

GENOMXPRESS 3.06

Informationen aus der deutschen Genomforschung

Funktionelle Analyse der Gehirnaktivität · Genomweite Assoziationsstudien: Durchbruch methodischer und technologischer Innovationen · Farbtupfer für Zellen · Molekulargenetische Werkzeuge zur Prävention von Erbdefekten beim Schwein · *In-silico*-Sequenzanalyse eines Gen-Clusters beim Pferd · Die Entschlüsselung der Genomsequenz des marinen, Erdöl-abbauenden Bakteriums *Alcanivorax borkumensis* · *Methanosphaera stadtmanae* – ein kommensales Methanogen aus dem menschlichen Verdauungstrakt

**Die Entschlüsselung
der Genomsequenz von
*Alcanivorax borkumensis***
Biofilmbildung und Emulsifikation
beim Ölabbau (S. 17)



Inhalt

Inhalt2
Editorial3

Forschung

Funktionelle Analyse der Gehirnaktivität
 Ein neuartiges mikro-endoskopisches
 Messverfahren zur Registrierung von
 Kalziumsignalen im Gehirn wacher Tiere ...4

**Genomweite Assoziationsstudien:
 Durchbruch methodischer und
 technologischer Innovationen**
 Aktuelle Entwicklungen ermöglichen den
 Einsatz genomweiter Assoziationsstudien
 zur Erforschung komplexer genetischer
 Erkrankungen6

Farbtupfer für Zellen
 Neue Werkzeuge für die Untersuchung
 von Protein-Wechselwirkungen10

**HeDiPig – Entwicklung neuer
 molekulargenetischer Werkzeuge
 zur Prävention von Erbdefekten
 beim Schwein**11

**In-silico-Sequenzanalyse eines
 Gen-Clusters beim Pferd**
 Körpereigene Antibiotika beim Pferd14

**Die Entschlüsselung der Genomsequenz
 des marinen, Erdöl-abbauenden
 Bakteriums *Alcanivorax borkumensis***
 Ein Meilenstein bei der Entwicklung von
 Strategien zur Bekämpfung von Ölver-
 schmutzung in marinen Ökosystemen17

***Methanosphaera stadtmanae* –
 ein kommensales Methanogen
 aus dem menschlichen
 Verdauungstrakt**20

**GenoMik-Plus: BMBF fördert weitere
 drei Jahre die Genomforschung an
 Mikroorganismen**21

**Technologieplattform für Mikrobielle
 Genomforschung (TPMG)**23

Ethik

**Erfassen, verstehen,
 urteilen, gestalten –
 Innovative Biomedizinische Diskurse
 für und mit Jugendlichen**24

Portrait

Ein F(f)orscher Geist
 Portrait: Meinhard Hahn28

Firmenportrait

ARRAY-ON GmbH
 Miniaturisierung und Rationalisierung
 in der Post-Genom Ära: Service und Produkte
 zur Analyse genetischer Varianten30

News & Confuse

Info

**Labor für Medizinische Genomforschung
 in Berlin-Buch eröffnet**33

**Bioinformatiker erstellen Karte
 zur Evolution von Proteinen**34

**Green Gate Gatersleben
 wird als „Ort im Land der Ideen“
 ausgezeichnet**35

High-Tech-Strategie Deutschland36

**Deutschland und Frankreich
 gemeinsam in der Krebsforschung** ...36

**BMBF steigert auch in 2007 Investi-
 tionen in Bildung und Forschung**37

**Wie Computer das
 Leben ergründen**37

**BMBF fördert mit 60 Millionen Euro
 die Weiße Biotechnologie**38

**Forschung schnell in
 gute Produkte umsetzen**38

**InnoProfile-Wettbewerb
 geht in neue Runde**39

**Forschungsprämie bringt engere
 Zusammenarbeit von Wissenschaft
 und Wirtschaft**39

Preise

**Preis der Deutschen Diabetes-
 Gesellschaft für Tübinger
 Forscherin Dr. Cora Weigert**40

Treffen

**Krebsforschung heute:
 Neue Wege und neue Einsichten**40

Die Wissenschaft zu Gast in Paris
 Le Salon Européen de la Recherche
 et de l'Innovation42

**Internationaler Workshop
 Molecular Systems Biology**
 am Zentrum für interdisziplinäre
 Forschung (ZIF) der Universität Bielefeld ..43

GABI auf Partnersuche
 GABI – FUTURE „Partnering Day“45

Bücher

**Das Nationale Genomforschungsnetz
 NGFN – Die neuen Highlights**46

**Die Herstellung einer
 öffentlichen Hegemonie**
 Humangenomforschung in der deutschen
 und der US-amerikanischen Presse46

Science Digest

Jobbörse51
Impressum52

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser

Deutschland: bereit zum Sprung! Dieser Gedanke setzt sich beim Lesen der Ende August veröffentlichten Hightech-Strategie für Deutschland der Bundesregierung fest. Auf den BMBF Internetseiten heißt es hierzu:

„Deutschland ist das Land der Ideen. Die Hightech-Strategie der Bundesregierung zeigt den Weg, wie wir es auch in Zukunft bleiben: Indem wir Ideen in die Tat umsetzen, indem wir Ideen zünden! Viele gute Ideen sind in den Köpfen, die noch darauf warten, umgesetzt zu werden. Viele Patente werden in Deutschland entwickelt, die andernorts in die Produktion gehen. Viele Talente müssen noch entdeckt werden, damit das vorhandene Können seine Wirkungskraft entfaltet. Die Hightech-Strategie für Deutschland hat zum Ziel, dass Deutschland ein Land der Ideen ist und bleibt!“

Gedanken die willkommen sind, die aber auch Notwendigkeiten beschreiben. Denn die Herausforderung besteht nicht mehr in der Wahrung eines Status Quo, sondern beschreibt mehr und mehr die Notwendigkeit wieder an die Spitze einer beschleunigt und global ablaufenden Entwicklung zu gelangen. Nur so kann Wohlstand, Stabilität und Entwicklung erhalten und verstetigt werden. Die Herausforderungen vor denen wir stehen sind keine Geringen. Unsere auf fossilen Energieträgern und Rohstoffen fußende Wirtschaft muss mit deren Endlichkeit und einem durch die industrielle Entwicklung beschleunigten Klimawandel zurechtkommen. Egal wie unterschiedlich jeder Einzelne von uns die Dringlichkeit zum Handeln auch sehen mag, deutlich wird, dass etwas in Bewegung geraten ist. Die Biologie als ein Motor wirtschaftlicher Entwicklungen ist kein neuer Gedanke. Man nennt das 21. Jahrhundert schließlich, auch das der Biologie. Neu ist der Nachdruck, mit dem Regierungen in der ganzen Welt die Weichen für den Aufbau einer ressourcenschonenden, auf biologischen Prozessen beruhenden Ökonomie stellen. Der englische Begriff „Knowledge Based Bio-Economy“ versucht dieses Handeln begrifflich zu fassen.

Deutschland auf einem mageren, mittleren Platz in der OECD Studie „Bildung auf einen Blick“ (Education at Glance), Platz 20 im Human Development Index und Platz 21 bei der Bewertung der wirtschaftlichen Entwicklung („Doing Business“ Studie der Weltbank), sind keine zufriedenstellenden Positionen und sollten besser als Motivation zum Handeln und zu weiteren Veränderungen verstanden werden. Denn wie gesagt: Ideen zünden!

Was sind die Impulse der Hightech-Strategie? Zum einen die Mobilisierung und Fokussierung von finanziellen Ressourcen auf 17 Schwerpunktbereiche. Auf der anderen Seite geht es darum Strukturen aufzubauen, die Innovationen und Entwicklungen befördern. Die Konstituierung der Forschungsunion Wirtschaft-Wissenschaft in Berlin ist ein Aspekt hierbei. Viel wichtiger wiegt jedoch, dass die Hightech-Strategie als ressortübergreifende Strategie der gesamten Bundesregierung zu sehen ist, die weit über diese Legislaturperioden hinaus Wirkung entfalten soll. Dieses Bekenntnis zu einer ressortübergreifenden Forschung war überfällig und ist Grundvoraussetzung für Entwicklungen, wie den Aufbau einer wissenschaftsbasierten und nachhaltigen Wirtschaft. Nicht aus den Augen verloren werden dürfen forschungsfreundliche gesetzliche Rahmenbedingungen. Egal ob Nanotechnik, Stammzellforschung oder Gentechnik, es besteht Handlungsbedarf. Bei der sogenannten 12-Jahresregelung ist dies bereits gelungen.

Über eine erfreuliche Entwicklung ist auf dem Sektor der mikrobiellen Genomforschung zu berichten. (s.S. 21-24) Das BMBF fördert im Rahmen des Förderschwerpunkts GenoMik-Plus seit Juni 2006 drei bundesweite Netzwerke, die sich der Genomforschung an Mikroorganismen widmen. Die Netzwerke werden von den Universitäten Bielefeld, Göttingen und Würzburg gesteuert. Daneben finanziert das BMBF auch den Aufbau einer „Technologieplattform für mikrobielle Genomforschung (TPMG)“, die GenoMik-Plus Projekten Unterstützung auf den Gebieten DNA-Sequenzanalyse und -annotation, Bioinformatik und Proteomik anbietet.



In diesem Heft erfahren Sie wie technologische Veränderungen die Genomforschung treiben und helfen unser Wissen zu komplettieren. Egal, ob mikro-endoskopisches Messverfahren zum Erfassen von Kalziumsignalen im Gehirn oder ein optimiertes rot fluoreszierendes Protein, das in guter Gesellschaft mit gelben, grünen oder blauen Farbreaktionen der Aufklärung von Protein-Wechselwirkungen dient, der GenomXPress bringt Sie näher ran. Auch in den Bereich Technologien gehören die Chip-Technologien von Array-On, unserem Start-up im Portrait. Um das Zusammenspiel von methodischen und technologischen Veränderungen geht es bei unserem Beitrag zur Assoziationskartierung. Komplexe Assoziationsstudien helfen bei der Aufklärung der genetischen Ursachen komplexer Krankheitsmuster. Fortschritte hierzu lesen Sie in diesem Heft. Wir bleiben bei den Säugetieren und zeigen Ihnen in zwei Beiträgen wie Genomforschung im Dienste der Tiergesundheit eingesetzt werden kann. Aber auch die kleinen Bewohner auf unserem Planeten kommen im Heft nicht zu kurz. Das erste vollständige Genom eines ölabbauenden Bakteriums liegt vor. Einige Besonderheiten beschreiben unsere Autoren im Beitrag zu *Alcanivorax borkumensis*. In die Welt der Archaeen und Umwelteinflüsse von ganz anderer Natur entführt Sie unser Beitrag über das kommensale Methanogen *Methanosphaera stadtmanae*.

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

Funktionelle Analyse der Gehirnaktivität



Ein neuartiges mikro-endoskopisches Messverfahren zur Registrierung von Kalziumsignalen im Gehirn wacher Tiere

Helmuth Adelsberger, Olga Garaschuk und Arthur Konnerth

Intrazelluläre Kalziumsignale sind zuverlässige Indikatoren neuronaler Aktivität. Derartige Signale steuern eine Vielfalt von vitalen Funktionen und sind deswegen hervorragend geeignet Funktionsstörungen bei Erkrankungen zu erkennen. Durch die Entwicklung eines neuartigen Messverfahrens, basierend auf implantierten Glasfaserlichtleitern, besteht nun die Möglichkeit solche Kalziumsignale in nicht betäubten Versuchstieren in jeder beliebigen Hirnregion zu registrieren. Damit konnte in einer ersten Studie die Existenz langsa-

mer spontaner Kalziumwellen im Kortex neugeborener Mäuse nachgewiesen werden.

Kalziumsignale als Indikatoren

Die Aktivierung von Nervenzellen führt zu deren Depolarisation verbunden mit einem Einstrom von Kalziumionen in die Zellen. Dieser Kalziumeinstrom ist ein direktes Maß für die Aktivierung der Neuronen. Eine äußerst empfindliche Methode zur Detektion derartiger Kalziumsignale

basiert auf der Verwendung kalzium-sensitiver Fluoreszenzfarbstoffe. Nach Anregung mit Licht geeigneter Wellenlänge ändern diese Farbstoffe ihr Fluoreszenzverhalten in Abhängigkeit von der Konzentration an Kalziumionen. Werden die Zellen vor der Messung mit einem kalzium-sensitiven Farbstoff beladen, kann durch die Erfassung der emittierten Lichtintensität die Änderung der intrazellulären Kalziumionenkonzentration quantitativ erfasst werden. Neben seiner Rolle bei der neuronalen Kommunikation ist Kalzium wichtig für die Regulation intrazellulärer Enzymkaskaden und der Expression von Genen, beispielsweise im Kontext mit Lern- und Gedächtnisprozessen. Darüber hinaus ist Kalzium an der Steuerung der embryonalen Entwicklung des Nervensystems und an Prozessen, die zur Einleitung von Zelltod führen beteiligt. In jüngerer Zeit wurde gezeigt, dass auch altersbedingte degenerative Erkrankungen, wie die Alzheimer'sche Erkrankung und Morbus Parkinson mit Störungen der intrazellulären Kalziumhomöostase einhergehen.

Detektionssysteme für Kalziumsignale

Der erste Schritt zur Erfassung von Änderungen der intrazellulären Kalziumkonzentration ist die Beladung der Zellen mit geeigneten kalzium-sensitiven Fluoreszenzfarbstoffen. Eine, in unserer Arbeitsgruppe entwickelte Methode ermöglicht die Anfärbung einer großen Population von (mehreren tausend) Zellen in einem ersten Arbeitsschritt (Garaschuk *et al.* 2006; Stosiek *et al.* 2003). Dabei werden geringe Mengen einer farbstoffhaltigen Pufferlösung mittels einer dünnen Kapillare oder Glaselektrode mit Druckluft direkt ins Gehirngewebe injiziert. Bei der Verwendung lipophiler Azetomethylester-Derivate diffundieren die Farbstoffmoleküle durch die Zellmembranen ins Zellinnere. Dort werden die Esterreste durch intrazelluläre Esterasen abgespalten, wodurch die Farbstoffmoleküle ihre Lipophilität verlieren und die Zellen nicht mehr verlassen können. Zur Detektion des emittierten Fluoreszenzlichts kalzi-

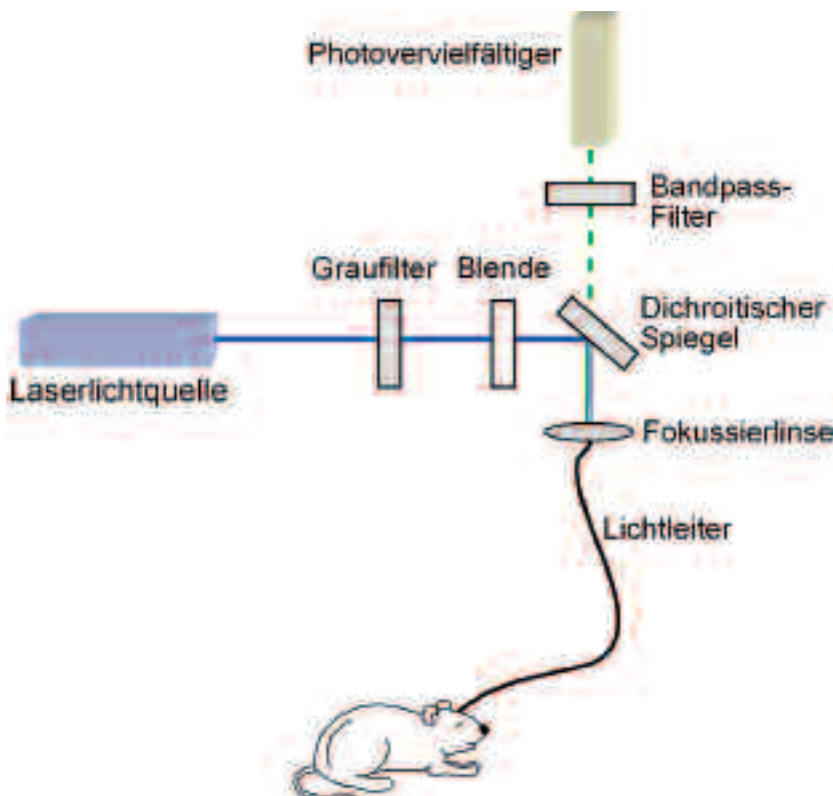
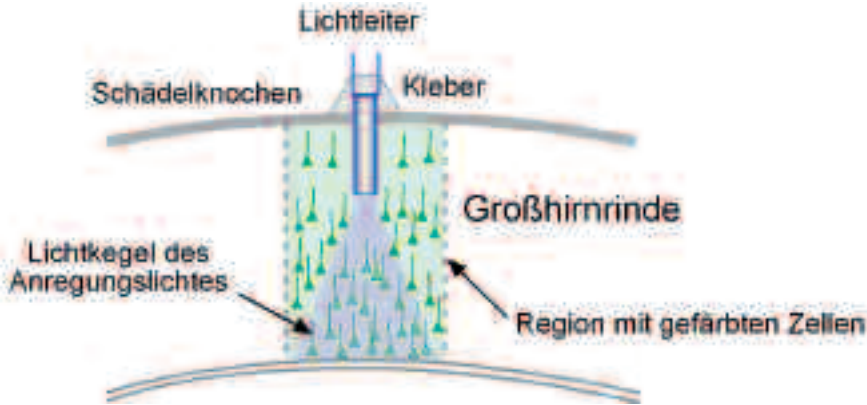


Abb. 1: Aufbau des auf implantierten Glasfaserlichtleitern basierenden Detektionssystems für Kalziumsignale. Das von der Laserlichtquelle abgegebene Licht kann durch ein Graufilter in seiner Intensität reguliert und über eine Blende gesperrt werden. Der dichroitische Spiegel leitet das Licht in eine Fokussierlinse, die den Lichtstrahl in die Glasfaser bündelt. Das zurück geleitete längerwellige Fluoreszenzlicht passiert den dichroitischen Spiegel und gelangt über einen Bandpass-Filter, der störendes Streulicht abhält in den Detektor. Verändert mit Erlaubnis von Macmillan Publishers Ltd: Nature Neuroscience, Adelsberger *et al.*, Vol 8(8): 988-990, copyright 2005.



umsensitiver Farbstoffe kommen meist CCD- (charged coupled device) Kamera- oder Photovervielfältiger-Systeme zu Einsatz.

Aufwendiges Messsystem

Die überwiegende Zahl der Untersuchungen von Kalziumsignalen wurde bisher in Zellkulturen oder Hirnschnitten und nur sehr selten im intakten Gehirn *in vivo* durchgeführt. Die Analyse komplexer Vorgänge im Gehirn, wie zum Beispiel die Verarbeitung sensorischer Reize in den Neuronen der entsprechenden Netzwerke, setzen jedoch die Verwendung des intakten Organismus voraus. Nur unter diesen Bedingungen bleiben die sensorischen Eingänge und die Verschaltungen der verschiedenen Teile des Gehirns erhalten. Nur wenige Messmethoden eignen sich jedoch für die Anwendung *in vivo*. Besonders geeignet ist die Zwei-Photonen-Mikroskopie (Denk *et al.* 1990). Diese Methode erfordert ein aufwendiges Messsystem zur Anregung und Detektion der Fluoreszenzfarbstoffe und liefert Kalziumsignale mit einer hohen räumlichen Auflösung. Wegen der begrenzten Eindringtiefe des Anregungslichtes sind die Untersuchungen jedoch auf die oberen Schichten des Großhirns beschränkt. Zum Erhalt der zellulären Auflösung ist es außerdem entscheidend Bewegungen des Tieres zu verhindern, was nur durch Arbeiten unter Betäubung möglich ist. Dadurch ergibt sich die Einschränkung die Untersuchungen unter den Wirkungen der Betäubungsmittel, mit einer möglichen Beeinflussung der Ergebnisse durchführen zu müssen. Aus diesen Gründen entstand der Bedarf Messverfahren zu entwickeln, die auch an nicht betäubten Versuchstieren angewendet werden können.

Lichtstrahl per Glasfaser

Unserer Arbeitsgruppe gelang dies, indem ein Verfahren entwickelt wurde, bei dem Fluoreszenzsignale über dünne, implantierte Glasfaser-

lichtleiter registriert werden (Abb. 1). Das System besteht aus einer Laserlichtquelle, die das Anregungslicht liefert. Über eine Anordnung von Filtern und Spiegeln wird der Lichtstrahl in den Anfang der Glasfaserlichtleiter fokussiert. Das Ende der Glasfaser ist an der Stelle des Gehirns implantiert, an der die Zellen vorher mit Fluoreszenzfarbstoff beladen wurden (Abb 2). Das von dem in den Zellen befindlichen Farbstoff abgegebene Fluoreszenzlicht gelangt durch dieselbe Glasfaser in Gegenrichtung zurück und wird durch einen Photovervielfältiger detektiert. Die Fixierung der flexiblen und mehrere Meter langen Glasfaser mit einem Durchmesser von 100-200 μm an der Schädeloberfläche ermöglicht es, die Messungen in nicht betäubten und sich bewegenden Versuchstieren durchzuführen. Da mit diesem System die korrelierte Aktivität einer großen Population von Nervenzellen erfasst wird, ist es relativ unempfindlich gegen störende Bewegungsartefakte.

Durch gleichzeitige Aufzeichnung des vom Photovervielfältiger ausgegebenen Signals und der Bewegungen des Versuchstiers über eine Videokamera können die Kalziumsignale verschiedenen Verhaltensbedingungen, wie Bewe-

Abb. 2: Schematische Darstellung des implantierten Lichtleiters in einen mit kalziumsensitiven Fluoreszenzfarbstoff gefärbten Bereich des Kortex. Der Bereich, in dem die Zellen mit kalziumsensitiven Farbstoff beladen sind hat einen Durchmesser von mehreren hundert μm (grüner Bereich). Der aus der Glasfaser austretende Lichtkegel (blauer Bereich) regt den Farbstoff zur Fluoreszenz an. Dieses längerwellige Fluoreszenzlicht wird durch dieselbe Glasfaser zurückgeleitet. Die Glasfaser ist mit einem Kleber an der Schädeloberfläche fixiert. *Verändert mit Erlaubnis von Macmillan Publishers Ltd: Nature Neuroscience, Adelsberger et al., Vol 8(8): 988-990, copyright 2005.*

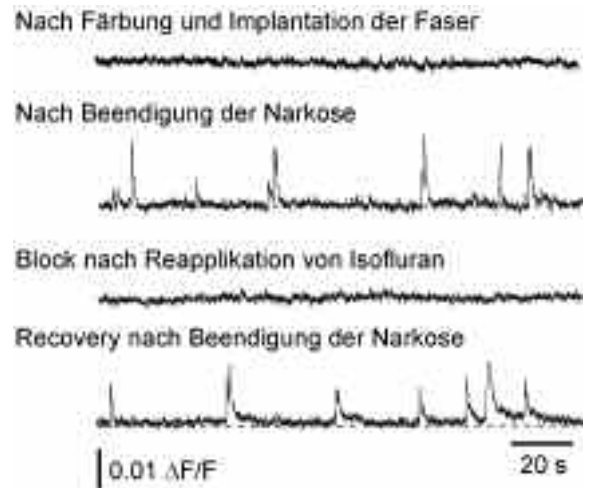
gungs- und Ruhephasen zugeordnet werden. Ein weiterer Vorteil des Systems liegt in der Möglichkeit die Glasfaser in jede beliebige Region des Gehirns zu implantieren, um damit Zugang zu tieferen Hirnregionen, wie dem Thalamus oder Hippokampus zu erhalten. Um die Interaktion von Hirnregionen unter physiologischen Bedingungen untersuchen zu können, besteht zudem die Möglichkeit zwei Glasfaserlichtleiter gleichzeitig in unterschiedliche Hirnregionen zu implantieren und simultan deren Kalziumsignale zu erfassen.

Spontane Kalziumwellen bei neugeborenen Säugetieren

Ein besonderes Merkmal des unreifen Hirngewebes sind synchrone Änderungen der intrazellulären Kalziumkonzentration in großen Bereichen des neuronalen Netzwerks. Die erste Beobachtung spontaner, rhythmisch auftretender Kalziumwellen der Großhirnrinde wurde in Hirnschnitt-Präparaten neugeborener Ratten mit Hilfe der Zwei-Photonen-Mikroskopie gemacht (Garschuk *et al.* 2000). Sie sind dort nur in der ersten postnatalen Lebenswoche vorhanden und weisen Frequenzen von weniger als 30 Wellen pro Minute auf. Die Analyse der Wellen auf zellulärer Ebene

Abb. 3: Kalziumsignale, detektiert mit dem Glasfaser-basierenden Messverfahren.

*Nach der Beladung der Zellen und Implantation des Lichtleiters ist das Tier noch unter Narkose und deshalb sind keine Kalziumsignale detektierbar. Etwa 10 Minuten nach Beendigung der Narkose treten spontane Kalziumwellen auf. Reapplikation des Narkosegases Isofluran blockiert die Aktivität reversibel, weshalb sie nach erneutem Wechsel von Narkosegas auf Sauerstoff wieder erfasst werden. *Verändert mit Erlaubnis von Macmillan Publishers Ltd: Nature Neuroscience, Adelsberger et al., Vol 8(8): 988-990, copyright 2005.**



hat gezeigt, dass sie durch die korrelierte Aktivierung praktisch aller Neurone erzeugt werden. Um festzustellen, ob es sich bei dieser neuartigen Art von Kalziumwellen um ein auch unter physiologischen Bedingungen vorkommendes Phänomen handelt, musste deren Existenz im intakten Organismus *in vivo* nachgewiesen werden.

Ein pharmakologisches Merkmal dieser neuartigen Kalziumwellen ist deren ausgeprägte Sensitivität gegen Anästhetika, wodurch deren Nachweis mittels Zwei-Photonen-Mikroskopie, die nur unter Vollnarkose durchgeführt werden kann, nicht möglich ist. Durch die Anwendung unseres Glasfaser-basierenden Detektionssystems war es möglich diese Art von Kalziumsignalen in nicht narkotisierten Versuchstieren zu erfassen und damit deren Existenz unter physiologischen Bedingungen zu bestätigen. Als Anästhetika verwenden wir ein Gasgemisch von Isofluran und Sauerstoff. Ein Vorteil dieser Inhalationsanästhesie ist deren Reversibilität innerhalb von etwa 10-15 Minuten nach dem Wechsel von Narkosegasgemisch zu reinem Sauerstoff. Abbildung 3 zeigt Originalspuren aus dem temporalen Kortex einer wenige Tage alten Maus unter Gabe von

Narkosegas und im nicht betäubten Zustand. Weitergehende Untersuchungen unter Einbeziehung des natürlichen Bewegungsverhaltens der Tiere haben gezeigt, dass das Auftreten dieser Kalziumwellen auf deren bewegungslose, schlafähnliche Phasen beschränkt ist. Sie stellen möglicherweise die Vorläufer der in erwachsenen Tieren in bestimmten Schlafphasen nachweisbaren langsamen rhythmischen Wellen dar, denen eine entscheidende Rolle bei Lern- und Gedächtnisvorgängen zugeschrieben wird. Neben dieser Funktion, könnten die entsprechenden Kalziumwellen in neugeborenen Säugetieren zusätzlich für die Reifung und Ausbildung der neuronalen Verschaltungen im sich noch entwickelnden Gehirn wichtig sein.

Kontakt

Prof. Dr. Arthur Konnerth,
Prof. Dr. Helmuth Adelsberger
*Institut für Neurowissenschaften,
Technische Universität München*
E-mail: arthur.konnerth@lrz.tu-muenchen.de
adelsberger@lrz.tu-muenchen.de

PD Dr. Olga Garaschuk
*Physiologisches Institut,
Ludwig-Maximilians-Universität München*
E-mail: olga.garaschuk@lrz.tu-muenchen.de

Literatur

- Adelsberger H, Garaschuk O, Konnerth A. Cortical calcium waves in resting newborn mice. *Nat Neurosci* 8(8):988-90 (2005).
- Denk W, Strickler JH, Webb WW. Two-photon laser scanning fluorescence microscopy. *Science* 248:73-76 (1990).
- Garaschuk O, Linn J, Eilers J, Konnerth A. Large-scale oscillatory calcium waves in the immature cortex. *Nat Neurosci* 3(5):452-459 (2000).
- Garaschuk O, Milos R-I, Konnerth A. Targeted bulk-loading of fluorescent indicators for two-photon brain imaging *in vivo*. *Nat. Protocols* 1(1):380-386 (2006).
- Stosiek C, Garaschuk O, Holthoff K, Konnerth A. *In vivo* two-photon calcium imaging of neuronal networks. *PNAS USA* 100:7319-7324 (2003).

Genomweite Assoziationsstudien: Durchbruch methodischer und technologischer Innovationen

Aktuelle Entwicklungen ermöglichen den Einsatz genomweiter Assoziationsstudien zur Erforschung komplexer genetischer Erkrankungen

Arne Pfeufer

Genetische Assoziationsstudien, insbesondere solche die im Fall-Kontroll Design, standen lange in dem Ruf, unverhältnismäßig viele unreproduzierbare Ergebnisse zu erbringen und zum wissenschaftlichen Verständnis nur begrenzt beizutragen. Aktuelle technologische und wissenschaftliche Entwicklungen haben jetzt zu einem Durchbruch auf dem Gebiet geführt. Hochgradig integrierte Chip-Arrays ermöglichen die parallele Genotypisierung von 500.000 und mehr Genvarianten (SNPs) einer Person in einem einzigen Experiment. Gleichzeitig stellt das internationale HapMap Projekt Informationen über 3,9 Mio. genotypisierte SNPs aus vier ethnischen Gruppen zur Verfü-

gung. Zum dritten haben die Fördermaßnahmen der letzten Jahre – in Deutschland unter anderem im Rahmen des NGFN sowie der Kompetenznetze in der Humanmedizin – zur Rekrutierung großer krankheitsspezifischer und bevölkerungsbezogener Probandenkollektive und Biobanken geführt. Wissenschaftler aus dem Herz-Kreislauf Netz, dem Neuronetz-Adipositas und der Methodenplattform des NGFN haben in Zusammenarbeit mit internationalen Kollaborationspartnern in zwei derartigen Studien zwei neue Gene identifiziert: Das NOS1AP/CAPON-Gen, das das QT-Intervall (QT) aus dem EKG moduliert und das INSIG2-Gen welches den Body-Mass Index (BMI) beeinflusst.

Neue Perspektiven für genetische Assoziationsstudien

Die Entdeckung und Kartierung einer großen Zahl polymorpher genetischer Marker sowie ihre leichte Typisierbarkeit seit der Einführung der PCR-Methode im Jahre 1985 führten Anfang der 1990er Jahre zu einer rasanten Zunahme an publizierten genetischen Assoziationsstudien. Diese Studien folgen der als „Common Disease – Common Variants Hypothesis (CDCV)“ bekannten Annahme, dass häufige Erkrankungen oder Phänotypen – zumindest partiell – durch häufige Genvarianten („Polymorphismen“) und nicht nur durch seltene Mutationen hervorgerufen werden können.

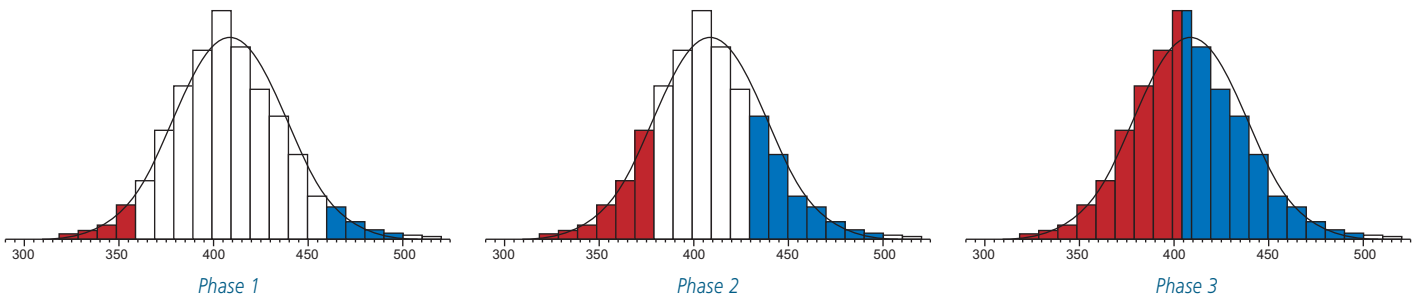


Abb. 1: Exemplarisches Design einer mehrstufigen genomweiten Assoziationsstudie für einen quantitativen Trait. In Phase 1 wird eine begrenzte Zahl von maximal informativen Probanden von den Extremen der Normalverteilung des Traits genomweit genotypisiert. In der zweiten Stufe werden erfolgversprechende Genvarianten in einem größeren Kollektiv genotypisiert. In Stufe 3 wird schließlich das gesamte Kollektiv für die verbleibenden signifikanten Varianten genotypisiert.

Obwohl initial über 95% der berichteten Assoziationen zu unreproduzierbaren und damit als falsch positiv zu wertenden Assoziationsbefunden führten, fanden sich in den verbleibenden Untersuchungen und in entsprechenden Meta-Analysen genügend Hinweise für die Existenz tatsächlich assoziierter Genvarianten (1). Prinzipiell kann die Gültigkeit der CDCV-Hypothese damit als gesichert angesehen werden.

Eine wesentliche Ursache fehlender Reproduzierbarkeit ist, dass in der biomedizinischen Literatur gemeinhin akzeptierte Signifikanzniveau von $p < 0.05$ für ein publizierbares Ergebnis sehr unkritisch angesetzt ist. Es nimmt per definitionem auf 20 getestete Hypothesen ein falsch positives Ergebnis in Kauf. In nicht-genetischen Assoziationsstudien, in denen wenige Hypothesen getestet werden und durch vorausgegangene Forschungsarbeiten die a priori Wahrscheinlichkeit einer wahren Assoziation erhöht ist, stellt das eine vernünftige Abwägung zwischen dem Risiko eines falsch positiven und eines falsch negativen Ergebnisses dar (2).

Im Falle genetischer Assoziationsstudien sind diese Voraussetzungen jedoch nicht gegeben: Das menschliche Genom weist ca. 10 Mio. bekannte, in Datenbanken verzeichnete SNP-Varianten auf („single nucleotide polymorphisms“). Aufgrund ihrer teilweisen Korrelation durch Kopplungsungleichgewicht liegt die Zahl tatsächlich unabhängiger Genvarianten zwischen ca. 1 und 3 Millionen. Die a priori Wahrscheinlichkeit für eine wahre Assoziation liegt dagegen typischerweise in der Größenordnung von 10^{-5} bis 10^{-6} . Aus diesem Grunde muss für genetische Assoziationsstudien eine Neubewertung des erforderlichen Signifikanzniveaus vorgenommen werden. Üblicherweise erfolgt das durch eine Korrektur für multiples Testen z.B. nach Bonferroni. Ein kürzlich propagierter noch konservativerer Ansatz erwägt, auch wenn in einer Studie nur eine einzige Genvari-

ante untersucht wird, immer für die Existenz aller im Genom vorhandenen Varianten zu korrigieren (3). Damit würde für jede genetische Assoziationsstudie die Unterschreitung des genomweiten Signifikanzniveaus in der Größenordnung von $p < 10^{-8}$ gefordert. Eine solche Forderung würde den Anteil falsch positiver Ergebnisse unter den publizierten genetischen Assoziationsstudien zuverlässig senken, aufgrund der geringen Effektstärke fast aller komplex-genetischer Assoziationen wäre sie jedoch mit einer enormen Steigerung der erforderlichen Fallzahlen verbunden. Dass eine solche Forderung aber nicht prinzipiell unerfüllbar ist, zeigt zumindest eine der beiden kürzlich von zwei internationalen Wissenschaftlerteams, unter Beteiligung deutscher Wissenschaftler aus dem NGFN Herzkreislauf-Netz, dem Neuro-Adipositas-Netz und den Systematisch Methodischen Plattformen publizierten Assoziationsstudien zu komplexen kardiovaskulären Phänotypen.

Genomweit typisieren zu vertretbaren Kosten

Das internationale HapMap Konsortium hat im Laufe der letzten Jahre ca. 3,9 Millionen Varianten in 270 Personen aus vier ethnischen Gruppen genotypisiert. 2,1 Millionen dieser SNPs weisen dabei eine Allelfrequenz von über 5% auf. Durch die Untersuchungen wurden grundlegende Informationen über das Kopplungsungleichgewicht (linkage disequilibrium, LD) im menschlichen Genom erarbeitet (4). Aus diesen Daten sind auch Informationen über sogenannte tagSNPs ableitbar mit deren Hilfe sich eine möglichst große Zahl benachbarter und vom Informationsgehalt hochgradig korrelierter SNPs miterfassen lassen, ohne diese selbst genotypisieren zu müssen.

Die erste genomweite Assoziationsstudie wurde mit ca. 100.000 SNP Markern ohne

Kenntnis der HapMap Daten im Jahr 2002 publiziert (5). Die ersten kommerziellen Arrays zur genomweiten Genotypisierung von SNP-Markern sind seit 2003 erhältlich (Affymetrix Centurion® und Illumina® Sentrix Human-1). Die Auswahl der SNPs auf diesen ersten Arrays erfolgte ebenfalls ohne Informationen aus der HapMap, sie decken ungefähr 35% der häufigen Genomvarianten ab. Seit etwa einem Jahr sind zwei Genotypisierungsarrays kommerziell erhältlich (Affymetrix® Gen 500k® und Illumina Sentrix HumanHap-1), mit denen sich ca. 300.000 bis 500.000 Genvarianten typisieren lassen und erstmalig tatsächlich annähernd genomweite Assoziationsstudien mit vertretbaren Kosten durchgeführt werden können. Beide Produkte decken etwa 65-75% der im Genom vorhandenen häufigen Genvarianten ab (6,7).

Assoziationsstudien, die diese Arrays verwenden, werden aus Gründen der Kosteneffizienz typischerweise in einem zwei- oder dreistufigen Design durchgeführt: In der ersten Stufe („Screeningphase“) wird in einem Subkollektiv an Fällen und Kontrollen die genomweite Genotypisierung durchgeführt, in der zweiten und ggf. dritten Stufe werden nur Erfolg versprechende Genvarianten weiterverfolgt („Konfirmationsphasen“). Theoretische Studien zur Kosteneffizienz haben gezeigt, dass ein optimales Studiendesign etwa 50% der Patienten für die Screening-Phase und die restlichen 50% für die Konfirmationsphase einsetzen sollte, wobei eine maximale Kosteneinsparung bei einem nur minimalen Verlust an statistischer Power erzielt wird (8).

Kritisch nachgefragt

Auch mit der HapMap und den kommerziellen Genotypisierungsarrays verbleiben noch Hürden für genomweite Assoziationsstudien (9):

- Marginale Effekte: Die genetischen Effekte (Odds Ratios für kategoriale Traits und Pro-

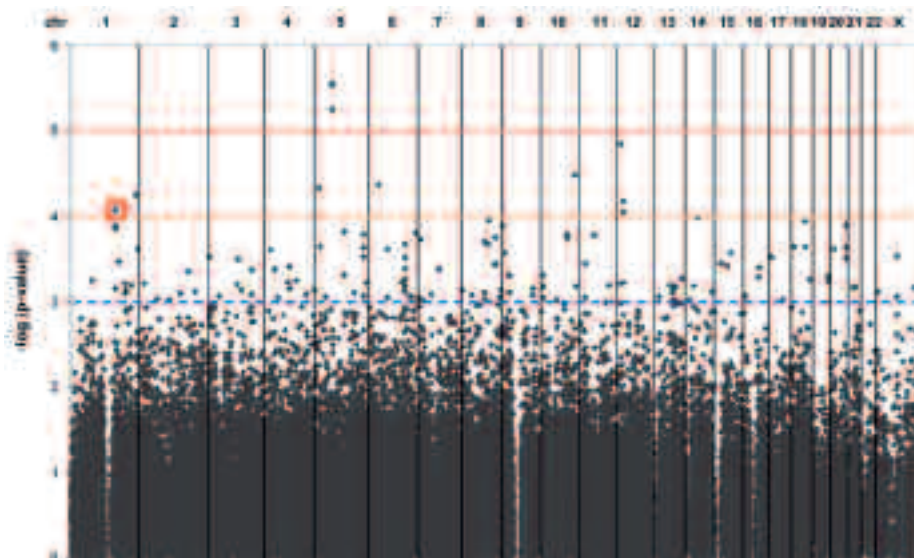


Abb. 2: Exemplarische Verteilung von 86.000 Signifikanzwerten aus Phase 1 des genomweiten Scans für das QT-Intervall. Der markierte SNP (O) stellte sich am Ende als der einzig signifikant assoziierte heraus.

Quelle: Nat Genet, verändert lt. Anmerkung (14) im Text

dabei Ionenkanäle, die signalgebende Ionenströme über die zelluläre Plasmamembran ermöglichen. Pathologische Störungen der Repolarisation führen im Extremfalle über eine Verlängerung des QT-Intervalls zu Torsade des Pointes Tachykardien. Sie sind eine Hauptursache von Kammerflimmern und plötzlichen Herztod (10). Die Länge des QT-Intervalls im EKG ist ein wichtiger prädiktiver Parameter für ein entsprechend erhöhtes Risiko. Ein signifikant verlängertes QT-Intervall (>440 ms) ist mit einem erhöhten Odds Ratio für Arrhythmien bzw. Gesamtmortalität zwischen 1,6 und 5,4 (11) verbunden. In der Normalbevölkerung ist die Länge des QT-Intervalls zu mindestens 30% erblich (12).

Die an der Repolarisation beteiligten Ionenkanäle, ihre porenbildenden und regulatorischen Untereinheiten sowie die Komponenten ihrer Signaltransduktion sind bis zum heutigen Tage nur teilweise bekannt. Ihre Identifizierung erfolgte entweder über molekulare und zelluläre Elektrophysiologie oder über die positionelle Klonierung in Familien mit monogenen Ionenkanalerkrankungen wie dem Long-QT und dem Brugada Syndrom. Assoziationsstudien zum QT-Intervall und anderen EKG-Phänotypen stellen einen dritten Weg zur Identifizierung elektrophysiologisch relevanter Gene dar (13). Im Gegensatz zu Kopplungsanalysen kommt dieser Ansatz ohne die aufwendige Rekrutierung von Familien oder erkrankten Personen aus. Allein die natürlich vorkommenden häufigen Varianten kausaler Gene (die „quantitativen trait loci“, QTL), ermöglichen als eine Ursache der Phänotypvariabilität zwischen Normalpersonen die Identifizierung physiologisch involvierter Gene.

Ein Deutsch-Amerikanisches Team konnte kürzlich mit Hilfe einer genomweiten Assoziationsstudie in Probanden aus der Normalbevölkerung eine bisher unbekannte Genvariante identifizieren, die signifikant und reproduzierbar mit der Länge des QT-Intervalls in der Normalbevölkerung assoziiert ist (14). Es handelt sich um den SNP rs10494366, einen häufigen T/G-Polymorphismus im Promoter des CAPON Genes auf Chromosom 1. Sein seltenes T-Allel hat eine Allelfrequenz von 36%. Die Variante erklärt ca. 1,5% der Varianz des QT-Intervalls. Die Assoziation wurde in zwei unabhängigen Kollektiven erfolgreich repliziert. Das insgesamt untersuchte Probandenkollektiv umfasste mehr als 6.500 Probanden aus der deutschen (n=3.966 aus KORA S4 und n=2.646 aus KORA F3) und mehr als 1.800 Probanden aus der US-

zent erklärte Varianz für quantitative Traits) in den einzelnen Genorten sind in den meisten Fällen klein, so dass sie nur mit hohem Aufwand nachgewiesen werden können. Trotz einer nur marginalen genetischen Assoziation kann ein identifiziertes Gen jedoch ein wertvolles neues Glied eines Stoffwechsel- oder Signaltransduktionswegs darstellen, so dass diesem Argument nur eine bedingte Bedeutung zukommt.

- Penetranz und Heterogenität: Zusätzlich zu ihren marginalen Effekten unterliegen die genetischen Einflüsse auf komplexe Phänotypen einer unvollständigen Penetranz und einer ausgeprägten Heterogenität, so dass dieselbe Genvariante sich in verschiedenen Personen nicht immer gleich auswirken muss und dass in unterschiedlichen Personen verschiedene Varianten für die Ausprägung desselben Phänotyps verantwortlich sein können. Beide Effekte vermindern die statistische Power, eine signifikante Assoziation zwischen einer bestimmten Variante und einem Phänotyp zu entdecken.
- Interaktion: Damit ein Phänotyp zur Ausprägung kommt, wirken komplexe genetische Varianten untereinander sowie mit exogenen (z.B. Umwelt-) Faktoren zusammen. Im einfachsten Falle sind die Effekte einzelner Varianten zueinander logarithmisch additiv (d.h. Varianzen werden addiert, Odds Ratios miteinander multipliziert). Im Falle eines komplexen, d.h. nichtlinearen Zusammenwirkens genetischer Faktoren gilt diese vereinfachte

Annahme nicht, Statistiker sprechen in einem solchen Fall von Interaktion. Der Extremfall einer Interaktion ist in der klassischen Genetik unter dem Begriff Epistasie bekannt: Die Variante eines Genes unterdrückt die phänotypische Ausprägung einer Variante eines anderen Genes vollständig. Interaktion führt zu einer Verminderung der Penetranzen, einer Erhöhung der Heterogenität und damit ebenfalls zu einem Verlust von statistischer Power.

- Stratifiziertes Kopplungsungleichgewicht: LD-basierte Assoziationsstudien beruhen auf der Annahme, dass das Ausmaß des Kopplungsungleichgewichtes zwischen einer kausalen Genomvariante und dem benachbarten genotypisierten Marker gleichförmig und unabhängig vom Erkrankungsstatus ist. In dem Maße, in dem diese Annahme nicht zutrifft, sinkt die statistische Power weiter ab.

Im Hinblick auf diese Kritikpunkte ist anzumerken, dass sie genauso wie die Argumente der Befürworter auf nicht a priori überprüfbareren Annahmen beruhen. Nur die HapMap und die auf ihr aufbauenden Assoziationsstudien sind geeignet.

Kardiale Arrhythmien: Neues Gen identifiziert

Kardiale Arrhythmien werden durch Störungen der Elektrophysiologie, d.h. der elektrischen Erregungsbildung, Erregungsausbreitung oder Erregungsrückbildung (Repolarisation) im Herzen ausgelöst. Im Zentrum stehen

amerikanischen Normalbevölkerung ($n=1.805$ aus der Framingham Heart Study). In beiden KORA Studien unterschritt die Assoziation deutlich das genomweite Signifikanzniveau in der Größenordnung von $p<10^{-8}$. (KORA S4, +4,9 ms QT-Intervall, $p<1 \cdot 10^{-11}$, KORA F3, +7,9 ms, $p<1 \cdot 10^{-11}$ und Framingham Heart Study, +4,0 ms, $p=0.004$). Mit einer erklärten Varianz von 1,5% ist die Variante nicht nur für das QT-Intervall sondern überhaupt einer der stärksten identifizierten QTLs für einen quantitativen Trait beim Menschen.

Body-Mass Index (BMI): häufiger Promotor-Polymorphismus macht schwerer

Neben dem QT-Intervall eignet sich auch der Body-Mass Index (BMI) sehr gut zur Analyse mit Hilfe genomweiter Assoziationsstudien: Er folgt ebenso einem komplexen Erbgang, ist dabei zu ca. 50% erblich, und weist eine hohe medizinische Relevanz auf. Personen mit einem BMI ≥ 25 kg/m² werden gemäß der Definition der WHO als übergewichtig angesehen, Personen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² gelten als fettleibig.

Auch zum BMI wurde kürzlich erstmalig mit Hilfe einer genomweiten Assoziationsstudie von einem internationalen Wissenschaftlerteam ein neuer QTL identifiziert (15). Die Screening Phase mit 100k SNP-Chips wurde in 694 Probanden der Framingham Heart Study durchgeführt, in mehreren unabhängigen Replikationsphasen wurden über 9.000 weitere erwachsene und jugendliche Probanden kaukasischer und afrikanischer Abstammung untersucht. Die identifizierte Genvariante rs7566605 ist ein ein häufiger G/C-Polymorphismus im Promotor des INSIG2-Genes auf Chromosom 2, das C-Allel hat eine Allelfrequenz von 37%. Homozygote Träger zweier C Allele sind im Mittel 0,6 BMI Einheiten schwerer als die Träger eines anderen Genotyps. Die Gesamtzahl der in dieser Arbeit genotypisierten Personen betrug 9.881, davon waren 3.445 fettleibig. Das gemittelte Odds Ratio für Fettleibigkeit als kategorischen Trait beträgt 1.22 (1.05–1.42) mit einem Signifikanzniveau von 0.008. Die Genvariante rs7566605 erklärt etwa 0,5% der Varianz des BMI als quantitativen Trait.

Die nächsten Schritte

Die initial erfolgreiche Identifizierung eines QTL-SNPs (oder quantitative trait nucleotide, QTN) ist nur der erste Schritt der Wert-

schöpfungskette. Funktionelle Untersuchungen in der Zellkultur und in Tiermodellen schließen sich an, um den Mechanismus seiner Wirkung aufzuarbeiten. Diese Untersuchungen gestalten sich deshalb aufwändig, weil erwartungsgemäß viele der identifizierten SNPs regulatorischer und nicht kodierender Natur sein werden. Die entsprechenden allelischen Unterschiede in adäquater Form zu modellieren ist erfahrungsgemäß schwieriger als die durch proteinverändernde Varianten hervorgerufenen Phänotypen.

An den gegenwärtig veröffentlichten genomweiten Assoziationsstudien der ersten Generation haben Studien zu quantitativen Phänotypen einen hohen Anteil. Das liegt zum einen daran, dass die in den Normalbevölkerungskollektiven bestimmten Genotypen für die Analyse mehrerer quantitativer Traits auf einmal genutzt werden können. Zudem können Genotypen anschließend noch als Kontrollgenotypen für Fall-Kontrollstudien unter Einbeziehung von Patientenkollektiven benutzt werden. Durch diese Mehrfachnutzung ist die Genotypisierung von Normalbevölkerungskollektiven wie z.B. den vom NGFN geförderten KORA oder POPGEN Surveys effizienter als die von Probandenkollektiven.

Assoziationsstudien zu Erkrankungen und anderen medizinisch relevanten quantitativen traits folgen jedoch unmittelbar auf dem Fuße. So plant das Wellcome Trust Konsortium für komplexe Erkrankungen (WTCCC) derzeit eine genomweite Assoziationsstudie zum juvenilen Typ1 Diabetes mit 8000 Fällen und 8000 Kontrollen. Diese Studie wird in der Lage sein, genomweit alle Varianten, die das Odds Ratio für Typ1 Diabetes um mindestens einen Faktor von 1,25 erhöhen mit 80%iger Power zu identifizieren.

Bei den Assoziationsstudien werden Kandidatengenstudien daher in zunehmendem Maße durch genomweite Untersuchungen abgelöst werden, obwohl erstere im gewissen Rahmen – v.a. aus Gründen ihrer geringeren Kosten – weiterhin eine Rolle spielen werden. Nicht LD-basierte Kandidatengenstudien werden jedoch ihre Rechtfertigung verlieren und eine möglichst vollständige Berücksichtigung des Kopplungsungleichgewichtes innerhalb der untersuchten Regionen wird zum Standard werden. Die beteiligten Kollektive werden voraussichtlich deutlich an Größe zunehmen. Angesichts der Tatsache, dass die Mehrzahl der genomweit zu identifizierenden Effekte klein sein werden, d.h. Odds Ratios von weniger als

1,5 und erklärte Varianzen unter 1% aufweisen, werden initiale Studien zur Auffindung neuer Assoziationen in den meisten Fällen wenigstens 1.000 Probanden benötigen, sinnvolle Replikationsstudien werden 5.000 und mehr Probanden umfassen müssen. Durch diese oftmals nur im Rahmen von nationalen, wie dem NGFN, und internationalen Kollaborationen zu erreichenden Standards wird die Grundlage geschaffen, um die neuen Technologien adäquat zu nutzen und in der sich abzeichnenden Vielzahl zukünftiger genomweiter Assoziationsstudien zu statistisch validen und damit wissenschaftlich sinnvollen Ergebnissen zu kommen.

Kontakt

Dr. Arne Pfeufer

Institut für Humangenetik

TU München, und GSF, Neuherberg

E-Mail: arne.pfeufer@gsf.de

<http://ihg.gsf.de>

Literatur

- 1 Lohmueller et al. *Nat Genet.* 2003 Feb; 33(2):177-82. Epub 2003 Jan 13.
- 2 Ioannidis JP. *PLoS Med.* 2005 Aug; 2(8):e124. Epub 2005 Aug 30.
- 3 Todd JA. *Nat Genet.* 2006 Jul;38(7):731-733.
- 4 *The International HapMap Consortium. Nature* 437, 1299-1320 (2005)
- 5 Ozaki et al. *Nat. Genet.* 2002;32:650-654.
- 6 Barrett JC, Cardon LR. *Nat. Genet* 2006;38:659-662
- 7 Pe'er et al. *Nat. Genet* 2006;38:663-667
- 8 Satagopan et al. *Biometrics* 2004;60:589-97
- 9 Terwilliger JD, Hiekkalinna T. *Eur J Hum Genet* 2006;14:426-437
- 10 Haigney et al. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1481-1487
- 11 Vrtovec et al. *Circulation.* 2003;107:1764-1769
- 12 Carter et al. *J Hum Hypertens.* 2000;14:389-390.
- 13 Pfeufer et al. *Circ Res.* 2005;96:693-701.
- 14 Arking et al. *Nature Genetics*, 2006, 38:644-651
- 15 Herbert et al. *Science.* 2006 ;312:279-83.

Farbtupfer für Zellen

Neue Werkzeuge für die Untersuchung von Protein-Wechselwirkungen

Claudia Vojta, Joachim Uhrig, Guido Jach

Die Grundlage aller zellulären Lebensprozesse bilden molekulare Netzwerke, die sehr komplex sind. Um sie verstehen zu können, sind Methoden notwendig, mit deren Hilfe man das Zusammenspiel der einzelnen Moleküle in der Zelle untersuchen kann. Kölner Wissenschaftler entwickelten ein optimiertes rot fluoreszierendes Protein, das geeignet ist, Protein-Wechselwirkungen in lebenden Zellen sichtbar zu machen. Damit steht in Kombination mit andersfarbigen fluoreszierenden Proteinen ein vielseitiges neues Werkzeug für die gleichzeitige Analyse verschiedener Proteine *in vivo* zur Verfügung.

Die Genomforschung der vergangenen Dekade hat eine umfangreiche Bestandsaufnahme der in Modellorganismen vorhandenen Gene und Proteine geliefert. Zelluläre Prozesse lassen sich aber nur in seltenen Fällen auf die Aktivität einzelner Gene oder die Funktion einzelner Proteine zurückführen. Vielmehr basiert ein biologisches System auf einem komplexen Netzwerk aus miteinander wechselwirkenden Molekülen. Auf dem Weg zu einem umfassenden Verständnis der molekularen Mechanismen zellulärer Funktionen ist in der post-genomischen Forschung insbesondere die Eigenschaft von Proteinen, sich mit anderen Proteinen zu Protein-komplexen zusammenzulagern und so spezifische Funktionen zu übernehmen, in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt.

Forscher des Max-Planck-Instituts für Züchtungsforschung und der Universität zu Köln haben nun dem molekularen Instrumentarium der Wissenschaftler ein neues Werkzeug hinzugefügt. Mit diesem Werkzeug kann man Protein-Interaktionen direkt auf Ebene der beteiligten Moleküle und in der lebenden Zelle untersuchen. Fluoreszierende Proteine (z. B. GFP: grün-fluoreszierendes Protein) werden

bereits seit einiger Zeit in der molekularbiologischen Forschung mit großem Erfolg eingesetzt. Sie haben die Eigenschaft, nach entsprechender Anregung farbiges Licht abstrahlen und können somit in intakten Zellen und Geweben leicht im Mikroskop beobachtet werden. Sie dienen heute in einer Vielzahl verschiedener Anwendungen der Sichtbarmachung zellulärer Prozesse.

Die Kölner Wissenschaftler haben ein System entwickelt, das auf einem zweigeteilten rot fluoreszierenden Protein (RFP) beruht. Die beiden einzelnen Proteinhälften fluoreszieren nicht und finden auch nicht spontan und aus „eigener Kraft“ zu einer funktionalen Einheit zusammen. Wenn sie aber in enger räumlicher Nähe festgehalten werden, sind sie in der Lage, sich wieder miteinander zu einem vollständigen rot fluoreszierenden Protein zusammenzusetzen. Diese Eigenschaft kann man sich zunutze machen, um Protein-Interaktionen nachzuweisen. Hierzu werden die zu untersuchenden Proteine mit jeweils einem der RFP-Teile verbunden. Interagieren die Proteine miteinander, so kommen auch die RFP-Hälften in räumliche Nähe und schließen sich zum rot fluoreszieren-

den Protein zusammen. Das Auftreten roter Fluoreszenz kann somit als Nachweis für eine direkte molekulare Wechselwirkung der beteiligten Proteine dienen. Die neu entwickelte Methode kann nun mit Systemen zum Nachweis von Protein-Interaktionen kombiniert werden, die auf gelb, grün oder blau fluoreszierenden Proteinen basieren. Damit wird es mit nicht-invasiven mikroskopischen Verfahren möglich, simultan Protein-Interaktionen mehrerer verschiedener Proteine in der gleichen Zelle zu analysieren und so zum Verständnis komplexer biologischer Funktionen innerhalb der Zellen beizutragen.

Originalveröffentlichung:

Jach, G., Pesch, M., Richter, K., Frings, S. and Uhrig, J.F. (2006) An improved mRFP1 adds red to bimolecular fluorescence complementation. *Nature Methods* 3 (8), 597-600

Kontakt

Dr. Joachim Uhrig
Universität zu Köln, Botanisches Institut
E-mail: joachim.uhrig@uni-koeln.de

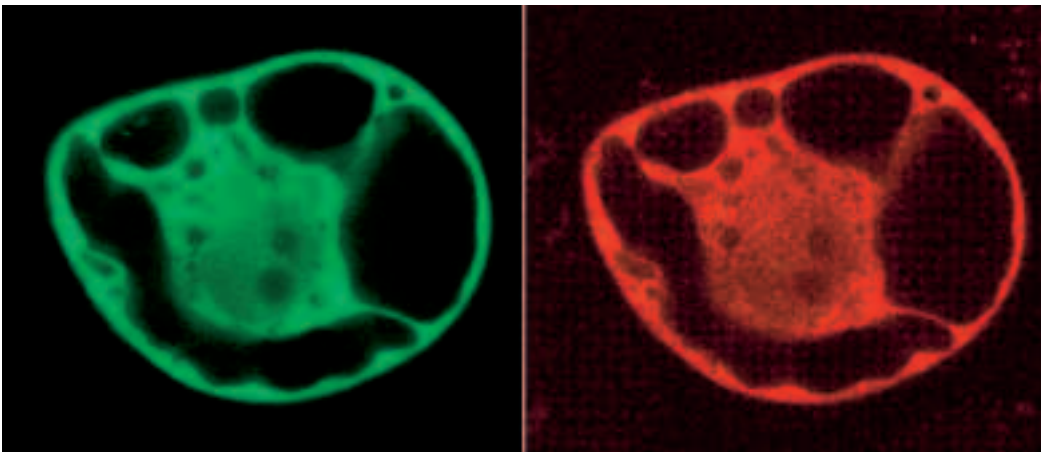


Abb.: Zusammenarbeit in grün und rot: Kölner Wissenschaftler haben mit den beiden Bildern nachgewiesen, dass ihr neu entwickeltes Fluoreszenzprotein (RFP) Protein-Wechselwirkungen in Zellen nachweisen kann. Dafür haben sie das RFP zerteilt und die beiden Hälften an zwei grün fluoreszierende Proteine geheftet, von denen bekannt war, dass sie miteinander wechselwirken. Dadurch vereinigen sich auch die Hälften des RFP, und das Protein leuchtet rot. Bild: Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung/Guido Jach

HeDiPig – Entwicklung neuer molekulargenetischer Werkzeuge zur Prävention von Erbdefekten beim Schwein



Klaus Wimmers, Karl Schellander, Henner Simianer, Ruedi Fries, Steffen Maak, Georg Thaller

Die Komplexität der biologischen Baupläne und Prozesse, die zur Entwicklung eines gesunden Organismus führen, werden insbesondere dann ins Bewusstsein des Betrachters gerückt, wenn Abweichungen von der „Normalität“ auftreten. Körperliche Anomalien treten bei allen Spezies auf und zeigen häufig dramatische Erscheinungsbilder. In der Nutztierzucht sind sie hinsichtlich der Tiergesundheit und des Tiereschutzes von großer Relevanz. Ihre Ursache ist in den meisten Fällen nicht eindeutig geklärt. Eine Reihe von Anomalien sind das Ergebnis von Zufallsereignissen, manchmal sind Umwelteffekte an ihrem Auftreten beteiligt. Schließlich besteht für einige Anomalien eine genetische Disposition, diese werden als Erbdefekte bezeichnet. Obwohl sie morphologisch oft wenig spektakulär auftreten, sind sie unter den Aspekten der (Erb-)Gesundheit und des Wohlergehens von landwirtschaftlichen Nutz-/Zuchtieren wichtig. Darüber hinaus verursachen sie erhebliche wirtschaftliche Schäden in der Tierzucht durch erhöhte Tierverluste einerseits und andererseits vor allem durch die Verminderung der Selektionsintensität für andere ökonomische Merkmale. Im Sinne eines praktizierten Tiereschutzes sowie einer wirtschaftlichen Erzeugung von agrarischen Primärprodukten tierischer Herkunft ist die Verdrängung oder gar Tilgung von Erbdefekten eine wichtige Aufgabe der Tierzucht. Hinsichtlich dieser Aspekte und wegen ihrer Prävalenzen in den aktuellen Zuchtpopulationen sind neben anderen die Erbdefekte Afterlosigkeit, Spreizersyndrom und Stülpzitzen beim Schwein von züchterischem Interesse. Der Vererbungsmodus dieser Anomalien ist nach wie vor unklar. Ihnen ist gemeinsam, dass ihre Ausprägung komplexen Erbgängen folgt und von mehreren Genen gesteuert wird. Der komplexe Vererbungsmodus, die unvollständige Penetranz und die Existenz von

Phänokopien erschweren die effiziente konventionelle Selektion gegen die Erbdefekte und deren Eradikation.

Im FUGATO-Verbundprojekt „HeDiPig“

forschen die Mitarbeiter aus mehreren öffentlichen Forschungseinrichtungen, dem Forschungsinstitut für die Biologie landwirtschaftlicher Nutztiere (FBN), dem Institut für Tierwissenschaften der Uni Bonn, dem Institut für Tierzucht und Haustiergenetik der Uni Göttingen, dem Lehrstuhl für Tierzucht der TU München, Institut für Tierzucht und Tierhaltung mit Tierklinik der Uni Halle, dem Institut für Tierzucht und Tierhaltung der Uni Kiel mit der Unterstützung der Schweinezuchtorganisationen, sowie des Fördervereins Biotechnologieforschung (FBF) die genetischen Ursachen für das Entstehen dieser Erbdefekte zu ergründen und für die Tierzucht effektive Werkzeuge zur Bekämpfung dieser Erbfehler zu entwickeln.

Charakteristika der untersuchten Erbdefekte

Beim Schwein führen Gesäugeanomalien zu einer Verringerung der Anzahl funktionsfähiger Zitzen und haben daher einen deutlichen Einfluss auf das Aufzuchtergebnis und damit auch auf das betriebswirtschaftliche Ergebnis der Ferkelerzeugerbetriebe. Die häufigste Gesäugeanomalie, neben funktionsuntüchtigen Bei- und Zwischenzitzen, stellen die „Stülpzitzen“ dar, die in einigen Populationen Inzidenzen von über 10% haben. Stülpzitzen sind charakterisiert durch eine zentrale Vertiefung in dessen Grunde sich der Milchgang befindet (Abb. 1). Obwohl das Drüsengewebe von Stülpzitzen nicht verändert ist, behindert oder verhindert diese Ausprägung den Milchentzug durch den Saugakt. Dies wirkt sich nicht nur negativ bei der Ferkelaufzucht aus, sondern führt zu einer erhöhten Mastitisdisposition bei der Sau. Für die Stülpzitzen wurden mittlere bis hohe Erblichkeitsgrade berichtet, ohne dass der Erbgang aufgeklärt werden konnte.

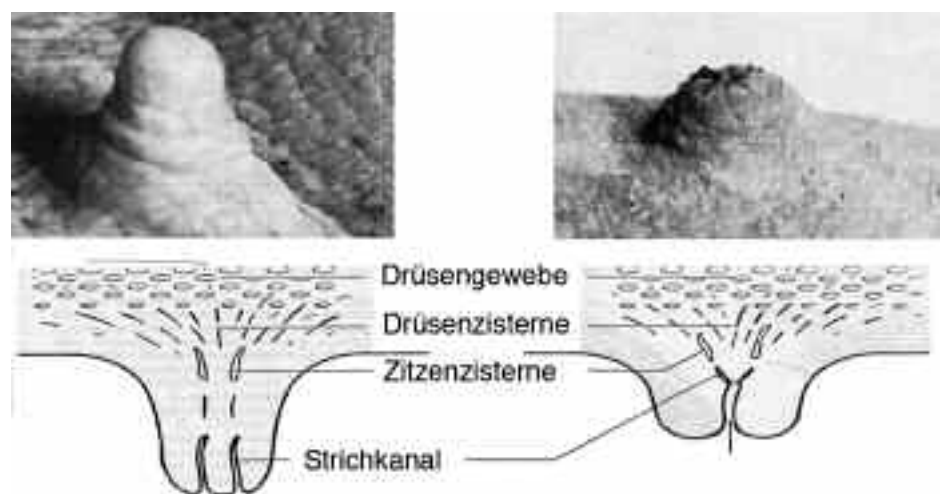


Abb 1: Normal ausgebildete Zitze und Stülpzitze (Schema modifiziert nach Große Beilage et al., 1996)



Abb 2: Spreizerferkel mit Grätschstellung der Hintergliedmaßen

Das Spreizersyndrom ist eine neuromuskuläre Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch eine Grätschstellung der Gliedmaßen, meistens der Hintergliedmaßen, in den ersten Lebenstagen (Abb. 2). Es wurden bei Spreizerferkeln sowohl Veränderungen in den Muskelfasern, in Form einer Unreife der Skelettmuskulatur zumeist der Hinterextremitäten, als auch deutliche Veränderungen am Nervensystem, in erster Linie mangelhaft ausgebildete Myelinscheiden, beschrieben. Ferkelverluste resultieren infolge von Unterernährung, Verkümmern, Sekundärinfektionen an Haut und Gelenken und Erdrücktwerden durch die Sau. Die mittlere bis hohe Erblichkeit des Merkmals sowie existierende Rassenunterschiede in der Inzidenz wurden in zahlreichen Untersuchungen nachgewiesen.

Atresia Ani, Afterlosigkeit, also die fehlende Ausbildung eines Darmausgangs ist als erbliche Anomalie beim Schwein vielfach belegt, ohne dass der genaue Erbgang jedoch aufgeklärt werden konnte (Abb. 3). Häufigkeiten bis 1% in kommerziellen Herden wurden beschrieben. Betroffene Tiere sterben infolge des Unvermögens Kot abzusetzen; bei weiblichen Tieren kann es zur Ausbildung einer Kloake kommen.

Pathogenetisch liegen den drei Anomalien übereinstimmend Störungen prä- und perinataler Entwicklungsprozesse bestimmter anatomischer Strukturen zugrunde. Das Spreizersyndrom stellt eine neuromuskuläre Erkrankung dar mit perinatal reduzierter Anzahl an Myofibrillen und defizienter Entwicklung von Myelin-

scheiden. Ursache für die Entstehung von Stülpzitzen ist eine Hemmungsmißbildung mit unzureichender Proliferation des mesenchymalen Gewebes am Grunde der Milchknospen, die zu Beginn des zweiten Drittels der fetalen Entwicklung ausgebildet sind. Pathomorphologische Untersuchungen zeigen, dass Afterlosigkeit auf einer gestörten Entwicklung der dorsalen Kloakenmembran im ersten Trimester der pränatalen Entwicklung beruht. Diese Erkenntnisse zusammen mit den Ergebnissen aus eigenen Vorarbeiten zur Kartierung von Kandidatengenomregionen erlauben es, gezielt die relevanten Gewebe in relevanten Entwicklungsstadien und die relevanten Genomregionen zu betrachten, um die verantwortlichen Defektgene zu identifizieren.

Strategien zur Identifizierung von Genen für züchterisch wichtige Merkmale

Zur Klärung der genetischen Steuerung tierzüchterisch relevanter Merkmale bieten sich drei Strategien an: 1. Kopplungsanalysen, also die Beobachtung der Ko-Segregation von Merkmal und einer Vielzahl von über das Genom verstreuten Markern bei Individuen aus einem speziellen Familienmaterial zur Identifizierung einer QTL-Region; 2. die Analyse „direkter, biologischer Kandidatengene“, also solcher Gene, für die aus der Physiologie, Biochemie und Pathologie bekannt ist, dass ihre Produkte an der Merkmalsausprägung beteiligt sind; 3. die Identifizierung und Analyse „funktioneller Kandidatengene“, deren Bedeutung

für die Ausprägung des Merkmals aus der temporalen, entwicklungsspezifischen und lokalen Verteilung ihrer Expression und/oder ihrer differentiellen Expression in Abhängigkeit vom Phänotyp geschlossen wird.

In mehrjähriger gemeinsamer Arbeit im Rahmen des vom BMBF geförderten Projektes "Entwicklung von Techniken und Methoden zur Kartierung von Defektgenen beim Schwein" haben die Projektpartner für die genannten porcinen Anomalien mittels Kopplungsanalysen Regionen im Genom des Schweins identifiziert, die Gene beherbergen, die ursächlich an der Ausprägung der Defekte beteiligt sind. Dabei wurden für die drei Erbdefekte jeweils mehrere Genomregionen mit Einfluss auf die Merkmalsausprägung detektiert und somit der polygene Charakter der Defekte bestätigt. So wurden in einer experimentellen Population Regionen auf den Chromosomen 1, 2, 3, 4, 6 und 14 mit hoch signifikanter Kopplung mit der Ausprägung von Stülpzitzen identifiziert und bei Tieren der Rasse Deutsche Landrasse und bei Tieren der Rasse Deutsches Edelschwein aus kommerziellen Herden bestätigt, wobei rassenspezifische Effekte sichtbar werden. Für das Spreizersyndrom konnte eine statistisch gesicherte Kopplung zwischen Markern und putativen Spreizer-Loci auf Ssc 5 und 11 nachgewiesen werden. Mit Hilfe einer genomweiten nichtparametrischen Kopplungsanalyse betroffener Halbgeschwistergruppen wurden Abschnitte auf den Chromosomen 1, 9, 12 des Schweins identifiziert, die signifikant mit der Ausprägung von Anal Atresien zusammenhängen.

Mit dem FUGATO-Projekt HeDiPig

wird das Ziel verfolgt, über die Identifizierung von Markern, die mit den an der Defektausprägung beteiligten Genen gekoppelt sind, hinaus die ursächlichen Defektgene selbst zu charakterisieren, die Effekte ihrer Allele auf die Merkmalsausprägung genetisch-statistisch zu belegen und die funktionelle Bedeutung der beobachteten Polymorphismen zu untersuchen. Dies ermöglicht die Entwicklung von direkten DNA-Tests, die Populations- und Generations-unabhängig zuverlässige Selektionswerkzeuge darstellen. Es werden effiziente Selektionsstrategien zur Implementation in Zuchtprogramme abgeleitet und exemplarisch umgesetzt.

Das Grundkonzept von HeDiPig zielt auf die Integration der vorliegenden und weiter zu

ergänzenden Ergebnisse aus der Anwendung Karten-/DNA-basierter Kopplungsanalysen mit den Ansätzen der funktionellen Genomik (Abb. 4) ab. Dies wird erreicht zum einen durch die Fokussierung auf die differentielle Expression von Genen, die in den identifizierten relevanten Genomregionen liegen (positionelle funktionelle Kandidatengene) und zum zweiten durch die Erstellung von Expressionsprofilen von Tieren, die nicht nur im Phänotyp hinsichtlich des Erbdefekts, sondern auch im Genotyp in den relevanten Genomregionen charakterisiert sind.

Somit werden strukturelle Genomik, mit den hinsichtlich der Physiologie eines Merkmals Hypothesen-freien DNA/Karten-basierte Methoden der Kopplungsanalysen, und funktionelle Genomik, mit den Hypothesen-bildenden holistischen Expressionsanalysen, nicht als alternative Ansätze zur Identifizierung begriffen, sondern einander ergänzend zur Identifizierung funktioneller positioneller Kandidatengene angewandt. In einem holistischen Ansatz werden genomweite Mikroarrays eingesetzt, deren Hybridisierungen mit Probenmaterial Merkmals- und/oder Genotyp-divergenter Tiere die Identifizierung von Reaktionswegen und zentralen Knoten des Stoffwechsels und der Zellkommunikation während der Entwicklung der relevanten anatomischen Strukturen erlauben. Die vergleichende Analyse der Expressionsprofile der Zielgewebe von Defekttägern und Nicht-Defekttägern gibt Aufschluss über die genetischen Grundlagen der Anomalien. Pathomorphologische und funktionelle Studien dienen dabei dazu, die Identifizierung dieser relevanten Gewebe und Entwicklungszeitpunkte weiter zu qualifizieren. Bioinformatische

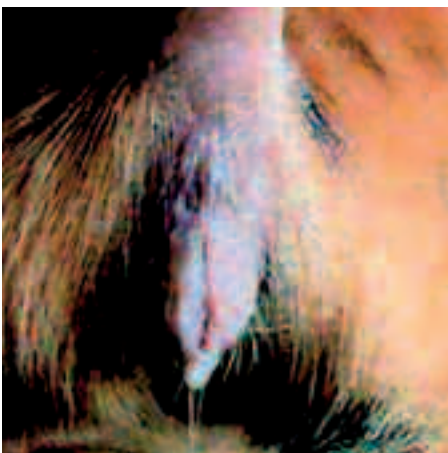


Abb 3: Fehlende Ausbildung eines Darmausgangs, Afterlosigkeit

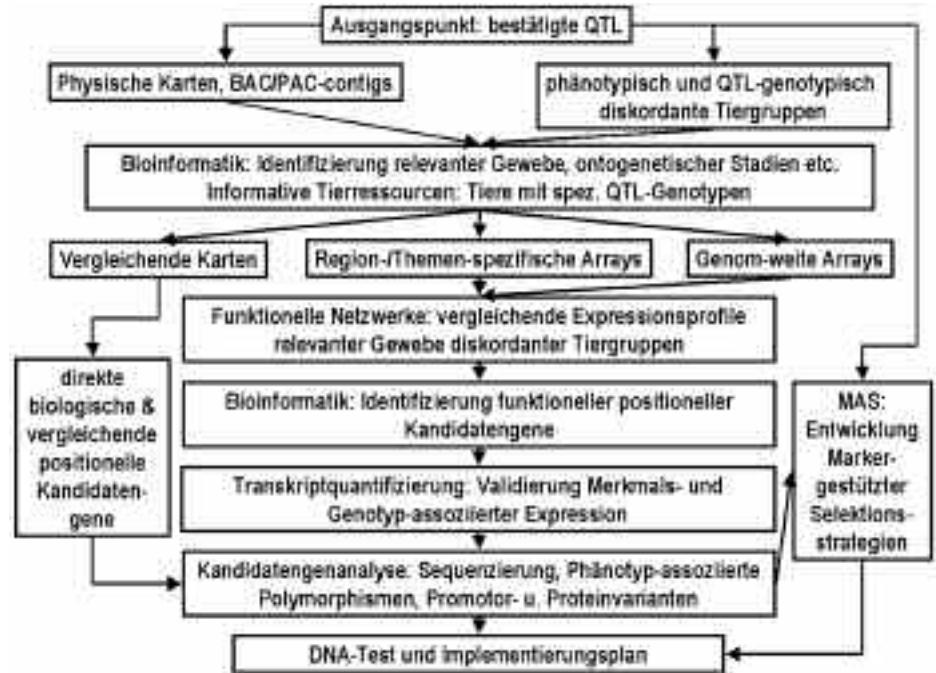


Abb 4: Schema des Untersuchungskonzeptes im FUGATO-Projekt 'HeDiPig'

Analysen und physische Kartierung der bekannten Regionen werden genutzt zur Konstruktion von Region- und Applikations-spezifischen Arrays, um sicher zustellen, alle Gene dieser Regionen zu erfassen und die funktionellen Netzwerke, die die holistischen Expressionsanalysen und deren bioinformatische Auswertung anzeigen, vollständig abzubilden. Damit wird die Merkmals- und QTL-Genotyp-assoziierte koordinierte Expression und Interaktion der Komponenten dieser ‚Pathways‘ experimentell evaluiert. Bioinformatische Analysen der Ergebnisse beider Arrays geben ein vollständiges Bild der Pathogenese der Anomalien. Es werden Grundlagenkenntnisse zur genetischen Steuerung der Differenzierung und Entwicklung spezifischer anatomischer Strukturen erarbeitet. Dieses Wissen um die molekulargenetischen Grundlagen der Mechanismen und der Steuerung komplexer zellulärer Prozesse wird genutzt zur Implementierung gezielter Bekämpfungsmaßnahmen gegen Erbdefekte in kommerziellen Schweinezuchtprogrammen. Dabei stellen die züchterisch umsetzbaren Ergebnisse zur Eindämmung von genetischen Anomalien in der Schweinezucht einen wertvollen Beitrag zu übergeordneten Zielen, wie im Tierschutzgesetz formuliert, dar. Darüber hinaus liefern diese Grundlagenkenntnisse Ausgangspunkte für weiteren züchterischen Fortschritt in anderen mit den betrachteten Organen/Geweben assoziierten Merkmalen,

wie z.B. hinsichtlich der Muskelstruktur und Fleischqualität oder der Gesäugebeschaffenheit.

Neben dem offensichtlichen potenziellen Nutzen für den Tierschutz und die Wirtschaftlichkeit der Schweineproduktion in Deutschland kann das vorgeschlagene Forschungsvorhaben im Gegenzug auch zu einem besseren Verständnis von Anomalien führen, die in ähnlicher Weise auch beim Menschen vorkommen. In diesem Fall eröffnen die experimentellen Möglichkeiten beim Nutztier (z.B. experimentelle Anpaarungen von Anlageträgern, Gewinnung von Gewebeproben in kritischen pränatalen Entwicklungsstadien für Expressionsprofile etc.) Forschungsperspektiven, die langfristig auch dem Menschen zugute kommen werden. Aufgrund genetischer oder funktionaler Homologien zu menschlichen Anomalien wird ein Beitrag zum besseren Verständnis der zugrunde liegenden Pathogenitätsmechanismen über die Nutztiergenetik hinaus geliefert und eventuell kann auch die Etablierung eines geeigneten Tiermodells für entsprechende humane Anomalien ein mittelbares Ergebnis des Projektes sein.

Kontakt

PD Dr. Klaus Wimmers
 Forschungsinstitut für die Biologie
 landwirtschaftlicher Nutztiere (FBN)
 Forschungsbereich Molekularbiologie
 wimmers@fbn-dummerstorf.de

In-silico-Sequenzanalyse eines Gen-Clusters beim Pferd

Körpereigene Antibiotika beim Pferd

Sven Paul

Antimikrobielle Peptide stellen eine große Familie evolutionär alter Moleküle dar. Sie sind Teil des angeborenen Immunsystems der Vertebraten, Insekten und Pflanzen und zeigen antimikrobielle Aktivität gegen Gram-positive and Gram-negative Bakterien, Pilze und Viren. Eine Sorte dieser Peptide, die Defensine, lassen sich in drei verschiedene Unterfamilien aufteilen: α -, β - and Θ -Defensine. Sie sind meist kationische, amphiphatische Moleküle, die aus 38–45 Aminosäuren aufgebaut sind. Sie beinhalten sechs Cysteine, die charakteristische Disulfidbrücken bilden. Die genomische Struktur der meisten β -Defensine besteht aus zwei Exons und einem Intron mit ca. 1,5 kb (Lehrer und Ganz, 2002). Das erste β -Defensin bei Säugtieren wurde 1991 entdeckt. Heute ist diese Gruppe der antimikrobiellen Peptide bei vielen Arten bekannt, bei fast allen wurde eine auf Genduplikation zurückzuführende Anordnung in Clustern beobachtet.

β -Defensin-Gene werden sowohl in fast allen epithelialen Geweben der Vertebraten und Invertebraten exprimiert als auch in neutrophilen Granulozyten, Macrophagen und Thrombozyten. Ihre Expression kann (je nach Gen bzw. Spezies) dabei konstitutiv sein oder stimuliert werden. α -Defensine sind in den Panethzellen des Darms oder in den neutrophilen Granulozyten des Blutes zu finden und konstitutiv exprimiert.

Die antimikrobielle Aktivität der Defensine wurde relativ früh nachgewiesen, auch außerhalb der traditionell gut untersuchten Arten Mensch und Maus. Bovine β -Defensine sind z. B. Teil der Immunantworten gegen *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* und *Candida*.

Die Wirkung der bisher bekannten β -Defensine gegen verschiedene Pathogene führt zu der Annahme, dass sie auch Infektionskrankheiten beim Pferd beeinflussen können. Um Interaktionen zwischen Wirt und Pathogenen untersuchen zu können, ist es zuerst notwen-

dig, die betreffenden Gene zu sequenzieren. Da bisher nur ein equines β -Defensin beschrieben wurde (Davis *et al.*, 2004), war ein weiteres Ziel unserer Arbeit die Analyse, ob auch das Pferd Genverdopplungen aufweist, wie sie für andere Arten beschrieben wurden.

Lokalisierung und Sequenzierung

Ausgehend von der einzigen equinen veröffentlichten cDNA-Sequenz, die trotz höherer Ähnlichkeit zum humanen *DEFB4* als *DEFB1* bezeichnet worden war, wurde eine BAC-(bacterial artificial chromosome)-Bank des Pferdes gescreent. Sechs genomische Klone wurden

isoliert, ihre Endsequenzen und Insertgrößen bestimmt. Für die Untersuchungen zur Lage wurde eines der BACs ausgewählt (CH241-245H5).

Seine chromosomale Lage wurde an Metaphase-Chromosomen mittels FISH (fluorescence in-situ hybridization) bestimmt. Dabei hybridisierte es mit ECA 27q17. Um diese Position zu bestätigen, wurde zusätzlich eine Radiation-Hybrid-Kartierung (RH mapping) durchgeführt, ebenfalls unter Benutzung der bereits publizierten Defensinsequenz. Mittels Zweipunkt-Kartierung wurde die Lage dieses Markers (im Abstand von 24 cR zum bekannten Marker AHT082) auf ECA 27 mit einem Zwei-Punkt-

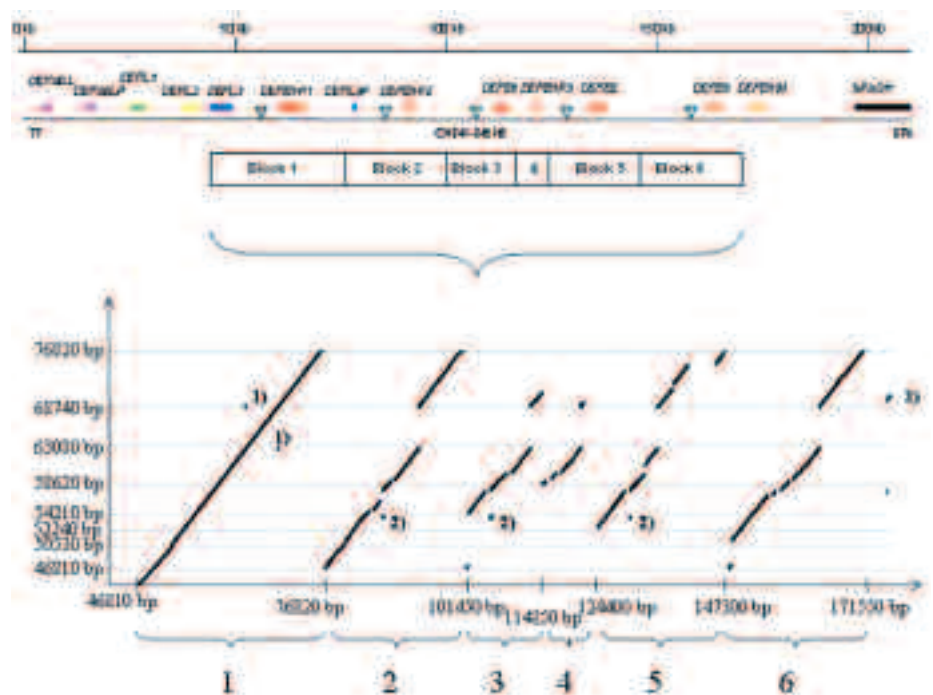


Abb. 1: Oben: Gene auf dem sequenzierten BAC-Klon CH241-245H5. Gleiche Farbe: durch Duplikation entstandene (Pseudo-)Gene; Keile: evolutionär alte prozessierte Pseudogene. Unten: Dot-plot des ersten, eine dem humanen *DEFB4* ähnliche Sequenz enthaltenden Blocks gegen die gesamte *DEFB4*-ähnliche Region. Inserts in Block 1 und Deletionen in anderen Blöcken führen zu vertikalen Lücken, Inserts in anderen Blöcken und Deletionen in Block 1 zu horizontalen. 1) Duplikation, die eine nur in Block 1 vorhandene Sequenz flankiert; 2) Defensin-ähnliche Pseudogene; 3) erstes Exon von *DEFB103*

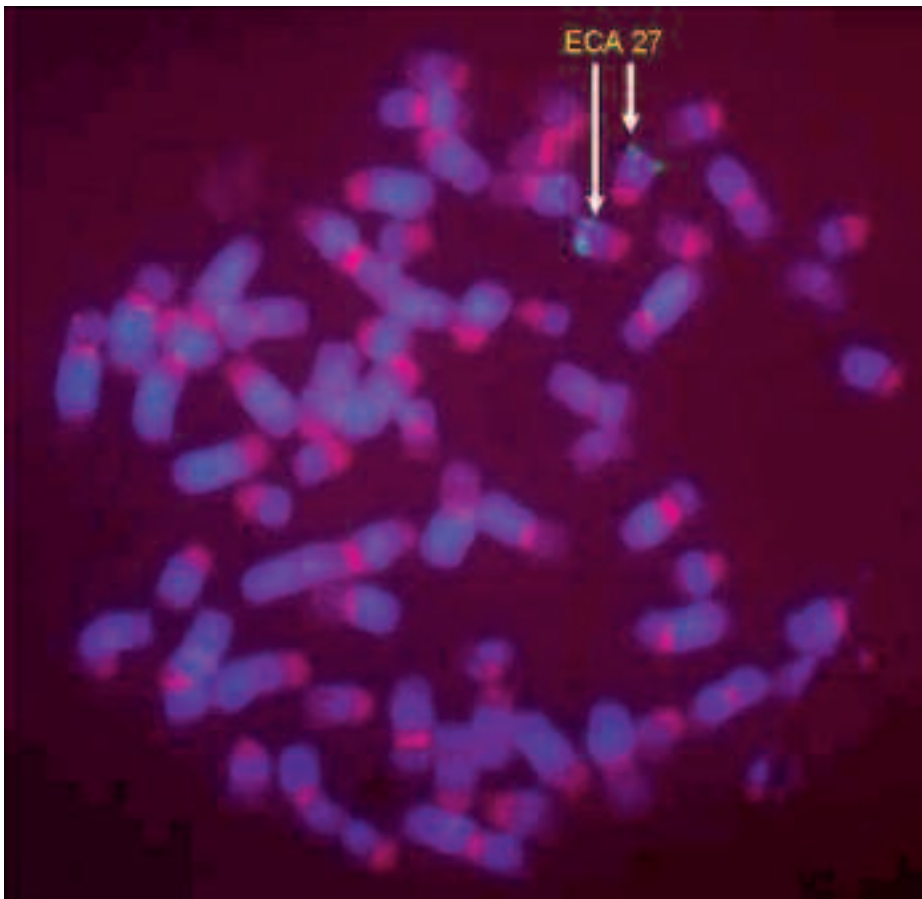


Abb. 2: Chromosomale Lokalisierung des equinen Defensin-Clusters mittels FISH. Der digoxigenin-markierte BAC-Klon CH241-245H5 wurde mit Metaphasechromosomen (GTG-Bänderung) eines Pferdes hybridisiert (rot: Centromer, grün: Hybridisierungssignal)

lod-score von 11 bestätigt. Diese Lokalisierung widerspricht zwar früheren Ergebnissen einer anderen Arbeitsgruppe, die *DEFB1* auf ECA 9q14 kartiert hatte. Bei deren PCR-Analysen wurden allerdings keine pferdespezifischen Sequenzen benutzt, sondern heterologe Primer aus einem Ziegen-BAC abgeleitet.

Von dem betreffenden BAC-Klon wurden Shotgun-Plasmid-Subklone sequenziert bis zu einer ca. achtfachen Abdeckung. Diese im Vergleich zu ähnlichen Untersuchungen relativ hohe Zahl erwies sich als nötig aufgrund von Sequenzvermehrungen mit über 95 % Ähnlichkeit in dem betreffenden Bereich. Nach Sequenzierung einer Anzahl von Subklonen wurden immer noch vorhandene Lücken mit der „Primer walking“-Strategie geschlossen.

Insgesamt sind 212.614 bp sequenziert worden (EMBL: AM039964). Der sequenzierte Bereich besitzt einen GC-Gehalt von 40,6 %. Datenbankvergleiche erfolgten v. a. mit BLAST. Das Contig enthält acht potentiell funktionelle Defensin-Gene, zehn Pseudogene und Teile des spermienassoziierten *SPAG11*. Die Genauigkeit

der Vorhersage von Introns muss in einigen Fällen allerdings noch durch Expressionsanalysen und Sequenzierung von cDNA-Produkten überprüft werden.

Die Nukleotidsequenz des ersten mutmaßlichen Gens auf dem BAC wies bei der vergleichenden Analyse nur sehr geringe Ähnlichkeiten zu bisher veröffentlichten Sequenzen auf. Nach Übersetzung in Aminosäuren zeigte sich allerdings eine relativ hohe Übereinstimmung mit den α -Defensinen von Ratte und Maus. Dabei waren in der Literatur für die Funktion als wichtig beschriebene Strukturen konserviert – wie der Abstand der Cysteine voneinander und für die In-vivo-Stabilität nötige Aminosäuren Arginin und Glutaminsäure an spezifischen Positionen.

Inzwischen konnte in weiterführenden Versuchen die Expression dieses und eines weiteren (nicht auf dem untersuchten BAC gelegenen) α -Defensins gezeigt werden (Bruhn, in Vorbereitung). Eine Analyse der antimikrobiellen Eigenschaften rekombinant hergestellter Produkte dieser Gene ist zur Zeit in Arbeit. Das

Gen wurde aufgrund seiner Homologie als *DEFA5L* (Defensin-alpha-5-ähnlich) bezeichnet. *DEFA5L* ist auf dem BAC in Form eines Pseudogens dupliziert. Obwohl es beim Menschen nur einfach vorhanden ist, sind bei anderen Primaten ebenfalls multiple Homologa beschrieben, z. B. bei Rhesusaffe und Anubispavian.

α -Defensine waren bisher nur von Nagetieren und Primaten bekannt und galten als spezifisch für diese Gruppen.

Desweiteren wurden auf dem BAC vier defensinähnliche Bereiche entdeckt (*DEFL1–DEFL3*, *DEFL3P*), die die höchste Ähnlichkeit zu Genen aufweisen, die bisher als hunde- bzw. nagertypisch beschrieben wurden und bei Primaten nicht vorhanden sind: *CBD140/Defb51*, *CBD139/Defb52*, *CBD138/Defb33*; Patil et al., 2005). Da hohe Gemeinsamkeiten nur für die vermutlich proteinkodierenden Regionen feststellbar waren, ist aufgrund der Homologien zu vermuten, dass jeweils ein erstes Exon im 5'-untranslatierten Bereich (UTR) in unserer Annotation fehlen könnte. Für einige dieser Gene liegen inzwischen ebenfalls erste Expressionsanalysen vor.

Die Entdeckung von teilweise auch in cDNA umgeschriebenen Genen sowohl eines α -Defensins als auch von *DEFL1* bis *DEFL3* stellt einen außerordentlich wichtigen Beitrag für Stammbaumanalysen und die Entwicklung und Überprüfung phylogenetischer Theorien dar, da sie der bisher angenommenen Spezifität für bestimmte Tierordnungen (Primates, Lagomorpha, Rodentia bzw. Canidae, Rodentia) widersprechen.

Cluster-Evolution

Bei sechs der folgenden Bereiche ist eine große Ähnlichkeit zum humanen β -Defensin-Gen *DEFB4* (das für hBD2 kodiert) zu beobachten. Da ein Gen bereits als *DEFB1* bekannt war, haben wir folgende Namen gewählt: *DEFB2* und *DEFB3* für vermutlich funktionstüchtige Gene und *DEFB1P1* bis *DEFB1P3* für putative Pseudogene. Ein weiteres Defensin liegt außerhalb der duplizierten Region und wurde als *DEFB103* bezeichnet, da es große Ähnlichkeit mit dem entsprechenden humanen Gen aufweist, das für hBD3 kodiert. Teile des spermienassoziierten *SPAG11* bilden den „Abschluss“ der BAC-Sequenz.

Aufgrund der Sequenzunterschiede zwischen den sechs duplizierten Blöcken und unter besonderer Berücksichtigung der darin enthaltenen bzw. fehlenden repetitiven Elemente lässt sich die theoretische Geschichte der Ver-

dopplungsereignisse im Zuge der Phylogenie ableiten. Der erste Block enthielt die benachbarten Orthologa von *Defb33* der Maus (= *DEFL3* des Pferdes) und *DEFB4* des Menschen. Block 2 entstand durch Verdopplung dieses Bereiches und beinhaltet das letzte Exon von *DEFL3* (= *DEFL3P*) und das spätere *DEFB1P2*. Das *DEFB4*-Ortholog des ersten Blocks war nun nicht mehr unter Selektionsdruck, das Startcodon mutierte und ein Insert, das in allen anderen Blöcken nicht zu finden ist, wurde eingebaut (= *DEFB1P1*). Durch eine Verdopplung des zweiten Blocks wurde der spätere fünfte (mit *DEFB2*) gebildet, das Defensin im zweiten entwickelte eine Splice-site-Mutation. Dieser mutmaßliche Funktionsverlust (= *DEFB1P2*) blieb ohne negative Effekte, da im fünften Block ein intaktes Gen vorhanden war. Die Blöcke 3 (mit *DEFB1*) und 6 (mit *DEFB3*) zeigen eine sehr hohe gegenseitige Ähnlichkeiten bei einem Einzelvergleich aller Blöcke untereinander, so dass angenommen werden kann, dass sie Ergebnis erst „kürzlich“ erfolgter Verdopplungen sind. Ähnlichkeiten in der Organisation der repetitiven Elemente deuten auf eine nähere Verwandtschaft des vierten zum dritten Block hin als zu den anderen Defensinen des Clusters. Die besondere Lage dieses vierten Blocks, der das Hinterende des dritten und den Anfang des fünften „abschneidet“, zeigt dass seine Duplikation (*DEFB1P3* enthaltend) das letzte Ereignis in der Evolution des Bereiches war. In fünf der Blöcke sind außerdem möglicherweise sehr viel ältere prozessierte Pseudogene vorhanden. Keines enthält ein Intron, die Sequenzen zeigen die größte Ähnlichkeit mit dem Pseudogen *DEFB1P2* aus Block 2.

Diese theoretische Geschichte

der Entstehung des Clusters lässt darauf schließen, dass die Entwicklung dieser Genvermehrung dem von Nei *et al.* (1997) postulierten Geburts-und-Todes-Prozess (birth-and-death model) folgte. Er ist charakterisiert durch häufige sogenannte Tandem- und Blockduplikationen, die zu Genkopien führen, die oft keine Funktion mehr haben (non-functionalisation). Das heißt, dass viele der Kopien zu Pseudogenen werden. Von den 19 zu verschiedenen Defensinen homologen Strukturen in dem untersuchten Bereich sind mindestens 10 aufgrund ihrer Nukleinsäuresequenz, die keine Umsetzung in funktionstüchtige Proteine mehr erlaubt, offenbar Pseudogene.

Einige Gene einer Familie können dabei untereinander alt und sehr verschieden sein

(z. B. *DEFB1P1*), andere sehr jung und ähnlich (z. B. *DEFB1* und *DEFB3*). Ein derartiges Modell wurde auch für die Entstehung der Familie der Cecropine bei *Drosophila* gegeben, einer geclusterten Multigenfamilie, die ebenfalls für antibakterielle Peptide kodiert. Das birth-and-death-Modell wird vor allem für Gene diskutiert, die evolvierten „um“ ein unterschiedliches Angebot verschiedener Proteine zu produzieren anstatt einer großen Menge des gleichen Genproduktes (Nei *et al.*, 1997). Da antimikrobielle Peptide mit einem äußerst unterschiedlichen und sich schnell veränderndem Spektrum an Bakterien, Viren und Pilzen konfrontiert werden, ist davon auszugehen, dass sie von einer derartigen Gengruppe kodiert werden.

Daneben besteht auch die Möglichkeit der Neo-Funktionalisierung; einige Genkopien erlangen neue Aufgaben. Artenübergreifend ist dies gerade bei den Defensinen zu beobachten, von denen viele für Spermienreifung und andere Aufgaben im männlichen reproduktiven System zuständig sind. So ist auf dem untersuchten BAC z. B. auch ein Bereich identifiziert worden, der homolog zu den letzten Exons des spermienassoziierten Gens 11 (*SPAG11*) ist.

Repetitive Sequenzen wurden mittels RepeatMasker einerseits identifiziert und andererseits für Interspezies-Vergleiche maskiert. Der Klon enthält 33,9% repetitive Elemente mit LINEs (long terminal repeat elements) als vorherrschendem Wiederholungselement (14,7%). Die zum humanen *DEFB4* und zum murinen *Defb33* homologen Bereiche enthielten alle das repetitive Element *MER53*, ein DNA-Transposon: Es liegt unterhalb der (Pseudo-)Gene *DEFB1*, *DEFB2*, *DEFB3*, *DEFB1P1*, *DEFB1P2*, *DEFB1P3* und im letzten Intron von *DEFL3* und *DEFL3P*, jeweils benachbart zu einer sogenannten Long-terminal-repeat-Region (LTR). In der Nachbarschaft des equinen *DEFB103* befindet sich das verwandte *MER58A* oberhalb der 5'-UTR (untranslatierten Region) und ebenfalls in der Nähe eines LTR. Von *MER53* ist bekannt, dass es hauptsächlich in der Nähe von Genen zu finden ist, die mit dem Immunabwehrsystem zumindest assoziiert sind. Damit ist ein Hinweis auf eine mögliche aktuelle bzw. ehemalige antimikrobielle Funktion der von uns entdeckten Genombereiche gegeben.

Ausblick

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die equinen β -Defensine ähnlich wie bei anderen Säugetieren organisiert sind. Die Reihenfolge der

Sequenzen beim Pferd auf dem BAC (α -Defensin-A5-ähnlich, β -Defensin-Cluster, *SPAG11*) ist die gleiche wie beim Menschen – mit Ausnahme von *DEFL1-DEFL3*. Letztere Gene sind beim Menschen nicht vorhanden, aber bei Nagern (*Defb51*, *Defb52*, *Defb33*), wo sie zwischen den α - (Cryptidin-) und β -Defensinclustern liegen, und beim Hund (*CBD140*, *CBD139*, *CBD138*) zwischen den Homologa des humanen *DEFB1* und *DEFB4*.

Die beschriebenen Sequenzen sind von besonderem Interesse für anschließende funktionelle Studien. Bis jetzt sind Rolle und Funktion der equinen Defensine weitgehend unbekannt, aber es ist sehr wahrscheinlich, dass sie ähnliche Aktivität gegen Pathogene haben wie dies für andere Spezies beschrieben wurde. Differentielle Expressionsanalysen in infizierten und nicht infizierten Geweben sowie Zellkultursystemen könnten erste Hinweise auf die Rolle der Defensine bei der angeborenen Immunabwehr geben. Die Analyse der natürlich vorkommenden und rekombinanten Peptide erfolgt zur Zeit und wird wesentlich zum Verständnis dieser Prozesse beitragen.

Originalveröffentlichung

- Looft, C., Paul, S., Philipp, U., Regenhard, P., Kuiper, H., Distl, O., Chowdhary, B.P., Leeb, T., 2006. Sequence analysis of a 212 kb defensin gene cluster on ECA 27q17. *Gene* 376, 192–198.

Literatur

- Davis, E.G., Sang, Y., Blecha, F., 2004. Equine β -defensin-1: full length cDNA sequence and tissue expression. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 99, 127–132.
- Lehrer, R.I., Ganz, T., 2002. Defensins of vertebrate animals. *Curr. Opin. Immunol.* 14, 96–102.
- Nei, M., Gu, X., Sitnikova, T., 1997. Evolution by the birth-and-death process in multigene families of the vertebrate immune system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94, 7799–7806.
- Patil, A., Cai, Y., Sang, Y., Blecha, F., Zhang, G., 2005. Cross-species analysis of the mammalian β -defensin gene family: presence of syntenic gene clusters and preferential expression in the male reproductive tract. *Physiol. Genomics* 23, 5–17.

Kontakt

Sven Paul

Institut für Tierzucht und Tierhaltung,
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

E-Mail: spaul@tierzucht.uni-kiel.de

Die Entschlüsselung der Genomsequenz des marinen, Erdöl-abbauenden Bakteriums *Alcanivorax borkumensis*



Ein Meilenstein bei der Entwicklung von Strategien zur Bekämpfung von Ölverschmutzung in marinen Ökosystemen

Susanne Schneiker, Alfred Pühler, Peter N. Golyshin, Ken N. Timmis und Vítor A.P. Martins dos Santos

Marine Ökosysteme umfassen das größte Volumen in der Biosphäre und die größte Oberfläche auf unserem Planeten. Sie bilden Lebensräume für eine enorme Vielfalt an Tieren, Pflanzen und mikrobiellen Gemeinschaften. Jährlich gelangen allerdings mehrere hundert Millionen Liter Öl in die Meere, die diese Vielfalt bedrohen. Der Eintrag von Öl beruht einerseits auf natürlichen Quellen andererseits auf vom Menschen verursachten Verschmutzungen, wie dem Abpumpen von Ölfeldern, der

Raffinerie und dem Transport von Öl, illegalen Aktivitäten und Tankerhavarien (Golyshin *et al.*, 2003). Das letzte katastrophale Tankerunglück geschah im November 2002 als die Prestige vor der spanischen Küste sank, was zum Ausströmen von schätzungsweise 17.000 Tonnen Schweröl führte.

Rohöl ist mit mehr als 17.000 Bestandteilen eine der komplexesten Mischungen an organischen Substanzen, die auf der Erde natürlicherweise vorkommen. Gesättigte Koh-

lenwasserstoffe machen den Hauptbestandteil an Rohöl aus, daher stellt deren Abbau den wichtigsten Prozeß beim Abbau von Ölverschmutzungen in der Umwelt dar (Head *et al.* 2006). Dass unsere Meere nicht komplett mit Öl verschmutzt sind, haben wir der Effizienz und Vielseitigkeit eines Netzwerks mariner Mikroorganismen zu verdanken, die in der Lage sind, verschiedenartige Kohlenwasserstoffverbindungen abzubauen. Schon vor knapp hundert Jahren wurden die ersten Kohlenwasserstoff abbauenden Bakterien isoliert. In den vergangenen 10 Jahren wurden aus marinen Habitaten Bakterien verschiedener Genera identifiziert, die auf den Abbau von Öl spezialisiert sind. Darunter befinden sich neben *Alcanivorax* weitere bakterielle Genera, wie *Cycloclasticus*, *Marinobacter*, *Neptunomonas*, *Oleiphilus*, *Oleispira* und *Thalassolitus*. Bakterien, die Kohlenwasserstoffe als ausschließliche C-Quelle verwerten können, wurden zur Gruppe der HCB (Englisch: *hydrocarbonoclastic bacteria*) zusammengefasst. Der englische Begriff „clastic“ stammt vom griechischen Wort „klastes“, was soviel wie „Aufbrechen“ bedeutet. Danach können die HCB als Kohlenwasserstoff-brechende Bakterien übersetzt werden.

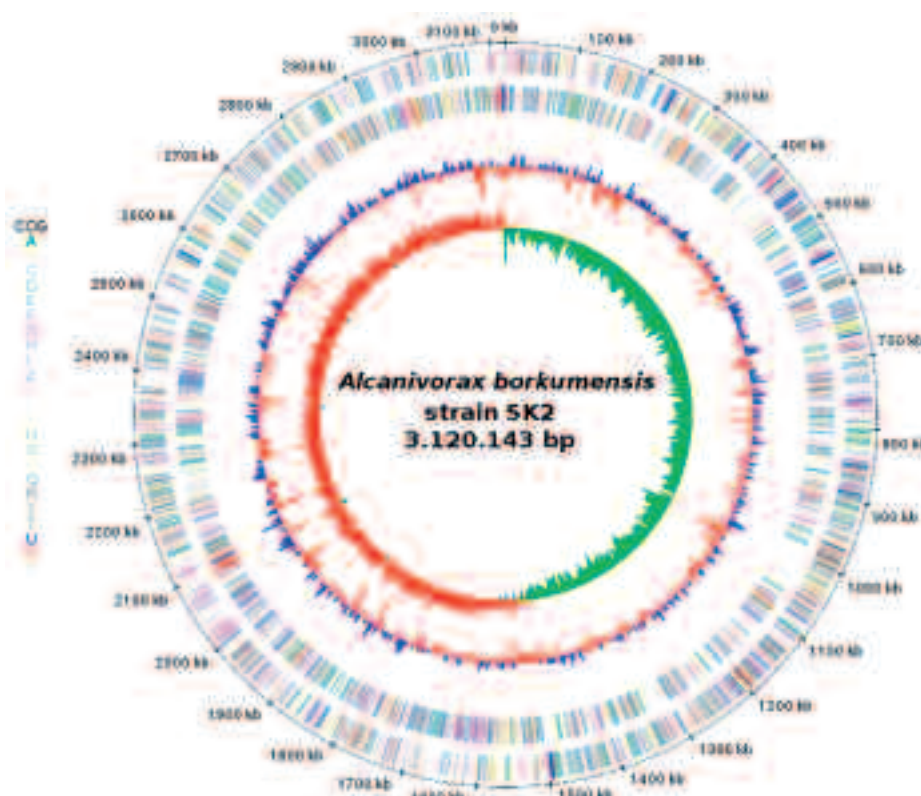


Abb.1: Zirkuläre Darstellung des Chromosoms von *A. borkumensis* SK2. Von innen nach außen sind abgebildet: (Kreis 1) GC skew der DNA; (Kreis 2) G+C-Gehalt der DNA; (Kreise 3 und 4) Gene, die gegen, bzw. im Uhrzeigersinn exprimiert werden. Die Gene sind gemäß dem Klassifizierungsschema der „Cluster of Orthologous Groups“ eingefärbt; (Kreis 5) DNA-Koordinaten des Chromosoms in Kilobasen.

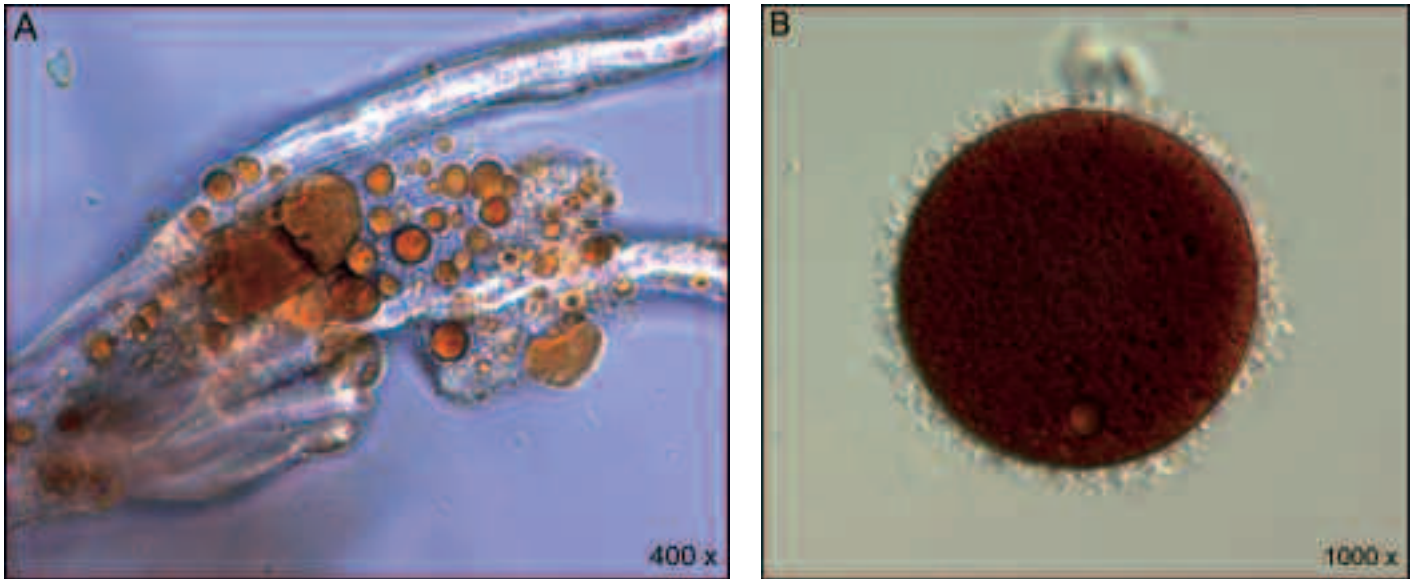


Abb. 2: Biofilmbildung und Emulsifikation in Mikrokosmen. A) Biofilmbildung nach 1-2 Wochen Anheftung an eine Öl-Textilfaser; kleine Mizellen eingekapselt in der auf der Textilfaser gewachsenen Matrix sind erkennbar. B) Emulsifikation nach 1-3 Wochen. An der Oberfläche der Mizellen sind die anhaftenden Bakterien sichtbar. Bilder: Christoph Gertler, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (ehemals GBF), Braunschweig, Deutschland.

Die Biochemie, genetische Grundlagen und Regulation von Kohlenwasserstoff-Abbauprozessen konnten anhand von Modellorganismen aufgeklärt werden. Bislang wurde aber für noch kein marines, erdölabbauendes Bakterium die komplette Genomsequenz erstellt, so dass nur punktuell Wissen zu einigen gut charakterisierten Stoffwechselwegen existiert – eine genom-basierte Analyse des Gesamtsystems eines erdölabbauenden Bakteriums aus der Gruppe der HCB war daher noch nicht möglich.

Das *Alcanivorax borkumensis* Genomprojekt

Im Rahmen des Bielefelder Kompetenznetzwerks „Genomforschung an Bakterien für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechnologie“ wurde gemeinsam von Forschern des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig und der Universität Bielefeld erstmals das Genom eines solchen erdölabbauenden Bakteriums entschlüsselt. Das erdölabbauende Bakterium *A. borkumensis* SK2 wurde im Jahre 1998 aus einer Seewasser/Sediment Probe der Nordsee isoliert, die in der Nähe der Insel Borkum entnommen wurde und als ein aerobes, Gram-negatives γ -Proteobakterium beschrieben, welches in der Lage ist, Öl-emulgierende Biosurfaktoren zu erzeugen und auf n-Alkanen zu wachsen (Yakimov *et al.*, 1998). Aufgrund seiner Fähigkeit, Erdöl als ausschließliche Kohlen-

wasserstoffquelle zur Gewinnung von Kohlenstoff und Energie zu nutzen, wurde *A. borkumensis* SK2 der Gruppe der HCB zugeordnet (Golyshin *et al.*, 2003). Seit der ersten Isolierung, wurde *A. borkumensis* weltweit in vielen verschiedenen See- und Küsten-Habitaten, z.B. im Mittelmeer, Pazifischen Ozean, Japanischen und Indischen Meer und in der Antarktik entdeckt. Mittels quantitativer, 16S-rRNA abhängiger Untersuchungsmethoden konnte in verschiedenen Studien ein rascher Anstieg der Bakterienanzahl von *A. borkumensis* nach der Zugabe von Öl zu Seewasser gezeigt werden (Head *et al.*, 2006). *Alcanivorax borkumensis* ist im Vergleich zu anderen Öl abbauenden Meeresbakterien extrem kompetitiv. Während das Bakterium in sauberen Meereshabitaten kaum detektierbar ist, macht es bis zu 80 Prozent der gesamten Bakterienpopulation in vielen Öl-verschmutzten Habitaten aus. Aufgrund dessen eignet sich *A. borkumensis* als Modellorganismus für die Sequenzierung, um zu erforschen welche genetischen Grundlagen den herausragenden Eigenschaften zum Abbau von Erdöl und zum Dominieren von bakteriellen Populationen zugrunde liegen.

A. borkumensis SK2 ist das erste Bakterium aus der HCB Gruppe für welches die komplette Genomsequenz ermittelt wurde. Im ersten Schritt der Genomsequenzierung wurden über 32.000 qualitativ hochwertige Sequenzen im Hochdurchsatz vom Sequenzier-

dienstleister Qiagen AG (Hilden) erstellt. Zur Qualitätskontrolle und Verarbeitung der Sequenzdaten wurde eine in Bielefeld entwickelte bioinformatische Tool-Pipeline eingesetzt (Kaiser *et al.*, 2003). Knapp 1.500 weitere Sequenzen zur Qualitätsverbesserung und zum Finishing der Genomsequenz wurden bei der IIT Biotech GmbH (Bielefeld) durchgeführt, um für die gesamte Consensussequenz eine hohe Qualität von mindestens Phred 40 zu erreichen. Die Assemblierung des Genoms wurde durch beidseitig ansequenzierte BAC Klone (Integrated Genomics GmbH, Jena) unter Verwendung der in Bielefeld entwickelten Software BACCard1 (Bartels *et al.*, 2005), validiert.

Das Genom von *A. borkumensis* SK2 besteht demnach aus einem zirkulären Chromosom mit einer Größe von 3.120.143 Basenpaaren, das laut Vorhersage für 2.755 Proteine kodiert (Abbildung 1). Da bislang nur wenige genetische Daten über *A. borkumensis* vorliegen, liefert die erstellte Genomsequenz wichtige Einblicke in den Mechanismus des Öl-Abbaus, die Aufnahme von Nährstoffen in einer nährstoffarmen Umgebung und den Umgang mit habitat-spezifischen Stress-Faktoren.

Einblick in das genetische Potential von *A. borkumensis* SK2

Das auffälligste Merkmal von *A. borkumensis* SK2 besteht in der Fähigkeit, effizient von Alkanen als ausschließlicher Nahrungs-

quelle leben zu können. Darüber hinaus ist der Stamm SK2 aber auch in der Lage, eine große Fülle von Alkanen (bis zu C32) sowie verzweigte aliphatische und isoprenoidartige Kohlenwasserstoffe abzubauen. Wie die Analyse des Genoms zeigt, besitzt *A. borkumensis* SK2 eine Reihe von Systemen für den Abbau von organischen Kohlenwasserstoff-Verbindungen. Neben den zwei, aus *Pseudomonas putida* bekannten und gut charakterisierten alk Genclustern der Alkan-Abbau-Maschinerie (Van Beilen *et al.*, 2001), kodiert das SK2 Genom drei p450 Cytochrome, die am Abbau von Kohlenwasserstoffverbindungen beteiligt sind. Außerdem existieren mehrere Oxidoreductasen unbekannter Spezifität, die mit dem Abbau komplexer Kohlenwasserstoffverbindungen in Zusammenhang stehen könnten.

In der Genomsequenz von *A. borkumensis* SK2 konnte kein funktionelles PEP-abhängiges Zucker/Phosphotransferase System oder andere Typen von Zuckertransportern detektiert werden. Darüber hinaus fehlen viele Schlüssel-Enzyme aus bekannten Zuckerstoffwechselwegen. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit dem begrenzten Nahrungsspektrum der Bakterien der HCB-Gruppe und der Unfähigkeit von *A. borkumensis* SK2 einfache Hexosen als Kohlenstoffquelle zu verwerten. Interessanterweise kodiert *A. borkumensis* SK2 für eine Reihe an Enzymen, wie Hydrolasen, Cytochrom-Proteinen und Oxidoreductasen, die von möglicher biotechnologischer Bedeutung sein können.

Die Produktion von oberflächenaktiven Stoffen erleichtert die Emulsion von Öl in Wasser und erhöht so die Bioverfügbarkeit von hydrophoben organischen Substanzen. Die Genomannotation von *A. borkumensis* SK2 lieferte Funktionsvorschläge für einige Gene, deren Produkte als Kandidaten für die Bildung oberflächenaktiver Glucolipide infrage kommen. Außerdem verfügt *A. borkumensis* SK2 über ein 50kb großes Gencluster, welches die komplette Maschinerie für die Biosynthese, den Export, die Modifizierung und Polymerisierung von Exopolysacchariden enthält, die möglicherweise an der Ausbildung von Biofilmen beteiligt sind (Abbildung 2a). Biofilme ermöglichen eine Ansiedlung von SK2 im Bereich der Öl-Wasser-Interphase und schaffen so die physikalische Voraussetzung für den bakteriellen Abbau schlecht wasserlöslicher, hydrophober organischer Substanzen (Abbildung 2b).

Der Erfolg eines marinen Bakteriums in einer meist sehr nährstoffarmen Umgebung hängt von einer effektiven Aufnahme und Verwertung von Nährstoffen, insbesondere Stickstoff (N), Phosphor (P) und Schwefel (S) ab. *A. borkumensis* SK2 kodiert für ein breites Set an Transportproteinen, das mehr als 50 Permeasen umfasst, die zu verschiedenen Transportsystemen gehören. Neben spezifischen Aufnahmesystemen für die Makroelemente N, P und S besitzt *A. borkumensis* SK2 Transportsysteme für die Aufnahme von Mikronährstoffen, wie Eisen, Zink, Magnesium, Cobalt u.a. Im Einklang mit der Lebensweise in einem marinen Habitat sind viele Transportsysteme an Na⁺-Pumpen gebunden, die den Natrium-Gradienten als Energiequelle für die Nährstoffaufnahme nutzen.

Als mariner Organismus der hauptsächlich in den oberflächennahen Meeresschichten lebt, verfügt *A. borkumensis* SK2 über eine Reihe an Systemen zum Schutz vor den schädlichen Folgen von UV-Strahlen, wie die DNA-Photolyase, RecA-abhängige DNA-Reparaturmechanismen und das SOS-Response DNA-Reparatur System. Wie andere salztolerante Bakterien auch, besitzt SK2 die genetischen Determinanten, um K⁺, Glutamat und gelöste Substanzen, wie Ectoin und Betain zum Schutz vor osmotischem Stress anzureichern.

Die Auswertung der Genomsequenz

von *A. borkumensis* SK2 liefert wertvolle Einblicke in seine ungewöhnlichen metabolischen Fähigkeiten, seine Lebensweise in einem überwiegend nährstoffarmen Lebensraum, sowie seine genomischen Antworten auf Umweltsignale und die Fähigkeit, das für Ölverschmutzungen typische Ungleichgewicht im Kohlenstoff (C):N Nährstoffangebot zu überwinden. Diese genomische Ausstattung befähigt *A. borkumensis* SK2 ein weites Spektrum an im Öl vorhandenen Kohlenwasserstoffen abzubauen. Aufgrund der ausgeprägten Fähigkeiten zur Aufnahme von Mineralstoffen, wie N, P und S ist es in der Lage, ölabbauende mikrobielle Gemeinschaften zu dominieren und effizient in der nährstoffarmen Umgebung zu leben.

Die vorliegende Genomsequenz dient als eine wertvolle Basis für weitere funktionelle Analysen in Proteom-, Transkriptom- und Metabolomexperimenten. Außerdem bieten die

Genomdaten einen Rahmen zur Untersuchung der Wirkung verschiedener Umweltbedingungen auf die dem Ölabbau zugrundeliegenden genetischen Programme. Unter Zuhilfenahme von Ergebnissen aus metagenomischen und populationsdynamischen Studien, kann darüber hinaus die Wirkung verschiedener Umweltbedingungen auf die Interaktionen in bakteriellen erdölabbauenden Gemeinschaften analysiert werden, um so neue Strategien zur Sanierung ölverseuchter mariner Habitats zu entwickeln.

Die Originalarbeit zur Sequenzierung und Analyse des Genoms von *A. borkumensis* SK2 erschien in der Zeitschrift *Nature Biotechnology* vorab am 30. Juli 2006 unter der DOI Nummer 10.1038/nbt1232. Die annotierte Nukleotidsequenz ist unter der EMBL-ID AM286690 verfügbar.

Literatur

- Bartels *et al.* 2005. *BACCard1 – a tool for the validation of genomic assemblies, assisting genome finishing and intergenome comparison.* *Bioinformatics* 21, 853-859.
- Golyshin *et al.* 2003. *Genome sequence completed of Alcanivorax borkumensis, a hydrocarbon-degrading bacterium that plays a global role in oil removal from marine systems.* *J. Biotechnol.* 106, 215-220.
- Head *et al.* 2006. *Marine microorganisms make a meal of oil.* *Nat. Rev. Microbiol.* 4, 173-182.
- Kaiser *et al.* 2003. *Whole genome shotgun sequencing guided by bioinformatics pipelines – an optimal approach for an established technique.* *J. Biotechnol.* 106, 121-133.
- Schneiker *et al.* 2006. *Genome sequence of the ubiquitous hydrocarbon-degrading marine bacterium Alcanivorax borkumensis.* *Nat. Biotechnol.* in press.
- Van Beilen *et al.* 2001. *Analysis of Pseudomonas putida alkane-degradation gene clusters and flanking insertion sequences: evolution and regulation of the alk genes.* *Microbiology* 147, 1621-1630.
- Yakimov *et al.* 1998. *Alcanivorax borkumensis gen. nov., sp. nov., a new, hydrocarbon degrading and surfactant-producing marine bacterium.* *Int. J. Syst. Bacteriol.* 48, 339-348.

Kontakt

Dr. Susanne Schneiker
 Lehrstuhl für Genetik, Universität Bielefeld
 E-Mail: Susanne.Schneiker@Genetik.
 Uni-Bielefeld.DE

Methanospaera stadtmanae – ein kommensales Methanogen aus dem menschlichen Verdauungstrakt

Wolfgang Florian Fricke und Henning Seedorf

Die Methanogenese stellt einen fundamentalen Schritt im anaeroben Kohlenstoffkreislauf dar und ist über die Produktion des Klimagases Methan zudem massiv am globalen Treibhauseffekt beteiligt. Methan wird durch die Reduktion kurzer Kohlenstoffverbindungen freigesetzt. Daran ist eine Reihe hochspezifischer Enzyme und Cofaktoren beteiligt, zu deren Synthese in ihrer Gesamtheit ausschließlich archaelle Mikroorganismen befähigt sind. Methanogene Archaeen werden aus Sedimenten von Flüssen und Seen, aus Mägen von Kühen und Termiten und aus dem Verdauungstrakt des Menschen isoliert. Einer derjenigen methanogenen Mikroorganismen, die einen kommensalen Stoffwechsel im menschlichen Enddarm betreiben, ist *Methanospaera stadtmanae*, dessen Genomsequenz kürzlich in einer Kooperation der Arbeitsgruppen von Gerhard Gottschalk am Göttingen Genomics Labora-

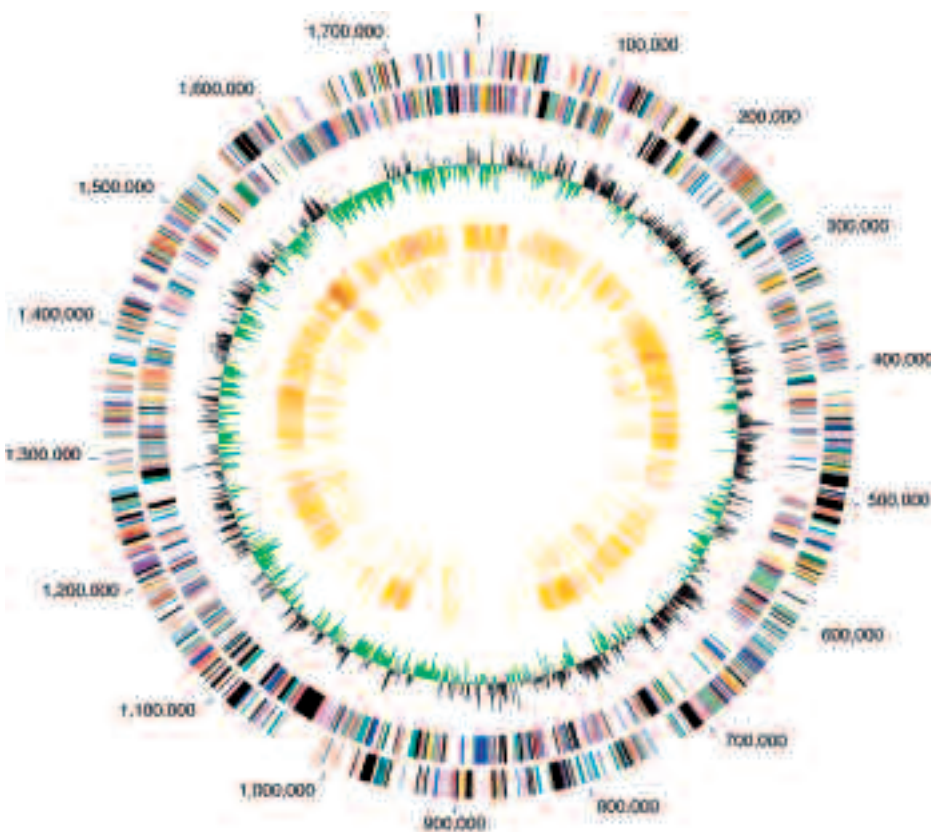
tory und Rolf Thauer am Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie in Marburg vollständig entschlüsselt wurde [1].

Im Gegensatz zu bereits sequenzierten methanogenen und nicht-methanogenen Archaeen weist *M. stadtmanae* eine Reihe von Besonderheiten auf [2]. Spezifische Anpassungen an das menschliche Wirtshabitat werden dabei durch eine für pathogene bzw. kommensale Organismen typische Verschlinkung des Stoffwechsels dokumentiert. Beispielsweise reduziert *M. stadtmanae* ausschließlich Methanol mit Hilfe von molekularem Wasserstoff zu Methan [3], wobei das Methanol wohl aus dem anaeroben Abbau pflanzlicher Pektine durch nicht-methanogene Spezies, vornehmlich der Gattung *Bacteroides* stammt. Andere Substrate werden *nicht* umgesetzt; weder findet eine Methanogenese aus Kohlendioxid plus Wasser-

stoff noch aus Methanol oder Acetat alleine statt. Eine weitere Besonderheit stellt die mangelnde Fähigkeit zu autotrophem Wachstum dar. Kohlenstoff wird über Acetat assimiliert, das ebenfalls primären Gärungsprozessen durch andere Mikroorganismen entstammt.

Mit Hilfe der Genomsequenz von *M. stadtmanae* wurden die genetischen Grundlagen phänotypischer Merkmale untersucht und aus der vergleichenden Analyse mit bereits sequenzierten methanogenen und nicht-methanogenen Archaeen Rückschlüsse auf spezifische Anpassungen an das intestinale Habitat gezogen. *M. stadtmanae* enthält die geringste Anzahl kodierender Sequenzen aller Methanogenen und gleichzeitig die meisten ribosomalen RNA-Operons (vier). Für die Verstoffwechslung von Methanol zeichnet eine aus drei Untereinheiten zusammengesetzte Methanol: Coenzym M-Methyltransferase verantwortlich, die hohe Sequenzübereinstimmungen zu entsprechenden Enzymen aus den *Methanosarcinales* zeigt und möglicherweise durch lateralen Gentransfer aufgenommen wurde. Im Unterschied zu anderen Methanogenen fehlen *M. stadtmanae* Gene für die Biosynthese von Molybdopterin. Molybdopterin ist essentieller Cofaktor der Formyl-Methanofuran-Dehydrogenase und damit verantwortlich für den ersten Schritt des CO₂-Reduktionsweges, der von CO₂ plus H₂ zu Methan führt. Die Notwendigkeit zur Aufnahme von Acetat erklärt sich aus der Abwesenheit kodierender Sequenzen für eine CO-Dehydrogenase/Acetyl-CoA-Synthetase, die für deren Anwesenheit für die Synthese von Acetat aus CO₂ und H₂ essentiell ist.

Eine interessante Perspektive für zukünftige experimentelle Untersuchungen ergibt sich aus der Untersuchung genetischer Grundlagen des kommensalen Lebensstils von *M. stadtmanae*. Die Entwicklung eines gesunden Gastrointestinal-Traktes hängt in entscheidender Form von der Etablierung einer stabilen kommensalen Flora ab, die wiederum der Kontrolle durch das menschliche Immunsystem unterliegt [4]. Störungen dieses sensiblen Gleichgewichts werden mit chronisch entzündlichen Darmer-



krankungen – zusammengefasst als sogenannte „inflammatory bowel disease (IBD)“ – in Verbindung gebracht und in zunehmender Zahl in westlichen Ländern beobachtet [5]. In diesem Zusammenhang ist die Identifikation einer Gruppe ungewöhnlich langer Gene in *M. stadtmanae* von Bedeutung, die etwa 10% des Genoms einnehmen und keinerlei Ähnlichkeit zu bekannten archaischen Proteinen aufweisen. Schwache Ähnlichkeit besteht ausschließlich zu bakteriellen Proteinen unbekannter Funktion. Die hypothetischen Proteine dieser Gruppe weisen untereinander große Übereinstimmungen in Sequenz und Struktur auf und sind aus repetitiven Einheiten von ca. 100 Aminosäuren Länge aufgebaut. Zu den strukturellen Merkmalen gehören eine kurze Leadersequenz am N-Terminus, gefolgt von einer ein-

zelnen Transmembran-Helix, die eine Lokalisation in der Zellwand vermuten lässt. Die Ausbildung variabler Oberflächenstrukturen gehört zu den typischen Merkmalen vieler pathogener und kommensaler Organismen, um antigenische Vielfalt zu erzeugen und dadurch eine Immunreaktion des Wirtes zu umgehen [6]. In *M. stadtmanae* könnte die Expression der Gruppe unbekannter Proteine an der Synthese äußerer Zellwandkomponenten beteiligt sein und so eine ähnliche Funktion erfüllen. Vorläufig bedarf die Analyse dieser Proteine weiterer Untersuchungen. Sie könnte jedoch zum Verständnis der molekularen Grundlagen des kommensalen Lebensstils von *M. stadtmanae* im menschlichen Enddarm beitragen und bei der Entwicklung neuer Medikamente gegen entzündliche Darmerkrankungen von Nutzen sein.

Literatur

- [1] Fricke, Seedorf et al. 2006 *J Bacteriol* 188: 642-658
- [2] Miller & Woolin, 1985 *Arch Microbiol* 141:116-121
- [3] Miller & Woolin, 1983 *J Bacteriol* 153:1051-1055
- [4] Mazmanian et al. 2005 *Cell* 122:107-118
- [5] Macdonald & Monteleone 2005 *Science* 307(5717): 1920-1925
- [6] van der Woude & Bäuml 2004 *Clin Microbiol Rev* 17(3):581-611

Kontakt

Dr. Wolfgang Florian Fricke
The Institute for Genomic Research (TIGR)
E-Mail: wffricke@tigr.org

Henning Seedorf
MPI für terrestrische Mikrobiologie
E-Mail: Seedorf@staff.uni-marburg.de

GenoMik-Plus: BMBF fördert weitere drei Jahre die Genomforschung an Mikroorganismen

Mitte 2006 endete das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanzierte fünfjährige Förderprogramm mit dem Titel "Genomforschung an Mikroorganismen – GenoMik". Im Rahmen dieses Förderschwerpunkts wurden bundesweit drei Genomforschungsnetzwerke etabliert, die von den Universitäten Bielefeld, Göttingen und Würzburg gesteuert wurden (siehe auch "Rück- und Ausblick der GenoMik-Netzwerke" in Ausgabe 2.06 des GenomXPress). Bereits Mitte 2005 veröffentlichte das BMBF die Ausschreibung zur Förderrichtlinie „GenoMik-Plus – Funktionelle Genomforschung an Mikroorganismen für industrielle Produktion, Ernährung, Umwelt und Gesundheit“, die die Förderinitiative GenoMik ablösen sollte. Vorrangiges Ziel von GenoMik-Plus ist die Förderung genombasierter Forschungsansätze zur umfassenden Analyse der Funktion der Genome von Bakterien mit Blick auf mögliche Anwendungen. Dabei sollen die in GenoMik aufgebauten Kompetenzkerne der Genomforschung an Mikroorganismen erhalten und die etablierte Forschungsinfrastruktur gestärkt werden. Unter dieser Maßgabe wurden Anfang des Jahres 2006 die Anträge auf Forschungsnetzwerke mit Zentren an den

Universitäten Bielefeld, Göttingen und Würzburg von einem internationalen Gutachtergremium positiv begutachtet und sollen hier kurz vorgestellt werden.



Startschuss für das von der Universität Bielefeld koordinierte GenoMik-Plus Netzwerk "Funktionelle Genomforschung an Bakterien für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechnologie"

Alfred Pühler, Bielefeld

Die Universität Bielefeld war mit ihrem Antrag des Forschungsvorhabens "Funktionelle Genomforschung an Bakterien für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechno-

logie" erfolgreich. Das Bielefelder GenoMik-Plus Netzwerk setzt sich aus insgesamt 26 Forschergruppen zusammen, die fünfzehn Universitäten, drei Forschungszentren sowie drei Industrieunternehmen entstammen. Es unterteilt sich in die drei Forschungscluster "Pflanzenassoziierte Bakterien", "Primärmetabolitproduzenten" und "Sekundärmetabolitproduzenten". Die Forschungsarbeiten im zukünftigen GenoMik-Plus Förderprogramm bauen im wesentlichen auf den in der GenoMik-Förderphase (2001 – 2006) begonnenen Arbeiten auf. Im Mittelpunkt dieser Analysen stand die Entzifferung der Genomsequenzen von sechs verschiedenen Bakterienspezies mit Relevanz in den Bereichen Umweltschutz (*Alcanivorax borcumensis*), Landwirtschaft (*Azoarcus* sp., *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* und *Vesicataria* sowie *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis*) und Biotechnologie (*Sorangium cellulosum*) sowie die Herstellung von genomweiten Microarrays. Die zukünftigen Arbeiten betreffen nun vorwiegend Postgenomanalysen, d.h. die Anwendung der Microarrays für Transkriptomanalysen bei den phytopathogenen Bakterien *X. campestris* pv. *campestris* und *Vesicataria* und *C. michiganensis* subsp. *michi-*

ganensis sowie dem Sekundärmetabolitproduzenten *S. cellulosum*. Ergänzt werden die Untersuchungen um Proteom- und Metabolomanalysen. Postgenomanalysen sind ebenfalls für die Bakterienspezies *Bradyrhizobium japonicum* und *Sinorhizobium meliloti* ("Pflanzenassoziierte Bakterien") sowie *Corynebacterium glutamicum* ("Primärmetabolitproduzenten") geplant, deren Genomsequenzen bereits zu Beginn der GenoMik-Förderphase vorlagen. Weitergeführt werden sollen auch Untersuchungen zur kombinatorischen Biosynthese von neuartigen Antibiotika durch Streptomyces ("Sekundärmetabolitproduzenten"). Neu in das Bielefelder Netzwerk integriert wurden vier Arbeitsgruppen, die sich der Analyse von antibiotisch wirksamen Sekundärmetaboliten der Bakterienspezies *Bacillus amyloliquefaciens* widmen. Das an der Universität Bielefeld angesiedelte Netzwerkzentrum wird wiederum das Projektmanagement übernehmen sowie allen Netzwerkpartnern seine Infrastruktur auf den Gebieten Bioinformatik und Transkriptomik zur Verfügung stellen.



Grünes Licht für das GenoMik-Plus Netzwerk „BiotechGenoMik“ mit Zentrum in Göttingen
Wolfgang Liebl, Göttingen

„BiotechGenoMik – from Genomes to Functions to Products“ – unter diesem Titel fördert das BMBF bis Mai 2009 ein bundesweites Netzwerk aus 20 Einzelprojekten an 14 verschiedenen Forschungseinrichtungen mit Koordinationszentrale an der Universität Göttingen. Das Netzwerk ist in drei Projektverbünde mit den Kurztiteln BacillOMik, GenoMik Engineering und MetaGenoMik gegliedert. Im Verbund „BacillOMik“ steht die funktionelle Genomforschung an *Bacillus licheniformis*, einem industriell für die Produktion von Enzymen eingesetzten Bakterium, im Vordergrund. Basierend auf der kürzlich entschlüsselten Genomsequenz sollen genomweite Microarrays sowie intensive Proteomstudien eingesetzt werden,

um die zellulären Vorgänge während des Produktionsprozesses besser zu verstehen. Weitere viel versprechende Produktionsorganismen wie *Ralstonia eutropha*, *Gluconobacter oxydans* oder *Clostridium ljungdahlii*, deren Genomsequenzen wie auch die von *B. licheniformis* in Göttingen ermittelt worden sind, stehen im Zentrum des Verbunds „GenoMik Engineering“. Auch hier wird das Methodenspektrum der funktionellen Genomik mit dem Ziel der Entwicklung neuer bzw. verbesserter Produktionsorganismen eingesetzt. Der dritte Verbund „MetaGenoMik“ hat sich zum Ziel gesetzt, die enorme mikrobielle Biodiversität unter Einbeziehung bislang nicht-kultivierbarer Mikroorganismen für die Entwicklung neuer Produkte und Produktionsprozesse zu nutzen. Diverse Metagenom-Genbanken sollen mit neuen Screeningmethoden nach Genen für viel versprechende neuartige Enzyme und für Substanzen, die zur Hemmung von unerwünschtem Biofilmwachstum eingesetzt werden können, durchmustert werden.

In den vergangenen fünf Jahren der GenoMik-Förderung haben sich mehrere mit hochmoderner Technik ausgestattete Zentren in den Bereichen Sequenzierung, Transkriptomik, Bioinformatik und Proteomik entwickelt, welche in GenoMik-Plus weiter gefördert und ausgebaut werden (siehe auch Beitrag „Technologieplattform für Mikrobielle Genomforschung (TPMG)“ auf Seite 23 dieser Ausgabe). Durch die enge Zusammenarbeit konnten sich die Projektpartner in GenoMik wichtiges Know-how auf dem schnell evolvierenden Gebiet der funktionellen Genomforschung aneignen – eine deutliche Stärke der Netzwerkstruktur. Auch die in BiotechGenoMik neu hinzugekommenen Projektpartner werden von der vorhandenen Forschungsinfrastruktur profitieren. Jetzt gilt es, hierauf aufbauend die Forschung mit Blick auf mögliche Anwendungen voranzutreiben. Die enge Verknüpfung zwischen Industrie und Forschung ist dabei ein primäres Anliegen des GenoMik-Plus Förderprogramms. In BiotechGenoMik sind zwei Industrieunternehmen als Antragsteller mit eigenen Projekten und 12 weitere Unternehmen als Kooperationspartner bereits in der Projektplanungsphase in die Netzwerkarbeit eingebunden.

Wir freuen uns über die Anerkennung der in den vergangenen Jahren geleisteten Arbeit, die durch die weitere Förderung zum Ausdruck kommt. Danken möchten wir an dieser Stelle ausdrücklich Gerhard Gottschalk, der das Göttinger GenoMik-Netzwerk vor fünf Jahren ins

Leben gerufen und durch seine Person stark geprägt hat.



Das von der Universität Würzburg koordinierte PathoGenoMik-Plus Netzwerk für "Funktionelle Genomanalyse humanpathogener Bakterien" nimmt seine Arbeit auf
Matthias Frosch, Würzburg

Das von der Universität Würzburg koordinierte Netzwerk „Funktionelle Genomanalyse humanpathogener Bakterien“ wurde erfolgreich begutachtet, so dass seit dem 1. Juli 2006 die Forschungen der beteiligten Arbeitsgruppen gefördert werden. Das Würzburger PathoGenoMik-Plus Netzwerk setzt sich aus insgesamt 17 Arbeitsgruppen zusammen, die an acht Universitäten, am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie (Berlin), am Robert-Koch-Institut (Außenstelle Wernigerode), am EMBL (Außenstelle Hamburg) und am Forschungszentrum Borstel angesiedelt sind. Das Netz setzt sich aus vier Clustern zusammen, in denen jeweils mehrere Arbeitsgruppen an einem gemeinsamen Thema arbeiten. Die meisten der im Rahmen von PathoGenoMik-Plus geplanten Untersuchungen bauen auf Arbeiten auf, die bereits im Rahmen des PathoGenoMik-Netzwerkes in den Jahren 2001 bis 2006 gefördert wurden. Nachdem durch die Förderung von PathoGenoMik die Erstellung von verschiedenen kompletten bakteriellen Genomsequenzen und die Entwicklung zugehöriger Microarrays möglich war, steht die funktionelle Genomanalyse der entsprechenden pathogenen Bakterien im Mittelpunkt der jetzt anlaufenden Forschungsarbeiten. In Cluster 1 widmen sich insgesamt 8 Arbeitsgruppen in zwei Projektgruppen der Analyse nosokomialer Infektionen, die durch pathogene Staphylokokken und Pseudomonaden verursacht werden. In Cluster 2 stehen die beiden Meningitiserreger Pneumokokken und Meningokokken im Zentrum des Interesses. Die Forschungen aller Arbeitsgruppen in Cluster drei widmen sich dem Erreger *Mycobacterium*

tuberculosis. Die beiden Arbeitsgruppen in Cluster 4 bearbeiten schließlich die Periodontitis als ein Modellsystem für eine polymikrobielle Erkrankung.

Alle Projekte innerhalb von PathoGenoMik-Plus werden die Biologie der jeweiligen Erreger aus einer globalen, Genom-basierten Perspektive heraus analysieren. Dabei werden die folgenden Themengebiete im Mittelpunkt stehen:

- die mikrobielle Ökologie und die Zusammensetzung von gemischten Populationen;
- der Metabolismus der Erreger und ihrer Wirtszellen unter Infektionsbedingungen;

- regulatorische Netzwerke von Virulenzgenen;
- die Evolution mikrobieller Pathogenität und Antibiotikaresistenz;
- die Biofilmbildung;
- Genomplastizität und das Repertoire an Virulenzgenen;
- *In-vitro*- und *In-vivo*-Genexpressionsuntersuchungen mittels Hochdurchsatzmethoden.

Die drei BMBF-geförderten Genomforschungsnetzwerke arbeiten sowohl auf experimenteller als auch auf organisatorischer Ebene intensiv zusammen. Ein Beispiel hierfür ist die

bereits erwähnte Technologieplattform (TPMG; siehe auch unten) mit den Sparten DNA-Sequenzanalyse und Genomannotation (Göttingen), Bioinformatik (Bielefeld) und Proteomik (Greifswald). Die genannten TPMG-Sparten sind zentrale Anlaufstellen für alle im Rahmen des GenoMik-Plus Programms geförderten Forschergruppen. Ein weiteres Beispiel, das die intensive Kooperation dokumentiert, ist die von allen drei Netzwerken getragene Tagung „European Conference on Prokaryotic Genomes (PROKAGEN)“, die im Oktober 2007 zum dritten Male an der Universität Göttingen abgehalten werden soll.

Technologieplattform für Mikrobielle Genomforschung (TPMG)

Seit 2001 fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die Genomforschung an Mikroorganismen in Form von drei bundesweiten Forschungsnetzwerken. In dieser zurückliegenden fünfjährigen Förderphase hat sich eine Infrastruktur entwickelt, die zur Ausbildung von drei Forschungszentren mit den Schwerpunkten Genomsequenzierung und -annotation (Göttingen), Bioinformatik (Bielefeld) und Proteomik (Greifswald) geführt hat. Modernste Laborausstattung und wertvolles Know-How in diesen drei Zentren sind die Garanten für international konkurrenzfähige Spitzenforschung. Darauf basierend erfolgte jetzt die Gründung einer Technologieplattform für Mikrobielle Genomforschung (TPMG), in der die Leistungsfähigkeit dieser etablierten Zentren weiterentwickelt werden kann und in der für alle Projektpartner in GenoMik-Plus hochentwickelte Technologien für die funktionelle Genomforschung zur Verfügung stehen.

TPMG – Bereich Genomsequenzierung und -annotation

Gerhard Gottschalk, Göttingen

Der mikrobielle Genpool ist von einer Größe und einer Diversität, die geradezu atemberaubend ist. Jedes sequenzierte mikrobielle Genom liefert eine Fülle neuartiger genetischer Information und eröffnet Möglichkeiten, diese Information für die Entwicklung und Optimierung

biotechnischer Prozesse zu nutzen. Entsprechendes gilt für metagenomische Ansätze, bei denen die gesamte genetische Information eines Habitats einer Analyse unterzogen wird. Auch sind die in pathogenen Mikroorganismen vorhandenen Kombinationen von Virulenzfaktoren in ihrer Mannigfaltigkeit bei weitem nicht vollständig erkannt. So liegt es auf der Hand, dass jetzt und in naher Zukunft weiterhin ein großer Bedarf an Sequenzierungskapazität für mikrobielle DNA bestehen wird. Die Sequenzierung allein liefert aber noch keine neuen Erkenntnisse; ihr müssen sich eine möglichst genaue Zuweisung von biologischen Funktionen (Annotation) und die unter dem Stichwort „funktionelle Genomanalyse“ zum Einsatz kommenden Technologien anschließen.

Im Rahmen der TPMG stehen an der Georg-August-Universität Göttingen Kapazitäten zur kompletten Sequenzierung mikrobieller Genome, zur vergleichenden Genomanalyse und zur Annotation von Genen zur Verfügung. Im Bereich der Annotation besteht eine enge Kooperation mit dem TPMG-Bereich Bioinformatik (Bielefeld). Transkriptions- und Proteomanalysen erfolgen in Kooperation mit dem Netzwerk BiotechGenoMik und dem TPMG-Bereich Proteomik (Greifswald). So ist das Göttinger Laboratorium für Genomanalyse Teil eines Netzwerks, das sich auf dem Gebiet der mikrobiellen Genomforschung an internationalen Standards messen lässt.

TPMG – Bereich Bioinformatik

Alfred Pühler, Bielefeld

Die Sequenzierung bakterieller Genome liefert eine unüberschaubare Datenfülle, die durch die Bioinformatik zunächst geordnet und anschließend in einen sinnvollen biologischen Zusammenhang gebracht wird. Aufgrund der enormen Datenmengen erfolgt die Sequenzbewertung mittels Computer-gestützter Methoden. Diese erfordern sowohl den Einsatz leistungsfähiger Rechner als auch die Verfügbarkeit entsprechender Computer-Programme. Hauptaufgabe der an der Universität Bielefeld angesiedelten Technologieplattform-Bioinformatik ist es, Dienstleistungen für alle im Rahmen des GenoMik-Plus Förderschwerpunkts geförderten Forschungsprojekte auf den Gebieten der Genomannotation und der Auswertung von Transkriptomstudien zu erbringen. Hierfür stellt die TPMG-Bioinformatik ihre Hardware-Infrastruktur sowie die in house entwickelten Softwaremodule GenDB (Genomannotation) und EMMA (Transkriptomik) zur Verfügung. Das Programmmodul BRIDGE dient der Datenintegration, d. h. es verknüpft alle Datensätze. Der Zugriff auf die in Bielefeld vorgehaltenen Daten erfolgt über das Web mittels eines speziell eingerichteten GenoMik-Plus Portals. Schulungen von Netzwerkpartnern in den relevanten Programmen komplettieren das Serviceangebot.

TPMG – Bereich Proteomik*Michael Hecker, Greifswald*

Die Genomsequenz bietet bekanntlich nur den „Bauplan des Lebens“, jetzt ist die funktionelle Genomforschung, allen voran die Proteomanalyse gefragt, das „virtuelle Leben der Gene in das reale Leben der Proteine“ umzuschreiben. Bei Vorlage der Genomsequenz sind mit Hilfe der Proteomics alle Proteine einer

Zelle prinzipiell zu identifizieren. Darüber hinaus erlaubt eine Kombination gelbasierter und gelfreier Verfahren die detaillierte Analyse der Menge, der Syntheserate, der posttranslationalen Modifikationen, der Schädigung, Reparatur oder des Abbaus von Proteinen. Gerade für die gelfreie Proteomanalyse sind verschiedene kostspielige Analysegeräte, insbesondere Massenspektrometer sowie ein eingespieltes Team von Fachleuten erforderlich, die sich kleinere

Laboratorien kaum leisten können. In Greifswald wurde in den vergangenen Jahren am Interfakultären Zentrum für Funktionelle Genomforschung eine leistungsfähige und moderne Proteomplattform eingerichtet, die die Proteomanalyse den an GenoMik-Plus beteiligten Arbeitsgruppen zur Verfügung stellt. Dabei werden gelbasierte und gelfreie Verfahren der Proteomanalyse angeboten.

Erfassen, verstehen, urteilen, gestalten

Innovative Biomedizinische Diskurse für und mit Jugendlichen

Wolfgang Bender, Susanne Dungs, Christoph Ewen, Michael Deneke, Oliver Glindemann, Kristina Sinemus

Von Juli 2005 bis Mai 2006 fand im Südhessischen eine Premiere statt: Gefördert durch das BMBF entwickelte ein Team um Professor Wolfgang Bender innovative Methoden, mit denen Jugendliche über Anwendungen und Konsequenzen der modernen Biomedizin nachdachten. Sie spielten Theater, beteiligten sich an Planspielen, diskutierten mit Experten und Politikern. Gleichsam beiläufig lernten sie dabei etwas über die naturwissenschaftlichen Grundlagen und entwickelten eigene ethische Urteile, indem sie die Perspektiven der Biomedizin auf ihre Lebenswelt bezogen: hoffnungsvoll und kritisch.

Schlüsselrolle für junge Menschen

Jungen Menschen kommt im Rahmen des biowissenschaftlichen Fortschritts eine Schlüsselrolle zu. Sie werden dessen Errungenschaften anwenden, dessen ambivalente Folgen bearbeiten und dessen Kosten zu tragen haben. Das hier skizzierte Diskursprojekt hat didaktische Konzepte entwickelt, um eine breite Gruppe junger Menschen an ethische, rechtliche und soziale Aspekte biotechnologischer Forschung und Praxis heranzuführen. Dabei wurden Themen ausgewählt, die individual- und sozial-ethisch besonders relevant sind

• **Prädiktive genetische Diagnostik**

Im Zuge der Erforschung des Genoms wurden verschiedene Techniken zur Diagnostik erblicher Erkrankungen entwickelt, die prädiktiv prognostizierbar sind. Hinzu kommen neue Möglichkeiten der Abstammungstests (heimliche Vaterschaftstests anhand von Haarproben) und diverse Verfahren in der Kriminalistik (genetischer Fingerabdruck).

• **Stammzellenforschung und regenerative Medizin**

Die mit der Stammzellenforschung aufgeworfenen ethischen, sozialen und rechtlichen Fragen drehen sich um den Status des

Embryos, die Abwägung zwischen Lebensschutz und Forschungsfreiheit und Fragen der Patentierung. Das Ziel der Forschung mit Stammzellen richtet sich auf die Herstellung regenerativer Zellsysteme für Zell- und Gewebeersatz. Wenn es gelingt, solche Zellsysteme zu züchten, ist der Weg für eine „regenerative Medizin“ bereitet.

Mit kooperierenden Praxispartnern wurde die Heterogenität der Gesellschaft abgebildet: von Studierenden über Gymnasiasten, Konfirmanden bis hin zu Teilnehmern im Kontext von Jugendberufshilfe und Benachteiligtenförderung.

Diskurs auf drei Ebenen

Der Diskurs zur Generierung der didaktischen Bausteine wurde auf drei Ebenen geführt:

Die Transferakademie

In der Transferakademie fand ein Dialog zwischen Wissenschaftsbasis (Projektteam) und Unterrichtspraxis (Praxispartner) statt. Dieser diente der Planung der Anwendungsphasen, des Zuschnitts der didaktischen Konzepte und der Zwischenreflexion des gesamten Diskursprojektes. Damit wurde bereits auf dieser Ebene ein Prozess ethischer Urteilsbildung angestoßen, der davon Abstand nahm, dass es die

richtige Sicht auf Chancen und Gefahren des biowissenschaftlichen Fortschritts gäbe.

Die Anwendung

Zwischen Juli 2005 und Februar 2006 fanden sechs Anwendungsphasen mit ca. 110 Jugendlichen statt, in Unterrichtseinheiten von 6-25 Zeit- bzw. Schulstunden. Die Anwendungsphasen wurden mit den Jugendlichen reflektiert und evaluiert, so dass das Diskurs-Konzept schon während der Laufzeit weiterentwickelt werden konnte. Beispielhafte Anwendungsphasen gehen aus der Tabelle hervor. (Tabelle 1)

Die Multiplikation

Die entwickelten didaktischen Konzepte wurden über eine Internetplattform, Vorträge, Presseaktivitäten und eine Abschlussveranstaltung einem größeren Publikum vorgestellt und in der Region bekannt gemacht.

Zur Didaktik des Diskursprojekts

Didaktischer Ansatz

Für die Durchführung der Diskurse steht ein Set aus unterschiedlichen methodischen Bausteinen zur Verfügung. Es wurden jeweils spielerisch-szenisch-konstruktivistische mit analytisch-strukturellen Herangehensweisen an das Lernen kombiniert.

Zielgruppe	Thema	Tools
Sekundarstufe II (Biologiekurs) sowie Jugendliche, die eine Berufsausbildung anstreben	Prädiktive Gentests im Unternehmen	Planspiel, Werkstattgespräch
Jugendliche, die den Hauptschulabschluss nachholen	Genetischer Fingerabdruck	Forumtheater, Werkstattgespräch
KonfirmandInnen	Regenerative Medizin und körperliche Identität	Strukturaufstellung, PubliForum
Sekundarstufe II (Deutschkurs)	Perspektiven der Biomedizin	Szenariokonstruktion, Straßentheater
Studierende	Präimplantationsdiagnostik	Planspiel, Werkstattgespräch

Tabelle 1

Diskurs

Diskurse als Verfahren der Wissensgenerierung und der ethischen Urteilsbildung knüpfen an die lebensweltlichen Bezüge der Jugendlichen an, um von dort aus die biomedizinischen Themenbereiche aufzuschließen. Der Diskurs erweist sich als konstruktiv für demokratische Meinungsbildungsprozesse. Er konfrontiert mit der Ernsthaftigkeit, mit der andere Menschen ihre Meinung vertreten, er fordert heraus, das eigene Denken von Anderen überprüfen zu lassen. „Diskurse korrigieren, weil sie die eigene Urteilssicherheit stören und irritieren (...). Diskurse fordern zu einer Reflexion und Neubestimmung des eigenen Selbstverständnisses heraus. (...) Diskurse erhalten zunehmend (...) existentielle Bedeutung in mehrkulturellen demokratischen Gesellschaften.“ Zudem eröffnet der Diskurs z.B. mit dem Publi-Talk die Möglichkeit des Wissenstransfers von der Ebene der Experten zur Ebene der 'Laien'.

Lernziele

Unterstützt durch die methodisch-didaktischen Bausteine vollzieht sich das Lernen in drei Dimensionen:

Analytisch-kognitiv: naturwissenschaftliche, rechtliche, soziale und ethische Sachverhalte verstehen und möglichst objektiv wie-

dergeben können; moralbezogene Probleme erkennen lernen; Chancen und Risiken human-genetischer Forschung analysieren können.

Hermeneutisch-kommunikativ: den eigenen Standpunkt verständlich machen und üben, sich in Perspektiven anderer hineinzuversetzen;

Kreativ-konstruktiv: Gedankenexperimente durchführen, im Rollenspiel Konfliktlösungen entwerfen, Texte und Sachverhalte visualisieren, Probleme der Zukunft antizipieren.

Bei der Heranführung an die Themenbereiche ging es im ersten Schritt um das Erarbeiten von naturwissenschaftlichen, juristischen, soziologischen und ethischen Wissensbeständen, die im zweiten Schritt eine reflexive Beurteilung des biowissenschaftlichen Fortschritts zulieBen. Ein weiteres Lernziel lag in der Förderung von Schlüsselkompetenzen: Team- und Kommunikationsfähigkeit, Kritik- und Konfliktbereitschaft, Engagement und Beteiligung, Reflexion und begründete Argumentation.

Alle Lernziele fördern die Fähigkeiten, Situationen angesichts ihrer Komplexität überhaupt als ethisch problematisch wahrzunehmen und sich mit fremden Konzepten der Selbst- und Weltdeutung auseinanderzusetzen.

Vier Dimensionen ethischer Urteilsbildung bei Jugendlichen

Mit den Diskurs-Bausteinen wird eine prozessorientierte Gestaltung des Unterrichts möglich. Sie vollzieht sich in vier Dimensionen:

- **Erfassen:** Sensibilisierung für die komplexen Frage- und Problemstellungen moderner Medizin und biotechnologischer Forschung.
- **Verstehen:** Auswirkungen des biowissenschaftlichen Fortschritts auf der emotionalen, sozialen, rechtlichen und moralischen Ebene einschätzen und verstehen lernen. Über das angeeignete Wissen entsteht ein Gesamtbild, das die Bezüge der unterschiedlichen gesellschaftlichen Akteure im Feld der Biowissenschaften sichtbar werden lässt.
- **Urteilen:** Fähigkeit zur ethischen Reflexion und Beurteilung unter Berücksichtigung unterschiedlicher Wertpräferenzen der individuell Beteiligten und der gesamten Gesellschaft.
- **Gestalten:** Den Umgang mit den aus den biomedizinischen Entwicklungen hervorgehenden kontroversen Positionen und damit verbunden die Fähigkeit, sowohl die eigene Position begründet darzustellen als auch Gegenargumente wahrzunehmen und zu respektieren. Aus den Diskursprozessen kann

Szenariokonstruktion	Forumtheater	Strukturaufstellung	Planspiel
Szenarien sind Zukunftsbilder, die unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren konstruiert werden. Sie erlauben eine Auseinandersetzung mit absehbaren Entwicklungen und zeigen mögliche Konsequenzen auf.	Das aus dem „Theater der Unterdrückten“ (Augusto Boal) entwickelte Forumtheater lässt eine von einer Gruppe gespielte Szene vom Publikum weiter und anders zu Ende spielen, in mehrfacher Form.	Mit der Strukturaufstellung werden komplexe soziale Situationen über Stellvertreter dargestellt. Die Veränderung der Struktur eröffnet neue Handlungsoptionen.	Die Positionen zu einem vorgegebenen Setting (Thema, Akteure) und deren Argumentationen (z.B. einer Ethikkommission) werden unter den Teilnehmern verteilt und anhand schriftlicher Materialien herausgearbeitet.

Tabelle 2 – Spielerisch-szenisch-konstruktivistische Diskurs-Bausteine

Werkstattgespräch	Modell ethischer Urteilsbildung	PubliTalk
Mit Exkursionen in Unternehmen und Forschungsinstitute haben Jugendliche die Möglichkeit, Gespräche mit Technologieentwicklern und -anwendern zu führen.	Mit dem Instrument der ethischen Urteilsbildung werden ausgehend von zu beschreibenden Problem- und Bedürfnislagen mögliche Lösungen bewertet.	Jugendliche diskutieren mit Experten (z.B. Ärzte, Patienten, Wissenschaftler) und entwickeln anschließend eigene Positionen.

Tabelle 3 – Analytisch-rationale Diskurs-Bausteine



Die Gymnasiasten entwickelten das als Ausgang vorgegebene Theaterstück weiter zur Idee eines nach Katalog bestellten Babys.



Die jugendlichen Berufsstarter formulierten die Presseerklärung.

eine präzisierte persönliche Position hervor- gehen, aus der sich Handlungsorientierungen für ein gesellschaftliches und/oder soziales Engagement ableiten lassen.

Das Lernen in diesen vier Dimensionen wird über den konstruktivistisch-spielerischen „Umweg“ angestoßen. Damit werden den Jugendlichen entweder fertige Rollen (z.B. im Planspiel) angeboten oder es werden von ihnen selbst bestimmte Positionen, Szenen und Figuren entwickelt.

Beispiel Theaterstück (Foto oben links):

Auf der Basis von selbst entwickelten Szenarien über die Perspektiven der biomedizinischen Forschung sowie auf Anregung durch ein vorgegebenes Theaterstück entwickelten die Schüler eines Deutschkurses der Sekundarstufe II ein eigenes Stück.

Beispiel Planspiel (Foto oben rechts):

Im Zuge des Planspiels spitzte sich die Auseinandersetzung zwischen Betriebsrat und Geschäftsführung um die breite Einführung eines gendiagnostischen Screenings der Belegschaft zu. Während bei der ersten Anwendung im Gymnasium das vorgegebene Setting über die Rollengruppe „Mediatoren“ nach Einschätzung der Transferakademie einen zu starken Einigungsdruck ausgeübt hatte, wurde bei der zweiten Anwendung eine Einigungsstelle nach Betriebsverfassungsgesetz vorgegeben.

Die jugendlichen Berufsstarter formulierten in diesem Zusammenhang die folgende Presseerklärung (s. Kasten).

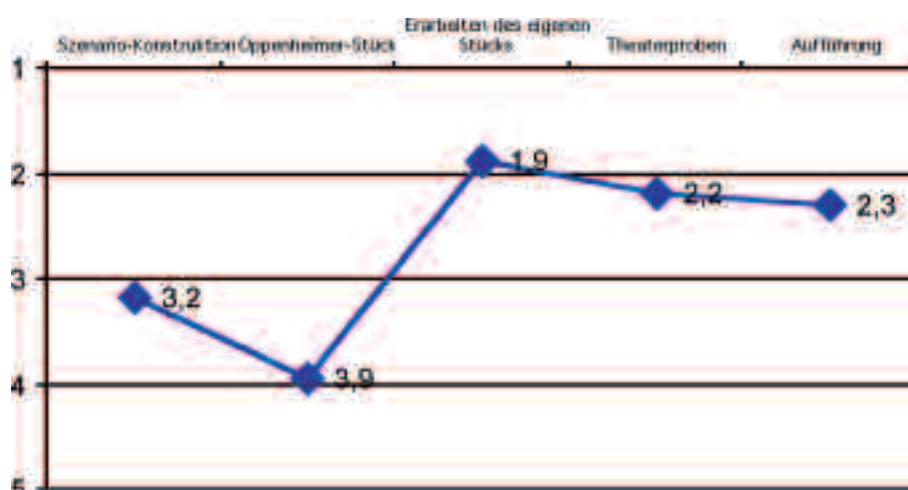
Die mit diesen Methoden erzeugte Art des Lernens ermöglicht es, sich sowohl in die Schule von anderen zu stellen als auch die eigene

Presseerklärung des Betriebsrats

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit teilen wir Ihnen mit, dass wir in der Einigungsstelle zu dem Ergebnis gekommen sind, die Gentests nicht einzuführen. Diese können nur auf freiwilliger Basis, mit Zustimmung der Mitarbeiter durchgeführt werden.

*Mit freundlichen Grüßen
Jörn König, Betriebsratsvorsitzender*



Das Diagramm zeigt, dass die Gymnasiasten an der Erarbeitung eines eigenen Stückes am meisten Gefallen fanden.

Position begründet darzustellen und zu verteidigen. Darüber wird eine soziale Beweglichkeit erzeugt, die konstitutiv ist für demokratische Diskursprozesse. Die Jugendlichen haben ein großes Interesse, sich mit dem biowissenschaftlichen Fortschritt auseinanderzusetzen und in damit verbundene Entscheidungen, die ihre Zukunft betreffen, partizipativ einbezogen zu werden, indem sie auf gleicher Augenhöhe z.B. im PubliTalk oder im Werkstattgespräch mit den Protagonisten dieses Fortschritts diskutieren können.

Viele der Jugendlichen haben in den Evaluationsphasen zum Ausdruck gebracht, dass ihnen die Themenbereiche mit den Diskursbausteinen auf sehr intensive Weise nahe gebracht wurden, da der Unterricht nicht nur frontal stattfand, sondern den engagierten Einsatz ihrer ganzen Person erforderte. Die zu treffenden Entscheidungen, z.B. über gendiagnos-

tische Reihenuntersuchungen im Betrieb, wurden durch die Übernahme von Rollen für die Einzelnen ausgesprochen relevant. Es wurde eine emotionale Bindung an eine bestimmte Position erzeugt. Die Jugendlichen spürten, wie vielschichtig technologische Entwicklungsschritte sind, wie viele (u.U. unumkehrbare) Konsequenzen gewisse Handlungen nach sich ziehen können und wie schwierig Entscheidungen überhaupt zu treffen sind. Fritz Oser bezeichnet dies als Identifikation durch Partizipation. Die Jugendlichen berichteten weiter, dass das Niveau des Lernens erheblich stieg durch das Aneignen von Fachwissen aus einer Rollenposition heraus. Durch den aktivierenden Unterrichtsstil haben die Jugendlichen ihre Fähigkeiten zur ethischen Urteilsbildung ausprobieren und schärfen können, z.B. durch ihre Gruppen-Diskussion darüber, dass technologische Schritte einerseits Fortschritt (Heilung) und andererseits unerwünschte Folgen mit sich bringen können (Diskriminierung von behinderten Menschen).

Jugendliche bedürfen der Unterstützung, um Fragen und Irritationen für sich selbst wahrzunehmen und für andere artikulierbar zu machen. Möglicherweise reichen die begrifflich-kognitiven Mittel, die im herkömmlichen Unterricht verwendet werden, nicht aus, um auch das vorsprachlich Wahrgenommene im Verhältnis zu den biotechnologischen Entwicklungen artikulierbar zu machen. Die Diskursbausteine bieten den Jugendlichen ein Repertoire an Ausdrucksmöglichkeiten, die dazu beitragen können, den Inhalt des Gemeinten zu klären.

Die Lebenserfahrung in hochtechnisierten Gesellschaften ist durch zwei Momente gekennzeichnet. Einerseits wird den Einzelnen ein hohes Maß an Autonomie und Selbstgestaltung ermöglicht. Andererseits werden ihnen kaum zu bewältigende Entscheidungszwänge zugemutet. Besonders Jugendliche aus bildungsfernen Schichten bedürfen zur Bewältigung und Beurteilung dieser gedoppelten Lebenserfahrung, die mit dem biowissenschaftlichen Fortschritt zunimmt, einer profunden pädagogischen Begleitung. Ethisches Urteilen orientiert sich nach Wolfgang Bender „an der Frage nach dem gerechten und guten Leben des Einzelnen wie der Gesellschaft“. Wenn diese Frage gestellt wird, muss ein Vorverständnis darüber entwickelt werden, wodurch sich gutes und gerechtes Leben heute auszeichnet. Dieses kann nach Bender in dem gegenwärtigen gesellschaftlichen Prozess stetiger Steigerung von Komplexität nicht nur individuell und nicht nur theoretisch-kognitiv gewonnen werden, sondern erst in einem gesellschaftlichen Diskurs über Werte, Ziele, Verträglichkeiten, Bedürfnisse und Betroffenheiten. „Ethische Urteilsbildungsprozesse sind notwendige Tastversuche nach Wegen aus der Gefahr. Zu ihnen gibt es keine Alternative.“

Kontakt

Dr. Susanne Dungs
 IANUS – TU Darmstadt
 E-Mail: susanne_dungs@yahoo.de
www.ianus.tu-darmstadt.de/Diskursprojekt/

- 1 *Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Naturwissenschaft, Technik und Sicherheit (IANUS) an der TU Darmstadt (www.ianus.tu-darmstadt.de): Projektleitung und wissenschaftliche Fundierung (susanne_dungs@yahoo.de)*
- 2 *Hochschuldidaktische Arbeitsstelle an der TU Darmstadt (www.tu-darmstadt.de/hda/): Evaluation*
- 3 *team ewen (www.team-ewen.de): Entwicklung der kommunikativen Tools*
- 4 *Genius GmbH (www.genius.de): Gestaltung der Unterrichtsmaterialien*
- 5 *Rheingau-Gymnasium in Geisenheim, Bildungswerk der Hessischen Wirtschaft e.V. in Darmstadt, Religionspädagogisches Studienzentrum in Kronberg, Dekanat Bergstraße Mitte, TU Darmstadt, EFH Darmstadt*
- 6 *Siehe dazu Bender, W. (1988): Ethische Urteilsbildung. Stuttgart/Berlin/Köln/Mainz. Kap. 9.*
- 7 *Siehe dazu bei TA Swiss http://www.ta-swiss.ch/www-remain/projects_archive/publiforum/publiTalk_d.htm*
- 8 *Bender-Szymanski, D. (2006). Ein islamisches Kulturzentrum in unserer Stadt? Eine Lehr-Lernsequenz zu einem religiös-weltanschaulichen Konflikt, der auch unsere Schule herausfordert (http://www.kompetenzinterkulturell.de/userfiles/Materialien%20fuer%20den%20Unterricht/Islamisches_Kulturzentrum.pdf)*
- 9 *Kipphardt, H.: In der Sache J. Robert Oppenheimer, Werkausgabe, rororo, 13. Auflage, 2004*
- 10 *Vgl. Oser, F. (1997): Sozial-moralisches Lernen. In: F.E. Weinert (Hrsg.): Psychologie des Unterrichts und der Schule. Göttingen, S. 461-501.*
- 11 *Bender, W.: a.a.O., S. 175.*
- 12 *Bender, W.; Gassen, H.-G.; Platzer, K.; Sinemus, K. (Hrsg.) (2000): Ethische Kriterien im Entscheidungsprozess von Unternehmen. Münster, S. 90.*

5

Plant GEMs Venice 2006
Plant Genomics European Meetings
 11-14 October 2006 Venice, Italy
www.plant-gems.org

The Plant Genomics European Meetings are annual meetings on the subject of genomics in all its assets and sponsored by four national Plant Genomics programmes in Europe and the European Research Area Network Plant Genomics.

Ein F(f)orscher Geist

Meinhard Hahn untersucht heute (noch) die Genese von Hirntumoren, weil er forschen wollte – und erkämpfte für sich und andere Wissenschaftler, dass gesetzliche Barrieren aufgehoben werden.

Edda Grabar

Forschung hängt mitunter vom Wetter ab. Das wenigstens erfährt man am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg, wenn man Meinhard Hahn besucht. Mehr noch: Die Qualität der Resultate steht mitnichten mit den Befindlichkeiten der Mitarbeiter in Zusammenhang. Es sind die Gerätschaften aus Stahl und Elektronik, die sich wetterfühlig geben. „Diese schnell aufziehenden Gewitter, die für den gesamten Rhein-Neckar-Raum so typisch sind, vertragen sie gar nicht“, erzählt Hahn. Der Wissenschaftler steht gerade vor einer seiner Apparaturen, die im Hochdurchsatz auf kleine Glasplatten Nanometer-kleine DNA-Fitzel heften – also Genchips herstellen. Eigentlich sollte die Klimaanlage ja die Raumtemperatur und -feuchtigkeit relativ konstant halten. „Aber so einen plötzlichen Wetterumschwung schafft auch sie nicht“, seufzt er.

Meinhard Hahn ist Projektleiter in der Abteilung Molekulare Genetik am DKFZ. Dass sein Schreibtisch in seinem Büro im ersten Stockwerk des neuen Forschungsgebäudes für Genom- und Proteomforschung eigentlich weiß ist, verraten nur noch Millimeter breite Streifen, die zwischen den sicherlich kniehohen Stapeln von Dokumenten, Förderanträgen und Doktorarbeiten, die bewertet werden wollen, und Gutachten, Vorlesungsvorbereitungen sowie einfach einer schier unüberschaubaren Menge an wissenschaftlicher Literatur verschüchtert hervorlugen. Eine luftige Schneise zwischen den Papiertürmen erlaubt den Blick auf einen Monitor. Von hier aus also betreut Meinhard Hahn seine Doktoranden und Diplomanden in Heidelberg, erarbeitet Vorlesungen, behält den Überblick über 10 Mitarbeiter, Laborräume und einen kleinen Maschinenpark, in dem sich die besagten klimasensiblen Gerätschaften befinden.

Ein Fingerabdruck vom Krebsgeschwür

Er grinst ein wenig zerknirscht. Eigentlich sei sein Büro tabu, Fotos davon blieben es auch. Ein anwesender Kollege bemüht sich vergeblich, sein Lachen zu unterdrücken und ern-

tet einen entrüsteten Blick. Die Literaturberge selbst regen jedoch weniger zum Schmunzeln an. Sie befassen sich mit Krebs – viele davon mit Hirntumoren oder vielmehr mit den Genen im Erbgut der Erkrankten, die die Entwicklung der bösartigen Geschwüre fördern. Hahn ist Krebsforscher. Doch anders als es das Forschungszentrum, für das er arbeitet, vermuten lässt, ist er weder Arzt noch Biologe, den es in die Medizinforschung getrieben hat. Meinhard Hahn ist Biochemiker.

Anders als es der Gemeinbürger vielleicht glauben mag, bedeutet moderne Krebsforschung vor allem Rechenarbeit. Kein einziger Patient findet seinen Weg in das Deutsche Krebsforschungszentrum. Nur ihr Gewebe, das bösartige, aber auch solches von gesunden Menschen, wird hier im DKFZ gehortet – und bis ins Innerste geprüft.

Meinhard Hahn beschäftigt die grundlegenden molekularen Ursachen von Tumorerkrankungen tief im Inneren der Krebszellen. Er und seine Mitarbeiter untersuchen die bösartigen Geschwüre auf genetische Besonderheiten und Eigenheiten – mit den besagten Genchips. Auf einer Fläche nicht größer als der eines Fingernagels haften an einer Glasplatte in 48 Stecknadelkopf-großen Karrees 36.000, wenige Mikrometer „große“ eingetrocknete Tröpfchen, von denen jedes mit dem bloßen Auge nicht erkennbare DNA-Stückchen eines bestimmten Gens enthält. Für jedes Gen ein Tröpfchen im Karree. Wie mit Angeln fischen die Forscher in der Suppe aus Tumorgewebe nach den Genen, die gerade aktiv sind, denn nur diese lassen sich tatsächlich erwischen. Den Rest erledigt ein Computer. Er berechnet, welche Gene angebissen haben, welche nicht und in welchen der Karrees nur ein paar wenige DNA-Angeln belegt sind. „Das ist wie bei einer Ampel: Grün steht für überaktiv, rot für inaktiv und gelb eben für den normalen Zustand“.

Gene Expression Profiling (siehe Abbildung) heißt das in Fachkreisen und meint nichts anderes als die Schalter im Erbgut zu suchen und zu beschreiben, die Zellen krankhaft durch



den Körper wuchern lassen. „Bei Krebsgeschwüren sind die natürlichen Kontrollen der Zellteilung, aber auch das natürliche Altern und Sterben von Zellen gestört oder vielmehr aufgehoben. Einzelne Zellen beginnen unkontrolliert zu wachsen“, erklärt Hahn. Irgendwann, so die Vision der Krebsforscher, mag man vielleicht die Aggressivität, mit der ein Tumor sich ausbreitet, aber auch die Vorhersage, welche Therapie den besten Erfolg versprechen wird, anhand seines genetischen Profils vorhersagen können.

Das Böse im Kopf

Bis dahin aber ist es noch ein weiter Weg und natürlich kann eine Arbeitsgruppe nicht alle weit über 100 bekannten verschiedenen Krebsarten in ihren unterschiedlichen Ausprägungen untersuchen. Hahn arbeitet an einer besonders perfiden Form: an Hirntumoren. Sie schüren nicht nur Todesängste. Sie wuchern nicht nur durch den Kopf, sondern ebenso durch die Persönlichkeit eines Menschen: machen ängstlich, aggressiv oder weichen den Geist auf. Hirntumore bedeuten für Meinhard Hahn eine ungleich größere Verantwortung.

Verschiedene Tumorarten können das Gehirn befallen. „Und kaum eine geht üblicher Weise von Nervenzellen aus“, erklärt er. Überhaupt machen Nervenzellen mit 30 bis 40 Prozent nur einen geringen Teil der Hirnmasse aus. Der größere Teil besteht aus Versorgungsgewe-

be – und dort, in den so genannte Astro- und Dendrocyten, an der Hirnhaut und dem Gewebe, das den Spinalgang zwischen Schädel und Rückenmark auskleidet und die Rückenmarksflüssigkeit produziert, liegt zumeist der Ursprung von Hirntumoren.

Am bösartigsten wütet das Glioblastom. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt etwa acht Monate, „einige Patienten sind bereits wenige Wochen nach der Diagnose tot“, beschreibt Hahn das fatale Ergebnis dieses Krebsgeschwürs. „Doch es gibt eine kleine Gruppe von Patienten – vielleicht sind es drei Prozent –, die auch nach drei Jahren noch leben“, weiß Meinhard Hahn. Und diese Gruppe gelte es zu identifizieren. Mit eben den 36.000 DNA-Sonden, die er zuvor auf dem Chip unterbringt. Er taucht sie in Gewebeextrakte dieser Gruppe von Patienten, aber auch solcher Patienten, die ihren Tumor nur kurz überlebten. Dann sucht er nach molekularen Unterschieden auf Ebene der Genaktivitäten.

Das ist weniger trivial als es klingt. Schließlich gleicht kein Ergebnis eines Patienten dem eines anderen. „Zunächst müssen erst einmal die Gene identifiziert werden, die tatsächlich mit der Tumorbildung im Zusammenhang stehen, und dann erst geht er daran, diejenigen zu finden, die die Aggressivität beeinflussen“, sagt Hahn.

Im Laufe seines Forscherlebens stieß er allerdings auch auf Probleme ganz anderer Art. „Alle Proben müssen gleich behandelt und sofort nach der Entnahme in flüssigem Stick-

stoff tief gefroren werden“, predigt er. Doch dabei stößt man mitunter auf Grenzen. „In der Praxis gehen die Belange des Patienten selbstverständlich immer vor“. Zudem sehe nicht jeder Arzt oder jede OP-Schwester die Notwendigkeit ein, weiß er aus seiner Vergangenheit zu erzählen. Da sei Heidelberg schon ein Traumstandort. „Hier funktioniert die Kooperation zwischen Uniklinik und Forschungszentrum einfach ideal.“

Der versteckte Kämpfer

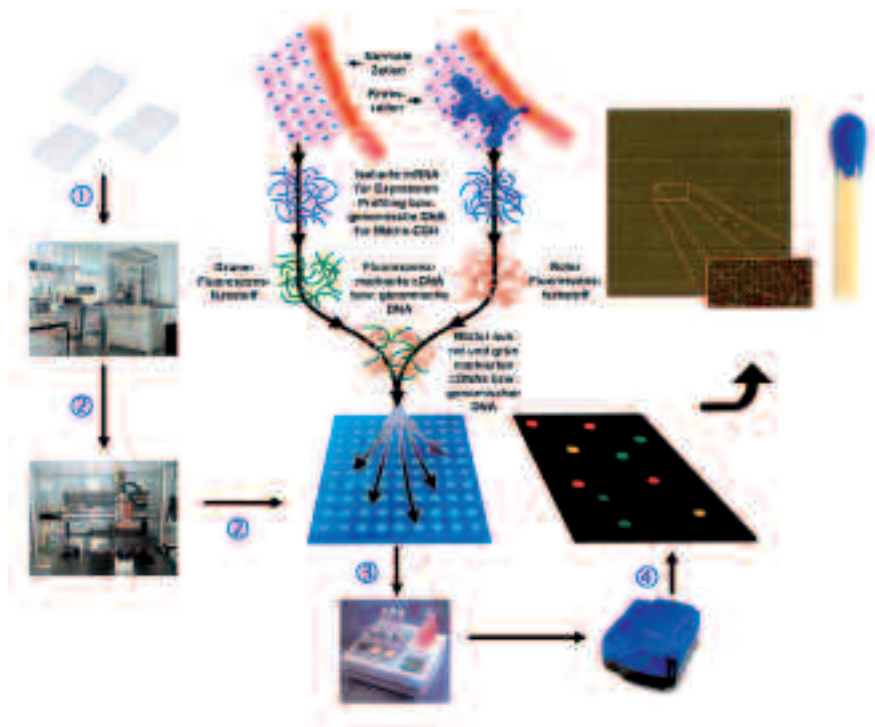
Überhaupt war Heidelberg für Hahn so etwas wie Liebe auf den ersten Blick – zu einem Zeitpunkt als er schon fast nicht mehr an die deutsche Forschung glaubte. Denn Deutschland macht es seinen Wissenschaftlern nicht unbedingt einfach. Bevor er ins Neckartal wechselte, fand Meinhard Hahn sich in einer Lage wieder, von der jeder Wissenschaftler weiß, und die jeder Wissenschaftler soweit wie möglich von sich weg schiebt, solange es eben beruflich noch weiter, wenn nicht sogar bergauf geht: Auf einmal fallen die Gelder aus. Der Partner zieht sich zurück und plötzlich kann die Stelle nicht mehr finanziert werden. Auch wenn, wie bei Meinhard Hahn, alles nach einer charmanteren Wissenschaftlerkarriere aussieht und Promotion, Post-doc- und Gruppenleiterstelle wie Perlen an der Kette aufeinander folgten.

„Und dann kam der Schlag“, erzählt Hahn. Mitten im Projekt, mitten in der Habilitation, mitten in der Forschung waren die Geldkassen leer und „ich stand ohne einen Pfennig

im Labor“. Was machen, wenn die Universität nur noch mit Schulterzucken und ohne Vertrag reagiert? Neun Monate lang bewarb sich Hahn gemäß den Anforderungen der Bundesarbeitsagentur auf dem Arbeitsmarkt. Die Industrie bescheinigte ihm den Vollblut-Wissenschaftler und, dass seine Begeisterung für die Forschung einer Anstellung im jeweiligen Unternehmen nun einmal entgegenstünde. Er gehöre doch an die Universität.

Es war dann der Zufall und jede Menge Glück, die ihn nach Heidelberg brachten. Bereits in Gießen entwickelte er ein Verfahren, um das damals gerade als Krebsgen erkannte p53 zu analysieren. „Methodisch waren wir sicherlich weit vorn“, sagt Hahn. Aber noch fehlten die Kontakte in die Medizin, „die jetzt am DKFZ wie von selbst entstehen“, erzählt er. Es war schließlich eine Internetseite, die ihn auf das Heidelberger Forschungszentrum aufmerksam machte. „Da stand schlicht die Position, die ich mir selbst zugeschrieben hätte.“

Happy End? Wie im Film? Es könnte so schön sein, wollte es der deutsche Staat seinen Wissenschaftler nicht noch ein wenig schwerer machen. Denn wer an einer deutschen Uni oder öffentlichen Einrichtung forschen möchte, der muss genau zählen. Nicht sein Einkommen, sondern die Jahre, die er ohne feste Anstellung dort verbringt, bezahlt aus Projekttöpfen öffentlicher oder industrieller Hand, ja selbst von privaten und wissenschaftlichen Stiftungen. „Es läuft erst alles glatt und dann kommt die Zwölf-Jahres-Klappe“, fügt Hahn resigniert



Workflow-Diagramm für Gene Expression Profiling Experimente. 1. Herstellung der Zielsequenzen: Ausgehend von cDNA-Klonen werden die Zielsequenzen unter Einsatz eines Pipettierroboters mit Hilfe der Polymerase Kettenreaktion (PCR) vervielfältigt. 2. DNA-Chip-Herstellung: Ein sog. Microarrayer druckt im Kontaktverfahren jeweils 0,2 nl der verschiedenen PCR-Produkte auf speziell beschichtete Glasobjektträger. 3. Hybridisierung: Anlagerung der fluoreszenzmarkierten Proben-DNA sowie anschließende Waschung der Microarrays erfolgen automatisch. 4. Detektion: Mittels eines Laserscanners werden die Fluoreszenzsignale ausgelesen und der weiteren Auswertung zugänglich gemacht. Erstveröffentlichung der Abbildung in „Anwendungen der DNA-Chiptechnologie in der Krebsforschung“, *BIOspektrum* 1/03

hinzu. Denn nach einem Dutzend Jahren ist alles vorbei. Wer bis dahin keine feste Anstellung an einer Hochschule oder Universität gefunden hat, der muss gehen und darf auch nicht zurückkommen. So wenigstens sieht es die Regelung der ehemaligen Bundesforschungsministerin Edelgard Bulmahn vor.

„Da kommt es zu der absurden Situation, dass Projekte eigentlich mit genügend Geld ausgestattet sind, aber seine Wissenschaftler nicht mehr daran arbeiten dürfen“, empört sich der Heidelberger Krebsforscher. Auch er dürfte seit Februar letzten Jahres eigentlich nicht mehr an einem öffentlich geförderten Institut arbeiten. Gäbe es da nicht eine Übergangsregelung, die ihm und vielen seiner Kollegen noch eine Gnadenfrist bis Februar 2008 gewährt.

Die Vorstellung, dass sich ein zweites und endgültiges Mal die Institutstüren vor ihm schließen sollten, setzte in dem äußerlich völlig gelassen wirkenden Wissenschaftler unerwartete Energien und Kampfeslust frei. Mit einem Kollegen gründete er die Initiative „Maintain-brains: Wir wollen forschen – in Deutschland“. Innerhalb von nur zwei Wochen sammelten die

beiden Forscher über 13.000 Eintragungen auf der Internetseite und erhielten Unterstützung von zahllosen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Mit ihrer Aktion lösten sie einen öffentlichen Sturm der Empörung über die Situation der Forscher aus. „Es geht um den akademischen Mittelbau. Die Wissenschaftler von Ende 30 bis Ende 40, die genügend Erfahrung haben, Jüngere zu führen und einen beachtlichen Anteil an der Infrastruktur der deutschen Forschung haben“, sagt Hahn. Genau diese wolle man nun auf die Straße setzen. Dabei fordert er noch nicht einmal Festanstellungen. „Aber es muss doch möglich sein, dass für Forschungsprojekte, die finanziert werden können, auch Wissenschaftler arbeiten, die bereits länger als zwölf Jahre forschen. So etwas wie diese Zwölf-Jahres-Regelung tut doch kein anderes Land seinen eigenen Akademikern an.“

In dieser unsicheren Lage bekam Hahn im Januar nun das Angebot einer unbefristeten Stelle in der universitären Verwaltung – und lehnte ab. „Ich habe zwei Tage und Nächte mit meiner Schwester diskutiert. – Sie hat mich für

verrückt erklärt, aber irgendwie will ich weiter forschen.“ Ein treueres Bekenntnis zur Wissenschaft wird Otmar D. Wiestler, Leiter des DKFZ, wohl selten von seinen Forschern hören. Doch vielleicht war es ja eine Vorahnung von Hahn, dass sein Widerstand Erfolg haben könnte. Denn Annette Schavan, Forschungsministerin der neuen Bundesregierung, will sich auch nicht mit der Zwölf-Jahres-Regelung in der bisherigen Form abfinden. Eine Gesetzesreform soll Abhilfe schaffen wonach Wissenschaftler auch nach diesen 12 Jahren zeitlich befristet forschen dürfen – sofern entsprechende Drittmittel für ihre Arbeit zur Verfügung stehen. Schon aus diesem Grund blickt Meinhard Hahn optimistisch in die Zukunft. Etwas sorgenvoll betrachtet er allerdings das unberechenbare Sommerwetter. Die Genchip-Produktion bereitet ihm Kummer: „Diese Maschinen hier sind wie Kinder. Kaum schließt man die Tür hinter sich, passiert irgendetwas“, grummelt er vor sich hin. Alles unwichtig, solange er seinen Krebsgenen auf der Spur sein kann – und die Berge auf seinem Schreibtisch nicht verschwinden müssen...

Firmenportrait: ARRAY-ON GmbH

Miniaturisierung und Rationalisierung in der Post-Genom Ära: Service und Produkte zur Analyse genetischer Varianten



Die fast vollständige Sequenzierung und Annotierung des humanen Referenzgenoms und die voranschreitende Forschung in der Post-Genom Ära haben die Auswirkung von genetischen Variationen auf die individuelle Fitness offenbart. Menschliche Genome sind zu über 99% identisch und weniger als 1% Variation determiniert individuelle Unterschiede. Über 80% dieser Variation beruht auf Singulären Nukleotid Polymorphismen (SNPs). Diese alternieren den genetischen Code durch die Veränderung einzelner Basen und können die Eigenschaften betroffener Organismen entscheidend beeinflussen. Es wird angenommen, dass im menschlichen Genom ca. 3 Mio. SNPs zwischen zwei zufällig ausgewählten Individuen variieren. SNPs treten natürlich in den Genomen aller Spezies auf. Bei Pflanzen können sie z.B. über Resistenz oder Anfälligkeit gegenüber Pathogenen eine wichtige Rolle spielen. Auch bei Mikroorganismen kommen sie z.B. in Resis-

tenzgenen vor, wo sie die Wirksamkeit von Antibiotika bei Infektionen beeinflussen können. Die genannten Beispiele verdeutlichen die Notwendigkeit eines gezielten, schnellen und kostengünstigen Nachweises von Sequenzvarianten in unterschiedlichsten Organismen. Dieses riesige Potential, das die Forschung der nächsten Jahrzehnte mitbestimmen wird, macht sich Array-On zunutze. Die Anfang 2003 gegründete GmbH mit Sitz in Gatersleben, Sachsen-Anhalt, hat eine Methode entwickelt, die es erlaubt, eine große Anzahl von SNPs in vielen Individuen gleichzeitig auf einem Microarray (DNA-Chip) zu analysieren.

Gute Voraussetzungen zur kommerziellen Nutzung

Die neuen SNP-Technologien wurden von den Gründern am Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK-Gatersleben) im Rahmen des BMBF-GABI-Pro-

gramms entwickelt, und von Array-On nach der Ausgründung übernommen. Das IPK hat die Gründung in der Startphase sehr unterstützt. Für die patentierten Techniken wurde ein Lizenzvertrag zu angemessenen marktüblichen Bedingungen geschlossen, der Array-On die Möglichkeit gab, Patentkosten zu stunden. Inzwischen wurden die Patente auf Array-On übertragen und mit dem IPK eine Regelung zur Beteiligung an Einnahmen getroffen, die unter Verwendung der am IPK entwickelten Technologien erzielt wurden. Zudem beantragte das IPK für die Ausgründung eine BMBF-Förderung durch den EEF-Fonds und sicherte so die Finanzierung der dreiköpfigen Startcrew für ein Jahr. Daneben stellte das IPK Räumlichkeiten und Geräte zur Verfügung. Auch das am Ort ansässige Biotechnologie-Gründerzentrum stand der Firma in der Start-up Phase zur Seite. Die Bedingungen Labor- und Büroräume zu mieten sind sehr gut.

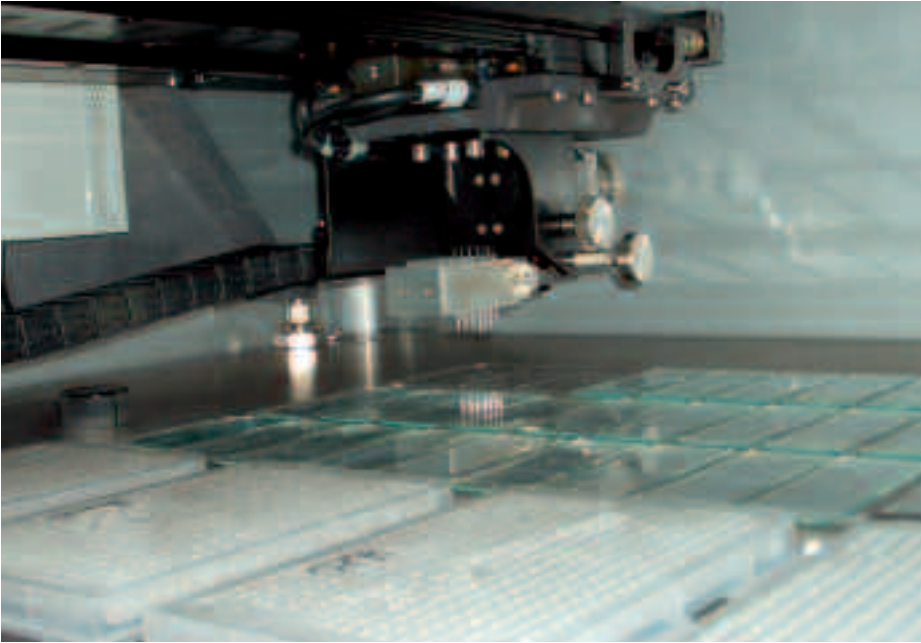


Abb. 1: Microarray Herstellung

Grundlage der Firmengründung war eine Frühphasenbeteiligung der tbG. Hiervon konnten erste Gründungskosten und Investitionen getätigt werden. Wichtigster Finanzierungsbaustein in der Folgephase war das FUTOUR-Programm von BMWI und KfW. Die Finanzierung des Eigenanteils stellte eine Beteiligungsgesellschaft. Für Produktentwicklungen konnte bereits ein beträchtlicher Teil der notwendigen Mittel bis zum Jahr 2008 sichergestellt werden.

Microarray-basierte Einzelbasen-Sequenzierung

Array-On verfolgt zwei Ziele: (1) eine offene Plattform für schnelle, reproduzierbare SNP-Analysen zu etablieren und (2) leicht handhabbare Fertigprodukte für die SNP-Analytik und Diagnostik herzustellen. Grundlage sind zwei erteilte Patente, die jedes dieser Ziele schützen.

Die offene Microarray-Plattform basiert auf einer modifizierten Primerextensionsmethode. Prähybridisierte Proben/Sonden Paare werden auf aktivierten Glasoberflächen immobilisiert. Die PCR-amplifizierte Probe und die Sonde (der Extensionsprimer) hybridisieren bereits vor der Microarray-Herstellung. Daher ist der Chip an sich hybridisierungsfrei. Lediglich die allel-spezifische Primer-Extension mit DNA-Polymerase und fluoreszenzmarkierten Dideoxynukleotiden (ddNTPs), die auf der Chemie der Sanger-Sequenzierung beruht, findet auf dem Chip statt. Dies führt zum Ausschluss jedweder Konkurrenz um die Sonden und damit zur Vermeidung falsch-positiver oder -negativer

Ergebnisse. Das Extensionsgemisch wird auf den Microarray gegeben und alle vorher auf den Chip aufgebrachten Sonden/Proben-Hybride werden in einem Multiplex-Schritt um eine Base Proben-spezifisch verlängert. In einer solchen Reaktion können mehrere 10.000 SNP-Analysen gleichzeitig durchgeführt werden. Durch Ausschluss der Kreuzhybridisierung wird ein Screening vieler Individuen auf einem Chip an mehreren SNP-Loci gleichzeitig möglich ("Polydimensionale Analyse").

Array-On bietet damit eine unkomplizierte Technologie mit enormer Zeit- und Kostensparnis. Die Analysedauer nach der PCR ist abhängig von der Anzahl zu deponierender Proben/Sonden Hybride. Die eigentliche Primer-Extension dauert nur 20 Minuten und eine große Probenzahl kann bewältigt werden. Die Kosten für ddNTPs und DNA-Polymerase sinken mit der Anzahl der Hybride pro Chip. Ein weiteres Vorteil ist der kumulative Charakter: Neue SNPs können aufgrund des flexiblen Designs leicht integriert werden. Die polydimensionale Technik wurde für die Universitätsklinik Leipzig zur Erforschung genetischer Faktoren, die Rheumatoide Arthritis begünstigen, eingesetzt. In dieser Blindstudie an 4 SNPs in 4 humanen Genen mit über 1.300 Allelbestimmungen, wurde sehr gute Übereinstimmung (98,3 bis 100%) mit in Leipzig durchgeführten MALDI-TOF MS Analysen erzielt.

Zum Erreichen des 2. Ziels werden derzeit aus den Erfahrungen mit der Service-Technik leicht handhabbare Fertigprodukte für die SNP-

Analyse entwickelt. Die Idee, die Proben getrennt zu halten, initiierte den Entwurf sog. „Area-SNP-Chips“. Dies sind manuell oder maschinell befüllbare Chips, die aus Reaktionsfeldern mit immobilisierten Extensionsprimern bestehen. Nach der asymmetrischen PCR zugunsten des Target-Strangs, werden die Ansätze auf das korrespondierende Areal gegeben und bilden dort mit den Extensionprimern stabile Hybride für die anschließende Primer-Extension. An Geräten werden nur ein Microarray-Inkubator und ein konventioneller Microarray-Scanner benötigt. Damit können pharmakogenetische Testergebnisse inklusive PCR innerhalb von 4 bis 6 Stunden vorliegen. Dies ist eine wichtige Bedingung für den Einsatz als Point-of-care-Diagnostikum.

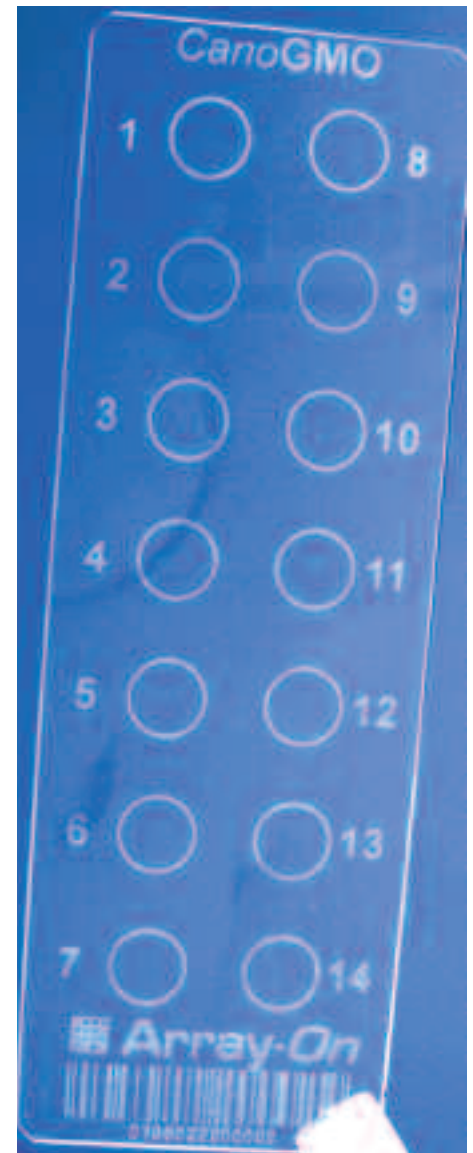


Abb. 2: Area-SNP-Chip zum Nachweis gentechnischer Veränderungen bei Raps

Produkte und Service aus einer Hand

Das Geschäftsmodell, einerseits SNPs mit der polydimensionalen Service-Technik zu analysieren und andererseits, für bestimmte Fragestellungen relevante SNP-Sonden auf Area-SNP-Chip Fertigprodukten anzubieten, ist bisher aufgegangen. Für SNPs speziell im Human-genom ist dies am einfachsten. Kunden geben nur die SNP-Referenznummern aus der NCBI-Datenbank an und schicken ihre DNA-Proben. Da dort alle Informationen abrufbar sind, können die Assays schnell entwickelt und durchgeführt werden.

Oft wird Array-On die Frage nach dem Marktführer Affymetrix und der Abgrenzung zu diesem Konkurrenten gestellt. Während Affymetrix Screening-Methoden auf Hybridisierungsbasis verwendet, basiert das Verfahren von Array-On auf enzymatischen Reaktionen. Die Analysezeiten sind im Vergleich viel kürzer und zugleich zielsicherer. Die Produkte von Array-On setzen in der Wertschöpfungskette aber nach Affymetrix an. Würden mit deren Plattform SNPs vorselektiert, ermöglicht Array-On es nun, diese SNPs in vielen Individuen gleichzeitig zu untersuchen. Dafür eignen sich Affymetrix-Chips nicht, da sie durch ihre Auslegung für nur ein Individuum und das geschlossene, inkompatible System aufwendig und kostenintensiv sind. Die maßgeschneiderten Open-Plattform-Produkte von Array-On können mit herkömmlichen Geräten genutzt werden und bieten rationelle Lösungsansätze.

Zukunftsweisende Projekte

Die Anwendungsfelder sind sehr divers und schließen neben Pharmakogenetik, genetischer Kartierung und molekularer Pflanzen- und Tierzucht auch die Charakterisierung von Mikroorganismen ein. Letzteres betreffend ist Array-On in ein Projekt des 6. Rahmenforschungsprogramms der EU eingebunden, in dem Universitätskliniken aus 5 EU-Staaten der Problematik multi-resistenter Keime in Hospitälern Herr werden wollen. Ein weiteres Projekt ist ein sog. Psychopharmaka-Chip. Die Arbeiten hierfür haben soeben begonnen. Dieser Chip charakterisiert SNPs, welche die Dosis/Wirkung-Beziehung von Psychopharmaka in der Depressionstherapie beeinflussen. An diesem Projekt sind eine Münchner Pharmafirma und ein Max-Planck-Institut beteiligt. Sie haben patentierte SNPs zur Verfügung gestellt, um das Produkt von Array-On entwickeln zu

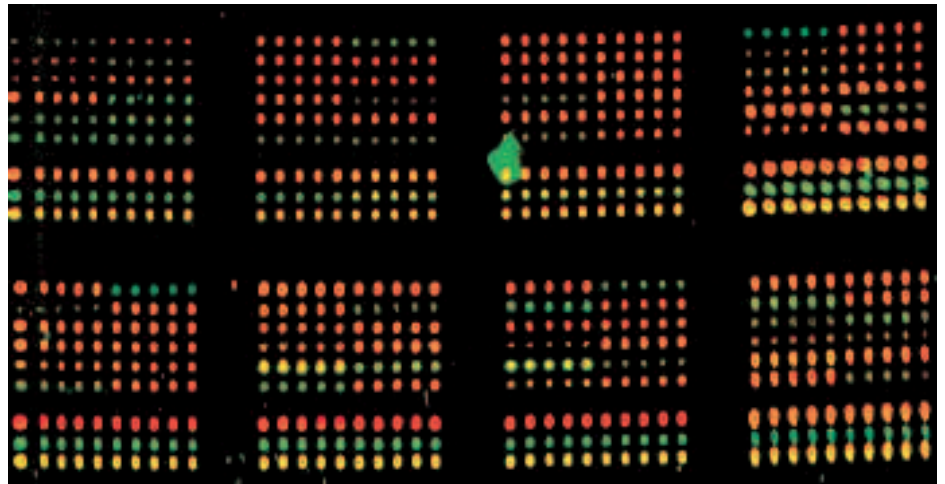


Abb. 3: Ausschnitt polydimensionaler SNP-Chip mit co-applizierten Proben-Sonden Hybriden

lassen. Der Chip soll eine deutlich verbesserte Einstellung der medikamentösen Therapie ermöglichen. Damit wird ein wichtiger Schritt in Richtung personalisierte Medizin vollzogen. Weitere Projekte beziehen sich auf Entzündungsreaktionen und chronische Schmerzsyndrome sowie auf forensische Anwendungen.

Ein Fertigprodukt für die Grüne Biotechnologie ist derzeit in der Testphase. Der Chip kann in seiner Endausführung über 90% aller in Deutschland angebauten Rapsorten identifizieren und testet die Proben gleichzeitig auf gentechnische Veränderungen. Für das erste Produkt zum Transgen-Nachweis bei Raps, wurde der Prototyp bereits fertig gestellt. Das besondere am Area-SNP-Chip ist, dass die Untersuchungen ohne Anwendung der Gel-Elektrophorese möglich sind. Dadurch wird Zeit, Geld und Aufwand gespart. Der Raps-Chip wurde in Zusammenarbeit mit der TU München-Weihenstephan und dem Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit entwickelt. Derzeit wird ein Anschlussprojekt in Form eines Mais-Chips geplant. Weitere Projekte beinhalten die genetische Kartierung von SNPs in Hülsenfrüchten und einen erfolgreich entwickelten Test für Zierpflanzenzüchter, der männliche Sterilität für die Hybridzüchtung erkennt.

Aussichten auf Wachstum

Für Array-On bedeuten die Projekte und Kooperationen mit Unikliniken und Pharmaunternehmen eine gute Positionierung zum Eintritt in den medizinischen Analytik- und Diagnostik-Markt. Auch die Einbindung in das 6. RFP zum brandaktuellen Thema multi-resistenter Erreger verspricht einen Markt mit großem Potenzial. Die schwierigste Hürde wird sicher-

lich die Zulassung der Chips als In-vitro Diagnostika. Für diese anspruchsvolle, langwierige und auch kostenintensive Aufgabe möchten wir einen weiteren Investor gewinnen.

Die Perspektiven in der Grünen Biotech sind ebenfalls viel versprechend. Das erste Produkt für die GvO-Analytik und Sortenbestimmung bei Raps ist sicherlich ein Meilenstein in der Entwicklung von Array-On. Derzeit muss von Raps-verarbeitenden Betrieben Fracht aus Übersee auf ihren GvO-Gehalt getestet werden. Es wird jedoch erwartet, dass ab 2007 zur Auflage gemacht wird, auch Ladungen aus der EU stichprobenartig zu kontrollieren. Beim Mais ist die Situation anders, da schon einige GvO-Sorten in der EU zugelassen sind. Deshalb soll der Mais-Chip zur GvO- und Sortenidentifizierung so schnell wie möglich entwickelt werden.

Ein kürzlich abgeschlossener Kooperationsvertrag mit der GenXPro GmbH eröffnet weitere Perspektiven. GenXPro hat eine auf SAGE (Serial Analysis of Gene Expression) basierte Technik entwickelt, das sog. SuperTAG Verfahren, mit dem Sequenzvarianten in aktiven Genen auch unbekannter Genome schnell und zielgerichtet entdeckt werden können. Dies schließt auch die simultane Analyse von Wirt und Pathogen ein, ohne dass diese physisch getrennt werden müssen. Die Techniken von GenXPro und Array-On zur SNP Entdeckung und Analyse greifen nahtlos ineinander und ermöglichen die Erschließung ganz neuer Marktsegmente.

Kontaktadresse:

Array-On GmbH

Am Schwabeplan 1b · D-06466 Gatersleben
www.array-on.com · info@array-on.com

News & Confuse Info

Labor für Medizinische Genomforschung in Berlin-Buch eröffnet

In Anwesenheit des Regierenden Bürgermeister von Berlin, Klaus Wowereit, wurde Ende Juni das Labor für Medizinische Genomforschung auf dem Campus Berlin-Buch offiziell eröffnet. Das Gebäude haben das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch und das Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP) gemeinsam gebaut. Sie schufen damit die Voraussetzung, unterschiedliche Ansätze in der Genomforschung, die systematische Suche nach Krankheitsgenen sowie die Erforschung der Funktion von Genen und ihren Produkten, den Proteinen, zusammenzuführen. Diese Forschung ist für die Entwicklung neuer Therapiekonzepte wichtig. Der für rund 19 Millionen Euro errichtete Bau des Berliner Architekten Volker Staab wurde zu 56 Prozent aus dem Europäischen Fonds für Regionalentwicklung (EFRE) finanziert, die restlichen rund 8,4 Millionen Euro tragen der Bund mit 6,5 Millionen Euro und das Land Berlin mit 1,9 Millionen Euro. Das Gebäude wurde nach dem russischen Genetiker Nikolai Wladimirovich Timoféeff-Ressovsky benannt, der von

1930 – 1945 am Kaiser-Wilhelm-Institut für Hirnforschung in Berlin-Buch gearbeitet hatte. Er gilt mit Max Delbrück, dem Namensgeber des MDC, als einer der Begründer der molekularen Genetik. Zugleich begingen MDC und FMP 75 Jahre medizinisch-biologische Forschung in Berlin-Buch. Das Kaiser-Wilhelm-Institut in Berlin-Buch war am 2. Juni 1931 offiziell mit Max Planck eröffnet worden.

Prof. Walter Birchmeier, MDC-Stiftungsvorstand,

würdigte bei seiner Begrüßung das große Engagement von Bund, Land Berlin und Europäischer Union für den Campus Berlin-Buch. „Sie haben in den vergangenen Jahren in den Campus rund 237 Millionen Euro investiert. Damit

konnte er zu einem hochmodernen, international kompetitiven Forschungsstandort ausgebaut werden, wie wir jetzt heute auch bei dem Labor für Medizinische Genomforschung sehen“, betonte er.

„Der Campus hat eine hervorragende Ausgangsposition, die Aufklärung von Krankheitsursachen erfolgreich mit neuen Therapiekonzepten zu verbinden“, betonte Prof. Walter Rosenthal, Direktor des FMP. Dazu gehöre auch das neue Laborgebäude. Rosenthal sagte weiter: „Das Timoféeff-Ressovsky-Haus ist vielleicht der attraktivste Bau auf diesem Campus – sozusagen der Höhepunkt der Bauaktivitäten, die dieses Areal über die vergangenen knapp 15 Jahre zu dem werden ließen, was es heute ist: Ein moderner, weltoffener Forschungscampus mit exzellenter Infrastruktur.“

Die Festvorträge hielten der Neurobiologe Prof. Thomas Jentsch, Direktor des Instituts für Molekulare Neuropathobiologie Hamburg (HMNH), der vor kurzem auf eine W3-Professur der Charité – Universitätsmedizin Berlin in Kooperation mit dem FMP berufen wurde, und der



Das neue Labor für Medizinische Genomforschung. Es wird vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) und dem Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP) gemeinsam betrieben.
Photo: Uwe Eising/Copyright MDC

Bioinformatiker Prof. Nikolaus Rajewsky, der von der New York University (New York, USA) an das MDC, ebenfalls auf eine W3-Professur berufen worden ist. Beide werden in dem neuen Gebäude ihre Labors haben.

Prof. Jentsch, dessen Arbeitsgruppe zu gleichen Teilen von FMP und MDC finanziert wird, sprach über „Funktion erklärt durch Fehlfunktion: Krankheiten geben Einblick in die Rolle des Ionen-transportes“. Seine Forschungen auf diesem Gebiet trugen dazu bei, die Entstehung verschiedener Krankheiten zu verstehen. Prof. Rajewsky referierte über „Neue Therapiemöglichkeiten? Winzige menschliche Gene regulieren tausende von Zielgenen“. Er entwickelte eine Computermethode, mit der im Hochdurchsatz die Stellen im Genom identifiziert werden können, an die winzige RNA-Moleküle binden und darüber letztlich die Produktion von Proteinen regulieren.

Das vierstöckige Genomforschungszentrum

hat rund 3200 Quadratmeter Fläche und ist nach zweijähriger Bauzeit in diesem Jahr fertig gestellt worden. Darin befindet sich jetzt das vor einigen Jahren vom MDC im Rahmen des Deutschen Humangenomprojekts mit Fördermitteln des Bundesforschungsministeriums gegründete Gene-Mapping-Center. In dem Speziallabor mit hochmoderner technischer Ausstattung identifizieren die Wissenschaftler im Hochdurchsatzverfahren die Gene, die an der Entstehung von Krankheiten beteiligt sind. Diese Forschung ist

eingebunden in das Nationale Genomforschungsnetzwerk 2 (NGFN2). Sie knüpft eng an die Proteomforschung des MDC an und ist für die Verknüpfung von klinischer und Grundlagenforschung von großer Bedeutung.

Weiter befinden sich in dem Neubau die „Proteinstrukturfabrik“ des Deutschen Humangenomprojekts (DHGP) und Berliner Strukturbioologen, an der auch MDC und FMP beteiligt sind. Ziel ist die Analyse des räumlichen Aufbaus von Proteinen mit hohem Durchsatz. Das FMP betreibt in dem Gebäude außerdem seine „Academic Screening Unit“, in der im Hochdurchsatzverfahren kleine Moleküle identifiziert werden, die an Proteine binden und eine biologische Wirkung entfalten. Diese kleinen Moleküle stellen wichtige Werkzeuge für die Forschung dar und sind zugleich auch Prototypen für neuartige Arzneimittel. Die Arbeit der „Screening Unit“ wird ergänzt von der Forschungsgruppe „Medizinische Chemie“ des FMP. Darüber hinaus planen MDC und Charité ein „Experimental and Clinical Research Center“ (ECRC) auf dem Campus Berlin-Buch. Ziel all dieser Forschungsaktivitäten ist, wissenschaftliche Erkenntnisse schneller in der Klinik für Patienten umzusetzen.

Das MDC wurde 1992 in Berlin-Buch gegründet

und hat seit dieser Zeit ein zukunftsweisendes Konzept erarbeitet, das es erlaubt, verschiedene Krankheitsbilder wie Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Hirnerkrankungen unter der Klammer der molekularen Medi-

zin zu erforschen und die Entstehung solcher komplexer Krankheitsbilder in ihrem Ursprung – in den Genen und ihren Produkten – zu verstehen. Wissenschaftler des MDC arbeiten eng mit Onkologen und Kardiologen der nahegelegenen Forschungskliniken der Charité-Universitätmedizin Berlin im Helios Klinikum Berlin zusammen. Das MDC wird zu 90 Prozent vom Bund und zu zehn Prozent vom Land Berlin finanziert. Es ist Mitglied in der Hermann von Helmholtz-Gemeinschaft.

Das FMP, ebenfalls 1992 gegründet, wird zu je 50 Prozent von Bund und Land gefördert. Ende 2000 zog das FMP von Berlin-Friedrichsfelde auf den Campus Berlin-Buch. Es betreibt Grundlagenforschung für die Arzneimittelentwicklung. Ziel ist es, zelluläre Regulationsprozesse aufzuklären und Möglichkeiten zu ihrer pharmakologischen Beeinflussung auf molekularer Ebene aufzuzeigen. Zu diesem Zweck erforscht das Institut Struktur, Funktion und Interaktionen von Proteinen. Einen Schwerpunkt bildet die Identifizierung von kleinen Molekülen, die an Proteine binden und deren Funktion beeinflussen. Diese Moleküle kommen als neue Wirkstoffe für Arzneimittel sowie als Werkzeuge für die Forschung in Frage. Kennzeichnend für die Forschung des Instituts ist eine enge Verknüpfung von Biologie und Chemie. Das FMP gehört zum Forschungsverbund Berlin e.V. und ist Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft.

Weitere Informationen:
www.mdc-berlin.de

Bioinformatiker erstellen Karte zur Evolution von Proteinen

Proteine als die wichtigsten Bausteine des Lebens sind Produkte einer Optimierung über Jahrmillionen. Ihre Eigenschaften, entscheidend für ihre Rolle im zellulären Geschehen, lassen sich nicht einfach aus der Folge der Aminosäurebausteine ablesen. Das wichtigste Werkzeug ist dabei der Vergleich der Sequenzen untereinander. Proteinähnlichkeiten geben Hinweise auf die Verwandtschaftsverhältnisse zwischen Proteinen. Verwandte Proteine haben oft gleiche oder ähnliche Eigenschaften und Funktionen im Organismus, da sie sich im Lauf der Evolution nur langsam verändern. Da man derzeit viel mehr Proteinsequenzen kennt als

man eingehend in Labors untersuchen kann, werden die experimentellen Erkenntnisse über ein Protein auch auf dessen Verwandte übertragen. Die Anfrage der Biologen „welche Proteine sind mit meinem Protein verwandt“ wird täglich hunderttausendfach von den Computern weltweit bearbeitet. Daraus entstand die Idee, alle bekannten Proteine zu vergleichen („alle gegen alle“) und damit eine ultimative Lösung des Problems anzubieten. Mit dem Ergebnis in Form einer Datenbank, können nicht nur Anfragen rasch und effizient beantwortet werden, der entstandene Datensatz ist eine ideale Basis zur Beantwortung vieler Fra-

gen der Molekularbiologen. SIMAP ("Similarity Matrix of Proteins") ist ein Gemeinschaftsprojekt des Lehrstuhls für Genomorientierte Bioinformatik der Technischen Universität München und des Instituts für Bioinformatik (MIPS/IBI) am Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (GSF) bei München. Mit SIMAP steht eine vollständige Matrix aller bekannten Proteinverwandtschaften zur Verfügung, die ständig aktualisiert wird. Aktuell sind die Sequenzen von ungefähr vier Millionen Proteinen öffentlich bekannt. Die vollständige Berechnung der Sequenzähnlichkeiten erfordert eine enorme Rechenkapazität. Auf einem

einzelnen Computer würde die Berechnung der 16.000 Milliarden Vergleiche etwa 80 Jahre dauern. Daher entschloss sich das Team auf die Hilfe von Freiwilligen zurückzugreifen, welche die ungenutzte Rechenkapazität ihrer Computer zur Verfügung stellen. Diese Technologie nennt sich Community Grid Computing. SIMAP@HOME ist das erste deutsche Community Grid Projekt und hat seit Dezember 2005 rund 5000 Freiwillige mit über 10000 Compu-

tern aus mehr als 50 Ländern gewinnen können. Die momentane Rechenkapazität liegt bereits im Leistungsbereich eines Supercomputers mit weit mehr als 2 Teraflops, eine Leistung, die die Kapazität vieler Rechenzentren bei weitem übertrifft. Die vorhandene Information über Gen- und somit Proteinsequenzen steigt durch die schnell wachsende Zahl an Genomsequenzierprojekten rapide an. Durch die Hilfe der weltweiten Community wird das

SIMAP-Projekt in der Lage sein, auch in Zukunft mit dieser Entwicklung Schritt zu halten und wertvolle Daten für zahlreiche Analysen in der Genom- und Gesundheitsforschung zeitnah zu liefern. Die gewonnenen Informationen stehen jedem Wissenschaftler zur Verfügung und können über die Projekt-Webseite abgerufen werden: <http://boinc.bio.wzw.tum.de/boincsimap>.

Green Gate Gatersleben wird als „Ort im Land der Ideen“ ausgezeichnet

Deutsches Pflanzenbiotechnologiezentrum öffnet am 26. September 2006 Interessierten seine Pforten



Gatersleben Green Gate Gatersleben wird am 26. September 2006 im Beisein von Michael Thielen, Staatssekretär im Bundesministerium für Bildung und Forschung, durch Eddy Henning, Direktor der Deutschen Bank, als einer der „365 Orte im Land der Ideen“ ausgezeichnet. Mit der Verleihung des Gaterslebener Forschungspreises durch die Gemeinschaft zur Förderung der Kulturpflanzenforschung Gatersleben e.V. und das Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) soll eine herausragende wissenschaftliche Leistung eines Nachwuchswissenschaftlers gewürdigt werden. Die Einweihung des neuen Forschungsgewächshauses des ansässigen Bioparks durch Dr. Reiner Haseloff, Wirtschaftsminister von Sachsen-Anhalt, bildet einen weiteren Höhepunkt des Tages. Zu den prominenten Gästen dieses Tages zählt zudem Petra Wernicke, Ministerin für Landwirtschaft und Umwelt von Sachsen-Anhalt.

In Gatersleben, dem Pflanzenbiotechnologiezentrum in der Mitte Deutschlands, öffnen zur Feier des Tages am 26. September 2006 zahlreiche Unternehmen und Institutionen ihre Pforten für interessierte Besucher. Angeboten werden unter anderem eine Führung durch die Genbank des IPK – eine der weltweit führenden Einrichtungen dieser Art und Führungen durch die Unternehmen SunGene, TraitGenetics, Novoplant und Array-On. Im „Grünen Labor“, einem Schülerlabor für Biologie im Biotech-Gründerzentrums in Gatersleben, haben interessierte Besucher die Möglichkeit, selbst einmal biotechnologische Experimente durchzuführen und beispielsweise DNA aus Pflanzen zu extrahieren.

Das Projekt „365 Orte im Land der Ideen“

„Deutschland – Land der Ideen“ (www.land-der-ideen.de) ist eine gemeinsame und überparteiliche Image- und Standortinitiative von Bundesregierung und deutscher Wirtschaft, vertreten durch den Bundesverband der Deutschen Industrie. Ziel der Initiative ist, ein positives Deutschlandbild im In- und Ausland zu vermitteln. Der Wettbewerb „365 Orte im Land der Ideen“ ist eines der fünf Kernprojekte der Initiative, das in Kooperation mit der Deutschen Bank realisiert wird. Aus über 1.200 Bewerbungen wählte eine prominente Jury 365 Sieger aus. An jedem Tag des Jahres 2006 wird jeweils einer dieser Orte der Öffentlichkeit vorgestellt.

Gatersleben – Zentrum der modernen Pflanzenzüchtung

Die Saatgutindustrie am nordöstlichen Rand des Harzes genoss schon vor 100 Jahren weltweites Ansehen. Heute zählt die Region um Gatersleben zu den Vorreitern in der modernen Pflanzenzüchtung. Wissenschaftliche Unternehmen von Weltruf, aber auch junge Unternehmen haben sich hier angesiedelt.

Das international anerkannte Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) bildet den Kern der Forschungskompetenz vor Ort. In seinem Umfeld haben sich Unternehmen aus der Biotechbranche auf dem Campus Gatersleben angesiedelt und Arbeitsplätze in der Region geschaffen. Im Biotech-Gründerzentrum finden diese jungen, innovativen Biotechfirmen ein ideales Klima zum Wachsen. Mit dem Biopark

Gatersleben stehen weitere zehn Hektar und die ersten Gewächshausflächen zur Verwirklichung innovativer Ideen zur Verfügung.

Green Gate Gatersleben – die Partner

Die Initiative Green Gate Gatersleben ist eine Aktivität starker Partner, um den Standort Gatersleben gemeinsam zu vermarkten und nach außen zu präsentieren. Ihr gehören derzeit 15 Institutionen aus dem Bereich der Pflanzenbiotechnologie und angrenzenden Gebieten an:

- Array-On GmbH
- BGI Biopark Gatersleben
Infrastrukturgesellschaft mbH
- BIO Mitteldeutschland GmbH
- Biotech-Gründerzentrum Gatersleben GmbH
- Futura GmbH
- Gemeinde Gatersleben
- Gesellschaft für Wirtschaftsförderung Aschersleben-Staßfurt mbH
- Grünes Labor Gatersleben
- GWG Gaterslebener
Wirtschaftsförderungs GmbH
- InnoPlanta e.V.
- Leibniz-Institut für Pflanzengenetik
und Kulturpflanzenforschung (IPK)
- Novoplant GmbH
- Orgentis Chemicals GmbH
- SunGene GmbH
- TraitGenetics GmbH

High-Tech-Strategie Deutschland

Die Bundesregierung hat Ende August im Kabinett die High-Tech-Strategie Deutschland verabschiedet. Mit der Hightech-Strategie für Deutschland wird erstmals über alle Ressorts hinweg eine nationale Strategie entwickelt, um Deutschland wieder an die Spitze der wichtigsten Zukunftsmärkte zu führen. Alle Politikbereiche, die Forschung und Entwicklung berühren, werden dabei in den Blick genommen. Die Hightech-Strategie für Deutschland markiert den Auftakt für eine neue Innovationspolitik der Bundesregierung. Sie setzt damit vier innovationspolitische Schwerpunkte:

- Die Bundesregierung definiert Ziele für 17 Zukunftsfelder, in denen neue Arbeitsplätze entstehen und Wohlstand in Deutschland geschaffen werden können. Für jedes Feld der Innovationspolitik legt ein klarer Fahrplan Initiativen fest, der Forschungsförderung und Rahmenbedingungen stets gemeinsam betrachtet. Eine Stärken-Schwächen-Analyse zeigt, wo Deutschland in den verschiedenen Zukunftsfeldern steht und wo Handlungsbedarf besteht. Für alle Felder ist die Aufgabe zentral, neue Märkte für Produkte und Dienstleistungen zu erschließen oder bestehende Märkte zu Leitmärkten auszubauen. Die Hightech-Strategie fokussiert auf Bereiche, die von herausragendem nationalem Interesse sind sowie über wirtschaftliche und wissenschaftliche Potenziale verfügen. Hierzu zählen etwa die Gesundheits-, Sicherheits- und Energieforschung.
- Die Bundesregierung bündelt in der Hightech-Strategie die Kräfte von Wirtschaft und Wissenschaft. Kooperationen und Gemeinschaftsprojekte werden so stark wie nie zuvor gefördert. Beispiele dafür ist die Einführung einer Forschungsprämie, die Förderung von Spitzenclustern oder das Hervorheben der besten Bei-

spiele für die Zusammenarbeit von Wirtschaft und Wissenschaft.

- Die Bundesregierung gibt mit der Hightech-Strategie neue Impulse für eine schnellere Umsetzung von Forschungsergebnissen in Produkte, Dienstleistungen und Verfahren. Im Rahmen der Hightech-Strategie werden neue Förderinstrumente entwickelt, mit denen Ideen und Forschungsergebnisse unbürokratisch auf ihre wirtschaftliche Anwendbarkeit und Verwertbarkeit überprüft werden können. Mit der Hightech-Strategie wird die Wirtschaft unterstützt, schneller Normen und Standards zu etablieren und ihre Entwicklungen damit wettbewerbsfähiger zu machen. Die öffentliche Beschaffung wird als Innovationstreiber ausgestaltet. Sowohl bei der Ausschreibung als auch beim Einkauf sollen in der Verwaltung konsequent neue Produkte und Technologien berücksichtigt werden.
- Die Bundesregierung verbessert die Bedingungen für Hightech-Gründungen und den innovativen Mittelstand. Existenzgründern wird der Weg in den Markt erleichtert, Unternehmern wird bei Kontakten zur Wissenschaft und bei der Umsetzung ihrer eigenen Forschung in Produkte geholfen und die Förderpolitik für kleine und mittlere Unternehmen wird vereinfacht. Auch die allgemeinen Rahmenbedingungen werden verbessert: Zur Förderung von Existenzgründern und kleinen Unternehmen gehören die Unternehmenssteuerreform und der fortlaufende Bürokratieabbau. Die Finanzierung von Forschungsvorhaben durch Banken und Investoren soll erleichtert, die Bedingungen für Wagniskapital verbessert werden.

Zur Stärkung der Innovationskraft stellt die Bundesregierung bis 2009 insgesamt rund 15 Milliar-



den Euro für Spitzentechnologien und technologieübergreifende Querschnittsmaßnahmen bereit. Damit leistet die Bundesregierung einen wesentlichen Beitrag zur Erreichung des Ziels, den Anteil der Investitionen in Forschung und Entwicklung am Bruttoinlandsprodukt bis 2010 auf drei Prozent zu steigern, wie es dem Lissabon-Ziel der EU entspricht. Jetzt sind die Länder und insbesondere die Wirtschaft gefordert, ihren Beitrag zu leisten.

Mit der Hightech-Strategie initiiert die Bundesregierung einen Prozess für die gesamte Legislaturperiode, der ressortübergreifend und langfristig angelegt ist. Die Umsetzung und Weiterentwicklung der Hightech-Strategie wird mit der „Forschungsunion Wirtschaft - Wissenschaft“ aus Vertretern der Wirtschaft und der Wissenschaft und unter Beteiligung der jeweils relevanten Ressorts begleitet. Der Umsetzungsprozess der Hightech-Strategie wird regelmäßig auf den Prüfstand gestellt. Die Bundesregierung wird hierzu eine erste Bilanz im September 2007 ziehen. Ab dem Jahr 2008 wird der Bundesbericht Forschung und Innovation die Fortschritte dokumentieren.

Weitere Informationen
www.bmbf.de/del6608.php

Deutschland und Frankreich gemeinsam in der Krebsforschung

Deutschland und Frankreich starten ein neues Förderprogramm zur Krebsforschung. Wissenschaftler beider Länder und insbesondere der Nachwuchs, sollen künftig bei der Zusammenarbeit auf diesem Gebiet unterstützt werden, sagte Staatssekretär Frieder Meyer-Krahmer im Juni in Paris. Dort stellte er das neue deutsch-französische Krebsforschungsprogramm anlässlich des „Deuxième Salon Européen de la Recherche et

de l'Innovation“ vor, den er gemeinsam mit dem französischen Forschungsminister François Goulard eröffnete (s. 42).

In Deutschland wird die Kooperation vom Deutschen Akademischen Austauschdienst (DAAD), in Frankreich von Institut National du Cancer (INCa) betreut. Das Programm, das die gesamte thematische Breite der Krebsforschung adressiert, finanziert diejenigen Kosten, die

durch den Wissenschaftlertausch entstehen. Dies schließt Laborbesuche, Gastaufenthalte, Konferenzreisen, Stipendien für Doktoranden und Postdoktoranden und Sachbeihilfen für Arbeiten im Gastlabor ein. Die Projekte laufen über maximal zwei Jahre und können eine Förderung von bis zu 50.000 Euro erhalten. Nach dieser ersten, Mitte August bereits abgeschlossenen Ausschreibungsrunde, sollen bis 2008

zwei weitere gemeinsame Ausschreibungen folgen. Der Kampf gegen Krebs ist eines der vorrangigen Ziele der Gesundheitsforschung in Deutschland und Frankreich. Das BMBF unterstützt die Krebsforschung einmal als Teil der institutionellen Förderung. Mehrere lebenswissenschaftlich ausgerichtete Helmholtz-Zentren (das Deutsche Krebsforschungszentrum in Hei-

delberg, das Max-Delbrück-Centrum in Berlin, die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung in Braunschweig und das GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in München erhielten für die Krebsforschung im Jahr 2005 eine Grundfinanzierung in Höhe von 75 Millionen Euro. Im Rahmen der BMBF-Projektförderung werden drei krebsbezogene Kom-

petenznetze in der Medizin (Leukämien, Maligne Lymphome, Pädiatrische Onkologie) zwischen 1999 und 2007 mit rund 39 Millionen Euro unterstützt. Als Teil des Nationalen Genomforschungsnetztes (NGFN) werden drei Forschungsnetzwerke zum Thema Krebs mit mehr als 15 Millionen Euro gefördert.

Quelle: 08.06.2006 Pressemitteilung BMBF

BMBF steigert auch in 2007 Investitionen in Bildung und Forschung

Nach deutlich steigenden Investitionen in diesem Jahr wird auch in 2007 der Haushalt des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) kräftig anwachsen. Dies sieht der Haushaltsentwurf für 2007 vor, den das Bundeskabinett Anfang Juli in Berlin verabschiedet hat. Demnach wird es im nächsten Jahr einen Zuwachs der Mittel in Bildung und Forschung von 6,2 Prozent geben. Der Etat des BMBF steigt damit auf mehr als 8,5 Milliarden Euro.

Einen kräftigen Zuwachs gibt es im nächsten Jahr auch für die Projektförderung – die Investitionen in diesem Bereich werden um 14,4 Prozent auf 2,62 Milliarden Euro steigen. Damit steht deutlich mehr Geld als bisher zur Verfügung, um besonders zukunftssträchtige Technologiebereiche gezielt zu unterstützen. Der deutliche Anstieg der Projektförderung ist auch Ausdruck der neuen Innovationspolitik der Bundesregierung. Zentrales Element dieser Politik ist die Hightech-Strategie.

Diese Strategie hat einen besseren Transfer von Forschungsergebnissen in die Praxis zum Ziel. Sie wird ressortübergreifende Initiativen zur Innovationspolitik beinhalten. Kernpunkt wird die Frage sein, wie sich Wissenschaft und Wirtschaft besser verzahnen lassen.

Zudem wird das BMBF die berufliche Bildung weiter stärken: Für die Weiterentwicklung der beruflichen Bildung stehen 2007 mit 52 Millionen Euro rund 10 Millionen Euro mehr zur Verfügung als 2006 – das ist ein Aufwuchs um 23 Prozent. Auch besonders begabte junge Menschen werden künftig noch mehr als bisher von einer Förderung durch das Ministerium profitieren: Die Mittel für die Begabtenförderung steigen von diesem auf das nächste Jahr um 14 Millionen Euro auf rund 121 Millionen Euro – das ist ein Anstieg von knapp 13 Prozent.

Die Geistes-, Kultur- und Sozialwissenschaften leisten einen wichtigen Beitrag zum kritischen

Verständnis der Gegenwart und unseren zukünftigen Handlungsmöglichkeiten. Die Förderung für geistes- und sozialwissenschaftliche Forschung steigt um knapp 22 Prozent auf 44,3 Millionen Euro. Die Exzellenzinitiative zur Förderung von Spitzenuniversitäten wird 2007 mit 182,5 Millionen Euro aus dem Bundeshaushalt fortgeführt. Insgesamt ist dieser Wettbewerb wie mit den Ländern vereinbart mit 1,9 Milliarden Euro ausgestattet.

Das BMBF verhandelt derzeit gemeinsam mit den Ländern über den Hochschulpakt 2020. Ziel dieses Paktes ist es, die Hochschulen angesichts steigender Studentenzahlen effektiv zu stärken. In 2007 sind für diesen Pakt allein 160 Millionen Euro vorgesehen, bis 2010 mehr als 1 Milliarde Euro. Die Haushalte der außeruniversitären Forschungseinrichtungen werden im Rahmen des Paktes für Forschung und Innovation um 3 Prozent anwachsen.

Wie Computer das Leben ergründen

Das BMBF stärkt den Innovationsbereich der Systembiologie in Deutschland

Computermodelle können helfen, die dem Leben zugrunde liegenden Prozesse besser zu verstehen. Dies jedenfalls ist Ziel der Systembiologie. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat nun vier Wissenschaftlergruppen ausgewählt, die in den kommenden fünf Jahren mit insgesamt 45 Millionen Euro an Fragestellungen der Systembiologie arbeiten. Die Anwendungsmöglichkeiten dieser Forschungsrichtung sind vielseitig: Sie reichen vom gezielten Pflanzendesign über die Optimierung von Produktionsprozessen bis hin zur Entwicklung von maßgeschneiderten Medikamenten.

Die Systembiologie ist als Querschnittstechnologie entscheidend für die Innovationsfähigkeit verschiedener Branchen. Die interdisziplinäre Forschungsrichtung verknüpft Daten und Methoden aus Biologie, Medizin, Mathematik, Physik, Systemtechnik, Informatik und den Ingenieurwissenschaften. Das BMBF treibt die Technologie mit dem Wettbewerb

FORSYS (Forschungseinheiten der Systembiologie) in Deutschland konsequent voran. Nachdem ein internationales Expertengremium die Bewerbungen begutachtet hat, stehen jetzt die erfolgreichen Teams fest: Von der Förderung profitieren werden interdisziplinäre Forschungseinheiten an der Universität Freiburg, der Universität Heidelberg, der Universität Magdeburg in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für die Dynamik komplexer technischer Systeme und der Universität Potsdam in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Pflanzenphysiologie in Potsdam-Golm.

Die vier Teams sollen vorhandene Forschungscluster in Biologie und Medizin weiter stärken, sich der Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses in der Systembiologie widmen und mit Nachwuchsgruppen die Forschung voranbringen. Nach der Förderung sollen sie in die institutionelle Förderung der jeweiligen Trägereinrichtung überführt werden.

BMBF fördert mit 60 Millionen Euro die Weiße Biotechnologie

Die weiße Biotechnologie besitzt viel versprechende Wachstumspotenziale für ökonomisch bedeutende Industriezweige und wird in der Zukunft Lösungswege für viele drängenden Fragen unserer Zeit bieten. Die Bundesregierung setzt daher auf den Ausbau dieser zukunftsweisenden Technologie. Als Teil der neuen Hightech-Strategie der Bundesregierung fließen in den nächsten fünf Jahren bis zu 60 Millionen Euro an Fördermitteln allein in diesen Bereich der Biotechnologie. Mit zusätzlichen Mitteln aus der Wirtschaft sollen Forschungs- und Entwicklungsprojekte in einem Gesamtvolumen von über 150 Millionen Euro finanziert werden. Die "Weiße" Biotechnologie, auch in-

dustrielle Biotechnologie genannt, gilt nach der "Roten" (medizinischen) und "Grünen" (landwirtschaftlichen) als dritte Welle der Biotechnologie. Dabei werden herkömmliche chemische Produktionsprozesse zunehmend durch den Einsatz von Mikroorganismen oder Enzymen ersetzt. Materialien aus pflanzlichen Rohstoffen, Biopolymere als Kunststoffersatz und umweltverträgliche Chemikalien gehören zu den Produkten. Experten erwarten ein hohes Wachstumspotenzial wegen des Einklangs ökonomischer, ökologischer und sozialer Ziele. Sie vereint die Lebens- und Ingenieurwissenschaften in einer Disziplin mit dem Ziel, biologische Systeme industriell zu nutzen. Bis zum Jahr

2010 wird ein weltweites Umsatzvolumen von 50 Milliarden Euro erwartet. Die BMBF-Initiative BioIndustrie 2021 wird Ideen aus Hochschulen und Forschungsinstituten schnell als Produkte auf den Markt bringen. Hierzu sollen Netzwerke aus Forschungseinrichtungen und Unternehmen gebildet werden, die auch als so genannte Cluster bezeichnet werden. Bis zum 8. November können Interessierte Ideenskizzen einreichen, wie solche Cluster erfolgreich gestaltet werden können. Nach deren weiteren Ausarbeitung wird eine international besetzte Jury die besten Projekte für die Förderung auswählen.

Weitere Informationen unter:

www.bmbf.de/foerderungen/6671.php

Forschung schnell in gute Produkte umsetzen

Forschungsunion Wirtschaft-Wissenschaft konstituiert sich in Berlin

Um den Standort Deutschland weiter zu stärken, setzt das BMBF auf eine enge Zusammenarbeit von Wissenschaft, Wirtschaft und Politik. „Nur wenn wir gemeinsam an einem Strang ziehen, werden wir in Deutschland auch künftig in den zukunftsfähigen Technologiebereichen weltweit Spitzenpositionen belegen“, sagte Schavan anlässlich des ersten Treffens der Forschungsunion Wirtschaft-Wissenschaft. „Wir haben in Deutschland eine exzellente Grundlagenforschung. Wir müssen jetzt alles daran setzen, damit wir diese Forschung schnell und effektiv in gute Produkte umsetzen.“

Die Ministerin hat führende Vertreter aus Wirtschaft und Wissenschaft zur konstituierenden Sitzung des neuen Beraterkreises in ihr Ministerium eingeladen. Die Forschungsunion ist auch Teil einer neuen Kultur strategischer Kooperationen. Vorsitzende der Forschungsunion sind Prof. Dr. Hans-Jörg Bullinger, Präsident der Fraunhofer-Gesellschaft, und Dr. Arend Oetker, Unternehmer und Präsident des Stifterverbandes für die Deutsche Wissenschaft. „Wir wollen Deutschland zu einem Vorreiter im globalen Wettbewerb um neue Technologien machen“, sagte Schavan. „Die Gründung der Forschungsunion ist ein wichtiges Signal für

den Innovationsstandort Deutschland. Wissenschaft, Wirtschaft und Politik werden hier die besten Umsetzungsstrategien entwickeln.“ Die Forschungsunion ergänzt den „Rat für Innovation und Wachstum“ – ein Beratergremium der Bundeskanzlerin unter Leitung des ehemaligen Vorstandsvorsitzenden der Siemens AG, Heinrich von Pierer.

Die Mitglieder der Forschungsunion werden sich vor allem auf die Umsetzung der Hightech-Strategie der Bundesregierung konzentrieren. Diese Strategie hat einen besseren Transfer von Forschungsergebnissen in die Praxis zum Ziel. Sie wird ressortübergreifende Initiativen zur Innovationspolitik beinhalten. Kernpunkt wird die Frage sein, wie sich Wissenschaft und Wirtschaft besser verzahnen lassen.

Der Forschungsunion gehören neben Bullinger und Oetker folgende Persönlichkeiten aus Wissenschaft und Wirtschaft an:

- Willi Berchtold, Präsident des Branchenverbandes BITKOM
- Prof. Dr. Utz Claassen, Vorstandsvorsitzender der EnBW AG
- Prof. Dr. Bernd Gottschalk, Präsident des Verbandes der Automobilindustrie
- Prof. Dr. Dietmar Harhoff, Technische

Universität München, Institut für Innovationsforschung, Technologiemanagement und Entrepreneurship

- Dr. Dieter Kurz, Vorsitzender des BDI-Ausschusses für Forschungs- und Technologiepolitik
- Karl-Heinz Lust, Geschäftsführender Gesellschafter der Lust Antriebstechnik GmbH und Vorstandsmitglied des Zentralverbandes der Elektrotechnik- und Elektronikindustrie
- Prof. Dr. Jürgen Mlynek, Präsident der Helmholtz-Gemeinschaft
- Prof. Dr. Helga Rübsamen-Waigmann, Professorin für Biochemie und Virologie an der Universität Frankfurt am Main und Leiterin der Antiinfektiva-Forschung der Bayer AG
- Prof. Dr. Günter Stock, Präsident der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften
- Prof. Dr. Wolfgang Wahlster, Geschäftsführer des Deutschen Forschungszentrums für Künstliche Intelligenz
- Manfred Wittenstein, Vorstandsvorsitzender der Wittenstein AG

InnoProfile-Wettbewerb geht in neue Runde

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung stärkt mit dem InnoProfile-Wettbewerb die Innovationskraft der Neuen Länder.

Innovationen treiben die Wirtschaft voran. Dieser Satz gilt umso mehr in Ostdeutschland, wo die Unternehmen in besonderem Maße auf neue Technologien angewiesen sind. Das BMBF fördert deshalb mit dem Wettbewerb InnoProfile gezielt gemeinsame Projekte von jungen Forschern und regionaler Wirtschaft in den Neuen Ländern. „Gerade kleinere und mittlere Unternehmen brauchen ein passendes Wissenschaftsumfeld“, sagte Bundesforschungsministerin Annette Schavan. Die Ministerin stellte

14 Projekte vor, die eine hochkarätige Jury ausgewählt hatte. Für InnoProfile stellt das BMBF bis zum Jahr 2012 insgesamt 150 Millionen Euro zur Verfügung. Nach 18 bereits im November 2005 ausgewählten Projekten geht das Programm in die zweite Runde. Jede Gruppe hat durchschnittlich drei Millionen Euro für einen Zeitraum von fünf Jahren beantragt. Unterstützt durch InnoProfile entwickeln sich in den Neuen Länder attraktive Standorte für Wissenschaft und Wirtschaft. Das Programm mache Ostdeutschland auch für junge Nachwuchsforscher interessanter. Die Neuen Länder können sich so zu Talentschmieden mit hoher

Anziehungskraft und internationaler Ausstrahlung entwickeln. Das Programm ist Teil der Innovationsinitiative Unternehmen Region, mit der das BMBF regionale Bündnisse in Ostdeutschland unterstützt. Das Ministerium hat mit dieser Initiative bereits 1700 Einzelprojekte gefördert. Insgesamt stellt das BMBF für Unternehmen Region jährlich rund 90 Millionen Euro zur Verfügung. Eine zentrale Aufgabe bei allen Programmen von Unternehmen Region ist die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses.

Weitere Informationen gibt es im Internet unter www.unternehmen-region.de.

Forschungsprämie bringt engere Zusammenarbeit von Wissenschaft und Wirtschaft

Das Bundesbildungs- und Forschungsministerium erwartet von der Forschungsprämie ab 2007 starke Impulse für eine enge Zusammenarbeit von Forschungsinstitutionen mit kleinen und mittleren Unternehmen. Die Forschungsprämie ist ein breitenwirksames Instrument für die Forschungsförderung in Deutschland. Sie soll Hochschulen und andere Forschungseinrichtungen motivieren, stärker für kleine und mittelständische Betriebe zu forschen. Ziel ist dabei eine schnelle Umsetzung der Forschungsergebnisse in die Märkte, bei der Haushaltsdebatte im Bundestag. Die Forschungsprämie wird an Forschungseinrichtungen bezahlt, die Aufträge von kleinen und mittleren Unternehmen ausführen. Sie wird sich auf etwa 25 Prozent des gesamten Auftragsvolumens belaufen. Die Prämie ist Bestandteil der High-Tech-Strategie der Bundesregierung.

Das BMBF wird verstärkt Mittel für Förderung von Forschung, Innovation und Exzellenz in der Wissenschaft einsetzen. Damit sei untrennbar die Unterstützung des wissenschaftlichen Nachwuchses verbunden. Deutschland soll

international zu einem der attraktivsten Orte für die Wissenschaft gemacht werden. Deswegen beziehe die Bundesregierung mit ihrer Innovationspolitik alle Akteure ein. Die Wirtschaft wird ihre Anstrengungen gleichfalls erhöhen müssen und die Impulse der Forschung für mehr Wachstum und mehr Beschäftigung nutzen. Als einen wichtigen Schwerpunkt des BMBF-Haushaltes 2006 bezeichnete die Ministerin die Projektförderung in den Bereichen Lebenswissenschaften, Neue Technologien und umweltgerechte nachhaltige Entwicklung. Hier sollen Leuchtturmprojekte geschaffen werden. Sie erfüllen eine Orientierungsfunktion für die Wissenschaft und machen sie international stärker sichtbar. Im Vergleich zum Jahr 2005 sollen die Ausgaben hierfür um 8 Prozent oder rund 87 Millionen Euro auf 1156 Millionen Euro steigen. Deutschland braucht qualifizierte junge Menschen. Deswegen wird die Förderung von Begabten an Hochschulen und in der beruflichen Bildung um 8 Prozent oder 8 Millionen Euro auf rund 107 Millionen Euro aufgestockt. Der Bau neuer Großgeräte der naturwissenschaftlichen Grundlagenfor-

schung in Deutschland nimmt Fahrt auf. Sie stärken die Stellung der deutschen Grundlagenforschung im internationalen Wettbewerb und machen Deutschland als Wissenschaftsstandort attraktiver. In diesem Jahr werden die Mittel hierfür um rund 28 Prozent auf rund 94 Millionen Euro aufgestockt. Damit ist der Bundesanteil an den Kosten des Baus der Großgeräte PETRA III, X-FEL und FAIR sichergestellt.

Die Exzellenzinitiative Spitzenuniversitäten wird in diesem Jahr mit 100 Millionen Euro aus dem Bundeshaushalt starten. Insgesamt ist dieser Exzellenzwettbewerb bis 2011 wie mit den Ländern vereinbart mit 1,9 Milliarden Euro ausgestattet. Die Haushalte der außeruniversitären Forschungseinrichtungen werden im Rahmen des Pakts für Forschung und Innovation um über 3 Prozent (rund 105 Millionen Euro Bundesanteil) gesteigert. Beides dient dem Wettbewerb, der Kooperation und der Vernetzung in der deutschen Forschung und schafft zusätzliche Chancen für den wissenschaftlichen Nachwuchs.

News & Confuse Preise

Preis der Deutschen Diabetes-Gesellschaft für Tübinger Forscherin Dr. Cora Weigert



Die Privatdozentin Dr. Cora Weigert, Wissenschaftlerin an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, erhielt den Ferdinand-Bertram-Preis der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Mit dem Ferdinand-Bertram-Preis der Deutschen Diabetes-Gesellschaft werden wissenschaftliche Arbeiten und wegweisende Leistungen auf dem Gebiet der Diabetologie ausgezeichnet. Der Preis wurde 1964 von der damaligen Firma Boehringer Mannheim, jetzt Roche Diagnostic GmbH, gestiftet und wird seitdem jährlich verliehen. Er dient der Anerkennung und Förde-

rung jüngerer Wissenschaftler. Der mit 10.000 Euro dotierte Forschungspreis, wurde Dr. Cora Weigert für die Arbeiten über die Veränderung der Insulinrezeptor-Signalübertragung durch Cytokine verliehen. Die Feierlichkeiten fanden Ende Mai, im Rahmen des Deutschen Diabetes Kongress in Leipzig statt.

Dr. Cora Weigert konnte in ihren Forschungsarbeiten erstmals eine direkte Wechselwirkung zwischen Interleukin 6 (IL-6) und der Insulinsignalübertragung zeigen. IL-6 wird beim gesunden Menschen in beachtlichen

Mengen vom arbeitenden Muskel produziert und freigesetzt. Die Privatdozentin stellte fest, dass Interleukin zur verbesserten Glukoseaufnahme in den Muskeln führt und somit als einer der Faktoren betrachtet werden kann, der für die positiven Effekte von Sport als therapeutische Intervention bei Typ-2-Diabetikern spricht. Durch die Forschung von Dr. Weigert ist IL-6, ein bisher vor allem bei Entzündungsforschern und Immunologen bekanntes Molekül, nun auch in den Fokus der Diabetologen und der Sportmediziner gelangt.

News & Confuse Treffen

Krebsforschung heute: Neue Wege und neue Einsichten

Das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg gewährt Schülern und Lehrern Einblicke in aktuelle Forschung

Katrin Platzer und Malte Gersch

Die Mitarbeiter im Deutschen Krebsforschungszentrum haben ein gemeinsames Ziel: die Mechanismen der Krebsentstehung systematisch zu erforschen und Risikofaktoren für Krebserkrankungen zu erfassen. Einen Einblick in diese Forschungsarbeiten für Lehrerinnen und Lehrer an weiterführenden Schulen sowie Schülerinnen und Schüler der gymnasialen Oberstufe bieten die jährlich stattfindenden Schüler- und Lehrerforen. In Vorträgen, Workshops und Laborführungen durch Fachwissenschaftler aus dem Institut setzen sich die Teilnehmer intensiv mit Gegenständen der aktuellen Forschung auseinander. In den Schulen erfolgt häufig eine Vor- und Nachbereitung der behandelten Themen.

Krebs entwickelt sich individuell

„Krebs ist nicht eine einzige Krankheit, jeder Krebs entwickelt sich individuell“, berichtet Dr. Hans-Joachim Gebest, Leiter des Krebsin-

formationsdienstes: „Daher ist es wichtig, zuerst ein fundamentales Verständnis der zugrunde liegenden molekularbiologischen Prozesse aufzubauen, um die Krankheit Krebs in Annäherung verstehen zu können.“

Eben dieser Aufgabe widmet sich das DKFZ in mittlerweile sieben Forschungsschwerpunkten: Zell- und Tumorbilologie, Funktionelle und Strukturelle Genomforschung, Krebsrisikofaktoren und Prävention, Tumorummunologie, Innovative Krebsdiagnostik und –therapie, Infektionen und Krebs sowie neuerdings auch Translationale Krebsforschung. Der zuletzt genannte Schwerpunkt wurde gerade erst eingerichtet und soll die rasche Umsetzung neuer Erkenntnisse und viel versprechender Ansätze aus der Grundlagenforschung in die klinische Praxis beschleunigen. Enge Zusammenarbeit pflegt das DKFZ hierbei mit dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg.

Blick hinter die Kulissen

Einen Blick hinter die Kulissen ermöglichen die Schüler- und Lehrerforen als halb- und ganztägige Fortbildungsveranstaltungen für interessierte Biologiekurse der Oberstufe sowie deren Lehrerinnen und Lehrer. Dabei ist der Name „Forum“ Programm: Durch die unterschiedlichen Arbeitsformen wie Vorträge, Workshops in kleineren Gruppen, Laborführungen und Podiumsdiskussionen wird ein intensiver Austausch mit den wissenschaftlichen Referenten ermöglicht. Diese wiederum bringen den Teilnehmern ihren Forschungsbereich näher, etwa Prof. Dr. Norbert Fusenig, Leiter der Abteilung Differenzierung und Karzinogenese. In seinem Vortrag „Tumor-Angiogenese und deren Blockade als neues Therapieziel“ informiert er über den Anschluss des Tumors an den Blutkreislauf, wodurch dieser mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt wird und Metastasen in andere Organe



Gespanntes Zuhören bei Vorträgen von Dr. Jörg Hoheisel im großen Hörsaal des DKFZ



Das Hauptgebäude des DKFZ in Heidelberg

streuen kann. Gelänge es nun, diese Gefäßbildung mit einer medikamentösen Behandlung künstlich zu unterbinden, wäre der Tumor von der Nährstoffzufuhr abgeschnitten und könnte „ausgehungert“ werden. Zur Entwicklung eines solchen Medikamentes müssen jedoch zuerst die natürlichen Steuerungsfaktoren der Aderbildung verstanden werden, worum die Arbeitsgruppe derzeit bemüht ist.

Weitere Vorträge beschäftigen sich beispielsweise mit dem RNAi-Screening zur genomweiten Suche nach Krebsgenen, mit der Entwicklung von Krebsmedikamenten und mit der Strahlentherapie als dritter Therapiemöglichkeit neben der Chemotherapie und der Chirurgie.

Für viele Teilnehmer ist dabei vor allem die Breite der Forschungspalette am DKFZ überraschend. Das Spektrum der Grundlagenforschung umfasst sämtliche molekularbiologischen, chemischen und auch physikalischen Eigenschaften der Zelle, die häufig in interdisziplinär besetzten Arbeitsgruppen erforscht werden.

Fortbildung nach Wunsch

Unter dem Thema „Krebsforschung heute: Neue Wege und neue Einsichten“ läuft die Fortbildungsreihe nun schon im fünften Jahr. Das Angebot umfasst jährlich zwei halbtägige und zwei ganztägige Schülerforen sowie ein Forum für Biologielehrkräfte, die sich alle mit zunehmenden Anmeldezahlen wachsender Beliebtheit erfreuen. Bei einer Kapazität von je 300 Personen sind die Veranstaltungen meist doppelt bis dreifach überbucht mit Teilnehmern aus ganz Baden-Württemberg, Hessen, Rheinland-Pfalz sowie vereinzelt Bayern, Thüringen und Nordrhein-Westfalen.

Die Struktur einer Veranstaltung wurde in mehreren Umfragen von den Teilnehmern selbst festgelegt: Am Vormittag erwarten diese vier Vorträge mit Diskussion à 45 Minuten. Bei den

Schülerforen werden im ersten Vortrag molekularbiologische Grundlagenkenntnisse, die die meisten Gruppen bereits aus dem Unterricht mitbringen, mit Blick auf das Kommende wiederholt. Die folgenden drei Vorträge befassen sich mit Themen aus der aktuellen Forschung.

Als Besonderheit ist dabei hervorzuheben, dass sich die Veranstaltungen individuell nach den Interessen der Teilnehmer richten. Diese geben bei der Anmeldung, die bis jeweils zum 01. Dezember im Jahr zuvor möglich ist, einen Wunschbogen mit Themen ab, anhand derer ein Forum zusammengestellt wird.

Gleiches gilt auch für die zweistündigen Workshops, die bei einer ganztägigen Veranstaltung am Nachmittag mit Gruppen von 15 bis maximal 25 Teilnehmern stattfinden. Unter mentorieller Betreuung eines Wissenschaftlers können Themen des Vormittags vertieft und/oder die Arbeitsstätte im Labor besucht werden, etwa von Dr. Jörg Hoheisel. Der Leiter der Abteilung Funktionale Genomanalyse informiert in seinem Workshop über „Die Biologie im Umbruch: Von Einzelmessungen zu globalen Analysen“. Darin beschäftigen sich die Teilnehmer mit der Microarray-Technologie, mit deren Hilfe es möglich ist, von bis zu 64.000 Stoffen gleichzeitig beispielsweise den Einfluss auf genetische Regulationen festzustellen und somit mögliche Inhibitor-Kandidaten zu finden.

Das DKFZ lädt ein

Ein zusätzliches Angebot stellt ein Bioethik-Workshop dar, innerhalb dessen nach den naturwissenschaftlichen Voraussetzungen, rechtlichen Rahmenbedingungen, ethischen Implikationen und gesellschaftlichen Folgewirkungen der molekularen Medizin gefragt wird.

Organisiert wird die Veranstaltungsreihe durch das Heidelberger Life-Science Lab, einer Abteilung des DKFZ. Das Life-Science Lab hat

Glossar:

Karzinogenese Die Karzinogenese (aus lat.: cancer = der Krebs und griech.: genesis = die Entstehung) ist ein Fachausdruck, der die Entstehung von Tumoren beschreibt.

Krebs Krebs bezeichnet einen bösartigen Tumor. Im allgemeinen Sprachgebrauch handelt es sich dabei um eine Sammelbezeichnung für eine Vielzahl unterschiedlicher Krankheiten, bei denen Körperzellen unkontrolliert wachsen, benachbartes Gewebe infiltrieren und zerstören sowie Metastasen in abgelegenen Organen bilden. Krebs hat verschiedene Auslöser, die letztlich alle zu einer Störung des genetisch geregelten Gleichgewichts zwischen Zellzyklus (Wachstum und Teilung) und Zelltod führen.

Metastasen Unter Metastasen (aus griech.: meta = weg und griech.: stase = der Ort) versteht man die Absiedlung eines bösartigen Tumors in fremdes Gewebe zur Bildung von Tochtergeschwülsten.

Tumor-Angiogenese Die Tumor-Angiogenese (aus griech.: angiogenesis = die Gefäßentstehung) bezeichnet die Gefäßversorgung eines Tumors zum Anschluss an das Blutsystem. Diese kann auch zur Unterscheidung von benignen (gutartigen, keine selbstständige Angiogenese) und malignen (bösartigen, selbstständige Angiogenese und Infiltration in umliegendes Gewebe) Tumoren genutzt werden.

sich der Förderung naturwissenschaftlich besonders interessierter Schülerinnen und Schüler verschrieben, was durch Arbeitsgemeinschaften, Freitagsvorträge, Wochenendseminare sowie die Ausrichtung nationaler und internationaler Ferienakademien erreicht wird.

Das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg (DKFZ) ist eine überregionale Großforschungseinrichtung mit annähernd 2.000 Mitarbeitern. Das DKFZ ist eine Stiftung des Öffentlichen Rechts und Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren, der größten Wissenschaftsorganisation in Deutschland. Die Wissenschaftler betreiben Grundlagenforschung, ihre Ergebnisse ermöglichen die Entwicklung von Ansätzen zur Vorbeugung, Diagnostik und Therapie der unterschiedlichsten Krebsarten.

Weitere Informationen

Anmeldeformulare ab 01. Oktober 2006 im Internet unter <http://life-science-lab.xmachina.de/zope/LifeScienceLab/content/e3101/>

Diese bitte ausgefüllt als FAX an 06221-42-1410 oder alternativ an folgende Adresse:

Deutsches Krebsforschungszentrum

Abteilung S040 – Heidelberger Life-Science Lab
Im Neuenheimer Feld 280 · 69120 Heidelberg
Einsendeschluss: 01. Dezember 2006. Die ersten 150 Plätze werden nach Eingang der Anmeldung, die weiteren Plätze durch ein Losverfahren vergeben.

Ansprechpartner

Für Fragen zur Anmeldung und der Veranstaltungsreihe:

Maximilian Heeg,

E-Mail: m.heeg@life-science-lab.de

Telefonische Auskünfte: 06221-42-1400

Der Veranstaltungsort, das Kommunikationszentrum des DKFZ, ist gut mit öffentlichen Verkehrsmitteln zu erreichen (www.dkfz.de/de/dkfz/anfahrt.html). Alle Angebote sind kostenfrei.

Termine 2007

- Freitag, 02. Februar 2007, 10:00 Uhr – 13:00 Uhr
Oberstufenforum I
- Freitag, 02. März 2007, 10:00 Uhr – 16:00 Uhr
Oberstufenforum II
- Freitag, 20. April 2007, 10:00 Uhr – 13:00 Uhr
Oberstufenforum III
- Freitag, 04. Mai 2007, 10:00 Uhr – 16:00 Uhr
Lehrerforum
- Freitag, 09. November 2007, 10:00 Uhr – 16:00 Uhr
Oberstufenforum IV

Die Wissenschaft zu Gast in Paris

Le Salon Européen de la Recherche et de l'Innovation

Saskia Dombrowski

Mit einer gelungenen Mischung lockten 260 Aussteller aus Forschung und Industrie vier Tage vom 8. bis 11. Juni ein breites Publikum aus Fachbesuchern und interessierter Öffentlichkeit in die Hallen im Parc des Expositions an der Porte de Versailles in Paris. Unter der Schirmherrschaft des französischen Staatspräsidenten Jacques Chirac präsentierten verschiedene französische und internationale Akteure auf der 2. Europäischen Forschungsmesse die Faszination der Wissenschaft. 35.000 Besucher – und damit 10.000 Interessierte mehr als bei der Premiere im vergangenen Jahr – nutzten die Messe als Begegnungsplattform mit verschiedenen Aspekten der aktuellen Forschung.

Mobilisierung für die Zukunft Frankreichs und Europas

So beschreibt François-Denis Poitrial, Vorsitzender der Fundamental Expo, dem organisierenden Unternehmen der Veranstaltung, die Herausforderung, welcher sich der Salon auch in diesem Jahr angenommen hat. In die-

sem Sinne versteht sich die Messe einerseits als Forum zur Präsentation der Fortschritte und Erfolge der Forschung und deren Anwendungen sowie der Darstellung der zentralen Rolle von Forschung und Innovation in unseren Gesellschaften. Darüber hinaus möchte sie Interaktionsmöglichkeiten sowohl für ein internationales Fachpublikum als auch die breite Öffentlichkeit mit den Akteuren aus der Welt der Forschung und Innovation bieten.

Für Fachleute und Jedermann

Das Konzept der Veranstalter ist aufgegangen. Nicht nur Fachleute und Forscher, Studenten oder Jobsuchende kamen, sondern auch Wissenschaftsfans und einfach Neugierige strömten aus einem bereits hochsommerlichen Paris in die Hallen im Süden der Stadt. Und für jeden Geschmack sollte etwas dabei gewesen sein. Schließlich gehörten zu den über 250 Ausstellern Unternehmen aus der Industrie und dem Dienstleistungssektor, innovationsorientierte KMUs und Start-ups, öffentliche Forschungseinrichtungen, Forschungslabore und

F&E-Abteilungen, Universitäten und „Grandes Ecoles“, Technologiezentren und Gebietskörperschaften, Wettbewerbscluster („Pôles de compétitivité“) sowie verschiedene französische und europäische Institutionen und Verbände. Zusammen bildeten sie ein weites Spektrum der Wissenschaft ab, das durch gut 80 Themenworkshops ergänzt wurde. Dabei wurden aktuelle Fragen aus fast allen Bereichen der Wissenschaft diskutiert: Energie, Umwelt, Nachhaltigkeit, Medizin und Biotechnologie, Neue Informations- und Kommunikationstechnologien, Materialwissenschaft, High-Tech-Systeme im Alltag von morgen, Forschung und Politik aber auch Karrieremöglichkeiten in der Forschung waren einige der Themen der Round-Table-Gespräche.

Karrierforum

Besonderen Anklang fand die vom französischen Forschungsministerium koordinierte Bewerbungsbörse, auf der sich 2500 Doktoranden und Postdocs auf der Suche nach einem möglichen Arbeitsplatz sowie 100 Firmen mit 300 angebotenen Stellen umeinander bemüht-



Der vom BMBF-geförderte Gemeinschaftsstand auf der Forschungsmesse in Paris.



Beispielgebende Kooperation zwischen Gastgeber und Ehrengast. Bereits seit einigen Jahren arbeiten Génoplante und GABI auf dem Gebiet der Pflanzengenomforschung in gemeinsamen Projekten erfolgreich zusammen.

ten. Vermutlich ein wichtiger Grund warum die Messe sehr stark von jungen Besuchern – 62% waren unter 35 Jahre – frequentiert wurde.

Deutschland als Ehrengast

Die Aussteller kamen neben Frankreich und Deutschland auch aus Spanien, Belgien, Ungarn und Rumänien. Tatsächlich war Deutschland Ehrengast auf dem diesjährigen Salon de la Recherche et de l'Innovation und mit einem durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Gemeinschaftsstand verschiedener Einrichtungen aus Wissenschaft und Forschung vertreten. Eine

Geste der langjährigen Tradition der Deutsch-Französischen-Kooperation – auch und gerade auf dem Gebiet der Wissenschaften. Aber auch Ausdruck der Internationalisierung von Forschung und Entwicklung, wichtige Priorität der aktuellen Forschungspolitik in Deutschland. Auf dem BMBF-Stand stellten BioInstruments® Jena, der DAAD Paris, die deutsch-französische Hochschule, deutsch-französische Kompetenznetze, das Forschungszentrum Jülich GmbH, die Fraunhofer-Gesellschaft, GABI – das deutsche Pflanzengenomprogramm, Kompetenznetze in der Medizin, die Leibniz-Gemeinschaft, Materials made in NRW, das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin sowie die Max-Planck-

Gesellschaft die Aktivitäten und Kooperationspotenziale ihrer Einrichtungen vor. So war der deutsche Stand ein ausgezeichnetes Forum, neue Kooperationen zu initiieren und besonders für den internationalen wissenschaftlichen Nachwuchs eine Möglichkeit, sich über Karrierechancen in deutschen Forschungseinrichtungen zu informieren. Ganz im Sinne der Initiative der Bundesregierung zum internationalen Marketing für den Forschungsstandort Deutschland, die unter dem Motto „Deutschland – Land der Ideen“ die Attraktivität Deutschlands und seiner Forschungslandschaft präsentiert.

Internationaler Workshop „Molecular Systems Biology“ am Zentrum für interdisziplinäre Forschung (ZIF) der Universität Bielefeld

Norbert Sewald

Das Forschungsfeld Molekulare Systembiologie stellt sicherlich eine der größten wissenschaftlichen Herausforderungen für die nächsten Jahrzehnte dar. Ziel der gemeinsamen Anstrengungen von Wissenschaftlern aus den Disziplinen Biologie, Biochemie, Biotechnologie, Medizin, Biophysik, Bioinformatik, Chemie und Mathematik ist letzten Endes ein quantitatives Verständnis komplexer biologischer Vorgänge auf

zellulärer Ebene. Dies erfordert Einsichten in die Interaktionen der unterschiedlichen genetisch programmierten und dynamisch regulierten Netzwerke. Neben der integralen Analyse einer kompletten Zelle auf verschiedenen Ebenen der Organisation (Genom, Transkriptom, Proteom, Metabolom) steht schließlich die Generierung von Computermodellen für die Informations- und Stoffflüsse einer Zelle am Ende der gemein-

samen Anstrengungen. Ziel des Workshops „Molecular Systems Biology“, der vom 6. Juni bis 9. Juni 2006 im ZIF stattfand, war es einerseits, eine Standortbestimmung der molekularen Systembiologie zu betreiben und andererseits den Informations- und Erfahrungsaustausch mit international renommierten Forschern in diesem Bereich zu fördern. Die Universität Bielefeld baut sehr stark auf das Forschungsfeld Molekulare





Organisatoren und Gäste des Workshops (v.l.): Alfred Pühler, Hartmut Thomas, Leroy Hood, Dario Anselmetti, Norbert Sewald, Karsten Niehaus

Systembiologie als ein zukunftssträchtiges interdisziplinäres Thema.

Während des Workshops wurde an verschiedenen Beispielen deutlich, dass Systembiologie in der Lage ist, Modelle von funktionalen Zusammenhängen biologischer Vorgänge zu erstellen. Als Beispiel sei der Zellzyklus der Hefe genannt. Hier wurde der Kreisprozess aus präziser Eingangsfragestellung, molekularbiologischen Experimenten, Modellbildung, Simulation und darauf aufbauenden neuen Experimenten bereits geschlossen. Weitergehende Ansätze, auch gerade solche, die in Richtung der „synthetischen Biologie“ gehen, benötigen neben Biologie und Computational Biology auch Chemie und Physik. Die Komplexität der Ansätze erfordert dabei eine Fokussierung auf wenige Modellsysteme.

In den Einführungsvorträgen gaben Dieter Oesterhelt, Ernst Gilles und Alfred Pühler Einblicke in die Systembiologie bakterieller Systeme an den Beispielen halophiler Archaeen, *Escherichia coli* und *Corynebacterium glutamicum*.

An-Ping Zeng diskutierte integrierte molekulare Netzwerke für die Systemanalyse zellulärer Prozesse und Viktor Sourjik beleuchtete die quantitative Analyse der Chemotaxis in *E. coli*. Die Bakterien-Pflanzen-Interaktion aus der Sicht der Systembiologie war Thema des Vortrages von Karsten Niehaus und Anke Becker stellte das Stickstoff-fixierende Bakterium *Sinorhizobium meliloti* als Modellorganismus für Systembiologie vor.

Die Session über molekulare Systembiologie biotechnologisch relevanter Mikroorganismen konzentrierte sich auf *Bacillus subtilis* und *Corynebacterium glutamicum*, von denen neben der Genomsequenz viele Informationen auf dem

Post-Genomniveau vorliegen. Neben industriellen Aspekten, die von Ralf Kelle vorgestellt wurden, berichtete Andreas Tauch über Studien zur transkriptionellen Regulation und Uwe Völker über die Proteomanalyse von *Bacillus subtilis*.

In der Session, die der molekularen Systembiologie der Pflanzen gewidmet war, diskutierte Dirk Inzé die systembiologische Analyse der Regulation des Zellzyklus bei Pflanzen mit Blick auf Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen pflanzlichen und tierischen Zellen. Wolfgang Marwan beleuchtete Methoden zur zeit aufgelösten Simulation zellulärer Vorgänge wie die Modellierung mit hierarchischen Petri-Netzen. Richard Smith berichtete über ein Simulationsmodell der Phyllotaxis, einem noch nicht vollständig verstandenen Phänomen des Pflanzenwachstums.

Die bioinformatische Seite der genetischen Regulation wurde von Heladia Salgado am Beispiel der Datenbank Regulon DB vorgestellt. Volkhardt Helms präsentierte die Simulation dynamischer Prozesse in photosynthetischen Vesikeln und Ursula Kummer diskutierte die Eignung unterschiedlicher Simulationsmethoden an einem Modell der Calciumsignaltransduktion. Hidde de Jong stellte ein Modell zur Simulation der Reaktion von *E. coli* auf umweltbedingten Stress vor. Andreas Degenhard beschrieb Wege für Daten- und Modellreduktion. Die Modellierung von RNA-Strukturen stand im Mittelpunkt des Vortrages von Robert Giegerich, während Sven Rahmann mit CoryneRegNet eine integrative Plattform für die Analyse der Genregulation vorstellte. Die Generierung von Modellsystemen für *E. coli* war das Thema des Vortrages von Andreas Kremling. Daniel Kahn präsentierte Metho-

den für die metabolische Rekonstruktion und diskutierte, wie Informationen für die Analyse der Evolution metabolischer Netzwerke verwendet werden können. Lilia Alberghina stellte die Systembiologie des Zellzyklus der Hefe vor, und Karl-Josef Dietz betrachtete die Redox-Regulation in Arabidopsis-Blättern aus der systembiologischen Perspektive. In der Session über experimentelle Biophysik präsentierte Luke Lee ein wahres Feuerwerk neuester biophysikalischer Techniken für analytische Anwendungen im Nanomaßstab im Bereich der Systembiologie. Markus Sauer betonte die Bedeutung unterschiedlicher Fluoreszenztechniken für die molekulare Systembiologie und Dario Anselmetti stellte neue Konzepte der Einzelmolekül-Biophysik sowie der Mikrofluidik-basierten Einzelzellanalyse vor. Guido David und Thomas Dierks diskutierten in der Session über Glycomics den molekularen Code des Heparansulfats, während die Rolle von Polysialinsäuren durch Rita Gera- dy-Schahn adressiert wurde. Der Beitrag der Synthesechemie (Synthetic Biology) wurde mit Vorträgen zu molekularen Werkzeugen in der funktionellen Proteomanalyse von Ben Cravatt, Norbert Schaschke und Norbert Sewald herausgearbeitet. Gabriele Fischer von Mollard berichtete über Perspektiven in der Forschung über Membranfusionsproteine.

Mit Leroy Hood, einem der Gründer des Institute for Systems Biology in Seattle, USA, konnte einer der renommiertesten Wissenschaftler auf dem Gebiet der Systembiologie für den Workshop gewonnen werden. In seinem visionären Vortrag legte er dar, wie durch die neusten Entwicklungen in der Genomsequenzierung, der Proteomanalyse, der Einzelzellanalytik und der Informatik enorme Informationsmengen über Krankheiten und ihre genetischen Risikofaktoren gesammelt werden können. Dadurch soll sich Medizin der Zukunft grundlegend verändern – hin zu einer Medizin, die individuell ansetzt, Vorhersagen trifft und präventiv wirkt.

Insgesamt befruchtete der Workshop die Diskussion zwischen den Teilnehmerinnen und Teilnehmern in vielerlei Weise und es gilt als sicher, dass die Entwicklung der molekularen Systembiologie in Bielefeld durch ihn entscheidende Impulse erhielt.

Kontakt

Norbert Sewald

Universität Bielefeld

Organische Chemie III

E-mail: Norbert.Sewald@Uni-Bielefeld.DE

GABI auf Partnersuche –

GABI – FUTURE „Partnering Day“

Der an GABI assoziierte Wirtschaftsverbund Pflanzengenomforschung GABI e.V. (WPG) organisierte und finanzierte einen Partnering Tag am Köln/Bonner Flughafen. Unterstützt wurde der WPG durch das BMBF, den Projektträger in Jülich und die Geschäftsstelle des Forschungsprogramms. Primäres Ziel des Partnering Events war es, neue Partner aus Forschung und Wirtschaft zu gewinnen. Dem Ideen- und Erfahrungsaustausch zwischen „alten GABI Hasen“ und den „Neuen“ wurde Raum gegeben, um Projektideen zu diskutieren. Aus erster Hand gab der Projektträger praktische Hinweise zur Antragsstellung und dem Verfahren bis zum Start der Projektförderung ab Sommer 2007.

Der Saal füllte sich spärlich.

Bei den Organisatoren kam bereits Unruhe auf. Legte sich aber beim Blick ins Foyer. Dort stand man dicht gedrängt und war bereits am diskutieren und planen. Diese Resonanz auf die Einladung zum „Partnering Day“ beeindruckte. Bekannte und viele neue Gesichter waren zu sehen. Mehr als 20 „neue“ Firmen und zahlreiche bisher nicht in GABI involvierte Forschungseinrichtungen und Universitäten nutzten die Gelegenheit zum Informationsaustausch und zur Partnersuche. Das bewährte Konzept des BMBF, der Integration von Grundlagenforschung und deren Anwendung in einem Forschungsprogramm zu bündeln, geht auf

und weckt das Interesse von Forschung und Wirtschaft.

Die von Peter Lange, im BMBF mitverantwortlich für den Bereich der Lebenswissenschaften, betonten drei Ziele, die mit dem Projektauftrag zu GABI-FUTURE verbunden sind, waren bereits am „Partnering“ Tag erlebbar. Diese Ziele sind, der Erhalt der guten Partnerschaft von Forschungseinrichtungen und der Wirtschaft mit dem Ziel, neueste wissenschaftliche und technische Erkenntnisse in Anwendungen zu überführen. Um diesen Netzwerkgedanken weiter zu entwickeln, so das zweite Ziel, sollen neben den bereits involvierten weitere, neue Partner aus der Forschung und aus der Wirtschaft gewonnen und in GABI-FUTURE integriert werden. Das dritte Ziel beschreibt die Erweiterung des Forschungsprogramms durch die Bearbeitung von neuen Themenfelder. Pflanzen für eine optimierte Bioenergie- und Biokraftstoffgewinnung, Pflanzen optimiert als erneuerbarer Rohstoff für weitere industrielle Anwendungen und Pflanzen als Basis für eine gesündere Ernährung heißen die neuen Fokussierungen in GABI-FUTURE. Klassische Felder wie z.B. Pflanzen mit optimaler Anpassung an die Umwelt oder an bestimmte, z.B. extensive Produktionssysteme, bleiben auch in GABI-FUTURE relevant und Basis für ein molekular optimiertes „System Pflanze“.



Peter Lange (BMBF) während seines Referates.

Im BMBF wurde mit dem Referat „Ernährung und erneuerbare Rohstoffe“ strukturelle Voraussetzung geschaffen, um die Vision des Aufbaus einer auf biologischem Wissen basierenden, erneuerbare Rohstoffe nutzenden Wirtschaft zu verwirklichen. Diese Vision, so Lange, wird durch GABI-FUTURE substantiell unterstützt.

In zahlreichen Kurzpräsentationen stellten die Teilnehmer des „Partnering Days“ ihre Forschungs- und Entwicklungsideen vor und nutzten das Forum, wozu es geschaffen war, der Suche nach Partnern. Unterstützt wurde diese durch eine auf den GABI Internetseiten integrierte Forschungsbörse. Diese Börse wird bis zum Ende der ersten Ausschreibung am 13. Oktober unter der GABI Webseite geöffnet bleiben. Nähere Informationen hierzu erhalten Sie bei den Organisatoren der Partnerveranstaltung. Mit Spannung, Erwartung und Hoffnung fiebern die Pflanzengenomforscher aus Industrie und Akademie dem Start von GABI-FUTURE entgegen. Der Anfang hierfür ist gemacht.

	Basis	Brückenprojekte	Produkte	Ressourcen	Start
Allgemeine Ausrichtung	Realisierung neuartiger Ansätze und Konzepte	Übertragung relevanter Erkenntnisse aus dem Bereich der GLF an Referenzsystemen in agronomisch bedeutende Kulturarten	Durchführung anwendungsorientierter Vorhaben im vorwettbewerblichem Bereich	Aufbau und Weiterentwicklung der in GABI-FUTURE benötigten wissenschaftlichen Infrastruktur	Realisierung neuartiger Ansätze und Konzepte durch unabhängig agierende Nachwuchsgruppen
Zielsetzung	Innovationen sollen später anwendungs- bzw. produktorientiert weiterentwickelt werden	Bearbeitung wirtschaftlich relevanter Forschungsziele in enger Kooperation mit Unternehmen	Realisierung echter Public-Private-Partnerships (PPPs)	Ermöglichung einer projektübergreifenden Nutzung innerhalb der GABI-Gemeinschaft	Bildung neuer Kompetenzzentren, mit dem Ziel von Firmen(aus)gründungen
Umsetzungs-Perspektive	Langfristig	Mittelfristig	Kurz- bis Mittelfristig	Kurz- bis Mittelfristig	langfristig
Projekt-Struktur	Bevorzugt Verbundvorhaben – aber auch Einzelvorhaben	Ausschließlich Verbundprojekte	Ausschließlich Verbundprojekte – idealerweise von einem Industriepartner koordiniert	Als Einzelvorhaben oder in Verbünde integriert	Als Einzelvorhaben (Garantierklärung der/des aufnehmenden Institution/Unternehmens)
Förderzeitraum	max. 3 Jahre	max. 3 Jahre	max. 3 Jahre	max. 3 Jahre	max. 5 Jahre

Kurzbeschreibung Fördermodule in GABI-FUTURE

Das Nationale Genomforschungsnetz NGFN – Die neuen Highlights



Hundertjährige geben ihr Geheimnis preis – Der kleine Unterschied zwischen Mensch und Schimpanse – Koronare Herzkrankungen: Wie der Vater so der Sohn – Auf den Spuren der Parkinson Krankheit – Ursache für Legasthenie liegt auch in den Genen – Zu viel Cholesterin begünstigt Alzheimer – Die tödliche Gefahr: Sepsis ...über diese und andere spannende Forschungshighlights aus dem NGFN informiert die neue Broschüre.

Ermutigt durch den großen Zuspruch, den

die Highlights seit ihrem Erscheinen im Jahr 2004 durch Ihre Lesern erfahren haben und durch eine Vielzahl neuer wissenschaftlicher Erfolge, hat das Nationale Genomforschungsnetz jetzt die Fortsetzung seiner Highlights heraus gebracht. In gewohnt ansprechender Art und Weise beschreibt die neue Broschüre einmal mehr Grundlagen und Fortschritte auf dem Gebiet der krankheitsorientierten Genomforschung. Ein besonderes Augenmerk wurde auf eine gut verständliche Darstellung der ausge-

wählten Inhalte gelegt. Dem Leser – mit oder ohne Vorkenntnisse – werden dadurch spannende Einblicke in eines der aktuellsten Arbeitsgebiete der heutigen Forschung ermöglicht.

Die neue NGFN-Highlightsbroschüre kann kostenlos beim NGFN-Projektmanagement bestellt (pm-ngfn@dlr.de) oder unter www.ngfn.de heruntergeladen werden.



Die Herstellung einer öffentlichen Hegemonie

Humangenomforschung in der deutschen und der US-amerikanischen Presse

Beeinflusst die öffentliche Auseinandersetzung mit spezifischen Forschungsthemen die Entwicklung der Wissenschaft auf diesem Gebiet? Jürgen Gerhards und Steffen Schäfer, Soziologen an der Freien Universität Berlin, untersuchten diese Fragestellung anhand einer Inhaltsanalyse von Texten zur Humangenomforschung in je zwei deutschen und US-Zeitungen. Fast 2000 Artikel aus FAZ, SZ, Washington Post und New York Times aus den Jahren 1999 bis 2001 zum Thema Humangenomforschung und der Sequenzierung des humanen Genoms wurden

unter den Gesichtspunkten, wer diskutiert, wie wird diskutiert und welchen Einfluss hat dies auf die öffentliche Meinung analysiert. Verglichen wurde beispielsweise die Beurteilung der Thematik durch Vertreter aus der Politik, Wirtschaft, Zivilgesellschaft, Natur- und Geisteswissenschaften oder des Journalismus. Einige der möglicherweise überraschenden Ergebnisse: Fragen zu Ethik und Moral werden in Deutschland deutlich öfter als in den USA erörtert, die öffentliche Debatte wird in beiden Ländern stark von wissenschaftlichen Akteuren bestimmt, Äußerungen von Wissenschaftsorganisationen, von Kirchen oder aus der Zivilgesellschaft spielen in

den USA eine sehr geringe Rolle.

Unter dem Strich resümieren die Autoren eine Hegemonie der Befürworter und diskutieren deren Ursachen und Wirkungen.

Die Herstellung einer öffentlichen Hegemonie
Humangenomforschung in der deutschen und der US-amerikanischen Presse

Jürgen Gerhards, Mike Steffen Schäfer
VS-Verlag Wiesbaden, 2006, 279 S., Broschur,
ISBN: 3-531-14964-4, EUR: 34,90



Science Digest

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

Schutztruppen für die Darmschleimhaut

Amerikanische Wissenschaftler haben ein hausgemachtes Antibiotikum gefunden, das im Darm für Ordnung sorgt: Das Eiweiß aus der Familie der so genannten Lektine heftet sich gezielt an die äußere Hülle einiger Bakterienarten an und tötet anschließend die zugehörige Mikrobe. Produziert wird es immer dann, wenn die Dünndarmschleimhaut mit Bakterien in Kontakt kommt. Auf diese Weise verhindert der Körper, dass die Mikroben der Darmflora ihren angestammten Platz im Hohlraum des Darms verlassen und in die Darmwand eindringen – ein Vorgang, der starke Entzündungen hervorrufen kann. Die Beziehung zwischen einem Menschen und seinen winzigen Mitbewohnern im Darm beruht auf Gegenseitigkeit: Die Bakterien zersetzen bestimmte Bestandteile der Nahrung und machen deren Nährstoffe so für den Körper zugänglich. Im Gegenzug eine geschützte Unterkunft sowie ein reiches Nahrungsangebot. Dieses Geben und Nehmen funktioniert allerdings nur, so lange der Kontakt zwischen Mikroben und Darmwand nicht zu eng wird. Ist das doch der Fall, reagiert der Körper durch eine Aktivierung verschiedener Abwehrmechanismen, zu denen auch körpereigene Antibiotika wie die so genannten Defensine gehören. Welche Waffen dem Darm jedoch außerdem zur Verfügung stehen, ist bislang größtenteils unklar. Um die Reaktion des Dünndarms auf einen intensiven Mikrobenkontakt besser zu verstehen, ließen die Wissenschaftler nun einige Mäuse in einer sterilen Umgebung aufwachsen und verglichen anschließend deren Darmschleimhaut mit der von normal aufgezogenen Artgenossen. Das Ergebnis: Die Mäuse mit der intakten Darmflora produzierten 30mal mehr von einem Lektin-Protein namens Reg-III-gamma. Weitere Tests zeigten, dass dieses Eiweiß an bestimmte Zuckermoleküle auf der Oberfläche einiger Bakterienstämme andockt und dass es die Zellwände der Mikroben durchlöchern und sie so abtöten kann. Das Gleiche gilt für das Gegenstück von Reg-III-gamma im

Menschen, ein Protein namens HIP/PAP, schreiben die Forscher. Die Abwehrproteine wirken demnach wie eine Art Elektrozaun, der die Bakterien von der sensiblen Darmschleimhaut fernhält und sie abtötet, wenn sie zu nah herankommen, kommentieren die Forscher. Sie wollen nun untersuchen, wodurch die Bildung der körpereigenen Antibiotika genau ausgelöst wird und erhoffen sich dadurch ein besseres Verständnis der Ursachen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen.

Quelle: *Science*, Bd. 313, S. 1126; BdW 25.08.2006

Familiensinn in schlechten Zeiten

Einzellige Schleimpilze können ihre Verwandten erkennen und sind in schlechten Zeiten sogar bereit, sich für sie zu opfern. So geben die sonst isoliert voneinander lebenden Organismen bei Nahrungsmangel ihr Singledasein auf, um gemeinsam mit Tausenden anderer ihrer Art eine stecknadelförmige Struktur zu bilden, einen so genannten Fruchtkörper. Dabei sind nur die Einzeller am Kopf des Fruchtkörpers für die Fortpflanzung zuständig, alle anderen verzichten auf die Chance, sich zu vermehren. Damit die eigenen Gene dennoch nicht ganz untergehen, suchen sich die Schleimpilze für diese enge Zusammenarbeit möglichst nahe Verwandte. Schleimpilze aus der Gattung *Dictyostelium* leben unter normalen Bedingungen als amöbenartige Einzeller in Waldböden und ernähren sich dort von Bakterien. Sie vermehren sich unter optimalen Bedingungen, indem sie sich in der Mitte teilen. Die Kontaktaufnahme mit anderen Individuen tritt erst bei Nahrungsmangel auf. Für ihre Studie sammelten die Forscher nun an verschiedenen Standorten Proben des Schleimpilzes *Dictyostelium purpureum* und züchteten sie im Labor weiter. Anschließend mischten sie zwei unterschiedliche Stämme miteinander und ließen sie gemeinsam auf dem Nährmedium wachsen. Um sie unterscheiden zu können, hatten die Wissenschaftler einen der beiden Stämme mit einem leuchtenden Farbstoff markiert. Sobald die eigen-

ständigen Mikroben die Nährstoffe des Mediums aufgebraucht hatten, begannen sie, sich zusammenzurotten und Fruchtkörper zu bilden. Durch die farbliche Markierung konnten die Forscher zeigen, dass sich die Fruchtkörper fast ausschließlich aus Individuen eines Stammes bildeten. Die Einzeller zeigten also eine eindeutige Präferenz für ihre Verwandten, schließen die Wissenschaftler. Bisher ist noch nicht geklärt, wie die Einzeller Verwandte von Fremden unterscheiden.

Quelle: *Nature*, Bd. 442, S. 881; BdW 25.08.2006

Frühe Erfolgsgeschichte des Sauerstoffs

In der Erdatmosphäre gibt es wohl schon länger Sauerstoff als gedacht. Am Anfang ihrer Entwicklung hatte die Erde nur eine sehr dünne Atmosphäre, denn ihre Oberfläche war noch zu heiß, als dass sie eine größere Menge Gase halten konnte. Vor etwa vier Milliarden Jahren war die Erde jedoch weit genug abgekühlt, um eine Atmosphäre an sich binden zu können. Vulkan- ausbrüche transportierten Gase wie Kohlendioxid an die Erdoberfläche und ließen eine erste Gashülle entstehen, die überwiegend aus Wasserdampf und Kohlendioxid bestand. Sauerstoffgas kam erst mit dem Beginn des Lebens in die Atmosphäre: Bakterienähnliche Lebensformen begannen mit der Photosynthese und stellten aus Kohlendioxid und Wasser Kohlenstoffverbindungen und Sauerstoff her, der sich in der Atmosphäre anreicherte. Dieser Wandel in der Atmosphäre begann nach der bisher gängigen Ansicht erst vor etwa 2,4 Milliarden Jahren. Zwar hatte es nach den Ergebnissen früherer Studien bereits vor mehr als 3,5 Milliarden Jahren Leben auf der Erde gegeben, doch verband sich der von diesen Mikroben erzeugte Sauerstoff zunächst mit in den Ozeanen gelösten Stoffen. Diese Theorie von der über Milliarden sauerstofflosen Atmosphäre stellen die Wissenschaftler mit ihrer Arbeit nun infrage und stützen sich dabei auf Untersuchungen von 2,7 bis 2,9 Milliarden Jahre altem Gestein aus

Australien. Sie bestimmten das Verhältnis verschiedener Typen von Schwefelatomen, so genannter Isotope, in den Felsproben und schlossen daraus auf den Sauerstoffgehalt der Erdatmosphäre zu der Zeit, als das Gestein entstanden war. Demnach gab es bereits vor knapp drei Milliarden Jahren Sauerstoff in der Atmosphäre, ergab die Auswertung. Möglicherweise enthielt die Lufthülle der Erde sogar schon vor rund 3,8 Milliarden Jahren Sauerstoff, folgern die Wissenschaftler aus ihren Daten. Sie können jedoch auch nicht völlig ausschließen, dass ein anderer Effekt als Sauerstoff in der Luft zu der gemessenen unerwarteten Verteilung der Schwefelisotope in ihren Proben geführt hat. Eine andere Erklärung ist, dass der Sauerstoffgehalt im Verlauf der frühen Erdgeschichte stark schwankte. Wie sich die Entwicklung der Erdatmosphäre tatsächlich abgespielt hat, könnten daher nur weitere Untersuchungen zeigen.

Quelle: *Nature*, Bd. 442, S. 908; *BdW* 24.08.2006

Was Mensch und Schimpanse unterscheidet

Forscher aus den USA und Frankreich haben eines der Gene entdeckt, die wohl für die Entwicklung des menschlichen Gehirns entscheidend waren. Das Gen mit dem Namen HRA1F ist unter anderem im Gehirn von 7 bis 19 Wochen alten Embryos aktiv und spielt eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der Großhirnrinde. Seit der Trennung von Mensch und Schimpanse hat es sich stark verändert, entdecken die Forscher bei einem Erbgutvergleich. Welche Funktion das Gen genau hat, wissen die Wissenschaftler allerdings noch nicht. Seit das Erbgut des Schimpansen im Jahr 2005 vollständig entschlüsselt wurde, vergleichen Genforscher die Affengene mit menschlichen DNA-Sequenzen, um herauszufinden, was den Menschen von seinem nächsten Verwandten unterscheidet. Sie erhoffen sich aus den Unterschieden Aufschluss darüber, was den Menschen zum Menschen macht. In ihrer Studie stießen Wissenschaftler auf 49 Sequenzen, die sich zwischen Mensch und Schimpanse erheblich unterscheiden. Am stärksten waren die Abweichungen dabei in einem Erbgutabschnitt namens HAR1F: Dort unterscheidet sich die menschliche Variante an 18 Stellen von der Schimpansenversion. Im Gegensatz zu den meisten Genen enthält diese Sequenz jedoch nicht die Information für den Bau eines Proteins, sondern den Bauplan für eine Verwandte

der Erbsubstanz DNA, eine so genannte RNA. Diese Signalmoleküle spielen wichtige Rollen beim An- und Abschalten von Genen und bestimmen so, welche Proteine zu welcher Zeit produziert werden. Da HAR1F in direkter Nachbarschaft zu mehreren für die Gehirnentwicklung entscheidenden Erbgutbereichen liegt, vermuten die Forscher, dass die zu HAR1F gehörige RNA für die Kontrolle dieser Gene zuständig ist. Dabei könnten die Veränderungen im menschlichen HAR1F-Gen beispielsweise die Länge oder die Form der RNA beeinflussen haben. Das hätte auch Auswirkungen auf ihre Kontrollfunktion und damit auch auf die Eiweiße gehabt, die auf ihre Anweisung hin gebildet werden. Die HAR1F-RNA könnte nach Ansicht der Forscher bei der Entwicklung des Neocortex helfen, also dem Teil der Großhirnrinde, der etwa für die Verarbeitung von Sinneseindrücken und für die Bewegung zuständig ist.

Quelle: *Nature*, DOI: 10.1038/nature05113; 17.08.2006

Alzheimerdiagnose per Hauttest

Ein Hauttest könnte künftig bei der Früherkennung von Alzheimer helfen, hoffen amerikanische Wissenschaftler. Sie haben entdeckt, dass zwei Enzyme in Hautzellen von Alzheimerpatienten weniger stark auf ein Entzündungseiweiß reagieren als in Hautzellen Gesunder. Aus der Reaktionsstärke lässt sich ein Index ermitteln, mit dem die Krankheit bereits im Frühstadium richtig diagnostiziert werden könnte. Dies sei besonders wichtig, da die herkömmlichen Behandlungsmethoden gegen Alzheimer am besten im Anfangsstadium wirken, sagen die Wissenschaftler. Alzheimer führt nicht nur zu Veränderungen im Gehirn der Patienten, sondern beeinflusst beispielsweise auch die Reaktion von Hautzellen auf Entzündungen. Im Gegensatz zur Beeinträchtigung der Hirnfunktion, die normalerweise frühestens vier Jahre nach Krankheitsbeginn einsetzt, treten diese Veränderungen bereits im Frühstadium der Krankheit auf. In dieser Phase wirken die herkömmlichen Behandlungsmethoden zwar am besten, doch die Unterscheidung zwischen Alzheimer und anderen Demenzerkrankungen ist zu diesem Zeitpunkt oft schwierig. Daher suchten die Forscher nach einem so genannten Biomarker, einem Molekül, das bereits kurz nach Beginn der Krankheit auf diese hinweist. In ihrer Arbeit untersuchten die Forscher dabei nun, wie die beiden Enzyme

ERK1 und ERK2 in den Hautzellen des Menschen auf ein Eiweiß namens Bradykinin reagieren. Diese Substanz spielt bei Entzündungsprozessen eine wichtige Rolle und trägt dazu bei, dass Phosphatgruppen an die Enzyme angehängt werden. Die Wissenschaftler beobachteten, dass bei Zellen Gesunder diese Reaktion sehr viel ausgeprägter ist als bei Zellen von Alzheimerpatienten. Auch im Vergleich mit Hautzellen von Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen wie etwa Parkinson gab es einen deutlichen Unterschied gegenüber den Alzheimerpatienten. Anhand ihrer Daten stellten die Forscher einen Alzheimer-Index auf. Deuten sowohl dieser Index als auch die klinische Diagnose auf Alzheimer hin, leidet der Patient mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit an der Krankheit. Der Index könnte daher zusammen mit der klinischen Diagnose künftig zur Früherkennung von Alzheimererkrankungen eingesetzt werden, folgern die Forscher.

Quelle: *PNAS*, DOI: 10.1073/pnas.0605411103; *BdW* 15.08.2006

Was Miesmuscheln so klebrig macht

Miesmuscheln nutzen einen chemischen Trick, um sich an verschiedenartige Oberflächen anheften zu können: Einer der Hauptbestandteile ihrer Klebproteine, ein kleines Molekül namens Dopa, kommt unter den im Meer herrschenden Bedingungen in zwei verschiedenen Formen vor. Eine dieser Varianten haftet sehr gut an Metallen oder Mineralien, während die andere eine starke Bindung mit organischen Materialien aller Art eingeht. Das haben amerikanische Forscher mithilfe eines Rasterkraftmikroskops gezeigt. Auf diese Weise gelingt es den Muscheln, sowohl metallische Schiffsrümpfe als auch Holz oder gar die Haut von Walen zu besiedeln. Schon länger ist bekannt, dass Dihydroxyphenylalanin, kurz Dopa, der Schlüsselfaktor bei der Bildung des Muschelklebstoffs ist. So verknüpft das kleine Molekül beispielsweise die verschiedenen Eiweißfäden im zuerst flüssigen Haftmittel fest miteinander und härtet den Bioklebstoff auf diese Weise. Auch gilt die Substanz, die interessanterweise gleichzeitig als Wirkstoff für die Behandlung der Parkinson-Krankheit eingesetzt wird, als wichtigster Faktor für die ungewöhnlich hohe Haftfähigkeit des Klebstoffs auf nassen Oberflächen. Wie genau Dopa diese gute Haftung ermöglicht, war bislang allerdings nicht bekannt. Um die Grundlagen der Klebewirkung

besser zu verstehen, versahen Forscher die Spitze eines Rasterkraftmikroskops mit einem einzelnen Dopa-Molekül und maßen anschließend, wie stark seine Wechselwirkung mit verschiedenen Materialien war. Dabei stießen sie auf zwei verschiedene Effekte: Kam das Dopa-Molekül mit einer anorganischen Oberfläche in Kontakt, heftete es sich mit einer unerwartet starken Kraft an das Material, ohne dabei jedoch eine chemische Bindung im klassischen Sinn auszubilden. Mit einer organischen Oberfläche kam es dagegen kaum zu einer Wechselwirkung, so dass es praktisch keinen Hafteffekt gab. Das änderte sich jedoch, als die Forscher die Randbedingungen des Versuchs denen im Meerwasser anglich. Dabei veränderte sich auch die chemische Struktur des Dopa – mit der Folge, dass es feste Bindungen zu verschiedenen organischen Oberflächen ausbildete und dafür kaum noch an den anorganischen haftete. Da im echten Meerwasser ein Gleichgewicht zwischen den beiden Dopa-Versionen herrscht und demnach ein Teil der Moleküle in der unveränderten und ein Teil in der modifizierten Form vorliegt, stehen den Muscheln beide Haftvarianten zur Verfügung, schließen die Forscher.

Quelle: *PNAS*, DOI: [10.1073/pnas.0605552103](https://doi.org/10.1073/pnas.0605552103); *BdW* 15.08.2006

Rotwein bekommt weiße Konkurrenz

Weißwein enthält möglicherweise ähnlich viele herzschützende Substanzen wie Rotwein. Das legt eine Studie an Ratten nahe, in der amerikanische Forscher die Herzleistungen der Tiere nach einer Traubendiät untersuchten. Dabei wirkte sich das Fruchtfleisch genauso positiv auf die Herzen der Nager aus wie die Traubenschalen. Bisher waren Wissenschaftler davon ausgegangen, dass sich die gesundheitsfördernden Substanzen von Weinbeeren hauptsächlich in deren Schale befinden. Da diese nur beim Keltern von Rotwein, nicht jedoch beim Weißwein verwendet werden, galt roter Wein als deutlich gesünder. Die Ergebnisse zeigen nun jedoch, dass Trauben sehr viel mehr bioaktive Substanzen enthalten und diese möglicherweise auch im Weißwein vorkommen. Als verantwortlich für die positive Wirkung von Rotwein gelten Substanzen wie Resveratrol und eine Gruppe von roten Farbstoffen, die so genannten Anthocyane. Sie sitzen hauptsächlich in der Schale roter Trauben und können das Herz vor Sauerstoffradikalen schüt-

zen. Einige Studien hatten jedoch schon darauf hingewiesen, dass auch Weißwein einen Schutzeffekt vor Herzerkrankungen besitzt. Um das genauer zu untersuchen, fütterten die Wissenschaftler einige Ratten entweder nur mit den Schalen von weißen Trauben, nur mit deren Fruchtfleisch oder mit Zuckerwasser. Nach dreißig Tagen entnahmen die Forscher den Ratten die Herzen und ließen sie unter künstlichen Bedingungen in einer Nährlösung weiter schlagen. Um einen Herzanfall zu simulieren, stoppten die Mediziner dann den Durchfluss der Nährlösung für 30 Minuten. Anschließend brachten sie das Herz durch Stromimpulse wieder in Gang und untersuchten schließlich die entstandenen Folgen. Der künstliche Herzanfall zerstörte bei den Herzen der mit Zuckerwasser gefütterten Ratten 35 Prozent des Herzmuskels. Die Herzen der mit Traubenschalen als auch der mit Fruchtfleisch gefütterten Ratten wiesen dagegen nur eine Schädigung von 20 Prozent auf. Zusätzlich zeigten ihre Herzen nach der Wiederbelebung auch noch eine doppelt so hohe Pumpleistung. Demnach muss es neben Resveratrol und den Anthocyanen aus der Schale auch noch andere gesundheitsfördernde Substanzen im Fruchtfleisch der Trauben geben, folgern die Wissenschaftler aus ihren Ergebnissen. Welche weiteren Stoffe das sind, müssen zukünftige Studien klären.

Quelle: *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, DOI: [10.1021/jf061048k](https://doi.org/10.1021/jf061048k); *BdW* 15.08.2006

Fettleibigkeit beginnt im Gehirn

Reize im Gehirn spornen schlanke Menschen möglicherweise zu mehr Energieverbrauch an als übergewichtige. Diesen Zusammenhang legt eine Studie an Ratten nahe, bei der zum Fettansatz neigende Versuchstiere mit Ratten verglichen wurden, die diese Veranlagung nicht hatten. Forscher fanden heraus, dass die schlanken Ratten mehr Rezeptoren für den Botenstoff Orexin im Gehirn aufweisen, was sie aktiver macht. Ein ähnliches Prinzip könnte auch beim Menschen existieren. Entgegen einer weit verbreiteten Annahme ist der grundsätzliche Kalorienverbrauch bei allen Menschen relativ gleich. So ist die Ursache für Übergewicht normalerweise immer das Resultat von zu viel Nahrungsaufnahme und zu wenig Bewegung, erklären die Wissenschaftler. Frühere Studien bei Menschen hatten bereits gezeigt, dass schlanke Menschen sich im Schnitt zwei Stunden mehr am Tag bewegen als übergewichtige. Die aktuellen Ergebnisse bei

Ratten bestätigen das und führen diesen Zusammenhang nun auf eine veränderte Gehirnaktivität zurück. In ihrer Studie verwendeten die Forscher Ratten, die aus zwei speziellen Zuchtlinien für die Untersuchung von Übergewicht stammten. Um das unterschiedliche Verhalten der Ratten zu untersuchen, zeichneten die Wissenschaftler alle Bewegungen der beiden Rattentypen mit einem Sensor auf. Bei gleichem Gewicht und Nahrungsaufnahme zeigten schlank veranlagte Ratten dabei höhere Aktivität, indem sie sich häufiger putzten und umherliefen als die zur Fettleibigkeit neigenden. Um nun den anregenden Effekt des Orexins bei den Versuchstieren zu überprüfen, spritzten die Forscher beiden Rattentypen diesen Botenstoff ins Gehirn. Es zeigte sich, dass die dünnen Ratten nun noch aktiver wurden als zuvor, die dicken hingegen nicht mit mehr Bewegung reagierten. Verantwortlich für diesen Effekt ist die geringere Anzahl der Andockstellen für Orexin im Gehirn der zum Übergewicht veranlagten Ratten. Wenn zu wenige Schlösser vorhanden sind, kann auch eine größere Anzahl Schlüssel nicht mehr Türen öffnen, erklären die Forscher. Falls diese Ergebnisse auch auf den Menschen zutreffen, wäre mehr Bewegung sinnvoller als eine Diät, sagen die Wissenschaftler. Mit den neuen Erkenntnissen könnten neue Strategien gegen Übergewicht oder Medikamente entwickelt werden, die die Bewegungskraft erhöhen.

Quelle: *American Journal of Physiology* DOI: [10.1152/ajpregu.00536.2005](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00536.2005); *BdW* 14.08.2006

Ausbruch aus dem Golfplatz

Ein gentechnisch verändertes Gras bahnt sich momentan im US-Bundesstaat Oregon den Weg in die Freiheit. Das Gentech-Gras hat sich schon bis in eine Entfernung von 3,8 Kilometer weit von seinem Ursprungsort ausgebreitet. Das von der Firma Scotts Company für Golfplätze entwickelte Gras trägt ein bakterielles Gen, das ihm Widerstandskraft gegenüber dem Unkrautvernichtungsmittel Roundup verleiht. Die für die Untersuchung beauftragten Wissenschaftler fanden neun der „Ausbrecher“ unter 20.400 getesteten Gräsern in einem Radius von bis zu 3,8 Kilometern um den Ort, an dem das Gras gezüchtet wurde. Die Forscher konnten nachweisen, dass das Gras durch die Übertragung von Pollen Kreuzungen mit Wildpflanzen gebildet hat und sich auch über Saatgut ausgebreitet. Das Problem bei der genveränderten Grassart ist, dass es sich um eine mehr-

jährige Pflanze handelt. Das bedeutet, sie wächst jedes Jahr wieder nach, im Gegensatz zu den meisten anderen gentechnisch veränderten Pflanzen wie Mais und Sojabohne, die nur ein Jahr überleben. Hinzu kommt, dass das Gras im Gegensatz zu den meisten anderen Gentech-Pflanzen viele nahe Verwandte in der Umwelt hat, so dass sie die genetische Veränderung an Wildkräuter übertragen kann. Das Ziel bei der Entwicklung des gegen „Roundup“ resistenten Grasses war es, Golfresen frei von Unkräutern zu halten. Nur die Pflanzen mit der gentechnisch erzeugten Resistenz überleben, wenn der Rasen mit dem Mittel besprüht wird. Jedes andere Kraut verdorrt. Daher gehe von den nun entkommenen Pflanzen aber auch keine akute Gefahr für die Umwelt aus, sagen die Wissenschaftler. Denn die Resistenz verleiht den Pflanzen nur dort einen Vorteil, wo das Pflanzenschutzmittel „Roundup“ eingesetzt wird. Im schlimmsten Fall kann sich die „Round-up“-Resistenz auch auf Unkräuter übertragen und ein neues Unkrautvernichtungsmittel muss entwickelt werden. Die Ausbreitung des genetisch veränderten Grasses werten die Forscher dennoch als ein Beispiel für die schwere Kontrollierbarkeit grüner Gentechnik.

Quelle: *New Scientist*, 12. August, S. 9: BdW 12.08.2006

Wie der Krebs auf den Hund kam

Ein internationales Forscherteam ist einer ansteckenden Form von Krebs bei Hunden auf die Spur gekommen. Die Tumorzellen beim so genannten Sticker-Sarkom stammen nicht von den eigenen Körperzellen der erkrankten Tiere ab, sondern von einem Wolf, der vor 200 bis 2.500 Jahren lebte. Krebsgewebe aus diesem Tier wurde seither wie ein Parasit von Opfer zu Opfer übertragen und hat sich so über die ganze Welt verbreitet. Bisher waren nur Krebsarten bekannt, deren Tumorzellen sich aus körpereigenem Gewebe bilden. Beim Sticker-Sarkom bilden sich an den Geschlechtsorganen der Hunde Tumoren. Diese Erkrankung wird vor allem bei der Paarung von Hund zu Hund übertragen. Zwar ist bekannt, dass manchen Krebsarten durch übertragbare Viren ausgelöst werden können. Im Fall des Sticker-Sarkoms zweifeln Forscher jedoch schon länger an einem solchen Ansteckungsweg über Viren. Gewissheit brachten nun die Forscher mithilfe von Genanalysen: Sie verglichen das Erbmaterial des Krebsgewebes von vierzig erkrankten Hunden miteinander und fanden heraus, dass dieses genetisch identisch war. Die Krebszellen

stammten ursprünglich von einem einzigen Wolf, ergaben weitere Untersuchungen. Im übertragenen Sinne hat also ein Stück dieses Wolfes die Jahrhunderte überdauert. Die Krebszellen haben eine Strategie entwickelt, das Immunsystem der Hunde zu überlisten, andernfalls würde das fremde Gewebe sofort abgestoßen werden, sagen die Forscher. Ihrer Ansicht nach beschreiben die neuen Erkenntnisse nicht nur ein kurioses Phänomen in der Natur. Die besonderen Eigenschaften der Krebszellen des Sticker-Sarkoms können vielmehr auch Einblicke in die Immunreaktion des Körpers auf Tumorzellen liefern.

Quelle: *Cell*, Bd. 126, S. 477; BdW 11.08.2006

Colwellia ist echt cool

Von einer Reihe Bakterienarten ist bekannt, dass sie problemlos mit Temperaturen von minus zwanzig Grad Celsius zurechtkommen. Sie leben im Eis in winzigen Flüssigkeitsbläschen, die kaum größer sind als sie selbst. Die Bakterien scheiden in diese Bläschen Substanzen aus, die Ähnlichkeit mit Xanthan haben. Diese Substanz wird in der Lebensmittelindustrie als Verdickungsmittel eingesetzt, kann aber auch die Bildung von Eiskristallen bis zu einer Temperatur von minus zweihundert Grad verhindern. Bisher waren die Wissenschaftler davon ausgegangen, dass unterhalb einer Temperatur von minus zwanzig Grad Celsius kein Stoffwechsel mehr möglich ist. Doch die Ergebnisse bei *Colwellia* schieben diese Grenze nun weit nach hinten. So konnten Forscher zeigen, dass die Mikroben selbst bei der Temperatur von flüssigem Stickstoff noch Eiweiße bilden. Dazu versorgten die Biologen einige *Colwellia*-Kulturen mit dem radioaktiv markierten Eiweißbaustein Leucin und überprüften anschließend, ob sich in den Bakterien Proteine mit diesen markierten Bestandteilen fanden. Sie kamen zu dem erstaunlichen Ergebnis, dass die Bakterien tatsächlich noch bei minus 196 Grad Celsius geringe Mengen von Leucin in Eiweiße einfügen. Ein anderes Forscherteam untersuchte die knapp 5.000 Gene der Eiskakterien, um den speziellen Substanzen auf die Spur zu kommen, die den Mikroben ihre Widerstandskraft gegen die Kälte verleihen. Dabei stießen die Wissenschaftler auf eine ganze Reihe von Erbgutabschnitten, auf denen Informationen für die Bildung von extrem effektiven Kälteschutzproteinen hinterlegt waren. Diese Ergebnisse demonstrierten nicht nur die extreme Anpassungsfähigkeit irdischer

Organismen, sondern lassen auch die Existenz außerirdischen Lebens sehr viel wahrscheinlicher erscheinen als bislang gedacht. Die gefrorenen Wasservorräte des Mars kommen nun prinzipiell ebenso als Lebensraum für Mikroorganismen in Frage wie der Eispanzer des Jupitermonds Europa.

Quelle: *New Scientist*, 12. August, S. 35; 11.08.2006

Was Pflanzen ihrem Nachwuchs mitgeben

Gestresste Pflanzen merken sich negative Erfahrungen und vererben diese Information an ihre Nachkommen. Das haben Schweizer Wissenschaftler in Untersuchungen an der Ackerschmalwand herausgefunden. Um sich an Stresssituationen besser anpassen zu können, erhöhen die Pflanzen die Geschwindigkeit, mit der sich ihre Gene verändern, beobachteten die Forscher. Diese höhere so genannte Mutationsrate geben die Pflanzen auch an ihre Nachkommen weiter. Die Forscher stressten die Pflanzen, indem sie sie ultravioletter Strahlung aussetzten oder mit bakteriellen Eiweißen behandelten. Als Folge dieser Faktoren stellten die Wissenschaftler bei den Pflanzen eine erhöhte Neigung zu genetischen Veränderungen fest. Auf diese Weise verbessern die Pflanzen ihre Chance, sich schneller an neue Umweltfaktoren anzupassen, erklären die Forscher. Diese erhöhte Mutationsrate konnten die Forscher bis in die vierte Nachfolgegeneration der Pflanzen nachweisen, obwohl diese den Stressreizen ihrer Ahnen gar nicht mehr ausgesetzt waren. Die erhöhte Neigung zu genetischer Variation wurde dabei durch so genannte epigenetische Effekte weitergegeben. Dabei bleibt die Abfolge der genetischen Bausteine zwar erhalten, jedoch verändert sich die Aktivität der einzelnen Gene. Mit dieser Informationsübermittlung verschaffen die Pflanzen ihren Nachkommen einen Vorteil, da diese sich so besser an die Umwelt anpassen können, folgern die Forscher. Mit ihren Tests an der Ackerschmalwand *Arabidopsis thaliana* haben die Forscher auf den gängigsten Modellorganismus für Pflanzenbiologen zurückgegriffen. Das unscheinbare Kohlgewächs hat für Pflanzengenetiker eine ähnliche große Bedeutung wie die Maus für die Säugetierforschung. Die Ergebnisse lassen sich so auch auf andere Pflanzenarten übertragen.

Quelle: *Nature*, DOI:10.1038/nature05022; BdW 07.08.2006



Die Robert Bosch Gesellschaft für medizinische Forschung

Das Dr. Margarete Fischer-Bosch Institut für Klinische Pharmakologie ist eine Einrichtung der Robert Bosch Gesellschaft für medizinische Forschung mbH. Seit seiner Gründung 1973 hat es sich zu einem in Deutschland führenden Forschungsinstitut für klinische Pharmakologie entwickelt. Im Rahmen des Projektes „Identifizierung neuer Therapietargets für die Behandlung des Mammakarzinoms“ ist die Stelle eines

promovierten Wissenschaftlers/ einer promovierten Wissenschaftlerin,

zunächst befristet bis Ende 2008, zu besetzen. Das Projekt ist Teil des Forschungsschwerpunkts „Molekulare Mechanismen der Entstehung und Therapie des Mammakarzinoms“ und ergänzt Aktivitäten unserer EU Marie Curie Training Site „Fighting Breast Cancer“.

Das Projekt befasst sich mit der Untersuchung spezifischer Merkmale von Brustkrebszellen, die bei der Metastasierung eine Rolle spielen und zur Identifizierung neuer therapeutischer Angriffstrukturen dienen sollen. Die kompetente Bearbeitung erfordert gute theoretische Kenntnisse der molekularen Grundlagen von Tumorgenese und Progression sowie profunde zellbiologische und molekularbiologische Kenntnisse zur Klonierung und Analyse von Tumorzellen sowie die in silico und in vitro Analyse von Kandidaten-Genen und Pathways. Die praktische Beherrschung moderner molekularbiologischer Analysetechniken wie Protein-, DNA- und RNAanalytische Methoden sowie humane Zellkultur und FACS-Analyse sind Voraussetzung. Für die Überprüfung von Ergebnissen stehen geeignete Patientenkollektive zur Verfügung. Inhaltlich ergänzt dieses Projekt unsere laufenden Brustkrebsforschungsaktivitäten auf dem Gebiet der Identifizierung von Risiko- und Therapie-prädiktiven Faktoren.

Das Projekt eröffnet die Möglichkeit zur Forschung in einem klinisch relevanten und hoch kompetitiven Forschungsfeld. Die Arbeitsgruppe partizipiert an interdisziplinären, nationalen und internationalen Forschungsnetzwerken. Neben der wissenschaftlichen Qualifikation sind gute kommunikative und integrative Fähigkeiten erforderlich. Wir bieten Ihnen neben einer anspruchsvollen Aufgabe in einem internationalen, jungen, hoch motivierten und dynamischen Forschungsteam eine leistungsgerechte Vergütung sowie interessante Weiterbildungsmöglichkeiten. Eine zusätzliche Altersversorgung, attraktive Mitarbeiterwohnungen und ein Fahrtkostenzuschuss für öffentliche Verkehrsmittel ergänzen unser Angebot.

Für telefonische Voranfragen steht Ihnen Frau Prof. Dr. Hiltrud Brauch, Leiterin des Forschungsschwerpunkts: Molekulare Mechanismen der Entstehung und Therapie des Mammakarzinoms, unter Telefon 0711/8101- 3705 gerne zur Ver-

fügung. Ihre Bewerbung mit den üblichen Unterlagen (wissenschaftlicher Lebenslauf und Werdegang, Zeugnisse) richten Sie bitte, gerne auch per e-mail, an das

Dr. Margarete Fischer-Bosch- Institut für Klinische Pharmakologie

Frau Prof. Dr. Hiltrud Brauch
Auerbachstr. 112 · 70376 Stuttgart
hiltrud.brauch@ikp-stuttgart.de



QIAGEN ist eines der erfolgreichsten Unternehmen in der Zukunftsbranche Biotechnologie. Wir sind ein stark expandierendes, innovatives Unternehmen mit eigener Entwicklung, Produktion und weltweitem Vertrieb. Mit unseren hochwertigen Produkten zur Isolierung und Analyse von Erbinformationen sind wir als Partner unserer Kunden aus Forschung und Industrie seit mehr als 20 Jahren international bekannt.

Für unsere Sequenzierungsabteilung suchen wir zum nächstmöglichen Zeitpunkt einen

Molekularbiologen (m/w)

Ihr Aufgabenbereich:

- Bearbeitung von Sequenzierungen im Kundenauftrag
- Mitarbeit in einem Projektteam an der Assayentwicklung im Kundenauftrag
- Programmierung von Software zum Datenmanagement und der Sequenzierauswertung

Ihre Qualifikationen:

- fundierte naturwissenschaftliche Ausbildung
- Erfahrung in der DNA Sequenzierung, sowie in der DNA Sequenzanalyse
- Kenntnisse gängiger molekularbiologischer Techniken
- Kenntnisse im Datenbankmanagement und Interesse an bioinformatischen Fragestellungen
- Programmierkenntnisse in Windows und Linux (VBA, Windows, Perl, CGI-Scripte)

Wenn Sie dieses anspruchsvolle und interdisziplinäre Aufgabengebiet reizt, Sie engagiert, kreativ und ein Teamplayer sind, Sie Ideenreichtum besitzen und keine Scheu vor Kundenkontakt haben, dann freuen wir uns auf Ihre Bewerbung unter Angabe der Referenznummer JL 08/06 an die unten stehende Adresse oder an hr-de@qiagen.com.

QIAGEN GmbH

Human Resources · QIAGEN Strasse 1
40724 Hilden · Germany



Die Saaten-Union Resistenzlabor GmbH

weitert ihre Forschungsaktivitäten im Bereich Getreidetransformation und die Produktion doppelhaploider Getreidelinien in Züchtung und Forschung aus.

Dafür suchen wir ab dem 01.10.2006

3 Technische Assistenten/innen (LTA, BTA, CTA, Laboranten, Gärtner)

für Labor- und Gewächshausarbeiten in Getreidetransformation und Getreidegewebekultur (Doppelhaploide)

Zunächst ist eine grundlegende Einarbeitung am Firmensitz in Leopoldshöhe vorgesehen. Anfang 2007 werden die erfolgreichen Bewerber/innen in der Betriebsstätte im Pflanzenbiotechpark Gatersleben aktiv und etablieren mit der Gruppenleitung und enger Zusammenarbeit mit der Betriebsstätte in Leopoldshöhe die Technologien zur Getreidetransformation und zur Erstellung doppelhaploider Linien. Die Fortführung und Weiterentwicklung der begonnenen Weizen- und Gerstentransformationsarbeiten und die Erarbeitung effizienter Verfahren zur Produktion von doppelhaploiden Getreidelinien (Antherenkultur, isolierte Mikrosporenkultur und weite Kreuzungen) in Weizen, Gerste und ggf. auch Roggen, Hafer, Triticale und Durum gehören mit zu den Aufgaben.

Gefordert werden gute Kenntnisse in der pflanzlichen Gewebekultur (möglichst Getreidetransformation und/oder der Produktion doppelhaploider Linien), Englischkenntnisse wären vorteilhaft, sind aber nicht Voraussetzung. Exzellente Teamfähigkeit, hohe Flexibilität Motivation und Belastbarkeit (Wochenendarbeit, Überstunden) werden als selbstverständlich vorausgesetzt. Eine enge Zusammenarbeit mit dem Standort in Leopoldshöhe und den Gesellschafterbetrieben ist essentiell.

Schwerbehinderte Bewerber/innen werden bei gleicher Eignung bevorzugt.

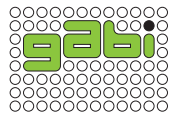
Kontakt (schriftliche oder e-mail Bewerbung) bei:

Dr. Jens Weyen

Saaten-Union Resistenzlabor GmbH

Hovedisser Str. 92 · 33818 Leopoldshöhe
weyen@saaten-union-labor.de

gefördert durch:



Genomanalyse
im biologischen
System Pflanze



Nationales
Genomforschungsnetz



Genomforschung an
Mikroorganismen



Funktionelle Genomanalyse
im tierischen Organismus

Impressum

GenomXPress Nr. 3/06 · September 2006
Newsletter von GABI, NGFN, GenoMik und FUGATO
mit Informationen aus der deutschen Genomforschung.

Der GenomXPress erscheint im März, Juni,
September und Dezember. Redaktionsschluss
für die nächste Ausgabe ist der 10.11.2006.

Herausgeber

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

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

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

Redaktion

Dr. Jens Freitag · Dr. Saskia Dombrowski
GABI Geschäftsstelle
c/o Max-Planck-Institut für
Molekulare Pflanzenphysiologie
Am Mühlenberg 1 · 14476 Golm
Tel 0331-567-8301 · Fax 0331-56789-8301
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. Kirsten Sanders
(FUGATO-Sekretariat)
Adenauerallee 174 · 53113 Bonn
Tel 0228-91447-54 · Fax 0228-2234-97
ksanders@fugato-sekretariat.de

