

GENOMXPRESS 3.05

Informationen aus der deutschen Genomforschung September 2005

Funktionelle Genomanalyse im tierischen Organismus • Freier Zugang zu genetischen Pflanzenressourcen • **Leghämoglobine in Pflanzen – 65 Jahre nach ihrer Entdeckung konnte ihre Wichtigkeit endgültig bewiesen werden** • *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria* • **Gemeinsam sind wir stark – was fügt Einzelzellen zu einem Ganzen?** • Methoden zur Charakterisierung von Protein – DNA Interaktionen • **KORA-gen – Ressource für Populationsgenetik, Kontrollen und ein weites Spektrum an Krankheitsphänotypen** • Gesichter der Forschung: Portrait Valérie Gailus-Durner • **News & Confuse: Info, Treffen & Bücher** • Science Digest

Inhalt

Editorial 3

Forschung

Funktionelle Genomanalyse im tierischen Organismus

FUGATO schließt den Reigen im Nationalen Genomforschungsnetzwerk 4

Freier Zugang zu genetischen Pflanzenressourcen

Kölner Wissenschaftler machen eine der weltweit größten Sammlungen pflanzlicher "Knock-out"-Mutanten frei zugänglich 7

Leghämoglobine in Pflanzen

65 Jahre nach ihrer Entdeckung konnte ihre Wichtigkeit endgültig bewiesen werden 10

Xanthomonas campestris pv. vesicatoria

Entschlüsselung der Genomsequenz des Erregers der bakteriellen Fleckenkrankheit von Paprika- und Tomatenpflanzen 12

Gemeinsam sind wir stark

Was fügt Einzelzellen zu einem Ganzen? ... 14

Methoden zur Charakterisierung von Protein-DNA Interaktionen 16

KORA-gen

Ressource für Populationsgenetik, Kontrollen und ein weites Spektrum an Krankheitsphänotypen 19

Portrait

Valérie Gailus-Durner

Die Maus-Managerin 22

Patente & Lizenzen

Biotechniker über Patente besorgt

Industrieverbände erklären, dass das Prinzip Abwarten im Hinblick auf Gen-Patentierungen Verwirrung stiftet 24

News & Confuse

Info

Förderung des naturwissenschaftlichen Nachwuchses am XLAB in Göttingen

Modell eines zentralen Experimentallabors 25

Human Frontier Science Program

Interdisziplinarität und Interkontinentalität sind gefragt 27

"Plants for the Future"

Strategische Forschungs-Agenda gibt den Rahmen zur Entwicklung der europäischen Landwirtschaft für die nächsten zwei Jahrzehnte 29

Forschungspolitischer Appell der Max-Planck-Gesellschaft – 10 Thesen ... 30

Europäischer Forschungsrat

Mitglieder des wissenschaftlichen Rates benannt 31

Deutschland und Frankreich bauen gemeinsame Forschung aus

Gemeinsame Erklärung zur Innovationspolitik 32

Fünf Standorte zur Auswahl für ein „MIT“ in Frankreich

..... 32

Und es ändert sich doch was!

Bioberufe ist jetzt Jobvector 33

Mehr als 11 Millionen US-Dollar für die internationale Reiseforschung 34

Neues Softwarewerkzeug mit Zukunft

3. Preis des doIT Software-Awards geht an Bioinformatiker aus Tübingen 35

Ausschreibungen

BioOK, ExistGo, Sicherheitsforschung 35

Treffen

Erfolgreicher Start des Network of Excellence „EuroPathoGenomics“ 37

Presseworkshop des NGFN

Intelligente Vernetzung als erfolgreiches Therapiekonzept Krankheiten zu verstehen und zu heilen 38

Schritt für Schritt

ERA Net Plant Genomics Meeting in Norwich 39

Lernen, Lernen und so weiter

Erste Summer School „Plant Genomics & Bioinformatics“ in Slowenien 41

Bücher

Viel hilft viel

Bilinguales Wörterbuch Deutsch/Englisch für die Biologie 42

Science Digest 42

Jobbörse 47

Impressum 48

Editorial

**Liebe Leserinnen
und Leser,**
xyz...



Funktionelle Genomanalyse im tierischen Organismus – FUGATO schließt den Reigen im Nationalen Genomforschungsnetzwerk.

Susanne Roosen

Nicht nur im Humanbereich, in der Pflanzenzucht und im Bereich der Mikroorganismen ist die Genomanalyse von einer rasanten Entwicklung geprägt. Auch in der Tierzucht lässt sich die Molekulargenetik nicht mehr wegdenken und rückt zunehmend in den Blickpunkt des Interesses. Sowohl unter wirtschaftlichen als auch unter wissenschaftlichen Aspekten entwickelt sich hier ein international hochkompetitives Gebiet mit einem hohen Wertschöpfungspotential, das genutzt werden muss.

Schon seit einigen Jahren gibt es Forschungsprojekte im Bereich der Genomanalyse bei Nutztieren, die durch die Wirtschaft initiiert und gefördert wurden. Zur Komplettierung und Stärkung des nationalen Netzwerkes sollen diese Arbeiten nun gebündelt und intensiviert werden. Hieraus entstand die Fördermaßnahme „Funktionelle Genomanalyse im tierischen Organismus (FUGATO)“, die vom BMBF und vom Industrieverbund FUGATO e.V. (IVF) getragen wird. Dem Industrieverbund FUGATO gehören 31 Verbände und Unternehmen an, u. a. der Förderverein Biotechnologieforschung e.V. (FBF). Im FBF sind die Organisationen der Tierzucht und Besamung der Tierarten Rind und Schwein gebündelt, die sich für die Forschungsförderung einsetzen und über den FBF als Wirtschaftspartner in die FUGATO - Verbundprojekte einbringen.

Die Verbundprojekte werden in der ersten Förderphase mit 5.6 Mio. Euro durch das BMBF und mit 2.5 Mio. Euro durch die Wirtschaft finanziert, wobei die Wirtschaft nicht nur finanzielle Drittmittel, sondern auch für die Forschungsarbeiten benötigtes Proben- und Datenmaterial zur Verfügung stellt. Langfristig ist für FUGATO eine Förderlaufzeit durch das BMBF von 8 Jahren vorgesehen.

Die Ziele

Die forschungspolitischen Ziele von FUGATO sind neben der Stärkung des Forschungsstandortes Deutschland die Vernetzung von Kompetenzen (national und international) im Bereich der funktionelle Nutztiergenomanalyse, um dauerhafte Kooperationen zu fördern und somit zu einem effizienten Wissens- und Technologietransfer zwischen Wissenschaft und Wirtschaft zu gelangen. Die Forschungsergebnisse sollen patentrechtlich gesichert und durch die Wirtschaft verwertet werden, um durch eine verbesserte Wertschöpfung den Wirtschaftsstandort Deutschland zu stärken. Dem Industrieverbund FUGATO e.V. steht für diese Zwecke eine Patent- und Lizenzagentur (PLA für FUGATO) zur Verfügung.

Ein unmittelbares Ziel von FUGATO ist es, den Tierzüchtern eine wirkungsvolle Unterstützung in ihrem Bemühen zu geben, die Tiergesundheit, den Tierschutz und die Lebensmittelqualität entscheidend zu verbessern. Darüber hinaus sollen aber auch Innovationen für die Entwicklung neuer oder verbesserter Arzneimittel, Wirkstoffe oder sonstiger Produkte genutzt werden.

Die Forschungsschwerpunkte

Die Ziele und die daraus abgeleiteten Arbeitsschwerpunkte Tiergesundheit, Tierschutz und Lebensmittel- bzw. Produktqualität stehen in enger Beziehung zueinander, wobei die Tiergesundheit eine zentrale Stellung einnimmt.

Tiergesundheit und Tierschutz

Mit dem Arbeitsschwerpunkt **Tiergesundheit** verbindet sich die Erwartung, genetische Einflussfaktoren für die Infektabwehr, Vitalität, Fruchtbarkeit und den Stoffwechsel unserer Nutztiere aufzudecken. Durch Erkennt-



nisse über den genetischen Hintergrund und funktioneller Zusammenhänge dieser Merkmale können Maßnahmen (züchterisch, haltungstechnisch oder medizinisch) ergriffen werden, die zur Sicherung der Gesundheit und des Wohlbefindens der Tiere und somit auch zum **Tierschutz** beitragen. Ein weiterer Tierschutzaspekt ist die züchterische Bearbeitung von Erbfehlern durch den Ausschluss der Erbfehler - Anlageträgern aus der Zucht. Das Wirkungsspektrum von Erbfehlern reicht von Unauffälligkeit über Schmerzen und Leiden bis hin zum Tod, daher ist die Aufklärung der genetischen Ursachen von Defekten und die praktische Umsetzung der Ergebnisse in Gentests ein dringliches Ziel der Genomforschung.

Nachhaltigkeit und Produktqualität

Von der Genomanalyse werden Erkenntnisse darüber erwartet, in welchem Maße



die Produkt- bzw. Lebensmittelqualität durch Genotyp-Umwelt-Interaktionen beeinflusst werden kann. Durch Aufklärung der molekulargenetischen Mechanismen des Stoffwechsels wird die Grundlage geschaffen, z. B. im Bereich der Fütterung durch eine verbesserte und auf den Stoffwechsel angepasste Nährstoff- oder Wirkstoffaufnahme auf die **Produktqualität** Einfluss zu nehmen. Durch züchterische und ernährungsphysiologische Maßnahmen kann auf eine Verbesserung der diätetischen Qualität, der Verarbeitungseignung sowie Haltbarkeit und Konsistenz der tierischen Produkte abgezielt werden. Ein weiterer Aspekt ist der Beitrag zur **nachhaltigen Produktion**, der über eine Optimierung der ökonomischen und

TO etablierten Projekte auf anwendungsorientierte Forschung ausgelegt sind und schon im Vorhinein eine möglichst effiziente Zusammenarbeit zwischen Forschung und Wirtschaft gewährleistet ist. Im Folgenden werden die kürzlich begonnenen Forschungsvorhaben mit den beteiligten Forschungseinrichtungen und Wirtschaftspartnern in einer Zusammenfassung vorgestellt.

E. coli – chick: Wirt-Erreger-Interaktion der E. coli Resistenz beim Geflügel und seine Anwendung in Zuchtprogrammen

(Koordinator: Prof. Dr. Rudolf Preisinger, Lohmann Tierzucht GmbH)



ökologischen Stoffwechseleffekte erreicht werden kann. Durch eine Maximierung der Futterausnutzung und eine Minimierung der unterschiedlichen Reststoffe wie Phosphor und Stickstoff werden natürliche Futterressourcen geschont und die Umwelt entlastet. Darüber hinaus führt die Vermeidung von Stoffwechselstörungen zu einer Sicherung des Wohlbefindens der Tiere und ist somit ebenfalls relevant für Tiergesundheit und Tierschutz.

Die Verbundprojekte

Bei der Themen- und Partner-Findung für die Verbundprojekte in FUGATO hat die Wirtschaft im Industrieverbund FUGATO e. V. als Impulsgeber maßgeblich mitgewirkt. Dadurch wird gewährleistet, dass die in FUGA-

Das Verbundprojekt *E. coli – chick* wurde gegründet, um systematisch die Wirt – Erreger – Interaktionen der *E. coli* Resistenz bei Hühnern zu studieren und daraus Anwendungsmöglichkeiten für Zuchtprogramme zu entwickeln. Neue Strategien zur Kontrolle von APEC-Infektionen werden nicht nur dringend zur Reduktion der Sterblichkeit von Hühnern benötigt, sondern auch um den Verbraucher vor ernährungsbedingten Infektionen zu schützen, die im Zusammenhang mit APEC stehen. Ein ganzheitlicher Ansatz soll die Forschung auf der molekularen Ebene der APEC - Virulenz mit einem detaillierten Wissen über die angeborene und erworbene Immunabwehr gegenüber der Krankheitsanfälligkeit und ihre Anwendung in Zuchtprogrammen vereinen.

Fertilink: Funktionale Genomforschung zur Verbesserung der Fruchtbarkeit von Nutztieren

(Koordinator: Prof. Dr. Eckhard Wolf, Institut für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie, Ludwig-Maximilians-Universität München)

Fertilink ist ein Verbundprojekt zur Erforschung molekularer Mechanismen von Fertilitätsproblemen bei Rindern. In dieser Spezies treten mehr als 40 % der embryonalen Verluste zwischen dem achten und 17. Tag der Trächtigkeit auf. Im Rahmen von Fertilink werden temporale und räumliche Veränderungen des Transkriptoms und Proteoms des bovinen Endometriums in verschiedenen Stadien der Frühträchtigkeit sowie in verschiedenen Zyklusphasen untersucht. Dadurch sollen einerseits Mechanismen der frühen embryo-maternalen Kommunikation aufgeklärt und Ursachen für embryonale Mortalität gefunden werden. Zudem sollen molekulare Veränderungen des Endometriums im Verlauf des Zyklus systematisch erfasst werden. Differentiell regulierte mRNAs und Proteine werden die Basis für die Erstellung von diagnostischen Arrays darstellen, welche für die Differentialdiagnostik von Fertilitätsproblemen anhand von Endometrium-Biopsien angewendet werden können.

HeDiPig: Identifizierung der ursächlich an Erbdefekten beteiligten Gene beim Schwein durch Integration struktureller und funktioneller Genomik

(Koordinator: PD Dr. Klaus Wimmers, Forschungsinstitut für die Biologie landwirtschaftlicher Nutztiere, FBN)

HeDiPig wurde etabliert um die Ätiologie von Erbkrankheiten beim Schwein durch die Integration struktureller und funktioneller Genomik aufzuklären. Vererbte Erkrankungen beeinflussen die Gesundheit und das Wohlbefinden in Zuchtschweine-Populationen. HeDiPig legt seinen Schwerpunkt auf drei, mit Hinblick auf diese Aspekte und Häufigkeit des Auftretens in aktuellen Zuchtpopulationen, wichtige Erbkrankheiten: Afterlosigkeit, Spreizersyndrom und Stülpzitzen. Dieses Projekt zielt auf die Identifizierung und Charakterisierung von Genen, welche die Ausprägung der Krankheiten kontrollieren, um ein verlässliches DNA-basiertes Selektionswerkzeug zu erhalten. Das langfristige Ziel ist die Entwicklung direkter Tests für eine markergestützte Selektion gegen diese Erbkrankheiten.



IRAS: Entwicklung von genetischen Markern zur Infektabwehr und Resistenz im Atemtrakt des Schweins

(Koordinator: Prof. Dr. Gerald-F. Gerlach, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover)

Das Konsortium IRAS ist auf die Entwicklung von genetischen Markern für die Immunabwehr und Resistenz im porcinen Respirationstrakt ausgerichtet. IRAS wird ein definiertes Modell zur Aerosol-Infektion mit dem Erreger *Actinobacillus pleuropneumoniae* nutzen, um systematisch auf phänotypische und genetische Marker zu screenen, welche dann in Zuchtprogrammen bei Schweinen für die Selektion auf Resistenz gegenüber Atemwegsinfektionen genutzt werden können. Da die grundlegenden Mechanismen der Immunabwehr höchstwahrscheinlich nicht organ- oder wirtsspezifisch sind, könnten die entwickelten Marker möglicherweise auch in Zuchtprogrammen anderer Nutztiere für die Selektion auf Krankheitsresistenz von generellem Nutzen sein.

M.A.S.-NET: Funktionale Analyse der genetischen Mechanismen, welche die Variabilität der Erregerabwehr in der Milchdrüse des Rindes determinieren

(Koordinator: Prof. Dr. Manfred Schwerin, Forschungsinstitut für die Biologie landwirtschaftlicher Nutztiere, FBN)

Das Konsortium M.A.S.-Net wird eine funktionale Analyse der genetischen Mechanismen, welche die Immunabwehr im Milchdrüsenge-

webe von Kühen beeinflussen, durchführen. Die hauptsächlichen Ziele dieses Projektes sind sowohl das Verständnis für die grundlegenden physiologischen Mechanismen der phänotypischen Variation der angeborenen Mastitisresistenz, als auch die Erfassung der korrelierten oder interaktiven Effekte zwischen verschiedenen funktionalen Merkmalen bei Rindern. Ferner sollen funktionale Kandidatengene in signifikant merkmals-beeinflussenden chromosomalen Regionen identifiziert und genetische Polymorphismen, die mit funktionalen Merkmalen assoziiert sind, detektiert werden. Diese Polymorphismen können als direkte genetische Marker in kommerziellen Zuchtprogrammen angewendet werden.

QuaLIPID: Funktionelle Untersuchung von Genen des Lipidstoffwechsels bei Rind und Schwein zur Identifizierung von produktqualitätsrelevanter DNA-Variation

(Koordinator: Prof. Dr. Hans-Rudolf Fries, Lehrstuhl für Tierzucht der Technischen Universität München)

Im Verbundprojekt QuaLIPID sollen Gene, die im Lipid-Metabolismus bei Rindern und Schweinen eine Rolle spielen, funktionell analysiert werden. Das Ziel ist die Identifizierung von DNA-Varianten mit einer Relevanz für die Produktqualität. Die Qualität tierischer Produkte, dass heißt die Verarbeitungsfähigkeit, die Schmackhaftigkeit und der Nährwert, werden zu einem Großteil durch die Quantität und Qualität der Lipidbestandteile beeinflusst. Das Pro-

jekt zielt auf die umfassende Identifizierung von Genen, die am Lipidmetabolismus beteiligt sind, und soll signifikante Assoziationen zwischen Gen- und Lipid-Parameter-Variation aufdecken. Solche Assoziationen sind die Basis für neue diagnostische Tests zur Optimierung der tierischen Produktqualität im Rahmen von Tierzucht und -ernährung.

Ausblick

Die Sequenzierung der genetischen Information unserer landwirtschaftlichen Nutztiere ist weitestgehend abgeschlossen. Dennoch ist über die Wirkungsweise der Gene, ihrer Wechselwirkungen untereinander und der Genotyp-Umwelt-Interaktionen bisher wenig bekannt. Wie kommt es zur Ausprägung eines bestimmten Merkmals? Welche Mechanismen haben einen Einfluss auf die Anfälligkeit von Mastitis bei den Milchkühen? Durch welche Erbfaktoren werden erbliche Erkrankungen beim Schwein hervorgerufen? Welche mütterlichen Faktoren spielen eine Rolle beim embryonalen Fruchttod und anderen Fruchtbarkeitsstörungen? Welche Einflüsse besitzen Umweltfaktoren und wie spielen diese mit der Expression von Genen zusammen? Diese Fragen und mehr sollen mit Hilfe der verschiedenen methodischen Ansätze wie z.B. der Kandidatengenanalyse, der genetischen Statistik und nicht zuletzt mit Methoden der funktionalen Phänotypisierung (Transkriptomik, Metabolomik und Proteomik) geklärt werden.

Kontakt

FUGATO-Sekretariat

Dr. Susanne Roosen

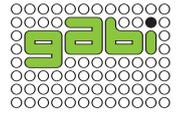
E-Mail: info@fugato-sekretariat.de

Projekträger Jülich (PtJ)

Dr. Georg Ostermann

E-Mail: g.ostermann@fz-juelich.de

Freier Zugang zu genetischen Pflanzenressourcen



Kölner Wissenschaftler machen eine der weltweit größten Sammlungen pflanzlicher "Knock-out"-Mutanten frei zugänglich.

Bernd Weisshaar und Heinz Saedler

Die im Rahmen der deutschen Pflanzengenom-Initiative GABI (Genomanalyse im biologischen System Pflanze) am Kölner Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung erstellten GABI-Kat-Linien werden an ein internationales Zentrum für pflanzliche Ressourcen übergeben und damit weltweit frei zugänglich gemacht. Bei den GABI-Kat-Linien handelt sich um eine Sammlung genau definierter und katalogisierter Gendefekt-Mutanten der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana*. Das Studium der GABI-Kat-Linien führt die Wissenschaftler zur Funktion der jeweils betroffenen Gene und deren Beitrag zu wichtigen pflanzlichen Eigenschaften. In Kulturpflanzen kann damit genau und schnell nach besseren Varianten wichtiger



"gene hit" definition at GABI-Kat

Gene gesucht werden, um so neue Pflanzensorten zu züchten, die z. B. Pilzattacken abwehren, Dürre und Frost widerstehen oder höhere Erträge bei geringerer Düngung liefern.

In höheren Pflanzen ist die gezielte Veränderung von bestimmten Genen durch homologe Rekombination, wie sie in Hefe- oder Mauszellen möglich ist, nicht durchführbar.

Deshalb sind große Sammlungen von Insertionsmutanten, in denen die betroffenen Gene durch Sequenzierung der Insertionsstellen identifiziert wurden, von zentraler Bedeutung für den Fortschritt der Pflanzengenomforschung. Für ihre Arbeiten benutzten die Kölner Forscher die Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*), eine weltweit verwendete Referenzpflanze, deren Erbinformation vollständig entschlüsselt ist. Laut der aktuellen Version der *A. thaliana* Genomannotation (TIGR Ath genome annotation v5, siehe www.tigr.org/tdb/e2k1/aht1.shtml), beläuft sich die Zahl der proteinkodierenden Gene einschließlich der Pseudogene auf ungefähr 30.700. Die Gesamtzahl der verschiedenen Gene, für die zumindest ein Insertionsallel in den verschiedenen öffentlich verfügbaren Ressourcen aufgeführt ist, beläuft sich auf ungefähr 27.760.

Mit einem aus dem Bodenbakterium *Agrobacterium tumefaciens* stammenden, natürlichen System zur Genübertragung konnten die Kölner Wissenschaftler für 16.664 der insgesamt 30.700 *Arabidopsis*-Gene zum Teil mehrere unterschiedliche "Knock-out"-Mutanten erzeugen. T-DNA-Insertionsmutanten können in *A. thaliana* leicht hergestellt werden, T-DNA erzeugt eine geringe Anzahl an mutierten Loci pro Pflanze, und die T-DNA-Markierung kann leicht und direkt mittels PCR nachgewiesen werden. Die für den Umgang mit T-DNA-Insertionsmutanten notwendige Genetik ist einfach, insbesondere im Vergleich zur Verwendung von autonomen Transposons oder Zweikomponenten-Transposon-Systemen als Insertionsmutagen. Von der internationalen Forschungsgemeinschaft wurden mehrere T-DNA



mutagenisierte Populationen generiert und die Insertionsstellen der T-DNA relativ zu den betroffenen Genen in FST-Datenbanken (flankierender Sequenzbereich: Flanking Sequence Tags – FST) katalogisiert. Die so erzeugten Insertionsmutanten sind die Basis für die Bestimmung der Funktionen der ca. 26.000 Gene des *A. thaliana*-Genoms, die nicht als Pseudogene betrachtet werden.

Europas größte Ressource

Nach der Erzeugung wurden die einzelnen Mutanten zu Pflanzenlinien vermehrt und das jeweils betroffene Gen mittels PCR-Methoden und DNA-Sequenzierung identifiziert. Aus den erhaltenen FST-Daten erstellten die Wissenschaftler einen "GABI-Kat-Online-Katalog", der es erlaubt, für jedes gewünschte Gen die zugehörigen "Knock-out-Pflanzenlinien" zu bestellen. Bisher wurden auf diese Weise 61.768 Linien entwickelt und katalogisiert. Die GABI-Kat-Sammlung stellt damit die weltweit zweitgrößte Ressource für derartige Pflanzenlinien dar (für die genauen Zahlen siehe Tabelle 1). Die größte derartige Sammlung ist die SALK T-DNA-Insertionsmutanten-Population, die 145.589 lokalisierte Insertionen enthält und damit 21.784 verschiedene Gene abdeckt (siehe <http://signal.salk.edu/cgi-bin/tdnaexpress>). Die GABI-Kat FST-Daten sind in EMBL-Bank/GenBank eingestellt und werden über das Internet mittels einer Webseite mit Suchmaske (<http://www.gabi-kat.de/>) verfügbar gemacht. Außerdem steht der vollständige Datensatz als Download-Datei für die Integration in andere Datenbanken wie SIGnAL (<http://signal.salk.edu/>) oder FLAGdb++ (<http://urgv.evry.inra.fr/projects/FLAGdb++/HTML/index.shtml>) zur Verfügung.

Eine Insertionsmutante für jedes Gen?

Auf den ersten Blick scheint die Abdeckung aller Arabidopsisgene durch die 27.760 weltweit in Datenbanken gelisteten Linien recht gut. Bei der Beurteilung der Zahlen muss jedoch beachtet werden, dass die tatsächliche Abdeckung des *A. thaliana*-Genoms mit Insertionen sehr von der genauen Definition eines "zählbaren" Insertionsallels abhängig ist. Die GABI-Kat Webseite (www.gabi-kat.de/) führt in der Datenbank-Ausgabe Nr. 17 (Februar 2005) zum Beispiel nur 11.987 Gene auf, in denen die Insertionsstelle zwischen den jeweiligen Start- und Stopkodons vermutet wird. Wir bezeichnen diese Insertionen als CDSi-Insertio-

nen. Der Begriff "CDSi" weist darauf hin, dass die entsprechende Insertion in der kodierenden Sequenz oder in den Introns zwischen dem ersten und dem letzten proteinkodierenden Exon lokalisiert ist. Weil bei diesen Insertionen das kodierte Protein verändert ist, und/oder eine Störung der Transkriptreifung vorliegen sollte, führen solche Insertionen zu drastischeren Effekten als Insertionen außerhalb dieser Region.

Die als "selling number" verwendbare Zahl der durch Insertionen abgedeckten Gene wird durch diese Definition, die sich auf wahrscheinlich brauchbare Insertionen beschränkt, deutlich von 16.664 auf 11.987 reduziert. Es kommt hinzu, dass nicht alle Insertionen, die auf Basis der FST-Daten in der EMBL-Bank/GenBank vorausgesagt wurden, in den folgenden Generationen der Pflanzenlinien wieder zu finden sind. Ein hierzu beitragendes Problem ist, dass einige Linien für die T1-Blattmaterial geerntet wurde und FST-Daten produziert wurden, keine Samen oder Samen ohne Keimfähigkeit bilden. Informationen über solche "verlorenen" Linien wurden bereits in die öffentlich zugängliche GABI-Kat Datenbank integriert. Unsere Erfahrungen zeigen auch, dass in der GABI-Kat-Population nur etwa 80 % der aufgrund der aus T1-DNA generierten FSTs vorhergesagten Insertionen bestätigt werden können. Kollegen, die intensiv mit Insertionsmutantlinien aus anderen Quellen arbeiten, verbuchen ähnliche Erfolgsquoten. Die Quote kann geringfügig erhöht werden, wenn logistische Fehler, welche die Verknüpfung zwischen FST-Datensatz und Pflanzenlinie beeinflussen, korrigiert werden, oder wenn technische Probleme während des PCR-basierenden Bestätigungsprozesses gelöst werden. Trotzdem bleibt die Tatsache bestehen, dass nicht alle vorhergesagten Insertionen in Form eines mutierten Allels des gewünschten Gens "materialisiert" werden können. Zusammengefasst können wir folgern, dass die Abdeckung der Gene im *A. thaliana* Genom mit wirklich brauchbaren Insertionsallelen deutlich geringer ist als auf der Basis der oben zitierten Zahlen erwartet werden könnte.

Tausende von Anfragen

nach GABI-Kat-Linien aus dem In- und Ausland liegen dem Kölner Forscherteam vor. Die große Nachfrage ist ein Beweis für die hohe Qualität und Zuverlässigkeit der in GABI erstellten Ressource. Insgesamt 2.750 Linien wurden bislang an Wissenschaftler in aller Welt ver-

sandt. Die Anzahl der Publikationen, in denen über Ergebnisse berichtet wird die mit Hilfe von GABI-Kat Linien erarbeitet wurden, nimmt zu. Um diese umfangreiche Sammlung dauerhaft für die Wissenschaft zu erhalten, wurde jetzt mit dem bis 2007 dauernden Transfer der GABI-Kat-Linien an das Nottingham Arabidopsis Stock-Center (NASC) in Großbritannien, die zentrale europäische Sicherungs- und Verteilungseinheit für genetische Ressourcen, begonnen (<http://www.arabidopsis.info/>). Auf der Basis einer Vereinbarung zwischen den Förderpartnern von GABI und der Max-Planck-Gesellschaft (MPG), die im Juni 2005 bekannt gegeben wurde, können GABI-Kat-Linien der internationalen Forschungsgemeinde nun auf diesem Weg zur Verfügung gestellt werden. Die neue Vereinbarung zum Materialtransfer (MTA – material transfer agreement) MTA wurde im Juni 2005 bereitgestellt und ist über die GABI-Kat Webseite erhältlich. Selbstverständlich bleiben alle bisher unterzeichneten Vereinbarungen in der unterzeichneten Form gültig.

Der Transfer ist gestartet

Im Folgenden wird der Transfer der Linien an das NASC mit einigen relevanten Details beschrieben. Die GABI-Kat-Linien, die bereits bestätigt wurden, werden als Gruppen von T3-Samen transferiert. Eine T3-Gruppe besteht dabei aus den verschiedenen, jeweils von einer einzelnen T2-Pflanze geernteten T3-Samen einer segregierenden Familie. Dies ermöglicht den Nutzern den direkten Zugriff auf potentiell homozygotes Material für eine bestimmte Insertionslinie. Wenigstens eine homozygote Pflanze befindet sich mit hoher Wahrscheinlichkeit unter den 12 bis 18 herangezogenen T2-Pflanzen einer Linie. Idealerweise würde die Genotypisierungsinformation über die jeweiligen T2-Pflanzen von den Nutzern der Ressource abgefragt und am NASC gesammelt werden, so dass bekannt wird, welche T2-Pflanze homozygot und welche heterozygot für die jeweilige Insertion war. Alle T2-Pflanzen müssen resistent gewesen sein, weil sie auf selektiven Medien herangezogen werden. Dies bedeutet auch, dass es keine überlebenden T2-Pflanzen geben sollte, die homozygot für das in Frage stehende Wildtyp-Allel sind, es sei denn es existiert ein zweiter Locus, der Resistenz liefert.

Der Transfer von bestätigten Linien von GABI-Kat zum NASC hat bereits im Juni 2005 begonnen und wird bis zum voraussichtlichen Ende des GABI-Kat-Projektes im Jahr 2007 fortgesetzt werden. Zum Zeitpunkt des Verfas-

GABI-Kat in Zahlen

A) Zeitplan

01.06.2000:	Beginn der Förderung des Projektes
01.05.2001:	Beginn der Produktionsphase der FST-Generierung
01.05.2002:	Veröffentlichung des ersten öffentlichen MTAs
01.05.2002:	Erste Grobselektion von FSTs an EMBL-Bank/GenBank
01.06.2002:	Eröffnung der SimpleSearch Suchmaschine über Internet
01.08.2002:	Aktualisierung von SimpleSearch mit graphischen Darstellungen der Insertionsstellen relativ zu Genen
15.02.2003:	Neue Definition eines „Gen-Treffers“
15.09.2004:	Re-Annotation aller FSTs anhand des TIGR v5 Genom-Datensatzes (Genomannotation)
13.06.2005:	Erste Samenübergabe an das NASC
24.06.2005:	Veröffentlichung des zweiten öffentlichen MTA (Disclaimer)

B) Die Zahlen im Juli 2005

Resistente Linien gekeimt und selektiert:	89.000
Linien mit erfolgreicher DNA-Extraktion und T2-Samenernte:	83.000
Gesamtzahl der GK FSTs in der EMBL-Bank/GenBank:	106.000
Linien mit erfassten „Genomtreffern“:	63.000
Zahl der Gene mit mindestens einem „Genomtreffer“:	16.900
Prozentuale Genabdeckung (+/- 300 bp definition):	64,5%
Zahl der Gene mit mindestens einem „CDSi-Treffer“:	12.200
Prozentuale CDSi-Abdeckung:	46,1%
Insgesamt angefragte Linien:	3.300
Bestätigte und verschickte Linien:	2.750

sens dieser Meldung (August 2005) wurden bereits mehr als 5.000 Samenstocks, die ungefähr 450 Familien – das Äquivalent von Originallinien – repräsentieren, an das NASC abgegeben. Sobald das NASC diese Linien zur Aufnahme in die Sammlung aufbereitet hat, werden sie für Bestellungen über die NASC Webseite zur Verfügung stehen – im August 2005 sind dies 175 "T3 sets" (2.365 Samenstocks). GABI-Kat wird diese Linien nicht weiter an User abgeben. Die Vorbereitung der hohen Zahl an T3-Samentütchen und die benötigte Annotation und Logistik sind sehr arbeitsintensiv. Wir gehen davon aus, dass wir pro Woche ungefähr 1.200 Samentütchen an das NASC schicken können, was einer Abgabe von ca. 100 bestätigten Linien pro Woche entspricht. Eine Aktualisierung unserer Webseite und der SimpleSearch-Datenbank ist zurzeit in Arbeit, um die zusätzlichen Informationen zur Verfügbarkeit von Linien einzuarbeiten.

Linien, die bereits ans NASC überführt wurden, können beim Stockcenter für eine Gebühr von 10 britischen Pfund pro Linie zzgl. einer Bearbeitungsgebühr von 8,50 britischen Pfund pro Bestellung abgerufen werden. Zusätzlich können User weiterhin Insertionslinien direkt bei GABI-Kat bestellen. Diese

Zugangsmöglichkeit sollte sich selbstverständlich auf Linien konzentrieren, die noch nicht bestätigt sind und deswegen auch nicht als T3-Samen ans NASC abgegeben werden konnten. Wenn diese Linien bestätigt sind, werden sie gegen eine Gebühr von 100 Euro pro Linie und nach Unterzeichnung des o. g. MTAs an den Besteller abgegeben. Die Gebühr beinhaltet die Verpackungs- und Portokosten. Normalerweise erhält der Besteller unmittelbar nach der positiven Bestätigung ein Aliquot der T2-Samen der entsprechenden Linie. Wenn jedoch z. B. alle T2-Samen einer Linie zum Anziehen von T2-Pflanzen verwendet wurden, kommt es zu einer Verzögerung bei der Lieferung der Samen bis T3-Samen geerntet wurden.

Mehr als 2000 exklusive Gene in GABI-Kat

Wir haben unseren FST-Datensatz nach CDSi-Insertionsallelen der Gene untersucht, die soweit bekannt nur durch GABI-Kat abgedeckt sind. Wir haben ungefähr 2.100 Gene gefunden, für die CDSi Insertionen nur bei GABI-Kat erhältlich sind. Diese Linien werden nach und nach in die Bestätigungs-Pipeline aufgenommen und – sofern ohne Verzögerung bei direkten User-Anfragen möglich – abgearbeitet.

Nach positivem Ausgang der Bestätigung und im Anschluss an eine Ernte von T3-Samen, werden diese Linien ebenfalls wie oben beschrieben ans NASC abgegeben, genau wie Linien die auf Nutzeranfrage hin neu bestätigt werden. Letztlich werden alle bestätigten Linien ans NASC abgegeben, wobei mit einer zwangsläufigen Verzögerung aufgrund der Zeit zur Ernte der Samen und der Vorbereitung der T3-Samentütchen für die Abgabe bei GABI-Kat zu rechnen ist, und auch mit etwas zusätzlicher Zeit die das NASC zur Aufnahme des neuen Materials benötigt.

Mit der Unterstützung bei Erstellung und Freigabe der GABI-Kat-Linien leisten das Bundesministerium für Bildung und Forschung, die im Wirtschaftsverbund Pflanzengenomforschung GABI organisierte deutsche Wirtschaft und die Max-Planck-Gesellschaft einen wichtigen, viel beachteten Beitrag für die gemeinsame weltweite Zusammenarbeit in der Wissenschaft. Die erleichterten Zugangsbedingungen, die durch die privaten Förderungspartner des GABI Programms möglich gemacht wurden, sollten in einer weiteren, intensiven Nutzung der GABI-Kat-Insertionsmutanten resultieren, und damit auch einen wichtigen Betrag zur stetig zunehmenden Zahl an Pflanzengenomen, von deren Funktionen wir wenigstens eine gewisse Vorstellung haben.

Kontakt

Bernd Weisshaar
 MPI für Züchtungsforschung, Köln
 Bitte senden Sie Ihre Emails bzgl.
 GABI-Kat an: info@gabi-kat.de
 Aktuelle Adresse:
 Universität Bielefeld, Fakultät für Biologie,
 33594 Bielefeld
 Email: bernd.weisshaar@uni-bielefeld.de

Referenzen

GABI-Kat:
www.gabi-kat.de/
SiGnAL T-DNA Express:
<http://signal.salk.edu/cgi-bin/tdnaexpress>
 TIGR Ath genome annotation:
www.tigr.org/tdb/e2k1/ath1/ath1.shtml
NASC:
<http://www.arabidopsis.info/>
GABI Programm:
<http://www.gabi.de/>
MPI für Züchtungsforschung:
<http://www.mpiz-koeln.mpg.de/>
WPG:
http://www.gabi.de/21seiten/e_06_e.php

Leghämoglobine in Pflanzen

65 Jahre nach ihrer Entdeckung konnte ihre Wichtigkeit endgültig bewiesen werden

Thomas Ott, Joost van Dongen und Michael Udvardi

Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen des Max-Planck-Instituts für Molekulare Pflanzenphysiologie in Golm ist es gelungen, die Wichtigkeit von Leghämoglobinen in Wurzelknöllchen der Modell-Leguminose *Lotus japonicus* zu beweisen. Jahrzehnte nach der Entdeckung des wohl häufigsten Proteins in Wurzelknöllchen gelang es dem Team um Dr. Michael Udvardi mittels RNA Interferenz, die Transkripte aller symbiotischen Leghämoglobin Gene zu degradieren und somit die Proteinsynthese zu unterbinden. Phänotypische und physiologische Untersuchungen an den transgenen Pflanzen ermöglichten den endgültigen Beweis der alten Hypothese, dass Leghämoglobine essentiell für die symbiotische Stickstofffixierung sind.

Leguminosen können auf stickstoffarmen Standorten wachsen

Stickstoff ist das vierthäufigste Element in organischen Verbindungen und von überaus großer Bedeutung für Organismen aller Art. Pflanzen nehmen in der Regel anorganische Stickstoffverbindungen wie Nitrat oder Ammonium aus dem Boden mittels spezifischer Transportproteine auf. Ein großer Teil des auf verschiedenen Wegen in den Boden eingetragenen Stickstoffs geht durch Auswaschung aus dem Erdreich verloren und verunreinigt potenziell das Grundwasser oder andere Gewässer. Dadurch, wie auch durch die intensive Landwirtschaft, verarmen viele Standorte an den für die Pflanzen lebensnotwendigen Stickstoffverbindungen, so dass dieser durch Düngung dem Kreislauf wieder zugefügt werden muss.

Mitglieder der Pflanzenfamilie der Leguminosen (Hülsenfrüchtler), zu denen unter anderem landwirtschaftlich wichtige Pflanzen wie Sojabohnen, Erbsen und Luzerne gehören, sind mittels einer Symbiose mit Bakterien der Gattung *Rhizobium* in der Lage, einem solchen Stickstoffmangel entgegenzuwirken. Die Komplexität und Größe der Genome von Bohnen, Soja und Erbsen macht es allerdings notwendig, sich andere Modellleguminosen zu suchen, die für molekular-physiologische

Untersuchungen besser geeignet sind und die Möglichkeit der genetischen Transformation bieten. Eine dieser Modell-Leguminosen ist der japanische Hornklee (*Lotus japonicus*). Seit Ende der 80er Jahre existieren Transformationsmethoden für diese Pflanze und aufgrund der derzeit laufenden Genomsequenzierung steht eine Vielzahl genetischer Sequenzinformationen bereits zur Verfügung.

Symbiotische Stickstofffixierung erfordert viel Energie

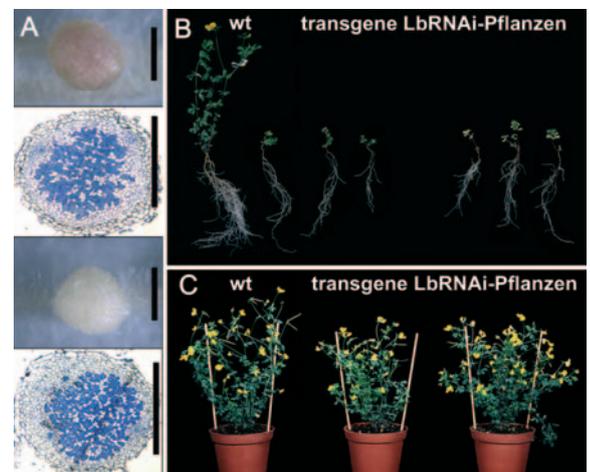
Herrschen auf einem Standort Stickstoffmangelbedingungen, sendet die Pflanze sekundäre Stoffwechselprodukte wie Flavonone und Flavonoide aus, die von natürlicherweise im Boden vorkommenden Rhizobien erkannt werden. Sie antworten mit der Sekretion von komplexen Substanzen (genannt Nodulationsfaktoren), die wiederum von der Pflanze erkannt werden und den Weg für die Etablierung der Symbiose freimachen. Die Rhizobien dringen durch die Wurzelhaare in die Kortezellen der pflanzlichen Wurzel vor und regen diese zur Teilung an. In einem präzise regulierten Prozess entsteht ein neues Organ, das Wurzelknöllchen, das Millionen von differenzierten Bakterien (Bakteroiden) enthält. Diese sind der Ort der symbiotischen Stickstofffixierung. Verantwortlich für diesen Prozess ist das bakterielle Enzym

Nitrogenase, das in einem stark energieverbrauchenden Prozess molekularen Luftstickstoff in Ammonium umwandelt. Um genügend Energie für diesen Prozess zur Verfügung zu stellen, muss die bakterielle Atmungskette effizient funktionieren, das heißt, es muss genügend Sauerstoff zur Verfügung stehen. Der Prozess der Atmung findet sich in allen aerob lebenden Organismen, jedoch gibt es in der Symbiose eine Besonderheit: die bakterielle Nitrogenase wird durch Sauerstoff inaktiviert. Dies stellt diesen Prozess vor ein Problem, das von Cyril Appleby im Jahre 1964 als „oxygen paradox“ bezeichnet wurde. Es besagt, dass eine effiziente Sauerstoffversorgung der bakteriellen Atmung gewährleistet werden muss, obwohl sich die sauerstoffsensitive Nitrogenase in nächster Umgebung befindet. Man vermutet seit langem, dass dieses Paradoxon durch die Anwesenheit des pflanzlichen Proteins Leghämoglobin gelöst werden kann.

Leghämoglobine, Proteine mit hypothetischer Funktion

Leghämoglobine wurden bereits 1939 von Hideo Kubo entdeckt, der ein Protein in Extrakten aus Knöllchen von Sojabohnen identifizierte, das ähnliche spektrale Eigenschaften wie das menschliche Hämoglobin aufwies. Die folgenden Jahrzehnte intensiver Forschung an Leghämoglo-

Abb. 1: Bilder der transgenen LbRNAi- sowie der Wildtyp-Pflanzen (wt). A: Die Wurzelknöllchen des wt zeigen die charakteristische rote Färbung (oben), während die Knöllchen der LbRNAi Pflanzen weiße Knöllchen entwickeln, denen Leghämoglobine fehlen. Der Balken indiziert 1 mm. B: Anzucht der Pflanzen unter symbiotischen (stickstoffarmen) Bedingungen lässt einen deutlichen Phänotyp erkennen, der im Falle der transgenen Pflanzen auf die Unfähigkeit, Luftstickstoff fixieren zu können, zurückzuführen ist. C: Bei Wachstum der transgenen Pflanzen auf gedüngtem Medium lässt sich kein Phänotyp erkennen.



binen verschiedener Pflanzen ließen Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen zu der Hypothese gelangen, dass Leghämoglobine, die in millimolaren Konzentrationen im Zytoplasma infizierter Zellen vorkommen, Sauerstoff binden und diesen zum Ort der bakteriellen Atmung leiten. Dadurch wären niedrige Konzentrationen an freiem Sauerstoff und somit ein Schutz der Nitrogenase auf der einen Seite und ein hoher Sauerstofffluss zur bakteriellen Atmungskette auf der anderen Seite gewährleistet. Das würde in der Endkonsequenz bedeuten, dass Leghämoglobine essentiell für die symbiotische Stickstofffixierung sind. Diese Hypothese, obwohl bereits vor mehr als vierzig Jahren formuliert, konnte bisher nicht bewiesen werden.

Der Beweis wären nicht-funktionale Knöllchen ohne Leghämoglobin

Bislang konnten von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern keine Mutanten in den verschiedenen Leguminosenarten identifiziert werden, anhand derer man diese Hypothese beweisen konnte. Im Rahmen von häufig verwendeten zufälligen Mutagenesen war es bislang nicht gelungen, Leguminosen zu identifizieren, deren Leghämoglobinkodierende Gene mutiert waren. Auch zielgerichtete Ansätze wie so genannte antisense-Expression führten nicht zum gewünschten Erfolg. Der Grund dafür liegt sicherlich darin, dass es in *L. japonicus* drei Gene gibt, die für symbiotische Leghämoglobin Proteine kodieren. Sie werden im Rahmen der Symbiose in den Wurzelknöllchen zu fast gleichem Maße expremiert und weisen einen hohen Grad an Sequenzidentität auf.

RNA Interferenz (RNAi) eröffnete neue Möglichkeiten

Diese Sequenzidentität barg die Möglichkeit, die Transkripte aller drei Leghämoglobingene gleichzeitig mittels RNA-Interferenz (RNAi) auszuschalten. RNAi ist eine neue Methode, die in Pflanzen und Säugetieren natürlicherweise als Schutz gegen Viren vorkommt. Das Prinzip ist, dass Zielsequenzen von den Organismen erkannt und degradiert werden. Weisen Gene Sequenzidentitäten von mehr als 20 Basenpaaren auf Nukleotidebene auf, ist es möglich, die Transkripte all dieser Gene zu degradieren. Wir konstruierten ein RNAi-Fragment, das 400bp des Lotus Leghämoglobins LjLb2 enthielt. Lotus Pflanzen wurden mit diesem Konstrukt transformiert und auf transgene Pflanzen selektiert. Die verschiedenen transgenen Linien wurden auf ihren Transkriptgehalt von Leghämoglobin messenger-RNA (mRNA) untersucht,

wobei gezeigt werden konnte, dass dieser für alle drei Gene auf unter 3% des Gehaltes an Leghämoglobin mRNA in Wildtyp Pflanzen reduziert werden konnte. Im Gegensatz dazu waren die Transkripte von nicht-symbiotischen Hämoglobinen, Genen, die in fast allen Pflanzen gefunden werden können und die den Leghämoglobinen sehr ähnlich sind, nicht verändert. Dies belegt die Spezifität des Konstruktes. Im Rahmen von Untersuchungen zum Proteingehalt an Leghämoglobinen in Wurzelknöllchen der transgenen Lotus-Pflanzen, konnte die vollständige Abwesenheit der Lb-Proteine gezeigt werden.

Transgene LbRNAi-Pflanzen zeigen einen deutlichen Phänotypen

Die Knöllchen der transgenen Pflanzen (LbRNAi) waren weiß anstatt, wie in Wildtyp Pflanzen, Leghämoglobin-rot (Abbildung 1A). Die Anzucht dieser Pflanzen auf stickstofffreiem Substrat in der Anwesenheit von Rhizobien zeigte, dass die transgenen Pflanzen unter deutlichem Stickstoffmangelsymptomen litten, während sich Wildtyp Pflanzen, die unter den gleichen Bedingungen angezogen wurden, normal entwickelten (Abbildung 1B). Werden beide Genotypen unter vollgedüngten Bedingungen wachsen gelassen, können keine Unterschiede zwischen transgenen und Wildtyp-Pflanzen gefunden werden (Abbildung 1C). Damit konnte die jahrzehnte alte Hypothese, dass Leghämoglobine in der Tat essentiell für die symbiotische Stickstofffixierung sind, zweifelsfrei bewiesen werden.

Verringerter Sauerstofffluss verringert bakterielle Atmung

Da man, wie bereits in der Einleitung erwähnt, vermutete, dass Leghämoglobine verantwortlich für die niedrigen Konzentrationen an freiem Sauerstoff in den Knöllchen sind, sollte dies in weiteren Experimenten gezeigt werden. Unter Verwendung eines Sauerstoff-Mikrosensors, der schrittweise in den Knöllchen eingeführt wurde, konnte ein Sauerstoffprofil in Wildtyp und transgenen Knöllchen erstellt werden. Konzentrationen an freiem Sauerstoff waren in transgenen Knöllchen deutlich erhöht. Während diese in Wildtyp Knöllchen bereits kurz unterhalb der Oberfläche der Knöllchen deutlich reduziert und schon weit vor der Mitte des Knöllchens unterhalb der Detektionsgrenze waren, fiel die Konzentration an freiem Sauerstoff in den Knöllchen der LbRNAi-Pflanzen nur langsam ab und erreichte erst in der Mitte des Knöllchens ihr Minimum. Dieses Profil gleicht dem der meisten Pflanzengewebe und ist daher

unabhängig von Leghämoglobinen. Die erhöhten Konzentrationen an freiem Sauerstoff sind vermutlich der Grund für die in einem weiteren Versuch gezeigte Abwesenheit des Nitrogenase-Proteins, welches in einem solchen Milieu inaktiviert und vermutlich anschließend degradiert wird. Diese Vermutung wird durch die Tatsache bestärkt, dass die Anwesenheit von mRNAs verschiedener Untereinheiten der Nitrogenase in den transgenen Knöllchen gezeigt werden konnten.

Als indirektes Indiz des Atmungszustandes der Knöllchen wurden Verhältnisse der energiereichen Moleküle ATP und ADP gemessen. Während in Wildtyp-Knöllchen das ATP/ADP Verhältnis zugunsten von ATP verschoben war und somit eine funktionierende Atmung angenommen werden konnte, wiesen die Knöllchen der transgenen Knöllchen ein deutlich verringertes Verhältnis auf, was darauf hindeutet, dass die Atmung in diesem Knöllchen gehemmt ist. Der Gesamtgehalt an Adenylaten war nicht verändert. Dies belegt, dass hohe Konzentrationen an Leghämoglobinen den zellulären Energiemetabolismus erhöhen. Diese Versuche unterstützen die Hypothese, dass Leghämoglobine aufgrund ihrer hohen Konzentration in Wildtyp Knöllchen Sauerstoff effizient an die Orte der bakteriellen Atmung weiterleiten und daher hohe Sauerstoffflussraten trotz niedriger Konzentration an freiem Sauerstoff gewährleisten.

Ein Ausblick

In weiteren Versuchen soll derzeit gezeigt werden, wie die Genexpression bakterieller Gene während der Symbiose in LbRNAi Pflanzen reguliert ist. Die Experimente sollen Aufschluss darüber geben, wie sich Rhizobien unter solch veränderten Milieubedingungen verhalten. Diese Pflanzen bieten darüber hinaus die Möglichkeit, weitere Hypothesen zu testen, die in den Jahren intensiver Forschung an Leghämoglobin formuliert wurden.

Originalveröffentlichung

· Ott, T., van Dongen, J.T., Günther, C., Krusell, L., Desbrosses, G., Vigeolas, H., Bock, V., Czechowski, T., Geigenberger, P. and Udvardi, M.K. (2005): „Symbiotic leghemoglobins are crucial for nitrogen fixation in legume root nodules but not for general plant growth and development“. *Current Biology*, 15, 531-535.

Kontakt

Dr. Thomas Ott und Dr. Michael Udvardi
 Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie, Golm
 E-Mail: ott@mpimp-golm.mpg.de
 und udvardi@mpimp-golm.mpg.de

Xanthomonas campestris pv. *vesicatoria* – Entschlüsselung der Genomsequenz des Erregers der bakteriellen Fleckenkrankheit von Paprika- und Tomatenpflanzen.



Olaf Kaiser

Bakterien der Gattung *Xanthomonas* verursachen ein breites Spektrum an Pflanzenkrankheiten bei landwirtschaftlich bedeutenden Nutzpflanzen, die hohe Ernte- und Ertragsverluste nach sich ziehen. *X. campestris* pv. *campestris* beispielsweise verursacht die Schwarzaderfäule bei Kohlpflanzen (z. B. Blumenkohl), während *X. oryzae* pv. *oryzae* für die Weißblättrigkeit bei Reispflanzen und *X. axonopodis* pv. *citri* für den Zitruskrebs bei Zitrusgewächsen verantwortlich sind. Xanthomonaden sind

jedoch nicht nur wegen den von ihnen verursachten Pflanzenkrankheiten für die Wissenschaft interessant. Das von *X. campestris* pv. *campestris* produzierte Polysaccharid Xanthan ist von großer biotechnologischer Bedeutung, da es u.a. als Verdickungsmittel in der Lebensmittelindustrie eingesetzt wird.

Weltweit wird seit Jahrzehnten an Xanthomonaden geforscht. Mit den Methoden der Genomforschung bieten sich heute neue Möglichkeiten und Ansätze zur Forschung an

Xanthomonaden auf Basis ihrer Genomsequenzen. Die Bedeutung der Xanthomonaden spiegelt sich auch in den neun Genomsequenzierungsprojekten wieder, die aktuell weltweit durchgeführt werden oder bereits fertiggestellt sind (siehe Tabelle 1). Im Rahmen der GenoMik-Initiative des BMB+F werden vom Bielefelder Kompetenznetzwerk „Genomforschung an Bakterien für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechnologie“ zwei dieser Sequenzierungsprojekte durchgeführt: *X. campestris* pv. *campestris* B100 und *X. campestris* pv. *vesicatoria* 85-10. Für letzteres der beiden Projekte konnte nun eine qualitativ hochwertige Genomsequenz fertiggestellt und ausgewertet werden. Die erzielten Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift *Journal of Bacteriology* zur Publikation angenommen (Thieme et al., in press).

Etablierung einer hochqualitativen Genomsequenz als Basis für zukünftige wissenschaftliche Forschungen

Ziel der Sequenzierung des *X. campestris* pv. *vesicatoria* Genoms war die Etablierung einer hochqualitativen Genomsequenz, in welcher die Anordnung und Korrektheit jedes Basenpaares verifiziert sind. Bereits vor Projektbeginn war abzusehen, daß dies eine Herausforderung sein würde, da *X. campestris* pv. *vesicatoria* im Vergleich zu vielen bisher sequenzierten Bakteriengenomen ein relativ großes Genom (ca. 5,5 Mio Basenpaare) besitzt. Desweiteren war aus Vergleichen mit zwei zu Projektbeginn bereits sequenzierten und publizierten *Xanthomonas*-Genomen absehbar, daß *X. campestris* pv. *vesicatoria* mit repetitiven Elementen, speziell IS-Elementen, durchsetzt sein würde, was eine korrekte Assemblierung der Einzelsequenzen zur Gesamtsequenz erheblich kompliziert.

Im ersten Schritt der Genomsequenzierung wurden über 70.000 hochwertige Sequenzen mit mehr als 44 Mio. Basenpaaren

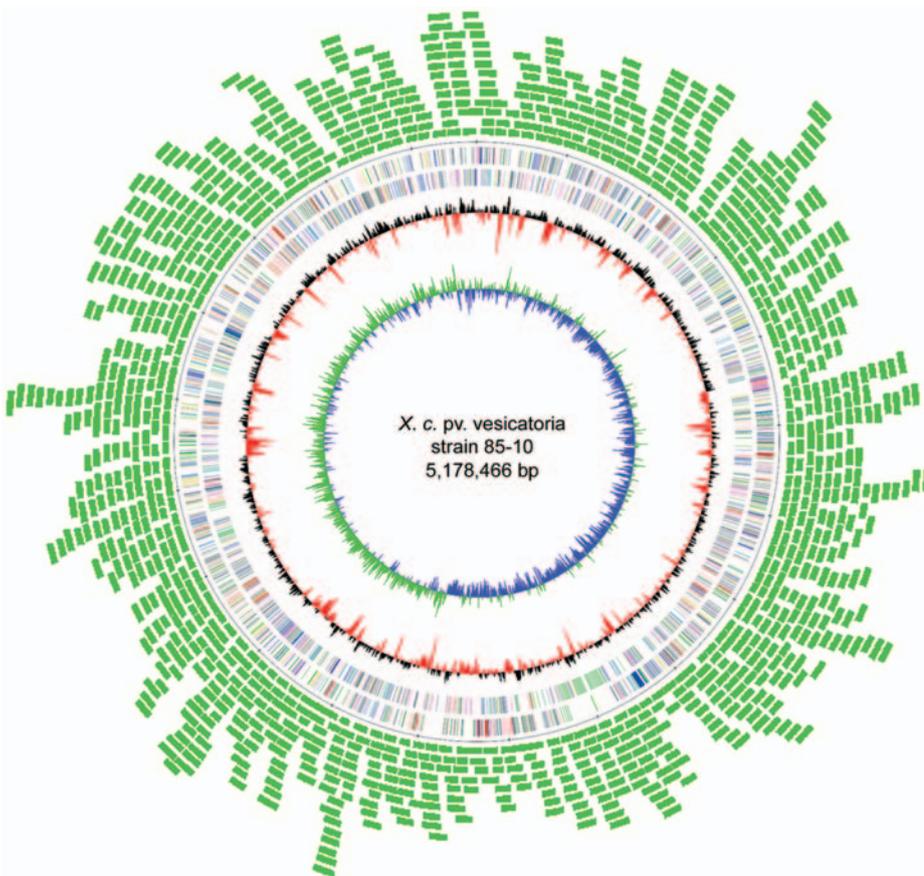


Abbildung 1: Zirkuläre Darstellung des Chromosoms von *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria* Stamm 85-10. Die assemblierte Genomsequenz wurde mit Hilfe einer Fosmidkarte validiert. Die einzelnen Fosmide sind in der Abbildung jeweils durch einen grünen Balken dargestellt (außen). Die Kreise in der Abbildung (v. außen . n. innen) stellen die exprimierten Gene eingefärbt gemäß dem Klassifizierungsschema nach COG (Kreise 1 und 2), den G+C Gehalt der DNA (Kreis 3) und den GC Skew der DNA (Kreis 4) dar.

im Hochdurchsatz bei der MWG Biotech AG (Ebersberg) erstellt. Um die Qualitätskontrolle und die Verarbeitung dieser großen, nicht mehr manuell zu verarbeitenden Datenmenge durchführen zu können, wurde eine bioinformatische Datenverarbeitungspipeline entwickelt und eingesetzt (Kaiser et al., 2003). Im Anschluß an die Hochdurchsatzsequenzierung wurden weitere Sequenzen zur Qualitätsverbesserung und Fertigstellung der Genomsequenz bei der IIT Biotech GmbH (Bielefeld) erzeugt. Die Validierung der Assemblierung erfolgte durch die Darstellung von beidseitig ansequenzierten Fosmidklonen (IIT Biotech GmbH und MPI für Entwicklungsbiologie, Tübingen) auf der Genomsequenz mittels der speziell für solche Anwendungen in Bielefeld neuentwickelten Software BACCardI (Bartels et al., 2005) (Abbildung 1). Wie wichtig eine solche Assemblierungskontrolle ist, zeigte sich daran, daß ein in falscher Orientierung zwischen zwei IS-Elementen liegender 24.000 Basenpaare umfassender Sequenzbereich entdeckt und korrigiert werden konnte.

Das *X. campestris* pv. *vesicatoria* Genom im Überblick

Das Genom von *X. campestris* pv. *vesicatoria* Stamm 85-10 besteht aus einem zirkulären Chromosom von 5.178.466 Basenpaaren (Abbildung 1) und vier Plasmiden mit Größen von 1.852, 19.146, 38.116 und 182.572 Basenpaaren. Das Vorhandensein von drei der vier Plasmide war bereits vor Projektbeginn bekannt, während sich die Existenz des 19.146 bp Plasmids erst im Rahmen der Genomsequenzierung offenbarte. Das *X. campestris* pv. *vesicatoria* Genom kodiert laut Vorhersage für 4.726 Proteine, wovon 4.487 auf dem Chromosom und weitere 239 auf den Plasmiden lokalisiert sind. Mit einem GC-Gehalt von 64,75% (für das Chromosom) gehört es zu den GC-reicheren Bakterien. Insgesamt wurden 66 Kopien von IS-Elemente identifiziert, von denen 58 auf dem Chromosom lokalisiert sind.

Vergleich des *X. campestris* pv. *vesicatoria* Genoms mit den bisher sequenzierten *Xanthomonas*-Genomen

Komparative Analysen mit vier weiteren sequenzierten *Xanthomonas*-Genomen zeigen, daß das *X. campestris* pv. *vesicatoria* Chromosom in seiner Anordnung und Sequenz-Übereinstimmung ähnlicher zu *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* als zu den beiden *X. cam-*

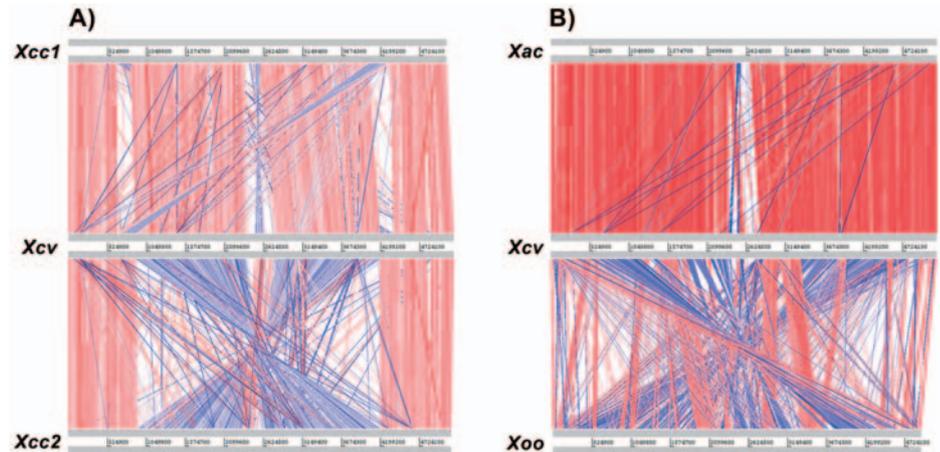


Abbildung 2: Vergleich der chromosomalen Sequenzen von (A) *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria* (Xcv) mit *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* ATCC33913 (Xcc1) und *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* 8004 (Xcc2), sowie von (B) *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria* (Xcv) mit *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* (Xac) und *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* (Xoo). Rote (gleiche Orientierung) und blaue (invertiert) Linien zeigen DNA-Bereiche mit mind. 400 bp Länge und mind. 80% Übereinstimmung an. Die Farbabstufungen zeigen den Grad der Übereinstimmung; je dunkler die Farbe, desto höher die Übereinstimmung. Deutlich ist zu erkennen, daß die Genome von *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria* und *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* die größten Übereinstimmungen aufweisen.

pestris Pathovaren *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* ATCC33913 und *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* 8004 ist (Abbildung 2). Die geringsten Übereinstimmungen wurden zu *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* ermittelt, dessen Genomaufbau eine vollkommen abweichende Organisation aufweist.

Ein Vergleich auf Ebene der vorhergesagten kodierenden Regionen zeigte, daß annähernd 3000 der *X. campestris* pv. *vesicatoria* Kodierregionen auch in allen anderen vier *Xanthomonas*-Genomen vorkommen, während nur ca. 550 Kodierregionen einzigartig für *X. campestris* pv. *vesicatoria* sind. Ob sich in diesen nur bei *X. campestris* pv. *vesicatoria* vorkommenden Kodierregionen beispielsweise die Faktoren für die Wirtsspezifität befinden, müssen weiterführende funktionelle Analysen zeigen.

Genom-basierter Einblick in den Pathogenitätsmechanismus von *X. campestris* pv. *vesicatoria*

Für die Auslösung der von *X. campestris* pv. *vesicatoria* verursachten Fleckenkrankheit bei Paprika und Tomaten ist ein Typ III-Proteinsekretionssystem essentiell. Mittels dieses Systems werden sogenannte Effektorproteine in die Wirtszellen injiziert, welche dort vermutlich u.a. als Funktion die Unterdrückung der Wirtsabwehr haben. Diese Effektorproteine sind von besonderem Interesse, da sie vermutlich spezi-

fisch für die Interaktion von *X. campestris* pv. *vesicatoria* mit seinen Wirtspflanzen sind. Neben dem Typ III-Proteinsekretionssystem besitzt *X. campestris* pv. *vesicatoria* auch Typ I-, Typ II- und Typ IV-Sekretionssysteme. Das gemeinsame Vorkommen aller vier für Gram-negative Bakterien beschriebenen Systeme wurde bisher nur für die beiden Pflanzenpathogenen *Erwinia carotovora* subsp. *atroseptica* und *Ralstonia solanacearum* beschrieben. Eine weitere Besonderheit stellt das auf dem größten der vier *X. campestris* pv. *vesicatoria* Plasmide codierte mutmaßliche Typ IV-Proteinsekretionssystem dar, welches Ähnlichkeiten zum Icm/Dot-System der beiden humanpathogenen Bakterien *Legionella pneumophila* und *Coxiella burnetii* aufweist.

Vergleichende Analysen von *X. campestris* pv. *vesicatoria* mit anderen pflanzenpathogenen Bakterien ermöglichten u.a. die Vorhersage von sechs neuen Typ III-Effektorproteinen und mehreren anderen Virulenzfaktoren, darunter Adhäsine, Pflanzenzellwand-abbauende Enzyme und extrazelluläre Polysaccharide.

Die Aufklärung der biologischen Bedeutung der o.g. Ergebnisse aus den *X. campestris* pv. *vesicatoria* Genomprojekt bedarf weiterer Untersuchungen im Labor. Mit der Etablierung der hochqualitativen Genomsequenz und -annotation wurde die Basis für diese zukünftige Forschung geschaffen.

Tabelle 1 : *Xanthomonas*-Genomprojekte weltweit*

Stamm	Institution	Status
<i>X. axonopodis</i> pv. <i>aurantifolii</i> B	Univ. Sao Paulo / Brasilien	in Arbeit
<i>X. axonopodis</i> pv. <i>aurantifolii</i> C	Univ. Sao Paulo / Brasilien	in Arbeit
<i>X. axonopodis</i> pv. <i>citri</i> 306	Univ. Sao Paulo / Brasilien Univ. Campinas / Brasilien	fertig da Silva et al., 2002
<i>X. campestris</i> pv. <i>campestris</i> 8004	Univ. Guangxi / China IMCAS / China	fertig Qian et al., 2005
<i>X. campestris</i> pv. <i>campestris</i> ATCC33913	Univ. Sao Paulo / Brasilien	fertig da Silva et al., 2002
<i>X. campestris</i> pv. <i>campestris</i> B100	Univ. Bielefeld / Deutschland	in Arbeit
<i>X. campestris</i> pv. <i>vesicatoria</i> 85-10	Univ. Bielefeld / Deutschland Univ. Halle / Deutschland	fertig Thieme et al., in press
<i>X. oryzae</i> pv. <i>oryzae</i>	NIAS, Japan	in Arbeit
<i>X. oryzae</i> pv. <i>oryzae</i> KACC10331	NIAB, Südkorea	fertig, Lee et al., 2005

* Datenquelle : www.genomesonline.org

- Bartels et al. 2005. BACCardI – a tool for the validation of genomic assemblies, assisting genome finishing and intergenome comparison. *Nucleic Acids Res.* 30:276-280
- Kaiser et al. 2003. Whole genome shotgun sequencing guided by bioinformatics pipelines – an optimized approach for an established technique. *J. Biotechnol.* 106:121-133.
- Thieme et al. Insights into genome plasticity and pathogenicity of the plant pathogenic bacterium *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria* revealed by the complete genome sequence. *J. Bacteriol.* (in press)

Kontakt

Dr. Olaf Kaiser

Lehrstuhl für Genetik

Universität Bielefeld

E-Mail: Olaf.Kaiser@Genetik.Uni-Bielefeld.DE

Literatur

Gemeinsam sind wir stark – was fügt Einzelzellen zu einem Ganzen?

Gernot Glöckner

So weit, diese Frage vollständig zu beantworten, sind wir noch nicht. Aber auf dem Weg dorthin sind wir einen großen Schritt weitergekommen. Unser Dictyostelium Genome Analysis Consortium, zusammengesetzt aus Wissenschaftlern aus den USA, UK, Japan und Deutschland hat in *Nature* die Entschlüsselung und erste Analyse des vollständigen Genoms der ‚sozialen‘ Amöbe *Dictyostelium discoideum* veröffentlicht. Der deutsche Anteil dieser Arbeiten lag bei ca. 2/3 der Genomsequenz und der Hälfte der Analysearbeit.

Der Modellorganismus

Was macht diesen Organismus so interessant? Viele Aspekte dieser Lebensform machen sie zu dem, was sie seit Jahrzehnten ist: Ein Modellsystem zur Beantwortung von Fragen auf dem Gebiet der Entwicklung, der Signaltransduktion und des Zytoskeletts. Ein herausragendes Merkmal dieser Amöben ist der vegetative Lebenszyklus, welcher denn auch die Aufmerksamkeit der Wissenschaft auf sich zog. Unter ungünstigen Bedingungen bilden die Einzelzellen über mehrere definierte Zwi-

schensstadien einen Fruchtkörper, wobei nur ein Teil der Zellen zu Überdauerungsstadien ausgeformt wird (Abb. 1). In keinem anderen Zweig des Lebensbaums arbeiten einzelne, eigentlich autonome Zellen zusammen, um das Überleben der Art durch Aufopferung eines Teils der Zellen zu sichern. Diese Kooperation erfordert eine ausgefeilte Signalübertragung und die Ausdifferenzierung einzelner Zelltypen mit unterschiedlichem Schicksal. Diese temporäre Mehrzelligkeit wird weitgehend mit dem selben Baukasten an Genen wie in ständig mehrzelligen Systemen erreicht. Ein weiterer wichtiger Aspekt dieses Modellsystems ist die amöboide Beweglichkeit des Zellkörpers. Die Komponenten und die Dynamik des Zytoskeletts sind gut vergleichbar mit denen frei beweglicher Zellen in mehrzelligen Tieren wie z.B. Makrophagen. *Dictyostelium* kann auch zur Untersuchung von infektiösen Krankheiten herangezogen werden, da diese Amöben in ihrem natürlichen Habitat z.B. von Legionellen befallen werden können.

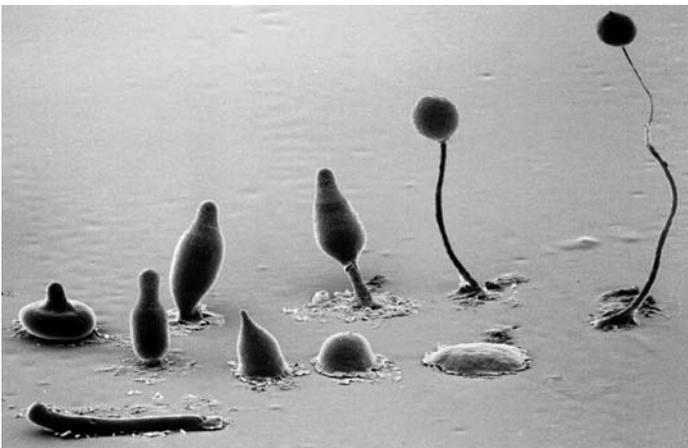


Abbildung 1: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme mit den verschiedenen Entwicklungsstadien von *D. discoideum*. Copyright, M.J. Grimson & R.L. Blanton.

Strukturelle Genomik

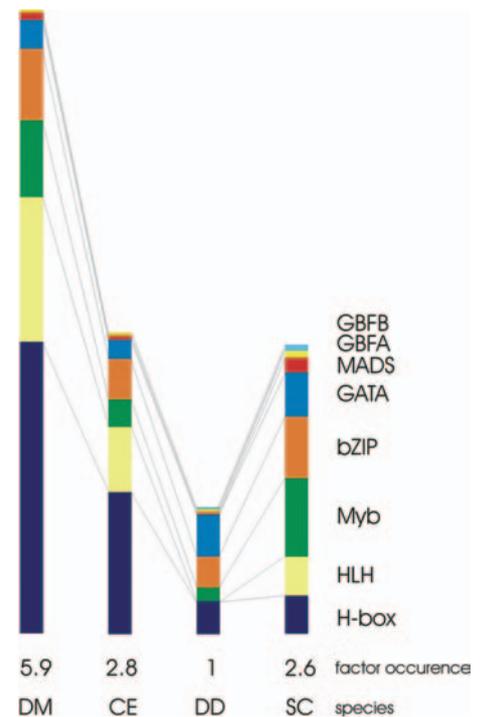
Die Entschlüsselung des Genoms von *D. discoideum* war eine besondere Herausfor-

derung. Zum einen ist der Anteil an komplexen repetitiven Elementen mit 10% für ein so kleines Genom von nur 34 Mb recht hoch. Erschwerend kam hinzu, dass auch der Anteil der Nukleotide Adenin und Thymin so hoch ist (78%), dass bakterielle Subklone nur bis höchstens 5 kb stabil gehalten werden können. Deshalb mussten einzelne Chromosomen isoliert werden und mit einem 'whole chromosome shotgun approach' sequenziert und assembliert werden. Um sicherzustellen, dass das gesamte Genom repräsentiert ist, war es unabdingbar, eine sorgfältige Kartierung des Genoms vorzunehmen. Eine bereits vorhandene grobe genetische Karte wurde mit einer weiteren, mit Hilfe der 'Happy Mapping' Methode erstellten, Karte integriert, so dass schließlich im Durchschnitt eine Landmarkendichte von 1/60kb im Genom erreicht wurde. Die vollständige chromosomale Struktur konnte erst mit dieser Karte aufgeklärt werden. Dabei zeigte sich, dass die Chromosomen eine auffällige Gemeinsamkeit haben: An einem Ende jedes Chromosoms befindet sich eine Region, die größtenteils aus Clustern von speziellen Retroelementen besteht. Wir vermuten, dass diese Regionen die Funktion von Centromeren haben. Gemeinsam ist allen Chromosomen auch, dass die Enden in Sequenzen auslaufen, die aus dem sogenannten rDNA Palindrom stammen. Dieses extrachromosomale Element ist mehrfach im Zellkern vorhanden und trägt die Information für die ribosomalen RNAs. Der Übergang von chromosomaler zu Palindromsequenz scheint nicht definiert zu sein, da der Ansatzpunkt für jedes Chromosomenende unterschiedlich ist. Man könnte somit die Chromosomen als die zentralen Teile eines Palindroms ersetzende Sequenzen ansehen. Da die chromosomalen Enden keinerlei Unterschiede zum rDNA Palindrom aufweisen, werden diese möglicherweise immer wieder aus diesem Reservoir erneuert. Dictyostelium hat also eine Methode gefunden immer wieder die selben Versatzstücke als Schutzkappen für seine Chromosomen zu verwenden.

Gene

Die Genvorhersage stützte sich auf mehrere Programme (geneid, hmngene, genefinder), wobei ein hoher Anteil der Genmodelle von allen Programmen mit identischer Struktur berechnet wurde. Insgesamt kodiert dieses kleine Genom für mehr als 12.000 Gene, was es in die Nähe der Genome von 'richtigen' Vielzellern wie *Drosophila* rückt. Neben einigen

Abbildung 2: Relativer Anteil von identifizierbaren Transkriptionsfaktoren an allen Proteinen in ausgewählten Species. Detektiert wurden die Proteine anhand der IPR Nummern der entsprechenden Domänen (<http://www.ebi.ac.uk/interpro/>, siehe auch Supplement des Originalartikels). Der Faktor gibt die relative Menge an Transkriptionsfaktoren bezogen auf die Gesamtzahl aller Gene jeden Organismus' an. DD ist als eins gesetzt. DM=*Drosophila melanogaster* (13.473 Gene), CE=*Caenorhabditis elegans* (19.173 Gene), DD=*Dictyostelium discoideum* (12.500 Gene), SC=*Saccharomyces cerevisiae* (5.538 Gene)



wohl auf diese evolutionäre Linie (Subphyllum Conosa) beschränkte Genen weist die Mehrzahl Ähnlichkeiten zu Genen anderer Organismen auf. Bemerkenswert sind hier auch einige Gene und Genfamilien, die früher als Erfindung der vielzelligen Tiere (Metazoa) angesehen wurden. Die unerwartete Kodierungsvielfalt in diesem Genom wird dadurch unterstrichen, dass z.B. viele Gene, deren Produkte in die Konstituierung des Zytoskeletts involviert sind, mit klassischen Methoden nicht entdeckt wurden. Wir fanden jedoch, bezogen auf die Menge an Genen, wesentlich weniger Transkriptionsfaktoren als bei anderen Spezies üblich. Insgesamt besitzt *Dictyostelium* mit knapp 100 zur Zeit identifizierbaren Transkriptionsfaktoren sogar weniger als Hefe! (Abb. 2) Transkriptionsfaktoren mit der 'basic helix-loop-helix' Domäne fehlen völlig, obwohl dieses Motiv bis jetzt in allen evolutionären Linien gefunden wurde. Der Mangel an Transkriptionsfaktoren könnte daran liegen, dass *Dictyostelium* höher integrierte Regulationsmechanismen benutzt. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass die meisten Transkriptionsfaktoren spezifisch an die Genomanforderungen angepasst wurden und daher aufgrund mangelnder Ähnlichkeit zu Gegenstücken in anderen Organismen noch nicht entdeckt wurden. Hier besteht noch großer Bedarf an weiterführenden Untersuchungen, damit das regulatorische Netzwerk dieser Organismen in einem systembiologischen Ansatz

beschrieben werden kann.

Die nun vorliegende vollständige Sequenz dieses Modellorganismus eröffnet die Möglichkeit, gezielte funktionelle Analysen von ganzen Gengruppen anzugehen. Da die Funktionen von Genprodukten einer Genfamilie sich oft überlappen, ermöglicht die Einbeziehung des gesamten genetischen Hintergrunds erst die genaue Beschreibung von Ursache-Wirkungsbeziehungen bei der Analyse von 'knock-out' Mutanten. Ein weiteres Feld, das durch die vollständige Genomsequenz erst möglich wird, ist die vergleichende Genomik. Mehrere Vertreter der sozialen Amöben sind morphologisch beschrieben und in Stammsammlungen vorhanden. Im selben evolutionären Zweig befinden sich auch so unterschiedliche Organismen wie *Entamoeba histolytica* oder *Physarum polycephalum*. Hier eröffnen sich Möglichkeiten, die Evolution dieser faszinierenden Organismengruppe vertiefend zu studieren.

Originalveröffentlichung

The genome of the social amoeba *Dictyostelium discoideum*. Nature 435, 43-57

Kontakt

Gernot Glöckner

Leibniz-Institut für Altersforschung –
Fritz-Lipmann-Institut e.V. (früher IMB)

E-Mail: gernot@imb-jena.de

Methoden zur Charakterisierung von Protein-DNA Interaktionen

Sarah Eminli und Harald Seitz

Die Differenzierung von Zellen während der Entwicklung in unterschiedliche Zelltypen und Gewebe wird hauptsächlich auf der Ebene der Transkription kontrolliert und reguliert. Die Entstehung von zahlreichen akuten und chronischen Erkrankungen beruht ebenfalls auf der spezifischen Transkription von Genen. Bei diesen Vorgängen werden externe Reize über Rezeptoren in die Zelle weitergeleitet, durch Signalkaskaden verstärkt und resultieren dann u.a. in einer veränderten Modifikation von Transkriptionsfaktoren. Diese Modifikationen führen im Zellkern zu einem anderen Bindeverhalten der Transkriptionsfaktoren an die DNA und dadurch zu einer veränderten Genexpression (Abbildung 1). Änderungen in der Transkription können durch RNA Expressionsanalysen bestimmt und nach einer bioinformatischen Auswertung mit dem beobachteten Phänotyp wie einer Erkrankung in Verbindung gebracht werden. Es wird immer deutlicher, dass die der Transkriptionsregulation zugrunde liegenden Mechanismen von größerer Bedeutung sind, als bislang angenommen wurde.

In der Abteilung „Vertebrate Genomics“ von Prof. Hans Lehrach am Berliner Max-Planck-Institut für molekulare Genetik wurden verschiedene Methoden zur parallelen Analyse von Protein-DNA Interaktionen entwickelt. Im Rahmen von Projekten im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN2) werden diese Methoden in Zusammenarbeit mit Partnern aus medizinischen und anderen Fachrichtungen zur Charakterisierung von spezifischen Protein-DNA Interaktionen eingesetzt.

Electro Mobility Shift Assay (EMSA)

Das Analyseverfahren EMSA ist eine sensitive, technisch einfache und weitverbreitete Methode zur Charakterisierung von Protein-DNA Interaktionen in vitro. Die EMSA-Technik beruht auf der Beobachtung, dass Protein-DNA Komplexe in einem Acrylamid- oder Agarosegel langsamer wandern (retardieren) als freie, nicht gebundene DNA Fragmente. Auf Grund dieser Beobachtung wird diese Technik auch als Retardierungsassay bezeichnet.

Bei der EMSA Methode werden spezifische DNA Fragmente, die eine oder mehrere potentiellen Bindestellen für Proteine besitzen, mit rekombinanten gereinigten Proteinen oder komplexen Proteingemischen wie Kern- oder Gesamtzellextrakten inkubiert. Die Länge der eingesetzten DNA Fragmente kann über einen großen Bereich variieren. Es können sowohl kurze Oligonukleotide mit nur einer Bindestelle als auch lange DNA Fragmente mit mehreren Bindestellen verwendet werden. Die entstandenen Reaktionsprodukte bzw. die Protein-DNA Komplexe werden meist in einem nicht-denaturierenden (nativen) Polyacrylamidgel von den freien DNA Fragmenten getrennt. Die Detektion der freien DNA und der Komplexe kann über eine radioaktive Markierung oder durch eine Fluoreszenzmarkierung der DNA erfolgen.

Als eine der wenigen Methoden kann mit EMSA ein Protein-DNA Komplex nicht nur

qualitativ sondern auch quantitativ beschrieben werden. Die quantitative Analyse eines Komplexes ist von Bedeutung bei der Bestimmung von kinetischen Parametern wie Gleichgewichtskonstanten. Da das Laufverhalten des Protein-DNA Komplexes die Größe des an der DNA gebundenen Proteins widerspiegelt, kann durch den Vergleich des Laufverhaltens verschiedener Komplexe deren Größe abgeschätzt und Informationen über den Oligomerisierungsgrad der Proteine erhalten werden.

Verschiedene experimentelle Parameter können die Protein-DNA Interaktion beeinflussen. Dazu zählen die Gelkonzentration und die Gelzusammensetzung, der verwendete Bindepuffer und die Temperatur. Durch die Variation dieser Parameter können sowohl einzelne Protein-DNA Interaktionen (ein Protein pro DNA Fragment) als auch Protein-DNA Komplexe (mehrere Proteine pro DNA Fragment) charakterisiert werden.

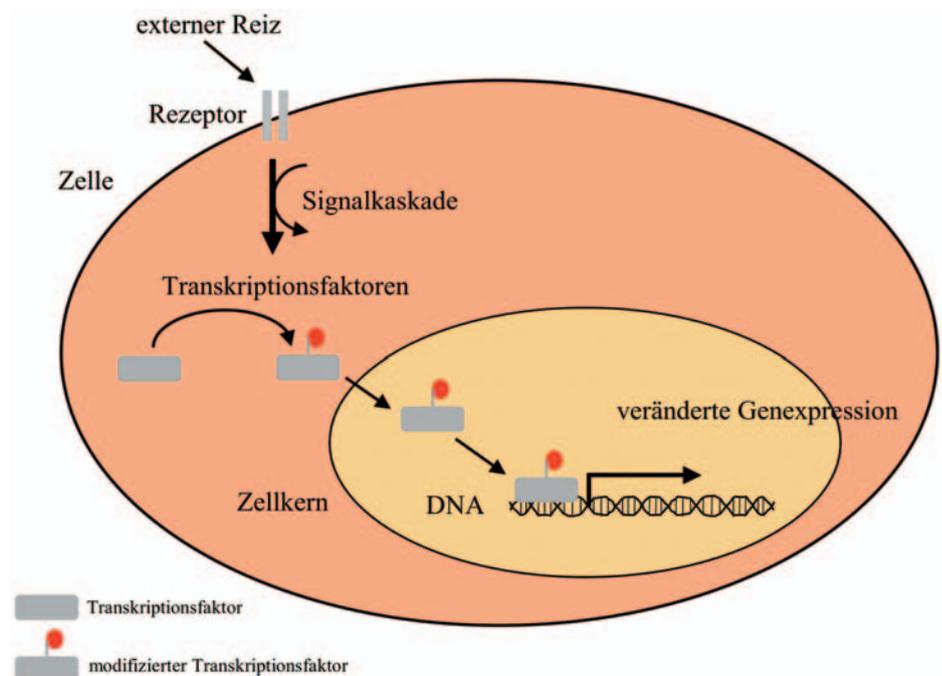


Abb. 1: Die Abbildung zeigt eine vereinfachte schematische Darstellung der Signalübertragung eines externen Reizes in den Zellkern. Der Reiz wird über spezifische Rezeptoren aufgenommen, durch Signalkaskaden verstärkt und bewirkt eine Modifikation von Transkriptionsfaktoren. Die modifizierten Transkriptionsfaktoren binden im Zellkern an die DNA und führen zu einer veränderten Genexpression als Antwort auf den externen Reiz.

Werden für den EMSA komplexe Proteinmischungen z.B. Zellkernextrakte eingesetzt, ist eine Identifizierung der Proteine, die direkt an die DNA binden nicht möglich, da nur das veränderte Laufverhalten der DNA detektiert wird. DNA-bindende Proteine können mit verschiedenen Methoden an ihre Targetsequenzen kovalent gebunden werden. Nach dem kovalenten Binden der Proteine an die DNA und dem Isolieren des Komplexes ist eine massenspektrometrische oder immunochemische Identifizierung möglich und erlaubt die Charakterisierung von unbekanntem Protein-DNA Interaktionen und die Identifizierung der an der Interaktion beteiligten Proteine.

Chromatinimmuno- präzipitation

Die Methode der Chromatinimmuno-
präzipitation (ChIP) wurde ursprünglich zur Charakterisierung von Protein-DNA Interaktionen für das Modellsystem *Saccharomyces cerevisiae* (Hefe) entwickelt. Es können sowohl bekannte als auch unbekannte Bindestellen identifiziert werden. In den letzten Jahren wurde diese Technik für eine große Anzahl an eukaryonten Zelllinien und Geweben adaptiert und erlaubt die Identifizierung von Protein-DNA Interaktionen in vivo. Hierbei werden Proteine kovalent über Formaldehyd an die DNA gebunden. Aus den Zellen werden die Zellkerne und daraus die chromosomale DNA mit den kovalent gebundenen Proteinen isoliert. Die DNA wird mittels Ultraschall fragmentiert und durch Zugabe von spezifischen Antikörpern werden die Proteine mit den gebundenen DNA Sequenzen durch eine Immunpräzipitation angereichert. Die kovalente Bindung zwischen Protein und DNA wird wieder gelöst und die angereicherte DNA kann durch verschiedene Methoden im Vergleich zu einem Kontrollexperiment quantifiziert werden. Für die Charakterisierung einer geringen Anzahl an bekannten oder vorhergesagten Targetregionen ist die real-time PCR eine hochsensitive Detektionsmethode. ChIP-on-chip bezeichnet die Detektion der angereicherten Fragmente mittels DNA Mikroarrays (Chips) nach der spezifischen Markierung der DNA mit einem Fluoreszenzfarbstoff. Für die Analyse der Chromatinimmuno-
präzipitation werden DNA Mikroarrays benötigt, welche die regulatorischen DNA Sequenzen des zu untersuchenden Organismus enthalten. Als regulatorische DNA Sequenzen gelten vor allem Regionen wie Promotoren, Enhancer und Silencer. Je vollständig das

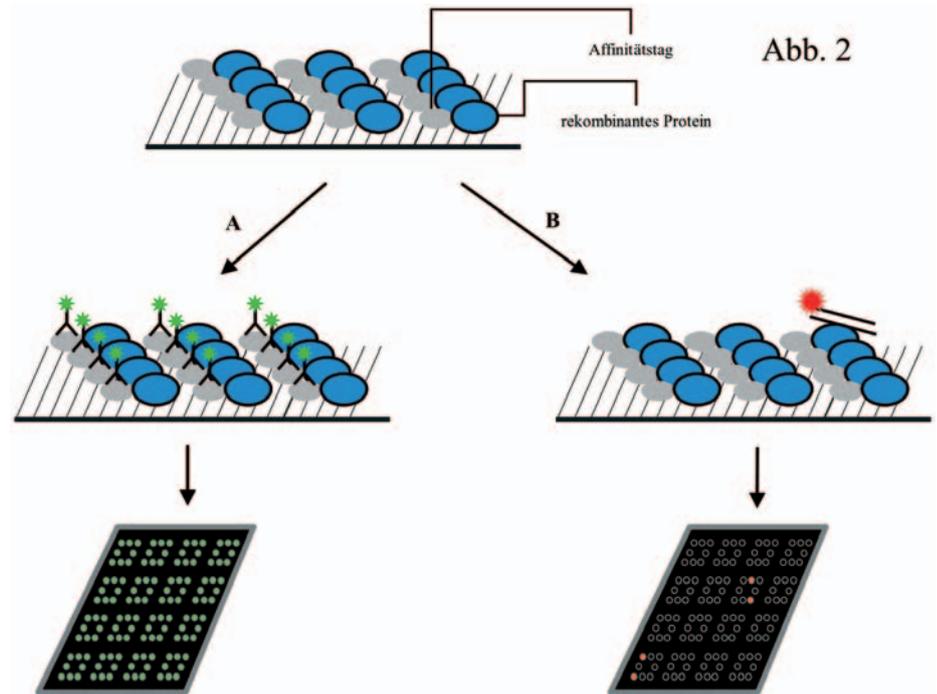


Abb. 3: Die Abbildung zeigt ein Experiment zur Identifizierung von Protein-DNA Interaktionen mit einem Protein Mikroarray. Drei unterschiedliche Proteine wurden in den einzelnen Blöcken immobilisiert und mit einem Antikörper detektiert (A). Nach der Inkubation der Proteine mit markierter DNA kann nur das Protein in Block 1 detektiert werden. Das bedeutet, dass nur das Protein in diesem Block die eingesetzte DNA binden kann (B). Die Abbildung wurde aus Kersten B. et al. 2004 *Anal. Biochem.* 2004 Aug 15;331(2):303-13 übernommen und modifiziert.

gesamte Genom eines Organismus auf dem DNA Mikroarray abgebildet ist, desto kompletter ist das Muster über die Bindung von einzelnen Proteinen oder Proteinkomplexen an ihre Targetregionen. Im Rahmen von NGFN2 Projekten und in Kooperation mit anderen Forschungsinstituten wird eine Ressource geschaffen, die zum Ziel hat, alle bekannten und potentiellen menschlichen Promotoren zur Verfügung zu stellen.

Protein Mikroarrays

Protein Mikroarrays stellen eine high-throughput Methode zur in vitro Charakterisierung von Proteinen dar. Sie haben einen höheren Durchsatz als andere gängige in vitro Methoden, da viele unterschiedliche Proteine parallel untersucht werden können. Weitere Vorteile sind das geringe benötigte Probenvolumen, eine hohe Reproduzierbarkeit und aufgrund der verwendeten Fluoreszenzfarbstoffe eine sehr geringe Nachweisgrenze. Protein-DNA Interaktionen können über einen großen Konzentrationsbereich an DNA detektiert werden. Zur Herstellung von Protein Mikroarrays werden Expressionsbanken aus unterschiedlichen Geweben und full-length cDNA Expressi-

onsklone verwendet, die unter anderem am Deutschen Ressourcenzentrum für Genomforschung erhältlich sind.

Im Gegensatz zu analytischen Protein Mikroarrays werden für funktionelle Protein Mikroarrays die zu analysierenden rekombinanten Proteine unter nativen Bedingungen gereinigt und auf modifizierten Objektträgern immobilisiert. Da die aufgereinigten Proteine ihre native Konformation beibehalten sind sie nach der Immobilisierung noch funktionell und können für verschiedene Anwendungen genutzt werden. Für die Reinigung und für die Detektion der immobilisierten Proteine kann der Affinitätstag der rekombinanten Proteine verwendet werden (siehe Abbildung 2 A und 3A). Auf einem zweiten Mikroarray werden die immobilisierten Proteine mit markierter DNA inkubiert. Nur Proteine, welche die eingesetzte markierte DNA spezifisch binden, können identifiziert werden (siehe Abbildung 2 B und 3B). Das experimentelle Design erlaubt eine hohe Qualität der Daten. Die mit funktionellen Protein Mikroarrays gewonnenen Daten sind mit Daten anderer Methoden wie z.B. EMSA vergleichbar.

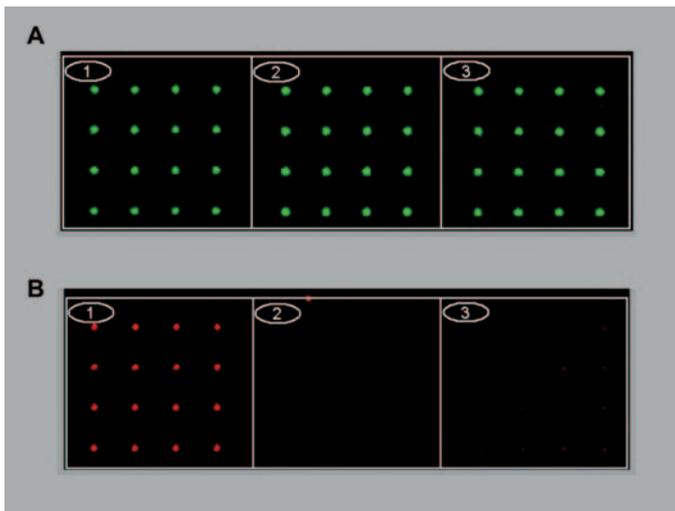


Abb. 2: Die Abbildung zeigt das Prinzip der Detektion von Protein-DNA Interaktionen mit Protein Mikroarrays. A) Alle immobilisierten Proteine können mit einem spezifischen Antikörper gegen den Affinitätstag nachgewiesen werden. B) Nach der Inkubation der Proteine mit markierten DNA-Fragmenten werden nur die Proteine detektiert, die spezifisch die DNA binden.

dsDNA Mikroarrays

Bei dsDNA Mikroarrays handelt es sich um einen komplementären Ansatz zu den Protein Mikroarrays, da doppelsträngige (ds) DNA Fragmente so auf einem Objektträger immobilisiert werden, dass anschließend DNA-bindende Proteine (Transkriptionsfaktoren) an diese Fragmente binden können. Die an der immobilisierten DNA gebundenen Proteine können mit spezifischen Antikörpern detektiert werden. Dieser experimentelle Ansatz ist bisher in der Literatur wenig beschrieben, hat aber gegenüber den vorher beschriebenen Protein Mikroarrays einige Vorteile. Für die Analyse können sowohl kurze Oligonukleotide, die nur eine Bindestelle für ein Protein besitzen, als auch lange DNA-Fragmente, welche den gesamten Bereich um die Transkriptionsstartstelle enthalten, verwendet werden. Als Basis für DNA Sequenzen dienen experimentelle Daten und die mittels Computeralgorithmen vorhergesagten potentiellen Bindestellen für Transkriptionsfaktoren. dsDNA Mikroarrays erlauben die parallele Ana-

lyse von regulatorischen DNA Sequenzen.

Limitierungen bei der Verwendung von Protein Mikroarrays werden häufig verursacht durch die geringe Löslichkeit von Transkriptionsfaktoren und die fehlenden post-translationalen Modifikationen der rekombinanten Transkriptionsfaktoren. Diese Modifikationen beeinflussen in der Regel die Aktivität der Proteine, wie die Lokalisation in der Zelle und die DNA Bindung des Proteins. dsDNA Mikroarrays können mit gereinigten rekombinanten Proteinen oder mit Proteinextrakten inkubiert werden. Die Verwendung von Proteinextrakten stellt sicher, dass die Proteine ihre nativen Modifikationen beibehalten. Die Qualität der mit dieser Methode gewonnenen Daten hängt im Wesentlichen von der Qualität der zur Detektion verwendeten Antikörper ab.

Zusammenfassung

Im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes und anderen nationalen und internationalen Projekten wurden verschiede-

ne in vitro Methoden zur Charakterisierung von Protein-DNA Interaktionen am MPI für Molekulare Genetik erfolgreich entwickelt und etabliert. Die Methoden liefern sich ergänzende Daten und können zur Verifikation untereinander eingesetzt werden. Mit den in diesem Artikel beschriebenen parallelen in vitro Methoden (EMSA, Protein und dsDNA Mikroarrays) können Protein-DNA Interaktionen unter verschiedenen experimentellen Bedingungen z.B. in Anwesenheit von Co-Faktoren oder zum Screenen nach kleine Molekülen (small molecules, Drugs), die als Inhibitoren von Protein-DNA Interaktion wirken, untersucht werden.

Für die Vorhersage von potentiellen Transkriptionsfaktorbindestellen werden mathematischen Modelle benutzt. Die aus den beschriebenen Methoden gewonnenen Daten können zur Überprüfung und Verbesserung dieser Modelle genutzt werden. Von den hier vorgestellten Methoden erlaubt nur der EMSA Rückschlüsse auf die Stöchiometrie der Komplexe und über deren Gleichgewichtskonstanten. Als Alternative zur Quantifizierung der Komplexe und Bestimmung von kinetischen Parametern mit EMSA können Protein-DNA Komplexe über Surface Plasmon Resonanz (SPR) Messungen charakterisiert werden. Nicht vorgestellt wurden in dieser Zusammenfassung in vivo Methoden wie Reporteragen Assays und Zelltransfektionsassays. Diese Methoden komplementieren die Analyse der Interaktionen. Die mit den unterschiedlichen Methoden gewonnenen Daten können in der Bioinformatik zur systembiologische Beschreibung von komplexen biologischen Systemen verwendet werden.

Kontakt

?

Email: eminli@molgen.mpg.de

Glossar

real-time PCR eine PCR Reaktion zur Quantifizierung von geringen Mengen an mRNA. Die Methode erlaubt den Vergleich zweier unterschiedlicher Zustände zu einem definiertem Zeitpunkt oder zweier unterschiedlicher Gewebe.

Affinitätstag ein Affinitätstag erlaubt die spezifische, reversible Kopplung von Proteinen an ein Trägermaterial. Proteine mit dem gleichen Affinitätstag können unter vergleichbaren Bedingungen aufgereinigt werden. Dadurch lassen sich die Reinigungsbedingungen leichter standardisieren und miteinander vergleichen.

SNP Single Nucleotide Polymorphism (Einzel Nukleotid Polymorphismen), Unterschiede (Polymorphismen) von einzelnen Basen innerhalb eines Genoms bei verschiedenen Individuen.

Targetsequenzen in diesem Artikel die DNA Sequenzen an welche DNA-bindende Proteine spezifisch anlagern. Das sind vor allem regulatorische DNA Sequenzen wie Promotoren, Enhancer und Silencer.

KORA-gen: Ressource für Populationsgenetik, Kontrollen und ein weites Spektrum an Krankheitsphänotypen

Wichmann, H.E., Gieger, C. und Illig, T.

KORA-gen (www.gsf.de/kora-gen) ist eine neue Infrastruktur für die genetisch-epidemiologische Forschung, die auf der KORA-Plattform (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) basiert. Sie wird vom Institut für Epidemiologie der GSF betrieben. In KORA-gen sind phänotypische und genotypische Informationen, sowie Daten zu Umweltfaktoren und Bioproben von mehr als 18.000 Erwachsenen aus Augsburg und Umgebung vorhanden. KORA-gen kann von Projekten des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) zur Erforschung genetischer Krankheitsursachen genutzt werden.

Was sind die Voraussetzungen für erfolgreiche genetisch-epidemiologische Forschung?

Grundvoraussetzungen der genetischen Epidemiologie sind detaillierte Informationen über Krankheitsphänotypen und ein Vorrat an Bioproben für die molekulare Forschung. Jedoch sind diese minimalen Anforderungen häufig nicht ausreichend für erfolgreiche Analysen. Genetische Epidemiologie beschäftigt sich vorrangig mit komplexen Krankheiten. Einerseits sind diese Krankheiten in der Bevölkerung relativ häufig, andererseits sind sie polygenen Ursprungs, an der Entstehung sind also mehrere Gene gleichzeitig beteiligt. Darüber hinaus spielen Umwelteinflüsse, wie der Lebensstil oder der Kontakt mit toxischen oder kanzerogenen Substanzen eine wichtige Rolle. Typischerweise ist der Beitrag eines einzelnen Gens oder eines einzelnen Risikofaktors klein bis moderat. Deshalb sind neben einer großen Stichprobe die hohe Qualität der Daten sowie die einwandfreie epidemiologische Methodik eine unerlässliche Voraussetzung für erfolgreiche Forschung. Dies gilt unabhängig vom verwendeten Studientyp.

Um die genetischen Grundlagen für komplexe Krankheiten erforschen zu können, werden in der Regel eher mehrere tausend als

mehrere hundert Patienten mit der interessierenden Krankheit benötigt. Deshalb ist es üblich diese Patienten in Krankenhäusern und Arztpraxen zu sammeln. Jedoch ist bei diesem Vorgehen die Qualität der phänotypischen Charakterisierung häufig sehr heterogen. Es ist relativ einfach eine große Anzahl an Patienten für eine Studie zu rekrutieren, wenn die Standards für die diagnostischen Kriterien niedrig sind, aber wenn gut phänotypisierte Patienten benötigt werden, ist die verfügbare Anzahl viel kleiner. Um einen starken genetischen Effekt nachweisen zu können, ist eine grobe phänotypische Beschreibung möglicherweise ausreichend, aber für schwache Effekte ist eine sorgfältige Charakterisierung entscheidend.

Ein weiteres gewichtiges Argument für die Notwendigkeit einer sorgfältigen Phänotypisierung sind intermediäre Phänotypen. Viele Parameter zeigen eine frühe Reaktion des Körpers an und sind später nach deren Ausbruch mit der Krankheit assoziiert. Diese Parameter, wie spezifisches IgE, Cholesterin, C-reaktives Protein oder Body Mass Index (BMI), bezeichnet man häufig als intermediäre Phänotypen. Die Erfolgchancen sind möglicherweise höher, wenn man versucht Gene zu identifizieren, die intermediäre Phänotypen beeinflussen, anstatt den genetischen Einfluss auf Endpunkte zu untersuchen, die von Dutzenden intermediären Phänotypen und damit von hunderten Genen beeinflusst sein können.

Solange die genetische Epidemiologie „nur“ an der Identifikation von Genen interessiert ist, können möglicherweise die meisten Umweltfaktoren vernachlässigt werden. Die Situation ist jedoch anders, wenn Gen-Umwelt-Interaktionen untersucht werden sollen. Im Falle von komplexen Erkrankungen ist es wahrscheinlich, dass eine Kombination von Genen, die für eine Erkrankung prädisponieren und von Umweltfaktoren, die den Einfluss der Gene verstärken, gemeinsam für die Entwicklung der Krankheit verantwortlich ist. Darüber

hinaus ist es möglich, dass Umweltfaktoren, die nur einen moderaten Einfluss in der Gesamtpopulation haben, ein erhöhtes Risiko in Subpopulationen mit einer bestimmten genetischen Prädisposition bedeuten. Die klassische Epidemiologie arbeitet schon immer mit solchen Umweltrisikofaktoren, allerdings ist es erst heute möglich, das Wissen über den genetischen Hintergrund mit klassischer epidemiologischer Forschung zu verbinden. Nun haben wir die Methoden, um die Interaktionen zwischen Genen und der Umwelt zu untersuchen, deren Anwendung wird uns helfen, Krankheitsursachen besser zu verstehen [1].

Die Situation in Deutschland

In Deutschland gab es in den letzten Jahren einige viel versprechende Entwicklungen. In der Vergangenheit waren die ethischen Regeln für genetisch-epidemiologische Studien stark abhängig von den lokalen Ethikkommissionen und konnten ziemlich restriktiv sein. Mittlerweile ist die Situation besser, da man sich auf gemeinsame Regeln geeinigt hat [2, <http://www2.gsf.de:6666/gem/ethik.htm>]. Die Situation hat sich im Jahr 2004 weiter verbessert als der Nationale Ethikrat seine Stellungnahme zu Biobanken in der Forschung veröffentlichte. In dieser Stellungnahme wurden neue, forschungsfreundliche Vorschläge für ethische Regelungen gemacht. Es wird z.B. vorgeschlagen, dass es in der Zukunft möglich sein sollte, dass der Studienteilnehmer eine allgemeine Einwilligung zur medizinischen Forschung ohne weitere Spezifizierung der Fragestellung gibt, die eine unbegrenzte Nutzung von Daten und Bioproben einschließt. Die Nutzung alter Probensammlungen soll unter speziellen Bedingungen möglich sein, ebenso wie die Forschung ohne Informed Consent, falls die Proben und Daten anonymisiert sind (www.ethikrat.org/themen/pdf/Stellungnahme_Biobanken.pdf). Es ist allerdings zu beachten, dass es sich hierbei um Empfehlungen han-

delt – entschieden wird nach wie vor von den lokalen Ethikkommissionen.

In Deutschland laufen aktuell zwei große Biobank-Initiativen im Rahmen des nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN, www.rzpd.de/ngfn). In Norddeutschland wurde POPGEN etabliert, dessen Konzept es ist, Patienten für acht ausgewählte Krankheiten zu untersuchen. Es wurde damit begonnen, 15.000 Patienten und eine Bevölkerungsstichprobe von 10.000 Kontrollen zu rekrutieren (www.popgen.de). In Süddeutschland wird KORA [3, www.gsf.de/KORA] mit Daten und

Bioproben von 18.000 Erwachsenen seit 2001 für die kooperative genetisch-epidemiologische Forschung genutzt. KORA wurde schon in mehr als 30 Studien zu kardiovaskulären Krankheiten, Übergewicht, Type 2 Diabetes, Allergien, Asthma, neurologischen Störungen und verschiedenen Krebsformen als Kontrollpool verwendet. Eine Liste der aus diesen Kooperationen entstandenen Veröffentlichungen ist auf der KORA-gen-webseite zu finden (www.gsf.de/KORA-gen).

Gegenwärtige Entwicklungen – KORA-gen

In Rahmen von MONICA (Monitoring of trends and determinants of cardiovascular disease) und KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg)

wurden vier große bevölkerungsbasierte Querschnittsstudien durchgeführt. Eine biologische Probenbank wurde etabliert, um epidemiologische Forschung mit molekularen und genetischen Faktoren zu ermöglichen. In den Surveys wurde eine Vielzahl von Angaben zu Soziodemographie, Anamnese, Umweltfaktoren wie Rauchen, Ernährung, Alkoholkonsum erhoben. Zusätzlich wurden anthropometrische Größen, EKG und Blutdruck gemessen sowie Spezialuntersuchungen wie der orale Glukosetoleranztest oder Ultraschall des Herzens durchgeführt und umfangreiche Laborparameter bestimmt. Ergänzend werden Follow-up Informationen durch postalische Befragungen und Wiederholungsuntersuchungen im Augsburger Studienzentrums eingeholt, und bei den Verstorbenen wird die Todesursache ermittelt.

Seit Ende 2004 ist diese Ressource unter dem Namen KORA-gen [4] auch für externe Wissenschaftler nutzbar. Das Ziel von KORA-gen ist den Zugang zu Informationen über verfügbare Populationskontrollen für genetische Studien zu erleichtern. Darüber hinaus wird die Bereitstellung von DNA-Proben mit den zugehörigen phänotypischen Daten ermöglicht. Die KORA-gen Infrastruktur beinhaltet Aspekte des Studiendesigns, der Stichprobenziehung und des Matchings von Fallkollektiven mit KORA-Kontrollen. Ferner wird der Prozess von der Bestimmung der genetischen Marker bis hin zu Speicherung der Typisierungsergebnisse in der KORA-gen-Datenbank abgebildet. Dies wird unterstützt durch die Entwicklung einer internetbasierten Informationsplattform und zusätzlich durch das Angebot einer kompetenten fachlichen Beratung und Hilfestellung.

KORA-DNA kann direkt am Genome Analysis Center (GAC) der GSF oder in einem anderen kooperierenden Labor oder Genotypisierungszentrum des NGFN genotypisiert werden. Alle Genotypen werden in eine gemeinsame Datenbank eingegeben, deren Wert sich durch die schrittweise Anreicherung laufend erhöhen wird. Die Genotypdatenbank folgt den existierenden Standards für den Datenaustausch mit anderen Partnern.

KORA-gen stellt Daten und Bioproben von über 18.000 Erwachsenen der allgemeinen Bevölkerung zur Verfügung. Die Daten stammen aus den vier KORA Surveys S1 bis S4 mit jeweils 4.000 bis 5.000 Teilnehmern in Alter zwischen 25 und 74 Jahren, die in der Stadt Augsburg und in zwei benachbarten Landkreisen mit einer Gesamtbevölkerung von 600.000 Einwohnern durchgeführt wurden. Tabelle 1 zeigt die Anzahl der Teilnehmer an den vier Surveys. Die verfügbaren Daten und Bioproben sind in Tabelle 2 beschrieben.

Um KORA-gen nutzen zu können, müssen einige Bedingungen erfüllt sein. So müssen Qualitätsstandards wie eine wissenschaftlich fundierte Fragestellung, ein Studiendesign mit realistischer Stichprobengröße und eine hinreichend gute Qualität der Labortests gewährleistet sein. Zusätzlich muss die Genotypisierung entsprechend international akzeptierten Standards durchgeführt werden. Es müssen die Rechte und wissenschaftlichen Interessen der KORA-Wissenschaftler in fairer Weise berücksichtigt werden, da diese die Feldarbeit durchgeführt haben und viel Geld und Energie investiert haben, um die Daten und Bioproben zu sammeln. Schließlich sind die Vorgaben der verantwortlichen Ethikkommission und des Datenschutzbeauftragten zu beachten.

Internationale Entwicklungen bei Biobanken

In anderen Ländern werden momentan deutlich größere Biobanken geplant oder wurden schon eingerichtet (Anzahl der Teilnehmer in Klammern). Die erste nationale Biobank wurde in Island realisiert (270.000, www.decode.com). Die schwedische Biobank (800.000; www.ki.se), die UK Biobank (500.000, www.ukbiobank.ac.uk) und die japanische Biobank (500.000, www.atip.org/public/atip.reports.03/atip03.042.pdf) werden derzeit aufgebaut. Auch in den USA wird ein Biobankprojekt diskutiert (500.000-1.000.000; [5]). Daneben gibt es eine Vielzahl kleinerer und mittlerer Biobanken, die nicht alle aufgezählt werden können.

Glossar

Anthropometrische Größen – Maße des menschlichen Körpers. *Antropometrie* (von gr. *anthropos* Mensch und gr. *metron* Maß) ist die Lehre vom Vermessen des Menschen.

Epidemiologie – befasst sich mit der Verbreitung von Krankheiten und deren wichtigsten Risikofaktoren in der Bevölkerung. Die *Genetische Epidemiologie* stellt die Frage: *Wie stark sind erbliche Faktoren für das Vorkommen und die Verbreitung bestimmter Krankheiten von Bedeutung?*

Genotypisierung – ermittelt Variationen in DNA-Sequenzen (*Polymorphismen*), durch die sich das Erbgut einzelner Individuen voneinander unterscheidet.

Genetische Prädisposition – vererbte Veranlagung. *Genetisch angelegte Möglichkeit zur Entwicklung einer Krankheit. Durch umweltbedingte Einflüsse kann die Entstehung ausgelöst oder die Ausprägung begünstigt werden.*

Kanzerogene Substanz – eine Substanz, die Krebs verursachen kann.

Phänotyp – äußeres Erscheinungsbild eines Organismus, dies umfasst auch die physiologischen Eigenschaften.

Polygene Erkrankung – Krankheit, die auf Veränderungen an mehreren Genen beruht.

Tabelle 1: Anzahl der Teilnehmer an den MONICA/KORA Surveys S1 bis S4 in Augsburg (insgesamt n=18.079).

Das Alter lag zum Zeitpunkt der Erhebung zwischen 25 und 74 Jahren und liegt nun im Jahr 2005 zwischen 30 und 90 Jahren.

	Survey S1 1984/85	Survey S2 1989/90	Survey S3 1994/95	Survey S4 1999/01
Men	2023	2482	2405	2090
Women	1999	2458	2451	2171

Um die internationale Zusammenarbeit zu fördern, wurde ein Konsortium mit dem Namen Public Population Project in Genomics (P3G) gegründet. Das Ziel von P3G ist die Etablierung von Standards, Nomenklaturen und Kommunikationsmöglichkeiten sowie der Austausch von technischem Know-how und ethischen Regeln bei Biobanken. Dadurch soll in Zukunft eine effiziente Nutzung von Daten und Bioproben über Ländergrenzen hinweg ermöglicht werden (www.p3gconsortium.org). KORA-gen ist seit Mitte 2005 Mitglied von P3G.

Es gibt viele gute wissenschaftliche Argumente für große Biobanken [6,7]. Es sollte aber auch erwähnt werden, dass einige Wissenschaftler Bedenken wegen des aufkommenden Booms haben. Die Datenbanken werden nur so gut sein, wie die eingehenden individuellen klinischen und Expositionsdaten sind. Die Meinungen variieren darüber, ob das Standardvorgehen mit einer routinemäßigen Untersuchung des Patienten ausreichend ist. Eine weit

fundamentalere Kritik ist, dass wir die wichtigsten Krankheitsursachen schon kennen, nämlich falsche Ernährung, Rauchen und andere verhaltensbedingten Einflüsse. Eine Quantifizierung wie das Krankheitsrisiko mit dem individuellen genetischen Make-up einer Person variiert, wird im Allgemeinen die Lösung des Hauptproblems nicht ändern, nämlich die Förderung eines gesünderen Lebensstils. Die enormen Investitionen in die genetische Medizin könnten Ressourcen von der notwendigen Prävention abziehen [8, 9].

Danksagung

KORA-gen wird mit Mitteln des GSF-Forschungszentrums für Umwelt und Gesundheit und des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) finanziert.

Literatur

[1] Wichmann HE. *Methods of Information in Medicine 2005 (in press)*.

[2] Wichmann, H.E. et al.

Deutsches Ärzteblatt 2002; 99:2-4.

[3] Holle R. et al. *Gesundheitswesen 2005; 67 Suppl. 1, 19-25*

[4] Wichmann, H.E. et al. *Gesundheitswesen, 2005; 67 Suppl. 1, 26-30.*

[5] Collins FS. *Nature. 2004;429:475-477.*

[6] Knoppers BM, Fecteau C. *Eur J Health Law. 2003;10:27-41.*

[7] Eaton W. *Ann Epidemiol. 2002;12:445-451.*

[8] Kaiser J. *Science. 2002; 298:1158-1161.*

[9] Willett WC. *Science. 2002;296:695-698.*

Kontakt

Prof. Dr. Dr. H.-Erich Wichmann

Dr. Christian Gieger

Institut für Epidemiologie

GSF-Forschungszentrum für Umwelt

und Gesundheit, Neuherberg/München

E-mail: christian.gieger@gsf.de

www.gsf.de/epi

Tabelle 2: Verfügbaren Daten und Bioproben aus den MONICA/KORA Surveys, die in KORA-gen genutzt werden können

(einige Variablen sind nur für Subgruppen verfügbar).

<p>Befragung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Soziodemographische Angaben • Inanspruchnahme und medizinische Versorgung • Rauchen • Ernährung • Körperliche Aktivität • Medikamente • Familiengeschichte • Frauenspezifische Fragen • Selbstangaben zum Gesundheitszustand • Psychosoziale Fragen 	<p>Untersuchungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systolischer und diastolischer Blutdruck • Anthropometrische Messungen (Größe, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang) • Bioelektrische Impedanz Analyse • Echokardiographie • Elektrokardiogramm • Pluswellenanalyse
<p>Laboruntersuchungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cholesterin (gesamt, HDL, LDL) • Harnsäure • Kreatinin • Glukose (teilweise fasting, teilweise OGTT) • Tryglyceride (teilweise fasting) • HbA1c • Blutbild • HbA1c • Gerinnungs- und Entzündungsparameter 	<p>Biobank</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum • Plasma • DNA • Immortalisierte Lymphozyten • Urin

Die Maus-Managerin

Valérie Gailus-Durner ist Wissenschaftlerin und zweifache Mutter. Ideale Voraussetzungen, wie sie selbst sagt, um ein deutsches Vorzeige-Projekt, die German Mouse Clinic, zu koordinieren.

„Sind sie nicht hübsch?“ Kurze Pause „Sie sind toll.“ Stolz schwingt in der Stimme von Valérie Gailus-Durner. Sie steht etwa in der Mitte ihres winzigen Büros – ein kurzer Schlauch, gestopft mit zwei Schreibtischen über denen Regale hängen. Ihnen gegenüber erzwingen sich zwei Schränke ihren Platz. Einen knappen Meter höchstens gibt der Raum dazwischen noch frei und auch der ist eingenommen: Von den drei Bürostühlen – Einer für Valérie Gailus-Durner, der andere besetzt vom Koordinator von EMMA (Europäisches Maus Mutanten Archiv) – der dritte für Besucher. Mit drei Personen kommt das Büro seinen maximalen Aufnahmekapazitäten bedenklich nahe.

In die feste helle Stimme von Valérie Gailus-Durner hat sich beim Blick auf die Fotografien ihrer beiden Töchter ein sanfter Unterton gemischt. Nun aber wippt sie mit ihren Füßen auf und ab. Die blonden schulterlangen Haare tanzen sanft mit. „Wir müssen uns jetzt ein wenig beeilen. Sonst kommen wir nicht mehr in die Klinik“, sagt sie lachend zu dem Besuch, der gehetzt von einer einstündigen Irrfahrt durch München, wenigstens eine Stunde zu spät bei ihr am Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (GSF) in München Neuherberg in die Tür fällt. Dann weist sie energisch Richtung Tür. Von dort aus geht auf den Balkon – „Kaffee oder Tee? – in der Klinik gibt es für die nächsten Stunden nichts mehr.“ Und von irgendwo zaubert sie noch eine Tafel Schokolade hervor.

Klinik im Miniformat

Valérie Gailus-Durner ist so etwas wie die jeanstragende Verwaltungsdirektorin eines Krankenhauses. Sie kontrolliert die Eingänge, Aufnahmen, koordiniert die Mitarbeiter, ist an den Untersuchungsabläufen, an den Software-Einkäufen und Weiterentwicklungen beteiligt und – überwacht natürlich auch die laufenden Kosten. Alle zwei Wochen treffen wenigstens 60 neue Patienten ein. Sie leiden an Diabetes, Fett- oder Magersucht, sind depressiv oder krebskrank – manchmal lassen sich gar keine Symptome feststellen.

Nicht sonderlich ungewöhnlich? Doch. Denn die Patienten wiegen durchschnittlich 15 bis 40 Gramm und sind zwischen 20 bis 30 Zentimeter lang – mit Schwanz. Valérie Gailus-Durner betreut nicht kranke Menschen, sondern wacht gemeinsam mit ihrem Kollegen Helmut Fuchs über etwa 4000 mehr oder minder auffällige Mäuse in einem einzigartigen Projekt der GSF und dem Nationalen Genomforschungs Netzwerk (NGFN): Der German Mouse Clinic (GMC) – eine Klinik im Miniaturformat.

Dort werden genetisch veränderte Mäuse auf Herz und Nieren untersucht. Jeder kleine Nager der eintrifft, birgt einen Fehler im Erbgut. Im Mäusehospital fahndet eine kleine Armada aus Spezialisten nach den Spuren dieser Fehler im Körper. Werden die Knochen brüchig – , wie bei Osteoporose? Bilden sich Tumore? Zeigen sich Veränderungen im Blutbild?

Schärfste Aufnahmebestimmungen für Mäuse

Mäuse als Modell für den Menschen? Die Idee ist nicht neu. Das Erbgut von Maus und Mensch stimmt zu etwa 90 Prozent überein – viele Gene übernehmen die gleichen Funktionen. Mus musculus hat sich als idealer Organismus erwiesen, die Folgen von Gendefekten zu untersuchen – und muss daher für Untersuchungen allerart und allerorten herhalten. „Die meisten Erbgutveränderung hinterlassen ihre Fahrten im Organismus“, sagt Hrabé de Angelis. Der Genetiker konzipierte und gründete die Klinik. „Es ist unsere Aufgabe, diese Spuren im Körper zu finden.“ Manchmal an Orten, wo man sie nicht erwartet. Also müssen alle Erbgut-veränderten Mauslinien systematisch durchgecheckt werden.

Genau dieses Vorgehen unterscheidet die German Mouse Clinic von anderen wissenschaftlichen Instituten. „Alle Tiere werden gleich behandelt“, erklärt Gailus-Durner, nach einem einheitlich standardisiertem Protokoll, wie man in der Wissenschaft sagt. Das fängt schon bei der Zeugung an. Die Tiere müssen von Eltern stammen, die in ihrem Erbgut auf einem Chromosom die Mutation tragen und auf dem anderen eben nicht.



Frei nach Mendel'schem Gesetz ergibt das dann 25 Prozent mutierte Mäuse, 25 Prozent ohne Gendefekt und 50 Prozent gemischte kleine Nager. „Außerdem ist sicher, dass alle Mäusekinder von ihren Müttern gleich versorgt werden“, so Gailus-Durner. Eine mutierte Mausmutter könnte schließlich andere Verhaltensweisen an den Tag legen, als ihr natürliches Pendant. Jeweils 30 gesunde und 30 Tiere mit Mutationen kommen schließlich bei der Klinik an. Jedes einzelne der Tiere wandert durch die Hände von 14 Expertenteams. Ihr gemeinsames Ziel ist es, zu klären, „ob die Gendefekte Krankheiten auslösen, an denen auch Menschen leiden“, erklärt Gailus-Durner, während sie vorweg durch lange, breite Gänge zielstrebig in Richtung Mauslinik marschiert. Vor der Schleuse werden die letzten Reste der Schokolade verspeist. Dann ist Schicht im Schacht – nun hat Sauberkeit höchste Priorität.

In einer Schleuse müssen Koordinatorin und Besucherin ihre Kleidung gegen sterile Op-Kittel eintauschen. Eine rote Linie kurz vor der Tür, die den endgültigen Eintritt zur Klinik gewährt, – „bitte nicht mit normaler Kleidung übertreten“ - dient als unsichtbare Schranke zwischen Außen- und Innenwelt. Und eine Möglichkeit für Valérie Gailus-Durner, sich wieder kurz in eine Wissenschaftlerin zu verwandeln.

Sie ist Wissenschaftlerin geblieben

Etwa 12 Jahre hat sie nicht etwa Projekte organisiert, sondern selbst äußerst erfolgreich als Molekularbiologin an der Laborbank gestanden. Erst in Konstanz, wo sie an winzigen viren-ähnlichen Bakterienschädlingen so genannten Phagen forschte, in denen heutzutage gentechnisch hergestellte Proteine wie in großen Bibliotheken gelagert werden. Der Clou an diesen Viren ist, dass sie die Proteine, die sie enthalten, auch auf ihrer Oberfläche abbilden können. Wie bei Büchern brauchen die Wissenschaftler nur einen analytischen Blick auf sie werfen, um zu wissen welchen Phagen sie benötigen, um ein Protein herzustellen.

Ihre Arbeit an den Winzlingen hat Gai-

lus-Durner den direkten Weg nach Amerika, beschert. In New Jersey am Waksman-Institut der Rutgers University suchte sie nach Faktoren, die bestimmen, welche Gene vom Erbgut abgelesen werden, wenn eine Hefezelle sich teilt. Etwa zur gleichen Zeit entschlüsselten Wissenschaftler das vollständige Hefegenom. „Da war die Euphorie über das erste entschlüsselte Eukaryoten-Genom sehr groß“, sagt sie mit einem Schmunzeln. „Eine super Zeit“ – sowohl als Wissenschaftlerin wie privat!“ In Highland Park hat sie gewohnt. Eine dreiviertel Stunde von New York entfernt und „trotzdem so nah am Institut, dass man mit dem Fahrrad hinfahren konnte.“

Princeton, Columbia, Rockefeller University direkt im Umfeld. Das sorgte für eine „absolut motivierende Atmosphäre“, gerät sie rückblickend ins Schwärmen. Aber auch die Clubs, Cafés, Museen New York's – „wir haben alles mögliche unternommen“ – will sie nicht missen. Ihr Gatte, auch er Biologe – „er hat den Stickstoffmonoxid-(NO)-Stoffwechsel in Pflanzen entdeckt“ -, der kam aus Konstanz gleich mit in die Staaten. Wie das geklappt hat? „In den Staaten herrscht ein großes Bewusstsein dafür, Wissenschaftlerpaare nicht auseinander zu reißen – und ich konnte mir ja aussuchen, wohin ich wollte“, erzählt sie unbekümmert und schwelgt ein wenig in Erinnerungen: Die erste Tochter, ja, die sei bereits in den USA zur Welt gekommen und somit Amerikanerin.

„Als Mutter beste Voraussetzungen“

Ein ähnliches Prinzip verfolgt auch die GSF, um hochrangige Wissenschaftler nach München zu holen. Und so kehrte die nun dreiköpfige Familie wieder zurück nach Deutschland. Er

als Gruppenleiter am Institut für Biochemische Pflanzenpathologie. Sie stürzte sich in die Bioinformatik und entwickelte Datenbanksysteme, um Informationen aus Erbgut, Zellen oder Proteinen zu speichern und auszuwerten – an jenem Institut, das „Klinikdirektor“ Hrabé de Angelis heute wie damals leitete. Er schätzte die direkte und offene Art seiner Mitarbeiterin und holte sie in sein Maus-Team. „Sie ist Wissenschaftlerin, hat ein ausgeprägtes Gefühl für ihre Mitarbeiter aber trotzdem genügend Selbstbewusstsein, um so ein großes Projekt zu koordinieren und nach außen zu vertreten“, sagt Hrabé de Angelis. Seine Wahl hat er niemals bereut.

Sie im Übrigen auch nicht. Es sei irgendwie die logische Konsequenz ihrer vorherigen Arbeiten gewesen. Valérie Gailus-Durner strebt – nicht nach oben, aber nach neuen Dingen. Nach der „Bench“ – der Laborbank – wollte sie wissen, wie all die Daten ausgewertet werden, die man aus Experimenten gewinnt und dann – „ja, dann dachte ich, dass ich meine Kommunikationsfähigkeiten als Wissenschaftlerin eigentlich nicht wirklich einsetzen kann.“ Nun sei sie eben Wissenschaftsmanagerin, stellt sie fest, ohne dabei irgendwie übermütig zu wirken. Klar mag sie Erfolg und hat ganz sicher nichts dagegen, wenn ihre Arbeit ihrer Karriere dient – aber wer tut das nicht? Das Talent hat sie – „und den nötigen Drive, die Dinge nach vorn zu bringen“, so Hrabé de Angelis. Na ja, meint Valérie Gailus-Durner und grinst, „als Mutter hat man ja auch die besten Voraussetzungen dazu.“

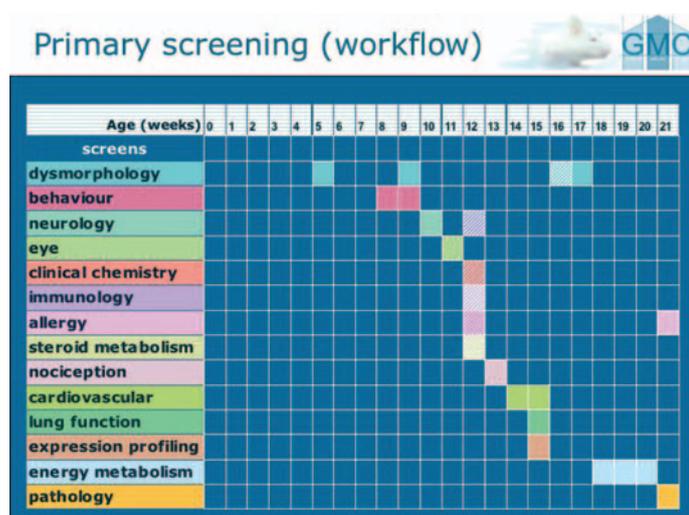
Hightech für Mäuse

Es ist die Wissenschaftsmanagerin, die die Tür zum Innersten der Klinik öffnet und den Blick in einen hell erleuchteten Gang freigibt.

Den Einzug in eine sterile Welt stellt man sich anders vor. Wenigstens wenn man die Reindräume der Computerindustrie im Kopf hat. Hier dominieren weiße Betonwände unterbrochen von blauen Türen. Doch etwas passt nicht in die kahle Welt: In der Luft hängt dieser charakteristische etwas muffige Stallgeruch, den Nager verbreiten. Die Tiere gelangen durch eine extra für sie angefertigte Mäuse-Schleuse in die Klinik. Doch damit ist es nicht getan. Bevor ihnen überhaupt der Zutritt gewährt wird, untersucht ein Tierarzt, ob sie von irgendwelchen Viren oder Bakterien befallen sind. „Das ist absolut wichtig“, erklärt Gailus-Durner, „wenn die Tiere infiziert sind, könnten später auch die Untersuchungsergebnisse nicht mehr stimmen.“ Und das wollten sie schließlich vermeiden.

Erst danach beginnen die eigentlichen Untersuchungen. Die Mäusedoktoren – den Ausdruck mag Gailus-Durner gar nicht – sind Wissenschaftler aus den verschiedensten Bereichen: Tierärzte, „für die Eingangsuntersuchung“, Genetiker, Molekularbiologen, Kardiologen und Neurologen – aber auch Informatiker und Ingenieure, „um die geeignete Netzwerkstruktur zu schaffen“, arbeiten an der German Mouse Clinic. In elf Untersuchungsräumen tasten sie ab, checken das Verhalten der Mäuse, röntgen sie und entnehmen Blut. Alle Geräte, Tische, Instrumente sind auf die kleinen Nager ausgerichtet. Ingenieure haben ein Knochendichtemessgerät für menschliche Arme mausgerecht umgebaut. Das Computertomograf (CT) für dreidimensionale Aufnahmen aus dem Inneren des Tiers, besteht nicht wie beim Menschen aus einer langen Röhre, um die sich das Gerät dreht. Der kleine Patient wird vielmehr vorsichtig in eine schräg angebrachte Röhre gelegt, die sich im CT einmal um sich selbstdreht. Das alles natürlich nur bei voller Betäubung.

„Das Wohlbefinden der Mäuse liegt uns sehr am Herzen“, sagt Gailus-Durner. Aus ethischen aber auch schon aus ganz pragmatischen Gründen. „Wenn die Tiere hier keine optimalen Lebensbedingungen hätten, würden unsere Messergebnisse verfälscht.“ fährt sie fort. So sitzen die Tiere gewöhnlich nicht alleine in einem Käfig. Sie sollen sich schließlich so normal wie möglich entwickeln. Die Untersuchungen unterscheiden sich nicht von denen, die bei Menschen Patienten gemacht werden. Allerdings kann man den kleinen Patienten keine Anweisungen geben, einen Moment still zu halten, „deshalb werden sie für manche Untersuchungen narkotisiert“. Das Verhalten werde spielerisch überprüft. Nur zum Schluss, nach 17 Wochen, da geht es in die Pa-



Bild

thologie, um alle Organe genau zu untersuchen.

Gailus-Durner gehört nicht zu den Menschen, die mit Scheuklappen durchs Leben gehen. Und also hat sie sich mit den ethischen Fragen nach Tierversuchen schon mehrfach auseinander gesetzt. „Sie sind immer eine heikle Sache“, fährt sie fort. „Man sollte sehr verantwortungsbewusst damit umgehen.“ Aber ganz darauf verzichten? „Ich möchte die Mutter sehen, die sich entscheiden muss zwischen Forschung und Fortschritt, die zur Aufklärung von

Krankheitsursachen führt, oder unzureichenden oder fehlenden Behandlungsmöglichkeiten für ihre Kinder.“ Die Alternative zur Mouseclinic würde im Übrigen bedeutend mehr Mäusen das Leben kosten. Einzelne Institute suchen oft nur nach Symptomen in einem Krankheitsgebiet. Es gäbe keinen wissenschaftlichen Austausch, keine Datenbanken, die Ergebnisse sammeln und allen zur Verfügung stellen. „Vermutlich würden an ein und der selben Mutation mehrere Institute forschen“, sagt Gailus-Durner. In der

Klinik hingegen nimmt sich ein Spezialistenteam den Mäusen an, untersucht sie von Kopf bis Fuß und veröffentlicht sämtliche Ergebnisse.

Der nächste Patient der Mouseclinic hat geradezu gesellschaftliche Bedeutung: die Maus ist fett – krankhaft fett. Und bei der zunehmend dickeren Bevölkerung sind nicht nur Mediziner an den Ergebnissen interessiert. Sollten die Wissenschaftler einen genetischen Bezug und mögliche Ansätze für eine Therapie finden, würden wohl die Gesundheitsexperten aufhorchen.

Biotechniker über Patente besorgt

Industrieverbände erklären, dass das Prinzip Abwarten im Hinblick auf Gen-Patentierungen Verwirrung stiftet.

Stephen Pincock (übersetzt von E. Strzelczyk)

Europas Biotech-Gruppe, EuropaBio, reagierte mit Betroffenheit auf die Nachricht, dass die Europäische Kommission es nicht beabsichtigt, auf die unterschiedlichen Umsetzungen der Richtlinie zur Patentierung von humanen Gensequenzen oder Stammzellen in den EU Staaten zu reagieren und diese zu vereinheitlichen. In einem Ende Juli veröffentlichten Bericht, der sich auf die EU Biotechnologie Patentrichtlinie von 1998 bezog, erörterte die Kommission Entwicklungen im Patentbereich. Seit 2000 haben alle EU Mitgliedsstaaten außer Italien, Luxemburg, Lettland und Litauen die Richtlinie in ihr nationales Recht eingeführt. Während die meisten Länder die Richtlinie auf ähnliche Weise umgesetzt haben, haben Frankreich und Deutschland – zwei Länder mit großen Biotech-Sektoren – die Patentschutzung, die für Gensequenzen angeführt wird, jedoch in einer mehr eingeschränkten Art und Weise interpretiert. Diese beiden Länder haben den Umfang für den Patentschutz für humane Gensequenzen auf die spezifische Nutzung begrenzt, die in der Patentanmeldung dargelegt wurde.

In dem Bericht räumt die Kommission ein, dass es Abweichungen in der Art und Weise gibt, wie die Richtlinie umgesetzt wurde, und kommt zu dem Schluss, dass es keine objektiven Grundlagen für Beschränkungen bei traditionel-

len Patentschutzungen von Erfindungen gibt. Trotzdem wird hinzugefügt, dass sie es „nicht beabsichtigen, Stellung in Hinblick auf die Gültigkeit der Umsetzungen der einzelnen Mitgliedsstaaten aufgrund eines klassischen oder limitierten Umfangs beim Schutz von Gensequenzierungen zu beziehen.“

Bo Hammer Jensen, Vorsitzender der Arbeitsgruppe für geistiges Eigentum bei EuropaBio, sagt gegenüber der Zeitschrift „The Scientist“, dass seine Gruppe enttäuscht war, dass die Kommission diese Gelegenheit nicht nutzte, diesbezüglich eine klarere Stellung zu beziehen.

„Wir hätten es vorgezogen, wenn die Kommission deutlich erklärt hätte, dass das, was Deutschland und Frankreich getan haben, nicht der europäischen Richtlinie entspricht“, sagt Jensen. „Was sie tun, ist nicht nur eine Abweichung vom Wortlaut der Richtlinie, sondern von ihrem Sinn“, fügt er hinzu. „Das Hauptziel der Richtlinie war es, die Patentierungsgesetze der EU Mitgliedsstaaten in Einklang zu bringen“, sagte Jensen. „Wir mussten zu dem Schluss kommen, dass das jetzige Resultat eine Situation mit mehr Disharmonien als je zuvor ist.“

Wenn Mitgliedsstaaten eine EU Richtlinie nicht richtig umsetzen, so kann die Kommission beim Europäischen Gerichtshof in Luxem-

burg Klage einreichen. 2003 tat sie dies gegen acht Länder, die die Richtlinie nicht umgesetzt hatten. EuropaBio hätte es gerne gesehen, wenn die Kommission im Fall von Frankreich und Deutschland Klage einreichen würde, sagt Jensen. Die Kommission beschränkt sich jedoch darauf, die Vorgänge zu verfolgen und abzusehen, ob Konsequenzen aus den divergierenden Gesetzgebungen der Mitgliedsstaaten resultieren.

Bezüglich des Themas Stammzellenpatente verfolgt sie eine ähnliche Linie. Während totipotente Stammzellen – jene, welche fähig sind, sich zu menschlichen Wesen zu entwickeln – aufgrund der menschlichen Würde von der Patentierung ausgeschlossen sind, beschloss die Kommission, dass es verfrüht wäre, zu einem definitiven Entschluss im Bezug auf pluripotente Zellen zu kommen.

„Das Gebiet der Biotechnologieforschung entwickelt sich rasch“, sagt der EU Abgeordnete für den Binnenmarkt und Dienstleistungen, Charlie McCreevy, in einer Stellungnahme. „Es ist wichtig, dass die Europäische Union Entwicklungen im Patentrecht zu diesem komplexen und empfindlichen Bereich weiterhin beobachtet.“

Übersetzung aus: The Scientist (Online) Jul. 21, 2005

Links zu diesem Artikel

<http://www.europabio.org>

http://www.europa.eu.int/comm/internal_market/en/indprop/invent/index.htm

http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lg=EN&numdoc=31998L0044&model=guicheti

<http://europa.eu.int/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/03/991&format=HTML&aged=0&language=EN&guiLanguage=en>

News & Confuse Info

Förderung des naturwissenschaftlichen Nachwuchses am XLAB in Göttingen

Modell eines zentralen Experimentallabors

Eva Maria Neher

XLAB ist ein zentrales Experimentallabor auf dem naturwissenschaftlichen Campus der Universität Göttingen und bietet Experimentalkurse für Schüler und Schülerinnen in den Disziplinen Biologie, Chemie, Mathematik/Informatik und Physik.

Die Experimente am XLAB greifen aktuelle naturwissenschaftliche Themen auf, die im Unterricht an den Schulen als hands-on Experimente nicht durchgeführt werden können, da die technischen und personellen Voraussetzungen nicht gegeben sind.

Ziele des XLAB:

- Begeisterung für die Naturwissenschaften wecken
- Förderung der naturwissenschaftlichen Allgemeinbildung
- Förderung der naturwissenschaftlichen Elite
- Steigerung der Mobilität der Studierenden
- Senkung der Studienabbrecherquote
- Internationalisierung der Hochschulen

Lehrbetrieb am XLAB

Am XLAB arbeitet in allen naturwissenschaftlichen Disziplinen je ein vom Kultusministerium abgeordneter Gymnasiallehrer. Die Experimentalangebote werden primär in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern entwickelt und basieren auf deren Spezialkenntnissen in dem jeweiligen Forschungsgebiet. Die Wissenschaftler prägen die Vorgehensweise von der Planung des Experimentes über die Strukturierung des Skriptes bis zur Durchführung. Eine besonders wichtige Aufgabe übernehmen dabei die technischen Mitarbeiter, in dem sie die Labororganisation in Bezug auf Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung garantieren.

Ein Grund für den Lernerfolg liegt in der Tatsache, dass die Schüler aus dem normalen

Unterrichtsplan – wenigstens für einen Tag, besser für mehrere Tage - herausgelöst sind und sich einem Thema ganz intensiv widmen können. Es ist dies ein konzentrierter Lernprozess, bei dem aufbauend auf einfache Grundlagen, oftmals anspruchsvolle theoretische Kenntnisse vermittelt werden können, was ohne das eigene Experimentieren kaum denkbar wäre.

Akzeptanz der Experimentalangebote des XLAB

Seit der Gründung des XLAB steigt die Nachfrage an den Experimentalkursen stetig an. In zunehmendem Masse kommen auch

Schüler aus den benachbarten EU Ländern nach Göttingen, was im wachsenden Europa nicht nur unter dem Aspekt, den naturwissenschaftlichen Nachwuchs zu fördern, von Bedeutung ist, sondern in besonderer Weise die Internationalität von Wissenschaft und Forschung unterstreicht.

Die Schüler und Schülerinnen kommen aus Göttingen und Niedersachsen (63%), der gesamten Bundesrepublik (25%), aus europäischen Nachbarländern und der ganzen Welt (12%).

Seit dem Schuljahr 2000/01 haben mehr als 32 000 Schülertage am XLAB stattgefunden. Allein im Schuljahr 2004/05 haben ca.





Bilder – eine Unterschrift

3500 Schüler an 10 000 Tagen experimentiert.

Die Verteilung der Teilnehmer auf die verschiedenen Fachbereiche ist sehr unausgewogen und spiegelt die Wahl der Leistungskurse in den Naturwissenschaften in der Oberstufe der Gymnasien wieder. Die Biologie ist mit fast 51% das am meisten belegte Fach, gefolgt von der Chemie mit 33%. Die Physik und die Informatik werden noch wenig gewählt. Das Ziel des XLAB muss es sein, das Interesse an diesen Fächern zu mehren, da praktisch alle Studiengänge in den Biowissenschaften und der Medizin gute Grundlagen in Physik, Chemie und Mathematik erfordern. Die erschreckend hohen Studienabbrecherquoten in einigen Fächern sind zum einen durch unzureichende schulische Vorkenntnisse begründet zum anderen aber auch durch eine unrealistische Vorstellung von den Anforderungen, die ein naturwissenschaftliches Studium und eine berufliche Karriere in der Forschung stellen.

XLAB will deutlich vermitteln, dass moderne Forschung sehr stark von interdisziplinärer Zusammenarbeit abhängt. So erleben die Schüler im Rahmen der neurophysiologischen Kurse wie sehr Kenntnisse aus der Physik eingefordert werden oder während der molekularbiologischen Kurse, dass ohne chemische Grundkenntnisse die Experimente und die Theorie nicht zu verstehen sind. Sie erleben Physiker, Informatiker oder Chemiker, die gemeinsam mit anderen Fachwissenschaftlern an einer Fragestellung aus den Biowissenschaften arbeiten.

XLAB will Brücke sein zwischen Schule und Hochschule und konzentriert sich entsprechend auf die Schüler der gymnasialen Oberstufe. Jedoch haben wir durchaus auch die diejenigen Blick, die nicht eine akademische Lauf-

bahn einschlagen wollen, sondern sich für einen Beruf im technischen Bereich interessieren. Nicht nur die Klassen des mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweiges einer Realschule, mit der wir eng zusammenarbeiten, ist hier angesprochen, sondern natürlich auch die Abiturienten, die sich zwar für die Arbeit im Labor begeistern, sich jedoch einem Studium nicht gewachsen fühlen

Das Angebot an Experimentalkursen des XLAB im Fach Biologie ist außerordentlich vielfältig und umfasst u. a. die Anatomie, die Entwicklungsbiologie, die Molekularbiologie oder die Elektrophysiologie. In den gut ausgestatteten Laboren erreicht das Niveau der Experimente durchaus wissenschaftlichen Standard.

Über die ganzjährig angebotenen Experimentalkurse* für Schulklassen und Einzelteilnehmer aus Deutschland hinaus sind zwei herausragende Veranstaltungen besonders beachtenswert. Das ist zum einen das fast vierwöchige internationale Science Camp* für ca. 45 Jugendliche aus der ganzen Welt im Sommer. Jeder Teilnehmer wählt drei jeweils einwöchige Kurse aus den Bereichen Biologie, Chemie, Physik oder Informatik. Die Kurse werden von Wissenschaftlern konzipiert und durchgeführt und werden natürlich in der Sprache der Wissenschaft Englisch gehalten. Das Camp gleicht weit mehr einem wissenschaftlichen Workshop, bei dem am Ende eines jeden Kurses ein professioneller Vortrag im Plenum gehalten wird, als einem typischen Jugendlager. Dennoch ist der soziale Rahmen von ganz besonderer Bedeutung. Das Ergebnis sind Freundschaften, die keine kulturellen, religiösen oder politischen Barrieren kennen. Gerade so, wie wir es von den weltweiten Scientific Communities kennen.

Den Abschluss eines jeden Jahres bildet das Science Festival*. Kurz vor Weihnachten - an zwei auf einander folgenden Tagen - laden wir namhafte Naturwissenschaftler, darunter zahlreiche Nobelpreisträger, aus allen Disziplinen zu öffentlichen Vorträgen ein. Die Vorträge richten sich an Schüler, Lehrer, Studenten, wissenschaftliche Kollegen und natürlich jeden interessierten Bürger. Das Programm lohnt sich und die Schulklassen haben durch ihr zahlreiches Erscheinen und die Anreise aus großer Entfernung gezeigt, dass wir mit diesem Angebot inhaltlich und zeitlich genau richtig liegen.

Eine besondere, ja festliche Prägung erhält das Science Festival durch einen Abendvortrag aus den Geisteswissenschaften in der Aula der Universität. Den ersten Vortrag hat der große Göttinger Germanist Prof. Albrecht Schöne zum Thema „Lichtenbergs Göttinger Zwieback“ gehalten. Im Einsteinjahr 2005 folgt auf den naturwissenschaftlichen Vortrag von Prof. Anton Zeilinger, Wien, der abendliche Festvortrag des Historikers Prof. Mark Walker aus den USA zum Thema „Naturwissenschaften und Nationalsozialismus.“

Kontakt

Dr. Eva-Maria Neher
*XLAB-Göttinger Experimentallabor
 für junge Leute*
 Justus-von-Liebig-Weg 8
 D-37077 Göttingen.
 Tel ++49-551-3912872
 Fax ++49-551-3912951
 Email: emneher@xlab-goettingen.de

Kurskalender, Programme und Anmeldeformulare finden sie unter:
<http://www.xlab-goettingen.de>

Human Frontier Science Program – Interdisziplinarität und Interkontinentalität sind gefragt



Das Human Frontier Science Program (HFSP) hat sich in den 15 Jahren seines Bestehens zu einer festen Größe in der internationalen Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Lebenswissenschaften entwickelt. Ein Auslandsstipendium oder eine Forschergruppe über HFSP finanziert zu bekommen gilt als Auszeichnung und als Ausweis fachlicher Exzellenz. Seit 1990 haben mehr als 2500 Forscher einen „research grant“ erhalten; mehr als 1900 sind mit einem HFSP-Stipendium ins Ausland gegangen. In dieser Zeit sind neun über HFSP geförderte Forscher mit dem Nobelpreis ausgezeichnet worden. Wissenschaftler aus rund 55 Staaten haben in diesem Jahr ihr Interesse an einer Förderung durch HFSP bekundet.

In der Oberliga der Lebenswissenschaften weltweit mitzuspielen sollte Ansporn für alle Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in unserem Land sein. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung will sie hierin unterstützen, indem es unter anderem den jährlichen nationalen Finanzierungsbeitrag für HFSP bereitstellt. Es knüpft daran allerdings auch die Erwartung, dass die deutsche Szene sich intensiv an diesem Programm beteiligt.

Ergebnis der Auswahlrunde 2005

Erfolgsquote: gut; zahlenmäßige Beteiligung: könnte besser sein. Auf diese Kurzformel ließe sich das Abschneiden Deutschlands bei der Vergaberunde 2005 von Beihilfen für Forschergruppen und Stipendien des HFSP reduzieren.

In seiner diesjährigen Vergaberunde hat das HFSP 34 interdisziplinäre Forschergruppen (Research Grants) bewilligt, 7 davon sind Nachwuchsgruppen (Young Investigator Grants YG). Weiterhin wurden 101 Auslandsstipendien (Fellowships) vergeben, davon 12 an solche Naturwissenschaftler und Ingenieure, die sich in ein lebenswissenschaftliches Thema einar-

beiten wollen (Cross-Disiplinary Fellowships). Schließlich werden 18 Wissenschaftler/innen gefördert, die sich im Anschluss an einen Auslandsaufenthalt wieder in ihrem Heimatland mit einer Arbeitsgruppe etablieren wollen (Career Development Awards CDA).

Forschergruppen

Von den 719 Interessenbekundungen, die in Straßburg für die Auswahlrunde 2005 eingegangen sind, sind 86 zur Einreichung eines detaillierten Antrags („full application“) aufgefordert worden. Die folgende Begutachtung hat dann schließlich 34 „Siegergruppen“ ergeben. Die durchschnittliche Erfolgsquote hier beträgt also je nach Sichtweise entweder knapp 5% bezogen auf die Anzahl der Interessenbekundungen oder 35% bezogen auf die „full applications“. Eine auch für deutsche Verhältnisse durchaus akzeptable Größenordnung.

Bei den jetzt neu startenden Forschergruppen kommen diesmal nur 11 der insgesamt 117 Wissenschaftler aus deutschen Einrichtun-

gen. Dagegen finden sich deutlich mehr französische (16) und britische (17) Wissenschaftler unter den Geförderten. Diese stellen, zusammen mit den USA, auch mehr „principal investigators“. Unsere Erfolgsquote liegt mit 42% bezogen auf die „full applications“ etwa im gleichen Rahmen wie die der Franzosen, Briten und Amerikaner.

Bemerkenswert gut schneiden deutsche Wissenschaftler dagegen bei den Nachwuchsgruppen (YG) ab. Sie sind an dreien der sieben bewilligten Gruppen beteiligt und stellen bei zwei Gruppen sogar den Gruppenleiter (PI).

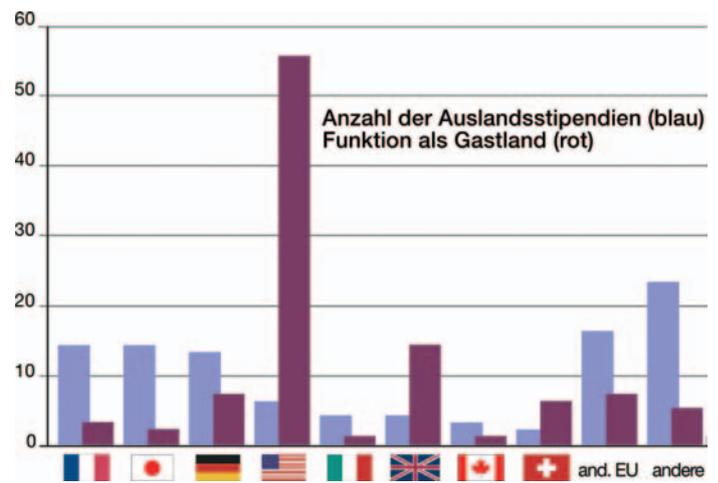
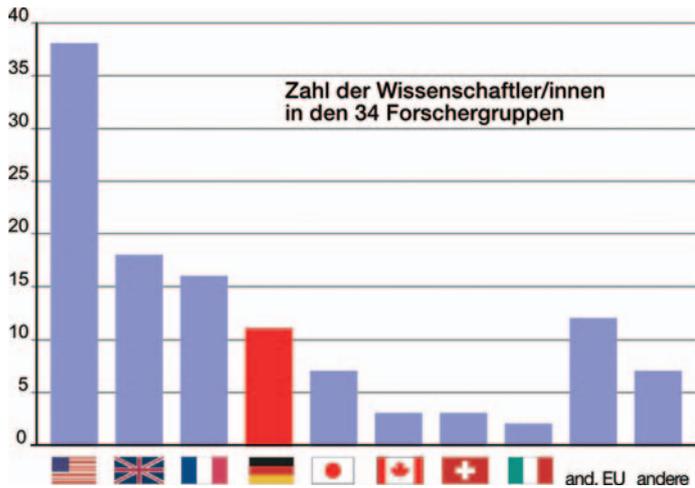
Auswahlrunde 2005 auf einen Blick

(Angaben in % bei den Forschergruppen beziehen sich auf das Verhältnis von Aufforderung zur Antragstellung zu Bewilligungen)

Auslandsstipendien

Nur knapp 6% der Antragsteller für ein Auslandsstipendium kamen aus Deutschland:

	Gesamt	Deutschland
1. Anzahl Forschergruppen		
· beantragt	719	
· bewilligt	34	
(davon Nachwuchsgruppen YG)	7	
2. Anzahl der Personen		
· Interessenbekundungen	2331	205
· Aufforderung z. Antragstellung	308	26
· bewilligt	117 (38%)	11 (42%)
(davon Nachwuchsgruppen YG)	21	3
Stipendien		
· Anträge	674	39
· bewilligt	101 (15%)	13 (33%)
Career Development Awards		
· Anträge	47	6
· bewilligt	18 (38%)	3 (50%)



39 von insgesamt 674. Letztes Jahr waren es noch 8%. Das Ergebnis erscheint allerdings nur auf den ersten Blick etwas mager. Denn schaut man sich die Erfolgsquote (Verhältnis der Anzahl der Anträge zu den bewilligten Stipendien) der deutschen Stipendiaten an, liegt sie mit 33% weit vor den USA (20%), Großbritannien (17%) und Frankreich (13%). Die durchschnittliche Erfolgsquote liegt bei 15%. Insgesamt haben wir hier mit 13 von 101 vergebenen Stipendien gut abgeschnitten. Bedauerlicherweise ist Deutschland als Gastland für ausländische Forscher auch weiterhin nicht übermäßig attraktiv. Es zeichnet sich das gleiche Bild wie in den Vorjahren ab: 70 % der Stipendiaten ziehen einen Aufenthalt in den USA oder Großbritannien vor; gerade mal etwas mehr als 5 % haben sich Deutschland ausgesucht.

Die Rückkehrbeihilfen (Career Development Awards), die jüngeren Stipendiaten ermöglichen sollen, sich in ihrem Heimatland eine unabhängige Forscherexistenz aufzubauen, erfreuen sich besonders großer Beliebtheit in Deutschland, Frankreich und Japan. Von den 18 vergebenen CDA gehen 3 an deutsche Wissenschaftler.

Wir sollten unsere Beteiligung am HFSP verbessern

Auch wenn unsere Bilanz in diesem Jahr im Großen und Ganzen wieder zufriedenstellend ist, erscheint die deutsche Beteiligung an diesem Programm angesichts unseres Potenzials an guten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern durchaus noch ausbaufähig.

Vor allem könnte die Zahl der Antragsteller aus Deutschland erhöht werden. Die Existenz des HFSP ist nicht überall gleichermaßen gut bekannt. Daher sollten vor allem dieje-

nigen, die mit diesem Programm bereits gute Erfahrungen gemacht haben, diese an andere Kollegen weitervermitteln und dafür werben, dass mehr Anträge aus Deutschland kommen. Werbung muss auch bei ausländischen Partnern ansetzen, die über ein Stipendium nach Deutschland kommen möchten: wir sollten unsere Möglichkeiten als Gastland stärker nutzen. Auch wenn die Erfolgswahrscheinlichkeit für eine Förderung nicht übermäßig hoch ist (aber sie ist vergleichbar mit der in vielen nationalen Programmen), sollte man sich nicht von einer Antragstellung abhalten lassen. Wichtig erscheint außerdem, dass deutsche Wissenschaftler stärkere Präsenz als „principal investigator“ zeigen: mitmachen ist gut, initiieren ist besser!

Letztlich aber entscheidet nicht die Anzahl der eingereichten Anträge, sondern vor allem deren Qualität. Damit man aber nicht schon aus formalen Gründen auf der Stufe der Interessenbekundung (Letter of Intent) scheitert, nachfolgend einige Hinweise auf häufigere Fehler: Anträge für Forschergruppen müssen grundsätzlich die drei „i“ (innovativ, interdisziplinär und international – besser interkontinental) erfüllen. Leider entsprechen viele der im Straßburger HFSP Büro eingehenden Interessenbekundungen diesen Voraussetzungen nicht.

Seit seiner Gründung 1989 ruht das HFSP auf zwei wissenschaftlichen Säulen: der Hirnforschung und der Molekularbiologie. Aus der Erkenntnis heraus, dass sich die Gebiete an vielen Stellen methodisch und wissenschaftlich überlappen, ist 2001 das Ziel des HFSP auf das „Studium komplexer Mechanismen lebender Systeme“ neu definiert worden. Die Bedeutung der Interdisziplinarität der Forschungsansätze, die von Beginn an neben der Interkontinentalität ein wesentliches Kriterium für die Förderung

durch dieses Programm ist, ist auf diese Weise nochmals unterstrichen worden. Insbesondere soll damit auch eine stärkere Beteiligung von Wissenschaftlern aus nicht-biologischen Disziplinen, wie zum Beispiel Mathematikern, Chemikern und Physikern, angeregt werden. Bei den Begutachtungen wird jetzt verstärkt darauf geachtet, dass dieses Ziel erreicht wird. Waren 2004 schon in etwa 60% der Forschergruppen Wissenschaftler aus Fächern außerhalb der traditionellen Lebenswissenschaften vertreten, wird dies in diesem Jahr schon bei 80% der Gruppen der Fall sein.

Außerdem gibt es weitere formale Gründe, aus denen Förderungswünsche regelmäßig zurückgewiesen werden müssen. Solche Gründe könnten darin liegen, dass das Thema außerhalb des geförderten Bereichs liegt (z.B. eines aus der klinischen Medizin), oder weil das Projekt eine reine Fortsetzung einer bereits bestehenden Kooperation ist. Auch sollte eine Forschergruppe ausreichend groß sein: zwei Partner sind die untere Grenze (das ist 2005 nur in einem Fall vorgekommen), vier sollten es im Idealfall sein; wenn möglich auch aus mehr als zwei Ländern bzw. Kontinenten. Übrigens: der Kreis der „eligible countries“, also der Länder, die einen PI stellen können, hat sich in diesem Jahr um Australien und Korea erweitert.

Es lässt sich also unnötige Arbeit und Frust vermeiden, wenn man die Rahmenbedingungen beachtet. Im Zweifel sollte man sich vorher an das HFSP-Büro wenden (mreddington@hfsp.org) oder HFSP im Internet besuchen (www.hfsp.org).

Kontakt

Dr. Ulrich Schlüter
 Projektträger Jülich des BMBF
 E-Mail: u.schluefer@fz-juelich.de

Plants for the Future

strategische Forschungs-Agenda gibt den Rahmen zur Entwicklung der europäischen Landwirtschaft für die nächsten zwei Jahrzehnte



Strasbourg, 5. Juli 2005. Vertreter vielfältiger Interessensgruppen stellten Anfang Juli gemeinsam ihr Programm "Plants for the Future", eine strategische Forschungs-Agenda, vor. Darin wird aufgezeigt, wie sich Europa durch Pflanzengenom-Forschung und Biotechnologie in einer sicheren Weise die genetische Vielfalt von Pflanzen zu Nutzen machen kann. Forschungsinstitutionen, Industrie, Landwirte, Politiker, die Finanzwelt, Aufsichts- und Genehmigungsbehörden haben dazu ebenso beigetragen wie Verbraucher- und Umweltorganisationen.

"'Plants for the Future' ist ein beeindruckendes Beispiel dafür, wie Zusammenarbeit die Wettbewerbsfähigkeit steigern kann. Die gemeinsame Anstrengung aller in der landwirtschaftlichen Wertschöpfungskette Beteiligten bei der Identifizierung und Berücksichtigung von wissenschaftlichem und technologischem Potential, von Marktchancen und Verbrauchernachfrage kann nur vorteilhaft für die Zukunft des Landwirtschaftssektors sein," sagt Janez Potocnik, EU-Kommissar für Wissenschaft und Forschung. "Pflanzengenomforschung und Biotechnologie werden durch die Erschließung nachwachsender biologischer Ressourcen eine maßgebliche Rolle für die Nachhaltigkeit unserer Wirtschaft spielen." Die Agenda beschreibt die strategischen Forschungsprioritäten für die kommenden zwei Jahrzehnte. Prioritäre Ziele sind die Produktion von sicheren und gesunden Nahrungs- und Futtermitteln und die Verbesserung der Wettbewerbsfähigkeit der landwirtschaftlichen Wertschöpfungskette mit einem gleichzeitigen Beitrag zur Nachhaltigkeit.

"Wenn wir von der landwirtschaftlichen Wertschöpfungskette Europas sprechen, reden wir von einem jährlichen Umsatz von mehr als 600 Mrd. Euro, von 8% der europäischen Beschäftigung und von 17 Millionen landwirtschaftlichen Betrieben. Forschungstätigkeit und die Anwendung von Genomik und Biotechnologie werden diesen führenden wirtschaftlichen Sektor fördern," sagt Hans Kast, Vorsitzender von EuropaBio, der Vereinigung der europäischen Biotechnologie Unternehmen. "Der Konsens aller Interessensgruppen über die Forschungs-Agenda ist eine bedeutende Leistung und zeigt klar, dass Europa gewillt

ist, die Vorteile der Pflanzenbiotechnologie zu nutzen," fügt er hinzu.

"Mit 'Plants for the Future' stellen wir uns vier wesentlichen Herausforderungen: Produktion von gesunden, sicheren und ausreichenden Lebens- und Futtermitteln bei gleichzeitiger Sicherung einer nachhaltigen Landwirtschaft und Landschaft, Entwicklung von "grünen" Produkten wie biologischen Materialien und Treibstoffen und schließlich der Sicherung von Europas Wettbewerbsfähigkeit, der Wahlmöglichkeit der Verbraucher und einem verantwortungsbewusstem Umgang mit Möglichkeiten und Ressourcen," sagt Marc Zabeau, Präsident von EPSO, der Europäischen Organisation für Pflanzenwissenschaften. "Dies wird durch öffentliche und private Finanzierung auf regionaler, nationaler und europäischer Ebene erreicht werden. Ich bin über den Vorschlag der Europäischen Kommission erfreut, 6,2 Mrd. Euro im nächsten EU Forschungsrahmenprogramm für den Bereich Ernährung, Landwirtschaft und Biotechnologie vorzusehen. Wir werden in den EU-Mitgliedsstaaten unsere Agenda vorstellen, diskutieren und uns der nationalen Unterstützung versichern." Die gemeinsame Forschungsplattform "Plants for the Future" wird sich auf europäische Aspekte der Landwirtschaft, der Rohstoff- und der Lebens- und Futtermittelproduktion fokussieren, wie z.B. Ölpflanzen mit einem höheren Anteil langkettiger, mehrfach-ungesättigter Fettsäuren mit klaren Gesundheitsvorteilen für den Menschen oder Nahrungspflanzen mit höheren Vitamin-Gehalten. Die Forschungsplattform wird sich aber auch Futterpflanzen von europäischer Bedeutung widmen, wie z.B. Getreide, Leguminosen und Raps. Ein besonderer Fokus auf Biodiversität wird dazu beitragen, die Vielfalt der in Europa angebauten Kulturpflanzen zu erweitern. Darüber hinaus werden solche Kulturpflanzen im Hinblick auf einen reduzierten Einsatz von landwirtschaftlichen Hilfsstoffen und auf einen verbesserten Schutz vor Schädlingen und Krankheiten weiter entwickelt werden.

Als Antwort auf Klimaveränderungen und in dem wachsenden Bewusstsein für Verantwortung gegenüber der Umwelt werden die

Pflanzenwissenschaften zu Schlüssel-technologien in einer biologisch basierten Volkswirtschaft werden, in der Energie, Rohstoffe und regenerative Materialien zunehmend vom landwirtschaftlichen Sektor erzeugt werden.

"Diese Forschungs-Agenda der Pflanzenwissenschaften wird es den europäischen Landwirten ermöglichen, Produktivität und Qualität ihrer Pflanzen zu verbessern und gleichzeitig unsere Umwelt zu entlasten. Dies ist der Schlüssel zur Befriedigung von Verbrauchernwünschen und zum Bestehen in einem weltweiten Wettbewerb, ebenso zur Erhaltung des ländlichen Raums und der europäischen Kulturlandschaft," sagt Pierre Pagesse, Mitglied des Präsidiums von COGECA, der Vereinigung der landwirtschaftlichen

Genossenschaften in der EU. "Ich bin auch davon überzeugt, dass 'Plants for the Future' neue Möglichkeiten eröffnen wird, die Biodiversität zu vergrößern und in Züchtungsprogrammen nutzbar zu machen."

Giles Chichester, Vorsitzender des Industrie-Ausschusses des Europäischen Parlaments sagte, "Es ist mir eine große Freude die Pflanzen-Technologieplattform vorzustellen und das Projekt durch meinen Vorsitz einer korrespondierenden Arbeitsgruppe im Parlament zu unterstützen. Dies ist ein wesentliches Forschungsgebiet, sowohl wegen des Nutzens, das es hervorbringen kann als auch als Quelle für weiteres wirtschaftliches Wachstum. Die Art, in der die beteiligten Gruppierungen sich zu dieser Plattform zusammen gefunden haben ist ein bemerkenswertes Beispiel für Zusammenarbeit und übergreifende Zukunftsplanung."

Kontakte für weitere Informationen

Karin Metzloff

[European Plant Science Organisation \(EPSO\)](http://EuropeanPlantScienceOrganisation.org)

Telefon/Fax +32 9 331 3810/3811

Email Karin.Metzloff@psb.ugent.be

Adeline Farrelly,

[EuropaBio](http://EuropaBio.org)

Telefon +32 2 735 0313,

Email a.fareilly@europabio.org

Forschungspolitischer Appell der Max-Planck-Gesellschaft



Mehr Investitionen in Bildung, Wissenschaft und Forschung für die Zukunftsfähigkeit unseres Landes gefordert. Mit zehn Thesen appelliert die Max-Planck-Gesellschaft an die politischen Entscheidungsträger: Nur eine "konsequente Politik der Innovation" könne die Zukunftsfähigkeit Deutschlands sichern. Bildung, Wissenschaft und Forschung müssten "ganz oben auf die politische Agenda" gesetzt werden. Es dürfe daher keine "halbherzige" Wis-

senschafts- und Bildungspolitik geben.

Die Max-Planck-Gesellschaft fordert eine Innovationspolitik mit "langem Atem". Denn jeder Innovation gingen immer neue Erkenntnisse und neu geschaffenes Wissen voraus. Die erkenntnisorientierte, anwendungs-offene Grundlagenforschung stehe am Anfang der Wertschöpfungskette. Die Grundlagenforschung zu fördern sei eine übergeordnete und langfristige Aufgabe des Staates, denn: "Eine Innovationsförderung, die sich ausschließlich

an den Einschätzungen und Interessen der heute herrschenden Marktbedingungen orientiert, verspielt die Chancen auf bahnbrechende Innovationen der Zukunft", so der Appell der Forschungsorganisation. Richtung und Dynamik der Innovationspolitik würden aber auch im internationalen Wettbewerb vorgegeben. So habe Großbritannien beschlossen, seine Forschungsausgaben in den Jahren 1997 bis 2007 zu verdoppeln.

Frankreich habe im Jahr 2005 sein öffentliches Forschungsbudget um zehn Prozent gesteigert. Die USA, Japan und weitere Staaten investierten im Vergleich zu Deutschland einen höheren Anteil ihres Bruttoinlandsprodukts für Forschung und Entwicklung.

Die Max-Planck-Gesellschaft mahnt an, dass das Innovationspotenzial von Wissenschaft und Forschung bislang zu stark durch die bestehenden rechtlichen Rahmenbedingungen eingengt werde. Daher müsse die Frage, welche innovationshemmenden Einflüsse von einer Regelung ausgehen, bei der Beurteilung von Gesetzen und Verordnungen mehr als in der Vergangenheit mitbedacht werden. Als Beispiele werden aufgeführt: Das Gesetz zur Grünen Gentechnik, das Stammzellgesetz ebenso wie die geplante Novellierung des Urheberrechts. Solche restriktiven Regelungen blockierten die Wissenschaft und verhinderten, vorhandenes Forschungspotenzial auszuschöpfen. Signifikante Änderungen werden auch für die bestehenden dienst- und tarifrechtlichen Regelungen angemahnt.

Die Max-Planck-Gesellschaft fordert, Beschäftigungsverhältnisse in der Wissenschaft flexibel und leistungsgerecht zu gestalten. Gerade für jüngere Forscher könnten die Beschäftigungsmöglichkeiten verbessert werden, wenn eine Befristung auch für Verträge möglich wird, die über Drittmittel finanziert werden. Dies hätte den Vorteil, dass Beschäftigungsverhältnisse über die gesetzlich vorgeschriebenen Befristungszeiträume hinaus so lange weiter geführt werden könnten, wie eine Finanzierung gegeben ist.

Eine erfolgreiche Innovationspolitik setze außerdem ein forschungsfreundliches Klima in der Gesellschaft voraus; vorhandene

Zehn Thesen

1. Vorrang für Innovation

Nur eine konsequente Politik der Innovation führt Deutschland aus der Krise. Bildung, Wissenschaft und Forschung müssen ganz oben auf die politische Agenda gesetzt werden.

2. Nachhaltige Förderung von Bildung und Wissenschaft

Bildung und Wissenschaft müssen konsequent und nachhaltig gefördert werden. Es darf keine halbherzige Bildungs- und Wissenschaftspolitik geben.

3. Innovation braucht Grundlagenforschung

Innovationspolitik braucht einen langen Atem. Ohne Investitionen in die Grundlagenforschung gibt es keine bahnbrechenden Innovationen.

4. Innovation braucht exzellente Hochschulen

Die Hochschulen bedürfen einer Finanzierung, die es ermöglicht, den Anschluss an die internationale Spitze zurückzugewinnen. Die Profilbildung der Hochschulen muss unterstützt werden.

5. Autonome Wissenschaft – Fördernder Staat

Der Staat unterstützt Wissenschaft und Forschung am besten, indem er fördert, initiiert und moderiert. Die Autonomie der Wissenschaftsorganisationen muss ausgebaut werden.

6. Profil des Wissenschaftssystems schärfen

Bund und Länder müssen gemeinsam mit den Wissenschaftsorganisationen das Wissenschaftssystem sinnvoll weiterentwickeln.

7. Wissenschaft und Wirtschaft: Partnerschaft stärken

Das Zusammenspiel von Wissenschaft und Wirtschaft muss verbessert werden. Es gilt, Lücken zu schließen und Kräfte zu bündeln.

8. Forschungsfreundliche Rahmenbedingungen setzen

Die bestehenden administrativen, rechtlichen und gesellschaftlichen Rahmenbedingungen engen das Innovationspotential von Wissenschaft und Forschung zu stark ein und bedürfen einer grundlegenden Novellierung. Forschungsbürokratie muss abgebaut und forschungsfreundliche, international wettbewerbsfähige Bedingungen müssen sichergestellt werden.

9. Beschäftigungsbedingungen optimieren

Beschäftigungsverhältnisse in der Wissenschaft müssen flexibel und leistungsgerecht ausgestaltet werden. Die Vereinbarkeit von Familie und Wissenschaft als Beruf muss verbessert werden.

10. Für Forschung begeistern – Zukunft sichern

Eine erfolgreiche Innovationspolitik setzt ein forschungsfreundliches Klima in der Gesellschaft voraus. Alle Potentiale der Forschung müssen genutzt werden.

Denk- und Handlungsblockaden müssten durch einen "aktiv geführten Dialog über die Freiräume und Grenzen der Forschung" überwunden werden.

Der Staat unterstütze Wissenschaft und Forschung am besten, indem er "fördert, initiiert, moderiert" und dabei die Autonomie der Wissenschaftsorganisationen weiter ausbaut. "Grundsätzlich bewährt"

habe sich das von Bund und Ländern gemeinsam politisch verantwortete Wissenschaftssystem in Deutschland mit seiner insti-

tutionellen Vielfalt, seiner Aufgabenteilung wie Aufgabenverschränkung vor allem zwischen universitären und außeruniversitären Einrichtungen. Die Max-Planck-Gesellschaft appelliert, auch die Hochschulförderung erheblich auszubauen. Die Hochschulen müssten in die Lage versetzt werden, möglichst vielen qualifizierten Studierenden ein in der Breite und in der Spitze international wettbewerbsfähiges Hochschulstudium zu bieten.

Von zentraler Bedeutung für den Innovationsprozess wird die Partnerschaft zwischen

Wissenschaft und Wirtschaft hervorgehoben. Mit dem "Innovationsfonds der Deutschen Forschung" hat die Max-Planck-Gesellschaft bereits ein neues Konzept entwickelt, das die Lücke im Technologietransfer zwischen Wissenschaft und Wirtschaft schließen soll.

Forschungspolitischer Appell der Max-Planck-Gesellschaft (Volltext): www.mpg.de/pdf/forschungspolitischer_Appell_MPG_Juni2005.pdf

Europäischer Forschungsrat

Mitglieder des wissenschaftlichen Rates benannt

Die Europäische Kommission hat die 22 herausragenden Persönlichkeiten bekannt gegeben, die als erste dem wissenschaftlichen Rat des Europäischen Forschungsrates angehören werden. Der Europäische Forschungsrat ist eine von der Kommission im siebten Forschungsrahmenprogramm (2007-2013) vorgeschlagene Organisation zur Finanzierung von Pionierforschung. Der wissenschaftliche Rat ist ein unabhängiges Gremium, dessen Aufgabe darin bestehen wird, die Wissenschaftsstrategie des Europäischen Forschungsrates zu bestimmen und sicherzustellen, dass dessen Tätigkeit mit den Erfordernissen wissenschaftlicher Spitzenleistungen im Einklang steht. Die 22 Persönlichkeiten wurden von einem unabhängigen Ausschuss hervorragender Wissenschaftler unter dem Vorsitz von Lord Patten of Barnes, Kanzler der Universitäten Oxford und Newcastle-upon-Tyne, ausgewählt.

In ihrem im April 2005 veröffentlichten Vorschlag für das siebte Forschungsrahmenprogramm (2007-2013) schlägt die Kommission die Schaffung eines unabhängigen Europäischen Forschungsrates vor, der in allen wissenschaftlichen und technologischen Feldern, auch in den Sozial- und Geisteswissenschaften, die Pionierforschung konkurrierender Forscherteams auf europäischer Ebene unterstützen soll. Der Vorschlag, der sowohl von der Wissenschaftsgemeinde als auch den Regierungen der Mitglied-

staaten äußerst positiv aufgenommen wurde, zielt darauf ab, das Spitzenniveau der europäischen Forschung stärker zu fördern. Der Europäische Forschungsrat wird nach Prüfung von Fachkollegen Höchstleistungen in der europäischen Forschung sowie Stipendien finanzieren.

Die Kommission hat in den letzten zwei Jahren die Idee eines Europäischen Forschungsrates – den die europäische Forschergemeinschaft einhellig als notwendiges Element des Europäischen Forschungsraums ansieht – zu einem ernsthaften politischen Vorhaben entwickelt. Die Besetzung des wissenschaftlichen Rates ist ein wichtiger praktischer Schritt zur Schaffung des Europäischen Forschungsrates. Dieser soll seine Tätigkeit Anfang 2007 aufnehmen, sofern die Vorschläge der Kommission vom Europäischen Parlament und dem Rat angenommen werden. Durch die vorzeitige Gründung des wissenschaftlichen Rates können bereits jetzt Gespräche über die Wissenschaftsstrategie und die Durchführungsmethoden des Europäischen Forschungsrates geführt werden.

Der wissenschaftliche Rat ist ein unabhängiges Gremium, das die in Wissenschaft und Forschung vorhandenen Interessen auf höchster Ebene vertreten wird. Seine Mitglieder, die ohne Einflussnahme der Kommission ausgewählt wurden, werden unabhängig von politischen oder sonstigen Interessen ad personam handeln. Auf diese Weise werden Qualität und Unabhängigkeit des wissenschaftlichen Urteils gewährleistet, die der Schlüssel zum Erfolg des Europäischen Forschungsrates sind.

Biografische Angaben zu den Mitgliedern finden sich unter: <http://europa.eu.int/rapid/pressReleasesAction.do?reference=MEMO/05/265>
Pressemitteilung EC IP/05/956; Brüssel, den 18. Juli 2005

Die 22 Gründungsmitglieder des wissenschaftlichen Rates sind:

*Dr. Claudio BORDIGNON (IT)
Prof. Manuel CASTELLS (ES)
Prof. Dr. Paul J. CRUTZEN (NL)
Prof. Mathias DEWATRIPONT (BE)
Dr. Daniel ESTEVE (FR)
Prof. Pavel EXNER (CZ)
Prof. Dr. Hans-Joachim FREUND (DE)
Prof. Wendy HALL (UK)
Prof. Dr. Carl-Henrik HELDIN (SE)
Prof. Dr. Fotis C. KAFATOS (GR)
Prof. Dr. Michał KLEIBER (PL)
Prof. Norbert KROO (HU)
Prof. Maria Teresa V. T. LAGO (PT)
Dr. Oscar MARIN PARRA (ES)
Prof. Robert MAY (UK)
Prof. Helga NOWOTNY (AT)
Prof. Christiane NÜSLEIN-VOLHARD (DE)
Dr. Leena PELTONEN-PALOTIE (FI)
Prof. Alain PEYRAUBE (FR)
Dr. Jens R. ROSTRUP-NIELSEN (DK)
Prof. Salvatore SETTIS (IT)
Prof. Dr. med. Rolf M. ZINKERNAGEL (CH)*

Deutschland und Frankreich bauen gemeinsame Forschung aus – Gemeinsame Erklärung zur Innovationspolitik

Deutschland und Frankreich bauen die Kooperation in der Forschung weiter aus. Bundesforschungsministerin Edelgard Bulmahn und ihr französischer Amtskollege François Goulard unterzeichneten in Potsdam eine Erklärung zur Intensivierung der Kooperation auf dem Feld der Innovationspolitik. Beide Länder müssten Motor für die Gestaltung des Europäischen Forschungsraums sein, erklärten Goulard und Bulmahn: „Wir wollen daher noch stärker als bisher die Möglichkeiten einer Verzahnung unserer exzellenten Forschungseinrichtungen ausloten und dafür neue Kooperationsinstrumente und –modelle entwickeln.“ Das zum Jubiläum des Elysée-Vertrags zwischen beiden Ministerien im Jahr 2003 vereinbarte bilaterale Arbeitsprogramm werde laufend erweitert.

Die Vernetzung zwischen deutschen und französischen Forschungsorganisationen und –einrichtungen sei so eng wie mit keinem anderen Land. „Das Programm für Spitzenuniversitäten in Deutschland und die Gründung einer Forschungsagentur in Frankreich sowie

die Innovationsinitiativen beider Länder ergeben weitere Perspektiven für gemeinsames Handeln“, erklärten die Minister. Als konkretes Beispiel nannten sie die Eröffnung der deutsch-französischen Arktisforschungsstation auf Spitzbergen in der kommenden Woche. Auf ihr sollen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler beider Länder gemeinsam zu Themen wie Klimawandel oder Meeresbiologie forschen.

Bulmahn verwies auf wichtige europäische Projekte wie den Airbus oder das Satellitennavigationssystem Galileo, die heute zukunftsträchtige Arbeitsplätze bieten. An deren Entstehung habe die deutsch-französische Forschungskoooperation einen wesentlichen Anteil.

Goulard sagte, die deutsch-französische Kooperation werde intensiviert, insbesondere um die Mobilität der Forscher und das Interesse für Forschungskarrieren zu befördern. Der institutionelle Reformprozess in Frankreich, der von der Schaffung einer nationalen Agentur für industrielle Innovation und einer natio-

nenalen Forschungsagentur oder der baldigen Auswahl für Kompetenzcluster gekennzeichnet sei, sei Ausdruck einer Annäherung der Forschungspolitiken beider Länder, um der deutsch-französischen Kooperation im erneuerten Rahmen, insbesondere im Innovationssektor, neue Impulse zu geben.

Die Minister trafen sich anlässlich des zweiten Forums zur Deutsch-Französischen Forschungskoooperation. Rund 350 Vertreterinnen und Vertreter aus Wissenschaft, Wirtschaft, Politik und Verwaltung beider Länder hatten zwei Tage lang über die Weiterentwicklung der Zusammenarbeit beraten. Dabei ging es um die Gesundheitsforschung, vor allem den Kampf gegen Krebs und seltene Krankheiten sowie Themen der Verkehrsforschung, der Nanotechnologie, der Informations- und Kommunikationstechnologien, der Biotechnologie, der Forschung für die Nachhaltigkeit, der Geistes- und Sozialwissenschaften und der Marinen Technologien.

Pressemeldung BMBF: 07. Juli 2005

Fünf Standorte zur Auswahl für ein „MIT“ in Frankreich

Am 14. Juli hat der französische Präsident Jacques Chirac die Bedeutung der Forschung bekräftigt. Einen Tag zuvor hatte der strategische Innovationsrat (CSI) dem Premierminister Dominique de Villepin eine Studie weitergeleitet, in der vier bzw. fünf Standorte verglichen wurden, die als Sitz des künftigen europäischen Technologieinstitutes (IET) in Frage kämen.

Ziel dieses Projektes ist es, bis 2010 3.000 Spitzenforscher aus dem Bereich Gesundheit und Materialien zusammenzuführen, von denen mindestens 50 Prozent europäische Staatsangehörige sein sollen. Der Präsident des CSI erklärte, dass das IET ein europäisches Äquivalent zum berühmten Massa-

chusetts Institute of Technologie (MIT) sein sollte.

5 Standorte standen als Sitz für die 80.000 Quadratmeter umfassenden wissenschaftlichen Einrichtungen zur Wahl. Das Saclay Plateau, im Süden von Paris, scheint der geeignetste Standort zu sein. Hier befindet sich bereits das Zentrum für Atomenergie (CEA), das französische Zentrum für wissenschaftliche Forschung (CNRS), die Universität Paris Süd/Orsay, polytechnische Hochschulen und Supélec, sowie das künftige Synchrotron Soleil. Nach Angaben des CSI hätte das IET den Status einer gemeinnützigen Stiftung und würde über einen Haushalt von 800 Millionen Euro pro Jahr,

davon 50 Prozent aus öffentlichen Mitteln und 50 Prozent aus privaten, verfügen. Um die Arbeit am IET auch für internationale Forscher attraktiv zu gestalten, wird die Vergütung an internationale Maßstäbe angepasst: im Durchschnitt 115.000 Euro brutto jährlich und bis zu 250.000 Euro für 150 „lead scientists“. Diese Gehälter, die 3 bis 6 Mal höher sind als in der öffentlichen Forschung (CNRS, Universitäten), werden jedoch nicht auf Lebenszeit garantiert. Sie hängen von der Exzellenz der geleisteten Arbeiten ab.

Quelle: Le Figaro, 15.07.2005 & Wissenschaft-Frankreich (Online) Nr. 82; 29. Juli 2005

Und es ändert sich doch was! Bioberufe ist jetzt Jobvector



BIOTECHNICA 2005
14th INTERNATIONAL TRADE FAIR FOR BIOTECHNOLOGY
HANNOVER, GERMANY • 18–20 OCTOBER 2005



Das im deutschsprachigen Raum führende LifeScience-Karriereforum „bioberufe.de“ vollzieht einen Namenswechsel und ist ab sofort in deutscher und englischer Sprache unter dem Namen „jobvector“ zu finden. Wie schon in der Vergangenheit finden sich unter www.jobvector.com rasch und unkompliziert Stellenangebote und -gesuche aus allen Bereichen der LifeSciences. News und Wissenswerte rund um die Themen Berufswahl, Bewerbung und Karriereplanung ergänzen das Angebot an Stellenanzeigen. Für Bewerber und öffentliche Institutionen bleibt die Nutzung von jobvector auch weiterhin kostenfrei.

Breiteres Angebot

Neben bewährten Angeboten aus mehr als sechs Jahren Erfahrung in der LifeScience-Branche präsentiert jobvector eine Reihe von Neuerungen und Erweiterungen. So erleichtern nun ein verbessertes Design und eine unkomplizierte Benutzerführung eine einfache und schnelle Recherche von Stellenanzeigen. Die Services für Bewerber und Arbeitgeber werden ausgebaut und neue, europaweit ausgerichtete Kooperationen erweitern das Stellenangebot und die Informationsleistungen von jobvector. Das Online Karriereforschung forum jobvector gewinnt damit interdisziplinär und international neue Bereiche hinzu und vergrößert so die Chancen für Bewerber und Arbeitgeber über die Grenzen des deutschsprachigen Raums hinaus.

Für Arbeitgeber bietet jobvector neben dem bewährten Produktportfolio neue Dienstleistungen, so z.B. eine fachlich qualifizierte Bewerbervorauswahl oder besonders herausgestellte Präsentationsmöglichkeiten für Stellenanzeigen auf der Hauptseite.

Career Day und Talents Tour auf der BioTechnica

Als offizieller Partner der europaweit führenden Biotechnologiemesse BioTechnica (Messe Hannover) präsentiert jobvector erstmalig zur BioTechnica 2005 die „jobvector

Career Days“ vom 18. – 20.10.2005 in Hannover. Auf dem Messestand von jobvector und vdbiol erfahren Bewerber alles Wissenswerte rund um die Themen Berufswahl, Bewerbung und Karriere und können zahlreiche Stellenangebote im Aushang und online finden. Flankiert wird diese Präsenz durch ein umfangreiches Rahmenprogramm mit Vorträgen.

Zwei herausragende Veranstaltungen am 20.10.2005 kennzeichnen die neue Partnerschaft von BioTechnica und jobvector besonders:

- Auf der „jobvector Talents Tour“ stellen sich Personalverantwortliche an den Ständen ausgewählter Firmen dem direkten Gespräch mit den Bewerbern. Im Vortragsprogramm an diesem jobvector Career Day erfahren Bewerber aus erster Hand welche Karriereoptionen mit verschiedenen Berufsbildern der LifeSciences verbunden und welche Voraussetzungen erforderlich sind. Zudem wird live ein Bewerbungsgespräch durchgeführt, analysiert und kommentiert.

- In bewährter Partnerschaft wird das 3-tägige Programm gemeinsam mit dem Verband deutscher Biologen und biowissenschaftlicher Fachgesellschaften e.V. (vdbiol) organisiert. Das Vortragsprogramm des Career Day wird zudem gemeinsam mit der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie e.V. (GBM) und der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM) ausgerichtet.

Das Team von bioberufe freut sich darauf, Sie von nun an unter der neuen Internetadresse und in Hannover zur Biotechnica 2005 begrüßen zu dürfen.

Link

www.jobvector.com

Informationen zu den jobvector Career Cays unter: www.jobvector.com/biotechnica

Informationen zur BioTechnica 2005 unter: <http://www.biotechnica.de>



Nationales
Genomforschungsnetz

NGFN Meeting 2005

Das Treffen des Nationalen Genomforschungsnetzes NGFN findet

am 19. + 20. November 2005
im **Hauptgebäude der Universität Bonn**

statt.

Wir freuen uns, dass Marc Lathrop vom Nationalen Genotypisierungszentrum in Frankreich den Eröffnungsvortrag halten wird. Das aktuelle Programm entnehmen Sie bitte unserer website (s.u.).

Teilnahme-Registrierungen können noch bis zum **10. Oktober** online über **www.science.ngfn.de** vorgenommen werden!

Projektmanagement NGFN | Projektträger im DLR | Heinrich-Konen-Straße 1 | 53227 Bonn
Tel.: 02 28/38 21-3 31 | Fax: 02 28/38 21-3 32 | E-Mail: pm-ngfn@dlr.de | Internet: www.ngfn.de

Mehr als 11 Millionen US-Dollar für die internationale Reisforschung

Weltweit wichtigstes Getreide könnte ein hochwertigeres Nahrungsmittel werden

Mit der "Grand Challenges in Global Health" Initiative hat sich die "Bill & Melinda Gates Foundation" zum Ziel gesetzt, neue Lösungen und Technologien zu unterstützen, die die Gesundheit in unterentwickelten Ländern fördern. Die Initiative wurde 2003 in Partnerschaft mit der amerikanischen Gesundheitsbehörde, National Institutes of Health, gegründet. Für die Weiterentwicklung des Goldenen-Reis-Projektes, das in Freiburg seinen Anfang genommen hat, hat die "Grand Challenges" Initiative der Universität Freiburg mehr als elf Millionen US-Dollar Fördergelder in Aussicht gestellt. Das Geld kommt einem internationalen Konsortium zugute, das der Freiburger Biologe Professor Dr. Peter Beyer als wissenschaftlicher Koordinator leitet.

Mangel an Vitamin A und hochwertigem Protein, Eisen oder Zink ist häufig die Ursache von Krankheit und erhöhter Sterblichkeit. Vor allem Kinder in Entwicklungsländern leiden unter der Mangelerkrankung und entwickeln ein geschwächtes Immunsystem, das sie für Krankheiten anfällig macht. Das führt in Gesellschaften mit Reis als Hauptnahrungsmittel zu zahlreichen Fällen von Blindheit und Tod im frühen Kindesalter.

Mit Hilfe der Gentechnik ist es Professor Beyer, Biologisches Institut der Universität Freiburg, und Dr. Ingo Potrykus, emeritierter Professor an der ETH Zürich, gelungen mit zwei zusätzlich eingesetzten Genen das Genom so zu verändern, dass im Reiskorn Provitamin A (Beta-Karotin)

angereichert wird. Der genetisch veränderte Reis nimmt eine goldene Farbe an. Daher rührt die Bezeichnung "Goldener Reis". Ein erster Prototyp entstand 1999, der noch relativ geringe Konzentrationen an Provitamin A aufwies. Seitdem sind neue Linien mit höheren Konzentrationen entwickelt worden. Die Technologie wird gemeinnützig und kostenfrei für Entwicklungsländer zur Verfügung gestellt.

Die "Grand Challenges in Global Health" Initiative sieht in genetisch modifizierten Getreidesorten mit hohen Konzentrationen von wichtigen Nahrungsbestandteilen eine viel versprechende, langfristig wirksame Lösung der Mangelernährung in unterentwickelten Ländern. Mit der Grand Challenges Fördersumme wird ein Projekt unterstützt, das neue Varietäten des "Golden Rice" entwickelt. Vorrangiges Ziel ist, den Reis zu einem vollwertigeren Nahrungsmittel für Menschen in Entwicklungsländern zu machen. Ausgehend von den bereits vorhandenen genetisch modifizierten Entwicklungslinien des "Golden Rice", die Provitamin A in Reiskorn anreichern, sollen die neuen Sorten zusammen mit Vitamin A auch Vitamin E, Eisen, Zink und hochwertige Proteine enthalten. Vitamin E hat zudem den Vorteil, dass es den Gehalt von Vitamin A im Reiskorn stabilisiert. Einen Schwerpunkt in der Grundlagenforschung setzt das interdisziplinäre Wissenschaftlerteam auf die Erforschung der Bioverfügbarkeit von pflanzlichem Eisen und Zink im

menschlichen Körper. Denn nur wenn der Körper die zusätzlichen Nahrungselemente aufnimmt, macht die Anreicherung von Zink und Eisen im Reiskorn Sinn. Die Forscher untersuchen, welche genetischen und biochemischen Faktoren für die biologische Verfügbarkeit von Eisen und Zink verantwortlich sind. Die Untersuchung von lokalen Reissorten, die zudem über die neuen Eigenschaften verfügen, sollen Auskunft geben, inwieweit Vitamin A hilft, Eisen für den Körper verfügbar zu machen. Darüber hinaus können so die optimalen Reissorten ermittelt werden, bevor sie in den konventionellen Anbau gehen.

An der Forschung beteiligt sind vor allem Wissenschaftler der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, der Michigan State University, des Baylor College of Medicine in Houston, Texas, und die Universität Hongkong. Die Übertragung der neuen Eigenschaften in lokale Reissorten ist Aufgabe des Internationalen Reisforschungsinstitutes (IRRI) und des Reisforschungsinstituts PhilRice auf den Philippinen. Mit dabei ist auch das Cuu Long Delta Rice Research Institute in Vietnam. Als Partner in dem Forschungsprojekt verfügen sie über Erfahrung mit nationalen Programmen und im Umgang mit Regulierungsbehörden. Zum Team gehört auch Dr. Adrian Dubock, beim Agrokonzern Syngenta zuständig für die internationale Kooperation im Biotechbereich.

Quelle: IdW 08.07. 2005

QuantPro

Quantitative Analyse zur Beschreibung dynamischer Prozesse in lebenden Systemen

Mit dem langfristigen Ziel, die Abläufe und das Zusammenspiel molekularer Prozesse in lebenden Systemen als Ganzes zu erfassen, stellt die Förderaktivität QuantPro einen wichtigen nächsten Schritt in der zukunftsweisenden Ausrichtung der molekularen Lebenswissenschaften auf einen integrativen Ansatz dar. Mit der Fördermaßnahme QuantPro will das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) Projekte unterstützen, welche die Dynamik zellulärer Prozesse quantitativ analysieren. Sie stützen sich dabei auf Erkenntnis-

se der Genom-, Proteom- und Metabolomforschung sowie der Bioinformatik. Die aus der Untersuchung des Zusammenspiels aller molekularen Komponenten gewonnenen Erkenntnisse und die durch mathematische Modelle ermöglichten Vorhersagen sollen gezielt einen Beitrag zur Krankheitsbekämpfung bei Mensch, Tier und Pflanze, zur Züchtung ertragreicher Pflanzen und zur Entwicklung umweltfreundlicher Biotechnologieverfahren leisten. Dabei soll die Zusammenarbeit von Wirtschaft und Wissenschaft ausgebaut werden, um

den Technologietransfer und so die wirtschaftliche Leistungs- und Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands zu verbessern. Gefördert werden interdisziplinäre Verbundvorhaben zwischen Hochschulen, außeruniversitären Forschungseinrichtungen und Unternehmen der gewerblichen Wirtschaft. Wir bitten Sie, die Projektskizzen in englischer Sprache zu verfassen. Weitere Hinweise können der Förderbekanntmachung entnommen werden.

Weitere Informationen unter:
www.bmbf.de/foerderungen/4789.php

Neues Softwarewerkzeug mit Zukunft

3. Preis des doIT Software-Awards geht an Bioinformatiker aus Tübingen

Mit JCell haben Tübinger Bioinformatiker ein Analysewerkzeug entwickelt, das die Auswertungsmöglichkeiten von experimentellen Daten erweitert. Hatten bisherige Verfahren das Ziel, Genmuster in gesunden und krankhaften Geweben zu vergleichen, lässt sich mit JCell beispielsweise über die Bestimmung der Anordnung von genregulatorischen Netzen feststellen, wie die Abhängigkeiten der Gene untereinander aussehen. Die Ergebnisse solcher erweiterter Analysen sind die Grundlage für die Simulation der genetischen Prozesse und ihrer Abweichungen – damit also auch für die Möglichkeit, ihre Ursachen zu verstehen und bestenfalls geeignete Therapien zu entwickeln.

Gen-Netz rekonstruiert

Rund 25.000 Gene im menschlichen Körper bestimmen nicht nur individuelle Merkmale wie zum Beispiel die Augenfarbe, sondern sind auch für einen reibungslosen Ablauf der Körperfunktionen zuständig. „Dabei steuert ein Gen die Aktivitäten des anderen“, erläutert Christian Spieth. „Alle gemeinsam sind sie in ein genregulatorisches Netz eingebunden.“ Der Tübinger Bioinformatiker und seine Kollegen haben es sich zur Aufgabe gemacht, die Struktur dieses Netzes anhand von Experimentdaten, die sie von Medizinern und Biolo-

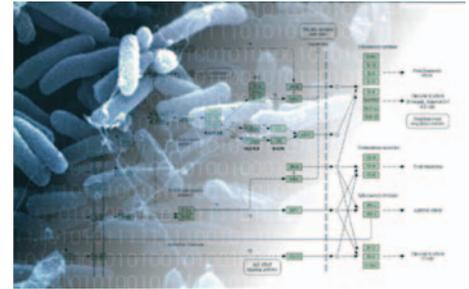
gen erhalten, zu rekonstruieren. Diese Daten geben Auskunft über den Zustand von vielen verschiedenen Genen zu unterschiedlichen Zeitpunkten. „In Zeitreihen untersuchen wir zum Beispiel den Einfluss eines Erregers auf den genetischen Ablauf im Körper“, sagt Spieth. „Hieraus können wir Regeln ableiten, wie die Abhängigkeit der Gene untereinander aussieht.“

Störungen erkennen und heilen

Doch nicht nur Erreger, die eine einfache Erkältung verursachen, verändern das Zusammenspiel der Gene. Das Verständnis von genetischer Regulation eröffnet gerade auch in der Diagnostik und Therapie von Krankheiten wie zum Beispiel Krebs oder Alzheimer neue Möglichkeiten. Denn ihre Ursache liegt in einem fehlerhaften Ablauf der genetischen Informationskette verborgen. Ist die Störung erst einmal erkannt, kann in einem nächsten Schritt entschieden werden, welcher Eingriff notwendig ist, um einen regelgemäßen Ablauf wiederherzustellen.

Die Kombination macht's

„Wir wählen mathematische Modelle aus, welche die zeitlichen Verläufe eines Experiments abbilden, sich also zeitdynamisch



Mit JCell können genetische Netzwerke erstmals simuliert und rekonstruiert werden.

genauso verhalten wie die Biologie“, erklärt Spieth. Gerade bei der Verifizierung des richtigen Modells und bei der Entwicklung von Alternativen kommt bei den Bioinformatikern die Kombination von biologischem und mathematischem Know-how zum Tragen: In JCell ist bereits vorhandenes biologisches Wissen über die Genstruktur als Grundlage eingeflossen. „Das Softwaretool ist so ausgelegt, dass es auch von Wissenschaftlern eingesetzt werden kann, die sonst mit Computertechnik nicht viel zu tun haben“, fasst Spieth die Vorgehensweise zusammen. „Wir werden das Preisgeld einsetzen, um JCell im Dialog mit Medizinern und Biologen weiterzuentwickeln.“

Das langfristige Ziel ist es, auf der Basis von biologischen Daten ein möglichst naturgetreues mathematisches Modell zu finden. Dann nämlich ließen sich beispielsweise Wirkstoffe am Computer überprüfen, ohne dass ein lebender Organismus zu Testzwecken gebraucht würde.

Sicherheitsforschung in der grünen Gentechnik

10 Millionen Euro für Projekte zu gentechnisch veränderten Pflanzen

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert die Forschung für die biologische Sicherheit gentechnisch veränderter Pflanzen in den kommenden drei Jahren mit 10 Millionen Euro. In 24 Projekten solle untersucht werden, wie sich die bei den Pflanzen gentechnisch erzeugte Widerstandsfähigkeit gegen Antibiotika und Herbizide auswirke, teilte das BMBF am Montag in Berlin mit. Die Vermittlung der Forschungsergebnisse solle in einem weiteren Projekt gefördert werden.

An den Forschungsvorhaben arbeiten Universitäten und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen in Verbänden zusammen. Sieben Projekte beschäftigen sich mit dem Einsatz von

Antibiotika- und Herbizidresistenzgenen zur Selektion erfolgreich transformierter Pflanzen. Es sollen Methoden entwickelt werden, die Marker-gene nach der Erzeugung transgener Pflanzen wieder entfernen oder sie gezielt an bestimmten Stellen im Genom integrieren, um damit unerwünschte Nebeneffekte auszuschließen.

Ein weiteres Verbundvorhaben mit neun Teilprojekten beschäftigt sich mit transgenen Maissorten. Diese enthalten neue Bt-Gene, die eine Resistenz gegen den Maiswurzelbohrer (*Diabrotica virgifera virgifera*) bewirken. Die Larven dieses Käfers schädigen den Wurzelbereich der Maispflanzen und können dadurch erhebliche Ernteverluste verursachen. Bei einem Freilandver-

such sollen ökologische Auswirkungen des Anbaus sowie die möglichen Resistenzentwicklungen beim Maiswurzelbohrer untersucht werden.

Das BMBF fördert ferner die Erforschung der biologischen Sicherheit transgener Gehölze sowie transgenen Getreides mit erhöhter Pilzresistenz. Außerdem werden die Auswirkungen des Anbaus transgener Kartoffeln auf die Qualität landwirtschaftlich genutzter Böden untersucht. Ein weiteres Projekt entwickelt für den kontrollierten Anbau transgener Pflanzen Methoden zur Flächenauswahl und Datenerhebung.

Die Ergebnisse der Sicherheitsforschung sollen im Internet unter www.biosicherheit.de veröffentlicht werden.

BMBF fördert mit ExistGo-Bio Forscherteams mit 150 Millionen Euro



Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert gründungsbereite Forscherteams aus der Biotechnologie in den kommenden zehn Jahren mit 150 Millionen Euro. Sie sollen mit ExistGo-Bio neue Verfahren in den Biowissenschaften entwickeln und deren kommerzielle Verwertung vorbereiten, teilte Bundesforschungsministerin Edelgard Bulmahn in Berlin mit. "Wir wollen wissenschaftsbasierte Firmengründungen erleichtern und als wichtigen Beschäftigungsmotor nutzen."

ExistGo-Bio ist zugleich der Start für eine neue Förderinitiative, mit der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auf die Gründung von Unternehmen vorbereitet werden. Nach den Biowissenschaften sollen weitere Bereiche der Hochtechnologie folgen. Die Initiative ist Teil des mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit (BMWA) koordinierten High-Tech-Masterplans.

Unter der Dachmarke "ExistGo" sollen Ausgründungen gefördert und für eine Aufnahme in den High-Tech-Gründerfonds des BMWA vorbereitet werden.

Die Bundesministerin will mit der Förderung die unternehmerische Kompetenz der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler fördern und ihnen damit auch neue berufliche Chancen eröffnen. "Wir müssen das Führungspersonal für die Technologiefelder der Zukunft heute ausbilden." Dafür werden mit ExistGo-Bio hochqualifizierte Nachwuchskräfte aus dem In- und Ausland angesprochen, die bereits mehrjährige Erfahrungen bei Forschung und Entwicklung in Unternehmen oder Kliniken gesammelt haben.

Die Teams sollen in fünf aufeinander folgenden Ausschreibungen ausgewählt und bis zu sechs Jahre lang unterstützt werden. ExistGo-Bio schafft ihnen Raum für fundierte wissenschaftli-

che Arbeit mit Blick auf konkrete Vermarktungsmöglichkeiten. Im Rahmen der Förderung wird auch das Know How erfahrener Manager eingebracht, auf das die Wissenschaftler zurückgreifen können.

Bulmahn abschließend: "Deutschland steht mit 350 Biotechunternehmen und "neugründungen in dieser Branche europaweit an der Spitze. Wissenschaftsbasierte Gründungen machen den überwiegenden Teil der Beschäftigungsdynamik im Biotechnologiesektor aus. Insgesamt gibt es in Deutschland in Firmen, die sich mit Biotechnologie befassen, knapp 80.000 Arbeitsplätze.

Weitere Informationen

www.bmbf.de/_media/press/pm_20050817-184.1.pdf

BMBF fördert unternehmerisches Bündnis zur grünen Gentechnik

Wachstumskern in Mecklenburg-Vorpommern erhält rund 4 Millionen Euro

Wer Nutzpflanzen gentechnisch optimieren und nutzen will, der muss wissen, wie sich die gentechnischen Veränderungen in der Natur auswirken. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert hierfür die Entwicklung spezifischer Analyseverfahren. Der Forschungsverbund BioOK aus Mecklenburg-Vorpommern werde in den kommenden drei Jahren rund vier Millionen Euro erhalten, teilte der Parlamentarische Staatssekretär Ulrich Kasparick am Montag in Rostock mit. "Wir setzen im Osten auf die regionalen Stärken und die Zusammenarbeit der klugen Köpfe." Zu dem geförderten Innovationsbündnis gehören fünf Unternehmen und die Universität Rostock.

Das Bündnis an der Ostseeküste will

sich mit seinem Gesamtangebot zur Zulassung und Überwachung neuer agrobiotechnologischer Verfahren zum führenden Dienstleister in Europa entwickeln. In zehn Jahren wird ein Umsatz von 20 Millionen Euro angestrebt. Die Zahl der Beschäftigten soll sich auf 80 verdoppeln.

Die Projektpartner entwickeln neue Analyse- und Bewertungsverfahren, um die vom europäischen und deutschen Gentechnikrecht vorgeschriebenen Risikoanalysen für gentechnisch veränderte Pflanzen zu optimieren. Der Anspruch ist hoch: Die Technik soll einfach, schnell und billig sein. Einige der Forscher setzen auf empfindliche Indikatororganismen. Zudem wollen sie den Boden mit der Massen-

spektronomie untersuchen. Dadurch können langjährige Anbauversuche und komplizierte Nachweisverfahren überflüssig werden. Die Vorgaben der Freisetzungsrichtlinie der Europäischen Union ließen sich leichter in der Praxis umsetzen.

Das Projekt ist Teil des Förderprogramms Innovative regionale Wachstumskerne für die Neuen Länder. Dabei fördert das BMBF die wissenschaftlich-technologischen Kompetenzen einer Region und macht diese wettbewerbsfähig. Von 2003 bis 2008 stehen dafür über 140 Millionen Euro zur Verfügung.

Weitere Informationen:

www.unternehmen-region.de

News & Confuse Treffen

Erfolgreicher Start des Network of Excellence „EuroPathoGenomics“



Am 1. Juli 2005 fand das Kick-off Meeting des Network of Excellence "European Virtual Institute for Functional Genomics of Bacterial Pathogens" (EuroPathoGenomics – EPG) am Institut Pasteur in Paris statt.

Über 50 Repräsentanten der 37 am Netzwerk beteiligten Partner aus Akademie und Industrie sowie geladene Gäste trafen sich zum offiziellen Start dieses von der EU geförderten Projekts, um zukünftige gemeinsame Aktivitäten in den nächsten fünf Jahren zu diskutieren. Geleitet wurde das Meeting vom Koordinator des Netzwerks, Herrn Prof. Dr. Jörg

Hacker von der Universität Würzburg.

Neben organisatorischen Fragen, die es zu klären galt, wurde den Vertretern aus 13 verschiedenen Nationen auch wissenschaftliche Vorträge zum Thema geboten. Dr. Glaser vom Institut Pasteur gab einen Überblick zu „Perspektiven der Pathogenomik“. Vertreter von im Netzwerk integrierten Unternehmen, Scienion AG und Loke Diagnostics, präsentierten das Profil der jeweiligen Firma. Frau Dr. Karrasch stellte das ERA NET PathoGenomics vor und betonte die geplante Kooperation der beiden europaweiten Projekte.

Einig waren sich die Teilnehmer des Kick-off Meetings über die Einrichtung einer „European Graduate Academy“. In diesem europaweiten virtuellen Netzwerk ist beabsichtigt, basierend auf bereits existierenden nationalen Graduiertenkollegs, Studenten ein umfangreiches Ausbildungsprogramm auf dem Gebiet der Pathogenomik zu bieten. Zu diesem Zweck wird ein grundlegendes und multidisziplinäres Angebot der Schulung von jungen Wissenschaftlern durch Seminare, Vorlesungen, Vorträge und praxisnahe Workshops vom NoE „EPG“ erstellt. Durch die „European Graduate Academy“ wird auch der Austausch von Wissen zwischen den Wissenschaftlern gefördert und die Kommunikation innerhalb des Netzwerks sowie die Verbreitung von Fachkenntnissen verbessert.

Ein Hauptziel des Network of Excellence „EuroPathoGenomics“ ist es, die ungeheuren Datenmengen an zur Verfügung stehender genetischer Information von Mikroorganismen und deren Wirten zu strukturieren und zu ordnen. Hierdurch soll ein Entschlüsseln der Wechselwirkungen zwischen pathogenen und kommensalen Keimen und deren Wirtszellen ermöglicht werden. Von den gemeinsamen Forschungsaktivitäten führender europäischer Forschungsgruppen werden neue Anwendungen und Methoden in der Diagnostik als auch innovative Entwicklungen bei Medikamenten und Impfstoffen erwartet.

Kontakt

Dr. Andreas Demuth
EuroPathoGenomics, Würzburg
ad@biomedtec-franken.de



Aufmerksame Zuhörer während des Kick-off Meetings des Network of Excellence EuroPathoGenomics am Institut Pasteur. Von links nach rechts in der ersten Reihe: Person1 (Deutschland), Person2 (Deutschland), Levante Emödy (Ungarn), und Person4 (Deutschland).

Presseworkshop des NGFN

Intelligente Vernetzung als erfolgreiches Therapiekonzept Krankheiten zu verstehen und zu heilen

„Das menschliche Genom ist sequenziert – was machen wir damit?“ Mit dieser Frage begrüßte Prof. Dr. Karl Max Einhäupl, Direktor der Klinik für Neurologie am Berliner Universitätsklinikum Charité und Mitglied des NGFN-Lenkungsgremiums, die fast 30 Teilnehmer, die der Einladung zum Presseworkshop des NGFN Anfang Juni nach Berlin gefolgt waren. Seine Antwort findet sich im ehrgeizigen Titel des Presseworkshops wieder, der mit „Krankheiten verstehen und heilen“ bereits das Ziel des langen Weges beschreibt, auf dem sich Forschung und Klinik heute, in der Zeit nach der bloßen Sammlung von Sequenzdaten, befinden. Zwar sollten große Heilsversprechungen vermieden werden – besonders da im Fokus des aktuellen NGFN-Programms große Volkskrankheiten wie Herz- Kreislauferkrankungen, Infektions- und Entzündungskrankheiten, umweltbedingte Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems und neoplastische Erkrankungen stehen, also Krankheiten mit hoher Komplexität, bei denen mehrere Gene, Umweltfaktoren und die individuellen Lebensgewohnheiten zusammenwirken. Einhäupl betonte jedoch, dass das NGFN als gelungenes Beispiel für die Vernetzung von unterschiedlichen Wissenschaftsfeldern sowie die Implementierung von Grundlagenforschung in den klinischen Bereich ein effizientes Mittel

für die benötigten Forschungserfolge auf dem Weg von der Entschlüsselung des Genoms zur Heilung komplexer Erkrankungen sei.

Nach positiver Begutachtung im Jahre 2003 stehen dem NGFN im aktuellen, 2. Förderzeitraum von 2004 – 2007 175 Millionen Euro vom BMBF zur Verfügung. Gefördert werden mit etwa gleichen Anteilen neun krankheitsbezogene Genomnetze zum molekularen Verständnis der erwähnten Volkskrankheiten sowie zwölf systematisch-methodische Plattformen, die z.B. leistungsfähige Technologien der modernen Hochdurchsatzverfahren etablieren, anwenden und weiterentwickeln und damit die Grundlage für viele Forschungsprojekte schaffen. Ein weiterer Aspekt der Forschung innerhalb des NGFN sind seit 2004 19 so genannte explorative Projekte, in denen innovative Ideen zu methodischen Neu- und Weiterentwicklungen oder Ansätze zur Erforschung inhaltlich neuer krankheitsorientierter Gebiete bearbeitet werden.

Mit Referenten aus verschiedenen Genomnetzen und einer Exkursion zum Deutschen Ressourcenzentrum für Genomforschung (RZPD) in Berlin, Europas größtem Servicezentrum für funktionale Genomforschung, repräsentierte der 2-tägige Presseworkshop diese Struktur des NGFN in hervorragender Weise

und gab interessante Einblicke in die Facetten des Spektrums des größten Netzwerkes im Bereich der Lebenswissenschaften in Deutschland. Ein Netzwerk, das von Experten als international wegweisend und die internationale Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands in einem der wichtigsten wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Bereiche stärkend bezeichnet wird.

Schlaglichter des NGFN

Immer wieder geben aktuelle Erfolgsmeldungen Einblicke in Forschungsaktivitäten des NGFN. So wurde im März von der Publikation der kompletten Sequenz des X-Chromosoms in der Fachzeitschrift Nature berichtet, an der Wissenschaftler des NGFN gemeinsam mit amerikanischen und britischen Kollegen gearbeitet haben. Mit der nun vollständigen Sequenz wird u. a. die systematische Suche nach solchen Genen, die für auf dem X-Chromosom lokalisierte Erbkrankheiten verantwortlich sind, erleichtert. Ein anderes Beispiel, das einen Durchbruch in der klinischen Forschung durch die Genomforschung dokumentiert, ist die Entdeckung eines Gens, dessen Mutation für die Entstehung der Autoimmunerkrankung Sarkoidose verantwortlich ist. Die Identifikation des Gens auf dem Chromosom 6 und seine zur

„Weiter so!“ – NGFN-Presseworkshop erhält viel Lob

Die Journalisten waren sich einig: Der NGFN-Presseworkshop am 1. und 2. Juni 2005 in Berlin war eine informative und gelungene Veranstaltung! Das spiegelt sich auch in einer unter den Teilnehmern des Workshops durchgeführten Umfrage wieder: Die ausgewählten Themen und der Informationsgehalt der Vorträge wurden von 81 Prozent der Journalisten mit gut bis sehr gut benotet. Darüber hinaus fanden 66 Prozent, dass die komplexen Sachverhalte aus der Genomforschung sehr gut bis gut verständlich dargestellt wurden. Alle Befragten gaben an, dass der Workshop sie bei ihrer Arbeit unterstützt hat – auch wenn es teilweise „zu viele Informationen auf zu engem Raum waren“, so eine Teilnehmerin.

„Ich habe viel über die Genomforschung gelernt, vor allem in Bezug auf ihre Bedeutung für die moderne Medizin“, kommentiert einer der Journalisten. „Eine interessante Exkursion mit in vivo-Effekt“, beurteilt eine andere Teilnehmerin den Abstecher zum Deutschen Ressourcenzentrum für Genomforschung (RZPD), der Teil des Programms war. Allerdings, so der Einwand eines Befragten, hätte man hier besser einen ganzen Tag verbracht.

Und die Veranstalter: „Wir hoffen, dass unser Workshop einen kleinen Beitrag geleistet hat, die Kluft zwischen Wissenschaft und Öffentlichkeit zu verringern“, sagt Dr. Olaf Krüger vom Projektmanagement des NGFN. Denn – auch das hat die Veranstaltung gezeigt – das Interesse an aktuellen Forschungsansätzen und ihrer klinischen Anwendung ist groß!



Schatztruhen des RZPD: Zentraler Baustein der Serviceleistungen sind die mehr als 35 Millionen Klone, die in den Tiefkühlschränken bei -80°C lagern, um bei Bedarf weltweit verschickt zu werden.

Krankheit führende Punktmutation sind ein wichtiger Schritt, um Verlauf und Therapieerfolg der Sarkoidose vorherzusagen.

Weitere Facetten der in den Genomnetzen des NGFN durchgeführten Forschung wurden im Verlaufe des Workshops präsentiert. Zwei der Highlights sowie die Exkursion zum RZPD sollen hier erwähnt werden.

Die magische Fähigkeit der Regeneration

Prof. Anthony Ho aus Heidelberg spannte in seinem Vortrag „Genetischer Fingerabdruck von Stammzellen“ einen begeisterten Bogen von einleitender Hommage an einige Wirbellose („Wenn ich ein Plattwurm wäre...“), wahren Regenerationskünstlern,

deren Körper zu mehr als 20% aus Stammzellen bestehen, bis zum zusammenfassenden Alexander von Humboldt-Zitat („Alles im Leben ist Wechselwirkung“), das die Interaktion von Stammzellen untereinander und ihrer Umgebung beschreibt. In den im Rahmen des NGFN geförderten Forschungsaktivitäten identifiziert Prof. Ho einzelne Gene, die spezifisch in humanen hämatopoetischen Stammzellen exprimiert werden, um so zur Vereinheitlichung des Stammzellenbegriffes und seiner molekularen Definition beizutragen und darüber hinaus solche Gene, die spezifisch nach der Interaktion von Stammzellen untereinander exprimiert werden.

Ob todmüde oder Liebeskummer – der Zebrafisch als geeignetes Modell für genetische Aspekte von Herzinsuffizienz

Dr. Wolfgang Rottbauer, der bereits in einer vorangegangenen Ausgabe des GenomX-Press portraitiert wurde, trägt mit den Untersuchungen seiner Arbeitsgruppe zum Verständnis der genetischen Ursachen von Herz-Kreislauf-erkrankungen bei. Am Modellorganismus Zebrafisch untersucht er Genkaskaden, um zu verstehen, wie sich Gene gegenseitig beeinflussen und was letztendlich zum Entstehen einer Erkrankung führt. Für Dr. Rottbauer wurde Deutschland durch die Gründung des NGFN ein äußerst interessanter Wissenschaftsstandort,

mit der Möglichkeit, krankheitsrelevante Genomforschung in Vernetzung mit hervorragenden Kernbereichen erfolgreich durchzuführen. Ein wichtiges Argument für ihn, aus den USA nach Heidelberg zu kommen.

Exkursion zum RZPD: Nummer 5 – Spotting Roboter in guter Gesellschaft

Das Herzstück des RZPD ist die mit 35 Millionen Klonen die weltgrößte öffentliche Klonkollektion mit Klonen aus über 30 verschiedenen Spezies, die Wissenschaftlern aus Industrie und Forschung zur Verfügung stehen. Darüber hinaus bietet das Portfolio des Servicezentrums individuell abgestimmte Hochdurchsatztechnologien, Automatisierungslösungen und standardisiertes Referenzmaterial. Qualität und Quantität auf hohem Niveau – nur möglich mit Mitarbeitern der besonderen Art wie Nummer 5, einem Spotting Roboter. – Die richtige Medizin für die richtige Krankheit, den richtigen Patienten und zum richtigen Zeitpunkt, ist das Ziel der Medizin von heute und noch mehr Aufgabe für die Zukunft. Das Verständnis von ursächlichen Krankheitsmechanismen wird nicht nur neue Therapieansätze für bisher nicht behandelbare Krankheiten bieten, sondern auch die Entwicklung maßgeschneiderter und damit nebenwirkungsärmerer Medikamente erlauben. Die im NGFN vernetzte deutsche Genomforschung leistet wertvolle Beiträge auf dem Weg dahin.

Schritt für Schritt

ERA Net Plant Genomics Meeting in Norwich

Lernen, Lernen und so weiter

Erste Summer School „Plant Genomics & Bioinformatics“ in Slowenien



Viel hilft viel

Bilinguales Wörterbuch Deutsch/Englisch für die Biologie

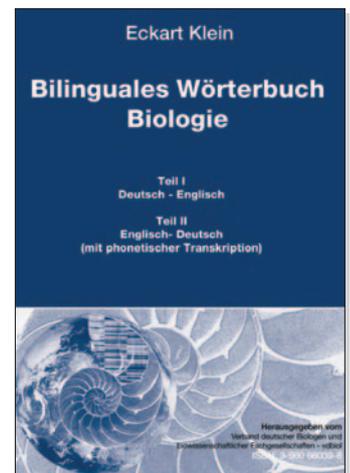
Gibst Du mir mal bitte das neue Wörterbuch...? Wir hatten – wie durchaus üblich – lediglich ein Exemplar des mehr als 2 kg schweren bilingualen Fachwörterbuchs *Biologie* zur Rezension erhalten, d. h. etwa ein Kilo mit deutschsprachigen Erklärungen und noch mal soviel Gewicht für die englischen Entsprechungen. Und so wanderte das geballte Wissen nur mit fast ebensolcher Kraft auf den Schreibtischen der Redaktion hin und her.

Der Verband deutscher Biologen (vdbiol) hat das in seinem Konzept einmalige Fachwörterbuch im Selbstverlag heraus gegeben und damit fast 15 Jahre Hobbyarbeit des Autors Eckart Klein belohnt. Vielfältiger Nachschlagebedarf aus dem Bereich der Biologie wird von diesem Werk abgedeckt. Der Hannoveraner recherchierte 13.000 Begriffe und vereint im Ergebnis ein zweisprachiges Fremdwörterbuch mit zusätzlicher englisch-deutscher Lexikonfunktion.

Dabei werden die Begriffe in beiden Sprachen in vollständigen und meist mehreren Sätzen erklärt. Der Leser kann seinen Wort-

schatz vergrößern und den nachgeschlagenen Begriff in seinem Kontext begreifen, zu übersetzende deutsche oder englische Texte werden durch diesen Ansatz verständlicher. Der deutsche Text ist dabei keine einfache Übersetzung des Englischen und umgekehrt entspricht die englische Begriffserläuterung nicht 1 zu 1 der Deutschen. Durch über die reine Begriffserklärung hinausgehende Beschreibung erhält der Leser weitere fachliche Informationen und hat auf dieser Weise Gelegenheit auf über 1000 Seiten *Biologie* zu lernen – wahlweise auf Deutsch oder Englisch, das englisch/deutsche Lexikon wird für die Begriffe gleich mitgeliefert.

Das Buch erfüllt einen neuen Anspruch, von dem zahlreiche Nutzer profitieren könnten: Hochschuldozenten, Lehrer und Studenten der Fächer *Biologie*, *Humanmedizin*, *Tiermedizin* und *Land- und Forstwirtschaft* sind potentielle Zielgruppe des Werkes, deren kalorischer Aufwand beim Griff nach dem bilingualen Wörterbuch *Biologie* durch sprachlichen wie inhaltlichen Gewinn mehr als kompensiert werden sollte.



Weitere Infos und Bestellung unter
www.biologie-bilingual.de

Eckart Klein
Bilinguales Wörterbuch Biologie
Dt./Engl. + Engl./Dt., 2005
Hrsg. Verband dt. Biologen e.V.
ISBN 3-980 68039 8
Preis: 34,90 EUR (zzgl. Versand, ca. 4 Euro)

Der Fachkongress Wirtschaftskraft Pflanze Zukunft durch Innovationscluster



findet erstmalig am 19. Oktober 2005 in Hannover statt. Das Forum soll eine Plattform für die relevanten Akteure aus der Pflanzenbiotechnologie-Branche bieten, mit dem Ziel die Forschungs- und Entwicklungsstrategien von Wissenschaft und Wirtschaft stärker aufeinander abzustimmen. Die parallel zur BioTechnica auf dem Messegelände Hannover angebotene Veranstaltung wird gemeinsam von den Bioregionen Niedersachsen (BioRegion GmbH), Sachsen-Anhalt (BIO Mitteldeutschland), Berlin-Brandenburg (BioTop) und Mecklenburg-Vorpommern (BioCon Valley) organisiert.

Führende Wissenschaftler und Unternehmer aus Biotechnologie, Landwirtschaft und verarbeitender Industrie werden als Referenten in den vier Themenblöcken „Nachwachsende Rohstoffe“, „Food“, „Feed“ und „Plant Made Pharmaceuticals“ die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten und das große globale Marktpotenzial der Pflanzenbiotechnologie beleuchten. Sowohl aktuelle Entwicklungen der Forschung als auch die Bedürfnisse der Industrie werden dabei aufgezeigt. Die Beiträge sollen verdeutlichen, wie die Entwicklung neuer Produkte durch Innovationscluster effizient gestaltet werden kann. Zu den Referenten zählen unter anderem Prof. Dr. Ulrich Wobus, Direktor des Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK), Prof. Dr. Klaus Vorlop, Präsident der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft (FAL), Yuri Gleba, Geschäftsführer der Icon Genetics AG und Dr. Dietmar Stahl, KWS SAAT AG. Abgerundet wird die Veranstaltung durch eine Poster-Ausstellung zur Bandbreite der „Wirtschaftskraft Pflanze“.

Weitere Informationen und Anmeldeunterlagen finden Sie auf den Internetseiten der beteiligten Bioregionen und unter www.bioregion.de/wirtschaftskraftpflanze.

Das GenoMik-Kompetenznetzwerk "Genomforschung an Bakterien für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechnologie"

veranstaltet am 27. und 28. Oktober 2005 an der Universität Bielefeld den Internationalen Workshop "Xanthomonas Genome Research – Current Issues and Future Challenges". Der Workshop dient dazu, den momentanen Stand der Genomforschung an diesen landwirtschaftlich und biotechnologisch bedeutenden Bakterien zusammenzufassen und zu diskutieren. Die folgenden Themen stehen im Mittelpunkt der Veranstaltung:

- Genomforschung an Xanthomonas (z.B. komparative Genomik)
- Xanthomonas und Phytopathogenität (z.B. Bakterien-Pflanzen Interaktion)
- Xanthomonas und industrielle Anwendungen (z.B. Xanthanproduktion)

Als Vortragende wurden renommierte Wissenschaftler aus Europa, Asien und Amerika gewonnen.

Weitere Informationen

Prof. Dr. A.Pühler, Universität Bielefeld, Lehrstuhl für Genetik, Postfach 100 131
Tel. 0521-106-5607, Fax: 0521-106-5626, Puehler@Genetik.Uni-Bielefeld.DE
oder

Dr. W. Selbitschka, Geschäftsführer des GenoMik-Kompetenznetzwerks
Universität Bielefeld, Lehrstuhl für Genetik, Postfach 100 131

Tel. 0521-106-5604, Fax: 0521-106-5626, Werner.Selbitschka@Genetik.Uni-Bielefeld.DE



Science Digest

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

Molekulares Gedächtnistraining

Ein kanadisch-amerikanisches Forscherteam hat einen Schalter im Gehirn von Mäusen entdeckt, der vom Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis umschaltet: Ein Protein namens GCN2 reguliert das Speichern von Informationen im Langzeitgedächtnis und sorgt beispielsweise dafür, dass neue Fähigkeiten erst nach wiederholtem Training dauerhaft erlernt werden. Fehlt dieses Schalterprotein, gehen die Informationen dagegen direkt ins Langzeitgedächtnis über. Die Wissenschaftler verglichen in ihrer Studie normale Mäuse mit genetisch veränderten Artgenossen, die ohne GCN2 im Gehirn auskommen mussten. Schon die Reaktion einzelner Gehirnzellen unterschied sich deutlich zwischen den beiden Gruppen: Die Neuronen der unveränderten Mäuse reagierten auf einen einzelnen, kurzen Reiz lediglich mit einem schwachen Signal. Erst wenn sie mehrmals hintereinander stimuliert wurden, bauten sie ein langanhaltendes Signal auf. Bei den Mäusen ohne GCN2 reichte dagegen bereits der erste, kurze Reiz, um dieses lange Signal zu erzeugen. Dieser Unterschied spiegelte sich auch in der Lernfähigkeit der Tiere wider: Die veränderten Mäuse konnten sich bereits nach einer Trainingseinheit die Lage einer Plattform im Wasser sehr viel besser merken als ihre unveränderten Artgenossen. Wurde das Training jedoch intensiviert, schnitten die normalen Mäuse besser ab. Bei den Tieren ohne GCN2 seien die Erinnerungen eindeutig nicht so schnell verblasst wie bei ihren Artgenossen, kommentieren die Forscher. Demnach müsse ein größerer Anteil der neu erworbenen Informationen direkt im Langzeitgedächtnis abgespeichert worden sein. Für das Umschalten zwischen Kurz- und Langzeitgedächtnis sind nach Ansicht der Wissenschaftler also zwei Mechanismen nötig: Einerseits die Aktivierung von Molekülen, die das Speichern der Erinnerungen erleichtern und andererseits das vorübergehende Ausschalten von Proteinen wie GCN2, die das Speichern blockieren.

Quelle: *Nature*, Bd. 436, S. 1166; 31.08.2005

Dem Geheimnis der alternden Kinder auf der Spur

Eine neue Klasse von Medikamenten gegen Krebs könnte auch gegen die schwere Erbkrankheit Progerie helfen. Bei dieser Erkrankung

beginnen die betroffenen Kinder bereits sehr früh, rapide zu altern. Die Ursache des Syndroms ist ein verändertes Eiweiß namens Progerin, das den korrekten Aufbau der Zellkernhülle verhindert. Amerikanische Wissenschaftler haben nun in Laborversuchen entdeckt, dass so genannte FTIs, die momentan in klinischen Studien als Krebsmedikamente erprobt werden, auch die Wirkung von Progerin blockieren können. Das so genannte Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom tritt etwa bei einem von vier Millionen Kindern auf. Die Betroffenen leiden unter anderem an Wachstumsstörungen, schneller Hautalterung, Knochenchwund, Arteriosklerose, Haarausfall und Gelenkveränderungen. Die Symptome können schon im Alter von etwa einem Jahr einsetzen, und die durchschnittliche Lebenserwartung der Kinder liegt unter 14 Jahren. Ursache der Krankheit ist eine Mutation im so genannten Lamin-A-Gen, das die Informationen für einen wichtigen Baustein der so genannten Kernmembran trägt – der Hülle, die die Erbsubstanz im Zellkern umgibt. Die fehlerhaften Proteine, die die Zellen der Betroffenen bilden, sammeln sich innerhalb dieser Hülle an, so dass sie nicht korrekt aufgebaut werden kann. Die Folge: Es kommt zu einer deutlichen Verformung des Zellkerns.

Um das zu vermeiden, griffen die Forscher zu einem Trick: Mithilfe der FTIs blockierten sie ein Enzym, das die Proteine sozusagen mit einem Adressaufkleber ausstattet. Als Folge dieses Eingriffs wurden die fehlerhaften Progerin-Moleküle gar nicht erst in die Kernmembran eingebaut. Vielmehr sammelten sie sich innerhalb des Kerns an, wo sie nach Einschätzung der Wissenschaftler deutlich weniger Schaden anrichten können. Mit ihrem Verfahren gelang es bereits, im Labor die Kernverformung in Hautzellen von betroffenen Kindern rückgängig zu machen, berichten die Forscher. Ob die Behandlung jedoch tatsächlich das frühzeitige Altern verlangsamt, können sie noch nicht sagen. Sie wollen ihre Methode nun jedoch an Mäusen testen. Sollte sich der Erfolg bestätigen, könnten die ersten klinischen Tests bereits im kommenden Frühjahr stattfinden, so die Forscher. Außerdem sollen die Ergebnisse dabei helfen, die molekularen Vorgänge im normalen Alterungsprozess besser zu verstehen.

Quelle: *PNAS DOI: 10.1073/pnas.0506001102*; 30.08.2005

Kein Supertreibhaus in der Kreide

Die mittlere Kreidezeit vor gut hundert Millionen Jahren galt bislang als eine der wärmsten Perioden der Erdgeschichte, mit Meerestemperaturen von bis zu 40 Grad Celsius in den Tropen. Doch jetzt zeigen neue Forschungsergebnisse von der University of Oxford, dass die Hitze sich wahrscheinlich in Grenzen hielt: Die Konzentration des Treibhausgases CO₂ lag nur zwei- bis dreimal so hoch wie heute. Um herauszufinden, wie hoch die Kohlendioxid-Konzentration in der Kreidezeit war, untersuchten die Wissenschaftler, wie viele Öffnungen zur CO₂-Aufnahme in den Nadeln einer ausgestorbenen Koniferen-Art vorhanden waren. Je höher die Kohlendioxid-Konzentration in der Luft, desto weniger dieser Spaltöffnungen, der so genannten Stomata, besitzen Pflanzen. Die Forscher untersuchten Fossilien aus England und den USA, die einen Zeitraum von vor 136 bis vor 100 Millionen Jahren umfassten. Bisherige Forschungsergebnisse deuteten darauf hin, dass die Kohlendioxid-Werte in dieser Periode stark fluktuierten und Spitzenwerte vom siebenfachen des heutigen Wertes erreichten. Als Ursache für den drastischen Anstieg gilt heftiger Vulkanismus in Indonesien. Forscher berichten jetzt jedoch, dass die Kohlendioxid-Konzentration nur wenig schwankte und wesentlich niedriger lag als bisherige Forschungsergebnisse vermuten ließen: Zu Beginn der untersuchten Perioden lagen die Werte zwischen 560 und 960 ppm (Teile pro Million), am Ende des Untersuchungszeitraums lagen sie bei 600 bis 1200 ppm. Zum Vergleich: Heute beträgt die CO₂-Konzentration 370 ppm. Allerdings rechnen Klimaforscher damit, dass die Kohlendioxid-Konzentration noch in diesem Jahrhundert auf 500 bis 1200 ppm ansteigt. Damit liefert das Kreide-Klima womöglich ein Bild davon, was die Erde in den nächsten hundert Jahren erwartet.

Quelle: *Geology* Bd. 33, Nr. 9, S. 749–752; 30.08.2005

Bluttest für Prionen

Für BSE und die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit verantwortliche Prionen lassen sich durch eine neue Methode bereits im Blut nachweisen. Dabei werden die Prion-Eiweiße, die im Blut sonst nur in äußerst geringer Menge vorkommen, künstlich vervielfältigt. Die neue, automatisierte Technik funktioniert in fast 90 Prozent der Fälle

und liefert keine fälschlicherweise positiven Ergebnisse. Zu den bekanntesten Prionenerkrankungen gehören die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung beim Menschen und BSE bei Rindern. Verantwortlich dafür ist das so genannte Prionprotein, PrP, das vor allem im Nervensystem und Gehirn zu finden und an sich harmlos ist. Verwandelt sich dieses Protein jedoch in die infektiöse Form PrP^{Sc}, richtet es große Schäden im Gehirn an und führt schließlich zum Tod. Die Umwandlung in die krankmachende Form kann zufällig auftreten, genetische Ursachen haben oder durch Ansteckung ausgelöst werden – etwa durch infiziertes Fleisch, das PrP^{Sc} enthält. Auch eine Übertragung des infektiösen PrP^{Sc} durch Bluttransfusionen oder Organtransplantationen ist möglich. Bislang war es kaum möglich, das infektiöse Prionprotein im Blut aufzuspüren und damit die Krankheit bereits in einem frühen Stadium zu diagnostizieren. BSE bei Rindern kann heute beispielsweise erst nach der Schlachtung nachgewiesen werden, da Hirngewebe benötigt wird. Das soll die nun vorgestellte Methode bald ändern, bei der das im Blut vorhandene PrP^{Sc} vervielfältigt und dadurch nachweisbar wird. Die Forscher erreichen dies durch die Zugabe von gesundem Prionprotein PrP^C, das beim Kontakt mit der infektiösen Form ebenfalls zu PrP^{Sc} umgewandelt wird. Um die Umwandlung zu beschleunigen, nutzen die Wissenschaftler Schallwellen. Die Menge an infektiösem Eiweiß lässt sich durch diese Methode mehr als zehnmillionenfach steigern, berichten die Forscher. Die Wissenschaftler testeten die Methode an dem Blut von 18 mit Prionen infizierten Hamstern, die bereits klinische Symptome aufwiesen. Durch wiederholte Umwandlungszyklen konnte bei 16 der 18 Hamster das PrP^{Sc} nachgewiesen werden. Im Blut gesunder Hamster wurden dagegen keine Prionen nachgewiesen. Als nächsten Schritt sei nun geplant die Prionen im Blut von Tieren aufzuspüren, die noch keine Symptome zeigen. Nur so kann überhaupt abgeschätzt werden, wie weit sich die Prionenerkrankungen bereits ausgebreitet haben, da die Inkubationszeit beim Menschen bis zu 40 Jahre betragen kann. Zudem soll die neue Methode eine höhere Sicherheit von Fleisch, aber auch von Blutkonserven garantieren.

Quelle: *Nature Medicine*

DOI: 10.1038/nm1286; 29.08.2005

Maßgeschneiderte Stammzellen ohne Klonen

Maßgeschneiderte embryonale Stammzellen, die jedes beliebige Körpergewebe bilden und gleichzeitig vom Immunsystem nicht als

fremd erkannt werden, gelten als Hoffnungsträger für die Behandlung von Krankheiten wie Parkinson, Alzheimer und Diabetes. Die bislang einzige Möglichkeit, die vielseitigen Zellen herzustellen, ist das so genannte therapeutische Klonen. Dabei wird der Kern einer Zelle des Spenders in eine leere Eizelle eingesetzt, die anschließend dazu angeregt wird, sich zu teilen. Auf diese Weise entsteht ein Embryo, der das gleiche Erbgut besitzt wie der Spender. Nach einigen Tagen werden dann aus diesem Embryo die wertvollen embryonalen Stammzellen gewonnen – ein Vorgang, bei dem der Embryo getötet wird. Nach den Ergebnissen der amerikanischen Forscher könnte der umstrittene Klonenschritt jedoch umgangen werden. Die Forscher setzten die Kerne der erwachsenen Zellen nicht in Eizellen ein, sondern vereinigten sie mit bereits existierenden embryonalen Stammzellen. Tatsächlich glichen die fusionierten Zellen im Aussehen, in ihrer Teilungsrate und ihrer Wachstumsgeschwindigkeit den spezialisierten Stammzellen, entdeckten die Wissenschaftler. Auch besaßen sie die Fähigkeit, jeden der drei Gewebetypen zu bilden, die einen sich entwickelnden Embryo ausmachen. Die Ergebnisse zeigen nach Ansicht der Forscher, dass die embryonalen Stammzellen genauso wie Eizellen in der Lage sind, das genetische Programm des erwachsenen Zellkerns zu löschen und es durch eine embryonale Prägung zu ersetzen. Ein wichtiges Problem haben die Wissenschaftler jedoch noch nicht gelöst: Die Hybridzellen enthalten nicht nur das Erbgut der Hautzellen, auf das sie zugreifen, sondern zusätzlich noch das der ursprünglichen Stammzelle. Sollte es gelingen, dieses überzählige Erbmaterial zu entfernen, sei die Methode eine Alternative zum therapeutischen Klonen, kommentieren die Forscher. Die ethischen Bedenken wird jedoch auch dieses Verfahren nicht ganz zerstreuen können, denn zur Gewinnung der Ausgangszellen müssen ebenfalls Embryonen getötet werden.

Quelle: *Science Bd. 309, S. 1369; 23.08.2005*

Krebsgen Myc und Pontin beeinflussen Zellwachstum

Verschiedene Gene, die das Wachstum und die Körpergröße von Tieren bestimmen, spielen auch bei der Entstehung von Krebs eine Rolle. Eines der wichtigsten dieser Gene, das zu einem Krebsgen werden kann, heißt Myc. Untersuchungen von Forschern der Universität Zürich haben jetzt neue Erkenntnisse über die molekulare Wirkungsweise des Krebsgens Myc gebracht und in der Online-Ausgabe der Wissenschaftszeitschrift

Proceedings of the National Academy of Sciences USA (PNAS) publiziert.

Zahlreiche menschliche Tumore weisen eine erhöhte Aktivität des Myc-Gens auf. Entsprechend intensiv ist dieses Gen von vielen Forschergruppen untersucht worden. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass Myc als Transkriptionsfaktor funktioniert - es kontrolliert die Aktivität von vielen anderen Genen, indem es selber direkt an diese Gene bindet. Viele dieser Zielgene von Myc spielen dann direkt eine Rolle beim Zellwachstum und bei der Zellvermehrung, was zumindest teilweise den Einfluss von Myc auf die Krebs-Entstehung und die Wachstums-Kontrolle erklärt. Was aber spielt sich genau ab, nachdem Myc sich an seine Zielgene gebunden hat und wie führt dies zur Transkription dieser Gene? Dieser Frage gingen Forscher der Universität Zürich nach. Dabei benutzten sie die Taufliege *Drosophila melanogaster* für ihre Untersuchungen. Es hat sich nämlich gezeigt, dass das Myc-Protein von Taufliegen sehr ähnliche Eigenschaften besitzt wie dasjenige von Wirbeltieren. Das experimentelle Studium der Myc-Funktion gestaltet sich an der Taufliege aber um vieles einfacher als an Mäusen oder gar an Menschen. Die neue Studie der Zürcher Forscher hat ergeben, dass ein Protein namens Pontin eine wichtige Rolle spielt für die Funktion des Krebsgens Myc. Pontin bindet zusammen mit Myc an gewisse Zielgene und sorgt dafür, dass diese Gene inaktiv bleiben und nicht transkribiert werden. Die Bedeutung von Pontin zeigt sich ausserdem darin, dass Taufliegen mit mutantem Pontin-Gen ähnliche Defekte aufweisen wie Taufliegen, denen Myc fehlt. Darüber hinaus zeigen die Myc-Gene und Pontin-Gene eine starke genetische Interaktion; Fliegen, in denen gleichzeitig die Aktivitäten von Myc und Pontin reduziert wurden, weisen starke Wachstums-Defekte auf. Diese Studie belegt also die Wichtigkeit von Pontin für die Wachstums-Funktion von Myc während der normalen Entwicklung. Dies wiederum lässt vermuten, dass Pontin auch essentiell ist für die Krebs-Funktion von Myc. Somit dürfte Pontin ein lohnenswertes Ziel sein für die Entwicklung von krebsbekämpfenden Medikamenten.

Quelle: *IdW (Online) 19.08.2005*

Fliegen rüsten auf

Auch Insekten können ihr Immunsystem ähnlich wie Wirbeltiere auf Angriffe von außen wie zum Beispiel von Bakterien anpassen. Darauf deuten die Ergebnisse amerikanischer Forscher hin. So sind Insekten in der Lage, mehr als 18.000 verschiedene Formen eines einzigen an der Immunabwehr beteiligten Eiweißes zu produzie-

ren. Mithilfe des Immunsystems können Lebewesen zwischen "eigen" und "fremd" unterscheiden und sich damit gegen Gefahren von außen wie Bakterien oder Viren schützen. Neben dem angeborenen Immunsystem gibt es dabei auch die so genannte adaptive Immunität: Dieses System verleiht dem Körper die Möglichkeit, sich an frühere Attacken zu erinnern und sich gleichzeitig an wandelnde Gefahren anzupassen und sie erfolgreich zu bekämpfen. Diese adaptive Immunantwort kommt entgegen bisheriger Annahmen nicht nur bei höheren Lebewesen vor, sondern ist auch unter Insekten weit verbreitet. Das konnte das Team von Forschern jetzt an der Taufliege *Drosophila* zeigen, deren Immunzellen mehr als 18.000 Unterformen des Proteins Dscam herstellen können. Dscam ist ein Eiweiß, das Zellen des Immunsystems hilft, gefährliche Angreifer zu schlucken und zu zerstören. Die unterschiedlichen Dscam-Proteine entstehen, wenn verschiedene Teile des Dscam-Genes herausgeschnitten und die übrig gebliebenen Stücke wieder miteinander verknüpft werden. Auf diese Weise können aus einem einzigen Gen Tausende verschiedener Proteine hergestellt werden, die jeweils wieder unterschiedliche Angreifer erkennen und bekämpfen können. Durch DNA-Analysen konnten die Forscher auch bei anderen Insekten, wie dem Mehlkäfer und der Seidenmotte, das Dscam-Gen nachweisen. Unterformen des Dscam-Proteins zeigten gleichzeitig, dass in diesen Insektenordnungen die Vielfalt der Eiweiße auf dieselbe Weise entsteht wie bei den Taufliegen. In weiteren Studien wollen die Wissenschaftler nun herausfinden, ob diese Variantenvielfalt der Eiweiße tatsächlich die Immunität einzelner Insekten erhöht.

Quelle: *Science*, DOI 10.1126/science.1116887; 19.08.2005

Heilsame Schwangerschaft

Während einer Schwangerschaft können Stammzellen des Fötus ins Gehirn der Mutter eindringen. Dort scheinen die embryonalen Zellen krankes oder zerstörtes Gewebe zu ersetzen, haben Forscher aus China, Singapur und Japan bei einer Studie an Mäusen entdeckt. Die Beobachtung zeigt zum ersten Mal, dass fötale Zellen aktiv die Blut-Hirn-Schranke überqueren können. Sollte es beim Menschen einen ähnlichen Mechanismus geben, würde das ganz neue Möglichkeiten bei der Behandlung von Krankheiten wie Alzheimer oder den Folgen eines Schlaganfalls eröffnen. Bereits in früheren Studien hatten Forscher beobachtet, dass einige wenige Zellen eines heranwachsenden Fötus durch die Plazenta in den mütterlichen Blutkreislauf gelangen können – ein

Phänomen, das Mikrochimerismus genannt wird. Die embryonalen Zellen können zum Teil mehrere Jahrzehnte in der Haut, der Leber oder der Milz überleben und dort sogar Gewebeschäden reparieren. Aus Sicht der Evolution macht ein solches Geben-und-Nehmen zwischen Fötus und Mutter durchaus Sinn: Je gesünder die Mutter ist, desto bessere Überlebenschancen hat das Ungeborene. Da der Transport von Substanzen aus dem Blutkreislauf ins Gehirn jedoch über die Blut-Hirn-Schranke sehr streng kontrolliert und reguliert wird, galt es bislang als unwahrscheinlich, dass die fötalen Zellen auch ins Gehirn gelangen können. Genau das haben Forscher jetzt beobachtet: Sie kreuzten normale Mausweibchen mit genetisch veränderten Männchen, deren Zellen unter dem Mikroskop grün leuchteten. Als sie anschließend im mütterlichen Gewebe nach grün leuchtenden fötalen Zellen suchten, fanden sie auch einige im Gehirn. Eine genauere Analyse zeigte, dass sich dort aus den unspezialisierten Stammzellen alle Arten von Gehirnzellen entwickelt hatten – von Stützzellen bis zu Neuronen. Interessanterweise waren die neuen Zellen dabei jedoch nicht gleichmäßig verteilt, sondern konzentrierten sich auf Areale, in denen die mütterlichen Zellen geschädigt waren. Ob die neuen Hirnzellen tatsächlich funktionsfähig waren und warum sie sich in den verletzten Regionen ansammelten, können die Forscher bislang noch nicht sagen. Unklar sei auch, ob embryonale Zellen beim Menschen ähnliche Fähigkeiten besitzen, berichtet der "New Scientist". Um das zu testen, wollen die Wissenschaftler nun in Gehirngewebe verstorbener Frauen nach Zellen suchen, die ein männliches Y-Chromosom enthalten. Solche Zellen können nämlich nur von männlichen Föten stammen, so die Forscher. Sollte sich das bestätigen, könnten sich die fötalen Zellen als sehr vorteilhaft für die Behandlung von neuronalen Krankheiten wie Parkinson oder Alzheimer erweisen. Ein wesentlicher Vorteil wäre beispielsweise, dass die Zellen nur in den Blutkreislauf und nicht wie bei bisherigen Ansätzen direkt ins Gehirn gespritzt werden müssten. Von dort könnten sie sich dann selbstständig ihren Weg zur verletzten Region suchen.

Quelle: *New Scientist*, 20.08.2005, S. 8; 18.08.2005

Warum Pflanzen nicht erfrieren

Frosttoleranz ist für Pflanzen in gemäßigten und kalten Klimazonen ein wichtiger Faktor, der die geographische Verbreitung einer Art entscheidend mitbestimmt. In der Landwirtschaft führen Frosteinbrüche darüber hinaus immer wie-

der zu katastrophalen Ernteverlusten. Doch der klassischen Pflanzenzüchtung ist es bisher nicht gelungen, die Frosttoleranz wichtiger Kulturpflanzen entscheidend zu verbessern. Dies liegt vor allem daran, dass die Frosttoleranz ein komplexes, quantitatives Merkmal von Pflanzen ist, das keinem einfachen Mendelschen Vererbungsschema folgt. Zudem sind viele Pflanzen der gemäßigten Breiten in der Lage, während einer Akklimatisierungsphase von mehreren Tagen bis Wochen bei Temperaturen knapp über dem Gefrierpunkt ihre Frosttoleranz deutlich zu erhöhen. In der Natur findet dieser Prozess im Herbst statt und bereitet die Pflanzen auf das Überleben im Winter vor. Diese Akklimatisierungsfähigkeit ist seit langem bekannt und die ihnen zugrunde liegenden physiologischen und genetischen Mechanismen wurden vielfach untersucht. Dennoch war bisher unbekannt, wie viele und welche Gene an der Akklimatisierung einer Pflanze an niedrige Temperaturen beteiligt sind. Wissenschaftler haben deshalb die Expression aller Gene von *Arabidopsis thaliana*, der Ackerschmalwand untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass sich dabei die Expression bei über 2.000 Genen signifikant verändert. Dieser Vergleich legt erstmals offen, welche Prozesse in Pflanzen bei der Vorbereitung auf die Überwinterung dominieren.

Quelle: *PLoS Genetics*, 11. August 2005; *IdW/IMPG (Online)* 12.08.2005

Hauptproduzenten für Methan im Reisfeldboden entdeckt

Methan ist nach Kohlendioxid das zweitwichtigste Treibhausgas. Seine Konzentration in der Atmosphäre nimmt aufgrund menschlicher Aktivitäten immer weiter zu. Neben natürlichen Feuchtgebieten sind vor allem geflutete Reisfelder wichtige Quellen, die bis zu einem Viertel des Methanhaushalts in der Atmosphäre liefern. Dieses Methan wird in den gefluteten Böden von einer komplexen Gemeinschaft von Mikroorganismen gebildet, die gemeinsam organisches Material abbauen. Am Ende dieses komplexen Abbauprozesses stehen die so genannten methanogenen Archaea ("Archaeobakterien"). Diese bilden Methan, indem sie entweder Acetat zu Methan und Kohlendioxid spalten oder Kohlendioxid mit Wasserstoff zu Methan reduzieren. Aus beiden Prozessen beziehen die Archaea ihre Lebensenergie. Acetat und Wasserstoff stammen aus dem Abbau von organischem Material, der von bakteriellen Gärungsorganismen geleistet wird. Einen großen Teil des organischen Materials im Boden machen Wurzeln aus. Etwa 30-60 Pro-

zent der Netto-Photosynthese der Pflanzen gelangt in die Wurzeln, und davon werden etwa 40-90 Prozent in den Boden ausgeschieden bzw. gelangen als abgestorbene Wurzeln dorthin. In den Reisfeldern sind die im Wurzelbereich lebenden Mikroorganismen von entscheidender Bedeutung für die Emission von Methan. Japanische Forscher hatten bereits gezeigt, dass in Reisfeldern bis zu 50 Prozent des emittierten Methans aus der Photosynthese der Reispflanzen stammt. Frühere Arbeiten der Marburger Forscher zeigen, dass das aus Wurzeln von Reispflanzen gebildete Methan überwiegend durch die Reduktion von Kohlendioxid mit Wasserstoff entsteht und dass im Wurzelbereich verschiedene Arten methanogener Archaea vorkommen. Doch welche dieser Bakterien für die Methanbildung verantwortlich sind, war bisher nicht bekannt. Um dies herauszufinden, haben die Forscher Töpfe mit geflutetem Reisfeldboden im Gewächshaus mit ^{13}C -markiertem Kohlendioxid begast, so dass die Photosyntheseprodukte der Reispflanzen ebenfalls mit dem schweren ^{13}C -Kohlenstoffisotop markiert wurden. Wie erwartet bildete sich aus diesen schweren Photosyntheseprodukten schweres Methan, das in die Atmosphäre entweicht. Mindestens 15 Prozent dieses Methans stammte aus der Photosynthese. Durch die Analyse der ribosomale RNA aller Bodenmikroorganismen zeigte sich, dass nur eine bestimmte Gruppe von Archaea mit dem schweren Kohlenstoff markiert war, nämlich die so genannten Rice-Cluster-I (RC-I)-Archaea. Demnach haben diese Archaea den über die Pflanzen in Form von $^{13}\text{CO}_2$ applizierten schweren Kohlenstoff eingebaut. Die RC-I-Archaea sind eine Gruppe von bislang nicht isolierten methanogenen Archaea. Interessanterweise ist es gerade diese Gruppe, die offensichtlich als Hauptproduzent von Methan in Reisfeldern fungiert. Von den bislang nicht isolierten und somit physiologisch wenig charakterisierten RC-I-Archaea existiert zur Zeit lediglich eine Anreicherungskultur. Die Wissenschaftler sind jetzt dabei, das Genom dieser angereicherten RC-I-Archaea zu sequenzieren. Sie wollen dadurch einen besseren Einblick in die Fähigkeiten dieser für die Methanemission aus Reisfeldern wichtigen Mikrobengruppe erhalten.

Quelle: *Science*, 12 August 2005; *IdW/IMPG (Online)* 12.08.2005

PhD studentship BAT IIA/2

Available immediately

**Genome Analysis Group
Leibniz Institute for Age Research –
Fritz-Lipmann-Institute e.V.**
(former IMB Jena)

Description of the project:

Legionnaires disease is a infectious disease caused by bacteria of the genus *Legionella*. To be able to describe phenotype-genotype relationships for the genus *Legionella*, we are analysing the genomes of several apathogenic and pathogenic *Legionellae*. The project aims at the definition of core sets of genes within *Legionellae*, the analysis of the degree of synteny between species, and a general description of *Legionellae* based on the genomic sequence. Furthermore, candidate genes, which may be involved in pathogenicity or could be used as drug targets, should be defined and analysed functionally

We are seeking a person who is interested in bioinformatics, has programming skills (preferable PERL) and a background in molecular biology.

The position involves a temporary appointment for two years, funded by the BMBF via the Jena Centre for Bioinformatics (JCB), but can be renewed for an additional year.

research details of the group:

<http://genome.imb-jena.de>

For detailed information call Gernot Glöckner on +49-3641-656440 or email gernot@imb-jena.de

Postdoc Position

in Ulm

The biology department of the University of Ulm (Ulm is close to Munich) is seeking an enthusiastic scientist with interest and ideally experience in the field of RNA and plant molecular biology. The position is for two years at the postdoctoral level (applications at the doctoral level will also be considered).

The aim of the project is the identification and isolation of RNA processing enzymes in *Arabidopsis thaliana* and the biochemical and biophysical characterisation of RNA processing enzymes.

(For further information please contact:
anita.marchfelder@uni-ulm.de)



Applicants should hold a PhD degree above-average in Biology, Biochemistry or Chemistry and should have a strong background in molecular biology. They should be able to work cooperatively with the rest of the team and have good communication skills. Experience in working with transgenic plants would be advantageous.

Applications should include a detailed CV, copies of relevant documents, publication list, letters of recommendation, and a brief description of research interests and outline of motivation.

Please send your application to:

Dr. A. Marchfelder

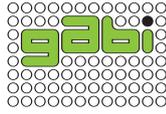
**Biologie II, Universitaet Ulm
89069 Ulm, Germany**

or as PDF files via email to:

anita.marchfelder@uni-ulm.de



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Genomanalyse
im Biologischen
System Pflanze



Genomforschung an
Mikroorganismen



Nationales
Genomforschungsnetz

Nationales
Genomforschungsnetz

Impressum

GenomXPress Nr. 3/05 · September 2005 · Newsletter von GABI, GenoMik, NGFN und FUGATO mit Informationen aus der deutschen Genomforschung.

Der GenomXPress erscheint im März, Juni, September und Dezember.
Redaktionsschluss für die nächste Ausgabe ist der 18.11.2005.

Herausgeber

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

Redaktion

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

Helga Frankenstein · Dr. Markus Albertini · Projektmanagement NGFN
Heinrich-Konen-Straße 1 · 53227 Bonn · Tel 0228-3821-331 · Fax 0228-3821-332 · pm-ngfn@dlr.de

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

Dr. Susanne Roosen (FUGATO-Sekretariat) · Adenauerallee 174 · 53113 Bonn · Tel 0228-9144725 · Fax 0228 91447-45
info@fugato-sekretariat.de

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

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