die Introns aus der primären RNA und verbindet die Enden der Exons miteinander. Die reife mRNA kann dann aus dem Zellkern entlassen werden.

RNA Einzelsträngige Nukleinsäuremoleküle. Es gibt verschiedene Typen von RNA in einer Zelle, eine der wichtigsten ist die Boten- oder messenger RNA (mRNA), die Vorlage zur Proteinsynthese.

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

Polymorphismus Eine häufig vorkommende Variation in der DNA-Sequenz (mindestens 1% Prävalenz des selteneren Allels in der Bevölkerung). Polymorphismen können durch Nukleotidsubstitution, Insertion (Verlängerung der ursprünglichen DNA-Sequenz) oder Deletion (Verkürzung) definiert werden. Polymorphismen können funktionell (Änderung in der Genexpression oder Eiweißfunktion durch Änderung der Aminosäurekodierung im Codon) oder stumm sein. (nicht-kodierende Regionen, Änderung im Codon führt nicht zum Wechsel der Kodierung für die Aminosäure)

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

AtGenExpress – Ein multinational koordiniertes Programm zur Erforschung des Arabidopsis Transkriptoms

Thomas Altmann, Lutz Nover und Detlef Weigel

Zusammenfassung

Die Affymetrix-Technologie für die umfassende Expressionsanalyse mit dem ATH1 Ganz-Genom-Chip erlaubt die zuverlässige Erkennung von ungefähr 24.000 Protein-kodierenden Genen in Arabidopsis und bietet eine umfassende Gesamtlösung für die Handhabung der Proben und die Datenprozessierung. Basierend auf dieser Plattform wurde von dem Arabidopsis Functional Genomics Network (AFGN) ein internationales Kooperationsprojekt koordiniert (AtGenExpress), um eine globale Gen-Expressions-Datenbank aufzubauen. Die erstellten Datensätze umfassen Experimente zu den Schwerpunkten der Pflanzenentwicklung, der Reaktion auf Stress-, Licht- und unterschiedliche Hormone sowie der Interaktion von Pflanzen mit Pathogenen. Die gesamte Datenbank baut sich aus der Analyse von über 1000 Micro-Arrays und damit aus etwa 25 Millionen Datenpunkten auf. Alle Daten sind der internationalen Forschergemeinschaft frei zugänglich.

Weltweite, unbegrenzte Kooperation

und eine Atmosphäre von beispielloser Offenheit zwischen den Wissenschaftlern charakterisierte seit ihren Ursprüngen in den frühen 60er Jahren die öffentliche Forschung am pflanzlichen Modellorganismus Arabidopsis. Durch die weltweite Akzeptanz von Arabidopsis als Modellorganismus und aufgrund des starken Wachstums der Arabidopsis-Forschungsgemeinschaft in den zurückliegenden Jahren ist unbehinderte Zusammenarbeit heutzutage von noch größerer Bedeutung als je zuvor. Bisheriger Höhepunkt der weltweiten Bemühungen war die Veröffentlichung der vollständigen Arabidopsis-Genomsequenz im Jahr 2000. Im Gegensatz zu anderen Sequenzierungsprogrammen, wurde die Arabidopsissequenz von einem Konsortium akademischer Forschungslabors in enger Kooperation erarbeitet. Durch diese internationale Zusammenarbeit wurde die Genomsequenz von *Arabidopsis thaliana* zur qualitativ hochwertigsten und bisher best annotierten Sequenz aller höheren Organismen, einschließlich der des Menschen.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen ist das Hauptziel der beteiligten Wissenschaftler nunmehr die Erforschung der Gen-Funktionen aller mehr als 25.000 Gene von Arabidopsis. Diese neue Periode wurde mit dem Start eines 10-jährigen Programms der National Science Foundation (NSF) in den USA im Jahr 2001 begonnen. Das sogenannte 2010 Projekt (www.nsf.gov/search97cgi/vtopic) hat die Vision, die Funktion aller Arabidopsis-Gene in ihrem zellulären, gesamt-pflanzlichen und evolutionären Kontext aufzuklären. Es ist mit einem jährlichen Finanzvolumen von etwa 25 Millionen USD ausgestattet.

Das Arabidopsis Functional Genomics Network (AFGN)

in Deutschland ist das einzige Programm, das von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gleichzeitig mit dem 2010 Projekt gestartet wurde. Es soll, mit dem NSF Programm abgestimmt, Beiträge zur funktionellen Genomanalyse liefern (www.bio.uni-frankfurt.de/botanik/mcb/AFGN/AFGNHome.html). Die entstandene transatlantische Kooperation der DFG und der NSF dient dabei als Modell für die enge internationale Zusammenarbeit zwischen Forschungsförderorganisationen.

Die ambitionierten Ziele dieses Mammutprojekts verlangen allerdings eine effektive Organisation der internationalen Zusammenarbeit weit über diesen Rahmen hinaus. Dieser Aufgabe stellt sich das Multinational Arabidopsis Steering Committee (MASC), das die Verbesserung und enge Vernetzung existierender Technologie-Plattformen und der schnell wachsenden Ressourcen zum Ziel hat. Ein sofortiger, einfacher und freier Zugang zu den experimentellen Daten muss durch MASC stets gewährleistet sein. All dies erfordert Disziplin und ein großes Mass an Offenheit der Wissenschaftler in der ganzen Welt.

Bereits heute sind die verfügbaren Möglichkeiten

für die Forschung am Modellorganismus Arabidopsis immens. Dazu gehören in erster Linie: (1) die Genomsequenz, (2) voll-

ständige Sammlungen von etwa 350.000 sequenzindizierten Mutationslinien (T-DNA „Knock Out“ Linien und deren FST's), (3) der hohe Grad der Sättigung des Genoms mit molekularen Markern und (4) die freie Verfügbarkeit von etablierten oder an Arabidopsis neu entwickelten Techniken für molekularbiologische und biochemische Analysen einschließlich der Transkriptom-, Proteom- und Metabolomanalyse. Besonders bewährt haben sich die Existenz von zentralen Ressourcenzentren und die Vernetzung von interaktiven Datenbanken bei TAIR (The Arabidopsis International Resource; <http://www.arabidopsis.org/>). Der kürzlich in Berlin organisierte 15. internationale Arabidopsis Kongress mit 1.400 Teilnehmern dokumentierte sehr eindrucksvoll die neuen Ergebnisse in diesem schnell wachsenden Forschungsgebiet (s. auch unseren Bericht auf Seite 37).

Systembiologie: eine neue Dimension der Forschung

Ohne Frage trägt Arabidopsis als weltweit akzeptiertes Modellsystem die heutige Biologie in eine neue Dimension, in das Zeitalter der Systembiologie. Arabidopsis dient auch als Referenzsystem für generelle Pflanzenfunktion und wird folglich dazu beitragen, die noch existierende Zersplitterung der Pflanzenforschung zu überwinden. Detailliertes Wissen kann nur an wenigen, besonders geeigneten Systemen mit einem vertretbaren Zeit- und Materialaufwand erreicht werden. Neben Arabidopsis spielen zunehmend Pflanzen wie Reis oder Medicago für Gräser und Leguminosen eine grosse Rolle. Dieses Wissen dient der Forschung an Kulturpflanzen im Allgemeinen und schafft eine solide Basis für die Bearbeitung spezifischer und angewandter biologischer Fragestellungen. Die Forschung an Arabidopsis unterstützt nachhaltig die Entwicklungen hin zu einer wissenschaftsbasierten rationalen Pflanzenzüchtung.

AtGenExpress

Im Gegensatz zur Genomsequenzierung von Arabidopsis, mit maßgeblichen Beiträgen aus Deutschland und anderen europäi-

schen Ländern, gab es bisher in der neuen Ära der funktionellen Genomforschung keinen signifikanten technologischen Input aus Europa. Mit AtGenExpress wurde zum ersten Mal ein umfangreiches Serviceprojekt für genomweite Expressionsanalysen in Arabidopsis in Deutschland unter der Schirmherrschaft von AFGN entworfen und koordiniert. AtGenExpress ist eine Initiative zur weltweiten Kooperation, deren Durchführung, sowie die Aufbereitung und öffentliche Hinterlegung der Daten mit Unterstützung der DFG, dem RIKEN Institut (Japan), der National Science Foundation der USA und dem GarNET (BBSRC, UK) bewältigt wurde. Zusammen mit Gruppen aus den USA und Japan wurde ein aus über 1.000 Datensätzen bestehendes ausführliches Genexpressionsprofil erstellt, das Daten zur Arabidopsis-Entwicklung und der Reaktion auf Stress, Licht, Hormone und der Pathogeninfektion umfasst.

Um diese Ziele zu erreichen, wurde die Affymetrix-Technologie mit dem ATH1 Full-Genome-Chip für die Expressionsanalyse als ein-

heitliche Ressource verwandt. Sie erlaubt den zuverlässigen Nachweis von ungefähr 24.000 Protein-kodierenden Genen von Arabidopsis und erfolgte mit weltweit standardisierten Technologien für die Aufarbeitung des biologischen Materials und die Markierung und Hybridisierung der Proben. Die erzeugten Datensätze können nun global als grundlegende Informationsquelle für die Datenanalyse für Experimente von Forschern in der ganzen Welt genutzt werden. Dies schaffte eine bisher beispiellose Grundlage für die Entwicklung neuer Hypothesen und rationaler Forschungsansätze zu deren Verifizierung. Die funktionelle Genomanalyse anderer Pflanzen wird davon stark profitieren. Dies gilt insbesondere für Nutzpflanzen, für die es bisher nur Micro-Arrays mit einem sehr limitierten Satz genspezifischer Proben gibt. AtGenExpress wird helfen, weltweit Kosten zu sparen und Ressourcen besser zu nutzen.

Darstellung der Daten

Über die Webseiten von TAIR kann man

einfache, nutzerdefinierte Abfragen von Gen-Expressions-Werten über ausgewählte (oder alle) Bedingungen extrahieren. Diese Daten können sowohl schnell grafisch angezeigt werden oder auch als Datei heruntergeladen werden. Für jeden der 25.000 Gen-Loki wird TAIR einen separaten Bereich für die AtGenExpress Daten zur Verfügung stellen, in dem die Expressionsdaten für alle experimentellen Bedingungen angezeigt sind. Ein Nutzer mit einem speziellen Interesse kann somit das umfassende Expressionsmuster des gewünschten Gens abrufen. Dieser langfristige Service bei TAIR wird mit zusätzlich 150.000 USD durch das NSF finanziert.

Kontakt

Prof. Dr. Lutz Nover

Goethe Universität Frankfurt, Biozentrum, Abteilung Molekulare Zellbiologie

Marie Curie Strasse 9 D-60439 Frankfurt

Email: nover@cellbiology.uni-frankfurt.de

Importierte Fitness

Kölner Max-Planck-Forscher entschlüsseln Resistenzmechanismus der Gerste gegen Pilzinfektionen **Paul Schulze-Lefert & Ralph Panstruga, Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung Köln**

Der Mehltau ist eine bei Getreide häufig auftretende Pilzkrankung. Nur durch regelmäßigen Fungizideinsatz können große Ertragseinbußen in der Landwirtschaft verhindert werden. Einige Getreidesorten sind jedoch von Natur aus gegen den Mehltaupilz immun. Bei der Gerste sind es u.a. Sorten, die einen Defekt im Mlo-Gen haben und flächendeckend in Europa angebaut werden. Wissenschaftlern vom Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung (MPIZ) in Köln ist es nun zusammen mit Kollegen in Großbritannien, Frankreich und Dänemark gelungen, das Geheimnis dieser Resistenz zu lüften und dabei gleichzeitig ein Schlaglicht auf die Kulturgeschichte der Pflanzenzüchtung zu werfen (Nature, 19.08.2004, Titelgeschichte).

Pflanzen besitzen – ähnlich wie Tier und Mensch – ein ausgeklügeltes mehrstufiges Immunsystem, das es ihnen ermöglicht, Parasiten zu erkennen und zu töten. Für die Erkennung von Parasiten ist eine regelrechte Armada von pflanzlichen Rezeptoren verantwortlich, ein Radarsystem, das Pflanzenzellen den

Angriff von Schaderregern signalisiert. Will ein Parasit dieses Immunsystem überwinden, muss er entweder das Radar der Rezeptoren unterlaufen oder zelluläre Immunreaktionen lahm legen, die der Erkennung nachgeschaltet sind. Der Mehltaupilz hat sich für die letztere Variante entschieden und manipuliert zu diesem Zweck ein in der pflanzlichen Zellmembran von Gerstepflanzen vorkommendes so genanntes MLO-Protein, für das das zugehörige Mlo-Gen im DNA-Erbgut die Bauanleitung liefert. Seit längerer Zeit war bekannt, dass im Labor erzeugte Mutationen im Mlo-Gen entweder zu einer fehlerhaften Bauanleitung oder zum Fehlen des Proteins führen und dadurch dem Mehltauparasiten die Grundlage entziehen, mit deren Hilfe er die Immunantwort der Pflanze sabotiert.

Tatsächlich gibt es aber auch eine natürlicherweise entstandene Mutation im Mlo-Gen, die Pilzresistenz zur Folge hat: es sind aus dem Hochland von Äthiopien stammende Landrassen, primitive Zuchtformen der Gerste. Sie sind nach einer Expedition Ende der 30er

Jahre des vorigen Jahrhunderts erstmals nach Europa gebracht worden. Diese Mutation spielt in der Landwirtschaft eine bedeutende Rolle – sie wurde in etwa 70 Prozent der in Deutschland angebauten Sommergersten eingekreuzt



Abb. 1: Zwei Gerstenähren: Die begrannte Ähre stammt von einem europäischen Elitekultivar und die unbeschnittene von einer äthiopischen Landrasse mit dem natürlichen Resistenzgen gegen den Mehltaupilz. Bild: Ralph Panstruga, Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung

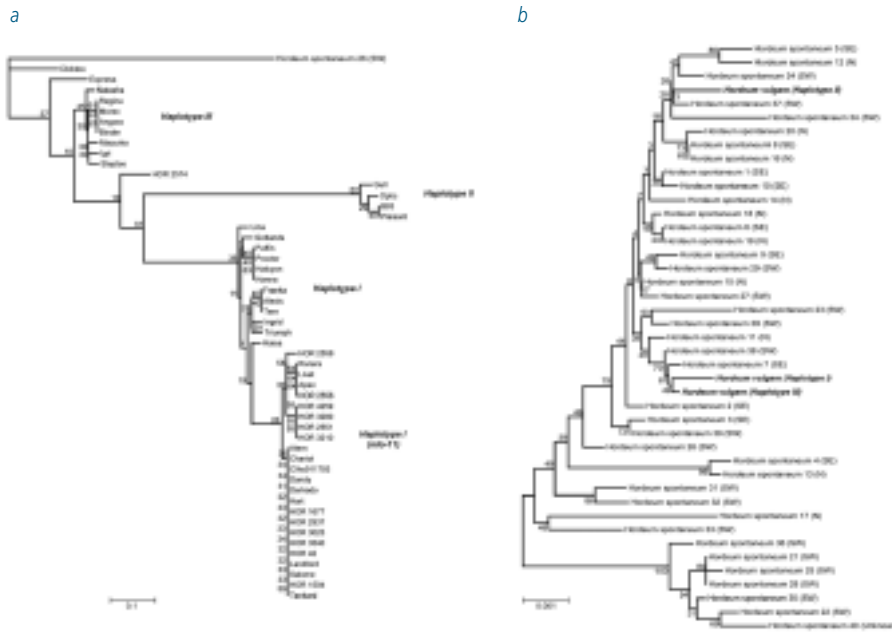


Abb. 2: Phylogenetische Verwandtschaft von Gerste – „genetischer Fingerabdruck“ durch Haplotypenanalyse und Untersuchung der Mlo-Region.

und ist auch in den europäischen Nachbarländern weit verbreitet. Sommergerste liefert den Rohstoff bei der Herstellung von Bier und Whiskey. Die mlo-resistenten Sorten haben sich in den vergangenen 30 Jahren hervorragend im Feldanbau dauerhaft bewährt und den Einsatz von Fungiziden gegen den Mehltaupilz überflüssig gemacht.

Auf der Suche nach dem Mechanismus dieser Resistenz stießen die Forschergruppen von Ralph Panstruga und Paul Schulze-Lefert auf ein Bruchstück des Mlo-Gens, das mehrfach wiederholt im Genom der Mutante auftaucht. Ungefähr zehn direkt benachbarte Wiederholungseinheiten dieser Gen-Trümmer konnten die Wissenschaftler nachweisen. Sie befinden sich „stromaufwärts“ auf der DNA, direkt neben dem regulären Gen und sind unmittelbar mit der Mehltauraesistenz der Pflanzen verknüpft. Diese Genbruchstücke werden mit dem normalen Gen abgelesen. Das ursprüngliche Leseraster des Gens ist damit in der Regel nicht mehr zu erkennen. Das MLO-Protein kann nicht produziert werden. Wenn doch einmal das richtige Leseraster gefunden wird – was in Einzelfällen vorkommt – können zumindest kleinste Mengen des MLO-Proteins hergestellt werden, und in ganz geringem Umfang und mit dem bloßen Auge kaum erkennbar kann der Parasit dann noch auf den Blättern der Gerste wachsen.

Wann entstand diese Veränderung

des Mlo-Gens in der freien Natur? Eine Art „genetischer Fingerabdruck“ der äthiopischen Landrassen verriet, dass die Mutation erst „kürzlich“ – wahrscheinlich vor weniger als 10.000 Jahren – entstanden ist; ein Zeitraum, der mit der Kultivierung der Gerste durch den Menschen gut übereinstimmt. Wahrscheinlich würden die mehltauraesistenten Landrassen von äthiopischen Ureinwohnern als vorteilhaft erkannt, selektiert und vermehrt.

Die heutzutage in Europa angebaute Gerstesorten sind einander außerordentlich ähnlich: es gibt nur drei Grundtypen, während Wildgerste eine nahezu unbegrenzte genetische Vielfalt aufweist. Diese genetische Verarmung unserer Kultursorten stellt nach Ansicht der Forscher durchaus ein Problem dar; denn es fehlt an einer „gesunden“ Vielfalt von Bauleitungen für Rezeptoren des pflanzlichen Immunsystems – die Zuchtformen sind daher verstärkt krankheitsanfällig. Die außerordentliche Effizienz des in Wildformen vorkommenden Repertoires von Immunrezeptoren könnte auch erklären, warum sich in den Wildformen die Mlo-Resistenz offensichtlich nicht durchsetzen konnte. Der Ausfall des Mlo-Gens hat nämlich, neben der wünschenswerten Mehltauraesistenz, auch andere Effekte (z.B. eine vorzeitige Alterung der Blätter), die zwar in den Zuchtformen von untergeordneter Bedeutung sind, in den

Wildformen aber zu einem Wettbewerbsnachteil führen. Die Forscher plädieren daher für eine zukünftige rationale Resistenzzüchtung in Pflanzen. So könnte das Repertoire von Immunrezeptoren beispielsweise durch gezieltes Einkreuzen von Genen aus Wildformen oder durch das Einbringen verschiedener Kombinationen dieser Gene mit Hilfe der Gentechnologie deutlich erweitert werden.

Kontakt

Paul Schulze-Lefert, Ralph Panstruga
Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung
Carl-von-Linné-Weg 10 · 50829 Köln
E-Mail: schlef@mpiz-koeln.mpg.de
panstrug@mpiz-koeln.mpg.de
www.mpiz-koeln.mpg.de

Literatur

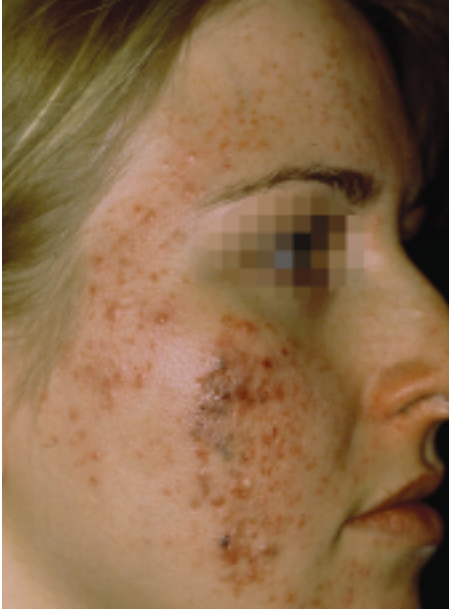
1. Piffanelli, P. and Ramsay, L. et al. A barley cultivation-associated polymorphism conveys resistance to powdery mildew. *Nature* 430, 887–891 (2004)
2. Schulze-Lefert P., and Panstruga R. 2003. Establishment of biotrophy by parasitic fungi and reprogramming of host cells for disease resistance. *Annual Review of Phytopathology* 41: 641-667.
3. Panstruga, R. 2003. Establishing compatibility between plants and obligate biotrophic pathogens. *Current Opinion in Plant Biology* 6: 320-326.
4. Panstruga R., and Schulze-Lefert P. 2002. Live and let live: insights into powdery mildew disease and resistance. *Molecular Plant Pathology* 3: 495-502



Abb. 3: Der Mehltaupilz befällt Getreidepflanzen und führt in der Landwirtschaft zu großen Ertragsverlusten. Bild: Simone Pajonk, Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung

Der Akne-Erreger – eigentlich ein harmloser Hautbewohner, aber in der Pubertät schlägt er zu

Göttinger Forscher lüften die im Erbgut des Akne-Bakteriums verschlüsselten Geheimnisse



Akne – Fast jeder Jugendliche zwischen dem 12. und 18. Lebensjahr hat mit ihr zu kämpfen, bei 15 % der Jugendlichen tritt sie so schwer auf, dass eine Behandlung nötig ist. Ausgelöst wird die Akne durch eine erhöhte Aktivität der Talgdrüsen, hervorgerufen durch androgene Hormone. Was hat das nun mit *Propionibacterium acnes* zu tun? Dieses Bakterium ist auf der Haut überall vorhanden, also auch in den Talgdrüsen. Ist deren Aktivität erhöht, so stehen vermehrt Talg (Sedum) als Nährstoff und

Wasser, ohne das auch Bakterien nicht leben können, zur Verfügung; es kommt zur massenhaften Vermehrung der Bakterien und zu Entzündungsprozessen.

Im Göttinger Genomanalyselabor unter der Leitung von Prof. G. Gottschalk gelang nun die vollständige Entschlüsselung des Erbgutes von *Propionibacterium acnes* in Zusammenarbeit mit einer Arbeitsgruppe an der Universität Ulm unter der Leitung von Professor Peter Dürre. Darüber wird in der Online-Ausgabe der renommierten Zeitschrift *Science* vom 30. Juli 2004 berichtet. Die nun vorliegende Genaustattung von *P. acnes* vermittelt völlig neuartige Einblicke in die Mittel, die dieses Bakterium einsetzt, um Akne so richtig aufblühen zu lassen. Einmal scheidet es Enzymsysteme aus, die praktisch alle Komponenten des Talgs und der Gewebeoberflächen so zerlegen, dass sich die Bakterien damit vermehren können. Viel gefährlicher ist nun, dass eine Reihe von Genen für Reizstoffe identifiziert werden konnten, die die Immunantwort sehr verstärken, die Toxincharakter haben und zu den Entzündungsprozessen führen, die die Akne zu einer Hauterkrankung mit starkem Leidensdruck machen. Hier ergeben sich nun neue Therapiemöglichkeiten, die über die jetzigen, die auf Antibiotikabehandlung oder Behandlung mit Oxidationsmitteln beruhen, hinaus gehen und die

Pharmaindustrie wird sich diese Information für die Verbesserung entsprechender Medikamente zu Nutze machen.

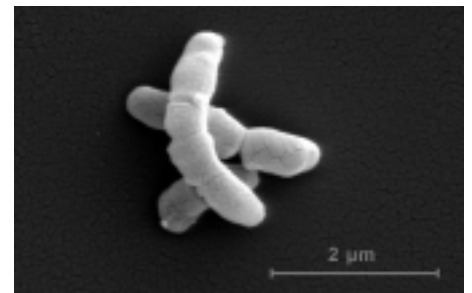
Kontaktadresse

Prof. Dr. Gerhard Gottschalk
Georg-August-Universität Göttingen
Institut für Mikrobiologie und Genetik
Grisebachstraße 8, 37077 Göttingen
Tel. (0551) 39-4041, Fax (0551) 39-4195
e-mail: ggottsc@gwdg.de
Internet: www.genomik.uni-goettingen.de

Science (Ausgabe vom 30.7.2004)

Die Abbildungen stammen von

Prof. Dr. Cord Sunderkötter, Abt. Dermatologie und Allergologie, Universität Ulm (*akne_vulgaris.jpg*) sowie von Prof. Dr. Paul Walther und Eberhard Schmid, Zentrale Einrichtung Elektronenmikroskopie, Universität Ulm (*P_acnes.tif*).



Förderung der Genomforschung an humanpathogenen Mikroorganismen wird in Zukunft europaweit koordiniert

Offizieller Start des ERA-NET PathoGenoMics (2004-2009)

Wilfried Diekmann, Marion Karrasch-Bott, Rudolf Straub und Frank Laplace

Forschungszentrum Jülich GmbH, Jülich und Bundesministerium für Bildung und Forschung, Bonn

ERA-NET – ein Koordinierungsinstrument für Forschungsförderer in Europa

Spätestens seit dem Start des 6. Forschungsrahmenprogrammes (FP 6) der Europäischen Union (EU) ist das Konzept des

Europäischen Forschungsraumes ("European Research Area", ERA) in aller Munde. Mit ihm verbindet sich nicht nur die weithin bekannte Förderung größerer und ehrgeizigerer Einzelprojekte mit sog. Neuen Instrumenten (Integrierte Projekte, Exzellenznetzwerke), sondern

auch die bessere Abstimmung der Nationalstaaten auf der programmatischen Ebene.

Die Europäische Kommission hat unter dem Leitmotiv "Stärkung der Grundpfeiler des Europäischen Forschungsraumes" im FP 6 ein neuartiges Instrument, die sog. ERA-NET-Maß-

nahme, entwickelt, welche die Kooperation und Koordinierung nationaler und/oder regionaler Forschungsprogramme unterstützen soll. Bei diesem Förderkonzept sind die eigentlichen Akteure und Antragsteller nicht einzelne Forschungseinrichtungen, sondern Förderorganisationen, die mit ihren jeweiligen Programmen bzw. Programmteilen eine Vielzahl von Einzelprojekten auf einem bestimmten Forschungsgebiet umsetzen und beaufsichtigen. Angesprochen sind Ministerien, Forschungsräte und Stiftungen (als sog. Programmeigner) sowie Agenturen bzw. Managementorganisationen ("Projekträger"), welche nationale oder regionale Programme im Auftrag der jeweiligen Programmeigner implementieren.

Das eigentliche ERA-NET umfasst daher keine Forschungsförderung im direkten Sinne, sondern vielmehr alle Maßnahmen, welche zur zwischenstaatlichen Koordinierung laufender oder neuer Förderprogramme erforderlich sind. Hierzu zählen z.B. die bessere inhaltliche Abstimmung der Partnerprogramme, ihre zeitliche Synchronisation und v. a. die Durchführung gemeinsamer Aufrufe zur Einreichung transnationaler Projektvorschläge. Letzteres schließt transnationale Begutachtungsverfahren mit Hilfe gemeinsamer Gutachtergruppen und Kriterienkataloge ein.

PTJ-BIO – ERA-NET-Akteur der deutschen Genomforschung

Für die Themengebiete Biotechnologie und Genomforschung ist der Projekträger Jülich (PTJ) als beliehener Projekträger des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) der bedeutendste deutsche Akteur im Sinne des ERA-NET-Schemas. Sein Geschäftsbereich Biologie (PTJ-BIO) hat sich bereits zum Zeitpunkt der ersten ERA-NET-Ausschreibung am 17. Dezember 2002 entschlossen, den Herausforderungen und Chancen, die das neue Konzept eröffnet, proaktiv und offensiv zu begegnen. PTJ-BIO ist bereits heute an 4 ERA-NET-Initiativen beteiligt; und zwar zur Pflanzengenomik und -biotechnologie (ERA-PG), Systembiologie (EUSYSBIO), Förderung kleinerer und mittlerer Unternehmen der Biotechnologiebranche (EUROTRANS-BIO) sowie zur Genomforschung an pathogenen Mikroorganismen (PATHOGENOMICS). Weitere Aktivitäten in den Lebenswissenschaften sind in Planung. Berücksichtigt man, dass darüber hinaus auch andere seiner Geschäftsbereiche (z. B. im Bereich der Meeres-, Energie- und Umweltfor-

schung) an diversen ERA-NETs beteiligt sind, ist es PTJ gelungen, sich als wichtige deutsche Forschungsagentur auf europäischer Ebene sichtbar zu machen und in internationalen Netzwerken verschiedener Förderorganisationen als Partner zu etablieren.

ERA-NET PathoGenoMics – Neue Impulse für die Mikrogenomforschung

Im Gegensatz zur Human- und Pflanzengenomforschung mit klar umrissenen und z.

T. bereits auf europäischer Ebene koordinierten nationalen Forschungsprogrammen ist die aktuelle Förderlandschaft für Genomforschung an Mikroorganismen äußerst fragmentiert und unübersichtlich. Lediglich Deutschland verfügt mit dem Programm „Genomforschung an Mikroorganismen“ (GenoMik, 2. Förderphase von 2004-2006) über ein laufendes Fachprogramm. In anderen europäischen Ländern ist dieser Forschungsweig - mehr oder weniger deutlich erkennbar - als Teil eines umfassenden Biotechnologie- oder Genomforschungs-

State	Programme Owner / Funding Body	National programme / Funding Initiative
Austria	Austrian Federal Ministry for Education, Science and Culture (BMBWK)	Austrian Genome Research Programme (GEN-AU)
	The Austria Science Fund (FWF)	Division for Natural and Technical Sciences: bottom-up funding
Finland	Academy of Finland (ACFI)	Microbes and Man (MICMAN)
France	Ministry of Research and New Technologies (MRNT)	GENOPOLE Programm
Germany (Coordinator)	Research Centre Juelich (FZJ)	Genome research on microorganisms (GenoMik)
	German Federal Ministry of Education and Research (BMBF)	
Hungary	National Office of Research and Technology (NKTH)	(1) Biotechnology Programme (2) Szechenyi Plan
Israel	The Chief Scientist Office, Israeli Ministry of Health (CSMOH)	Research Fund (investigator-initiated)
Latvia	Latvian Council of Science (LCS)	National program Nr. 02.0011: "Multiresistance of infectious agents, studies of its molecular basis and epidemiology"
Lithuania	Ministry of Education and Science (MES)	no programme, but bottom-up funding
Malta	Malta Council for Science and Technology (MCST)	no programme, but bottom-up funding
Netherlands	Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO)	Netherlands Genomics Initiative (NGI)
Norway	The Research Council of Norway (NRC)	Functional genome research in Norway (FUGE)
Portugal	Portuguese National Science Foundation (FCT)	Life Sciences program, sub-area "Development on Genomic & Proteomic Research" (GENOPRO)
Slovenia	Ministry of Education, Science and Sport (MESS)	(1) 5-years research programmes (2) Basic research projects
Spain	Ministry of Education and Science (MEC)	(1) National framework programme on biotechnology (2) Strategic Action on Genomics and Proteomics
Sweden	Swedish Foundation for Strategic Research (SSF)	Microbes and Man (MICMAN)
United Kingdom	Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC)	(1) Plant and Microbial Science Committee (2) Applied genomics programme (LINK)
	The Wellcome Trust (WT)	

Legende: affilierte Partner

Kerngruppe der Partner

Partnerorganisationen und -programme im ERA-NET PathoGenoMics

programms implementiert oder aber zum Teil bereits wieder eingestellt (z.B. BEOWULF, UK).

Mit einem ERA-NET unter dem Acronym PathoGenoMics (Volltitel: Trans-European cooperation and coordination of genome sequencing and functional genomics of human-pathogenic microorganisms) wollen 11 führende Förderorganisationen aus 10 europäischen Ländern diese - sowohl für die Wissenschaft als auch für die Forschungsförderer – nachteilige Situation zukünftig wesentlich verbessern. 8 Organisationen aus 6 weiteren Staaten sind als sog. affilierte Partner im Netzwerk eingebunden. Insgesamt verfügen die Partnerprogramme von PathoGenoMics über ein Fördermittelvolumen von 30-50 Mio. Euro sowie schätzungsweise 250 geförderte Forschergruppen.

PTJ hat die Koordination der PathoGenoMics-Initiative übernommen und zum 2. Auswahltermin im offenen ERA-NET-Antragsverfahren (02. März 2004) einen Antrag in Brüssel eingereicht, welcher im Frühjahr 2004 positiv begutachtet wurde. Die Vertragsverhandlungen für das Projekt sind mittlerweile abgeschlossen, so dass die Koordinierungsaktion (CA) wie geplant zum 01. September 2004 beginnen kann. Das Vorhaben hat eine Laufzeit von 5 Jahren und wird mit 3 Mio. Euro von der Europäischen Kommission gefördert.

PathoGenoMics zielt – neben einer verbesserten Wahrnehmung und Analyse der verschiedenen nationalen Förderaktivitäten - in erster Linie auf die Verbesserung und Verstärkung des Meinungsaustausches zwischen den führenden Förderorganisationen, den wichtigsten Forschungsakteuren sowie anderen Interessengruppen (Industrie, Technologietransferorganisationen, etc.). Mittel- und längerfristig soll in Europa ein „interner Markt“ für das Forschungsgebiet aufgebaut werden. In diesem sollen der transnationale Austausch von Information, die Verwertung generierten Wissens, die Weiterentwicklung relevanter Forschungsinfrastrukturen, die Ausbildung bzw. Mobilitätsförderung von Nachwuchsforschern sowie die verbesserte Wahrnehmung des Forschungsgebietes in der breiteren Öffentlichkeit zukünftig als gemeinsame Aufgaben der Partnerstaaten wahrgenommen werden. Dieses schließt vor allem auch die effektivere Nutzung von nationalen Fördermitteln mittels synchronisierter, transnationaler Ausschreibungen ein, welche Dopplungen von Forschungsarbeiten sowie mangelnde Abstimmungen künftig vermeiden

hilft und somit zum Aufbau eines gemeinsamen europäischen Projekt-Portfolios beitragen wird.

Grundlage hierfür ist die Entwicklung einer europäischen Forschungsstrategie auf dem Gebiet der Genomforschung an pathogenen Mikroorganismen. Diese Forschungsstrategie soll wissenschaftliche Ziele definieren, die von den europäischen Forschern gemeinsam erreicht werden sollen. Das ERA-Net PathoGenoMics wird hierzu einen wesentlichen Beitrag leisten.

Mit Hilfe einer europäischen Forschungs- und Ausbildungsagenda wird weiterhin die Entwicklung einer europäischen For-

schungspolitik unterstützt. Ihre Grundzüge wurden in ersten Fachgesprächen (Würzburg, 11-12. Juni 2003; Göttingen, 06-07. Oktober 2003) gemeinsam von Forschungsadministratoren und hochrangigen Wissenschaftlern definiert.

Kontakt

Dr. Wilfried Diekmann
 Projektträger Jülich, PTJ-BIO
 c/o Nationale Kontaktstelle
 Lebenswissenschaften im DLR-PT
 Königswinterer Strasse 522-524 · 53227 Bonn
 Tel.: 0228 447 698
 E-Mail: w.diekmann@fz-juelich.de

Pathogenomics A Proposed European Research Agenda

The development of genomic technologies and bioinformatics to provide novel opportunities for studying life-threatening human pathogens with great potential of enhancing human health

A: The microbes

1. Microbial ecology and populations
2. Metabolism and signalling
3. Evolution of microbial virulence and antibiotic resistance
4. Biofilm formation
5. Genome plasticity and gene pools
6. Antigenic diversity

B: Host-microbe interactions

1. *In vivo* pathogenesis of infections caused by bacterial and fungal microorganisms with the capacity of affecting human health
2. Mechanisms underlying breakage of epithelial and endothelial barriers (blood-brain; gut epithelium; pulmonary epithelium; placenta ...)
 - a. Receptors and cell surface structures of the host cell
 - b. Bacterial cell surface structures
 - c. Cell-cell communication
3. Metabolic interactions and adaptations of host cells and bacteria
4. Evasion of the host immune defense
5. Commensalism and nosocomial infections
6. Secondary pathologies (eg cancer and autoimmune diseases) induced in the host

C: Development and improvement of tools

1. Development of new bioassays for the identification of novel targets for therapy and vaccination
2. Novel diagnostic approaches
3. Metagenomics of microbial communities
4. New *in vitro* screening techniques
5. Bioluminescence (and other) imaging techniques to follow infections *in vivo*
6. Microarrays and proteomics of infected tissues
7. Animal models by transgene techniques
8. Establishment of strain and tissue collections
9. Databases and data analysis techniques

Das "Rückgrat" einer künftigen Europäischen Forschungsagenda

Globale Transkriptomanalyse des Tuberkuloseerregers

Helmy Rachman und Stefan H.E. Kaufmann
Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin

Einleitung

Auch in diesem Jahrtausend bleibt die Tuberkulose eine der bedrohlichsten Infektionskrankheiten weltweit. Das Problem wird durch die ansteigenden Inzidenzen an multiresistenten Tuberkulosefällen und der gefährlichen Liaison zwischen dem Tuberkuloseerreger und dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV), dem Erreger von AIDS, verschärft. Im letzten Jahr erkrankten ca. 9 Millionen Menschen neu an Tuberkulose, von denen ca. 2 Millionen Menschen verstarben (siehe Abb. 1). Ein Drittel der Weltbevölkerung ist bereits mit dem Tuberkuloseerreger *Mycobacterium tuberculosis* infiziert (1). Die meisten Infizierten können den Erreger zwar in Schach halten und einen Krankheitsausbruch verhindern. Bei Doppelinfektion mit HIV und Tuberkuloseerreger erhöht sich allerdings das Risiko, an einer aktiven Tuberkulose zu erkranken drastisch. Von den 40 Millionen HIV-Infizierten sind bereits 15 Millionen mit dem Tuberkuloseerreger koinfiziert, und in diesem Jahr müssen wir mit mehr als 2 Millionen neuen Doppelinfektionen rechnen. Mit *Mycobacterium bovis* BCG (Bacille-Calmette-Guérin) steht zwar ein Impfstoff gegen Tuberkulose zur Verfügung, der auch die heftig verlaufende Kleinkindertuberkulose verhindern kann. Gegen die häufigste Form der Erkrankung, die Lungentuberkulose des Erwachsenen, bietet der Impfstoff BCG jedoch keinen ausreichenden Schutz. Zweifelsohne werden daher bessere Diagnostika und Antinfektiva zur Früherkennung und Behandlung der Tuberkulose benötigt.

Genomvergleich unterschiedlicher Tuberkuloseerreger

Die Verfügbarkeit des ca. 4000 Gene umfassenden Genoms von *M. tuberculosis* (2) hat Genom- und Transkriptomanalysen ermöglicht, die neue Zugänge zur Entwicklung neuer Diagnostika, Therapeutika und Präventiva eröffnen. Auf Basis der Genomsequenz von *M. tuberculosis* haben wir filterbasierte DNA-

Arrays konstruiert, die sämtliche bekannten offenen Leserahmen umfassen. Die im BCG-Impfstoff deletierten Gene sind bekannt, und boten daher die Möglichkeit zur Validierung der Qualität der DNA-Arrays bzgl. Sensitivität und Reproduzierbarkeit. Darüber hinaus führten genomische Vergleiche zwischen dem Tuberkuloseerreger und dem Impfstoff BCG auch zur Aufklärung bislang unbekannter Sequenzvariationen in mehreren offenen Leserahmen. Sequenzvariationen unterschiedlicher Stärke wurden auch in dem offenen Leseramen anderer Mitglieder des Tuberkulosekomplexes gefunden, nämlich in *M. tuberculosis Beijing*, *M. tuberculosis Haarlem*, *M. canettii* und *M. africanum*. Die meisten Deletionen umfassten DNA-Regionen von weniger als 200 Bp (Basenpaaren). Wir schließen daraus, dass unsere DNA-Arraysysteme eine höhere Sensitivität besitzen als die bislang verfügbaren. Die beobachteten Sequenz-Polymorphismen dienen als potentielle Marker für die Differentialdiagnose

unterschiedlicher Tuberkulosestämmen.

Globale Genexpressionsuntersuchungen ergaben, dass zahlreiche Gene mit Sequenzvariationen *in vitro* und *in vivo* exprimiert werden, und somit mit aller Wahrscheinlichkeit funktionell aktiv sind. Wir vermuten, dass diese genotypischen Variationen zu phänotypischen Unterschieden zwischen den einzelnen Erregerstämmen beitragen.

Genexpressionsprofil des Tuberkuloseerregers aus der Lunge von Patienten

In weiterführenden Transkriptomuntersuchungen wurde das Genexpressionsprofil von *M. tuberculosis* in der Lunge von Tuberkulosepatienten erfasst. Bei bestimmten Indikationen unterwerfen sich Patienten die an einer multiresistenten Tuberkulose leiden, einer chirurgischen Lungenresektion. Aus unterschiedlichen Geweberegionen des gewonnenen Materials wurden die Tuberkuloseerreger isoliert:



TUBERKULOSE

Eine globale Bedrohung:

2 Milliarden infiziert
8 Millionen neue Fälle jährlich
2 Millionen Todesfälle jährlich

AIDS & TB, eine gefährliche Liaison:

> 40 Millionen koinfiziert
> 1/2 Million zusätzlicher Todesfälle jährlich

KONTROLLMASSNAHMEN

Chemotherapie:

Wirkt, aber schlechte Compliance
Zunehmende Inzidenzen an MDR-TB
> 3% aller TB-Fälle in zahlreichen Ländern insbesondere auch in osteuropäischen Staaten und Nachfolgestaaten der UdSSR (bis zu 20%)
> 50 Millionen mit MDR-TB-Stämmen infiziert
100-facher Kostenanstieg (in Industrieländern)

Impfung:

Verhindert schwere Kleinkind-TB
Wirkt nicht gegen Lungen-TB der Erwachsenen

Abb. 1: Übersicht über die wichtigsten Charakteristika der Tuberkulose.

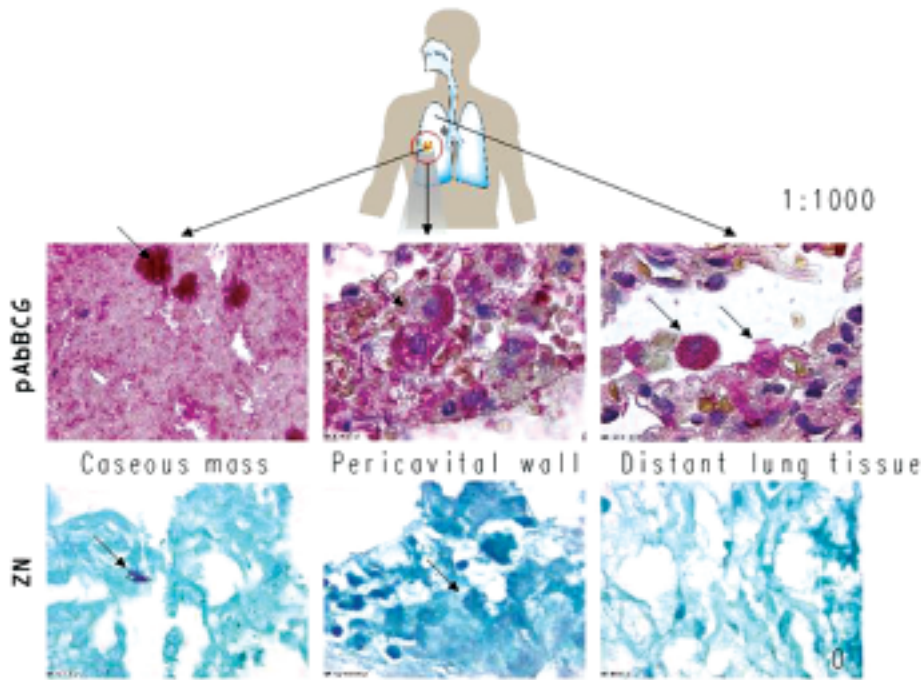
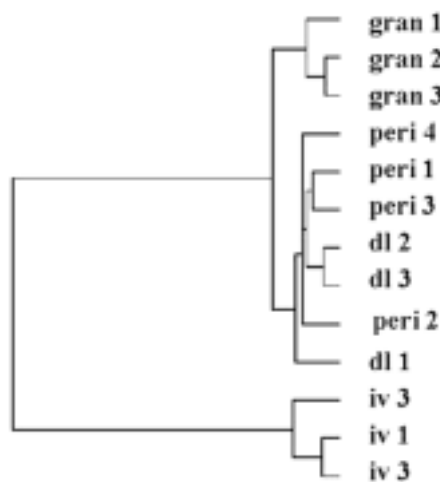


Abb. 2: Gewebeproben aus den unterschiedlichen Lungenregionen von Tuberkulose-Patienten. Gewebeproben wurden nach Ziehl-Neelsen oder mit einem polyklonalen Antiserum gegen *M. bovis* BCG (pAbBCG) zum Mykobakteriennachweis gefärbt. Die drei Lungenbereiche sind: verkäsende Läsionen, perikavitäres und weiter entferntes Lungengewebe. Lediglich in der verkäsenden Masse und zu einem geringeren Maße auch in der perikavitären Gewebsregion waren Mykobakterien nach Ziehl-Neelsen anfärbbar, obwohl in allen drei Regionen mit der Immunfärbung Mykobakterien nachweisbar waren.

granulomatöse, perikavitäre und weiter entfernte Lungenabschnitte (Abb. 2). Ein Teil der Erreger wurde direkt *in vitro* rekultiviert. Aus dem anderen Teil wurde direkt die Gesamt-RNA isoliert. Da das gewonnene Material nur in kleiner Menge verfügbar war, setzten wir eine neu entwickelte RNA-Amplifikationsmethode ein. Eine hierarchische Untergliederung der Array-Daten (3) von Erregern aus den unterschiedlichen Gewebelokalisationen ergab eine hohe Übereinstimmung in den Expressionsprofilen von Erregern aus perikavitären und weiter entfernten Lungenabschnitten, die sich von den Erregerprofilen aus dem Granulom deutlich unterscheiden (Abb. 3).

Im Granulom fiel besonders die Zahl der hochregulierten Genen auf, die mit DNA-Reparatur- und DNA-Modifikation assoziiert sind, einschließlich mehrerer IS-Elemente. Weiterhin waren Gene aktiviert, die an der Biosynthese der Aldehyd-Dehydrogenase und des Glyoxalasesystems beteiligt sind, und daher die Detoxifikation von Aldehyden vermitteln. Wahrscheinlich werden derartige Aldehyde in der Lunge vermehrt gebildet, wo sie Wirtsabwehrfunktionen übernehmen. Zahlreiche Gene, die an der Zellwand- und Zellmembransynthese

beteiligt sind, waren in der Lunge ebenfalls hochreguliert. Die aktive Synthese von Zellwand- und Zellmembrankomponenten deuten wir als Schutzmechanismus des Tuberkuloseerregers gegen Wirtsabwehrmechanismen. Auch modulieren einige Zellwandbestandteile die angeborene und erworbene Immunantwort, und sind auf diese Weise am Krankheitsbild beteiligt. Die Induktion von Genen, die für die



anaerobe und aerobe Atmung von *M. tuberculosis* verantwortlich sind, deutet auf mikroaerophile Bedingungen in den Lungenläsionen hin. Einige hochregulierte Gene schließlich sind an der Aminosäurebiosynthese beteiligt, so dass wir einen Aminosäuremangel im tuberkulösen Gewebe vermuten. Solchen Nährstoffentzug könnte wesentlich zur Wirtsabwehr beitragen. Insgesamt reflektiert das Genexpressionsprofil des Tuberkuloseerregers im Granulom die starken Bemühungen des Keims, gegen Wirtsabwehrmechanismen wirksame Gegenkräfte zu mobilisieren.

Ausblick

Obwohl mehrere der von uns identifizierten Gene bereits von anderen beschrieben wurden, ist dies die erste Beschreibung des globalen Genexpressionsprofils von *M. tuberculosis* in Lungenläsionen von Tuberkulosepatienten. Die Funktionen zahlreicher *in vivo* exprimierten Gene sind bislang unbekannt. Diese Gene könnten an biochemischen Synthesewegen beteiligt sein, die bislang unbekannt sind und für die Pathogenität und Persistenz von *M. tuberculosis* im Patienten von spezieller Bedeutung sein. Um weitere Hinweise auf die Funktion dieser Genprodukte zu erhalten, konstruierten wir zusammen mit Michael Strong und David Eisenberg von der University of California, Los Angeles, USA Proteinnetzwerke (4-6), die auf computergestützten Funktionsverknüpfungen aufbauen (Abb. 4). Die eingesetzten Untersuchungsmethoden schließen RosettaStone-, Phylogenetic-Profile-, Conserved-Gene-Neighbor- und Operon-Programme ein. Wir glauben, dass die spezifisch während des Krankheitsprozesses induzierten Gene wichtige

Abb. 3: Hierarchische Aufbereitung der Mikroarraydaten. Dendrogramme wurden nach hierarchischer Aufbereitung der Genexpressionsdaten von *M. tuberculosis* erstellt. Vier unterschiedliche Bedingungen wurden analysiert: *in vitro* Kultur, zentrales Granulome (gran), weiter entfernte Lunge (dl) und perikavitärer Lungenbereich (peri). Die Zahlen geben die unterschiedlichen Patienten bzw. *in vitro* Kulturen an, aus denen RNA Proben von *M. tuberculosis* gewonnen wurden. Die Daten der einzelnen Versuchsbedingungen sind untereinander ähnlich, und können daher als experimentelle Duplikate verwendet werden. Weiterhin zeigen die Untersuchungen, dass die Daten aus perikavitärem und weiter entferntem Lungenbereich eine hohe Korrelation aufweisen. Dies wiederum deutet auf ähnliche Lebensbedingungen an beiden Infektionsorten.

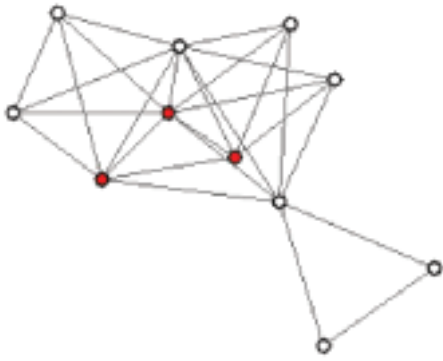


Abb. 4: Beispiel eines Proteinnetzwerks von *M. tuberculosis* mit Genen, die während der Lungentuberkulose hochreguliert sind. Proteinnetzwerke wurden mit Hilfe unterschiedlicher computergestützter Methoden konstruiert. Funktionelle Verbindungen, die von zwei oder mehr Methoden identifiziert wurden, sind dargestellt. Knoten im Netzwerk stehen für definierte *M. tuberculosis*-Gene/Proteine, wobei rote Knoten Gene bezeichnen, die in vivo hochreguliert sind.

Kandidaten für neue Antiinfektiva und Diagnostika darstellen. Auf dieser Weise wurden erste Kandidaten für protektive Antigene identifiziert, deren Impfeffektivität derzeit in präklinischen Untersuchungen überprüft wird.

Kontakt

Professor Stefan H. E. Kaufmann
 Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie
 Abteilung Immunologie
 Schumannstr. 21-22 · D-10117 Berlin
 Tel.: +49 30 28460 500
 Fax: +49 30 28460 501
 Mail: kaufmann@mpiib-berlin.mpg.de

Literatur

1. Kaufmann, S.H. (2000). Is the development of a new tuberculosis vaccine possible? *Nat. Med.* 6, 955-960.
2. Cole, S. T., Brosch, R., Parkhill, J., Garnier, T., Churcher, C., Harris, D., Gordon, S. V., Eiglmeier, K., Gas, S., Barry, C. E., 3rd, et al. (1998). Deciphering

the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 393, 537-544.

3. Eisen, M.B., Spellman, P.T., Brown, P.O., Botstein, D. (1998). Cluster analysis and display of genome-wide expression patterns. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 14863-14868.
4. Marcotte, E.M., Pellegrini, M., Thompson, M.J., Yeates, T.O., and Eisenberg, D. (1999). A combined algorithm for genome-wide prediction of protein function. *Nature* 402, 83-86.
5. Pellegrini, M., Marcotte, E.M., Thompson, M.J., Eisenberg, D., and Yeates, T.O. (1999). Assigning protein functions by comparative genome analysis: protein phylogenetic profiles. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 4285-4288.
6. Strong, M., Graeber, T.G., Beeby, M., Pellegrini, M., Thompson, M.J., Yeates, T.O., and Eisenberg, D. (2003) Visualization and interpretation of protein networks in *Mycobacterium tuberculosis* based on hierarchical clustering of genome-wide functional linkage maps. *Nucleic Acids Res.* 31, 7099-7109.

Firmenportrait: Epigenomics GmbH



Methylierung bald im kommerziellen Einsatz

PhD Dr. Oliver Kemper, Austria Wirtschaftsservice Gesellschaft, Wien

Das Jahr 2000. Internet-basierte Geschäftsmodelle florieren, die Anteilscheine der entsprechenden Unternehmen werden gekauft. Die althergebrachten Regeln der Volkswirtschaftslehre scheinen antiquiert. In einer bizarren Konkurrenz zum öffentlichen Humangenomprojekt startet Craig Venter die private Sequenzierung seiner DNA. Das ist etwa so als ob Ernst Stavro Blofeld neben seinen Pool einen Beschleuniger bauen wollte, um die Masse des Higgs Bosons exakt zu bestimmen... Nichtsdestotrotz liegt das Genom des Menschen etwa ein Jahr später als CD vor. Nun sei der nächste Schritt, so Jane Bradbury im Lancet, dem Studium der Proteine zu widmen.

Gründung der Epigenomics GmbH

In all diesem Trubel gründet Alexander Olek 1998 beinahe unbemerkt eine kleine Firma, die sich keineswegs mit Genomik oder Proteomik, sondern mit der Erforschung und Nutzbarmachung des Epigenoms beschäftigt, d.h. mit etwas außerhalb, am Rande, oder über

dem Genom. Fachleute, die die Veröffentlichungen von Olenov et al. aus dem Jahre 1965, in denen dieser Begriff zum ersten Mal auftaucht, gelesen haben, wissen natürlich sofort, worum es sich handelt: Modifikationen der DNA, die die Expression von Genen regulieren können. Diese Modifikationen sind vornehmlich Methylierungen, und zwar an einem der vier Bausteine der DNA, dem Zytosin. Während allerdings früher solche Modifikationen als statisch betrachtet wurden, ist nun festgestellt worden, daß Methylierungen dynamisch erfolgen und Änderungen der Methylierungsmuster wesentlich mit der Entstehung von Krankheiten korreliert sind. Daher sollte die präzise Bestimmung solcher Muster in DNA, die aus Körperflüssigkeiten wie Blut oder Urin leicht gewonnen werden kann, die rasche und genaue Diagnose von Krankheiten ermöglichen. Mehr noch, durch die Veränderung der Muster während der Therapie kann möglicherweise sogar der sich einstellende Erfolg oder Mißerfolg vorhergesagt werden. Dies ermöglicht die Verwendung bestimmter, auf den Patienten abgestimmter

Medikamente – eine individualisierte Therapie also.

Finanzierungsrunden

Anders als die meisten Firmengründer dieser Periode hatte Olek bereits Erfahrungen mit Firmengründungen gesammelt – er hatte in Argentinien Spanisch gelernt, Mathematik studiert und nebenbei zwei florierende Unternehmen für Molekulardiagnostik gegründet. Es war nur folgerichtig, dass Epigenomics bereits in der ersten Finanzierungsrunde wenige Monate nach der Gründung 7,2 Millionen Euro einwerben konnte und sich dadurch erheblich vergrößern konnte. Doch für die nächste Finanzierungsrunde wurde ein Konzept vorgestellt, dessen Volumen erheblich höher war, als es der bloße Erhalt und das langsame Wachstum des Unternehmens erfordern hätte. Doch Olek schaffte es erneut, die große Summe (ca. 28 Millionen Euro) aufzubringen. Denn das Kapital wurde gebraucht, um eine andere Firma, die sich mit der Analyse von Methylierungsmustern beschäftigte, nach dem Merger in 2000 in Epigenomics zu integrieren und auszubauen.

Ausschaltung der Konkurrenz

Die Orca Biosciences in Seattle, damals die weltweit einzige Firma, die Epigenomics hätte Konkurrenz machen können, wurde mit eigenen Aktien kurzerhand aufgekauft und ist heute eine 100%ige Tochter des Berliner Unternehmens. Neben der Erfahrung ihrer Mitarbeiter, die Jahrzehnte im Biotech Bereich gearbeitet hatten, und den Lizenzen der US Firma sollte der Kauf Epigenomics auch den Eintritt in den US Markt erleichtern.

Patente und Lizenzen

Bei Ihrer Gründung verfügte die Epigenomics GmbH lediglich über zwei Patentanmeldungen – Olek's. Zur Herstellung des „Freedom to Operate“, d.h. der Möglichkeit, die eigenen Technologien kommerziell einzusetzen, ohne Rechte Dritter zu verletzen, sicherte sich Epigenomics frühzeitig weltweite Exklusivrechte an Patenten auf dem Gebiet der Methylierungsbestimmung. Lizenzvereinbarungen bestehen u.a. mit der University of Southern California, dem Karolinska Institut, Schweden und der Johns Hopkins University. Hier wurde ein ganzes Paket einlizenziert. Ein Teil dieser lizenzierten Technologien bezieht sich auf die Diagnose und Behandlung von Krebs mit Hilfe des „genetic imprinting“ – d.s. Methylierungsmuster der DNA, die nachfolgenden Zellgenerationen weiter aufgeprägt werden. Auch vom australischen Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO) wurde eine Exklusivlizenz erworben.

Die Binsenweisheit der Wagniskapitalgeber – ohne Alleinstellung und Absicherung der Basistechnologie kein Kapital – hat Epigenomics überaus strebsam beherzigt. Um die durch Lizenzen erworbene Alleinstellung weiter auszubauen, wurde neben den Lizenzen der Orca Biosciences gleich die ganze Firma gekauft. In der Folge ist das Patentportfolio von Epigenomics stetig gewachsen und hat heute mit über 150 Patentfamilien eine beachtliche Größe, die Konkurrenten sicher abschrecken würde – wenn es denn welche gäbe (Zum Vergleich: Das Patentportfolio etwa der Morphosys AG besteht aus ca. 5 mal weniger Patentfamilien, obwohl die Firma 6 Jahre älter ist). Allerdings sind die wenigsten dieser Patentanmeldungen bisher erteilt – und bei der stetig wachsenden Anzahl von Anmeldungen könnten Epigenomics bald auch die Kosten davonlaufen. Hier hat Olek allerdings, man ahnt es schon, vorgesorgt: nach der dritten Finanzierungsrun-

de, die immerhin noch 21 Millionen Euro einspielte, kam dieses Jahr – für die krisengeschüttelte Branche völlig unerwartet – die ultimative Kapitalerhöhung.

Der Börsengang

Am 19. Juli begann der Handel mit Epigenomics Aktien, als Emittent und Stabilisierungsmanager fungierte die angesehene Morgan Stanley Bank AG. Zwar sank der Kurs der Aktie in den ersten Wochen nach dem ersten Handel, doch Mitte August stieg er bereits wieder und nähert sich dem Ausgabekurs. Die Marktkapitalisierung der Firma liegt momentan bei ca. 127 Mio EUR (15.9 Mio Aktien). Damit kann der Börsengang als geglückt bezeichnet werden, trotz der kritischen Kommentare vor dem Börsengang. Diese reichten von der Bemerkung, eine Firma müsse schwarze Zahlen schreiben, bevor an einen Börsengang zu denken sei, bis zur Kritik, der Emissionsprospekt richte sich vornehmlich an institutionelle Anleger und nicht an Kleinanleger. Jedoch erlitt Epigenomics keinesfalls das Schicksal der drei Kandidaten, die 2004 den Börsengang wegen mangelnden Interesses absagen mußten (X-Fab, Siltronic und ATU).

Kooperationen

Eines darf natürlich trotz der beeindruckenden Einwerbungsqualitäten von Epigenomics nicht vergessen werden: Wie es sich für eine forschende Biotech Firma gehört, verbrennt Epigenomics Geld. Und das wird auch dieses Jahr noch so bleiben, denn ein erstes zugelassenes Produkt wird erst 2007 erwartet. Wie kann die Firma also überhaupt Umsatzerlöse generieren? Dies wird momentan durch Kooperationen bewerkstelligt. Die wichtigste Kooperation dürfte die Zusammenarbeit mit der Roche Diagnostik GmbH darstellen, die Epigenomics bis zu 100 Millionen Euro an Meilensteinzahlungen plus Royalties einbringen könnte. Die Kooperation beinhaltet die Identifikation von Markern für Krebserkrankungen der Brust, des Dickdarms und der Prostata. Bisher hat Epigenomics alle Meilensteine erfolgreich absolvieren können, zuletzt im August diesen Jahres durch Identifikation von Markern für Brustkrebs. Die Marker, d.h. Methylierungen, durch die sich die DNA von Gesunden und Krebspatienten unterscheidet, können durch PCR Tests bestimmt werden. Dadurch ist die Durchführung klinischer Studien und damit die Validierung der Marker möglich, was eine Vor-

aussetzung für die Zulassung eines diagnostischen Produkts wäre.

Eine weitere Kooperation bestand mit dem kanadischen Unternehmen MethylGene Inc.. MethylGene führt mit seinem Partner MGI Pharma klinische Phase II Studien für das Krebsmittel MG98 durch. MG98 ist ein antisense-Oligonukleotid, das DNA Methyltransferasen blockiert. Dadurch können Krebszellen daran gehindert werden, schützende Gene, die zum Absterben der sich ungehemmt teilenden Zellen führen könnten, durch Methylierung auszuschalten. Die Epigenomics AG begleitete diese Studien erfolgreich durch Analyse der Methylierungsmuster der klinischen Proben. So kann zukünftig möglicherweise festgestellt werden, ob und wie MG98 wirkt und welche Patienten auf eine Behandlung ansprechen. Dadurch könnte MG98 in Zukunft gezielter, d.h. individualisiert eingesetzt werden.

Forschungszusammenarbeiten bestehen mit dem CSIRO in Sydney. Hier werden klinische Studien durchgeführt, um weitere Marker für Krebserkrankungen und Früherkennung zu entdecken. Weitere Kooperationen neueren Datums bestehen mit der Wyeth Pharmaceuticals und mit AstraZeneca. Hier werden Marker identifiziert, die eines Tages zur Vorhersage des Behandlungserfolgs einzelner Krebsmedikamente beitragen könnten.

Wird die Marktreife erreicht?

Wird sich die Analyse von Methylierungsmustern durchsetzen? Die potentiellen Märkte für klinisch validierte Tests wären riesig. So wird allein der Markt für einen Darmkrebstest, der zusammen mit Roche entwickelt werden soll, auf etwa eine Milliarde US Dollar jährlich geschätzt. Ein Früherkennungstest für Prostatakrebs, der prinzipiell für jeden Mann über 50 in Frage käme, hätte ein noch höheres Marktpotential. Diesen Chancen stehen Risiken gegenüber – die Technologie ist noch nicht im klinischen Einsatz, andere Technologien wie etwa Genprofilierung, proteomik-basierte Analysen und viele mehr könnten gleiche Ergebnisse liefern. Günstigere Methoden könnten entwickelt werden, die öffentliche Hand könnte die Übernahme der Kosten für die neuen Methoden verweigern. Dennoch hat man irgendwie das Gefühl, dass Olek nach dem scheinbar unmöglichen Börsengang auch das schafft. Termingerech. Es sei denn, der Spock'sche Transponder kommt noch eher auf den Markt. Aber seien wir doch mal ehrlich – den würde die Krankenkasse sicher nicht übernehmen!

NGFN-Round Table 13: „Patentierung von Genen und Diagnostik“

Lena Grimm, TT-NGFN, München

Auf dem diesjährigen Treffen der Europäischen Gesellschaft für Humangenetik (ESHG) vom 12.-15. Juni in München organisierte die Technologietransferstelle im NGFN (TT-NGFN) den Round Table 13 zum Thema „Patentierung von Genen und Diagnostik“. Der Round Table griff ein zentrales Thema des NGFN und der Besucher des ESHG-Meetings auf: Welche Auswirkung hat die Patentierung von Genen auf die Diagnostik im Forschungsbereich und welche Auswirkung hat dies auf die Patienten?

Zum ersten Mal wurde der Workshop in Kooperation mit dem ESHG-Programmkomitee durchgeführt. Mitorganisator von Seiten der ESHG war Gert Matthijs, Molekulargenetiker und Leiter des Labors für molekulare Diagnostik im Zentrum für Humangenetik der Universität Leuven, Belgien. Matthijs führt in seinem Labor selbst Diagnostik mit den beiden von Myriad Genetics patentierten Brustkrebsgenen BRCA1 und BRCA2 durch und ist Koordinator des europäischen Konsortiums, das mit Hilfe der Patentanwaltskanzlei Bird and Goen das Einspruchsverfahren gegen die Patente der beiden Gene führt.

Patentierete Gene in der Diagnostik

Um die Auswirkung patentierter Gene auf den Diagnostikbetrieb zu zeigen, beleuchteten Referenten aus verschiedenen Bereichen das Thema. Gert Matthijs gab im ersten Vortrag des Workshops einen Überblick über die Arten der Diagnostik, die in Europa angeboten werden, die regionale Verteilung der Diagnostik-Labors in Europa und die Auswirkung von Patenten auf genetische Tests. Hierbei wurde deutlich, dass sich die Patente auf verschiedene Gene unterschiedlich auswirken, d. h. es werden von den Patentinhabern verschiedene Wege der wirtschaftlichen Verwertung beschritten.

Für den Test des CF-Genes wurden z. B. vom Patentinhaber Royalties über den Preis der kommerziell vertriebenen Kits erwirtschaftet. Humangenetiker, die die Diagnostik mit „hausgemachten“ Materialien betreiben, müssen dagegen keine Lizenzgebühren bezahlen.

Ein weiteres patentiertes Gen, mit dem molekulare Diagnostik durchgeführt wird, ist das

Hämochromatose-Gen. Hier vergibt der Patentinhaber Lizenzen an die Benutzer mit besonders günstigen Bedingungen für Labors, die genetische Tests anbieten.

Auf die Diagnostik der Brustkrebsgene dagegen hat die US-Firma Myriad Genetics durch die Formulierung von breiten Patentansprüchen ein Monopol. Es werden nur unter strikten Auflagen Lizenzen an andere vergeben. Dadurch kann Myriad Weiterentwicklungen selbst patentieren, um auch für die Zukunft die Alleinstellung von Myriad für diese Diagnostik zu sichern. Eines der Patente von Myriad (EP699758, BRCA1) musste jedoch im durch das europäische Konsortium initiierten Einspruchsverfahren zurückgenommen werden.

Die rechtliche Lage in Europa wurde von Herrn Beat Stolz, Prüfer am Europäischen Patentamt, dargestellt. Das Patentamt prüft dabei die im EPÜ vorgegebenen Kriterien zur Erteilbarkeit einer Patentanmeldung, ohne kommerzielle Aspekte für die Erteilung in Betracht zu ziehen.

Aus dem Blickwinkel eines Unternehmens wurde das Thema von Dr. Bernhard Virnekäs von der Morphosys AG in München betrachtet. Herr Virnekäs stellte das HuCAL-Konzept von Morphosys vor und zeigte an diesem Beispiel die Patentierungsstrategie bzw. Einlizensierungsaktivitäten des Unternehmens, die zur Kommerzialisierung dieser Technologie nötig waren.

Lizenzierung in der Praxis

Im zweiten Teil des Workshops wurden die gängige Praxis bei der Lizenzierung und mögliche zukünftige Aspekte erläutert. Alain Gallochat ist Patentanwalt und Berater des französischen Forschungsministeriums in Fragen zum geistigen Eigentum. Er trug über die Möglichkeit der Vergabe von Zwangslizenzen vor. Die Erteilung der Vergabe von Zwangslizenzen ist im TRIPS-Abkommen niedergelegt. Demnach kann die Erteilung einer Zwangslizenz erwirkt werden, wenn der Erhalt der nationalen Sicherheit oder der Erhalt der öffentlichen Gesundheit es erfordern.

Nach dem französischen Intellectual Property Code ist die Zwangslizenz auf Therapeutika begrenzt, d. h. sie ist auf Diagnostika nicht anzuwenden. Die Erwirkung einer Zwangslizenz ist nur dann begründet, wenn der Rechteinhaber des

Patentes die Arzneimittel nicht in ausreichender Qualität oder Quantität oder zu einem unangemessen hohen Preis auf den Markt bringt. Entsprechend wurde in Frankreich bislang noch in keinem Fall eine Zwangslizenz durchgesetzt.

Frau Geertrui Van Overwalle stellte in ihrem Vortrag das sogenannte „Clearing House Model“ vor. Die Idee dieses Modells ist es, bei einer wachsenden Anzahl von Patenten auf Gene, die für die Diagnostik bestimmter Erkrankungen relevant sind, ein Verfahren zu entwickeln, das die Lizenzierung der benötigten Gene als Patentportfolio ermöglicht. Dies soll den Prozess der Lizenznahme beschleunigen. Die Vergabe solcher Patentportfolios ist in der Vergangenheit in anderen Fachbereichen schon praktiziert worden. So wurden z. B. bereits 1850 zur Herstellung von Nähmaschinen Technologien gebündelt. Auch im agrarbiotechnologischen Bereich gibt es ein Beispiel hierfür, die Erfindungen, die „Golden Rice“ betreffen. Hier wurden 70 Patente von 32 Patentinhabern gebündelt und an Syngenta vergeben.

Eine solche Bündelung auch im Bereich der Humangenetik und der damit verbundenen Diagnostika bzw. Therapeutika wurden von der HUGO in einem Memorandum von 2003 empfohlen und sind in der Europäischen Kommission ebenfalls im Gespräch, eine einheitliche Regelung gibt es hierzu jedoch noch nicht.

Die ESHG als zentrale Organisation zur Förderung der Grundlagen- und angewandten Forschung der Humangenetik möchte in Zukunft ein Komitee bilden, das patentrechtliche Fragen in Bezug auf die Humangenetik aufgreift und Lösungen gemeinsam mit den verantwortlichen Organen in Europa erarbeitet. Der gemeinsame Patentworkshop auf dem diesjährigen ESHG-Meeting bildete die Basis zu weiteren Aktivitäten in diesem Bereich.

Die Vorträge des Meetings erhalten Sie als pdf-files unter: www.pst.fraunhofer.de/ngfn

Kontakt

Technologietransferstelle im
Nationalen Genomforschungsnetz (TT-NGFN)
clo Fraunhofer Patentstelle
für die Deutsche Forschung
Leonrodstr. 68 · 80636 München
ngfn@pst.fraunhofer.de

Beziehungsanalyse im Hochdurchsatz

Sie ist 36 Jahre alt. Sie ist Hochschuldozentin. Seit mehr als zehn Jahren erforscht Anke Becker in Bielefeld wie Bakterien die Wurzeln von Pflanzen erobern.



Anke Becker erforscht an der Universität Bielefeld, wie Pflanzen und Bakterien sich gegenseitig das Überleben sichern (Foto: Anke Becker, privat).

Anke Becker sitzt allein in ihrem Büro. Das also soll sie sein? Die Frau, die mit 36 Jahren knapp fünf Forschungsprojekte leitet, deren Name in der legendären Ausgabe des Fachmagazins Nature zu lesen war, in der erstmals das vollständig entzifferte Erbgut eines Organismus veröffentlicht wurde – das war übrigens die Hefe im Jahr 1996. Diese nüchtern wirkende Frau in dem grauen Fleece-Pullover und der beigefarbenen Hose, ist dieselbe, die eine Bilderbuch-Karriere nach Bulmahnscher Vorstellung hingelegt hat.

Karrierefrauen stellt man sich anders vor: größer, dominanter, einnehmender. Eben wie eine von denen, die allabendlich über den Bildschirm flimmern. Deren Format, Schlagkräftigkeit und Figur man bei bestem Willen und Training nicht erreicht. Die zwischen Kind, Kunst und Karriere ein ausgefülltes Gesellschaftsleben führen. Nein, so sieht sie nicht aus und so wirkt sie auch nicht. Anke Becker ist ruhig. Unauffällig. Sie versinkt fast in ihrem Stuhl.

Der Schreibtisch ist aufgeräumt. Nur zwei kleine Stapel Hefte säumen ihn an einer Kante. „Die Ordnung täuscht“, sagt sie mit lei-

ser Stimme und lächelt zurückhaltend. Manchmal hätte sie den Eindruck im Chaos zu leben. Konferenzen, Gespräche, Prüfungen – ein Termin folge dem nächsten. Jetzt aber herrscht Ruhe. Es ist Mitte August. Semesterferien. Die Bielefelder Universität wirkt wie ausgestorben. Das Lehrpersonal erholt sich von Studenten, Vorlesungen und Seminaren. Während die einen neue Kraft im Urlaub schöpfen, nutzen andere die Ruhe, um „richtig“ zu forschen.

Zu den letzteren zählt Anke Becker. Am Institut für Genomforschung mitten in dem riesigen Gebäude-Komplex des Bielefelder Campus untersucht Anke Becker eine Beziehung der anderen Art: Pflanzen und Bakterien, die miteinander leben, sich gegenseitig pflegen und hegen. Ihren Blick hat sie vor allem auf die Stickstoff-fixierenden Bakterien *Sinorhizobium meliloti* gerichtet. Die kleinen stäbchenförmigen Mikroben beliefern Luzerne und Steinklee mit einer Exportation natürlichem Dünger: Stickstoff aus der Luft. Die Pflanzen, allesamt Mitglieder der so genannten Leguminosen-Familie, danken es ihnen herzlich: Sie nehmen ihre winzigen Helfer in die Wurzeln auf und füttern sie fleißig mit selbst produzierten Energie- und Nährstoffen. Symbiose nennen Biologen diese gegenseitige Nachbarschaftshilfe.

Flirt an der Wurzelrinde

Die Pflanzen-Mikroben-Ehe hat es weit gebracht – sowohl evolutionär als auch unter Wissenschaftlern. Ohne einander geht es ihnen schlecht. Die Leguminosen verkümmern kläglich und auch Sinorhizobien fühlen sich nicht recht wohl, wenn keine Wurzel in der Nähe ist, die sie bevölkern können.

Doch wie finden sie sich überhaupt? Wann nehmen sie Kontakt zu einander auf? Wie kommunizieren die ungleichen Partner miteinander und warum kann die Pflanze den Freund vom Feind unterscheiden? Diese Fragen interessieren Anke Becker und ihre Mitarbeiter brennend. „Klar scheint, dass der Anstoß von der Pflanze ausgeht. Sie sendet Lockstoffe in den Boden“, erklärt die junge Wissenschaftlerin.

Verführt von der Pflanze, sammeln sich kleine Sinorhizobien-Kolonien an den Wurzelhaaren und flirtet mit ihrer Art. „Sie antworten mit Botenstoffen, die einen komplexen Prozess in der Wurzel auslösen.“ Mit Hilfe eines dünnen Schlauchs, den die Pflanze selbst bildet, bahnen sie sich ihren Weg in das Wurzelinnere auf ungewöhnliche Weise: Sie vermehren sich überfallartig und inspirieren die Pflanze dazu, kleine Wurzelknöllchen zu bilden. Dort nehmen sie den gasförmigen Stickstoff aus der Luft auf und wandeln ihn in „pflanzengerechte“ Häppchen, Ammoniak, um. Was aber befähigt die Bakterien überhaupt dazu?

Fächerübergreifend Forschen

Die Suche nach Antworten führte Anke Becker zu den Erbanlagen der Bakterien. Doch um dort fündig zu werden, reichen die reine Biologie, wissenschaftliche Neugier und intuitiver Spürsinn nicht mehr aus. „Technisches Verständnis ist mindestens ebenso gefragt“, betont Becker. Denn inzwischen dominieren hochsensible Verfahren aus Informatik und Physik die Analyse von biologischen Wesen – seien es nun Bakterien, Pflanzen oder Menschen. Im Erdgeschoss der Bielefelder Universität stehen über mehrere Räume verteilt kom-



Leguminosen-Wurzel mit Knöllchen (Quelle: ...)

plizierte Apparaturen, um im Erbgut lesen zu können. Im Hochdurchsatz suchen sie nach Genen und entschlüsseln sie.

Mit so genannten Profilanalysen testen die Wissenschaftler, wann welche Erbanlagen aktiv werden. Dabei werden, winzige den Forschern genau bekannte, Genschnipsel der Bakterien an Streichholz-große Glas- oder Kunststoffplättchen geheftet. Wie Angeln tauchen die Forscher die Plättchen in Lösungen aus Bakterienproben, die sie untersuchen wollen und fischen die Boten der aktiven Bakteriengene heraus. Ein Computer zeigt ihnen das Ergebnis an. Auf dieselbe Art versuchen auch Mediziner herauszufinden, welche Erbanlagen am Auftreten von Krankheiten wie Krebs oder Parkinson verantwortlich sind. Sie vergleichen die Genaktivität bei gesunden und kranken Geweben.

„Je weiter wir ins Detail vordringen, umso mehr überlappen sich die einzelnen Fachgebiete“, sagt Anke Becker. Um wenigstens einen Teil der Rätsel zu lösen, lässt Anke Becker ein rund 15-köpfiges Team aus den unterschiedlichsten Fachgebieten mithilfe der Geräte an der Beziehung forschen. Alle seien gezwungen von einander zu lernen: Informatiker und Physiker etwas über die Vorgänge in Organismen, Biologen etwas über die Materialien und Kräfte aber auch die Rechenprogramme mit denen Computer die tief verborgenen Prozesse sichtbar machen könnten. „Und genau das macht die Arbeit ja auch so spannend.“ Sie ist eben Wissenschaftlerin.

Die Bakterien stellen sich für das Leben in der Pflanze vollständig um. In den Wurzelknöllchen angekommen stellen sie ihren Teilungsdrang ein und geben die Fähigkeit, sich selbst zu ernähren auf. Von nun an sind sie auf das angewiesen, was die Pflanze ihnen serviert. „Von eigenständig lebenden Organismen werden sie zu Organellen der Pflanze. Mit unseren Methoden konnten wir nachweisen, dass in den Bakterien, die eine Pflanze bewohnen, ein völlig anderes genetisches Programm abläuft, als zuvor im Boden“, sagt sie. Auf ähnliche Art, fährt sie fort und beugt sich entspannt vor, seien vor etlichen Millionen Jahren wahrscheinlich die Energielieferanten der Zelle, die Mitochondrien, und Chloroplasten, eingewandert.

Zielstrebig zur Wissenschaft

Spätestens jetzt zeigt sich, dass auch der erste Eindruck von Anke Becker trügt. Sobald sie über ihre Arbeit spricht, über die neuen Technologien und Möglichkeiten, die sich aus der Forschung an Bakterium und Pflan-

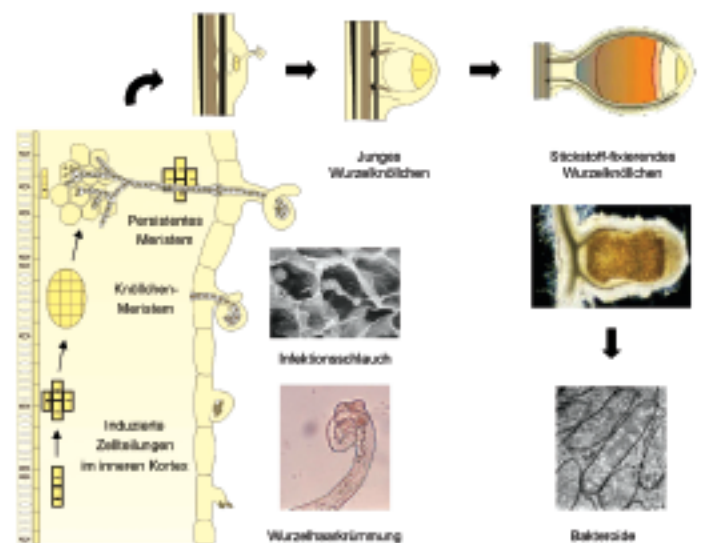
ze ergeben, hebt sich ihre Stimme. Auf diesem Boden fühlt sie sich sicher. Jede Zurückhaltung schwindet und die schmale Frau, die sich im Stuhl fast verlor, füllt den Raum mit ihrer Anwesenheit aus. Verbindet sie eine höhere Beziehung zu ihren Versuchsobjekten von der schon berühmte Forscher berichteten? „Nein“, bestreitet sie kategorisch, „das kann ich nicht behaupten“. Stimmt. Eine Wissenschaftlerin die schon mal nachts neben ihren Geräten schläft, um mögliche Aussetzer zu vermeiden, die ihren Urlaub für eine defekte Apparatur unterbricht, scheint für solch esoterische Gedankengänge viel zu pragmatisch und erfolgsbewusst. „Wenn etwas schief gehen könnte, muss man entscheiden, ob man abbricht oder Vorort bleibt, um notfalls einzuschreiten“, sagt sie und danach lebt sie auch. Anke Becker ist hartnäckig und ehrgeizig.

Ohne Herausforderung kann sie nicht erfolgreich sein. Das zeigte sich schon in der Schule. „Ich war Rekordhalterin für blaue Briefe. Der Unterricht hat mich einfach gelangweilt.“ Sitzen geblieben sei sie zwar nicht, aber auf der Kippe hätte sie mehr als einmal gestanden. Gepackt hat es Anke Becker erst in der Oberstufe – als es eben wirklich um etwas ging. Da erst vertiefte sie sich in Physikbücher, schmökerte in Chemiewälzern. Danach allerdings setzte sie zum Spurt an. Mit 19 Jahren entschied sich die nur 174 Zentimeter große Frau, Biologie in Bielefeld zu studieren und eine Karriere als Basketballspielerin in der Bundesliga an den Nagel zu hängen. „Am Ende eines Sportlerlebens endet man in irgendwelchen Auffangjobs des Vereins.“ Das sollte ihr nicht passieren.

Eine richtige Entscheidung würde Werner Selbitschka wohl sagen. Auch er arbeitet am Institut für Genomforschung in Bielefeld und hält seine junge Kollegin für hochbegabt. „Eine hervorragende Wissenschaftlerin“, sagt er überzeugt. Noch im Studium belegte Anke Becker bei ihm ein Ferienpraktikum – der Beginn einer langen Zusammenarbeit. Im Zeitraffertempo zog sie ihr Studium durch, schloss nach fünf Jahren ihre Diplomarbeit ab, trug zwei Jahre später im Alter von 26 Jahren ihren Doktorhut auf dem Kopf, bekam ein Heisenberg-Stipendium – welches von der Deutschen Forschungsgemeinschaft für herausragende Wissenschaftler vergeben wird -, schloss sechs Jahre später ihre Habilitation ab und erwarb das Recht zu Lehren. Der Durchschnitt ihrer Kollegen hat die 40 längst überschritten, bevor sie habilitieren.

Der Einsatz lohnte sich. Heute leitet Anke Becker nicht nur ein Labor das mit High-Tech-Verfahren in kürzester Zeit das Erbgut analysiert. Sie unterrichtet neben ihrer Lehrtätigkeit an der Bielefelder Universität auch an der dort ansässigen International Graduate School in Bioinformatics and Genome Research und dem neu eingerichteten Bachelor-Studiengang Bioinformatik und Genomforschung. Außerdem führt sie die Abteilung Transkriptomik. Dank seiner Wissenschaftler und seiner Ausstattung erhielt das Institut für Genomforschung im Laufe der Jahre mehr und mehr Aufträge von anderen Universitäten und Einrichtungen, um das Erbgut von Bakterien, Pilzen oder Pflanzen zu analysieren – so entstand einst auch die besagte und berühmte Nature Publikation.

Sinorhizobium dringt in die Wurzel ein, teilt sich und arbeitet dann in den Wurzelknöllchen der Pflanze zu.



Becker setzt auf Leistung. Und dazu steht sie auch. „Man muss gute Leute fördern“, sagt sie mit Blick auf die Hochschulrahmenreform. Die sieht sie durch die Pläne der Bundesforschungsministerin und die Juniorprofessuren akut gefährdet. „Mit 60.000 Euro, die man heute für eine Juniorprofessur erhält, kommt man vielleicht in den Geisteswissenschaften aus. Naturwissenschaftler können sich weder ein Labor davon einrichten, noch Diplomanden oder Doktoranden zu sich locken“, warnt sie. Der Brain Drain, das Auswandern deutscher Wissenschaftler vor allem in die Vereinigten Staaten, werde weiter zunehmen, prophezeit sie. „Oder die jungen Forscher kommen erst gar nicht mehr zurück.“

Sie selbst blieb den Bielefeldern auch nach ihrer Doktorarbeit treu. Nur für ein Jahr trieb es sie weg – an das berühmte Massachusetts Institute of Technology (MIT), in den Vereinigten Staaten. „Eigentlich war das mehr eine Auszeit, als ein Arbeitsaufenthalt“, erinnert sie sich schmunzelnd. Damit meint sie allerdings nicht etwa Ferien, sondern lediglich die „Auszeit“ von administrativen Aufgaben. Den Aufenthalt nutzte sie, um ihre amerikanischen Kollegen zu besuchen, die sich ebenfalls der Bakterien-Pflanzen-Symbiose verschrieben hatten. Mit Erfolg: Aus der einstigen Konkurrenz formte sich so eine gut funktionierende Kooperation. „Gemeinsam sind wir doch erfolgreicher“, sagt sie. Sie selbst hat im Übrigen keine permanente Stelle. Wie es in zwei bis drei

Jahren weiter geht, weiß sie nicht. Sie zuckt mit den Schultern. „Alles was ich hier aufbaue, das mache ich nicht für mich sondern für jemanden anderen.“ An ihrer Beziehung wird sie wohl weiter forschen. Wer weiß, ob sie es in Deutschland tut.

Ganz konnte Anke Becker dann doch nicht auf ihren Sport verzichten. Wer in ihr Büro kommt, schaut hinten rechts in der Ecke auf ein seltsames Gebilde: ein aufblasbarer Basketballkorb samt aufblasbarem Ball dazu. Am Abend geht sie übrigens noch trainieren: für die Oberliga. Eigentlich sollte die vergangene Saison bereits ihre letzte sein. Aber es fehlt an Nachwuchs. Also spielt sie weiter. Ein zweites letztes Mal.

Edda Grabar

News & Confuse Leserbriefe

Mit der neu geschaffenen Leserbriefecke hoffen wir auf Ihre aktive Unterstützung, liebe Leserinnen und Leser. Schreiben Sie uns Ihre Meinung zu den Beiträgen im GenomXPress. Wir freuen uns auch über Ihre Anregungen und Ideen für zukünftige Beiträge im Heft. Es muss kein langer Brief sein, es genügt eine Email an eine der im Impressum genannten Adressen.

Leserbrief zur Ausgabe 2/04 zum Artikel Akzeptanz neuer diagnostischer Verfahren der Pränataldiagnostik von Lenhard

Sehr geehrte Redaktion,

bei der Lektüre der letzten Ausgabe des GenomXPress (2/04) hat mich der Artikel zur Akzeptanz neuer diagnostischer Verfahren der Pränataldiagnostik von Lenhard, Breitenbach, Ebert u.a. zum Nachdenken veranlasst. Es wird in dem Artikel zunächst festgestellt, dass eine Mehrheit der Befragten (genau: 52,6 %) grundsätzlich Forschung zur Verringerung lebend geborener Kinder mit Behinderung ablehnt, 34,8% sogar dafür plädierten, solche Art von Forschung zu verbieten und 62,8% der Meinung waren, stattdessen die Forschung über Therapien bestehender Behinderungen zu fördern.

Aus der Tatsache, dass dann doch ein mehrheitlicher Teil der Befragten bereit war, neue, nicht-invasive genetische Untersuchungen in Anspruch zu nehmen, wird bei der Diskussion der Ergebnisse die Schlussfolgerung gezogen, dass daraus eine hohe gesellschaftliche Akzeptanz pränataldiagnostischer Untersuchungen

deutlich wird. Es wird jedoch eingeräumt, dass „das Meinungsbild... allerdings nicht kohärent (ist), da ein nicht unerheblicher Anteil der Befragten selbst einen Aneuploidie-Bluttest in Anspruch nähme, gleichzeitig aber für das Verbot entsprechender Forschung plädiert.“

Ohne die genauen Fragestellungen, die den Probanden vorlagen, zu kennen, was bei der Interpretation von Ergebnissen solcher Untersuchungen sehr wichtig ist, möchte ich aus meiner Erfahrung in und mit der empirischen Sozialforschung dazu wie folgt Stellung nehmen.

Zunächst lässt sich die festgestellte mangelnde Kohärenz der Befragungsergebnisse meines Erachtens deshalb nicht aufrecht erhalten, weil bei der generellen Frage nach der Zustimmung zur Forschungsförderung offensichtlich eine Zweckbestimmung vorgegeben war (Verringerung lebend geborener Kinder mit Behinderung), die aber bei der Frage nach der Bereitschaft zur Inanspruchnahme von Ergebnissen solcher Forschung offen geblieben war, so dass die Befragten damit auch eine andere Zweckbestimmung verbunden haben könnten, wofür es ja auch Hinweise gibt.

Zum zweiten möchte ich auf ein bekanntes Phänomen in der Technikakzeptanzforschung hinweisen. Es ist mir aus der seinerzeitigen Diskussion über die Akzeptanz des Einsatzes von gentechnisch hergestelltem Wachstumshormon (rekombinantes bovines Somatotropin, rbSt), z.B. in der Milchviehhaltung, sehr geläufig. Dabei hat eine deutliche Mehrheit von Landwirten diesen Einsatz generell abgelehnt, auf die Frage, ob sie es denn einsetzen würden, wenn es zugelassen wäre, aber mit ja geantwortet. Ausschlaggebend dafür war offensichtlich die Sorge um die zukünftige Wettbewerbsfähigkeit ihres Betriebes ohne Berücksichtigung eines möglicherweise zukünftig verringerten volkswirtschaftlichen Wertschöpfungsanteils aus der Milchviehhaltung (durch steigende Kosten und/oder sinkende Milchpreise). Dies zeigt deutlich die Unterschiede zwischen einer betriebswirtschaftlichen oder individuellen und einer volkswirtschaftlichen oder gesamtgesellschaftlichen Sichtweise. In dem Moment, in dem eine neue Technologie allgemein verfügbar ist, wird sie auch von denjenigen, denen sie individuelle oder betriebswirtschaftliche Vorteile bietet, ggf. nach und nach,

ohne Berücksichtigung möglicher gesamtwirtschaftlicher oder sozialer Konsequenzen, genutzt. Dies könnte im Falle der pränatalen Diagnostik und PID z.B. dazu führen, dass jemand, der zukünftig – aus welchen Gründen auch immer – ein behindertes Kind bekommt, ebenso wie das Kind selbst stigmatisiert, diskriminiert oder gar selbst dafür verantwortlich gemacht wird und dann ggf. Dritte in Regress nimmt. Ganz allgemein lässt sich auch sagen, wir müssen uns stets über die möglichen Folgen einer Ablösung des Zufalls durch den Irrtum bewusst sein.

Typisch für das Übernahmeverhalten bei Neuerungen, die individuelle Vorteile erwarten lassen, ist ebenfalls, wie auch in dieser Studie deutlich wird, dass dies oft vorbehaltlos und in Überschätzung möglicher Vorteile und Unterbewertung möglicher Risiken durch die (frühen) Übernehmer geschieht.

Das Ausbalancieren solcher individueller Erwartungen und Verhaltensmuster und gesamtwirtschaftlicher oder gesellschaftlicher Aspekte ist Gegenstand der Gestaltungskraft moralstiftender Institutionen und der Politik. Dazu brauchen diese aber verlässliche Informationen

und valide Bewertungen. Der vorliegende Beitrag ist meines Erachtens dafür kein besonders gelungenes Beispiel, zumal in den Schlussfolgerungen nicht ausreichend zwischen pränataler und pränataler Diagnostik unterschieden wird.

Obwohl ich bisher im GenomXPress nicht auf eine Rubrik „Leserbriefe“ gestoßen bin, stelle ich anheim, dieses Schreiben in der nächsten Ausgabe als solches (unter meinem Namen) zu veröffentlichen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Himmighofen

News & Confuse Info

DHGP-Projektleiter ziehen Bilanz: Positive Impulse für die Genomforschung

Angela Haese und Jörg Wadzack, Geschäftsstelle des DHGP, Berlin

Zum Abschluss des in diesem Sommer endenden Deutschen Humangenomprojekts (DHGP) führte das Wissenschaftliche Koordinierungskomitee eine Umfrage unter den Projektleitern des DHGP durch. Gefragt wurde nach der persönlichen Erfahrung und Einschätzung wissenschaftlicher Erfolge, der wirtschaftlichen Verwertung sowie der Gesamtkonstruktion des DHGP. Die Rücklaufquote von über 80 Prozent demonstrierte eine starke Identifizierung der Wissenschaftler mit dem Projekt. Die Auswertung der teilweise sehr ausführlichen und persönlichen Einschätzungen ergab trotz vereinzelter kritischer Äußerungen ein durchweg positives Ergebnis.

Unter dem Motto „Deutsches Humangenomprojekt – Was bleibt nach neun Jahren Forschung?“ präsentierten die Mitglieder des Wissenschaftlichen Koordinierungskomitees, Vertreter der Patent- und Lizenzagentur im DHGP und des Fördervereins Humangenomforschung und Biotechnologie e.V. in einem Hintergrundgespräch mit Journalisten Ende Juni in Berlin die erfolgreiche Bilanz des ersten deutschen Genomforschungsprogramms.

Übereinstimmend wurde von den Be-

teiligten resümiert, dass sich im Rahmen des DHGP die humane Genomforschung in Deutschland mit zahlreichen international anerkannten Arbeitsgruppen etablierte und in die weltweiten Anstrengungen zur Erforschung des menschlichen Genoms integrierte. Durch den Förderverein Humangenomforschung und Biotechnologie e.V. und die Patent- und Lizenzagentur (PLA) entstand im DHGP ein in Deutschland modellhafter Technologietransfer, mit dem eine deutliche Annäherung zwischen akademischer Wissenschaft und Industrie einherging.

Synergieeffekte und Kooperationen

Mit dem DHGP setzte Deutschland auf eine gemeinsame Initiative von Regierung, akademischer Wissenschaft und Industrie. In den Jahren 1995 – 2004 wurde das DHGP mit insgesamt 173 Millionen Euro gefördert. Auf die erste Phase, in der 35 Projekte mit 63 beteiligten Arbeitsgruppen gefördert wurden, entfielen jährlich 17,4 Millionen Euro. Im zweiten Förderzeitraum (2000 – 2004) erhielten 52 Projekte mit 123 beteiligten Arbeitsgruppen rund 21 Millionen Euro jährlich.



Vertreter des DHGP zogen in einem Hintergrundgespräch in Berlin mit Journalisten Bilanz.

(v.l.n.r.: A. Reis, H. Blöcker, M. Hrabé de Angelis, T. Meitinger, L. Grimm)

Eine wesentliche Intention des Programms war das Nutzen von Synergieeffekten. In der Umfrage hoben fast 50 % der Projektleiter die vielfältigen Kooperationsmöglichkeiten, die sich mit und durch das DHGP ergaben, besonders hervor. Das DHGP bewog u. a. Wissenschaftler, aus den USA zurück nach Deutschland zu kommen. Neue Arbeitsgruppen entstanden, junge Forscherkarrieren ermöglicht und die Grundlagen geschaffen, um neue nationale Forschungsschwerpunkte zu bilden.

Firma	Gründungsjahr	Mitarbeiter	Firmensitz	Verbunden mit DHGP-Projekt	Angebot	Bemerkung
Switch Biotech AG	1997	53	München	LMU München	Therapeutika/Psoriasis	
GPC Biotech AG	1997	181	München	MPI-MG Berlin	Therapeutika/Krebs	
Biobase	1997	24	Braunschweig	GBF Braunschweig	Biolog. Datenbanken	
Biomax Informatik AG	1997	90	München	GSF München	Service/Bioinformatik	
Ingenium AG	1998	75	München	GSF München	Service/Mausmodelle	
GenProfile AG	1998	30 (2001)	Berlin	MPI-MG Berlin	Service and Research/SNP	Insolvenz 12/2001
Medigenomix GmbH	1998	31	München	DKFZ Heidelberg	Service/DNA	
Genterprise GmbH	1998	8	Mainz	Universität Mainz	Service/DNA	
ChromBios GmbH	1998	10	Raubling	LMU München	Service	
Cenix GmbH	1999	24	Dresden	MPI Dresden	Service/RNAi-Technologien	
Phase IT	2000	6	Heidelberg	DKFZ Heidelberg	Datamining-Technologien	Übernahme durch Europroteome AG
Lynkeus GmbH	2000	17	Würzburg	Universität Würzburg	Diagnostik/Therapie, Augenerkrankungen	
Combinature Biopharm AG	2000	25	Berlin	RZPD Berlin	Service, Enzym-Produktion	
Scienion AG	2001	30	Berlin	MPI-MG Berlin	Entwicklung DNA-/Prot.-Arrays	

Firmengründungen aus dem Umfeld des DHGP 1997 bis 2003

Beispielhaft sei hier die Bioinformatik genannt, die sich mit Unterstützung des DHGP als eigene anerkannte Disziplin in Deutschland etablierte.

Diese Schwerpunkte trieben im Sinne von Kristallisationspunkten die nationale Strukturbildung im Bereich der Genomforschung voran und bildeten eine Voraussetzung für eine fruchtbare Zusammenarbeit auf nationaler sowie internationaler Ebene. Insbesondere das ‚RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH‘ wurde als nützliche und sinnvolle Einrichtung für den Strukturbildungsprozess in der deutschen Genomforschung angesehen.

Wissenschaftliche Erfolge

Die Sequenzanalyse des menschlichen Genoms und der wichtige deutsche Beitrag, die Analyse des Chromosoms 21, wurden einhellig als herausragendes wissenschaftliches Ergebnis des DHGP benannt. Gleichzeitig werteten die Projektleiter die Leistungen des DHGP im Bereich der funktionellen Genomforschung, wie beispielsweise das cDNA-Konsortium oder die Mausgenomik ebenfalls als bedeutende Erfolge. Etwa 800 begutachtete Veröffentlichungen publizierten die Forscher in neun Jahren DHGP. Dabei waren die Wissenschaftler des DHGP nicht nur quantitativ sondern auch qualitativ sehr erfolgreich: 200 dieser Publikationen erschienen in den TOP 100 der Fachzeitschriften (ISI Citation Index 2002); 63 der Arbeiten sogar in den TOP 10.

Dabei wurde deutlich, dass langfristig geförderte Projekte (1. und 2. Phase des DHGP) besonders viele, qualitativ hochwertige Publikationen veröffentlichen. Dieses anschauliche Ergebnis ist ein starkes Argument für eine auf längere Zeit angelegte, substanzielle Förderung der Genomforschung in Deutschland.

Wirtschaftliche Impulse

Neuartig im DHGP war auch das Konzept zur wirtschaftlichen Verwertung der Forschungsergebnisse. Wichtigste Aufgabe der Patent- und Lizenzagentur im DHGP (PLA) war die Prüfung der Ergebnisse auf potentielle Verwertbarkeit vor der Veröffentlichung. Insgesamt initiierte die PLA zwischen 1997 und 2003 die Anmeldung von 42 internationalen und nationalen Patentanträgen. Acht von diesen Technologien wurden bislang wirtschaftlich verwertet, sieben davon in Deutschland. Sie spielten bereits 650.000 Euro an Lizenzgebühren ein. Werden vereinbarte Meilensteine erreicht, können darüber hinaus Rückflüsse bis zu 10 Millionen Euro erreicht werden.

Mit diesem Ergebnis wurde einem zentralen Anliegen des BMBF entsprochen, mit den wissenschaftlichen Ergebnissen aus dem DHGP einen Mehrwert in Deutschland zu generieren. Außerdem gründeten sich im Umfeld des DHGP 14 Biotechnologie-Unternehmen, die gegenwärtig fast 600 hochqualifizierte Arbeitsplätze bieten.

Was bleibt für die Zukunft?

Damit war das DHGP „bei moderatem Einsatz von öffentlichen Mitteln“, wie der Sprecher des wissenschaftlichen Koordinierungskomitees des DHGP Martin Hrabé de Angelis (GSF München) betonte, wissenschaftlich sehr erfolgreich. Zahlreiche Projektleiter gaben an, dass die im Rahmen des DHGP erbrachten Ergebnisse und Kooperationen weitere internationale Projekte initiierten. Andere Projekte erhalten jetzt Mittel aus dem 6. Forschungsrahmenprogramm der EU. Mit der zweiten Phase des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN-2) setzt das BMBF die Förderung der medizinisch orientierten Genomforschung fort. Zahlreiche im DHGP erfolgreiche Projekte arbeiten in diesem Rahmen weiter. Allerdings ist das zur Verfügung stehende Budget knapp kalkuliert und nicht alle exzellent bewerteten Projektanträge können im NGFN-2 unterstützt werden. Deshalb forderten die Vertreter des DHGP in dem Pressegespräch, dass bei der Forschungsfinanzierung in den Lebenswissenschaften ein Umdenken stattfinden und mittelfristig eine deutliche Aufstockung des Budgets um den Faktor 10 erfolgen sollte, damit die wissenschaftlichen sowie wirtschaftlichen Erfolge in diesem Sektor weiter ausgebaut werden können.

Einen kurzen Rückblick auf das DHGP, seine Struktur und Ziele sowie die wissenschaftlichen Schwerpunkte finden Sie auch im GenomX-Press 01/2004, S. 13.

Auch im nächsten Jahr wird „gebeetet“

MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie setzt Veranstaltungsreihe „Komm ins Beet“ im nächsten Jahr fort

Ursula Roß-Stitt, Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie, Golm



Wer die jüngsten Diskussionen über die deutsche Rechtschreibreform verfolgt hat, konnte lesen, dass nun mehr erlaubt und vieles „endlich geregelt“ ist. Bezogen auf das noch zu verabschiedende Gentechnik-Gesetz trifft leider nur das Gegenteil des für die Rechtschreibreform formulierten Satzes zu: es wird viel „endlich geregelt“, was mehr verhindern wird.

Trotz allem, oder gerade wegen allem, das Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie (MPI-MP) wird seine Feldführungen zum Thema Vererbung, Züchtung und Gentechnik bei Kulturpflanzen im nächsten Jahr fortsetzen, da sie in der Öffentlichkeit auf sehr große Resonanz gestoßen sind.

Rückblick

Von Mai bis September veranstaltete das MPI-MP für interessierte Bürger, Vereine, Verbände und Schulklassen Feldführungen, die auf anschauliche Weise Grundlagen der Vererbung und Pflanzenzüchtung sowie gentechnische Methoden und ihre Anwendung erläuterten und erklärten. Ab einer Gruppengröße von 5 Personen fanden diese Führungen nach Anmeldung statt. Während der Veranstaltungsreihe Schulklassen den überwiegenden Anteil der Besucher bildeten, war aber am Ende der Veranstaltung ein fast ausgeglichenes Verhältnis zwischen Schulklassen und anderen Gruppen feststellbar. Von den 1.000 Besuchern, die das Angebot nutzten, waren 60 Prozent Schüler der Jahrgangsstufen 10 bis 12 aus Gymnasien, Real- und Gesamt-

schulen oder aus Berufs begleitenden Schulen.

Bei den übrigen Gruppen handelte es sich um Privatpersonen oder Vereine wie z.B. die Rheumaliga oder die Akademie Zweite Lebenshälfte, sowie Landwirte im „(Un-)Ruhestand“ und Politiker aller großen Parteien.

Resümee

Natürlich waren die Führungen nicht nur „Heimspiele“, sondern vieles wurde auch sehr kritisch hinterfragt. Wozu brauchen wir Gentechnik, welchen Nutzen hat der Verbraucher davon, welche Umweltauswirkungen hat der Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen, wie problematisch ist die Antibiotika Resistenz als Markergergen und vieles mehr. Erfreulicherweise fanden auch Gruppen den Weg zu uns auf den Acker, die die Gentechnik aus grundsätzlichen und ideologischen Gründen ablehnen. Natürlich war in solchen Fällen nicht damit zu rechnen, dass man einen Konsens zum Thema Gentechnik findet, aber in dem einen oder anderen Fall mag es vielleicht gelungen sein, neue Argumente in die Überlegungen mit einzubringen und insgesamt auch zu zeigen, dass hinter den Versuchen, auch den Freilandversuchen, Menschen stehen, deren Anliegen Forschung ist und die mit dem gelegentlich aufgebauten „Feindbild“ der Großindustrie wenig gemein haben.

In den meisten Fällen erhielt das MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie Lob und Anerkennung von den Besuchergruppen für diese Veranstaltungsreihe. Eine Gruppe ließ

allerdings in der „Jungen Welt“ verlauten, dass das Institut durch diese Aktion versuche sein Image aufzubessern. Aber vom harten Kern der Gentechnikgegner ist sicherlich auch keine positive öffentliche Rückmeldung auf solche Veranstaltungen zu erwarten, widerspricht es doch gerade dem Argument, dass die Forschungseinrichtungen und Industrie nicht genügend über Versuche mit gentechnisch veränderten Pflanzen informieren.

Feldzerstörung

Wie berichtet (GenomXPress 2/04), wurde der Kartoffel-Freisetzungsversuch, der auch Bestandteil der Feldführungen war, von Unbekannten zerstört.

Interessant waren Kommentare und Äußerungen verschiedener Gruppen zu dieser Feldzerstörung. Während als Reaktion auf die Pressemitteilung des Institutes zur Feldzerstörung die Potsdamer Fraktionen von SPD, CDU und auch Bündnis 90/Die Grünen diese Tat verurteilten, blieben Appelle, die nicht nur vom Institut, sondern von verschiedenen Institutionen und Verbänden an Bundespolitiker und Bundesregierung gerichtet wurden und die Verurteilung von Feldzerstörungen zum Inhalt hatten, unbeantwortet.

Der Kommentar mancher Umweltgruppen zur Feldzerstörung hatte das auch in der Vergangenheit immer wieder verwendete Argument zum Inhalt, wonach zu wenig über derartige Versuche aufgeklärt würde, wodurch eine Rechtfertigung dieser Zerstörungen impliziert



wird. Dieses Argument im Zusammenhang mit dem Golmer Versuch zu äußern, erscheint uns argumentativ hilflos. Insgesamt stellt sich die Frage, hätten wir die Feldzerstörung verhindern können, wenn wir den Versuch weniger öffentlich gemacht hätten? Das glauben wir nicht, da die Freisetzungsfäche den Gentechnikgegnern bekannt war und im Unterschied zu den Vorjahren bereits während der Antragsphase der Versuch in den örtlichen Medien diskutiert wurde. Durch das Angebot, den Versuch zu besichtigen und mit Mitarbeitern des Institutes zu diskutieren, haben wir den Gegnern das Argument des Informationsdefizits aus der Hand genommen.

Abschlussveranstaltung

Am Sonntag, den 29. August 2004, fand die Abschlussveranstaltung der Veranstaltungsreihe „Komm ins Beet“ statt. Das Veranstaltungskonzept beinhaltete Vorträge sowie Feld- und Gewächshausführungen. Die Spanne der jeweils 20minütigen Vorträge reichte von

den Anfängen der Gentechnik, über rechtliche Rahmenbedingungen und sicherheitsrelevante Fragestellungen bis hin zu der Frage: „Wozu brauchen wir Gentechnik?“ und einer kritischen Betrachtung mit dem Titel „Grüne Gentechnik zwischen Versprechungen und Wirklichkeit“. Im Anschluss an jeden Vortrag bestand die Möglichkeit zu Fragen und Diskussion. Zum Abschluss des Vortragsblockes stellten sich alle Referenten noch einmal der Diskussion.

Die Atmosphäre war sachlich und nicht emotional bestimmt. Etliche der ca. 250 Besucher hielten vom ersten bis zum letzten Vortrag aus. Feststellbar war leider, dass die öffentliche Diskussion sich schwerpunktmäßig nicht mehr um Gefahren- und Risikopotentiale der Gentechnik dreht, sondern darum, dass gentechnisch veränderte Pflanzen *per se* als gefährlich eingeschätzt werden. Notwendig ist hier die Rückkehr zur Einzelfallbetrachtung.

Gefreut haben wir uns darüber, dass die Potsdamer Grünen der Einladung einen Vortrag

anlässlich dieser Veranstaltung zu halten nachgekommen sind. Frau Dr. Vohland, Mitglied der Potsdamer Fraktion der Grünen/Bündnis 90, teilte sich einen Vortrag mit Cornelia Behm, MdB. Programm und Unterlagen zur Abschlussveranstaltung sind im Netz unter <http://komm-ins-beet.mpg.de/> zu finden.

Das Institut wertet die Gesamtaktion „Komm ins Beet“ inklusive der Abschlussveranstaltung als Erfolg und wird deshalb auch im nächsten Jahr unter dem gleichen Motto Feldführungen durchführen, in die auch die nächstjährigen Freilandversuche einbezogen werden.

Kuriosität

Vor der Veranstaltung wurden von uns Hinweisschilder zum Institut aufgestellt. Kurioserweise waren diese am Tag der Veranstaltung zum Teil verschwunden. Offensichtlich gibt es Gruppen oder Personen, die zwar mehr Informationen und Beteiligungen einfordern, aber letztendlich nicht wirklich an einer öffentlichen Diskussion interessiert sind.

Lehreralarm – die vierte GABI Lehrerfortbildung

Genomforschung ist Spitzenforschung. Spitzenforschung schafft Optionen für die Zukunft. Noch sitzt unsere Zukunft in den Bankreihen der Schulen. Lehrer versuchen dieser das nötige Rüstzeug fürs Leben zu vermitteln. Das Wissen wiederum entwickelt sich rasant weiter und potenziert sich innerhalb von wenigen Jahren. Zwischen dem Stand der heutigen Forschung und den Lehrplänen an unseren Schulen liegen Welten. Lehrer können ein Transmissionsriemen zwischen Spitzenforschung und Schulen sein. Lehrer müssen weitergebildet werden!

So viel zur Motivation, die hinter der nunmehr vierten von GABI organisierten Lehrerfortbildung steht. Das deutsche Pflanzengenomforschungsprogramm GABI ist Spitzenforschung und schafft Zukunftsoptionen in und für unser Land. Mit der von GABI organisierten Lehrerfortbildung wird auch der Versuch unternommen die „Transmissionsriemen“ in Bewegung zu halten. Zum dritten Mal in Folge fand die GABI Lehrerfortbildung am Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie (MPI-MP) in Potsdam-Golm statt. Mitorganisator wie im Vorjahr war dem MPI-MP die Universität Potsdam. Beide Forschungseinrichtungen

verbinden personelle und wissenschaftliche Bande. Ein stabiles Fundament also für vielfältige und gemeinsame Aktivitäten.

Durch die Fortbildung angesprochen

wurden vor allem Lehrer/innen der Sekundarstufe 2 in der Region Berlin und Brandenburg. Auf Grund von Schwierigkeiten, eine längere Freistellung vom Unterricht zu bekommen, wurde die Veranstaltung als zweitägiger Kurs organisiert. Zwei Tage, so die Erfahrungen, sind das Maximale, was die Schulleitung für eine Weiterbildung der Lehrern/innen genehmigt.

Ziel der Fortbildung war es ein vertiefendes Wissen zur grünen Biotechnologie, der Pflanzengenomforschung und zu den anstehenden gesetzlichen Änderungen zu vermitteln. Gepaart wurden die Theorieeinheiten mit schulrelevanten Laborexperimenten im praktischen Teil der Fortbildung. Die Laborexperimente gaben den Teilnehmern auch die Möglichkeit zu Interaktionen und zum Erfahrungsaustausch untereinander. Insgesamt 18 Lehrer/innen fanden den Weg nach Golm. Mehr als 2/3 von Ihnen kamen aus Berliner Schulen.

Die Biotechnologie an Pflanzen scheint in der Hauptstadt ein größeres Interesse zu finden als im eher landwirtschaftlich orientierten Umland. Für die Organisatoren ein nicht erklärbares Phänomen. Unser Vorsatz, die Fortbildung auf 10 Lehrer/innen zu begrenzen, wurde in diesem Jahr fallengelassen. Das Interesse war zu groß – Pflanzenforschung ist wieder ein Thema an deutschen Schulen. Die intensivere Betreuung der Kursteilnehmer der Vorjahre konnte dadurch allerdings nicht mehr aufrechterhalten werden. Vor allem im Labor fehlten unterstützende Hände.

Ein historischer Abriss

von der Entdeckung der Erbsubstanz bis zur Biologie der Moderne und der Genomforschung von Prof. Dr. Bernd Müller-Röber wurde mit großer Begeisterung aufgenommen. Der Rundumschlag riss mit, und das Engagement und die Begeisterung des Vortragenden übertrugen sich auf alle Kursteilnehmer. Auch in diesem Jahr gab es ein Schwerpunktthema aus der aktuellen Genomforschung. RNA Interferenz (RNAi) bildete nach Metabolitenprofilierung und neuen Anwendungsgebieten der Poly-

merasen Kettenreaktion (PCR), der Real Time PCR, in den zurückliegenden beiden Jahren den Schwerpunkt. Seit der Erfindung der PCR hat wahrscheinlich keine Entdeckung das Gesicht der molekularen Biologie so geprägt wie die RNA Interferenz. Erstmals erwähnt wurde deren Effekt von Dr. Richard Jorgensen. 1998 veröffentlichte er eine Arbeit zur von Homologien abhängigen Genexpression in transgenen Petunien Blüten in der Zeitschrift *Developmental Genetics*. Zum Namensschöpfer RNA Interferenz wurde im gleichen Jahr Dr. A. Fire mit seiner Veröffentlichung im Fachmagazin *Nature* am Fadenwurm *C. elegans*. Die RNAi-Methode ist ein hervorragendes Beispiel für die Verzahnung der Forschung an unterschiedlichen Organismen. In Pflanzen zuerst beschrieben setzen heute auch Humangenetiker und Mediziner in die Zukunft von RNAi zu Therapiezwecken. Ähnlich der PCR Methode ist RNAi bereits nach 6 Jahren aus der funktionalen Genomforschung nicht mehr wegzudenken. Kleine Moleküle wie diese 21 oder 23 Basenpaar-großen RNA-Bruchstücken aber auch kleine Peptide kommen heute ganz groß heraus.

Brandaktuell diskutiert wurde

die Neuformulierung des Gentechnikgesetzes und dessen Folgen für den Forschungs- und Wirtschaftsstandort Deutschland. Die Befürchtung, dass dieses Thema die Anwesenden Kursteilnehmer langweilen würde zerstreute sich im Handumdrehen. Mit Interesse und Spannung verfolgte man die von den Wissenschaftlern gezeichnete Kausalkette vom Gesetz zur Forschung, deren Anwendung in Industrie und Landwirtschaft und der Rückkopplung der Ökonomie auf die Wissenschaft und damit auf den Forschungsstandort Deutschland. Be-



Begeisterte Fortbildungsteilnehmer im Gentechnik-Labor

reits mit einer Verzögerung von wenigen Jahren wäre auch der Forschungsstandort Deutschland auf dem Gebiet der Pflanzenforschung gefährdet, so die Meinung der Forscher.

Die Notwendigkeit und die Möglichkeiten der Bioinformatik als ein Schlüssel für die moderne Forschung brachte ein weiteres Aha-Erlebnis. Auch die Computerfreaks in den Schulen können in naturwissenschaftlichen Berufen ihr Zuhause finden und werden hier bereits herbeigeseht. Den Lehrern/innen wurde an Fallbeispielen das Arbeiten mit öffentlich zugänglichen Datenbanken erläutert und gezeigt, warum die Bioinformatik der Schlüssel zu den Genomen ist. Die gerade beginnende Trennung von Biologie und „theoretischer Biologie“ kann durch die Bioinformatik bereits Schülern im Unterricht erlebbar gemacht werden. Diese Entwicklungen zu akzeptieren fällt selbst eingefleischten Wissenschaftlern schwer. Die Physiker werden sicherlich über derartige Debatten schmunzeln, liegt diese Trennung in der Physik bereits mehr als 100 Jahre zurück. Die im Computer abgebildete Pflanze („computable plant“) ist eine Vision in diese Richtung und

wurde den Kursteilnehmern durch Dr. Babette Regierer eindrucksvoll näher gebracht.

Eine begeisterte Stunde im „Feld“

Verbrachten die Lehrer/innen mit Dr. Dörte Dräger. Frau Dräger informierte über ihre Erfahrungen und die Zukunft der „Komm ins Beet“ Aktion am MPI-MP. Einhellig war hier die Meinung der Lehrer/innen, unbedingt fortzuführen und solche Aktivität nach Möglichkeit auszubauen. Wissenschaft, Forschung und Fortschritt erlebbar zu machen fällt beim Besuch einer Forschungseinrichtung nämlich viel leichter als auf dem alltäglichen Gang zur Schule, so die Teilnehmer. Die Entfremdung der Schüler von grundlegenden biologischen Prozessen kann mit Aktionen wie „Komm ins Beet“ entgegengewirkt werden. Die Art und Weise wie Kulturpflanzen domestiziert, weiterentwickelt und angebaut werden sind Kulturgut und -wissen und gehören damit praktisch erlebbar in den Unterricht hinein. Als engagierte Lehrer gab man auch Anregungen, wie das „Beet“ im kommenden Jahr didaktisch noch besser aufgebaut werden könnte.

Die Mittelknappheit an unseren Schulen im Bewusstsein, wurde seit dem vergangenen Jahr die „Cyber Biology“ in das Fortbildungsprogramm aufgenommen. Inhalt ist der Umgang mit computerbasierenden Medien, wie Webseiten zu Recherchezwecken, die Verwendung von animierten Lernprogrammen und Videoclips im Biologieunterricht. Einer der Kursteilnehmer übernahm spontan das Zepter für einen Teil der Seminarstunde von Dr. Regine Illner und stellte Programme und Animationen vor, die er bereits im eigenen Unterricht erproben konnte. Wir werden versuchen diese Interaktion mit Teilnehmern im kommenden Jahr weiter zu stimulieren. Im praktischen Teil wur-



Vorbereitung der Gelkammern zur elektrophoretischen Trennung von DNA-Molekülen



Laborarbeiten sind nicht ganz leicht. Manchmal sind beim Pipettieren vier Hände besser als zwei.

den die PCR mit einem Kit für die Schule mit einer PCR im Labormaßstab verglichen. Ein Restriktionsverdau eines binären Plasmids und die Analyse der Ergebnisse mittels Gelelektrophorese wurden hier erprobt.

Die abschließende Diskussion

gab viele Anregungen für zukünftige Veranstaltungen. Das Interesse beim Besuch eines weltweit bekannten Forschungspro-

gramms und eines weltweit führenden Forschungsinstituts liegt ganz klar bei der Forschung. Warum, woran und mit welchen Methoden wird am Institut und im nationalen Pflanzengenomprogramm GABI geforscht? Argumente für den Unterricht sind wichtig und notwendig, um Schülern die Bedeutung der Spitzentechnologie Genomforschung erlebbar zu machen, so die Teilnehmer. Im Vordergrund für die Lehrer/innen steht jedoch die eigene Weiterbildung. Ein 100%-iger Transfer in den Unter-

richt wird auf Grund der straffen Lehrpläne nicht gelingen können. Besonders gefreut hat uns die Bereitschaft einiger Lehrer/innen an der Planung für das kommende Jahr beratend mitzuwirken und uns bei der Ausarbeitung von schulrelevanten Materialien zu unterstützen. Bereits beschlossen wurde an der Universität Potsdam, am Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie und in der GABI Geschäftsstelle die Lehrerfortbildung auch 2005 fortzusetzen. Mit Spannung warten wir auf den Kurs 2005.

Tag der offenen Tür im BMBF – das Nationale Genomforschungsnetz war dabei

Unter dem Motto „Forschung und Technik zum Anfassen und Mitmachen“ hatte das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) auch in diesem Jahr wieder seine Tore geöffnet. Am 21. und 22. August konnten sich interessierte Bürger zu den Themen „Qualifikation und Technik mit Zukunft“, „Wir in 2020“ und „Gesundheit und Medizin“ informieren oder einfach schauen, wo Bundesministerin Edelgard Bulmahn arbeitet.

Gespräche mit Edelgard Bulmahn

Mehr als 7000 Besucher jeglichen Alters kamen, um durch das geschichtsträchtige Gebäude an der Hannoverschen Straße in Berlin zu streifen. Zu DDR-Zeiten war hier die Ständige Vertretung der Bundesrepublik Deutschland bei der DDR untergebracht. Heute steht das Gebäude für Innovation und Fortschritt. Und so präsentierte es sich am Tag der offenen Tür mit Technik zum Erleben und Forschung zum Anfassen. Was das heißt erfahren

Kinder wie Erwachsene bei der Betrachtung mit Puppen spielender Roboterarme oder einem Besuch im Camp der Technik-Ralley. Bei der Fernsehspielshow „Eins, zwei oder drei“ konnte auch das eigene Wissen unter Beweis gestellt werden. Und wer den Dialog mit Edelgard Bulmahn suchte, bekam die Chance seine Fragen zur aktuellen Forschungspolitik, zu Ausbildungsperspektiven und Ganztagschulen zu stellen.

NGFN neben sprechenden Bakterien

Mit von der Partie war auch das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN). Platziert in einer spannenden Nachbarschaft mit sprechenden Bakterien – sie präsentierten sich als erzählfreudige Sitzkissen – einem Schnelltest für die Früherkennung von Herzinfarkten und dem Hitzecheck, bei dem eine Kamerastation Personen mit SARS und anderen Infektionskrankheiten am Flughafen identifiziert, informierte das NGFN über Ziele und Ergebnisse sei-

ner Forschung. Wer wollte konnte in einem Gespräch oder an den mitgebrachten Postern mehr über die Geschichte der Genomforschung oder die Arbeitsweise der Gene erfahren und sich erklären lassen wie diese moderne Wissenschaftsdisziplin dazu beitragen kann, häufige Erkrankungen zu verstehen und die Chancen auf Heilung zu verbessern. Einen Blick über die Schulter der Wissenschaftler bei der Arbeit im Labor ermöglichte der NGFN-Film. War das Interesse einmal geweckt, können die Forschungshighlights in der kurzen, leicht verständlichen Broschüre auch zu Hause nachgelesen werden.

Der Tag der offenen Tür im BMBF war ein Tag der Information und des Dialogs, der den Besuchern einen Blick hinter die Kulissen erlaubte und den beteiligten Organisationen ein breites Forum für die Darstellung ihrer Arbeit bot. Er hat, wie Frau Bulmahn abschließend erklärte, „...die Möglichkeit geboten, mit vielen Menschen über Ihre ganz konkreten Vorstellungen zu diskutieren“.



Ein offenes BMBF: Spiel mit Bundesforschungsministerin Edelgard Bulmahn



Viele interessierte Besucher füllten das Berliner Haus in der Hannoverschen Straße



Qualifizierte Auskunft auf alle Fragen zur Genomforschung gab es am NGFN-Stand

News & Confuse Meinungen

BioRegionen fällen vernichtendes Urteil:

Gentechnikgesetz in der jetzigen Form ein Innovationskiller

Berlin, 31. August 2004. Anlässlich des in Kürze beginnenden Vermittlungsausschussverfahrens zwischen Bundestag und Bundesrat zur Novellierung des Gentechnikgesetzes (GenTG) haben sich erstmals Vertreter von 24 BioRegionen aus 13 Bundesländern zu Wort gemeldet.

Ihr Resümee ist vernichtend.

Das Gesetz in seiner jetzigen Fassung wird dem Anspruch nach Innovationsfähigkeit nicht gerecht und macht es unmöglich, die Potenziale der Pflanzenbiotechnologie auch in Deutschland zu nutzen. Das Gesetz führt dazu, dass langjährige Investitionen in Forschung und Entwicklungen zunichte gemacht werden. Deutschland festigt durch die politische Entscheidung sein technologiefeindliches Image und riskiert den Verlust an Arbeitsplätzen. Der mit Bundestagsmehrheit beschlossene Gentechnik-Gesetzesentwurf wird als Innovationskiller angesehen, der insbesondere die Nutzung der modernen Bio- und Gentechnologie in der Landwirtschaft, Lebensmittelherstellung und der verarbeitenden Industrie blockiert.

„Die wirtschaftspolitische Diskussion in der Öffentlichkeit wird derzeit von Hartz IV dominiert. Aber wir vergessen nur zu leicht, dass es sich dabei vor allen Dingen um eine Verteilungsdiskussion handelt. Eine Zukunft für unser Land werden wir nur erreichen, wenn es auch etwas zu verteilen gibt“, so Dr. Jens Katzek, Geschäftsführer der BIO Mitteldeutschland (Sachsen-Anhalt) und verantwortlich für den Themenbereich „Grüne Biotechnologie“ innerhalb der BioRegionen. „Die Fähigkeit zu Innovationen ist der Schlüssel für eine gute Zukunft. Sie entscheidet, ob wir in Deutschland wirtschaftlichen Wohlstand und soziale Gerechtigkeit auf hohem Niveau erhalten können.“

Start-up Unternehmen äußern größte Bedenken

gegen den Gesetzesentwurf: „Pflanzenbiotechnologie ist eines der wenigen Innovationsfelder in Deutschland. Hier wird mit Sicherheit eine leistungsfähige Forschungs- und Unternehmenslandschaft verloren gehen, wenn die Novelle zum Gentechnikgesetz nicht entscheidend korrigiert wird“, so Detlef Wilke, Vorstandsmitglied der IconGenetics, einem jungen Biotechnologieunternehmen, das sich unter anderem auf die Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen in Pflanzen spezialisiert hat.

„Dabei zeigen die weltweit gesammelten Erfahrungen und die unzähligen Forschungs- und Entwicklungsprojekte, dass es sich lohnt, wenn wir uns für die Pflanzenbiotechnologie engagieren“, so Prof. Mark Stitt, Geschäftsführender Direktor des Max-Planck-Instituts für Molekulare Pflanzenphysiologie in Golm. „Das neue Gesetz wird die Weiterentwicklung der Pflanzenbiotechnologie in Deutschland blockieren, auch in Bereichen wie Nachwachsenden Rohstoffen. Das Klima, das durch das neue Gesetz entsteht, wird wohl negative Auswirkungen auf die Einführung von modernen gentechnikfreien Verfahren in der Pflanzenzüch-

terung in Deutschland haben.“

„Die Grenze zwischen der Grünen und der Roten Gentechnik vermischt zunehmend“, betont Dr. Kai Bindseil, Leiter von BioTOP Berlin-Brandenburg. „Unternehmen, die sich im Bereich des Pflanzenstoffwechsels profiliert haben, wechseln in ihrem Methoden-Portfolio zunehmend in den Pharmabereich. Einkorn-Weizen, den auch die 400.000 Zöliakiekranken in Deutschland vertragen, ist dafür ein gutes Beispiel. Wer die Pflanzenbiotechnologie behindert, schadet auch der Roten Gentechnik.“

Die Regionen fordern

von der Bundesregierung international vergleichbare und gerechte Rahmenbedingungen für die Pflanzenbiotechnologie. Die Biotechnologie-Branche in Deutschland hat in den letzten 15 Jahren einen international viel beachteten Aufschwung genossen. Seit der ersten Novellierung des GenTG 1993 wurde in Deutschland weit mehr als 1 Milliarde Euro in Forschung und Entwicklung investiert: Steuermittel, Unternehmenskapital sowie öffentliches und privates Wagniskapital. Im Ergebnis wurde eine Vielzahl innovativer Biotechnologiefirmen gegründet. Deutschland hat noch immer eine reiche und internationale anerkannte Forschungslandschaft im Bereich der Pflanzenbiotechnologie.

„Die Signale aus den Unternehmen und Forschungseinrichtungen sind zutiefst beunruhigend und sollten die Bundesregierung noch einmal dazu bewegen, die am 18. Juni durch den Bundestag beschlossene Fassung des Gentechnikgesetzes zu überdenken“, so das Resümee der gemeinsamen Erklärung der BioRegionen zur Novellierung des Gentechnikgesetzes und zur Nutzung der Pflanzenbiotechnologie in Deutschland.

Die Vertreter der BioRegionen bieten an, mit den Experten in ihren Regionen in einen konstruktiven Dialog mit den politischen Entscheidungsträgern einzutreten, der zu einer novellierten Fassung des Gentechnikgesetzes führt, die die Belange des Verbraucherschutzes würdigt und dabei auch die wirtschaftliche Nutzung der Grünen Gentechnik in Deutschland ermöglicht.

Das vollständige Dokument können Sie abrufen unter www.BIO-Mitteldeutschland.de

Kontakt

Dr. Jens Katzek, katzek@biomitteldeutschland.de/ 0177-5795380

Die BioRegionen wurden 1995 auf Initiative des Bundesministerium für Bildung und Forschung zur Förderung der wirtschaftlichen Nutzung moderner Bio- und Gentechnologien in den Regionen in Deutschland gegründet. Infos unter www.bioregio.com

Gibt es Risiken für den Verbraucher beim Verzehr von Nahrungsprodukten aus gentechnisch veränderten Pflanzen?

Memorandum im Auftrag der GMO-Initiative des InterAcademy Panel zur Novellierung des Gentechnikgesetzes (GenTG) und zur Nutzung der Pflanzenbiotechnologie in Deutschland

Union der Deutschen Akademien der Wissenschaften · Kommission Grüne Gentechnik

Zusammenfassung

Dieser Bericht untersucht auf der Grundlage vorhandener wissenschaftlicher Literatur die potenzielle Gefährdung der Verbraucher beim Verzehr von Produkten gentechnisch veränderter Pflanzen (GVO) im Hinblick auf Giftigkeit, Krebsregung und Auslösung von Allergien sowie die Auswirkungen des Verzehrs der Fremd-DNA, darunter auch der DNA von Antibiotika-Resistenzgenen. Der Bericht kommt zu dem Schluss, dass beim Verzehr von Lebensmitteln aus in der EU zugelassenen GMO ein erhöhtes Gesundheitsrisiko gegenüber dem Verzehr von Produkten aus konventionellem Anbau nicht besteht, dass im Gegenteil in einzelnen Fällen Lebensmittel aus GMO den konventionellen Lebensmitteln in Bezug auf die Gesundheit sogar überlegen sind.

Wohl keine Entdeckung

In den Pflanzenwissenschaften hat in so kurzer Zeit so weitreichende Folgen gehabt wie die erstmalig vom Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung in Köln und auch von der Fa. Monsanto in den USA im Jahre 1983 mitgeteilte Methode zur gentechnischen Veränderung von Pflanzen. 2003 wurden bereits global auf 55% der Anbaufläche für Soja, 11% des Mais, 21% der Baumwolle und 16% des Raps genveränderte Sorten angebaut, wobei die Steigerung 2002 12% und 2003 15% betrug. Dies zeigt, dass die Anwendung der pflanzlichen Gentechnik wirtschaftlich sehr erfolgreich ist. Bisherige gentechnische Veränderungen betreffen vor allem die Herstellung herbizidtoleranter Sorten zur Verringerung der Ernteverluste durch Unkrautkonkurrenz und die Herstellung insektenresistenter Sorten zur Verminderung von Fraßverlusten. Bei neueren Entwicklungen geht es u. a. um den Schutz vor Virus- und Pilzinfektionen, die Erhöhung von

Trocken- und Salztoleranz, die Bildung männlich steriler Pflanzen zur Herstellung ertragreicher Hybride sowie die Verbesserung der Nahrungsmittelqualität, z. B. durch Veränderung der Fettsäurezusammensetzung von Speichereffeten.

Bereits seit 1996

sind gentechnisch veränderte Soja und seit 1997 Mais für den Import und die Verarbeitung in Nahrungsmitteln in der EU zugelassen. Nicht zuletzt durch Berichte mancher Umweltorganisationen, wie z.B. Greenpeace, sind weite Teile der Bevölkerung verunsichert und befürchten, dass Lebensmittel aus gentechnisch veränderten Organismen (GVO) für die Gesundheit schädlich sind. Bio-Produkte werben damit, dass sie frei von der Verwendung von Gentechnologie sind und erwecken den Eindruck, besonders gesunde Nahrungsmittel zu sein. Durch Pollenflug verursachtes Vorkommen von GMO in Spuren in „ökologischen Kulturen“ von Bio-Bauern wird als „genetische Verseuchung“ betrachtet und als Anlass für Schadenersatzforderungen gesehen.

Die Frage stellt sich

ist der Verzehr von Lebensmitteln aus GV-Pflanzen tatsächlich mit einem Nachteil für die Gesundheit des Verbrauchers verbunden?

Das vorliegende Memorandum will eine Antwort auf diese Frage aus der Sicht der Wissenschaft geben. Dabei stammen die Informationen letztlich aus Veröffentlichungen wissenschaftlicher Fachzeitschriften, deren Beiträge durch Herausgeber-Gremien nach wissenschaftlichen Kriterien überprüft werden.

Es gibt zur Bewertung von gentechnisch veränderten Pflanzen und Produkten, die daraus erzeugt wurden, sehr rigide Zulassungsbedingungen, für die u. a. die FAO (Food

and Agriculture Organisation der United Nations), die OECD und die Europäische Union wissenschaftlich robuste Protokolle erarbeitet haben. Diese Bestimmungen gehen weit über jene hinaus, die für klassische Lebensmittel gelten und sind ähnlich restriktiv wie Bestimmungen, die bei der Zulassung von Arzneimitteln angewandt werden. Zudem besteht ab April 2004 für alle Produkte aus gentechnisch veränderten Pflanzen, die für die menschliche Ernährung in der EU zugelassen sind, eine strikte Kennzeichnungspflicht.

Grundsätzlich betrachtet

gibt es bei keinem Nahrungsmittel, ob traditionell erzeugt, aus dem sog. Biolandbau oder aus GV-Pflanzen, eine absolute Sicherheit gegen Gesundheitsrisiken. So gehört es zur Alltagserfahrung, dass traditionell erzeugte Nahrungsmittel verschiedener Art und Herkunft mit dem Risiko behaftet sind, bei anfälligen Personen Allergien auszulösen. Nahrungsmittel pflanzlicher Herkunft können auch toxische oder krebserregende Substanzen enthalten. Pflanzen enthalten von Natur aus ein umfangreiches Arsenal von Abwehrstoffen, um sich gegen Insektenfraß und Bakterien- oder Pilzinfektionen zu schützen. Auch können pflanzliche Produkte durch Schimmelpilzgifte, die z. T. stark krebserregend sind, verunreinigt sein. Als Beispiel seien hier Fusarientoxine genannt, welche häufig in erheblichem Maße Weizen und Mais belasten, oft auch bei Produkten aus ökologischem Anbau (Öko-Test 2/2004). Inzwischen gibt es für den Gehalt an Pilztoxinen in konventionell erzeugten Brotgetreiden „amtlich“ festgesetzte Grenzwerte, die nicht überschritten werden dürfen, deren Einhaltung aber durch ein Mischen verschiedener Chargen erfolgen kann. Es gibt eine Abschätzung, dass bei unseren Ernährungsbedingungen die über-

wiegende Menge aller aufgenommenen krebserregenden Substanzen aus der natürlichen pflanzlichen Nahrung stammen.

Da es keine absolute Sicherheit geben kann,

ist in der EU die Grundlage für eine Zulassung von GVO-haltigen Produkten als Nahrungsquelle der Nachweis, dass diese und ihre Verarbeitungsprodukte mindestens so sicher und nahrhaft sind wie die entsprechenden Produkte aus konventionell erzeugten Ernten.

Im Nachfolgenden

soll auf in der Öffentlichkeit diskutierte Risiken des Verzehrs von GVO-haltigen Produkten näher eingegangen werden. Als Grundlage diente dabei u.a. der sehr umfassende GM Science Report der British Royal Society [First Report (2003) und Second Report (2004)], der von einem Panel von 28 angesehenen Wissenschaftlern aus verschiedenen Disziplinen erarbeitet wurde, Veröffentlichungen der Food Standard Agency (UK), sowie das im Akademie Journal der Union der Deutschen Akademien veröffentlichte Symposium über Grüne Gentechnik (2002).

Können GVO-haltige Lebensmittel aufgrund der neuen oder veränderten Genprodukte in den GVO gegenüber konventionellen Lebensmitteln eine erhöhte Toxizität oder Cancerogenität aufweisen, entweder durch die Wirkung des neuen Genproduktes oder auch durch unbeabsichtigte Mutationen, die durch eine Schädigung eines bestehenden Gens beim Einfügen des neuen Gens (Insertionsmutante) verursacht wurden?

Zunächst sei betont, dass bei herkömmlichen Züchtungen unter Verwendung von mutagenen Chemikalien oder energiereicher Strahlung (z. B. von Gamma-Strahlen aus einer Kobalt Strahlenquelle) Gefahren durch unbeabsichtigte Mutationen erheblich höher sind als bei der Erzeugung transgener Pflanzen. In der Zeitspanne von zehn Jahren, welche die Entwicklung einer GV-Sorte normalerweise mindestens erfordert, findet in Labor- und Feldversuchen eine eingehende Untersuchung der Gleichartigkeit der GV-Pflanze zu der entsprechenden Ausgangspflanze in Hinblick auf Erscheinungsform, Wachstumsverhalten und Inhaltsstoffen statt. Toxizität und Cancerogenität werden vor der Markteinführung in Futtersuchen am Vieh und im Rattenmodell getestet. Die Ungefährlichkeit von GVO-Produkten wurde in umfangreichen Fütterungsver-

suchen mit Hunderten von Tieren bestätigt, bei der Verfütterung von GVO-Futter im Vergleich zu herkömmlichem Futter gab es keine wissenschaftlich fundierten Befunde über Beeinträchtigungen der Gesundheit oder der Produktivität der Tiere. Außerdem muss man wissen, dass die in Europa zugelassenen oder zur Zulassung anstehenden GVO in den USA und anderen Ländern schon seit über sieben Jahren angebaut wurden und bereits Nahrungsbestandteil für Hunderte Millionen Menschen waren. Dabei gab es keinen wissenschaftlich fundierten Bericht, der eine Gefährdung voraussah, und später ebenso keinen einzigen darüber, dass Menschen durch die Nahrungsmittel zu Schaden gekommen sind. Als gesellschaftlicher Beleg für diese Aussage kann auch die Tatsache gelten, dass es bislang keine erfolgreichen gerichtlichen Verbraucherklagen gegen den Verzehr von GVO-Produkten gab.

Andererseits gibt es Berichte, dass im Falle von Mais das Gesundheitsrisiko von Verbrauchern durch belastende Pilztoxine bei Verwendung von GV-Sorten vermindert werden kann. Sehr häufig führt der Befall von Maiskolben mit dem Pilz *Fusarium moniliforme* zu einer Kontamination mit dem Pilztoxin Fumonisin. Seit über hundert Jahren kennt man bei Pferden, Schweinen und anderen Tieren die „moldy corn disease“, welche nach Verfütterung von mit Fusarien befallenem Mais zu einem Sterben ganzer Herden führen kann. Vor 16 Jahren wurde Fumonisin als Auslöser der Krankheit identifiziert. Bei Ratten wird durch Fumonisin Leberkrebs ausgelöst. Fumonisin ist so stabil, dass es auch noch nach Verarbeitung des Mais in Cornflakes vorhanden sein kann. Es handelt sich um ein ernstes Problem: Das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin teilte 2000 mit, dass in Deutschland die Belastung von Kleinkinderernährung durch Fusarientoxine zu hoch ist. Im September 2003 wurden in Großbritannien nach einer Analyse von 30 im Handel befindlichen Maisprodukten zehn Produkte wegen zu hoher Fumonisingehalte aus dem Verkehr gezogen. Dabei waren die am höchsten belasteten Produkte als „organic“, d.h. aus ökologischem Anbau, ausgezeichnet. Mehrere Untersuchungen zeigten, dass in insektenresistentem (Bt)-GV-Mais die Kontamination durch Fumonisin sehr stark vermindert ist. Dies hängt damit zusammen, dass sich die Fusarien-Pilze an Verletzungsstellen der Maiskolben (die bei GV-Mais wegen der geringeren Fraßschäden durch den Maiszünsler vermindert sind) ansiedeln.

Nach diesen Befunden ist der Verzehr von GV-Maisprodukten grundsätzlich gesünder als der Verzehr von herkömmlichen Maisprodukten.

Besteht bei GVO-haltigen Nahrungsmitteln

ein höheres Risiko für die Auslösung von Allergien als bei konventionell erzeugter Nahrung?

In Europa sind 5-8% der Kinder und 1-2% der Erwachsenen allergisch gegen bestimmte konventionell erzeugte Nahrungsmittel. Allein die Erdnuss enthält zwölf allergieauslösende Proteine. Während bei konventionellen Sorten keine formelle Prüfung für die Allergenität der Produkte vorgeschrieben ist, gibt es für GVO ein von der WHO erarbeitetes Protokoll für eine intensive Allergenitäts-Prüfung, sowohl für die betreffenden Pflanzen wie auch für deren Pollen, welches zudem noch laufend verbessert wird. Durch diese Untersuchungen wurde z. B. noch vor jeglicher Markteinführung erkannt, dass ein für eine beabsichtigte Qualitätsverbesserung in Soja eingefügtes Gen aus der Paranuss in Soja bei betreffenden Personen eine Allergie auslösen konnte. Daraufhin wurde die Weiterentwicklung dieses GVO eingestellt, ein Beleg dafür, dass das System der Sicherheitsbewertung funktioniert. Insgesamt waren die strengen Prüfungen der GVO auf Allergenität sehr erfolgreich, es wurde bislang kein einziger Allergie-auslösender GVO in Verkehr gebracht. Bei herkömmlichen Züchtungen, bei denen durch künstlich erzeugte Mutationen zufällig Veränderungen von Genen erzeugt werden, oder durch Kreuzungen unvorhersehbare Genkombinationen entstehen können, sind hingegen keinerlei derartige Prüfungen vorgeschrieben. Daher ist das Allergenitäts-Risiko bei GVO deutlich geringer einzuschätzen als bei Produkten einer konventionellen Züchtung. Dazu bietet die Gentechnik langfristig die Möglichkeit, Allergene z. B. aus Erdnüssen, Weizen (Gluten) und Reis zu entfernen. An diesen Projekten wird derzeit intensiv gearbeitet.

Hat der Verzehr transgener DNA negative Folgen für die Gesundheit? Könnte es sein, dass transgene DNA im Verdauungstrakt überlebt, in menschliche Zellen aufgenommen wird und deren genetische Information verändert? Beeinflusst die transgene DNA die Mikroflora des Darms und könnte dies ein Gesundheitsrisiko sein?

Der Mensch verzehrt mit seiner Nahrung pro Tag 0,1 - 1 g DNA. Beim Verzehr von Lebensmitteln, deren Zutaten zum Teil aus GVO bestehen oder aus ihnen hergestellt worden sind, wäre davon 1/10 000 – 1/100 000 transgene DNA. Es besteht unter Wissenschaftlern Einigkeit darüber, dass die transgene DNA sich in Hinblick auf die Verdauung nicht von der DNA in den konventionellen Lebensmitteln unterscheidet. Letztlich stammen die „neuen“ Gene in den Pflanzen meistens aus anderen Lebewesen, von denen viele in unserer konventionellen Nahrung natürlicherweise enthalten sind, wie z. B. die in Gemüsepflanzen vorkommenden Viren oder Bodenbakterien. Wie alle DNA wird auch die transgene DNA im Magen-Darmtrakt abgebaut, wenngleich dieser Prozeß nicht immer vollständig abläuft. Man hat in Tierexperimenten gefunden, dass DNA-Fragmente aus der Nahrung in sehr begrenztem Umfang ins Blut und in Körperzellen von Tieren, wahrscheinlich auch von Menschen gelangen können, wobei transgene DNA keine Sonderstellung einnimmt. Diese sehr seltene Aufnahme hat jedoch keine Auswirkungen auf die genetische Information der Zelle, denn eine stabile Integration pflanzlicher DNA in tierische Genome lässt sich experimentell ausschließen. Offenbar gibt es natürliche Barrieren für einen derartigen horizontalen Gentransfer.

Bei GV-Pflanzen

wird als „Gen-Anschalter“ (Promotor) für die Bildung des Fremdproteins oft ein Promotor aus dem Blumenkohl-Mosaik-Virus (CaMV) benutzt. Es wurde spekuliert, dass die DNA-Sequenz, welche diesen Virus-Promotor darstellt, aus verdautem Pflanzenmaterial in das Genom von menschlichen Zellen übertragen werden könnte, um dort eine Tumorstörung zu entfalten. Dem ist zu entgegnen, dass der oben genannte virale Promotor die Eigenschaften einer pflanzlichen DNA hat, und ihm daher auf Grund natürlicher Barrieren der Eintritt in ein tierisches Genom verwehrt ist. Es gibt einen weiteren Befund, der gegen diese Spekulation spricht: Da seit mehreren hundert Jahren Kohl und Blumenkohl auf dem Speiseplan stehen und 50% des Blumenkohls und 10% des Kohls von diesem Virus befallen sind, nehmen Menschen seit jeher den Blumenkohl-Mosaik-Virus in relativ großen Mengen mit der natürlichen Nahrung auf. Es sind keine gesundheitlichen Nachteile des Verzehrs dieser natürlicherweise kontaminierten Gemüse bekannt.

Experimentelle Untersuchungen

haben übereinstimmend gezeigt, dass auf Grund von natürlichen Barrieren auch ein horizontaler Gentransfer von pflanzlicher DNA, z. B. im Wurzelraum von Pflanzen in Bodenbakterien, oder vom Verdauungstrakt in Darmbakterien, praktisch nicht stattfindet. Dadurch werden Vermutungen entkräftet, dass rekombinante DNA-Abschnitte aus transgenen Pflanzen über Bakterien ausgebreitet werden können. Dies gilt jedoch nicht für den Fall, dass die rekombinante DNA einer transgenen Pflanze ursprünglich aus Bakterien stammt. Derartige DNA-Sequenzen können durch Rekombination in homologe Bereiche bakterieller Genome aufgenommen werden. Eine Reihe von zugelassenen GV-Pflanzen enthalten als Selektionsmarker bakterielle Resistenzgene gegen Antibiotika, wobei die Möglichkeit besteht, dass diese Resistenzgene auf Darmbakterien übertragen werden. Man verwendet dabei zumeist ein Resistenzgen gegen die Antibiotika Kanamycin und Neomycin. Beide Antibiotika werden aber heute wegen ihrer hohen Toxizität in der Humanmedizin nur noch selten und ausschließlich für äußere Anwendungen eingesetzt. Zudem sind die Resistenzgene gegen die beiden Antibiotika zuhauf in Bakterien einer durchschnittlichen Bodenprobe enthalten, es wird also nichts Neues in „die Natur“ gebracht. Bei einer insektenresistenten GV-Maissorte, die in der EU zugelassen ist, wird jedoch als Marker ein bakterielles Ampicillin-Resistenzgen verwendet. Da Ampicillin zum Teil als eines der Antibiotika gegen schwere Infektionen, wie z. B. Hirnhautentzündung, eingesetzt wird, wurde spekuliert, dass nach einem Verzehr von Produkten aus oben genannter GV-Maissorte durch Ausbreitung der Ampicillin-Resistenz über Darmbakterien schwere Infektionen durch Ampicillin nicht mehr therapierbar wären. Dieses Szenario läßt sich jedoch widerlegen durch die Tatsache, dass bei einem gesunden Menschen bereits bis zu 27% der *Escherichia coli*-Bakterien im Darm dieses Ampicillin-Resistenzgen enthalten. (Bei Rindern und Schweinen, verursacht durch die Verfütterung von Antibiotika, enthielt der Kot von 75% der Tiere *E.coli* mit dem Ampicillin-Resistenzgen.) Daraus ist klar zu entnehmen, dass von der Anwesenheit der genannten Antibiotika-Resistenzgene in Lebensmitteln, selbst wenn sie ausnahmsweise die Passage durch Magen und Dünndarm überdauern, kein erhöhtes Risiko für die menschliche Gesundheit ausgeht. Wohl auch um die

Öffentlichkeit zu beruhigen, wird zukünftig bei neueren GV-Sorten auf die Resistenzgene verzichtet oder werden diese nachträglich entfernt, da dem Laien eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Antibiotika bzw. den Genen, die eine Resistenz bewirken, nicht vermittelbar ist.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es nach dem Stand der heutigen Wissenschaft höchst unwahrscheinlich ist, dass der Verzehr der gut charakterisierten transgenen DNA aus derzeitigen GVO-Lebensmitteln erkennbare Risiken für die Gesundheit mit sich bringt.

Schlussfolgerung

Wie schon eingangs erwähnt, ist der Verzehr jeglicher Nahrung mit unterschiedlich großen Gefährdungen für die Gesundheit behaftet. Es sei aber betont, dass unsere heutige Nahrung einem absolut hohen Standard bezüglich der Auswirkungen auf die Gesundheit genügt. Eine Abschätzung der Risiken beim Verzehr von Nahrungsprodukten, die aus GVO bestehen, kann nur im Vergleich mit herkömmlichen Nahrungsmitteln erfolgen. Nahrungsmittele, bei deren Herstellung ein irgendeiner Stelle die Gentechnik eine Rolle gespielt hat, bieten dabei den Vorteil, dass sie besonders eingehend auf eventuelle Gesundheitsrisiken geprüft wurden. Von den bislang besprochenen Kriterien für eine Risikoabschätzung ist insbesondere die Tatsache zu werten, dass seit 1996 vor allem in der Neuen Welt Hunderte von Millionen Menschen Produkte aus GVO verzehrt haben, ohne dass dabei über wissenschaftlich belegte Schäden berichtet wurde. Nun läßt sich einwenden, daß dieses nur als Beweis der Abwesenheit von stärkeren und leicht zu beobachtenden Schädigungen zu sehen sei, und dass mildere oder erst nach längerer Zeit auftretende Schäden nicht auszuschließen sind. Nach den bisherigen Kenntnissen sind derartige Langzeitwirkungen aber nicht zu erwarten. Mit den bestehenden gesetzlichen Regelungen wurden Rahmenbedingungen geschaffen, die:

- 1) eine effektive Sicherheitsbewertung auf der Grundlage wissenschaftlicher Daten noch vor der Markteinführung erlauben,
- 2) mit den Kennzeichnungsregeln die Produkte kenntlich machen und so eine Wahlfreiheit ermöglichen,
- 3) durch Monitoring-Massnahmen während der Zeit der Markteinführung eine Beobachtung und Bewertung von unerwarteten Effekten

möglich machen,
4) die behördliche Bewertung dieser Daten auch nach der Markteinführung ausführbar machen.

Nach Abwägung der vorangegangenen Erörterungen erscheint es äußerst unwahrscheinlich, dass beim Verzehr der in der Europäischen Union zugelassenen GVO-Nahrungsmittel ein höheres Gesundheitsrisiko besteht als beim Verzehr herkömmlicher Nahrungsmittel. Im Gegenteil: die GVO-Produkte sind umfassend geprüft, sind als sicher eingestuft worden und unterliegen strengen gesetzlichen Regelungen

Verantwortlich für den Inhalt

Kommission Grüne Gentechnik

Prof. Hans-Walter Heldt,
Universität Göttingen (Leiter)
Prof. Ivo Feußner, Universität Göttingen
Prof. Klaus-Dieter Jany, Bundesforschungs-
institut für Ernährung, Karlsruhe
Prof. Alfred Pühler, Universität Bielefeld
Prof. Heinz Saedler, Max-Planck-Institut
für Züchtungsforschung Köln
Prof. Uwe Sonnwald, Institut für
Pflanzen-genetik und Kulturpflanzenforschung,
Gatersleben
Prof. Wilfried Wackernagel,
Universität Oldenburg

Union der Deutschen Akademien
der Wissenschaften

Büro Berlin · Markgrafenstr.37 · 10117 Berlin

Referenzen

- *GM Science Review: An open Review of the science relevant to GM crops and food based on the interest and concern of the public. The Royal Society (London) First Report Juli 2003, Second Report Januar 2004*
- *Grüne Gentechnik. Akademie Journal 1/2002, S. 1-46*
- *Pressedienst des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin. 06.07.2000.*
- *Global Status of Commercialized Transgenic Crops: 2003, International Service for the Acquisition of Agri-Biotech Applications No 30/2003*
- *Food Standards Agency (UK) Report Sept. 2003*
- *Minorsky, P.V. Fumonisin Mycotoxins. Plant Physiol. 129, 929 (2002)*

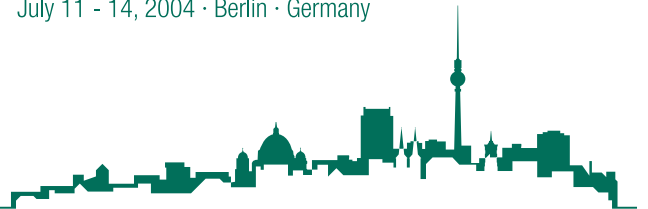
News & Confuse Treffen

Internationale Arabidopsiskonferenz nach 30 Jahren wieder in Deutschland

Isabell Witt, MPI-MP Potsdam-Golm

15th International Conference on Arabidopsis Research

July 11 - 14, 2004 · Berlin · Germany



Nach fast 30 Jahren fand die diesjährige 15. internationale Arabidopsiskonferenz wieder in Deutschland statt. Im Berliner ESTREL Convention Center tauschten 1.200 Teilnehmende aus aller Welt vom 11. – 14. Juli die neuesten Ergebnisse in der Arabidopsiskonferenz aus. Auf sage und schreibe 840 Postern, in 76 Vorträgen und fünf Workshops wurde sehr viel Information transportiert und daher die neue Struktur der Konferenz begrüßt; mit Überblicksvorträgen wurde zunächst in ein Forschungsgebiet eingeführt, bevor die Themen in Symposiumsvorträgen vertieft wurden.

Mit dem rapsverwandten Wildkraut *Arabidopsis thaliana* wurde vor vier Jahren erstmalig ein Pflanzengenom vollständig sequenziert. Ebenfalls vor vier Jahren war nur für neun Prozent der Arabidopsiskonferenz eine Funktion

bekannt, inzwischen sind es zwanzig Prozent. Weltweit verwenden über 13.000 Forscher *Arabidopsis thaliana* als Modellorganismus zur Aufklärung der Funktionen aller wichtigen Pflanzengene. Verschiedene Genomprojekte, Mensch, Maus, Fliege, Wurm und eben auch Pflanze machten in jüngster Vergangenheit deutlich, dass die Zahl der Gene alleine nicht das Maß für die Vielgestaltigkeit eines Organismus sind, sondern eher die Aktivität der Gene und die Komplexität ihrer Regulation. Innerhalb der Pflanzenwelt hat Steven Tanksley von der Cornell University in Ithaca unter anderem über die Verschiedenheit der Nachtschattengewächse bei sehr ähnlichem Karyotyp berichtet. Mitglieder dieser Familie sind so unterschiedliche Nutzpflanzen wie Kartoffeln, Tomaten, Paprika, Auberginen und Physalis

aber auch Petunien. Wie Tanksley ausführte, können diese Variationen entweder auf eine Änderung der Genfunktion oder auf eine Änderung der Genregulation zurückzuführen sein, wobei Veränderungen bei der Regulation wahrscheinlicher sind.

Der Aufbau einer multilateralen Datenbank zur Genexpression ist momentan eine der wichtigsten Aufgaben der Arabidopsiskonferenz. In einem Workshop während der Konferenz wurden brandaktuelle Ergebnisse des zunächst in Deutschland von Lutz Nover, Detlef Weigel und Thomas Altmann initiierten und dann von anderen Ländern wie USA, Großbritannien und Japan unterstützten AtGenExpress vorgestellt. Im Rahmen dieses maßgeblich von der DFG geförderten Programms zeigen Momentaufnahmen die Genexpression in ver-



schiedenen Arabidopsisorganen während der Entwicklung, unter abiotischem Stress wie Hitze, Kälte, Trockenheit, Salz und Hochlicht oder biotischem Stress wie Schädlingsbefall durch unterschiedlichste Organismen. Hunderte von Affymetrix Gene chips wurden hybridisiert und zunächst die Rohdaten am MPI für Entwicklungsbiologie in Tübingen normalisiert, so dass möglichst alle Datensätze miteinander direkt verglichen werden können. Von diesem einmaligen Referenzdatensatz erwartet sich nicht nur die Arabidopsisgemeinde Informationen über die Funktion(en) der einzelnen Gene und Hinweise auf regulatorische Netzwerke. Die Daten sind bereits in verschiedene Datenbanken eingeflossen, wo sie als Tabellen oder mit Hilfe bestimmter Programme in aufgearbeiteter Form abgerufen werden können (NAS-CAArray <http://128.243.111.177/narrays/experimentbrowse.pl> bietet Rohdaten und verschiedene Links z.B. auf die Visualisierung mit MapMan <https://gabi.rzpd.de/projects/MapMan/data.shtml>. Genevestigator <http://www.genevestigator.ethz.ch> bietet verschiedene Möglichkeiten der Abfrage und Visualisierung, TAIR <http://www.arabidopsis.org/index.jsp> hält die Daten zur Verfügung und arbeitet sie zur Zeit mit verschiedenen Programmen auf, CSB.DB <http://csbdb.mpimp-golm.mpg.de/> ist eine Datenbank, die Co-Responseanalysen für verschiedene Modellorganismen publiziert, die auf biostatistischen Analysen von Genexpressionsdaten basieren). Auf dem Weg zur Systembiologie ist die Kenntnis der Gesamtheit der Genregulation ein wesentlicher Meilenstein. Die Methodenentwicklung zur Integration der Information über die Genaktivität, die Eigenschaften der kodierten Proteine, die Änderungen der Metabolite und der Wachstumsprozesse ist dafür besonders gefragt. Gloria Coruzzi von der New York University präsentierte Computerprogramme, die ursprünglich aus der Börsenwelt stammen, aber angepasst wurden für komplexe Analysen wissenschaftlicher Texte und die Integration von Daten, die in verschiedenen Formaten vorliegen. Die gefundenen

Korrelationen werden in Netzwerken dargestellt. Auch die computergestützte Modellierung der Gestaltbildung spielt in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle und wurde eindrucksvoll im Eröffnungsvortrag von Enrico Coen vom John Innes Center in Norwich präsentiert. Form und Muster einer Pflanze werden demnach vor allem von drei Größen bestimmt: der Wachstumsrate, der Anisotropie und der Wachstumsrichtung der Zellen. Welche Gene für die Musterbildung verantwortlich sind und wie sie über neue Anforderungen bei der Gestaltbildung informiert werden, ist nur wenig bekannt. Przemyslaw Prusinkiewicz von der University of Calgary demonstrierte in seinem Vortrag ein von ihm entwickeltes Programm, das experimentelle Daten zur Entwicklung einer Arabidopsispflanze nachvollzog, aber auch Entwicklungsschritte berechnen und visualisieren kann. Modelliert wurden die Verzweigung und der Übergang von der vegetativen in die generative Wachstumsphase, veranschaulicht durch den Verlauf, den die Akkumulation mobiler Signale nehmen muss, um bestimmten Zellregionen ihre Identität zu verleihen. Die stoffliche Natur dieser Signale ist nur zum Teil bekannt. Neben Hormonen wie Auxinen und Zytokinen, die von Ottoline Leyser von der University of York in ihrem Vortrag über „long distance signalling“ besonders herausgestellt und in ihren Funktionen beleuchtet wurden, spielen wohl auch Peptide und miRNAs (mikro RNAs) eine wesentliche Rolle. Detlef Weigel vom MPI für Entwicklungsbiologie berichtete in seinem Vortrag über eine miRNA, die eine übermäßige Zellteilung in den Blättern blockiert und damit zur flachen Gestalt eines „normalen“ Arabidopsisblattes beiträgt. Die Rolle, die siRNAs und miRNAs in Pflanzen spielen ist nicht eins zu eins vergleichbar mit Organismen aus dem „roten“ Bereich, Marjori Matzke von der Österreichischen Akademie der Wissenschaften gab einen exzellenten Überblick über die kleinen RNA-Moleküle mit der großen Wirkung.

Die Konferenz hat einmal mehr gezeigt wie multilateral die Arabidopsisgemeinde ver-

netzt ist und wie sehr sie sich bewusst ist, dass sie die großen Herausforderungen auch in Zukunft nur mit gemeinsamen und gut koordinierten Projekten bewältigen wird. Viele wissenschaftliche Beiträge, Poster oder Vorträge basierten auf Ergebnissen aus den großen funktionellen Genomprojekten, 2010 NSF gefördert, AFGN DFG gefördert, GARNet BBSRC gefördert außerdem Projekten aus Frankreich, Japan, Skandinavien und der EU, die sich alle mehr oder weniger die Aufgabe gestellt haben die Funktion aller wichtigen Pflanzengene so schnell wie möglich aufzuklären. Das Multinational Arabidopsis Steering Committee (MASC), dem Wissenschaftler der funktionellen Arabidopsisgenomforschung aus der ganzen Welt angehören hat sich die Aufgabe gestellt die aufwendigen Genomprojekte weltweit zu koordinieren, um schnelle Fortschritte sicherzustellen. Gemeinsam wird nach Lösungen gesucht für die Proteom- und Metabolomanalyse, sowie die Bereitstellung von Ressourcen wie Mutanten, „Knock Out“ Linien, fulllength cDNA Banken und RNAi Linien, um nur einige zu nennen. Die bessere Datenaufbereitung und Datenanalyse der Myriaden von Datenpunkten, die erhoben wurden und werden, verlangt die ständige Weiterentwicklung der Datenbanken. Die Arabidopsiskonferenz ist traditionell ein Forum für Workshops, in denen über die neusten Entwicklungen der Datenbanken informiert wird und Benutzer geschult werden. Einige Vortragende der Konferenz haben ihre Präsentationen freigegeben für unsere Konferenzwebpage, unter www.arabidopsis2004.de unter dem Menüpunkt talks können sie eingesehen werden. Die 16th International Conference on Arabidopsis Research wird in Madison, Wisconsin vom 14.-19. Juni 2005 stattfinden.

Kontakt

Dr. Isabell Witt, MASC Koordinatorin,
c/o MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie,
 Am Mühlenberg 1, 14476 Golm, ++49 (0)
 331 5678 308, witt@mpimp-golm.mpg.de

Infektionserreger in Würzburg

Threat of Infection: Microbes of High Pathogenic Potential – Strategies for Detection, Control and Eradication
Michael Kuhn, Würzburg

Threat of Infection

so lautete der Titel eines internationalen Symposiums, das vom 25. – 28. Juli 2004 in Würzburg stattfand und gemeinsam von der *Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina, Halle* und der *Académie des Sciences, Paris* zusammen mit dem *Zentrum für Infektionsforschung der Universität Würzburg (ZINF)* veranstaltet wurde und zu dem mehr als 400 Teilnehmer nach Würzburg kamen.

Wie schon aus dem Titel ersichtlich, war es keine rein bakteriologische Tagung: die Rednerliste umfasste gleichberechtigt nebeneinander Virologen und Bakteriologen, so dass ein weites Spektrum von wichtigen bakteriellen und viralen Infektionserregern unter verschiedensten Gesichtspunkten von hochkarätigen Wissenschaftlern vorgestellt wurde. Obwohl es sich nicht um eine Genomik-Tagung im eigentlichen Sinne handelte, waren doch fünf Sprecher aus den GenoMik Netzen Göttingen (Gerhard Gottschalk) und Würzburg (Jörg Hacker, Thomas F. Meyer, Stefan H.E. Kaufmann und Werner Goebel) als Sprecher vertreten, wobei allerdings nur G. Gottschalk und J. Hacker explizit über Ergebnisse ihrer Aktivitäten auf dem Gebiet der Genomforschung berichteten.

Gerhard Gottschalk stellte in einer kurzen Übersicht die bisher in Göttingen komplett sequenzierten bakteriellen Genome vor. Daran anschließend ging er detailliert auf die Ergebnisse des kürzlich abgeschlossenen Genomprojektes zum Gram-positiven, anaeroben Pathogenen *Clostridium tetani* ein. *C. tetani*, der Erreger des Tetanus ist eigentlich ein sporenbildendes Bakterium der anaeroben Zonen des Bodens, welches im anaeroben Milieu tiefer Wunden ein extrem potentes Neurotoxin produziert, das zur Paralyse führt. *C. tetani* besitzt ein zirkuläres Genom mit 2.800.000 Bp sowie ein 74.000 Bp großes Plasmid, das unter anderem das für Tetanustoxin codierende Gen trägt. Die eingehende Analyse des Genoms und dessen Vergleich mit dem nahe verwandter Bakterien

erbrachte Einblick in verschiedene interessante physiologische Eigenschaften von *C. tetani*: z.B. bevorzugt das Bakterium Aminosäuren und Oligopeptide als Substrate für seinen fermentativen Metabolismus und besitzt damit einhergehend eine Vielzahl von Abbauwegen für Aminosäuren. Da davon ausgegangen werden kann, dass *C. tetani* auch temporär aeroben Bedingungen ausgesetzt ist, war die Identifizierung einer Häm-Oxygenase von großem Interesse. Diese Oxygenase könnte es dem Bakterium erlauben, auch in der Gegenwart von Sauerstoff zumindest für eine kurze Zeit eine anaerobe Mikroumgebung aufrecht zu erhalten. Schon diese beiden Beispiele zeigen, wie die Kenntnis der Genomsequenz unser Verständnis der Physiologie dieses extrem pathogenen Bakteriums ganz wesentlich erweitert hat.

Jörg Hacker präsentierte zunächst das Konzept der Genomvariabilität auf Grund mobiler DNA-Elemente, die den so genannten flexiblen Genpool darstellen, der dem Core-Genom an die Seite gestellt ist. Dieser flexible Genpool beinhaltet neben Plasmiden, Bacteriophagen-genomen und Transposonen vor allem Genomische Inseln, unter denen insbesondere die Pathogenitätsinseln für die Virulenz von verschiedenen pathogenen Bakterien von größter Bedeutung sind, da auf ihnen zahlreiche Virulenzgene kodiert sein können. Das schon seit vielen Jahren von J. Hacker und Mitarbeitern untersuchte uropathogene *Escherichia coli*-Isolat O136 enthält allein sechs dieser Pathogenitätsinseln, die eine Größe von 30 bis über 100 kBp haben. Mittlerweile wurde dieser Stamm zusammen mit der Arbeitsgruppe Gottschalk in Göttingen komplett sequenziert, so dass nun schon die fünfte komplette Genomsequenz von Vertretern der Spezies *E. coli* vorliegt. Mit Hilfe von auf diesen Genomsequenzen basierenden Microarrays konnte nun die Verteilung von Virulenzgenen und Pathogenitätsinseln in verschiedenen pathogenen und



apathogenen *E. coli*-Isolaten im Detail untersucht werden. Durch diese Analysen können jetzt auf einer breiten Datenbasis unter anderem die evolutionären Verbindungen zwischen den einzelnen *E. coli*-Stämmen mit vollkommen verschiedenem Pathogenitätspotential aufgeklärt werden.

Aus den vielen weiteren hervorragenden Präsentationen der Vortragenden Bakteriologen einzelne auszuwählen fällt schwer. Besonders hervorzuheben wären vielleicht noch die Vorträge von Pascale Cossart, Philippe J. Sansonetti, Elisabeth Carniel (alle Paris), C. Montecucco (Padua) und Stefan H. E. Kaufmann (Berlin), die verschiedenste Aspekte der Analyse ihrer jeweiligen Modellkeime (*Listeria monocytogenes*, *Shigella flexneri*, *Yersinia pestis*, *Bacillus anthracis* und *Mycobacterium tuberculosis*) in brillanten Vorträgen beleuchteten.

Auch die anderen, hier nicht extra erwähnten Vorträge, waren meist von höchster Qualität und garantierten, dass *Threat of Infection* allen Sprechern und Zuhörern in bester Erinnerung bleiben dürfte.

MEA Pioniere trafen sich in Reutlingen zur 4. Internationalen Konferenz zur MEA-Technologie

Am NMI Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen, das seinen Sitz in Reutlingen hat, ging vor einigen Wochen eine viertägige internationale Konferenz zu Ende, an der über 120 Mediziner und Pharmakologen aus Asien, Amerika und Europa teilgenommen hatten.

Die Wissenschaftler, die vor allem gekommen waren, um sich über den aktuellen Stand in der Hirn-, Herz-Kreislauf- und Pharmaforschung mit Mikroelektroden-Arrays (MEAs, siehe Info-Kasten) auszutauschen, trafen sich zum vierten Mal seit 1998. Eine weitere Automatisierung der MEA-Technologie, da waren sich die Teilnehmer einig, wird in Zukunft eine bedeutende Rolle spielen. Sie kann etwa die Untersuchung von Arzneimitteln revolutionieren. „Neuronale Zellen auf MEAs sind ein vielversprechender Ansatz zur Untersuchung

neuroaktiver Substanzen bei neurologischen Erkrankungen“, fasste Professor Dr. med. Mario Siebler von der Universität Düsseldorf, Abteilung Neurologie, einen aus seiner Sicht zentralen Aspekt zusammen.

Die am NMI tätigen Wissenschaftler zählen zu den Pionieren der MEA-Technologie und sind für Innovationen und Patente international bekannt. Entsprechend begeistert hob die Reutlinger Oberbürgermeisterin Barbara Bosch die Bedeutung des Instituts für den Standort hervor. Dr. Klaus Eichenberg, Geschäftsführer der BioRegio STERN Management GmbH, die neben Mitveranstalter BIOPRO Baden-Württemberg GmbH die Konferenz nachhaltig unterstützte: „Diese Konferenz machte sehr deutlich, wie in dieser Region wissenschaftliche Leistungen erfolgreich in wirtschaftliche Impulse umgewandelt werden.“

Die Bedeutung der MEA-Technologie insbesondere für die Grundlagenwissenschaften, die Neurotechnologie und die pharmazeutische Industrie wird stark zunehmen, wie Dr. Alfred Stett vom NMI in seinem Einführungsvortrag erläuterte. Ein herausragendes Beispiel für neueste Entwicklungen war ein neuartiger Biochip, den Professor Dr. Peter Fromherz vom Max-Planck Institut für Biochemie in Martinsried vorstellte. Entwickelt in einer Kooperation mit der Infineon AG, besticht vor allem sein sensationelles räumliches Auflösungsvermögen. Wie die MEA-Technologie die Neurotechnologie prägen kann, erklärten Professor Dr. Eberhart Zrenner, Direktor der Tübinger Universitäts-Augenklinik und Dr. Holger Becker von der IIP Technologies GmbH, Bonn. Ihr derzeit vielversprechendstes Projekt ist die Entwicklung von Sehimplantaten für Blinde.

Mikroelektroden-Arrays bestehen aus einer Anordnung winziger Elektroden (von einigen tausendstel Millimetern Durchmesser) auf einer Fläche von rund zwei Quadratmillimetern. Jede dieser Elektroden kann elektrische Impulse von Zellen messen und an einen Computer weiterleiten. Auf solchen MEAs können einzelne Zellen oder intaktes Gewebe des Herzens oder des Gehirns leben und wachsen. Damit sind Forscher in der Lage, unter kontrollierten Bedingungen elektrische Signale aufzuzeichnen, ähnlich wie es bei einem EKG am Herzen gemacht wird.

Da viele Erkrankungen des Gehirns und des Herzens auf einem gestörten Signalaustausch zwischen den Zellen beruhen, ist die MEA-Technologie für die klinische und pharmazeutische Forschung von größtem Interesse. Bisher haben Wissenschaftler bei der Suche nach den Ursachen von Erkrankungen und der Wirksamkeit von Medikamenten die Aktivität einzelner Zellen gemessen. Daraus lassen sich jedoch nur begrenzt Rückschlüsse auf die Funktion von Zellverbänden und Organen ziehen. Im Gegensatz dazu kann man mit MEAs die elektrischen Signale an vielen ver-

schiedenen Stellen eines Gewebes gleichzeitig messen. Dadurch lässt sich ein Eindruck vom komplexen Zusammenspiel der Zellen gewinnen.

Ein weiterer Vorteil der MEA-Arrays ist, dass sich Gehirn- und Herzmuskelpreparate als Zell- oder Gewebekulturen züchten lassen. Die Kulturen können mehrere Wochen funktionsfähig erhalten und für Langzeitstudien genutzt werden.

MEAs werden am NMI Reutlingen aus bioverträglichen Materialien ähnlich wie Elektronikchips hergestellt. Die Multi Channel Systems GmbH aus Reutlingen hat diese Technologie 1996 aufgegriffen und ist zum weltweit führenden Anbieter von MEA-Systemen geworden.

Die Entwicklung wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung über mehrere Jahre im Verbund mit den Universitäten Freiburg und Köln, der Multi Channel Systems GmbH und der MediGene AG gefördert.

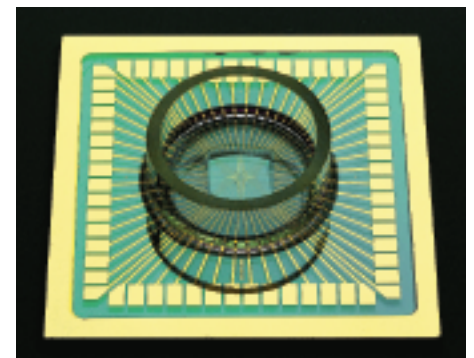
Kontakt Dr. Nadja Gugeler, Email: gugeler@nmi.de



Dr. Hugo Hämmerle (NMI) erläutert Oberbürgermeisterin Barbara Bosch die Ausstellung



Dr. Alfred Stett (NMI) bei der "Opening keynote address"



MEA-Chip

News & Confuse Aufgelesen

Die andere Perspektive

Rezension zu James Shreeve (2004):
The Genome War. How Craig Venter Tried to
Capture the Code of Life and Save the World.
New York: Knopf. ISBN 0-375-40629-8, 403 Seiten, Euro 24,90.

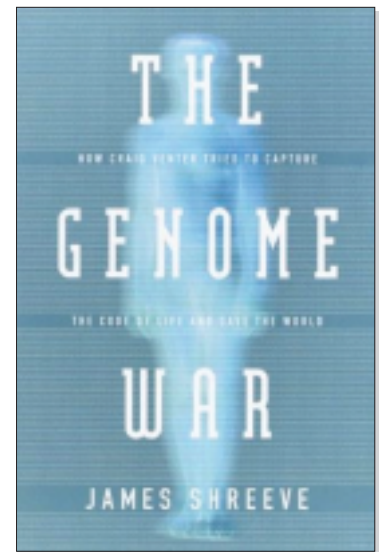
Mit "The Genome War" fügt James Shreeve den Publikationen rund um die Sequenzierung des menschlichen Erbguts eine weitere hinzu. Shreeve, Journalist und u.a. Autor von „The Neandertal Enigma“, unterscheidet sich dabei durch seine Perspektive von Kollegen wie Davies („Cracking the Genome. Inside the Race to Unlock Human DNA“, 2001) oder Stamadiadis-Smidt & zur Hausen („Das Genom-Puzzle. Forscher auf den Spuren der Erbanlagen“, 1998). Denn erstens interpretiert Shreeve die Auseinandersetzungen des Human Genome Projects mit der US-Firma Celera Genomics publicityträchtig als Krieg und zweitens macht er deutlich, dass seine Sympathien v.a. auf Seiten besagter Firma und Craig Venters liegen.

Die Verwendung der Kriegsmetapher ist dabei problematisch, auch wenn sie in diesem Themenfeld Tradition hat (vgl. Cook-Deegan: „The Gene Wars. Science, Politics and the Human Genome“, 1995). Schließlich wäre die Schilderung der Geschehnisse als politisch aufgeladene, wissenschaftlich-wirtschaftliche Konkurrenz ebenfalls möglich gewesen und hätte zur Versachlichung der Schilderungen beitragen können. Statt dessen werden die wechselseitigen

Animositäten des öffentlich geförderten Projekts und Celera Genomics' von Shreeve dramatisiert und überspitzt. Dabei geht streckenweise die Trennung von neutralem Bericht und Fiktion verloren, etwa wenn Shreeve die Gedanken der Akteure während einsamer Autofahrten seltsam anschaulich beschreibt.

Ein weiteres Manko des Buches ist seine Parteinahme. Zwar wird auf Basis von Interviews und Dokumenten auch die Sichtweise des Human Genome Projects und seiner Akteure vorgestellt, aber es wird schnell deutlich, dass Shreeve umfassenderes Material von Celera Genomics vorlag, wo er über 2 Jahre lang die Forschung begleitete. Und Shreeve lässt keinen Zweifel daran, dass er auch aus der Perspektive Celera Genomics' schreibt. Aus einer Stärke des Buches – seiner Materialfülle und der Nähe des Autors zum Geschehen – wird damit zugleich seine Schwäche: Shreeve geht der distanzierte Blick auf die von ihm begleiteten Akteure verloren, er idealisiert und glorifiziert - v.a. J. Craig Venter.

Die Stärken des Buches sind seine gute Lesbarkeit, die beeindruckende Detailfülle und der gelungene Duktus der Beschreibungen



sowie die Tatsache, dass es einen Einblick in die bislang noch unbeleuchteten Abläufe bei Celera Genomics ermöglicht. Es gelingt Shreeve auch, technologische Grundlagen, wie die Sequenzierungsstrategien Shotgun und Whole Genome Sequencing, anschaulich zu beschreiben und die positiven und negativen Implikationen des Themas zu verdeutlichen. Nichtsdestotrotz muss aber auf Grund der Dramatisierung und der Einseitigkeit seiner Beschreibungen empfohlen werden, Shreeve's Buch nicht als alleinige Schilderung der Konkurrenz zu lesen, sondern die Lektüre in jedem Fall durch andere Publikationen – etwa die oben genannte von Davies – zu ergänzen.

Mike Steffen Schäfer

Science Digest

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

Was Krebszellen in fremdes Gewebe treibt

Das menschliche Wachstumshormon Somatotropin könnte eine Schlüsselrolle bei der Metastasenbildung bei Brustkrebs spielen: Ein erhöhter Spiegel des Hormons bringt Brustkrebszellen im Labor dazu, sich zu verändern und in anderes Gewebe einzudringen. Das zeigen Experimente eines internationalen For-

scherteams. Sollten sich diese Ergebnisse bestätigen, könnte das Blockieren der Hormonwirkung möglicherweise ein viel versprechender neuer Therapieansatz sein. Das berichten die Wissenschaftler um Peter Lobie von der Universität Auckland (Neuseeland). Brustkrebs ist besonders deswegen so gefährlich, weil die Tumoren sehr häufig Metastasen bilden, die in anderes Gewebe wie beispielsweise die Lymph-

bahnen eindringen und sich so im ganzen Körper verbreiten können. Daher ist eines der primären Ziele der Krebsforschung, die Faktoren zu identifizieren, die am Übergang der normalen Krebszellen in die aggressiven metastasensbildenden Zellen beteiligt sind. Ein potenzieller Kandidat für einen solchen Faktor ist das Wachstumshormon hGH, auch Somatotropin genannt. Dieses Hormon steuert verschiedene

Stoffwechsel- und Wachstumsprozesse im Körper. Bereits aus früheren Studien ist bekannt, dass Brustkrebstumoren, die Metastasen bilden, ungewöhnlich große Mengen hGH enthalten. Um zu überprüfen, ob die erhöhte hGH-Konzentration tatsächlich die Metastasenbildung verursacht, fügten die Wissenschaftler dem Erbgut kultivierter Brustkrebszellen das hGH-Gen hinzu. Das hatte einen dramatischen Effekt auf die Zellen: Sie veränderten ihr Aussehen, bildeten Ausstülpungen und verloren den Kontakt zueinander – alles typische Anzeichen für einen metastasenbildenden Zelltyp. Wurden diese Zellen gentechnisch veränderten Mäusen verabreicht, entwickelten sich bei den Nagern sehr schnell Brustkrebstumoren mit Metastasen. Nicht veränderte Brustkrebszellen dagegen bildeten in den Tieren zwar Tumoren, jedoch keine Tochtergeschwüre. Obwohl hGH wahrscheinlich nicht der einzige Faktor für die Bildung von Metastasen ist, scheint das Hormon doch eine Schlüsselrolle dabei zu spielen, schreiben die Forscher. Sie hoffen daher, mit dieser Entdeckung die Grundlage für eine verbesserte Brustkrebstherapie gelegt zu haben, bei der ganz speziell die Wirkung von hGH blockiert und damit die Bildung der gefährlichen Metastasen verhindert wird.

Quelle: PNAS (Online-Vorabveröffentlichung) DOI: 10.1073/pnas.0405881101; 07.09. 2004

Wahre Größe im Mittelalter

Im frühen Mittelalter sind die Menschen erstaunlich groß geworden. Mit einer Durchschnittsgröße von mehr als 1,73 Metern waren sie um einige Zentimeter größer als ihre Nachfahren im 17. Jahrhundert, hat der amerikanische Wirtschaftswissenschaftler Richard Steckel herausgefunden. Gründe für die frühe Größe waren eine gute Ernährungslage und der geringe Kontakt zwischen vereinzelt Siedlungen und Dörfern, vermutet der Wissenschaftler von der Staatsuniversität Ohio in Columbus. Steckel analysierte die Körpergröße von Menschen aus dem 9. bis zum 19. Jahrhundert anhand der Daten mehrerer Tausend Skelettfunde aus Nordeuropa, berichtet die Staatsuniversität Ohio in Columbus. Aus der Länge des Oberschenkelknochens schloss der Forscher auf die gesamte Körperlänge. Die durchschnittliche Größe nahm seit dem 12. Jahrhundert stetig ab und erreichte im 17. und 18. Jahrhundert mit 167 Zentimetern einen absoluten Tiefpunkt. Bis zum 17. Jahrhundert hatten die Menschen durchschnittlich gut sechs Zentimeter an Größe

verloren. Dieser Verlust wurde bis zu Beginn des 20. Jahrhunderts nicht aufgeholt. Die Körpergröße der Bevölkerung ist ein Maß für die allgemeine Gesundheit und Versorgungslage. Eine Ursache für die recht großen Menschen im 9. bis 11. Jahrhundert könnte das zu dieser Zeit recht milde Klima gewesen sein. Durch die hohen Temperaturen verlängerte sich die Wachstumszeit für Getreide und andere Kulturpflanzen um drei bis vier Wochen. Zudem hatten die Menschen im recht dünn besiedelten Land viel Platz für Anbau und Viehzucht, wodurch mehr Nahrung zur Verfügung stand. Die spärliche Besiedlung hatte noch den weiteren Vorteil, dass sich eventuelle Krankheiten nicht so massiv ausbreiten konnten. Ab dem 13. Jahrhundert kam es dann zu einer kleinen Eiszeit, was die Erträge deutlich minderte und die Versorgungslage verschlechterte. Zudem wuchsen die Orte zu Städten, die Infrastrukturen verbesserten sich und der Handel wuchs. So konnten Krankheiten weit mehr Menschen erreichen. Warum die Menschen dann im 18. und 19. Jahrhundert wieder an Größe zulegten, ist Steckel noch nicht ganz klar. Wieder könnten Klimaveränderungen im Spiel gewesen sein, vermutet der Forscher. Aber auch verbesserte Landwirtschaft und Produktivität zieht er als Gründe in Betracht.

Quelle: BdW (Online) 03.09. 2004

Haarige Stammzelltherapie

Eine Therapie mit Stammzellen kann nackten Mäusen wieder zu einem Haarkleid verhelfen. Das haben amerikanische Wissenschaftler gezeigt. Die Forscher um Elaine Fuchs von der Rockefeller-Universität in New York hatten Stammzellen aus der Haut von Mäusen isoliert und diese wieder zu funktionstüchtigen Haarfollikeln heranwachsen lassen. Mit ähnlichen Verfahren könnte einmal Menschen mit Haarausfall geholfen werden. Über ihre Studie berichten die Forscher in der Fachzeitschrift Cell (Bd. 118, S. 635). Stammzellen sind undifferenzierte Zellen, deren Nachkommen unterschiedliche Entwicklungswege einschlagen und so verschiedene Zelltypen bilden können. In ihren Experimenten setzten Fuchs und ihre Kollegen Hautstammzellen ein, die sich zu Hautstreifen, Haarbüscheln und Talgdrüsen differenzierten. Diese Zellen transplantierten die Forscher in haarlose Mäuse. Die Hautstammzellen befinden sich seitlich an den Haarfollikeln in einer Art Tasche. Unter Ausnutzung charakteristischer Erkennungsmoleküle auf den Ober-

flächen der Zellen war es den Forschern möglich, sie zu isolieren. Die Analyse der Zellen ergab, dass die Follikel zwei unterschiedliche Typen von Stammzellen beherbergen, wovon der eine in der Embryonalentwicklung aktiv ist und der zweite, nachdem das erste Haarkleid gebildet wurde. Beide Typen besitzen das Potenzial, sämtliche Zelltypen zu erzeugen, die am Aufbau der Haut beteiligt sind. Aus den Ergebnissen könnten nicht nur neue Ansätze für die Behandlung von Haarausfall folgen. Auch für die Versorgung von Brandwunden erhoffen sich die Wissenschaftler in Zukunft Fortschritte. Außerdem versprechen sie sich neues Wissen für das Verständnis der genetischen Abläufe, die den Fähigkeiten der Stammzellen zugrunde liegen.

Quelle: Cell Bd. 118, S. 635; 03.09. 2004-09-03

Wie Pflanzen Nickel und Co den Garaus machen

Antioxidantien schützen nicht nur Menschen und Tiere, sondern auch Pflanzen vor aggressiven freien Radikalen. So können bestimmte Pflanzen nur deswegen auf schwermetallreichen Böden wachsen, weil sie ungewöhnlich große Mengen der Schutzstoffe enthalten. Die Antioxidantien fangen die freien Radikale ab, die in Anwesenheit von Metallen verstärkt gebildet werden, und schützen die Pflanze so vor der zerstörerischen Wirkung der aggressiven Teilchen. Über diese Entdeckung berichtet ein Wissenschaftlerteam von David Salt von der Purdue-Universität in West Lafayette. Die Forscher untersuchten verschiedene Pflanzenarten, von denen einige sehr gut auf schwermetallhaltigen Böden wachsen und andere überhaupt nicht. Dabei fanden sie einen Zusammenhang zwischen der Menge des Antioxidans Glutathion und der Fähigkeit der Pflanzen, das Schwermetall Nickel zu tolerieren: Je mehr Nickel die Pflanzen in ihren Zellen speichern konnten, desto mehr Glutathion enthielten sie. Dieser Stoff reagiert mit den freien Radikalen, die in Anwesenheit von Nickel in den Zellen entstehen, und macht die Teilchen so unschädlich. Einen weiteren Hinweis darauf, dass Glutathion tatsächlich die Schlüsselsubstanz beim Schutz vor Schäden durch die Schwermetalle ist, brachte ein weiteres Experiment: Die Forscher übertrugen ein bestimmtes Gen auf einige Exemplare der Acker-Schmalwand, einer Pflanze, die normalerweise in Anwesenheit von Nickel praktisch nicht wächst. Dieses Gen enthielt den Bauplan für

ein Enzym, das Glutathion aus in der Zelle vorhandenen Bausteinen herstellen kann. Nach dieser Veränderung tolerierten die Acker-Schmalwand-Exemplare das Schwermetall genauso gut wie Pflanzen, die von Natur aus auf nickelhaltigen Böden wachsen. Die Mechanismen der Schwermetalltoleranz bei Pflanzen sind deswegen interessant, weil solche Pflanzen dazu eingesetzt werden können, Schwermetalle aus belasteten Böden zu entfernen oder auch wertvolle Metalle aus der Erde zu gewinnen. Die Entdeckung der Forscher ist ein wichtiger Schritt auf dem Weg, Pflanzen speziell für solche Aufgaben zu entwickeln.

Quelle: The Plant Cell

Bd. 16, S. 2176; 03.09. 2004

Mit A20 ist alles im grünen Bereich

Amerikanische Wissenschaftler haben einen körpereigenen Schutzschalter identifiziert, der eine Überreaktion des Immunsystems unterbindet: Das Protein namens A20 blockiert bei Bedarf die erste Verteidigungslinie der Körperabwehr, indem es einen wichtigen Botenstoff unschädlich macht. Dadurch werden lebensbedrohliche Immunreaktionen auf außer Kontrolle geratenen Entzündungen verhindert. Das berichten David Boone von der Universität von Kalifornien in San Francisco und seine Kollegen. Wenn Bakterien in den Körper eindringen, werden bestimmte Moleküle auf ihrer Oberfläche von so genannten TL-Rezeptoren erkannt, die sich in der Hülle von verschiedenen Zellen des Immunsystems befinden. Sobald diese Rezeptoren einen Kontakt mit den Eindringlingen feststellen, schicken sie Botenstoffe los, die wiederum eine ganze Kette von Reaktionen auslösen, an deren Ende das Immunsystem eine Entzündungsreaktion erzeugt. Solange die Infektion auf einen kleinen Bereich begrenzt bleibt, stellt diese Ausnahmesituation für den Körper kein Problem dar. Das ändert sich jedoch, wenn aus einer lokalen Entzündung eine allgemeine wird, beispielsweise weil eine große Anzahl von Erregern in den Blutkreislauf gelangt, wie es beispielsweise bei einer septischen Blutvergiftung der Fall ist. Dann kann die Immunreaktion, die überall im Körper gleichzeitig stattfindet, lebensbedrohlich werden. Der Proteinschutzschalter A20 sorgt jedoch unter normalen Umständen dafür, dass eine solche Überreaktion gar nicht erst entstehen kann, entdeckten die Forscher nun. Ein weiterer Effekt dieses regulierenden Eingriffs: A20 bewahrt körpereigenes Gewebe

davor, durch Angriffe des eigenen Immunsystems und die daraus resultierenden Entzündungsreaktionen zerstört zu werden, indem es den so genannten programmierten Zelltod verhindert. Dieser Mechanismus ist bei vielen entzündlichen Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise Diabetes Typ 1 oder Arthritis gestört. "Dass A20 so viele wichtige Entzündungsprozesse kontrollieren kann, ist ein sehr attraktives Modell, das zeigt, wie man mithilfe eines einzelnen Proteins vielfältige therapeutische Effekte erzielen kann", kommentiert Studienleiter Averil Ma. Die Forscher hoffen nun, Wirkstoffe zu finden, um die Wirkung von A20 zu verstärken und damit Krankheiten wie beispielsweise den septischen Schock verhindern zu können.

Quelle: Nature Immunology

(Online-Vorabveröffentlichung)

DOI: 10.1038/ni1110; 30.08.2004

Tumorzellen ziehen Leuchtspuren hinter sich her

Das Entstehen gefährlicher Krebsmetastasen kann dank eines neuen Verfahrens genauer beobachtet werden als bisher: Amerikanischen Forschern ist es gelungen, einzelne Krebszellen mit fluoreszierenden Nanokristallen zu markieren und deren Verbreitung im Körper von Mäusen anhand von Gewebeproben zu verfolgen. Ihre Ergebnisse stellen die Wissenschaftler am Sanford Simon von der Rockefeller-Universität in New York. In ihrer Studie injizierten die Forscher Mäusen Krebszellen, die an auch als Quantenpunkte bezeichnete winzige, fluoreszierende Kristalle gekoppelt waren. Deren Reise in die Lungen der Versuchstiere konnten die Wissenschaftler dann durch die so genannte Multiphotonenmikroskopie an Gewebeproben verfolgen. Mit dieser sehr leistungsfähigen Mikroskopietechnik gelang es den Forschern auch, verschiedene Gruppen markierter Zellen zu unterscheiden, die durch Laserstrahlen gezielt zum Leuchten angeregt wurden. Dabei verhielten sich die markierten Krebszellen nicht anders als unmarkierte Zellen, berichten Simon und seine Kollegen. Die Forscher untersuchten auch, ob die Quantenpunkte die Gesundheit der Tiere beeinträchtigten. Sie konnten jedoch weder bei den Nagern noch in Zellkulturexperimenten eine schädliche Wirkung der Kristalle feststellen. Mit ihrer Beobachtungsmethode wollen die Wissenschaftler die gefürchtete Metastasenbildung besser verstehen lernen. Das soll die Entwicklung entsprechender Krebsmedikamente vor-

antreiben. Frühere Versuche hatten bereits gezeigt, dass sich mit Quantenpunkten auch Tumoren in lebenden Tieren aufspüren lassen.

Quelle: Nature Medicine

(Online-Vorabveröffentlichung)

DOI: 10.1038/nm1096; 30.08. 2004

Rasante Resistenz bei Grippeviren

Influenzaviren können binnen Tagen ein gängiges Grippemedikament austricksen. Das hat eine internationale Forschergruppe in einer Studie an Kindern in Japan herausgefunden. Bei jedem fünften der kleinen Patienten hatten sich die Grippeviren schon nach wenigen Tagen genetisch so verändert, dass der Wirkmechanismus des in Europa und Asien häufig eingesetzten Medikaments nicht mehr funktionierte. Dadurch verlor das Mittel auch seine Fähigkeit, weitere Ansteckungen zu verhindern. Das berichtet das Team um die Virologin Yoshihiro Kawaoka von der Universität Tokio. Die Forscher untersuchten in ihrer Studie Influenza-A-Viren von fünfzig grippekranken Kleinkindern auf genetische Veränderungen. Die Kinder wurden mit dem Wirkstoff Oseltamivir behandelt, einem Medikament aus der Gruppe der Neuraminidase-Hemmer. Diese Medikamente verhindern, dass sich Viren aus schon befallenen Zellen lösen und so den Rest des Körpers infizieren. Damit kann nicht nur der Ausbruch der Krankheit unterdrückt werden, sondern es wird auch eine Ansteckung anderer Menschen verhindert. Da die Kinder zuvor noch nie mit einem Grippevirus infiziert waren, reagierten ihre Immunsysteme wie die einer Bevölkerung, auf die eine neue Grippeperiode zurollt, erklärt Kawaoka. Schon nach viertägiger Behandlung mit dem Wirkstoff entdeckten die Forscher erste unempfindlichen Viren. Insgesamt traten im Laufe der Studie bei fast einem Fünftel der kleinen Patienten Viren auf, die gegen den Wirkstoff resistent waren. Demnach verändern sich die Viren weitaus häufiger als vermutet. Offenbar reicht bereits schon eine Mutation aus, um das auf spezielle Schlüsselproteine an der Virusoberfläche abgestimmte Medikament unwirksam zu machen, vermuten die Forscher.

Quelle: The Lancet

Bd. 364, S. 759 ; .27.08. 2004

Die hinterhältige Strategie der Streptokokken

Um in den menschlichen Körper eindringen zu können, schlagen Bakterien vom Typ

Streptokokkus A das Immunsystem mit seinen eigenen Waffen: Sie aktivieren einfach das körpereigene Protein Plasminogen und lösen damit die Barrieren auf, die ihnen den Zutritt zum Blutkreislauf verwehren sollen. Das hat ein amerikanisch-schwedisches Forscherteam bei Versuchen an genetisch veränderten Mäusen entdeckt. Diese speziell angepasste Strategie der Bakterien ist auch der Grund, warum Streptokokken fast ausschließlich den Menschen infizieren, berichten die Forscher um David Ginsburg von der Universität von Michigan in Ann Arbor. Streptokokken vom Typ A verursachen eine Vielzahl von Entzündungen, darunter relativ harmlose Infektionen wie Hals-, Mittelohr- und Nasennebenhöhlenentzündungen, aber auch schwerere Infekte wie rheumatisches Fieber oder Scharlach. Als wichtiger Faktor beim Eindringen und der Ausbreitung der Bakterien gilt das Protein Plasminogen, das normalerweise dafür sorgt, dass sich im Körper gebildete Blutgerinnsel wieder auflösen. Welche Rolle Plasminogen bei einer Streptokokkeninfektion jedoch genau spielt, war bislang nicht bekannt – vor allem deswegen, weil die Bakterien praktisch ausschließlich den Menschen befallen und daher die Untersuchung des Infektionsmechanismus im Tiermodell außerordentlich schwierig ist. Aus diesem Grund verwendeten Ginsburg und seine Kollegen für ihre Studie genetisch veränderte Mäuse, deren Körper statt des Mäuse-Plasminogens die menschliche Variante produzierte. Diese Veränderung machte die Mäuse tatsächlich anfällig für Streptokokken-Infektionen. In weiteren Untersuchungen entdeckten die Wissenschaftler auch den Grund dafür: Bei nicht-veränderten Mäusen bildete sich an den Stellen, an denen die Bakterien durch die Blutgefäßwände gelangten, ein kleiner Pfropfen geronnenes Blut. Dieser Pfropfen dient dazu, die Erreger an einer Stelle festzusetzen und so ihre Ausbreitung zu verhindern. Bei den Mäusen mit dem menschlichen Plasminogen fehlte dieser Pfropfen jedoch, da die Bakterien das Plasminogen aktivieren und so das Gerinnsel auflösen konnten. So können sie in den Blutkreislauf eindringen und sich ausbreiten. Dieses Eindringen ist der Schlüsselvorgang bei der Infektion, schreiben die Forscher: Wurden die Erreger nämlich direkt in die Blutbahn gespritzt, erkrankten auch die nicht-veränderten Mäuse. Die Wissenschaftler vermuten, dass sich nicht nur Streptokokken, sondern auch andere Erreger der gleichen Strategie bedienen, um sich im Körper ausbreiten zu können. Potenzielle Kandidaten

dafür wären beispielsweise Staphylokokken oder die Pesterreger *Yersinia pestis*.

Quelle: *Science*
Bd. 305, S. 1283; 27.08. 2004

Krebsmittel mit Lichtschalter

Amerikanische Forscher haben ein Krebsmedikament entwickelt, das durch Licht aktiviert wird. So entfaltet die Substanz ihre Aggressivität lediglich direkt am Tumor. Gesundes Gewebe bleibt unbeeinträchtigt. Über ihre Arbeit berichtete Karen Brewer von der Virginia-Tech-Universität in Blacksburg auf dem Treffen der Amerikanischen Gesellschaft für Chemie in Philadelphia. Bei herkömmlichen Therapien zerstören die Krebsmedikamente nicht nur das Tumorgewebe, sondern schädigen häufig auch umliegende Zellen. Durch Licht aktivierte Wirkstoffe können hingegen viel gezielter eingesetzt werden. Doch benötigten solche Substanzen für diese Aktivierung bislang Sauerstoff. Die meisten Tumorgewebe sind jedoch extrem sauerstoffarm. Brewer und ihren Kollegen gelang es nun, eine Therapie zu entwickeln, die unabhängig von Sauerstoff funktioniert. Für die Aktivierung des Wirkstoffes wird zudem lediglich sichtbares Licht und keine energiereichere UV-Strahlung benötigt. Die Forscher testeten die Effektivität ihres Molekülkomplexes an Zellkulturen bei Dunkelheit und bei sichtbarem Licht. Das Licht versetzt die Substanz in einen angeregten Zustand, in dem sie mit der Erbsubstanz DNA reagiert. Diese wird gespalten und die Krebszelle damit vernichtet.

Quelle: *BdW (Online)* 25.08. 2004

Mutierte Fliegen können länger

Wie lange bei Fruchtfliegen ein Geschlechtsakt dauert, liegt in den Genen der Männchen. Das haben Laura M. Beaver und Jaga M. Giebultowicz von der Staatsuniversität von Oregon in Corvallis gezeigt. Demnach steuert die innere Uhr auch Verhaltensweisen, die nur Minuten andauern und nicht nur längerfristige Abläufe. Die beiden Wissenschaftlerinnen verglichen die Paarungsdauer von Fliegen, denen für die Steuerung der inneren Uhr nötige Gene fehlen, mit den genetisch vollständig ausgestatteten Fliegen. Das Liebespiel der mutierten Fliegen dauerte zum Teil um die Hälfte länger. Dabei bestimmte ausschließlich das Männchen, wann das Liebespiel beendet war, beobachteten die Forscherinnen. Die Fliegenmännchen ließen sich auch nicht durch Stör-

faktoren wie Dauerbeleuchtung verunsichern, die häufig die innere Uhr der Fliegen durcheinander bringt. Wie die entsprechenden Gene die Dauer von Verhaltensweisen und die Wahrnehmung kurzer Zeiträume beeinflussen, müsse noch erforscht werden, erklärt Giebultowicz. Ähnliche genetisch gesteuerte Mechanismen wie bei den Fliegen könne es auch beim Menschen geben.

Quelle: *Current Biology*
Bd. 14, S. 1492, DOI
10.1016/j.cub.2004.08.022; 24.08. 2004

Gentherapie macht die Muskeln der Nager fit für Langstreckenläufe

Eine Gentherapie kann aus Sprintern Langstreckenläufer machen – zumindest bei Mäusen: Amerikanischen Forschern ist es gelungen, durch das Einschleusen eines Gens in das Erbgut der Nager deren Muskelstruktur zu verändern. Dadurch wurden die Tiere sehr viel ausdauernder und konnten außerdem fettreiche Nahrung besser verwerten. Das berichten Ronald Evans vom Salk-Forschungsinstitut in La Jolla und seine Kollegen. Muskeln bestehen aus zwei verschiedenen Arten von Fasern: Die so genannten Typ-1- oder roten Fasern enthalten sehr viele Mitochondrien. In diesen kleinen Zellkraftwerken werden Nährstoffe wie Zucker und Fette unter Sauerstoffverbrauch in Energie umgewandelt. Dieser Aufbau macht die roten Muskelfasern dauerhaft leistungsfähig. Die Typ-2- oder weißen Muskelfasern dagegen werden auch Zuckungsfasern genannt und gewinnen ihre Energie aus der sauerstofffreien Verbrennung von Zucker. Dadurch können sie zwar kurzfristig viel leisten, sind aber nicht auf Langzeitbelastung ausgelegt. Schon länger ist bekannt, dass Ausdauertraining das Verhältnis der beiden Muskelfasertypen zueinander verändern kann. So haben Langstreckenläufer fast ausschließlich die ausdauernden Typ-1-Fasern, während die Muskeln von Sprintern einen hohen Anteil an Typ-2-Fasern aufweisen. Evans und seinen Kollegen gelang es nun erstmals, im Labor weiße Fasern in rote Fasern zu verwandeln: Die Forscher veränderten das Erbgut von Mäusen, so dass ein bestimmtes Protein in deren Muskeln aktiver war als bei nicht veränderten Artgenossen. Der Effekt verblüffte selbst die Wissenschaftler: Die veränderten Tiere konnten fast doppelt so weite Distanzen laufen wie ihre Artgenossen, was ihnen den Namen "Marathon-Mäuse" einbrachte. Die Marathon-Mäuse waren außerdem sehr gute Futterver-

werter. Auch bei hohem Fettgehalt im Futter nahmen die Tiere nicht zu, obwohl sie sich nicht mehr bewegten als ihre Artgenossen. Demnach scheint schon das Vorhandensein von mehr fettverbrennenden Typ-1-Fasern vor Übergewicht zu schützen. Um eine solche Veränderung zu erreichen, ist jedoch nicht unbedingt eine Gentherapie nötig, zeigten weitere Experimente der Forscher: Auch Wirkstoffe, die das entsprechende Protein aktivieren können, veränderten die Muskelstruktur der Mäuse. Solche Wirkstoffe könnten daher möglicherweise auch beim Menschen eingesetzt werden, um Übergewicht in den Griff zu bekommen.

Quelle: *PLOS Biology (Online)*
Bd. 2, Artikel e294; 24.08. 2004

Evolutionsspuren im genetischen Müll

Manche Klatschreporter wühlen im Müll von Prominenten, um deren Privatleben auszuspionieren. Die Genetiker Phil Green und Dick Hwang von der Universität von Washington haben mit Hilfe komplexer Computerprogramme den "genetischen Informationsmüll" von 19 Säugetierarten ausgewertet, um daraus Erkenntnisse über die Mechanismen der biologischen Evolution zu gewinnen. Sie stellen ihre Arbeit in der PNAS vor. Ein Antriebsmotor der Evolution sind Kopierfehler bei der Duplikation des Erbgutes, das im DNA-Molekül gespeichert ist. Das "Alphabet" der DNA bilden die vier Stickstoffbasen Adenin, Guanin, Zytosin und Thymin. Kopierfehler – die so genannten Mutationen – entstehen, wenn bei der Duplikation von DNA Basen verwechselt werden oder eine Base zuviel oder zuwenig eingefügt wird. Die Mutationen sind aber nur der eine Teil der Evolution. Der andere wichtige Aspekt ist die Selektion, die dafür sorgt, dass sich von den im Erbgut zufällig entstandenen Mutationen nur die Überlebensfähigen durchsetzen. Green und Hwang waren daran interessiert, mit ihrer Computeranalyse statistische Daten über die Mechanismen zu erhalten, die zu Mutationen führen. Dazu untersuchten und verglichen sie eine bestimmte, aus 1,7 Millionen Basenpaaren bestehende DNA-Sequenz von 19 Säugetieren, darunter Ratten, Kaninchen, Pferde und auch Menschen. Dazu mussten die Forscher aus der DNA-Sequenz aber zunächst alle Gene aussortieren. Gene sind die Abschnitte der DNA, die tatsächlich Erbinformation enthalten. Daneben enthält jede DNA Abschnitte, die offenbar keine Information kodieren. Nur dieser "Informati-

onsmüll" kam für eine statistische Analyse in Frage, denn die Gene können keinen Querschnitt über alle möglichen Mutationen liefern, da alle Mutationen, die zu einem nicht überlebensfähigen Organismus geführt haben, bereits aussortiert sind. Eine erste Auswertung ihrer Analyse offenbarte statistische Unterschiede zwischen den vier Basen. So weisen beispielsweise Mutationen des Basenpaares Zytosin-Guanin ein bestimmtes zeitliches Muster auf. Als nächsten Schritt wollen Green und Hwang ihre statistischen Daten dazu nutzen, in DNA-Sequenzen, die man bisher für Informationsmüll hielt, nach unentdeckten Genen zu fahnden. Als Fernziel hoffen die beiden Forscher, mit ihrer Arbeit einen Beitrag zur Erforschung genetischer Krankheiten liefern zu können.

Quelle: *PNAS (Online-Vorabveröffentlichung)*
10.1073/pnas.0404142101; 20.08. 2004

Neu entdecktes Protein macht schlaflos und weniger ängstlich

Ein neu entdecktes Protein des Gehirns hat erstaunliche Wirkungen: Bei Mäusen führt es zu verstärkter motorischer Aktivität und geringerer Ängstlichkeit und bei Ratten zu Schlaflosigkeit. Das haben Wissenschaftler der Universität in Irvine herausgefunden. Das Neuropeptid S (NPS) genannte Eiweißmolekül könnte zu einem bisher unbekanntem Steuermechanismus für Erregung und Ängstlichkeit gehören, vermuten Rainer Reinscheid und seine Kollegen im Fachmagazin Neuron. Für diese Vermutung spricht, dass NPS in einer bisher unbekanntem Gruppe von Nervenzellen in einem Bereich des Mittelhirns produziert wird, der Erregung und Ängstlichkeit reguliert. Rezeptoren für NPS fanden die Forscher wiederum in den unterschiedlichsten Bereichen des Gehirns, darunter auch solche, von denen bekannt ist, dass sie an Stressreaktionen beteiligt sind. NPS könnte daher an eine ganze Reihe von Hirnfunktionen beeinflussen, nehmen die Forscher an. NPS wirkt sehr schnell: Innerhalb der ersten Stunde nach der Injektion tritt die Schlaflosigkeit ein. In den Experimenten reduzierten schon geringe Dosen alle Schlafstadien: sowohl den so genannten REM-Schlaf, der normalerweise nach dem Einschlafen auftritt und von heftiger Traumaktivität begleitet ist, als auch die Tiefschlaf-Stadien. Für die Forscher ist die Entdeckung ein wichtiger Schritt, um Schlafstörungen und pathologische Ängstlich-

keit besser verstehen und behandeln zu können. Sie könnte sogar ein Schlüssel zum Verständnis von Depressionen sein, da extreme Ängstlichkeit und gestörte Schlafmuster oft auch bei Patienten mit Depressionen beobachtet werden.

Quelle: *Neuron Bd. 43, S. 487; 19.08. 2004*

Bei Schuppenflechte die Nachschubwege blockieren

Ein deutsch-britisches Forscherteam hat einen neuen Ansatz für die Behandlung der Hautkrankheit Schuppenflechte gefunden: Durch die Hemmung eines Schlüsselenzyms gelang es den Wissenschaftlern, die übermäßige Teilungsgeschwindigkeit der betroffenen Hautzellen auf ein Normalmaß zu reduzieren. In den Zellkulturexperimenten fanden die Wissenschaftler um Christina Siemes von der Universität Bonn außerdem keinerlei schädigende Effekte der Wirkstoffe. Schuppenflechte, auch Psoriasis genannt, ist eine Autoimmunerkrankung: Das Immunsystem der Betroffenen greift permanent die eigene Haut an und verursacht so eine chronische Entzündung. Darauf reagieren die so genannten Keratinozyten, die sich an der Grenze zwischen der Oberhaut und der tiefer liegenden Lederhaut befinden, mit einer stark erhöhten Teilungsaktivität. Während sich die Oberhaut normalerweise innerhalb von etwa vier Wochen einmal erneuert, braucht sie bei Psoriasis-Patienten nur etwa vier bis sieben Tage dazu. Wegen dieser beschleunigten Nachschub-Produktion kann sich die Oberhaut nicht ausreichend abnutzen, und es bilden sich die typischen Schuppen. Um die beschleunigte Teilungsrate zu verlangsamen, verhinderten Siemes und ihre Kollegen die Produktion eines Proteins namens sAPP. Dieses Eiweißmolekül ist eine der Schlüsselsubstanzen, die die Keratinozyten zur Teilung anregen. Es entsteht, wenn ein bestimmtes Enzym wie eine molekulare Schere ein größeres Vorgängermolekül zerschneidet. Genau dieses Enzym blockierten die Wissenschaftler – mit durchschlagendem Erfolg: Bereits 24 Stunden nach der Zugabe des Hemmstoffs ging die Teilungsrate kultivierter Hautzellen von Psoriasis-Patienten um 50 bis 60 Prozent zurück. Die Forscher wollen ihr Verfahren als nächstes an Nacktmäusen testen. Sie sind jedoch zuversichtlich, dass der neue Ansatz auch schon sehr bald klinische Studien beim Menschen folgen werden.

Quelle: *Journal of Investigative Dermatology*
Bd. 123, S. 556; 17.08. 2004

Krebszellen streifen Erkennungsmoleküle ab

Ein amerikanisch-deutsches Forscherteam hat entdeckt, wie Prostata Tumoren der Zerstörung durch das Immunsystem entgehen: Die bösartigen Zellen entledigen sich bestimmter Markierungsmoleküle auf ihrer Oberfläche, die normalerweise die Killerzellen der Körperabwehr auf den Plan rufen. Ohne diese Markereiweiße kann das Immunsystem die Krebszellen nicht mehr identifizieren, und die Tumoren wachsen ungestört weiter. Das berichten Jennifer Wu von der Universität von Washington in Seattle und ihre Kollegen. Der Körper hat mehrere eingebaute Anti-Tumor-Mechanismen. Eine dieser Verteidigungsstrategien macht sich die Tatsache zunutze, dass sich auf der Oberfläche verschiedener Arten von Tumorzellen ganz bestimmte Proteine, die so genannten MICs, befinden. Diese Eiweiße werden vom Immunsystem erkannt und aktivieren Killerzellen, die dann die bösartigen Zellen zerstören. Auch Tumoren der Prostata besitzen diese MICs – jedoch nur, wenn sie sich noch im Frühstadium befinden, entdeckten Wu und ihre Kollegen nun. Später scheinen die Tumorzellen die Markermoleküle dann abzustreifen: Die MIC-Menge auf der Zelloberfläche war bei Patienten mit Prostatakrebs in späteren Stadien deutlich geringer, während die Konzentration im Blut erheblich zunahm. Die Tumorzellen aus den späteren Stadien waren folgerichtig auch nicht mehr in der Lage, die Killerzellen des Immunsystems zu aktivieren. Diese Entdeckung bietet nach Ansicht der Wissenschaftler neben der Möglichkeit, Prostata Tumoren besser zu bekämpfen, auch einen neuen Ansatz für einen Krebstest: Je aggressiver die Tumoren nämlich waren, desto mehr MICs befanden sich im Blut der Patienten. Die Menge dieser Eiweißmoleküle könnte demnach Auskunft darüber geben, ob ein Patient bereits einen Tumor in einem fortgeschrittenen Stadium hat oder nicht.

Quelle: *Journal of Clinical Investigation* Bd. 114, S. 560; 17.08. 2004

Länger Leben mit Mikroben

In der ersten Zeit des Lebens Bakterien um sich zu haben, kann das Leben verlängern. Das haben amerikanische Biologen an Versuchen mit Fruchtfliegen gezeigt. Später ist es der Lebensspanne jedoch eher zuträglich, den Kontakt mit Mikroorganismen zu vermeiden. Ihre

Ergebnisse schildern Seymour Benzer und seine Kollegen vom California Institute of Technology (Caltech) in Pasadena in der Fachzeitschrift PNAS. Modellorganismen wie die Fruchtfliege können Forschern entscheidende Hinweise liefern, um Langlebigkeit und die zugrunde liegenden Mechanismen auch bei Menschen und Tieren zu verstehen. Forscher vermuten bereits seit längerem, dass Mikroorganismen einen entscheidenden Einfluss auf die Gesundheit haben können – insbesondere auf Verdauung, Immunsystem und die Lebenserwartung. Benzer und seine Kollegen suchten nun nach einem direkten Zusammenhang zwischen der Lebensspanne von Fruchtfliegen und den mikroskopisch kleinen Untermietern der Insekten. Die Forscher zogen die Fliegen unter sterilen Bedingungen auf, so dass sie nicht in Kontakt mit Mikroorganismen kommen konnten. Einen Teil der Fliegen setzten sie dann zu verschiedenen Zeitpunkten wieder einer herkömmlichen, unsterilen Umgebung aus. Die Forscher machten ein Zeitfenster aus, in dem die Insekten am stärksten von Bakterien profitierten: Der Kontakt mit Mikroorganismen im Alter von vier bis sieben Tagen nach dem Schlüpfen brachte eine besonders hohe Lebensspanne. Danach beobachteten die Biologen keinen positiven Effekt mehr. Fliegen jedoch, die im späteren Leben aus einer gewöhnlichen Umgebung wieder in eine sterile Umwelt gelangten, lebten um zehn Prozent länger als die Durchschnittsfliege. Das legt nahe, dass Bakterien im weiteren Verlauf des Lebens eher schaden. Vollständig ohne Mikroorganismen zu leben, erwies sich allerdings ebenfalls als ungünstig: Tiere, die ihr ganzes Leben in einer sterilen Umwelt verbrachten, hatten ein im Schnitt um 30 Prozent kürzeres Leben. Die Bakterien scheinen die Lebensspanne der Insekten demnach auf genetischer Ebene zu beeinflussen. Bestimmte gentechnisch veränderte Fruchtfliegen, die eine besonders hohe Lebenserwartung haben, reagierten bei den Experimenten anders, stellten die Wissenschaftler in weiteren Versuchen fest.

Quelle: *PNAS (Online-Vorabveröffentlichung)* DOI: 10.1073/pnas.0405207101; 17.08. 2004

Schweinisher Kindersegen dank Genverdopplung

Die Vervielfältigung eines bestimmten Gens hat Schweinen vor etwa 35 Millionen Jah-

ren ermöglicht, mehr Nachwuchs zu bekommen. Die größeren Würfe wiederum verbesserten wahrscheinlich die Überlebenschancen der Tiere während der folgenden starken Abkühlung des Klimas. Das schließen amerikanische Wissenschaftler aus den Ergebnissen einer genetischen und paläontologischen Studie. Die Forscher um Steven Benner von der Universität von Florida in Gainesville stellen ihre Analyse in der Fachzeitschrift *BioMed Central Biology* vor (Ausg. 2, Artikel 18). Im Gegensatz zu den meisten anderen Huftieren besitzen Schweine nicht eine, sondern drei Kopien eines Gens, das ein Enzym namens Aromatase kodiert. Dieses Enzym ist an der Umwandlung von Androgenen, zu denen auch das Geschlechtshormon Testosteron gehört, in Östrogene beteiligt und spielt damit bei der Fortpflanzung eine wichtige Rolle. Auf der Suche nach dem Grund für die ungewöhnliche Vervielfältigung des Gens analysierten die Wissenschaftler sowohl fossile Schweinefunde als auch das Erbgut heute lebender Verwandter der Tiere, darunter die Hirscheber (*Babyrousa babyrousa*) und die so genannten Nabelschweine (*Tayassu tajacu*). Dabei fanden die Forscher heraus, dass sich das Aromatase-Gen zweimal verdoppelt hatte: Einmal vor etwa 35 Millionen Jahren, als der gemeinsame Vorfahr von Hirscheber, Nabelschweinen und Hausschweinen gelebt hat, und einmal etwas später, nachdem sich die beiden Linien bereits abgespalten hatten. Gleichzeitig mit der Vervielfältigung des Gens nahm auch die Zahl der Nachkommen bei den Schweinen deutlich zu, entdeckten die Forscher: Während die Vorfahren der Huftiere mit nur einem Aromatase-Gen einen bis maximal zwei Nachkommen pro Wurf hatten, haben die Nabelschweine mit zwei Kopien des Gens bereits mindestens zwei Junge. Die Schweine dagegen, die drei Versionen des Gens besitzen, haben immer zwischen drei und vier Nachkommen pro Wurf. Die Vervielfältigung des Gens müsse demnach den Organismus der Tiere so beeinflusst haben, dass er in der Lage war, mehr Nachkommen zu produzieren, schließen die Forscher. Da der Zeitraum dieser Veränderung etwa mit dem Klimawandel während des Oligozäns übereinstimme, habe sich die größere Zahl an Nachkommen wahrscheinlich als evolutionärer Vorteil erwiesen und den Schweinen geholfen, die Kälteperiode zu überleben.

Quelle: *BdW (Online)* 18.08. 2004

Jobbörse



Stellenausschreibung, Reg.-Nr.: 56/04
Ab sofort ist im Rahmen eines von der DFG finanzierten Drittmittelprojektes die Stelle eines/r

Wissenschaftlichen Mitarbeiters/in Doktorand(in)

am Lehrstuhl für Genetik der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena zu besetzen.

Schwerpunktaufgaben:

Der/die künftige Stelleninhaber(in) soll in einem spannenden wissenschaftlichen Projekt mitarbeiten, das sich mit der evolutionären Bedeutung „sprunghafter“ morphologischer Veränderungen beschäftigt. Konkretes Ziel des Vorhabens ist die entwicklungs- und populationsgenetische Analyse einer floralen homöotischen Mutante beim Hirtentäschel (*Capsella bursa-pastoris*), bei der die Kronblätter in Staubblätter umgewandelt sind. Eine Besonderheit dieser Pflanze ist, dass sie in größeren und dauerhaften Beständen „in freier Wildbahn“ vorkommt. Ein experimenteller Vorteil besteht in der nahen Verwandtschaft von *Capsella* zur Modellpflanze *Arabidopsis*.

Qualifikationsanforderungen:

Wir suchen eine(n) diplomierten Wissenschaftler/in mit einem Hochschulabschluss in Biologie, Biochemie oder verwandten Fächern. Solide molekularbiologische und genetische Vorkenntnisse (in Theorie und Praxis) sind essentiell, Kenntnisse in Pflanzenmolekularbiologie, Bioinformatik, Evolutions- oder Entwicklungsbiologie wären von Vorteil. Besonders hilfreich wären Vorkenntnisse in der Kartierung und Klonierung von Genen, im Umgang mit *Arabidopsis* sowie der Genexpressionsanalyse (Northern, RT-PCR, *in situ*-Hybridisierung).

Allgemeine Anforderungen:

Die/Der Bewerber/in sollte großes Interesse an Grundlagenforschung im Bereich der Evolutionären Entwicklungsgenetik der Pflanzen mitbringen. Erfahrungen bei der Abfassung von Publikationen wären von Vorteil. Das Projekt wird in Kooperation mehrerer Arbeitsgruppen durchgeführt, daher sind Kommunikations- und Teamfähigkeit wichtige Anforderungen.

Die Stelle ist zunächst auf zwei Jahre befristet, aber eine Verlängerung um ein drittes Jahr ist in Aussicht gestellt. Die Vergütung erfolgt gemäß BAT-O IIa. Es handelt sich um eine Halbtagsstelle. Neben der Mitarbeit im Projekt besteht die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Qualifikation (Promotion). Bewerbungen von Frauen werden ausdrücklich begrüßt. Schwerbehinderte werden bei gleicher fachlicher Eignung bevorzugt berücksichtigt.

Bewerbungen mit vollständigen Bewerbungsunterlagen und informelle Voranfragen sind ab sofort bis zum 22. Oktober 2004 zu richten an:

Prof. Günter Theißen
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Lehrstuhl für Genetik

Philosophenweg 12, D-07743 Jena;
E-mail: guenter.theissen@uni-jena.de;
Tel.: +49-3641-949550

Für die Rücksendung Ihrer Bewerbungsunterlagen legen Sie bitte einen ausreichend frankierten Briefumschlag bei.



Im Rahmen des EU FP6 geförderten Forschungsverbundes "Identification of molecular pathways that regulate the organ-specific metastasis of breast cancer", sind am Chemotherapeutischen Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus in Frankfurt ab sofort eine Stelle zunächst für 2 Jahre zu besetzen:

Post-Doktorand/in (BAT IIa)

(Fachrichtung Onkologie/Molekularbiologie/Biochemie)

In enger thematischer Anbindung an klinische Arbeitsgruppen beschäftigen sich die Projekte mit der Identifizierung und Charakterisierung von metastaserelevanten Genen bei Brustkrebs, sowie der Etablierung von neuen therapeutischen Ansätzen.

In einem exzellenten Arbeitsumfeld stehen neben den gängigen molekular-biologischen Methoden auch innovative Techniken wie Mikroinjektion und Gen-Chip Analysen zur Verfügung.

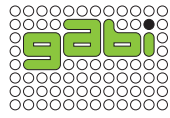
Neben theoretischen und praktischen Vorkenntnissen sind Bereitschaft zur verantwortlichen und eigenständigen Durchführung von interdisziplinären Forschungsprojekten Voraussetzung.

Bewerbungen richten Sie bitte mit den üblichen Unterlagen an:

PD Dr. Roland Stauber,
Georg-Speyer-Haus
Paul-Ehrlich-Str. 42-44, D-60596 Frankfurt/Main,
Tel. 069/63395-255 oder
E-Mail: stauber@em.uni-frankfurt.de
(www.georg-speyer-haus.de).



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Genomanalyse
im Biologischen
System Pflanze



Genomforschung an
Mikroorganismen



Nationales
Genomforschungsnetz

Impressum

GenomXPress Nr. 3/04 · September 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 26.11.2004.

Herausgeber

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

Redaktion

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

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

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

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