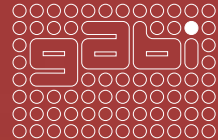




Das Deutsche
Human Genom
Projekt



Genomanalyse
im Biologischen
System Pflanze

GENOMXPRESS

1/01

Informationen aus der Deutschen Genomforschung · Ausgabe März 2001

IMPRESSUM

GenomXPress Nr. 1 · März 2001
Newsletter des DHGP und GABI mit Informationen aus der deutschen Genomforschung.
Der GenomXpress erscheint im März, Juni, September und Dezember.
Redaktionsschluss für die nächste Ausgabe ist der 31. Mai.
Der GenomXPress ist der Nachfolger des DHGP XPRESS (ISSN 1437-3491).

HERAUSGEBER

Wissenschaftliches Koordinierungskomitee des Deutschen Humangenomprojektes (DHGP)
Wissenschaftliches Koordinierungskomitee des Projektes Genomanalyse im Biologischen
System Pflanze (GABI)

REDAKTION

Dr. Jörg Wadzack
Geschäftsstelle des DHGP
Heubnerweg 6 · 14059 Berlin
Tel 030-32639-171 · Fax 030-32639-262
dhgp-info@dhgp.de

Dr. Jens Freitag
GABI Geschäftsstelle
c/o Max Planck Institut für
Molekulare Pflanzen Physiologie
Am Mühlberg 1 · 14476 Golm
Tel 0331-567-8301 · Fax 0331-56789-8301
Freitag@mpimp-golm.mpg.de

Der Inhalt des GenomXPress ist auch über die Internetseiten des DHGP
und GABI (<http://www.dhgp.de> bzw. <http://www.gabi.de>) abrufbar.

Dieser Newsletter wird aus Mitteln des BMBF gefördert.

ISSN 1437-3491

EDITORIAL	2
DAS ARABIDOPSIS GENOM	
Eine Blaupause für die Genome höherer Pflanzen	3
FUNKTIONELLE GENOMANALYSE BEI ARABIDOPSIS THALIANA	
Erzeugung und Nutzung genetischer Diversität.....	6
SEQUENZ DES MENSCHLICHEN GENOMS PUBLIZIERT	
erste Analyse bringt neue Erkenntnisse.....	12
RNOMICS	
Identifizierung kleiner, nicht-Protein-kodierender RNAs in der Zelle	14
THE PLANT GENOME RESEARCH PROGRAM (PGRP)	
of the National Science Foundation (USA)	18
MAKROMOLEKÜLE FEST IM GRIFF	
Ein Firmenportrait der Jerini Bio Tools GmbH aus Berlin.....	20
PLA-GLOSSAR	
Häufig verwendete Begriffe aus dem Bereich Patentierung und wirtschaftliche Verwertung	23
NEWS & CONFUSE	
Informationen, Treffen und Veranstaltungen.....	25
SCIENCE DIGEST	
Nachrichten und Kurzberichte.....	36
JOBBÖRSE	39
IMPRESSUM	48

EDITORIAL

Liebe Leserinnen und Leser,

nach mehr als drei Jahren und 10 Ausgaben des DHGP XPRESS war eine Neugestaltung unseres Newsletters längst überfällig. Vor allem in den letzten beiden Jahren hat sich der Newsletter von einem ursprünglich sporadisch erscheinenden Mitteilungsblatt zu einem regelmäßigen Kommunikations- und Informationsmedium für das Deutsche Humangenomprojekt und darüber hinaus entwickelt. Der Newsletter erreicht neben den Wissenschaftlern aus den Projekten inzwischen regelmäßig über 500 Interessierte aus den Bereichen Medien, Politik und Öffentlichkeit.

Anspruch des DHGP XPRESS war es immer, nicht nur aus dem DHGP selbst, sondern auch über andere wichtige Ereignisse und Aktivitäten der deutschen Genomforschung insgesamt zu berichten.

Vor diesem Hintergrund ist der jetzt erfolgte Schritt, einen gemeinsamen Newsletter von Deutschem Humangenomprojekt (DHGP) und der Genominitiative im biologischen System Pflanze (GABI) herauszugeben, naheliegend und folgerichtig.

GenomXPress ist der Titel für den gemeinsamen Newsletter von DHGP und GABI. Mit diesem Medium möchten wir Informationen zur Genomforschung in Deutschland transferieren und ein Forum schaffen, in dem sich die Genomforschung verständlich und forschungsfeld-

übergreifend äußert.

Das X im Titel GenomXPress kann für vieles stehen. So kann es zum Beispiel als das verbindende Element zwischen Genom und Presse aufgefasst werden, oder auch als eine etwas modische Wortvariante «Xpress» gelesen werden und Geschwindigkeit bedeuten. Geschwindigkeit, mit der sich die Genomforschung entwickelt. Genauso könnte man es als X für das uns noch Unbekannte – die Variable X –, welche Wissenschaftler verstehen und nutzen lernen möchten, deuten. Das X kann aber auch ein Chromosom symbolisieren oder gar als Genom mal Presse interpretiert werden. Sicher sind noch viele weitere Spielarten um das X möglich, beschränken wir uns hiermit auf diese.

Im Newsletter jedoch sollen alle Facetten der Genomforschung abgebildet werden, so dass ein für Sie interessantes Printmedium entsteht. Im gemeinsamen Auftreten von DHGP und GABI sehen wir die Chance, über das jeweils andere Forschungsfeld zu informieren, das Interesse an diesem zu wecken und vielleicht sogar Interaktionen zwischen beiden zu fördern. Nicht grün versus rot, rot versus grün, sondern grün und rot, ist unser Motto im GenomXPress.

Durch den GenomXPress erhalten Sie die Möglichkeit, ausgewählte Projekte im DHGP und in GABI besser kennen zu lernen. In der aktuellen Ausgabe berichten wir u. a. über zwei Meilen-

steine der Genomforschung: Die vollständige Sequenzierung der Modellpflanze Arabidopsis thaliana im Dezember 2000 und die Veröffentlichung sowie eine erste Analyse der menschlichen Sequenz im Februar 2001.

Die kleine Tradition des DHGP XPRESS, ein Start-up Unternehmen vorzustellen, behalten wir im GenomXPress bei, denn wir sind davon überzeugt, dass die Genomforschung auch die ökonomischen Strukturen in unserer Gesellschaft verändern wird. Ab und zu wollen wir im GenomXPress über unseren Tellerrand hinaus schauen und über Genominitiativen anderer Länder berichten. So wird Ihnen zum Beispiel in diesem Heft über die amerikanische NSF Pflanzengenominitiative berichtet. Ebenfalls eine Tradition des vorherigen Newsletters ist der Glossar der Patent- und Lizenzagentur im Deutschen Humangenomprojekt. Dieser wird auch im GenomXPress beibehalten, um juristische Termini besser verstehen und einordnen zu lernen. In «Science Digest» und «News & Confuse» finden Sie alles das, was uns noch interessant und mitteilenswert erscheint.

Wir wünschen Ihnen viel Spaß und natürlich möglichst viele Aha-Effekte beim Lesen und hoffen natürlich auf Ihre tat- und wortkräftige Unterstützung für die weiteren Nummern des GenomXPress.

Mit fröhlichen Grüßen aus Berlin und Potsdam,
Jörg Wadzack und Jens Freitag

DAS ARABIDOPSIS GENOM

– Eine Blaupause für die Genome höherer Pflanzen · Klaus F. X. Mayer

Im Dezember 2000 wurde die vollständige Genomsequenz der Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) veröffentlicht. Was ist dieses unscheinbare Unkraut, und warum wurde ausgerechnet eine Pflanze sequenziert, die fast ausschließlich Pflanzenbiologen bekannt ist? Arabidopsis ist ein Kohlgewächs und ein naher Verwandter von Raps, Blumenkohl und Broccoli. Pflanzenbiologen weltweit schätzen Eigenschaften wie kurze Generationszeit, Anpruchslosigkeit, Diploidie und kleine Genomgröße, so dass Arabidopsis zum Modellorganismus der Pflanzenwelt wurde. Arabidopsis hat damit für Pflanzenbiologen eine ähnliche Bedeutung wie die Maus für die Säugetierforschung. Das Arabidopsis Genom ist eines der kleinsten bekannten Pflanzengenome und umfasst rund 125 Megabasen (1,25 x 10⁸ Basenpaare). Die Genomgröße bewegt sich damit in der Größenordnung anderer vollständig sequenzierter Modellgenome wie die von *Drosophila melanogaster* und *Caenorhabditis elegans*, ist aber rund 10 mal größer als das Genom der Hefe. Genomgrößen in Pflanzen variieren bis zum tausendfachen, und im Vergleich zu anderen Pflanzen und Nutzpflanzen ist das Arabidopsis Genom ein Winzling. Nutzpflanzengenome wie beispielsweise die von Mais, Weizen und Gerste sind um ein vielfaches größer.

Im Vergleich zu den Genomsequenzen anderer multizellulärer eukaryotischer Organismen hat das veröffentlichte Arabidopsis Genom einen

ungewöhnlich hohen Qualitätsstandard. Große Bereiche der hochrepetitiven subzentromerischen Regionen wurden ermittelt, und neben den 5 Zentromeren sind nur 6 kleine Lücken in der genomischen Sequenz vorhanden. Bei anderen Genomen vergleichbarer Größe waren es zum Teil mehr als 1.000 Lücken, die zum Zeitpunkt der Publikation noch geschlossen werden mussten. 115 der etwa 125 Mb des Arabidopsis Genoms wurden ermittelt, nur die zwei jeweils etwa 3,5 bis 4 Mb umfassenden und aus hochrepetitiver rDNA bestehenden Nucleolus organisierenden Regionen (NORs) und die «Kern» Zentromere wurden nicht sequenziert. Ähnliche qualitative Standards wurden auch für die Auswertung und Analyse der Sequenz zugrundegelegt. Aufwändige bioinformatische Analysen und individuelle Beurteilung jedes einzelnen prognostizierten Genes stellten sicher, dass der höchstmögliche Standard für die mehr als 25.000 Gene erreicht wurde. Zusammen mit den Analysen, die auf Ebene der individuellen Chromosomen und des ganzen Genoms durchgeführt wurden, stellt das Arabidopsis Genom ein Modell für Genome höherer Pflanzen und einen Meilenstein in der Pflanzenbiologie dar. Alle im Rahmen des Genomprojektes entstandenen Sequenzen und Analysedaten sind öffentlich frei verfügbar.

Ein kleiner Überblick über das Arabidopsis Genom

Wie ist das Genom der Ackerschmal-

wand strukturiert und welche Besonderheiten existieren? Die großen Unterschiede in der Größe von Pflanzengenomen werden zum großen Teil auf das Vorhandensein großer Mengen repetitiver Elemente und mobiler Elemente (Transposons) zurückgeführt. Auch in Arabidopsis thaliana finden sich große Bereiche, vor allem rund um die Zentromere, die zu einem großen Teil aus repetitiven Elementen bestehen. Etwa 14% des Genoms bestehen aus Transposons, die jedoch teilweise sehr stark degeneriert und nicht mehr funktional sind. Trotzdem können manche dieser Elemente unter bestimmten Bedingungen wieder aktiviert, d.h. zur Exzision und Reintegration an einem anderen Ort im Genom mobilisiert werden. Transposons im Arabidopsis Genom haben eine zur Genverteilung umgekehrte Verteilung. Im allgemeinen finden sie sich nur vergleichsweise selten in den reichen, euchromatischen Regionen des Genoms, sind aber in den vergleichsweise genärmeren Regionen des Genoms rund um die Zentromere in höherer Dichte vorhanden.

Obwohl die Gendichte in den subzentromerischen Regionen deutlich niedriger ist, sind in diesen Regionen eine Reihe von Genen lokalisiert, die zum Teil von essentieller Bedeutung für die Pflanze sind. Es ist außerdem von großem Interesse, essentielle Bestandteile funktionaler Pflanzenzentromere zu charakterisieren, die für die korrekte Chromosomenverteilung

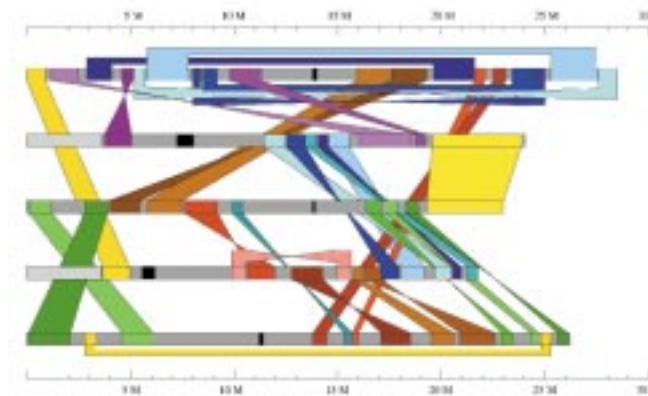


Abbildung 1:
Duplizierte Segmente im Arabidopsisgenom
Die 5 Chromosomen der Ackerschmalwand sind als graue, waagerechte Balken dargestellt, die Zentromere schwarz markiert. Hellgrau sind die Nucleolus-organisierenden Regionen auf Chromosom 2 und 4. Farbige Bänder entsprechen duplizierten Segmenten, also Bereiche mit hoher Sequenzähnlichkeit und einer konservierten Abfolge ähnlicher Gene. Die Bänder sind verdreht, wenn die entsprechenden Segmente entgegengesetzt orientiert sind.
Der Maßstab ist in Millionen Basenpaaren angegeben.



Abbildung 2: Das Arabidopsisgenom in Zahlen: Die Tabelle gibt einige Eckdaten des Arabidopsisgenoms an. Im zweiten Teil ist die Zahl der Proteine angegeben, die von PEDANT funktionellen Kategorien zugewiesen wurden (siehe Text).

A) Arabidopsis thaliana Wildtypblüte, B) mutante Blüte, der zentrale Blütenorgane fehlen, C) die 5 Arabidopsis Chromosomen, mit dem Fluoreszenzfarbstoff DAPI gefärbt, D) Zeichnung einer Wildtyppflanze. Im Hintergrund die erste bekannte Darstellung der Ackererschmalwand, Johannes Thal um 1588.

(bp Basenpaare, kb Kilobasenpaare, Mb Millionen Basenpaare)

(Herzlichen Dank an J. Berger, Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Tübingen (A) und P. Franz, Universität Amsterdam (C).)

auf Tochterzellen während der Zellteilung nötig sind. Man kann die hochrepetitiven und genarmen Subzentromerregionen also nicht als genomischen junk oder informationslose Struktur-DNA vernachlässigen.

Besonderheiten des Arabidopsis Genoms zeigen sich im Vergleich mit anderen bekannten Genomen. Es ist nicht überraschend, dass die Anzahl der Gene mit zunehmender Komplexität der Organismen zunimmt. So enthält das Genom der Ackererschmalwand etwa die vierfache Anzahl an Genen im Vergleich zum unizellulären Modellorganismus Hefe. Erstaunlich ist jedoch die größere Anzahl an Genen im Vergleich zu Drosophila und C. elegans trotz etwa vergleichbarer Genomgrößen. So kodiert das C. elegans Genom auf rund 100 Mb für etwa 19.000 Gene und Drosophila auf 120 Mb für etwa 13.600 Gene.

Was haben Pflanzen und Tiere hinsichtlich ihrer genetischen Grundausstattung gemeinsam und was unterscheidet sie voneinander? Benötigen Pflanzen ein größeres Genrepertoire, um aufgrund ihrer sessilen Lebensform angemessen auf biotische und abiotische Umwelteinflüsse zu reagieren? Trotz der größeren Anzahl an Genen findet sich in Arabidopsis eine ähnliche Anzahl von Proteintypen wie in Drosophila und C. elegans (~13.500). Unter Proteintypen versteht man dabei die Summe aus der Zahl der Proteinfamilien und der Zahl der Proteine, die keiner Familie angehören. Im Vergleich zu anderen Organismen gehört in Arabidopsis ein weit kleinerer Prozentsatz an Genen keiner Genfamilie an. Andererseits ist ein weit grö-

ßerer Anteil mit einem oder mehreren (sequenz-)homologen Familienmitgliedern im Genom vorhanden. Dies beruht zum einen auf zahlreichen Genfamilien, die weit mehr Mitglieder haben als in anderen Reichen des Lebens und möglicherweise während der Evolution erweitert wurden. Zum anderen finden sich im Arabidopsis Genom auch zahlreiche Duplikationen, entweder als Tandems, also als zwei oder mehrere sequenzhomologe Gene, die direkt aufeinanderfolgend auf dem Genom angeordnet sind, oder in Form von segmentalen Duplikationen.

Als segmentale Duplikationen werden große genomische Segmente bezeichnet, die an anderer Stelle des Genoms ein sehr ähnliches Gegenstück haben (Abb.2). Rund 60% des Genoms sind Teil solcher segmentaler Duplikationen. Die beobachteten Muster können sehr komplex sein. Sowohl Orientierung als auch Abfolge einzelner Subbereiche einer größeren Region können in ihrer Abfolge durchmischt sein und duplizierte Bereiche können ihre Entsprechung auf demselben Chromosom oder auf einem anderen Chromosom haben. Mehr als 17000 Gene liegen in diesen segmental duplizierten Bereichen, von denen etwa 6300 Gene ein hochhomologes Pendant im korrespondierenden Segment haben. Bei genauerer Analyse der Feinstruktur der einzelnen segmental duplizierten Bereiche findet man, dass sequenzhomologe Bereiche mit solchen abwechseln, die keine Entsprechung haben. Grundsätzlich gibt es zwei Erklärungsmöglichkeiten für diese Beobachtungen. Zum einen können Duplikatio-

nen einzelner Bereiche unabhängig voneinander stattgefunden haben, oder es hat während der Evolution von Arabidopsis mindestens einmal eine Polyploidisierung, d.h. eine Verschmelzung zweier Genome, stattgefunden. Einige Beobachtungen sprechen für die zweite Hypothese, obwohl der erste Mechanismus oder das gleichzeitige Wirken beider Mechanismen nicht ausgeschlossen werden kann. Polyploidisierung ist ein sehr häufig beobachtetes Phänomen in Pflanzen und weniger häufig im Tierreich. Viele unserer Nahrungsmittel basieren auf polyploiden Kulturpflanzenvarianten wie z.B. Weizen, Kartoffel und Spinat. Auf den ersten Blick ist es schwer zu erklären, wie die 5 Chromosomen des Arabidopsis thaliana Genoms durch Verschmelzung zweier Genome zustande gekommen sein sollen. Interessanterweise haben jedoch die meisten der mit Arabidopsis nahe verwandten Arten 8 Chromosomen. Das heutige Arabidopsis Genom kann deshalb durch Verschmelzung zweier Genome mit jeweils 4 Chromosomen und nachfolgender Reorganisation und Fusion von ganzen Chromosomen oder Chromosomenteilen entstanden sein. Als ein Beleg dafür kann das Duplikationsmuster von Chromosom 1 gewertet werden, auf dem große Teile auf demselben Chromosom dupliziert sind. Arabidopsis Chromosom 1 kann deshalb durch Verschmelzung sich entsprechender Chromosomen entstanden sein. Ein weiterer Fingerzeig sind teilweise noch detektierbare Reste von repetitiven Telomereinheiten, die sich im Gegensatz zu ihrer normalen Position an den Enden der Chromosomen

innerhalb einzelner Chromosomenarme befinden und als Überbleibsel von Chromosomenfusionen gedeutet werden können. Ob solch eine Polyploidisierung durch eine Fusion identischer Genome (Autopolyploidie) oder zweier verwandter Genome (Allopolyploidie) entstanden ist, darüber kann nur spekuliert werden. Einerseits können bei Verschmelzung nicht identischer Genome die oben beschriebenen Feinstrukturunterschiede sich entsprechender Bereiche bereits vorhanden gewesen sein. Andererseits verblieb nach der Verschmelzung(en), die vor etwa 100-130 Mio Jahren stattgefunden hat(ten), genügend Zeit, um durch Geninsertionen und Genverlust die gefundenen Feinstrukturunterschiede herauszubilden.

Was lernen wir vom Genom

über die Eigenheiten des pflanzlichen Lebensstils? Zuerst ist da die große Anzahl von kernkodierten Proteinen, die potentiell in die Chloroplasten transportiert werden und mittel- oder unmittelbar zum autotrophen Lebensstil beitragen. Etwas verborgener Einsichten liefern speziesübergreifende Vergleiche bezüglich Häufigkeit und Vorhandensein spezifischer funktioneller Domänen. Vergleiche mit Drosophila, C. elegans und Hefe zeigen, dass bestimmte funktionelle Domänen in Arabidopsis thaliana wesentlich häufiger oder weniger häufig sind, nur bei Pflanzen vorkommen oder gar völlig fehlen. Diese Daten zeigen, dass bestimmte Funktionen in Pflanzen eine andere Gewichtung und Bedeutung haben, und lassen Vermutungen und Rückschlüsse über die evolutionäre Entstehung dieser Domänen zu. Beispielsweise sind die eine Vielzahl sekundär-metabolischer Reaktionen katalysierenden Cytochrome P450 Proteine im Vergleich zu anderen Organismen überrepräsentiert, was mit dem weit ausgeprägteren Sekundärstoffwechsel in Pflanzen zusammenhängt. Ein weiteres Beispiel sind bestimmte Transkriptionsfaktorfamilien wie MADS Box, NAC Domäne, Myb Faktoren oder zur GRASS Familie gehörige

Faktoren, die in Arabidopsis stark überrepräsentiert sind oder in anderen Organismen gar nicht gefunden werden.

Auf den ersten Blick überraschend ist die große Anzahl von Arabidopsis Genen, die signifikante Homologien zu Genen des Menschen aufweisen, die in der Entstehung von Erbkrankheiten und Krebserkrankungen eine Rolle spielen. Was hat Arabidopsis mit Krebs und menschlichen Erbkrankheiten zu tun?

Oft stellt sich bei genauerer Analyse der betreffenden Gene sehr schnell heraus, dass die Gene in grundlegenden zellulären Mechanismen involviert sind. Beispielsweise sind eine Reihe dieser Gene in DNA Reparaturmechanismen nach Schädigung durch z.B. UV Strahlung involviert. Es verwundert nicht, dass ähnliche molekulare Funktionen auch in Pflanzen vorhanden sind.

Heraushebenswert sind Homologien von Arabidopsis Genen zu menschlichen Krankheitsgenen, für die in anderen Modellorganismen keine Entsprechung gefunden wurde, wie z.B. für BRCA1 und 2, die an der Entstehung einer Form von Brustkrebs beteiligt sind. Solche Beispiele zeigen, dass Pflanzen uns molekular manchmal näherstehen als wir vermuten.

Die Analyse des Arabidopsis Genoms gibt uns erstmals einen Einblick in das Genrepertoire, das für das Leben einer höheren Pflanze notwendig ist. Erstmals haben wir einen Überblick über das komplette Genom und wissen um die mehr als 23.000 (90%) Gene, die, zusätzlich zu den bisher experimentell detektierten Genen, die genetische Grundlage pflanzlichen Lebens bilden. Dies ist ohne Zweifel ein Meilenstein in der Pflanzenbiologie. Trotzdem ist unser Wissen nach wie vor eingeschränkt. Die Daten und das Wissen, das wir nun haben, lässt sich mit der Liste von Einzelbauteilen einer Maschine vergleichen. Ohne das Wissen, wie die einzelnen Komponenten zueinander montiert werden müssen, wie sie ineinander greifen und welche Abhängigkeiten zwischen einzelnen Teilen und Modulen herrschen, ist ein Verstehen des Ge-

samtapparates unmöglich. Auf die Biologie übertragen heißt dies, dass die Verzahnung der einzelnen Gene zu spezifischen «Pathways» (Signale, Metabolismus, Regulation etc.) und deren komplexes Ineinandergreifen aus einem Set von Einzelteilen die „große Maschine“ Pflanze bilden. Die Rolle und die Funktionen der überwiegenden Anzahl von Genen ist bisher weitgehend unbekannt. Teilweise können zwar Aussagen über die Funktion gemacht werden. Diese betreffen jedoch nur das isoliert betrachtete Gen, nicht aber den funktionellen Kontext. So wissen wir beispielsweise nur in den wenigsten Fällen, welche Gene durch bestimmte Transkriptionsfaktoren reguliert werden, mit welchen Faktoren diese interagieren und welchen Regulationsmechanismen sie unterliegen. Es wird das Ziel der nächsten Jahre sein, die Rolle und Funktion jedes einzelnen Gens zu untersuchen und so den Bauplan für den korrekten Zusammenbau des Apparates Pflanze zu ergründen. Auch hier werden und sind internationale Anstrengungen zur Erreichung dieses Ziels vonnöten. Das bundesdeutsche GABI (Genomanalyse im biologischen System Pflanze) Projekt steht in diesem Kontext. Ein breites Spektrum von Ansätzen konzentriert sich auf die funktionelle Untersuchung im großen Maßstab: vom Ausschalten individueller Gene über die Charakterisierung von metabolischen Veränderungen oder Expressionsänderungen unter bestimmten Umweltbedingungen bis hin zur Analyse kompletter Transkriptome definierter Zelltypen. Zweifelsohne werden wir aus diesen Untersuchungen vieles über den Lebensstil der für unser Leben und Überleben so wichtigen Pflanzen lernen.

Klaus F. X. Mayer

GSF/MIPS
Ingolstädter Landstrasse 1
85764 Neuherberg
mayer@gsf.de
www.mips.gsf.de

FUNKTIONELLE GENOMANALYSE BEI ARABIDOPSIS THALIANA

Erzeugung und Nutzung genetischer Diversität
Koen Dekker und Thomas Altmann

Grün versus Rot

Seit vielen Jahrzehnten haben es Pflanzenzüchter mittels klassischer Züchtung geschafft, Jahr für Jahr den Ertrag unserer Kulturpflanzen um mehrere Prozent zu steigern. Auch die Molekularbiologie liefert zunehmend ihren Beitrag, hauptsächlich in der Form von Marker-gestützter Züchtung. Angesichts der Tatsache, dass für immer mehr Menschen hochwertige Nutzpflanzen auf geringeren und insbesondere auf weniger geeigneten Flächen mit immer knapper werdender Wasserversorgung angebaut werden müssen, stellt sich die Frage, wie der Einsatz moderner Technologien hier erweitert werden kann. Weil bei der Nahrungsmittelproduktion die angebauten Sorten rein nach ihrer Leistungsfähigkeit ausgewählt werden können, und nicht – wie im Roten Bereich – die «quality-of-life» von Individuen und die damit für die Gesellschaft verbundenen Kosten im Vordergrund stehen, spielen hierbei weniger ethische sondern vielmehr technische Fragen bezüglich Sicherheit und Machbarkeit eine Rolle. Einen wesentlichen Beitrag für die Erweiterung des züchterischen Methodenspektrums leistet die funktionelle Genomanalyse bei

Pflanzen, die entscheidende Informationen über die agronomischen Merkmale der Pflanzen bestimmenden Gene liefert. Da die Genome der meisten unserer Kulturpflanzen, insbesondere die der Gräser, sehr umfangreich und viele Kulturpflanzen zudem polyploid sind (der Weizen als eine unserer wichtigsten Kulturarten z.B. ist hexaploid und besitzt ein Genom von ca. 16 Gbp, etwa 5-mal größer als das Humangenom), ist es für die Klärung grundsätzlicher Fragen zur Funktion von Pflanzen notwendig, einfachere Modellsysteme zu studieren. Ein herausragendes pflanzliches Modellsystem stellt *Arabidopsis thaliana* dar. Diese Verwandte von Raps, Kohl und Senf ist diploid und besitzt ein äußerst kompaktes Genom von ca. 130 Mbp verteilt über 5 Chromosomen mit insgesamt ca. 25.000 Genen. Daher stellt sie derzeit eines der bedeutendsten Untersuchungsobjekte für die funktionelle Genomanalyse dar.

Arabidopsis thaliana,

ein unauffälliges Pflänzchen namens Ackerschmalwand, tritt im Feld als ein gewöhnliches «Unkraut» auf, stellt im Labor aber ein hervorragendes Modell dar. Sein vollständig

sequenziertes Genom wurde im Dezember 2000 veröffentlicht und bildet die Basis für die nun anstehende Analyse der Funktionen seiner Gene. Es durchläuft seinen Lebenszyklus innerhalb von 3 Monaten, benötigt nur eine geringe Fläche für seine Kultivierung (es können ca. 300 Linien auf 1 qm angezogen werden), ist sehr leicht mutagenisierbar und stellt damit ein ideales genetisches Untersuchungsobjekt dar. Eine weitere herausragende Eigenschaft ist die sehr leicht zu erzielende genetische Transformierbarkeit (Einführung und stabile Integration von Fremd-DNA), die durch einfaches Eintauchen in eine Suspension von Agrobakterien erreicht werden kann. Leider sind in Pflanzen noch keine effizienten Methoden zur «Targetted-Gene-Replacement» allgemein zugänglich, jedoch stehen für die Aufklärung der Funktion der 25.000 Gene andere Ansätze zur Verfügung, wie die effiziente Erzeugung von Insertionsmutanten, die Modulation von Genen durch Einführung von «Antisense-», «RNAi»-Genkonstrukten, die Erzeugung von Mutanten durch Strahlung oder Chemikalien und die Nutzung natürlicher Varietäten. Dieses breite Spektrum an Technologien steht bereit um für die

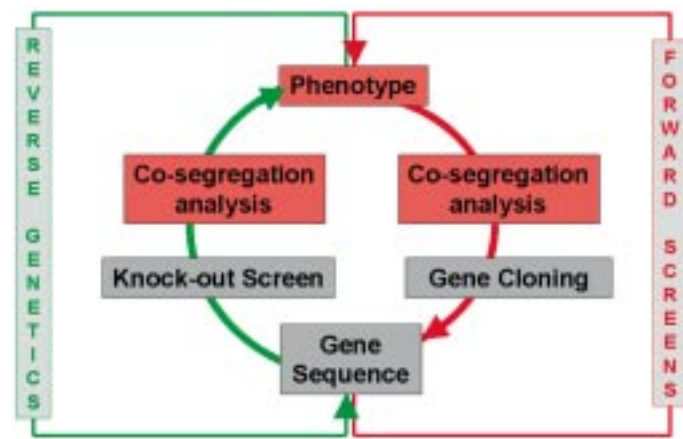
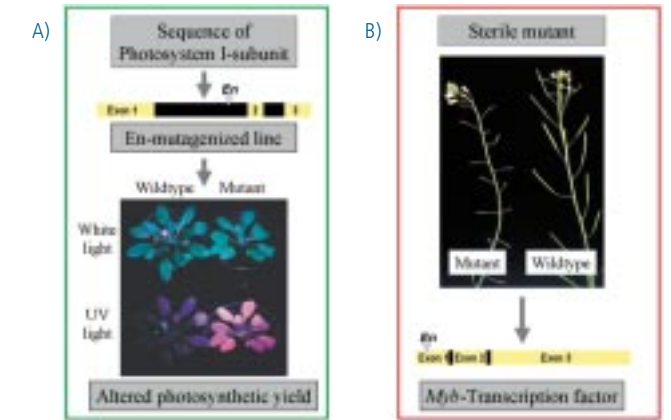


Abbildung 1: Reverse Genetik und Forward screens sind komplementäre Ansätze mit unterschiedlichen Eingängen in den Technologiekreis.

Abbildung 2: Beispiele für neu aufgeklärte Gen-Funktionsbeziehungen die mit Hilfe der A) Reversen Genetik bzw. B) vorwärtsgerichteten Genetik («Forward Screen») bestimmt wurden.



Vielzahl der Gene die Funktionen aufzuklären. Dabei steht das relativ einfache Grundprinzip im Vordergrund, veränderte Eigenschaften mit den entsprechenden Modifikationen im Erbgut in Zusammenhang zu bringen. Die dazu im Rahmen des deutschen Pflanzengenomprojektes GABI verfolgten Ansätze, in großem Umfang genetische Diversität zu erzeugen und zugänglich zu machen, werden im Folgenden dargestellt.

ZIGIA und GABI-KAT – Ressourcen für induzierte genetische Diversität in Arabidopsis

ZIGIA

steht für Zentrum zur Identifikation von Genfunktionen durch Insertionsmutagenese bei *Arabidopsis thaliana*. Es befindet sich am Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung (MPI-Z) in Köln und entstand in Zusammenarbeit mit BMBF, MPI-Z, Aventis, Deutsche Saatveredelung, Kleinwanzlebener Saat-zucht AG (KWS Saat) und der Norddeutschen Pflanzenzucht. Seit 1998 wurde in ZIGIA eine Population von 11.000 En-*Arabidopsis* Linien erzeugt. «En» steht in diesem Fall für eine Mutagenisierung mit Hilfe des aus Mais stammenden Enhancer Transposons. Zusätzlich zu diesen Linien wurden weitere 7.000 T-DNA Insertionslinien mittels Agrobakterientransformation hergestellt. Damit beläuft sich der gesamte ZIGIA Mutantenpool auf über 18.000 Linien. Führt die Integration von Transposons oder der T-DNA in einem Gen, zum phänotypisch nachweisbaren Verlust von dessen Funktion, kann direkt mit der Analyse der, dem Integrationsort benachbarte Pflanzengenombereiche begonnen werden. Die Polymerase Kettenreaktion (PCR) ist dank der Kenntnis der Sequenz des benutzten Insertionselementes eine effiziente

Methode, diese interessanten Genom-Bereiche näher zu charakterisieren. Dabei ist die systematische Bestimmung der Sequenzen um den Integrationsort für alle auf diese Weise erzeugten Linien von besonderer Bedeutung. Für spezifische Fragestellungen können so zielgenau die entsprechenden Pflanzenpopulationen mit «Knockouts» im Gen A, B, C etc. zusammengestellt und an Wissenschaftler versandt werden.

Transposon versus T-DNA

Die En-Linien wurden aus einer mit dem autonomen Mais Transposon transformierten Linie erzeugt, indem über einen Zeitraum von 6 bis 12 Generationen immer wieder Nachkommenschaften dieser primär transformierten Linie ausgesät wurden. Durch die sich wiederholende Transposition eines inserierten, autonomen Elements entstanden aus anfangs verwandten Linien unterschiedliche Populationen mit durchschnittlich 6 unabhängigen Insertionen pro Linie. Die Gesamtzahl der Insertionen pro Linie kann dabei zwischen 5 und 20 Insertionen betragen. Man kann also davon ausgehen, dass mit ca. 16.000 En-Transposon Linien das *Arabidopsis* Genom mit Insertionen vollständig gesättigt wird. Unter Sättigung versteht man dabei das Ziel, jedes Gen wenigstens einmal mit Hilfe des Transposons in seiner Funktion zu zerstören. Zusätzlich gibt es im Rahmen von GABI-KAT Linien, die durch die Transformation mit Hilfe des aus *Agrobacterium tumefaciens* stammenden Ti-Plasmid mutagenisiert wurden. Jede dieser so genannten T-DNA Linien stammt aus einer unabhängigen Transformation mit anschließender Selektion auf das Transformationsereignis. Auf der stabil in das Pflanzengenom integrierten T-DNA wurde zusätzlich ein starker, konstitutiver Promoter, der «Cauliflower Mosaic Virus» (Blumenkohl Mosaik Virus) Promotor, CaMV 35S,

eingebaut. Neben einer «Knockout» Mutationen durch die zufällige Integration der T-DNA in Pflanzengene hinein, kann so auch eine phänotypische Änderungen durch Überexpression einzelner Genen in Promotornähe erzeugt werden. Ein Drittel der generierten T-DNA Linien hat eine einzelne, ein weiteres Drittel zwei und die restlichen Linien besitzen bis zu 5 Insertionen. Man geht davon aus, dass für eine Sättigung des *Arabidopsis*genoms ca. 70.000 unabhängige Linien erzeugt werden müssen. Beim Screening einer gleichen Anzahl von Linien ist die Trefferrate bei der En-Transposon Population höher als in den T-DNA Linien. Allerdings ist die weitere Auswertung bei den T-DNA Populationen wegen der weniger komplexen Insertionsmuster einfacher und schneller möglich. Für «forward-screens» (vom-Phänotyp-zum-Gen) benutzen wir sowohl die En-Transposon- als auch die T-DNA Linien. Bei «reverse genetics» Ansätzen wird zur Zeit im Rahmen von ZIGIA ausschließlich mit En-Linien gearbeitet.

Forward Screens

werden in unserem Projekt auf Merkmale angewandt, die sich auf Ertragskomponenten beziehen. Vier Screening-Gruppen werden für die Entwicklung und Durchführung von robusten (wenig «false-positives» und «false-negatives») und innovativen «screens» in den Bereichen Pathogenresistenz, Wuchstyp, Photosynthese und Reproduktion durchgeführt. Ein typischer Ablauf ist dabei der Folgende: Von jeder Linie werden Populationen von 6 Pflanzen gezüchtet, um auch in ihrer Merkmalsausprägung rezessive Gene auffinden zu können. Diese Pflanzen werden auf Änderungen im Vergleich zu Wildtyppflanzen durchmustert. Die Nachkommenschaft von sichtbaren Mutantenkandidaten wird überprüft, um die Reproduzierbarkeit und Vererbbarkeit zu bestätigen.

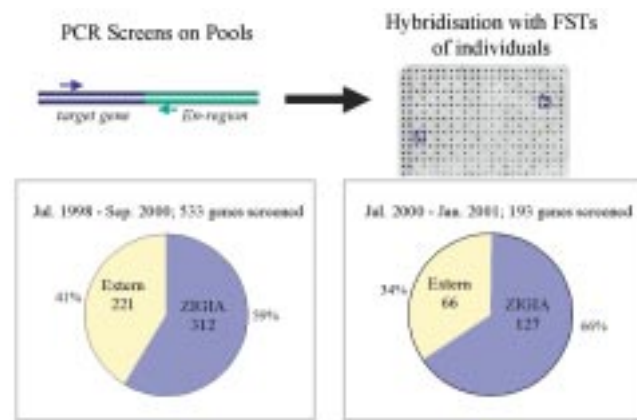


Abbildung 3: Im Juli 2000 hat das «ZIGIA Knockout Screening Service Konsortium» von der bis dahin genutzten Durchmusterung von Pools mittels PCR auf die leistungsstarke DNA-Array-Technologie umgestellt.

Von allen Pflanzen werden Blätter geerntet und genomische DNA wird für anschließende DNA-Blot Analysen (Southern Blot) mit dem «tag» als Sonde isoliert. Mittels DNA-Blot Analyse sollen bestimmte Banden mit dem entsprechenden Phänotyp korreliert werden. Weil bei der Herstellung der Linien, unabhängig von der angewandten Methode, auch nicht markierte («getaggte») Mutationen entstehen, ist dieser Schritt sehr wichtig. Durch den «tag» sollte das zuständige Gen zunächst mittels PCR relativ einfach zu klonieren sein. In einem Zeitraum von 6 bis 12 Monaten kann eine solche erste Gen-Funktionsbeziehung hergestellt werden. Weitere Studien zur endgültigen Bestätigung und Aufklärung des Mechanismus sind aber nach wie vor ein langwieriger Prozess. Wie man sich aus einer breiten Auswahl von Gen-Funktionsbeziehungen effizient auf die vielversprechendsten konzentrieren kann, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Mit Hilfe dieser am MPI-Z erzeugten Populationen konnten bereits 21 neue Gen-Funktionsbeziehungen ermittelt und näher charakterisiert werden.

Die Reverse Genetik

gewinnt zunehmend an Bedeutung, weil es für viele Merkmale keine Durchmusterungsmöglichkeiten («Screens») gibt, mit denen Tausende von Linien untersucht werden können. In diesen Fällen eignet sich die reverse

Genetik besonders gut. Das heißt, man wählt auf der Basis der jetzt vollständig veröffentlichten, annotierten Sequenz von *Arabidopsis thaliana* die Gene aus, die möglicherweise mit dem gewünschten Merkmal zu tun haben, sucht sich in den Mutantenpopulationen die passenden Mutantenkandidaten, bestätigt den gewünschten Genotyp und untersucht anschließend die Mutanten unter mehreren genau definierten Konditionen. Als «S2S» («Service-to-Scientist») Provider versuchen wir, die Suche nach «Knockout»-Mutanten so effizient wie möglich zu gestalten. Hierzu wurde eine Technologie zur effizienten DNA-Isolierung aus einzelnen Linien entwickelt. Mittels eines auf PCR basierenden Verfahrens wurde systematisch von allen getaggtten Linie die flankierenden Genombereiche amplifiziert. Das resultierende Produkt wird «flankierender Sequenzbereich» (Flanking Sequence Tags – FST), genannt. Die FSTs von 4.320 individuellen Linien wurden bereits auf DNA-Arrays von 8 x 12 cm großen Nylon-Membranen aufgetragen. Eine einfache Hybridisierung mit einer Gensonde bestimmt jetzt die Kandidaten, bei denen eine En-Insertion das Gen ausgeschaltet haben könnte. Eine einzelne Person kann pro Woche 30 bis 50 Gene bearbeiten, wobei zur Zeit die Chance für einen Treffer bei ca. 50% liegt. Durch Erweiterung der DNA-Arrays mit weiteren Linien im Laufe dieses

Jahres hoffen wir, die Trefferrate noch weiter zu steigern. Wichtig ist, dass durch den höheren Durchsatz auch Ansätze zur Studie von ganzen Genfamilien und der Herstellung von zwei- und dreifachen Mutationen realistisch geworden sind. Obwohl es nicht immer leicht ist, die Voraussetzungen zu bestimmen, unter denen das ‚Knockout‘ einen Phänotyp zeigt, ergaben sich bisher aus diesem relativ neuen Ansatz sechs bisher nicht veröffentlichte Gen-Funktionsbeziehungen. Wichtiger ist, dass der ‚Forward Screen‘ und die reverse Genetik komplementär sind. Wer z.B. über einen ‚Forward Screen‘ auf einen interessanten Phänotyp gestoßen ist, der mit einem Gen aus einem unerwarteten Stoffwechselweg in Verbindung steht, hat die Möglichkeit, mittels reverser Genetik gezielt die Effekte aller anderen Gene aus diesem ‚Pathway‘ zu analysieren.

GABI-KAT

Im letzten Jahr haben wir im Rahmen von GABI-KAT (Kölner *Arabidopsis* T-DNA Tagged Linien) mit der Sequenzierung von T-DNA flankierenden Fragmenten für die ‚in-silico‘-Auffindung von ‚getaggtten‘ Genen begonnen. Am Ende dieses Projektes, im Jahr 2003, werden 70.000 T-DNA Linien analysiert sein. Unser Ziel ist es dabei, die reverse Genetik weitgehend zu perfektionieren. Bei diesen 70.000 T-DNA Linien wird, ähnlich wie oben

Eckdaten	ZIGIA	GABI-KAT
Projekt	ZIGIA	GABI-KAT
Laufzeit	1998-2002	2000-2003
Basismaterialien	11.000 En-Linien & 7.000 T-DNA Linien	70.000 T-DNA Linien
Personal	29 Personen	6 Personen
Budget	20 Mio. DM	4 Mio. DM
Kontakt	Koen Dekker	Bernd Weisshaar

ZIGIA und GABI-KAT im Überblick

beschrieben, von jeder einzelnen Linie DNA isoliert und mittels PCR werden die flankierenden genomischen Bereiche (FST) um den Insertionsort amplifiziert. Anschließend werden die amplifizierten FSTs sequenziert, und das Ergebnis wird in einer Datenbank hinterlegt. Der zusätzliche Aufwand der Sequenzierung lohnt sich für den Benutzer besonders aus den folgenden Gründen: er kann einerseits herausfinden, ob es vor einem Gen eine Insertionsmutante gibt, und andererseits kann er zusätzlich noch genau erkennen, wo sich die Mutation befindet, z.B. in Exon oder Intron, um sich dann schneller auf die meist versprechenden Kandidaten zu konzentrieren.

Eine Herausforderung für die Zukunft

wird sicherlich darin bestehen herauszufinden, wie man die Ergebnisse im Modellsystem *Arabidopsis thaliana* für Nutzpflanzen anwenden kann. Weil bei der Herstellung von beiden Populationen, trotz der sehr unterschiedlichen Methodik, auch nicht ‚getaggte‘ Mutationen auftreten, sind die Bestätigung der Gen-Phänotypbeziehung mittels Reversionen (nur bei Transposon tagging Linien möglich), die Komplementierung, ein zweites Allel, oder Antisenseansätze wichtig. Solche Studien und Analysen vom Phänotyp bei Überexpression, Proteinpartnersuche mittels ‚Yeast two-hybrid System‘ oder Targetsuche mittels ‚Transcriptional-profiling‘ sind in *Arabidopsis* zwar möglich aber nicht einfach. Noch schwieriger wird es bei der Entscheidung, in welcher Pflanze eine Anwendung möglich sein könnte oder sich sogar auszahlen würde, weil – im Gegensatz zum Humanbereich – mehrere Spezies in Frage kommen. Bis auf weiteres sind die hier vorgestellten Tools eine wichtige Voraussetzung. Entscheidend für den Erfolg sind jedoch die Kreativität und das Geschick der einzelnen Wissenschaftler bei deren Nutzung.

Nutzung natürlicher Diversität bei *Arabidopsis thaliana* – ein Kosmopolit

Die zuvor erwähnten Mutantenpopulationen, die Transposon- oder T-DNA-Insertionen tragen, stellen äußerst effiziente Werkzeuge für die Aufklärung von Genfunktionen dar. Mit ihrer Hilfe kann die Bedeutung und die Funktion von Genen ermittelt werden, indem die Konsequenzen des Verlustes von Genfunktionen (k.o.-Mutationen) oder der gesteigerten Aktivität von Genen (Überexpression durch Genaktivierung) für die Entwicklung und/oder den Stoffwechsel der Pflanzen studiert werden. Die effiziente Zuordnung der beobachteten Veränderungen zu den betroffenen Genen erfolgt hier durch eine im Hochdurchsatz betriebene Identifizierung der den Insertionen benachbarten DNA-Sequenzen. Dieser durch (Insertions-) Mutagenese erzeugten genetischen Diversität steht ein weiteres wichtiges Reservoir an genetischen Varianten gegenüber, die Vielfalt an natürlichen Varianten, die in Form von Akzessionen weltweit gesammelt wurden. *Arabidopsis thaliana*, deren Ursprung wahrscheinlich in Zentralasien liegt, zeigt eine sehr weite geographische Verbreitung und ist, u.a. durch menschlichen Einfluss (Verschleppung), in den gemäßigten Zonen aller Kontinente zu finden. Sehr viele der über 400 durch die *Arabidopsis* Ressourcenzentren in Columbus (Ohio, USA) oder Nottingham (UK) verfügbaren Akzessionen wurden bisher in der nördlichen Hemisphäre in Europa, Afrika und Asien gesammelt, vom nördlichen Skandinavien bis zu den capverdischen Inseln und vom Flachland auf Meeresspiegelhöhe bis hin zu Gebirgslagen im Himalaya. Diese extrem unterschiedlichen Gegenden zeichnen sich durch eine enorme Vielfalt der Umweltbedingungen aus, an die sich die jeweiligen Varianten angepasst haben. So findet sich unter diesen Akzessionen eine große Diversität in Bezug auf eine Vielzahl von Eigenschaften. Prominente Beispiele umfassen

die unterschiedliche Toleranz (Empfindlichkeit oder Resistenz) gegenüber viralen, bakteriellen und pilzlichen Krankheitserregern sowie Schadinsekten oder gegenüber ungünstigen Umweltbedingungen wie hohe oder niedrige Temperaturen, Trockenheit oder Ozonbelastung. Darüber hinaus zeigt sich Vielfalt in Beziehung auf entwicklungsbiologische Eigenschaften wie Blühzeitpunkt oder Pflanzen- und Samengröße, physiologische Merkmale wie Keimruhe, Phosphataufnahme oder Wassernutzungseffizienz und den Gehalt oder die Zusammensetzung von Glukosinolaten, Oligosacchariden oder Wachsen. Diese breite Vielfalt der Merkmale beruht auf einer entsprechenden genetischen Vielfalt. Es ist in diesen Fällen, im Gegensatz zu den oben angesprochenen Insertionsmutanten mit Genfunktionsverlust oder einfacher Genaktivierung, davon auszugehen, dass eine Vielzahl von Genvarianten mit veränderten Funktionen vorliegt, die die Ausprägung der Merkmale bestimmen. Diese Form der genetischen Diversität entspricht sehr viel stärker derjenigen Vielfalt, die in der (klassischen) Züchtung bei unseren Kulturpflanzen genutzt und durch Neukombination zur Erzeugung neuer, verbesserter Sorten eingesetzt wird. Einige Beispiele für solche Akzessionen von *Arabidopsis thaliana* zeigt die Abbildung 4.

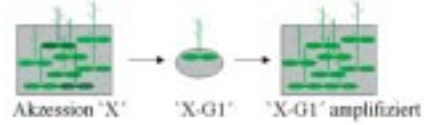
Bereitstellung von Linien

Im Rahmen der GABI-Initiative wird der Einsatz der natürlichen Diversität bei *Arabidopsis thaliana* in einem Verbundprojekt (Arabidopsis Verbund I: Genetische Diversität bei *Arabidopsis*) vorangetrieben, in dem zwei entscheidende Aspekte für deren Nutzung bearbeitet werden: Hier wird zum einen die Entwicklung von geeigneten Markersystemen verfolgt, mit deren Hilfe die genetische Diversität erfasst werden kann und schließlich die für die Ausprägung der einzelnen Merkmale verantwortlichen Genvarianten identifiziert werden können. Ziel der Untersuchung der natür-

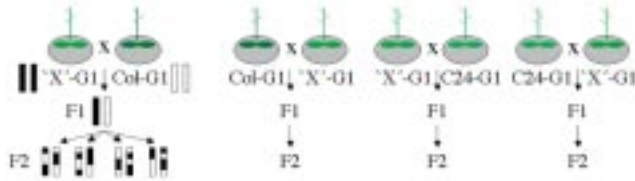


Abbildung 4: Fünf aus verschiedenen Gegenden der Erde gesammelte natürliche *Arabidopsis thaliana* Akzessionen, die sich in ihrem Wuchs voneinander unterscheiden.

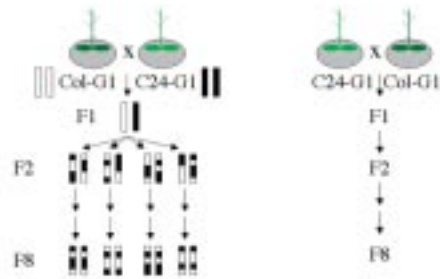
Abbildung 5: Programm für die Entwicklung und Bereitstellung von Linien für die Untersuchung der natürlichen Diversität bei *Arabidopsis thaliana*.



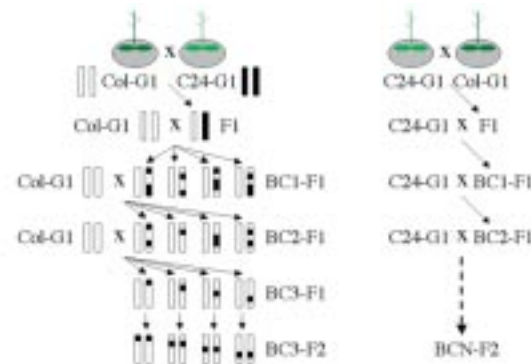
(A) Etablierung homogener Linien durch Auswahl einer einzelnen Pflanze, die die Mehrheit der Mitglieder der Akzession repräsentiert. Die durch Selbstung dieser Pflanze hervorgegangenen Nachkommen stellen die etablierte homogene Linie dar.



(B) Erzeugung der ersten (F1) und zweiten (F2) Nachkommengeneration nach Kreuzung der neu etablierten Linien mit den Referenzlinien Col-G1 und C24-G1. Durch diese Kreuzungen werden neuartige Genkombinationen erzeugt, bei denen sich günstige oder ungünstige Genwirkungen gegenseitig verstärken können und damit zu sehr deutlichen Ausprägungen von (positiven oder negativen) Merkmalen führen.



(C) Erzeugung rekombinanter Inzuchtlinien durch Fortpflanzung von Kreuzungsnachkommen über 8 Generationen (jeweils über Einzelpflanzen). Durch diesen Prozess werden die in der F2 erstmalig aufgetretenen neuen Genkombinationen fixiert («eingefroren»), wobei eine Vielzahl von unterschiedlichen Linien entsteht (jeweils mit einer anderen neuen Genkombination), die in sich aber homogen sind. Dadurch wird eine eingehende Untersuchung der Auswirkungen dieser neuen Genkombinationen und die Identifizierung der verantwortlichen Genombereiche möglich.



(D) Erzeugung genetischer Substitutionslinien, die jeweils nur einen (relativ kurzen) definierten Genomabschnitt des einen Elters tragen und deren restliches Genom aus dem des anderen Elters besteht. Mit Hilfe dieser (bzw. daraus weiter abgeleiteten) Linien ist es möglich, mit höchster Auflösung die Genomabschnitte und letztendlich die Gene zu bestimmen, die für die Modulation der beobachteten Eigenschaften verantwortlich sind.

lichen Diversität ist also auch hier letztendlich die Verbindung zwischen einer bestimmten genetischen Konstitution (dem Vorliegen einer bestimmten Genvariante oder einer Kombination von Genvarianten) und der Ausprägung eines (oder mehrerer) Merkmale herzustellen. Dabei ist es möglich Genvarianten mit besonders günstigen Eigenschaften zu entdecken, die durch einen natürlichen Auswahlprozess gegangen sind und die so wichtige Eigenschaften wie die Toleranz gegenüber ungünstigen biotischen oder abiotischen Umweltbedingungen (z.B. Krankheitsresistenz) bestimmen, die diesen Ansatz so bedeutend macht. Die Nutzung der natürlichen Diversität ist damit als komplementärer und weitergehender Weg im Vergleich zu dem Einsatz der Insertionsmutanten zu sehen. Für den effizienten Einsatz natürlicher Varianten ist eine Reihe von Arbeitsschritten nötig, die zu der Erzeugung von Kollektionen definierter Linien führen, mit deren Hilfe die Ausprägung bestimmter Merkmale mit der Anwesenheit bestimmter Genvariante (bzw. Genomabschnitte) in Beziehung gestellt werden kann.

1.) Zunächst ist definiertes, homogenes Ausgangsmaterial herzustellen. Dies erfolgt durch die Anzucht und die Auswahl einer einzelnen Pflanze aus dem am natürlichen Standort gesammelten (bzw. daraus vermehrten) Saatgut (Abb. 5A). Da *Arabidopsis* sich fast ausschließlich durch Selbstbefruchtung vermehrt, sind alle Nachkommen dieser Pflanze genetisch identisch, so dass mit deren Vermehrung eine homogene Linie etabliert werden kann. Diese Linien können bereits für die Untersuchung divergierender Eigenschaften eingesetzt werden (z.B. für die Klassifizierung in tolerant oder empfindlich gegenüber bestimmten Umweltbedingungen). Es hat sich aber in vielen Fällen gezeigt, dass die Diversität in noch viel stärkerem Maße nach Kreuzung verschiedener Linien und der Untersuchung der Nachkommen aufgedeckt werden kann. In den ersten (F1) und zweiten (F2) Nachkommengenerationen treten dabei neuartige Genkombinationen auf, bei denen sich günstige oder ungünstige Genwirkungen gegenseitig verstärken und damit zu wesentlich deutlicheren Ausprägungen von (positiven oder negativen) Merkmalen führen können. Daher wird

2.) ein breites Kreuzungsprogramm mit den erzeugten Linien durchgeführt, die jeweils mit einem Satz definierter «Referenzlinien» gekreuzt werden und zur Erzeugung der je-

weiligen F1 und F2-Nachkommenschaften herangezogen werden (Abb. 5B). Die Identifizierung der Abschnitte im Genom, auf denen die für Ausprägung der untersuchten Merkmale verantwortlichen Gene lokalisiert sind, erfolgt am effizientesten mit Hilfe von

3.) rekombinanten Inzuchtlinien, bei denen durch Fortpflanzung der Kreuzungsnachkommen über viele Generationen die Zusammenstellung der beiden ursprünglichen Eltern (aus zwei unterschiedlichen Akzessionen) sozusagen «eingefroren» wird (Abb. 5C). Die Zusammensetzung der Genome dieser rekombinanten Inzuchtlinien wird mit Hilfe von molekularen Markern untersucht, mit deren Hilfe es möglich ist, direkt die Herkunft der jeweiligen Genombereiche zu bestimmen. Zu diesem Zweck sollen die in dem parallel durchgeführten Projekt identifizierten und entwickelten, auf Einzelnukleotidpolymorphismen beruhenden, molekularen Marker eingesetzt werden.

4.) Die höchste Auflösung im Sinne der Untersuchung des Beitrages bestimmter Genomabschnitte der Eltern auf die Merkmalsausprägung erlauben genetische Substitutionslinien, die jeweils nur einen (relativ kurzen) definierten Genomabschnitt des einen Elters tragen und deren restliches Genom aus dem des anderen Elters besteht (Abb. 5D). Mit Hilfe einer Serie von Linien, in denen jeweils ein anderes Segment ausgetauscht ist, kann Stück für Stück der Einfluss der Gene des einen Elters (und in der reziproken Situation der des anderen Elters) auf die Eigenschaften der Pflanzen untersucht werden. Auch diese Erbgutsubstitutionen werden mit Hilfe molekularer Marker erfasst und bestimmt.

Technologien zur Erfassung der Diversität

Das zweite, bereits angesprochene Projekt zur Erfassung der natürlichen Diversität

richtet sich auf die Untersuchung der Diversität direkt auf der Ebene der DNA-Sequenz. Ziel der hier verfolgten Arbeiten ist die Identifizierung von möglichst vielen Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) zwischen fünf verschiedenen Akzessionen, die einerseits zur Untersuchung von deren Verwandtschaftsverhältnissen herangezogen werden können und andererseits zur genetischen Charakterisierung der oben erwähnten Linien eingesetzt werden sollen. Zu diesem Zweck werden einerseits genomische DNA-Segmente nach Amplifikation aus den verschiedenen Akzessionen direkt sequenziert und andererseits Klone von cDNA-Banken ansequenziert (ESTs), die aus diesen Akzessionen hergestellt wurden. Mit diesen Arbeiten wird zum einen eine Kollektion von ca. 100 Sequenzabschnitten ermittelt, die gleichmäßig über das Genom verteilt sind und die Polymorphismen (Abweichungen in der Nukleotidsequenz) zwischen den diversen Akzessionen aufweisen. Weitere in hohem Durchsatz ebenfalls über vergleichende Sequenzierung ermittelte Sequenzen und die cDNA-Sequenzen (ESTs) liefern eine große Zahl weiterer Polymorphismen, die in die zuvor genannten 100 Positionen fallen. Auf der Basis dieser Sequenzinformationen wird ein effizientes Analyseverfahren aufgebaut, mit dessen Hilfe die informativen (polymorphen) Nukleotide in DNA-Proben in möglichst hoher Zahl multiparallel bestimmt werden können. Als Methode wird hier u.a. das «arrayed primer extension (APEX)»-Verfahren entwickelt. Mit Hilfe dieser Techniken kann die Genomzusammensetzung einzelner Individuen oder Linien (z.B. rekombinante Inzuchtlinien) untersucht werden und diese Daten der genetischen Konstitution mit denen der Eigenschaften in Beziehung gesetzt werden. Die auf den Eltern erhobenen Markerdaten erlauben außerdem eine Ermittlung der genetischen Verwandtschaftsverhältnisse und damit ggf. eine

Auswahl günstiger Kreuzungskombinationen und darüberhinaus Assoziationsstudien bestimmter Haplotypen mit bestimmten Merkmalen über «linkage disequilibrium». Über die Nutzung rekombinanter Inzuchtlinien ist bereits eine Reihe von Genen identifiziert worden, die an der Ausprägung von einigen der oben genannten Eigenschaften beteiligt sind, jedoch kann die natürliche Diversität bei *Arabidopsis* als eine bisher kaum genutzte Ressource für die funktionelle Genomanalyse angesehen werden. In Kombination mit den weiteren aus der Genomforschung hervorgegangenen Materialien (z.B. Unigene Sets für die Expressionsprofilierung) und Informationen (vollständige Genomsequenz in hoher Qualität mit hervorragender Annotierung) wird die Untersuchung der natürlichen Diversität zu einem wesentlich vertieften Verständnis der Vorgänge führen, die wichtige pflanzliche Eigenschaften beeinflussen. Insbesondere werden die an der Ausprägung dieser Merkmale ursächlich beteiligten Gene (bzw. deren vorteilhafte Varianten) identifiziert, die in vielfältiger Weise für die Verbesserung unserer Kulturpflanzen mit modernen züchterischen Methoden herangezogen werden können.

Thomas Altmann

MPI-MP
Am Mühlberg 1 · 14476 Golm
Tel 0331/5678-256
altmann@mpimp-golm.mpg.de
www.mpimp-golm.mpg.de/altmann/index-e.html

Koen Dekker

ZIGIA c/o MPI-Z Köln
Carl von Linneweg 10 · 50829 Köln
Tel 0221/5062-360
dekker@mpiz-koeln.mpg.de
www.mpiz-koeln.mpg.de/~zigia/



Detailansichten von *Arabidopsis thaliana*
(Foto J. Bergstein)

SEQUENZ DES MENSCHLICHEN GENOMS PUBLIZIERT – ERSTE ANALYSE BRINGT NEUE ERKENNTNISSE

Jörg Wadzack

Berlin, 12.02.2001 · In parallelen Pressekonferenzen in den Hauptstädten der an der Sequenzierung beteiligten Staaten hat das internationale öffentliche Sequenzierkonsortium in Kooperation mit nature die 62-Seiten umfassende Publikation der Rohsequenz und einer ersten Analyse des menschlichen Genoms vorgestellt. Auf der amerikanischen Veranstaltung in Washington hat auch Craig Venter gemeinsam mit dem öffentlichen Projekt seine eigene Sequenz-Version, die in science publiziert wurde, vorgestellt.

In Berlin haben Vertreter der drei an dem Konsortium beteiligten deutschen Institute zusammen mit Bundesforschungsministerin Edelgard Bulmahn die Erkenntnisse der Analyse der Daten den Medien vorgestellt und die forschungspolitischen und gesellschaftlichen Auswirkungen dieses Ereignisses erläutert. Neben der eigentlichen Publikation der Sequenz erschienen in der nature-Ausgabe eine Reihe von Artikeln, in denen verschiedene Forschergruppen bereits den Nutzen der vorgelegten Sequenz beschreiben. U.a. werden 30 Krankheitsgene genannt, die unter Einbeziehung

von Sequenzdaten des Konsortiums gefunden wurden. Diese Zahl bildet aber nur ein erstes vorläufiges Ergebnis der Analyse der Daten, denn diese Zahl enthält z. B. nur einen Teil der Gene, die auch unter Beteiligung der deutschen Institute, vornehmlich der Jenaer Gruppe, bereits identifiziert werden konnten.

Was sind die Fakten?

Die Analyse der Daten ergab eine Reihe von Ergebnissen die aber für die interessierten Wissenschaftler nicht unerwartet sind, da die Sequenzdaten kontinuierlich und ohne Verzug im Internet veröffentlicht wurden.

Das menschliche Genom ist das bisher größte Objekt der Genomsequenzierung. Es ist 25 mal umfangreicher als das größte bisher untersuchte Genom der Fruchtfliege. Es ist das erste Genom eines Wirbel- und Säugetiers, das in solchem Umfang sequenziert und analysiert wird. 90% (2,7 Gigabasen) des Genoms liegen in öffentlichen Datenbanken als Arbeitsversion vor. Arbeitsversion bedeutet, dass die Sequenz noch ca. 145.000 Lücken aufweist und nur für 91% der 2,7 Gigabasen eine Fehlerrate kleiner als 1 auf 10.000 garantiert werden kann.

Das erklärte Ziel des Humangenomprojekts ist das Auffinden aller Gene des Menschen. Die Analyse der Arbeitsversion zeigt, dass menschliche Gene aus vergleichsweise kleinen Bausteinen aufgebaut sind, die sich wiederum über große genomische Bereiche verteilen. Das erschwert die rechnergestützte Suche nach Genen besonders in einer noch lückenhaften und unvollständigen Arbeitskopie. Deshalb kann im Moment nur ein vorläufiger und mit Sicherheit unvollständiger Genindex präsentiert werden. Es bestätigen sich aber die Annahmen, wonach der Mensch mit 30.000 - 40.000 Genen nur etwa über die doppelte Anzahl Gene im Vergleich zu Fruchtfliege und Fadenwurm verfügt. Trotzdem ist das Repertoire der menschlichen Proteine (Proteom) und ihrer Funktionen deutlich komplexer als bei den Wirbellosen. Viele Gene des Menschen werden in mehrere RNA- und Proteinvarianten übersetzt. Außerdem bestehen die Proteine selbst aus einer größeren Zahl von Bausteinen (Domänen), von denen viele Wirbeltier-spezifisch sind. Die hohe Komplexität des Wirbeltierorganismus ist also nicht nur eine einfache Funktion der Zahl der Gene,



Unter großer Anteilnahme präsentierten die deutschen Vertreter des Sequenzierkonsortiums in Anwesenheit der Bundesforschungsministerin die Sequenz des menschlichen Genoms. (linkes Bild v.l.n.r. Matthias Plazer, IMB Jena; Bernd Pulverer, nature London; Hans Lehrach, MPI Berlin; Helmut Blöcker, GBF Braunschweig; Edelgard Bulmahn

sondern beruht auch auf der Zahl und Vieltätigkeit der Genprodukte.

Das Humangenom ist das erste untersuchte Genom, das einen hohen Anteil von sich wiederholenden Sequenzen aufweist. 45% des Genoms lassen sich auf die Vervielfachung springender genetischer Elemente, sogenannter Transposonen, zurückführen.

Die meisten dieser Einheiten sind heute nicht mehr aktiv. Ihre Gesamtheit bildet ein reiches Archiv für das Studium der Genomentwicklung. Einzelne Transposonen haben zur Entstehung neuer Gene und neuer Regulationselemente geführt.

Humangenomprojekt contra Venter

Im Vorfeld der Publikation der Sequenz des menschlichen Genoms kam es zwischen dem öffentlichen Projekt, Craig Venter und science zu einem Schlagabtausch, der letztlich dazu führte, dass beide Sequenz-Versionen getrennt publiziert wurden.

Im Sommer letzten Jahres, nach der Ankündigung der Arbeitsversion, hatten das öffentliche Projekt und Craig Venter beschlossen, gemeinsam bzw. in der gleichen Ausgabe von science ihre Arbeiten zu veröffentlichen.

Leider konnten sich beide Seiten nicht auf einen Modus für die Offenlegung der Daten verständigen und science hat letztlich akzeptiert, dass Celera Genomics seine Daten zwar nicht in eine öffentliche Datenbank transferiert, sich aber gleichzeitig verpflichtete, freien Zugang – mit kleinen Fußfingern versehen – zu seinen Daten zu gewähren. Das öffentliche Projekt sah darin eine Verletzung der allgemeinen Grundregeln für die Publikation wissenschaftlicher Ergebnisse und wechselte kurzfristig mit seiner Publi-

kation zu nature.

Wie steht es nun aber mit dem wissenschaftlichen Gehalt der Celera Genomics Daten? Craig Venter ist vor drei Jahren mit dem Anspruch aufgetreten, über eine neue Technologie zu verfügen und damit schneller und billiger zu sein sowie aus eigenen Daten das bessere Produkt generieren zu können. Mit der Veröffentlichung sowohl der öffentlich als auch der kommerziell erzeugten Daten ergab sich zum ersten Mal die Möglichkeit, beide Strategien miteinander zu vergleichen.

Die Analyse zeigt jetzt deutlich, dass Celera Genomics es mit seinem sogenannten whole-genome-shotgun-Verfahren und den daraus produzierten Daten nicht geschafft hat, unabhängig vom öffentlichen Projekt eine Assemblierung des Genoms aus den eigenen Sequenz-Fragmenten zu erstellen.

Nur unter Zuhilfenahme der Klonkarte des menschlichen Genoms, die vom öffentlichen Projekt erstellt wurde, war Celera Genomics erfolgreich. Celera hat nur einen sehr kleinen Teil der Daten, die letztlich in ihre eigene Endsequenz eingegangen sind, selbst produziert:

- 60% der ihrer Endsequenz unterliegenden Sequenzinformation kam aus dem öffentlichen Humangenomprojekt
- 100% der Kompartimentalisierungsinformation kam aus dem öffentlichen Humangenomprojekt
- 100% der Verankerungsinformation kam aus dem öffentlichen Humangenomprojekt

Das Konsortium – die Arbeit

Das Internationale Sequenzierkonsortium besteht aus 20 Genom-Zentren in 6 Ländern. Vier große US-amerikanische Zentren ha-

ben mehr als 60% und das britische Sanger Center allein 23% der Daten geliefert.

Der Beitrag des genomischen Sequenzierkonsortiums des Deutschen Humangenomprojekts, bestehend aus drei Gruppen am Berliner Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung in Braunschweig und dem Institut für Molekulare Biotechnologie Jena, beträgt ca. 1,5%. Sie haben Daten zu den Chromosomen Chromosomen 2, 3, 7, 8, 9, 11, 17, 21 sowie X beigetragen.

Das internationale Konsortium geht davon aus, mittelfristig die vorhandenen Lücken zu schließen und die gesamte Sequenz in einer Genauigkeit von 99,99% vorzulegen. Diese Arbeit soll nicht später als bis zum Jahr 2003 abgeschlossen werden.

Aufgrund der epochalen Bedeutung dieser Publikation stellen sowohl nature als auch science die jeweiligen Ausgaben im Internet frei zugänglich zur Verfügung

science

www.sciencemag.org/content/vol291/issue5507/

nature

www.nature.com/genomics/
Zugriff auf die Originalsequenz des menschlichen Genoms erhält man unter:
<http://genome.ucsc.edu> oder
www.ensembl.org

Die Geschäftsstelle des SCC hat die überwältigende Reflexion dieses Ereignisses in den Medien in einem umfangreichen Pressespiegel zusammengestellt, der bei Interesse unter dhgp-info@dhgp.de bestellt werden kann.

Institution	Beitrag zur Gesamtsequenz [%]
Whithead Institute, USA	27,6%
The Sanger Centre, Großbritannien	22,4%
Washington University, USA	17,7%
Joint Genome Sequencing, USA	8,8%
Baylor College of Medicine, USA	8,0%
RIKEN Genomic Science Center, Japan	4,7%
Genoscope, Frankreich	2,0%
GTC Sequencing Center	1,6%
Institut für Molekulare Biotechnologie, Jena	1,2%
Beijing Genomics Institut, China	1,0%
Multimegabase Sequencing Center	0,7%

Liste der zwanzig weltweiten Institutionen, die das Sequenzierkonsortium des Humangenomprojektes bilden (in Reihenfolge ihres Beitrages)

Institution	Beitrag zur Gesamtsequenz [%]
Stanford Genome Technology Center, USA	0,7%
Stanford Human Genome Center, USA	0,6%
University of Washington Genome Center, USA	0,6%
Keio University, Japan	0,4%
University of Southwestern Medical Center, USA	0,3%
University of Oklahoma Genome Technology, USA	0,2%
Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin	0,2%
GBF – Gesellschaft für Biologische Forschung, Braunschweig	0,1%
Cold Spring Harbor Laboratory, USA	0,1%
Andere	1,4%

RNomics: IDENTIFIZIERUNG KLEINER, NICHT-PROTEIN-KODIERENDER RNAs IN DER ZELLE

Jürgen Brosius, Martin Kiefmann und Alexander Hüttenhofer

Ein RNomics-Ansatz führt zur Identifizierung von Gehirnspezifischen non-messenger RNAs,

welche bei der Ausprägung des Prader-Willi-Syndroms beteiligt sind.

Nach der kürzlich veröffentlichten, fast vollständigen Sequenzierung des menschlichen Genoms (Nature (2001) 409, 860-921, Science (2001) 291, 1304-1351) ist nun das vorrangige Ziel der internationalen Humanen Genomprojekte die Identifizierung, Regulation und Funktion aller ca. 30.000 kodierenden Gene. Um die funktionalen Studien der kodierten Genprodukte zu komplementieren, wird dieser Ansatz (erst Sequenz, dann Funktion) auf Modellorganismen von Bakterien bis Maus ausgedehnt. Da im menschlichen Genom nur etwa 1,5 % der 3,2 Milliarden Basenpaare für Gene kodieren, gleicht das Auffinden bisher noch unbekannter Gene eher einer Suche nach der Nadel im Heuhaufen der nicht-kodierenden DNA.

Deshalb sind experimentelle Ansätze, wie u. a. am DKFZ in Heidelberg in der Gruppe von A. Poustka angewendet, nämlich sogenannte expressed sequence tags (ESTs) zu verwenden, um alle mRNA Sequenzen eines Genoms zu katalogisieren, ein unverzichtbares Werkzeug für die Genomforschung. Sowohl die Grundlagen-, als auch die angewandte Forschung ist auf die Identifizierung von Protein-kodierenden Sequenzen angewiesen, was wiederum eine Voraussetzung für die Korrelation von Genvariationen (SNPs) mit genetisch bedingten Krankheiten ist. Während die Analyse von Protein-kodierenden Sequenzen eines der Hauptziele von Genomprojekten darstellte und auch weiterhin darstellen wird, beschäftigen sich experimentelle Ansätze weit weniger mit der Identifizierung und Analyse von nicht-Protein-kodierenden RNAs, den sogenannten small non-messenger RNA Spezies (snmRNAs). Dies steht in deutlichem Kontrast zu ihrer bio-

logischen Funktion und Bedeutung in der Zelle. Wenn man die Gesamtmenge an RNA in einer menschlichen Zelle betrachtet, so besteht sie im Durchschnitt zu 95 % aus nicht-Protein-kodierenden RNAs (siehe Tabelle 1) und nur zu etwa 5 % aus mRNAs, welche in Proteine übersetzt werden. Zur Klasse der non-messenger RNAs gehören z. B. ribosomale RNAs, welche als Bestandteil des Ribosoms an der Proteinsynthese teilnehmen, tRNAs, die ebenfalls an der Eiweißsynthese beteiligt sind, oder kleine nukleäre RNAs (snRNAs), welche den Spleißprozess von mRNAs steuern. Darüber hinaus wird die Telomerase RNA bei der Replikation von chromosomaler DNA benötigt, da sie die Synthese der telomeren Sequenzen am Ende einer jeden chromosomalen DNA katalysiert (Tabelle 1). Ohne die Telomerase RNA würden Chromosomen bei jeder Zellteilung kürzer werden und die Zelle schließlich absterben. Es wird auch diskutiert, dass die Telomerase RNA eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Krebs spielt. Des Weiteren existiert eine große Anzahl von kleinen nukleolären RNAs (sogenannte snoRNAs), die bei der Modifizierung von ribosomaler RNA benötigt werden (Tabelle 1). Viele dieser snmRNAs existieren in der Zelle als Komplex mit RNA bindenden Proteinen, als sogenannte RNPs (Ribonukleäre Partikel). Innerhalb der Zelle sind diese RNPs in so verschiedenen Zellkompartimenten wie dendritischen Fortsätzen von Nervenzellen oder dem Zellkern zu finden.

Allen nicht-Protein-kodierenden RNAs ist das Fehlen eines offenen Leserahmens (ORF) gemeinsam. Dadurch ist es außerordentlich schwierig, innerhalb eines Genoms die Gene für solche RNA Spezies allein durch Computerprogramme aufzuspüren. Da zudem anzunehmen ist, dass noch weitere non-messenger RNAs existieren, welche in keine der heute bekannten Klassen einzuordnen sind, wäre es gänzlich unmöglich, diese RNAs allein durch

Computeranalysen von genomischen Sequenzen zu identifizieren. Sowohl ihre Funktionen in der Zelle, als auch ihre Rolle bei Krankheiten würden dadurch unentdeckt bleiben. Bisher sind etwa 100 kleine, snmRNAs bekannt, welche auf dem menschlichen Genom lokalisiert sind und wichtige Funktionen in der Zelle ausüben.

Identifizierung von 200 neuen RNA Spezies in der Maus

Um alle nicht kodierenden RNAs eines Genoms zu identifizieren, haben wir einen experimentellen Ansatz unternommen, um neue non-messenger RNAs in der Maus zu finden. Dieser EST ähnliche Ansatz wurde der Identifizierung der kleinen, non-messenger RNAs angepasst und wird von uns als ERNS-Ansatz (expressed RNA sequences) bezeichnet. In Anlehnung an Genomics und Proteomics verwenden wir für die Identifizierung aller mRNAs und non-mRNAs eines Organismus die Bezeichnung «RNomics». Für die Isolierung von snmRNAs wurden cDNA Genbanken aus kleinen RNA Spezies erstellt, welche normalerweise verworfen werden, d. h. RNAs der Größe zwischen 50 und 500 Nukleotiden.

Da kleine, non-messenger RNAs keinen poly(A)-Schwanz besitzen, welcher eine reverse Transkription der RNA erlauben würde, haben wir mittels poly(A) Polymerase und CTP einen C-Schwanz an alle kleinen RNAs synthetisiert. Nach reverser Transkription mittels eines Oligo(dG)-Primers erfolgte die Klonierung und Sequenzierung der cDNAs mit Standardmethoden. Durch unseren experimentellen Ansatz haben wir bisher etwa 200 neue non-messenger RNAs in der Maus identifiziert. Etwa die Hälfte der RNAs stellen neue Vertreter der Klasse der snoRNAs dar (siehe unten). Wir können derzeit der anderen Hälfte (also ca. 100 RNAs) noch keine Funktion zuordnen. Im folgenden möchten wir uns auf die Funktion einer neuen Klasse von RNA-Molekülen konzentrieren, wel-

RNA	Organismus	Länge (in Nukleotiden)	Funktion
tRNAs	Eucarya, Bacteria, Archaea	ca. 70-110	Proteinsynthese
rRNAs	Eucarya, Bacteria, Archaea	ca. 120-4500	Proteinsynthese
snRNAs (U1-U6)	Eucarya	ca. 110-220	Spleißen von prä-mRNAs, Prozessierung von rRNAs (U3)
snoRNAs	Eucarya, Archaea	ca. 50-250	a) Prozessierung und Modifizierung von rRNAs b) Regulation der Genexpression?
Telomerase RNA	Eucarya	ca. 400	DNA Synthese an chromosomalen Enden
RNase P	Eucarya, Bacteria, Archaea	ca. 400	Prozessierung von tRNA
7SL RNA	Eucarya	ca. 300	Proteinsekretion
6S RNA	Bacteria	ca. 180	Transkriptionsregulation
BC200 RNA	Eucarya (Primaten)	ca. 200	Translationsregulation in Neuronen?
BC1 RNA	Eucarya (Nagetiere)	ca. 152	Translationsregulation in Neuronen?
MRP RNA	Eucarya	ca. 270	RNA Prozessierung
Lin-4 RNA	Eucarya	22	Translationsregulation von mRNAs
OxyS RNA	Bacteria	110	Translationsregulation von mRNAs
DsrA RNA	Bacteria	86	Translationsregulation von mRNAs
tmRNA	Bacteria	ca. 350	Abbau von verkürzten Proteinen

Beispiele für kleine, nicht kodierende snmRNAs in verschiedenen Organismen (Eucarya, Bacteria, Archaea). Die durchschnittliche Länge der RNAs sowie ihre Funktion (falls bekannt) sind angegeben. Im Fall der snoRNAs ist eine neue, von uns gefundene Funktion vorgeschlagen (in rot). Fragezeichen zeigen an, dass die angegebene Funktion der snmRNA noch nicht experimentell nachgewiesen wurde. Fragezeichen in rot: wir vermuten, dass noch weitere, bisher unentdeckte Klassen von snmRNAs mit bisher unbekannt Funktionen existieren.

che wir in diesen Untersuchungen identifiziert haben, nämlich der Analyse von Gewebespezifischen snoRNAs, welche ausschließlich im Gehirn der Maus exprimiert werden.

Gehirn-spezifische, kleine non-messenger RNAs

In unserem RNomics-Ansatz wurden sieben kleine RNAs identifiziert, welche strikt Gehirnspezifisch exprimiert werden, und die in keinem anderen Gewebe (Muskel, Hoden, Niere, Leber, Herz) der Maus nachgewiesen werden konnten. Durch Struktur- und kurze Sequenzmotive können diese RNAs der Klasse der snoRNAs (small nucleolar RNAs) zugeordnet werden. Die Klasse der snoRNAs war bisher dadurch bekannt, dass sie die Modifizierung von Ribosen oder Basen ribosomaler RNA (rRNA) katalysiert. Es werden dabei zwei unterschiedliche Arten der Modifikation der rRNA unterschieden: erstens, die 2'-O-Methylierung des Ribose-Zuckers und zweitens, die Pseudo-Uridinilierung von (U-) Basen von rRNAs. Für beide Funktionen existieren zwei verschiedene Klassen von snoRNAs: die sogenannten C/D-Box und H/ACA-Box snoRNAs. Beide Klassen enthalten Sequenz- und Struktur motive, welche es erlauben, neu gefundene snoRNAs eindeutig einer bestimmten Klasse zuzuordnen. Box C/D Antisense snoRNAs enthalten zwei kurze Sequenzmotive, Box C und Box D, und eine oder manchmal auch zwei Sequenzen der Länge von 12 - 21 Nukleotiden, welche kom-

plementär zu bestimmten Bereichen ribosomaler RNA sind. Box C und D sind immer wenige Nukleotide vom jeweiligen 5' bzw. 3' Ende der snoRNA entfernt und sind ein Teil einer typischen terminalen Stammstruktur, welche durch Basenpaarung von 4 - 5 Basen des 5'-Endes mit dem 3'-Ende entsteht. In Vertebraten sind diese 70 - 100 Nukleotide langen snoRNAs innerhalb von Introns kodiert und werden nicht von einem unabhängigen Promotor innerhalb des Introns transkribiert. Stattdessen entstehen reife snoRNAs durch den Spleißprozess aus der prä-mRNA, der exonukleäres Trimmen des Introns beinhaltet.

Die ribosomalen RNAs in Vertebraten enthalten ca. 100 verschiedene 2'-O-Ribose Methylierungsstellen. Zu jeder Methylierungsstelle existiert eine spezifische C/D Box snoRNA, welche ein 12 - 21 Basen langes komplementäres Antisense-Element zur jeweiligen Modifikationsstelle besitzt. Die Funktion des komplexen Musters der methylierten Nukleotide der rRNAs, welches evolutionsgeschichtlich hochkonserviert und ausschließlich in funktional essentiellen Teilen der ribosomalen RNA lokalisiert ist, ist noch nicht geklärt. Modifizierte Nukleotide könnten die Struktur von rRNAs stabilisieren und damit die Assemblierung des Ribosoms (ein hochkomplexer Vorgang) beeinflussen. Zudem könnte – zusätzlich zu der Modifizierung – die alleinige Basenpaarung der snoRNAs mit der rRNA den Faltungsprozess der rRNA

beeinflussen. Damit würden diese RNAs als sogenannte «RNA-Chaperone» ähnlich den Protein-Chaperonen fungieren (Bachallerie und Cavaille, 1998). Bisher wurde vermutet, dass ribosomale RNA das einzige Ziel für die Klasse der snoRNAs darstellt. Kürzlich wurde jedoch festgestellt, dass auch die spleißosomale U6 snRNA durch snoRNAs methyliert wird. Keine der von uns isolierten Gehirnspezifischen snoRNAs weist jedoch einen komplementären Bereich zu einer ribosomalen oder einer spleißosomalen RNA auf.

Lokalisierung der Gehirnspezifischen snoRNA Gene im Menschen

Wir haben bisher die menschlichen Homologe von vier Gehirnspezifischen Maus snoRNAs, MBII-13, MBII-52, MBII-85 und MBI-36 identifiziert (bezeichnet als HBII-13, HBII-52, HBII-85 und HBI-36) und ihren Genort bestimmt. Die menschlichen Gene für HBII-13, HBII-52 und HBII-85 sind auf Chromosom 15q11-13 lokalisiert und zwar innerhalb einer Region, welche bei der Ausprägung des sogenannten Prader-Willi-Syndroms (PWS) eine Rolle spielt. PWS ist eine neuro-degenerative Erbkrankheit, welche mit einer Häufigkeit von etwa 1/15.000 Neugeborenen auftritt. PWS wird zumeist durch eine ca. 4 Mb große Deletion des chromosomalen Abschnitts 15q11-13 verursacht. Phänotypisch auffallende Merkmale bei PWS Patienten sind: Fresssucht und

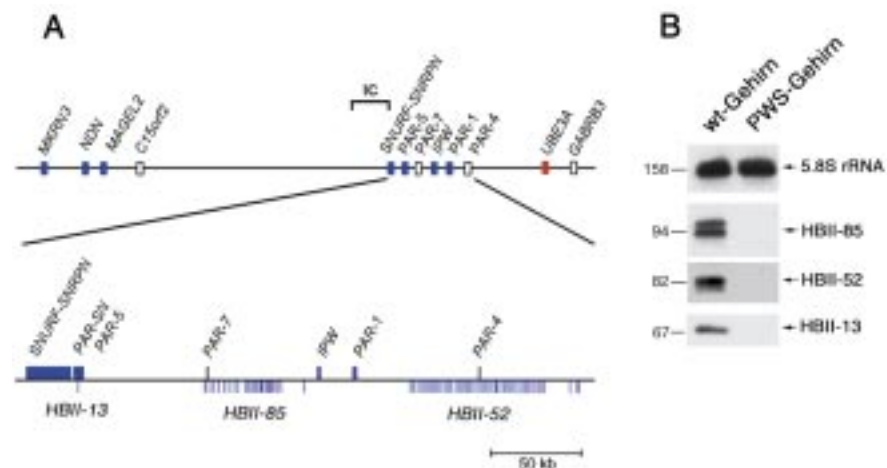


Abbildung 1: Chromosomale Lokalisierung der humanen HBII-13, HBII-52 und HBII-85 snoRNA Gene (A) und ihre fehlende Expression in einem PWS-Patienten, nachgewiesen durch eine RNA-Blot Analyse (B). (A, oben): Überblick über die chromosomale Region 15q11-13, welche die Gene für das PWS und das Angelman Syndrom enthält. Blaue Rechtecke zeigen paternal exprimierte Gene an, rote Rechtecke maternal exprimierte Gene und offene Rechtecke bi-allellisch exprimierte Gene oder Gene mit unbekanntem Imprintingstatus. (A, unten): Feinstruktur der drei snoRNA Gene im Bezug zu bisher bekannten Genen oder Transkripten. Jede vertikale, blaue Linie entspricht einem snoRNA Gen. (B): Fehlende Expression der HBII-13, HBII-52 und HBII-85 im Gehirn eines PWS-Patienten. Die RNA Proben wurden aus einem Kontrollgehirn (wt-Gehirn) und einem PWS Patientengehirn (PWS-Gehirn) entnommen. Zur Kontrolle wurde die Expression der 5.8S ribosomalen RNA in beiden Proben getestet.

daraus resultierend Fettsucht, mentale Retardierung, Hypogonadismus und neonatale Hypotonie. Die einzigen bisher in der PWS-Region kartierten Strukturgene sind das NDN-Gen und das SNRPN-Gen sowie einige nicht-Proteinkodierende Transkripte unbekannter Funktion (z.B. PAR1-7, IPW, siehe Abb. 1).

Mit Ausnahme des NDN-Gens, welches für ein DNA-bindendes Protein (Necdin) kodiert und des SNRPN-Gens, welches ein spleißosomales Protein kodiert, können den anderen Transkripten dieser Region keine Funktionen zugeordnet werden. Es wurde bisher diskutiert, dass sie auf der Ebene der RNA an der Regulation der Transkription beteiligt sind. Die PWS Region unterliegt zudem dem sogenannten paternalen Imprinting, was bedeutet, dass die Gene dieser Region nur vom väterlichen Chromosom exprimiert werden, währenddessen die Expression der entsprechenden Gene oder Transkripte auf dem mütterlichen Chromosomenabschnitt stillgelegt ist. Um die Gene, welche für die Ausprägung von PWS verantwortlich sind, näher zu charakterisieren, wurden bisher im Mausmodell einige Gendisruptionen durchgeführt. Dabei scheinen keine der bis dahin bekannten Gene oder Transkripte eine Rolle bei der Ausprägung von PWS zu spielen. Es ist zudem darauf hinzuweisen, dass PWS eine multifaktorielle Erkrankung darstellt. Bisher wurden noch

keine Punktmutationen bei PWS-Patienten identifiziert.

Überraschenderweise sind die Gene von drei der von uns identifizierten sieben Gehirn-spezifischen snoRNAs innerhalb der PWS-Region lokalisiert. Dabei weisen zwei der drei Gene eine höchst ungewöhnliche Struktur auf. Die Gene für HBII-52 bzw. HBII-85 sind nämlich in mehreren Kopien auf dem Chromosom 15 vorhanden, 47 Kopien bei HBII-52 und 24 bei HBII-85, während HBII-13 als Einzelkopie-Gen existiert (Abb. 1A). Die eigentlichen Gene für die HBII-52 und HBII-85 snoRNAs sind nur ca. 100 Basen lang. Die HBII-52 bzw. HBII-85 Gene sind jedoch in grössere Wiederholungseinheiten von 1.9 kb Länge eingebettet, die als Tandem-Arrays angeordnet sind. Die Transkriptionseinheit des HBII-52 Gens erstreckt sich über ca. 100 kb, die des HBII-85 Gens über ca. 55 kb. In Säugetieren sind kanonische snoRNAs innerhalb von intronischen Sequenzen von Strukturgenen (sogenannten Gast-Genen) kodiert und werden durch Spleißen der prä-mRNA aus diesen intronischen Sequenzen mittels Endo- und Exonukleasen prozessiert. Die Gast-Gene für die HBII-52 und HBII-85 snoRNAs weisen dabei eine Besonderheit auf: sie kodieren für kein Protein, sondern scheinen nur zum Zweck des Herauspleißens der snoRNA aus intronischen Bereichen zu existieren. Durch

Transfektionsversuche mit einer Repeateinheit eines snoRNA Gens konnten wir tatsächlich nachweisen, dass diese kleinen RNAs aus diesen nicht-Protein-kodierenden prä-mRNAs herausgespleißt werden.

Um festzustellen, ob das Fehlen der drei Gehirn-spezifischen snoRNA mit dem PWS-Phänotyp korreliert, haben wir untersucht, ob die von uns gefundenen snoRNAs im Gehirn von PWS Patienten exprimiert werden. Durch RNA-Blot Analysen konnten wir zeigen, dass keine der drei snoRNAs in PWS Patienten exprimiert ist (Abb. 1B). Dies beweist, dass die snoRNAs dem paternalen Imprinting unterliegen, da bei PWS-Patienten nur der väterliche Chromosomenabschnitt auf Chromosom 15 deletiert ist aber nicht der mütterliche. Lange Zeit war es unklar, welche Gene in der PWS Region für die Ausprägung des PWS Syndroms verantwortlich sind. Wie bereits erwähnt, waren verschiedene, nicht kodierende Transkripte (PAR1-7) bekannt, welchen jedoch keine Funktion zugeordnet werden konnte. Unsere Untersuchungen scheinen darauf eine Antwort zu geben: sie sind nichts anderes als gespleißte Gast-Gene der snoRNAs HBII-13, HBII-52 und HBII-85. Da gespleißte Versionen der Gast Gene keinen offenen Leserahmen zur potenziellen Proteinkodierung aufweisen, ist die einzige Funktion des Gast-Gens die Expression der snoRNAs. Damit wären die snoRNA Gene auch die einzigen funktionalen Bereiche dieser Region.

Das Gen der vierten von uns identifizierten Gehirn-spezifischen RNA, welches für die MBI-36 snoRNA (bzw. HBI-36 beim Menschen) kodiert, konnten wir innerhalb des zweiten Introns der Serotoninrezeptor mRNA auf dem X Chromosom lokalisieren (Abb. 2). Das Auffinden eines snoRNA-Gens innerhalb eines Introns einer Gehirn-spezifischen mRNA erklärt ihre Gewebespezifität. Alle übrigen bisher gefundenen, kanonischen snoRNA-Gene sind jedoch in intronischen Sequenzen von Housekeeping-Genen (d.h. Gene, die in allen Zelltypen und zu jeder Zeit exprimiert werden) lokalisiert und somit ubiquitär exprimiert.

Funktion der Gehirn-spezifischen snoRNAs

Was nun ist die Funktion dieser Gehirn-spezifischen snoRNAs? Von ubiquitär exprimierten snoRNAs ist bekannt, dass sie die Modifikation ribosomaler RNA or snRNA katalysieren. Dies geschieht durch Antisense-Boxen, welche innerhalb der snoRNAs lokalisiert sind,

welche komplementär zu ribosomalen RNAs oder snRNAs sind. Gehirn-spezifische snoRNAs weisen keine Komplementarität zu diesen Targets auf. Dies ist auch nicht zu erwarten, da ribosomale RNA, als Bestandteil des Ribosoms, die Proteinsynthese in der Zelle katalysiert und es daher nicht zu erwarten ist, dass dieser Vorgang Gewebe-spezifisch abläuft.

Stattdessen konnten wir – mindest im Fall der HBII-52 snoRNA – nachweisen, dass ihr Antisense-Element (über 18 Nukleotide hinweg) perfekt komplementär zur Serotoninrezeptor 5-HT2C mRNA ist. Interessanterweise handelt es sich dabei um dieselbe mRNA, die als Gast-Gen für die MBI-36 snoRNA dient (siehe oben). Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) ist ein Neurotransmitter, bei dem vermutet wird, dass er verschiedenste sensorische, motorische und verhaltensgesteuerte Prozesse im Säugetier-system beeinflusst, inklusive der Regulation des Wohlbefindens, der Erregung, der Aggression, des Schlafes, des Nervenwachstums und des Appetites. Die Wahrscheinlichkeit für eine zufällige Komplementarität der HBII-52 snoRNA Antisense-Box zur 5-HT2C mRNA, welche unmittelbar 5'-seitig vor der D-Box der snoRNA (entsprechend den kanonischen snoRNAs) lokalisiert ist, beträgt weniger als 0,1 %. Darüber hinaus involviert diese Basenpaarung nicht nur eine Gehirn-spezifische mRNA, sondern zudem zeigt die komplementäre Region auch eine bemerkenswerte Lokalisation innerhalb der 1377 Basen kodierenden Serotonin 5-HT2C mRNA. Kürzlich wurde nämlich gefunden, dass diese Region der 5-HT2C mRNA einem Editierungsmechanismus unterliegt, der vier Basen

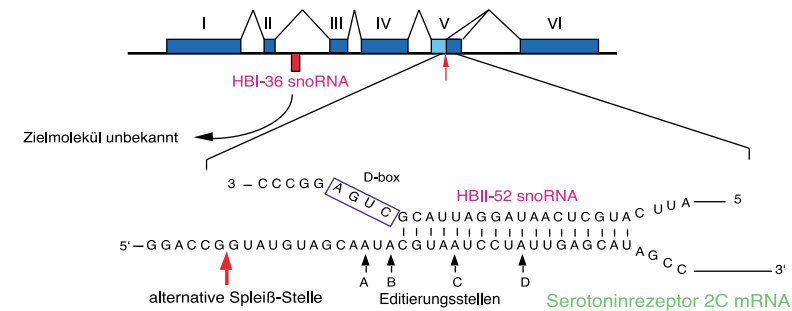
innerhalb der 5-HT2C mRNA betrifft, welche in einem kurzen Abschnitt von 13 Nukleotiden im Exon 5 der mRNA liegen. Genau diesen Bereich überspannt die 18 Nukleotide lange Sequenz der HBII-52 snoRNA (Abb. 2). Dies ist der erste beschriebene Fall der zeigt, dass eine mRNA als Target für eine snoRNA fungieren könnte.

Als Editierung wird die Veränderung des Kodierungspotenzials einer mRNA durch post-transkriptionale Veränderung ihrer Basensequenz angesehen. In den letzten Jahren wurde RNA-Editierung als neuer Mechanismus erkannt, welcher in der Lage ist, die genspezifische Expression von Kodons und damit die Sequenz eines Proteins und dessen Funktion zu verändern. Bemerkenswerterweise betreffen die Editierungsstellen die Aminosäurepositionen im zweiten intrazellulären Loop des 5-HT2C Rezeptors, d.h. eine Domäne, welche in anderen Rezeptoren für die Signaltransduktion benötigt wird. Entsprechend kodiert die vollständig editierte Rezeptor mRNA für einen Rezeptor, welcher eine 10- bis 15-fach geringere Kopplung an die entsprechenden G-Proteine besitzt. Die von uns gefundene Gehirn-spezifische HBII-52 snoRNA könnte bei dem Editierungsmechanismus des 5-HT2C Rezeptors eine wichtige Rolle spielen. Wir halten es für möglich, dass die Basenpaarung der 5-HT2C Editierungsstelle mit der Antisense-Box der HBII-52 snoRNA die Editierung der Serotoninrezeptor mRNA regulieren könnte (Abb. 2). Experimente zu dieser Hypothese sind zur Zeit im Gange. Die Bindung der HBII-52 snoRNA an die 5-HT2C mRNA ist zudem 13 Nukleotide von einer alternativen Spleißstelle entfernt. Die Verwendung der alter-

nativen Spleißstelle führt zu einem Rezeptor mit möglicherweise anderer Funktion und wird in unterschiedlichen Gehirnregionen auch unterschiedlich stark verwendet. Ein alternatives Modell sieht daher vor, dass die HBII-52 snoRNA durch die Bindung in unmittelbarer Nähe der alternativen Spleißstelle die Assemblierung des spleißosomalen Komplexes und damit die Verwendung dieser alternativen Spleiß-Stelle verhindert. Indirekte Daten scheinen dies zu bestätigen. Wir konnten zeigen, dass die HBII-52 snoRNA in verschiedenen Gehirnregionen unterschiedlich stark exprimiert wird, am wenigsten häufig jedoch im Choroid Plexus, einem Teil der Blut-Hirn-Schranke. Diese Region des Gehirns weist nun die Besonderheit auf, dass hier die alternative Spleiß-Stelle am häufigsten verwendet wird.

Zusammenfassung

Wir haben durch einen RNomics-Ansatz, neben der Isolierung von über 200 neuen non-messenger RNAs, eine neue Klasse von non-messenger RNA Molekülen identifiziert, welche ausschließlich im Gehirn exprimiert werden und zur Klasse der small nukleolar RNAs (snoRNAs) gehören. Dabei scheinen diese RNAs, im Gegensatz zu den ubiquitär exprimierten, kanonischen snoRNAs, eine neue Funktion in der Zelle auszuüben, nämlich die Regulation der Genexpression von mRNAs durch das Vorhandensein einer Antisense-Box komplementär zur mRNA. In einem Fall konnten wir nachweisen, dass eine 18 Nukleotide lange, perfekte Komplementarität der Gehirn-spezifischen snoRNA, HBII-52, zur Gehirn-spezifischen Serotoninrezeptor mRNA 5-HT2C existiert. Bisher konnten wir keine möglichen Targets für die anderen sechs Gehirn-spezifischen snoRNAs identifizieren. Allein drei der von uns identifizierten Gehirn-spezifischen snoRNA Gene kartieren in der Prader-Willi-Region, zwei davon in multiplen hintereinandergeschalteten Kopien. Sie gehören auf Grund dessen zu den häufigsten kleinen RNAs im Gehirn des Menschen. Ihre Rolle bei der Ausprägung des Prader-Willi-Syndroms sowie ihre Funktion in der Regulation der Genexpression von mRNA sind Gegenstand unserer derzeitigen Untersuchungen. Außerdem sind wir weiterhin darum bemüht, neue snmRNAs im menschlichen Genom sowie in Genomen von Modellorganismen zu identifizieren und deren Rolle in der Zelle und eventuell bei genetischen Erkrankungen zu untersuchen.



Struktur des Serotoninrezeptor 2C Gens (oben), welches die intronkodierte HBI-36 snoRNA enthält und die Baseninteraktion der HBII-52 snoRNA mit einer Region im Exon V der Serotoninrezeptor mRNA (unten). Oben: Angezeigt sind die sechs Exonsequenzen der 5-HT2C mRNA einschließlich der alternativen Spleiß-Stelle im Exon V (roter Pfeil) zusammen mit der Lage des HBI-36 snoRNA Gens (rotes Rechteck). Das Zielmolekül der HBI-36 RNA ist nicht bekannt. Unten: Basenpaarung der HBII-52 snoRNA mit den Editierungsstellen bzw. der alternativen Spleiß-Stelle im Exon V der 5-HT2C mRNA. Die alternative Spleiß-Stelle ist mit einem roten Pfeil angezeigt, die vier Editierungs-Stellen (A-D) mit schwarzen Pfeilen.

THE PLANT GENOME RESEARCH PROGRAM (PGRP) OF THE NATIONAL SCIENCE FOUNDATION (USA)

Jane Silverthorne

History

The Plant Genome Research Program at the National Science Foundation (NSF) was founded as part of the National Plant Genome Initiative (NPGI) in 1998 (<http://www.ostp.gov/NSTC/html/npgireport.html>). The NPGI was established to exploit advances in genomics to improve the useful properties of plants that are important to humanity. The long-term goal of the NPGI is to understand the structure and function of genes in plants that are important to agriculture, environmental management, energy and health. The goals for the first five years are:

- To complete the Arabidopsis genome sequence
- To participate in an international effort to sequence rice
- To develop the biological tools (e.g. physical maps, ESTs, mutants) to study complex plant genomes (e.g. corn, wheat, soybean, cotton)
- To increase knowledge of gene structure and function of important plant processes
- To develop appropriate data handling and analysis capabilities
- To ensure this new information will be accessible to the broader community of plant biologists (e.g. growers, breeder, physiologists, and biotechnologists) and to maximize the training opportunities that will arise from the Initiative. All resources, including data, software, germplasm, and other biological materials are expected to be openly accessible to all.

Progress reports for the NPGI were published in October 1999 (www.ostp.gov/html/genome/index.html) and November 2000 (www.ostp.gov/html/plantgenome/start.html).

Funding

Fiscal Year	Allocation
1998	\$40 million (\$9 million allocated to Arabidopsis genome sequencing)
1999	\$50 million
2000	\$60 million
2001	\$65 million

Competitions for funding

Since its inception in 1998, the Plant Genome Research Program has held four full competitions for funding and a fifth competition is currently under way. In Fiscal Year 1998, two competitions were held. One competition (NSF98-30) was held for Collaborative Research and Infrastructure Projects, resulting in 23 awards. A second competition for the Arabidopsis thaliana Genome Sequencing Project (NSF98-52) resulted in two, three years awards. In Fiscal Year 1999, a single competition was held for Collaborative Research and Infrastructure Projects (NSF99-13) resulting in fifteen awards, and in Fiscal Year 2000 a single competition was held for Collaborative Research on Functional Genomics (NSF99-171) resulting in 16 awards. In Fiscal Year 2001, a competition is under way for Collaborative Research on Functional Genomics (<http://www.nsf.gov/bio/pubs/awards/genome00.htm>) and is anticipated to result in about 24 awards. Information on investigators, award amounts and project summaries can be found at the links below:

Fiscal Year 1998:

www.nsf.gov/bio/pubs/awards/genome98.htm

Fiscal Year 1999:

www.nsf.gov/bio/pubs/awards/genome99.htm
Fiscal Year 2000:

www.nsf.gov/bio/pubs/awards/genome00.htm

Research projects

Arabidopsis Genome

Two projects involving Arabidopsis genome sequencing were funded by NSF in FY1998 for three years. An additional award was made from a funding source elsewhere in NSF. Arabidopsis genome sequencing was undertaken by the Arabidopsis genome Initiative (AGI; www.arabidopsis.org/info/agi.html) an international consortium involving the US, England, France, Germany, Japan and the European Community. Funding of the PGRP projects was undertaken as part of a USDA, DOE and NSF interagency program and led to the acceleration of completion of the genome sequence by December 2000. NSF was the lead US agency for this initiative. Since completion of the sequence, the groups are continuing to focus on annotation. Additional projects funded through PGRP, for example, to sequence 8,000 full-length cDNAs, will contribute to annotation efforts.

Rice Genome

A second interagency program involving NSF, DOE and USDA funded sequencing of the rice genome as part of the International Rice Genome Sequencing Initiative (IRGSP; <http://www.usricegenome.org/>). Rice was chosen as the model cereal because of its compact genome size (430 Mb). Japan is the lead country for this project (<http://rgp.dna.affrc.go.jp/>) and the USDA is the lead agency in the US. Since Japan provided the major resources at the start of this project, the Nipponbare cultivar is being sequenced. The U. S. is partici-

pating in this international effort and has been assigned chromosomes 3, 10, and 11 for genome sequencing and annotation. Four groups are participating in the U. S. effort: The Institute for Genomic Research (TIGR), Clemson University/Cold Spring Harbor Laboratory/Washington University consortium (CCW), the Plant Genome Initiative at Rutgers (PGIR), and the University of Wisconsin. Currently, the goal is to complete the genome sequence by the year 2004. In February 2000, Monsanto made a draft rice genome sequence available to the members of the IRGSP which has allowed the current completion date to be set. While Syngenta recently announced that it has completed a ~6x shotgun sequence in collaboration with Myriad, this sequence will be shared with public researchers on a case by case basis only, and there are currently no plans for complete public release of these data.

Collaborative Research Projects

In the past three years, the PGRP has funded a total of 54 Collaborative Research projects, including 12 «virtual centers», as part of its participation in the development of the tools and resources proposed by the NPGI. Virtual centers are large collaborative projects involving multiple institutions that together provide tools and services for the community. Virtual centers include the Arabidopsis Functional Genomics Consortium (AFGC; <http://afgc.stanford.edu/>) that provides knockout mutants and microarrays, and the Clemson University Genomics Institute BAC Center (<http://www.genome.clemson.edu/>).

In the area of structural genomics, PGRP is funding Expressed Sequence Tag (EST) collections from cotton, maize, Medicago, pine, potato, sorghum, soybean, tomato, and wheat. Genome mapping is being funded for several important crop plants, including cotton, maize, Medicago, rice, soybean, sorghum, and wheat. The high degree of synteny between the genomes of sequenced models such as Arabidopsis and crops such as potato and tomato are being exploited by funding of linked maps. Similar studies are under way for maize, rice, sorghum and wheat. Collections of insertion tagged lines for gene discovery and analysis of function are also being funded for maize and Arabidopsis.

Substantial investments have been made in functional genomics, and particularly in the use of microarrays to study gene expression on a

genome-wide range. Projects funded include studies of maize chloroplast development, tomato fruit development, Arabidopsis and tomato responses to pathogens, cotton fiber development, wheat development and response to pathogens, pine wood formation, maize and Arabidopsis cell wall formation, maize endosperm and seed oil development, and Arabidopsis and rice metal metabolism.

The PGRP has funded tool development in a number of critical areas. Examples include rapid cDNA mapping, use of Affymetrix chips and microarrays for gene prediction, chromatin charting, gene silencing methods, and a method for rapidly screening point mutations in genes of interest. These will be essential for understanding the functions of individual members of large gene families where redundancy in gene sequence and function has complicated analysis.

The resources being generated by the PGRP are made freely available as rapidly as possible. Databases for distribution of information and materials have been developed in parallel with the research. Many of these project sites can be accessed from the PGRP web site. Outreach and training activities have also been incorporated into many of the PGRP projects.

The 2010 Project

The 2010 Project at NSF is funded separately from The Plant Genome Research Program. As the Arabidopsis genome neared completion, it was deemed useful to reinstate the process that led to the formulation of the original vision of the project. Toward this end, a group of plant biologists met to discuss the subject at an NSF-sponsored workshop entitled «New Directions in Plant Biological Research» held on November 23 & 24, 1998 at the Carnegie Institution of Washington, Department of Plant Biology, Stanford University. The perspectives that emerged from these discussions, as well as comments from the broader plant community were summarized in a report entitled, «Realizing the Potential of Plant Genomics: from model systems to the understanding of diversity» (<http://www.nsf.gov/cgi-bin/getpub?bio011>). A second workshop was held at The Salk Institute in January 2000 to discuss how these ideas might be implemented. The report from this second workshop has been published (<http://www.arabidopsis.org/workshop1.html>).

An outcome of these two workshops was the 2010 Project at NSF. The goal of this ten-year

project is to understand the function of the 25,000 Arabidopsis genes. The Program Announcement can be found at <http://www.nsf.gov/cgi-bin/getpub?nsf0113>. The first competition, being held in Fiscal Year 2001, is already under way.

One of the factors that contributed to the success of the Multinational Coordinated Arabidopsis thaliana Genome Research Project was worldwide collaboration among the researchers involved. The Arabidopsis research community has become a model for international research collaboration. It is expected that continued efforts by the international community of scientists will be essential for the success of the 2010 Project. NSF will foster activities to advance international collaboration and coordination of the 2010 Project.

Deutsche Kurzzusammenfassung Gründung und Ziele

Das Pflanzengenom-Forschungsprogramm der 'National Science Foundation (NSF)' wurde 1998 als Teil der amerikanischen 'National Plant Genome Initiative (NPGI)' gegründet. Das langfristige Ziel der NPGI ist es, die Struktur und Funktion von Genen in Pflanzen zu verstehen, die wichtig sind für Landwirtschaft, Umwelt, Energie und Gesundheit.

Forschungsprojekte

Das Arabidopsis Genomprojekt

Seit 1998 unterstützte das NSF zwei Projekte zur Sequenzierung des Arabidopsis Genoms. Die Sequenzierung des Arabidopsis genoms erfolgte durch ein internationales Konsortium, in welches die USA, England, Frankreich, Deutschland, Japan und die EU eingebunden waren. Das NSF war dabei die führende Kraft in den USA. Nach der erfolgreichen Beendigung der Sequenzierung im Dezember letzten Jahres konzentrieren sich die Arbeiten weiterhin auf die Annotation. Diese Arbeiten werden durch die Sequenzierung von 8.000 Vollängen cDNAs unterstützt.

Das Reis Genomprojekt

Ein zweites initiativübergreifendes Programm, unter Beteiligung von NSF, 'U.S. Department of Energy (DOE)' und 'U.S. Department of Agriculture (USDA)', unterstützt die Sequenzierung des Reisgenoms als Teil der 'International Rice Genome Sequencing Initiative (IRGSP)'. Reis ist auf Grund seines kompakten Genoms (430Mb) das ideale Modell für alle anderen Getreidearten. Im internationalen

Reisgenomprojekt ist Japan die führende Kraft und wird durch die Initiative des USDA unterstützt. Die Sequenzierung wird in diesem Projekt an *O. sativa* ‚Nipponbare cul-tivar‘ durchgeführt. Das Ziel dieses internationalen Konsortiums ist es, die Genomsequenzierung bis zum Jahr 2004 abzuschließen.

Andere Forschungsprojekte der NSF

In den letzten drei Jahren unterstützte das PGRP (Plant Genome Research Program) insgesamt 54 Forschungsprojekte, darunter waren auch 12 ‚virtuelle Zentren‘. Virtuelle Zentren sind umfangreiche gemeinsame Projekte, an denen viele Institutionen beteiligt sind, die zusammen Werkzeuge und Serviceleistungen der Forschergemeinschaft zur Verfügung stellen. Gefördert wurden des weiteren Projekte zur strukturellen und funktionellen Genomanalyse in unterschiedlichen Fruchtarten. Aber auch Ressourcen- und Technologieentwicklungen werden durch das PGRP gefördert. Ziel

dieser Unterstützung war und ist es, Ressourcen und Technologien schnellstmöglich frei verfügbar zu machen. Parallel zu diesen Technologieentwicklungen wurden Datenbanken zur Informations- und Materialverteilung entwickelt. Diese sind über das Internet frei zugänglich. Von besonderer Bedeutung ist die Weiterentwicklung des ‚Human Capitals‘. Verschiedene Qualifizierungs- und Trainingsprogramme wurden in diese Programme der NSF integriert.

Das Arabidopsis 2010 Projekt

Das Arabidopsis 2010 Projekt der NSF hat sich zum Ziel gesetzt, in einem 10 Jahres Programm die Funktion aller 25.000 Arabidopsis Gene zu erforschen.

An die Erfolge des multinational koordinierten Arabidopsis thaliana Genomprojekts soll bei der Funktionsaufklärung angeknüpft werden. Die Arabidopsis Forschergemeinschaft ist zum Modell für internationale Zusammenarbeit geworden. Auch der Erfolg des 2010 Projektes

wird im wesentlichen von den integrativen Bemühungen der internationalen Forschungsgemeinschaft abhängen. Die NSF wird diese kooperativen Aktivitäten unterstützen.

Dr. Jane Silverthorne ist eine der beiden Programmdirektoren beim «Plant Genome Research Program (PGRP)» der NSF. Parallel zu dieser Tätigkeit leitet sie ein eigenes Labor an der «University of California Santa Cruz». An der biologischen Fakultät dieser Universität ist sie als «Associate Professor of Biology» tätig. Ihr Spezialgebiet ist die Erforschung der Struktur und der Funktion von Phytochrom (www.biology.ucsc.edu/faculty/silverthorne.html).

National Science Foundation

4201 Wilson Boulevard,
Suite 615 · Arlington, VA 22230
Tel +1 (703) 292-8470
Fax +1 (703) 292-9063
jsilvert@nsf.gov

MAKROMOLEKÜLE FEST IM GRIFF

Ein Firmenportrait der
Jerini Bio Tools GmbH aus Berlin



Prof. Dr. Jens Schneider-Mergener

Innovation aus der Mitte – Der Ursprung

Die Mitte Berlins hat viele Wahrzeichen und nirgendwo sonst in Berlin vermischt sich in so eindrucksvoller Weise Tradition und Modernität. Ein Wahrzeichen im Zentrum der Stadt ist die Berliner Charité. Seit Anbeginn war sie klinische und wissenschaftliche Ausbildungs- und Forschungsstätte. Innovationen fanden und finden in dieser Mischung aus Tradition, Moderne und der Dynamik Berlins einen guten Nährboden. Das alles wirkt wie ein Magnet auf jene, die diese Herausforderung annehmen

wollen. Angenommen hat sie Prof. Dr. Jens Schneider-Mergener, als er im noch «heißen» Jahr 1990 an die Medizinische Fakultät der Humboldt Universität Berlin und somit an die Charité wechselte.

An der Charité entwickelte Jens Schneider-Mergener zusammen mit seinem Team die von Ronald Frank in Braunschweig beschriebene und patentierte Idee des Epitopemapping von Antikörpern weiter und nutzte diese für spezifische Fragestellungen seiner Forschung. Im Verlauf mehrjähriger Forschung gelang es, den technologischen Prozess der Spotsynthese zu

automatisieren und zu miniaturisieren. Heute sind es Pipettierroboter, die, getrieben durch intelligente Software, Peptidsequenzen, Proteine und andere organische Moleküle zielgenau auf die entsprechenden Positionen der Zellulosemembranen bringen. Das Jens Schneider-Mergener mit seiner Forschung und Entwicklung am Puls der Zeit fühlt, beweisen insgesamt über 100 wissenschaftliche Publikationen und die Tatsache, dass er 1999 zu einem der 20 führenden Biochemiker in Deutschland gewählt wurde.

Aus der Mitte an den Rand – Der Start

Um die zum Hochdurchsatzverfahren entwickelte Technologie weithin verfügbar zu machen, gründete Jens Schneider-Mergener im Jahr 1994 die Jerini Bio Tools GmbH als ein akademisches «Spin Off» Unternehmen der Berliner Charité. Für den äußeren Betrachter scheint dem Namen Jerini etwas Mystik anzuhängen, und man weiß auf den ersten Blick nicht, ob sich hinter dessen Klang ein wissenschaftlicher Terminus oder gar ein antikes Fabelwesen verbirgt, welches dem Firmengründer Pate stand. Gründergeist und Gründerfamilie waren der Ursprung für die Namensschöpfung. Aus Jens, Rita und Nicki Schneider-Mergener wurde Jerini. Unternehmensidee ist die Entwicklung von molekularbiologischen Werkzeugen, den Bio Tools.

Auf der Suche nach entsprechenden Labor- und Fertigungsflächen stellte sich heraus, dass solche innovativen Ideen im Herzen der Hauptstadt entstehen können, in ihrem Wachstum aber eingeschränkt sind. Ein auf Wachstum konzipiertes Innovations- und Gründerzentrum fand sich am Rande der Metropole in Berlin-Adlershof und bot die entsprechenden Labor- und Büroflächen. Dort, wo ehemals die Akademie der Wissenschaften der DDR ihr zu Hause hatte, wurde mit dem Technologiepark Adlershof eine Keimzelle für innovative Ideen und junges Unternehmertum geschaffen.

Bei Jerini setzte man in der Anfangszeit auf langsames und kontinuierliches Wachstum. Das

Unternehmen startete mit 4 Mitarbeitern und wuchs über die Jahre stetig auf 25 Mitarbeiter im Jahr 1999. Die Finanzierung dieses stabilen Wachstums erfolgte aus den laufenden Projekten.

Mehr als ein Quantensprung

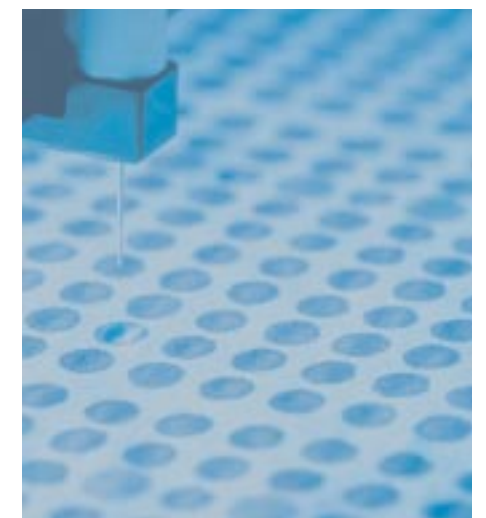
Als nach fünf Jahren erfolgreichen Bestehens am Markt Jerini auf einem stabilen Fundament stand und die Nachfrage nach Produkten und Dienstleistungen die vorhandenen Kapazitäten bei weitem übertraf, wurde die erste Venture Capital (VC) Runde eingeläutet. Im Februar 2000 begann durch die Beteiligung der «bmp Life Science AG», der «IBB Beteiligungsgesellschaft» und der «Bonner Technologie Beteiligungsgesellschaft» (TBG) eine neue Ära in der Jerini Bio Tools GmbH. Die durch dieses Konsortium bereitgestellte finanzielle Unterstützung für die weitere Entwicklung von Jerini belief sich auf insgesamt DM 9 Mio. und sollte bei der Vorbereitung auf den Börsengang des Unternehmens helfen. Diese Beteiligung war der Startschuss für ein rasantes Wachstum. Innerhalb eines Jahres verdoppelte sich der Mitarbeiterstamm auf heute fast 60 Angestellte und führte dazu, dass die Jerini Mannschaft im Gründerzentrum über mehrere Etagen verteilt werden musste. Eine neue VC-Runde ist für dieses Jahr geplant und soll dann den Börsengang perfekt machen.

Das Know-how des Unternehmens wird sowohl für die Entwicklung eigener Produkte, wie z.B.

Test-Sets für Molekularbiologen, als auch für Auftragsprojekte für namhafte Pharmaunternehmen in der ganzen Welt eingesetzt. Das Potential von Jerini Bio Tools Technologien liegt in der Verkürzung von Entwicklungszeiten für neue Medikamente, aber auch in der Möglichkeit, Medikamente mit einer genaueren Wirkung, d.h. geringeren Nebenwirkungen entwickeln zu können. Derzeit laufende Kooperationen lesen sich bereits wie das «who is who» der Branche. Firmen wie Bayer, Schering, Noxxon, Boehringer Ingelheim, Monsanto und Procter & Gamble haben das Potential von Jerini erkannt und nutzen dieses für ihre Entwicklungen.

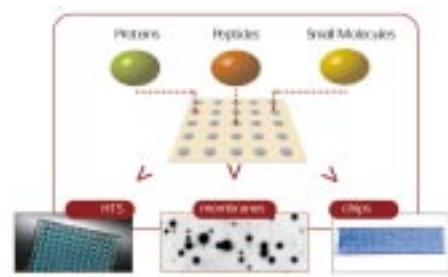
Die Mission

Das Verständnis von Interaktionen zwischen Makromolekülen, als Schlüssel für die Aufklärung von Lebensprozessen im Hochdurchsatz, soll Wissenslücken schließen helfen. Das ist das erklärte Ziel der Jerini Bio Tools GmbH. Die Forschung konzentriert sich demzufolge auf Wechselwirkungen zwischen Enzymen und deren Substraten, zwischen Antikörpern und Antigenen, zwischen Rezeptoren und Hormonen, zwischen DNA und Transkriptionsfaktoren, zwischen RNA und Ribosomen und vieles mehr. Eine Möglichkeit, an dieses Wissen zu gelangen, ist die gezielte Modifikation von Makromolekülen. Im Anschluss können die Auswirkungen dieser Veränderungen auf die Struktur und die biologische Aktivität untersucht werden. Durch die parallele Synthese von Substanzbibliotheken in Verbindung mit neuen



Halbautomatische Spotsynthese bei der Jerini Bio Tools GmbH.

Hier gezeigt wird das Auftragen von Peptidsequenzen auf eine Nylonmembran.



Jerini hat Technologien zur Synthese von Proteinen, Peptiden und anderen kleinen Molekülen auf Filtermembranen und anderen Trägermaterialien entwickelt. Damit ermöglicht Jerini weitreichende und vielseitige Anwendungen.

Durchmusterungstechnologien können neue, aktive Substanzen im Hochdurchsatz identifiziert und näher charakterisiert werden. Das Prinzip ist dabei, über die Masse von Untersuchungen exakte Vorhersagen über die biologische Funktion zu erhalten. Derzeit ist es möglich, auf eine Zellulosemembran wahlweise zwischen 3.500 oder gar bis zu 8.000 Peptide zu synthetisieren. Als neues Medium ist eine Art CD mit bis zu 10.000 verschiedenen, vollautomatisch gespoteten Substanzen in der Entwicklung. Je nach Kundenwunsch werden auch spezifische Kleinbibliotheken als feine Spots zielgenau auf Membranen synthetisiert.

Das Potential

Die Jerini Bio Tools GmbH kann in drei Segmente gegliedert werden. Der Kernbereich und damit die «Butter und Brot» Technologie für Jerini ist die halbautomatische Spotsynthese. Das Membranspotting orientiert sich an den jeweiligen Kundenwünschen und umfasst Antikörperepitope, Proteine, Peptide und andere organische Moleküle. Kooperationen mit akademischen Partnern finden in der Regel in diesem Bereich statt.

Das zweite Segment ist jenes der Auftragsforschung für Pharma- und Biotechnologie Firmen. Peptidsubstrate für Enzyme werden identifiziert oder bindende Peptide für Zielmoleküle werden denovo generiert. Ein Anwendungsgebiet für den pflanzlichen Bereich kann z.B. die Generierung von Herbizidleitstrukturen sein. Als drittes Segment sollen eigene Leitstrukturen für potentielle Wirkstoffe identifiziert und charakterisiert werden. Ausgewählte vorläufige Wirkstoffe (Leads) sollen durch kompatible Peptidchemie so verändert werden, dass diese sich besser als Pharmazeutika eignen. Drug-Discovery ist das Schlagwort für diesen neuen

Entwicklungsbereich.

Die technologische Ressource der Jerini Bio Tools GmbH ist die bereits beschriebene Kerntechnologie der halbautomatischen Spotsynthese. Für diese Technologie besitzt das Unternehmen seit 1999 die weltweiten Patente und baut diese Situation durch Weiterentwicklungen sukzessive aus. Auf genau definierten Synthesepositionen werden aktivierte Aminosäurebausteine auf Membranen pipettiert und Schritt für Schritt zu Peptiden aufgebaut. Jedem Pipettierschritt folgt ein Waschschrift, um überschüssige Aminosäuren und Chemikalien abzuwaschen und die Reinheit der Substanzbibliotheken zu garantieren. Das Peptid kann Schritt für Schritt bis zu einer Länge von durchschnittlich 13 Aminosäuren wachsen und in speziellen Fällen auch bis zu 30 Aminosäuren groß sein. Die Menge des jeweils aufgetragenen Peptids beträgt dabei zwischen 1 und 5 nmol. Reinheit und Zuverlässigkeit der gespoteten Peptide werden von Jerini garantiert. Der Kunde entscheidet, ob die so erzeugten Substanzbibliotheken als gespotete Membran bzw. die in Mikrotiterplatten ausgestanzten Peptidspots an ihn verschickt werden sollen. Darüber hinaus ist es möglich, die komplette Durchführung der Bio-Assays und die darauffolgende Auswertung als Service von Jerini durchführen zu lassen. Damit kann die gesamte Technologie ebenfalls von Kunden genutzt werden, die keine eigenen Labore unterhalten oder auf die Anschaffung spezifischer Technik verzichten wollen.

Die membrangebundenen Substanzen sind bestens für Bindungsstudien von Peptid und Zielmolekül geeignet, während die Peptidlösungen für zelluläre und funktionelle Studien, wie z.B. für immunologische Assays genutzt werden. Die ausgestanzten Substanzspots können wie die ganzen Membranen bei Raumtemperatur versandt oder im Gefrierschrank für längere Zeit gelagert werden. Die Stunde der Reaktion rückt näher, wenn durch kleine Mengen Reaktionspuffer eine Peptidlösung hergestellt wird, welche für den Assay in Tochtermikrotiterplatten überführt wird.

Eine weitere technologische Ressource sind die sogenannten ProteaseSpots. In diesem Fall wird der freie N-Terminus des Peptids mit einem Fluoreszenzfarbstoff gekoppelt. Ebenfalls ausgestanzt wird jede Vertiefung der Mikrotiterplatte zu einem Reaktionsraum für eine Proteaselösung. Erkennt die Protease das entsprechende Peptid, wird dieses geschnitten,

und die Fluoreszenz gelangt in die Lösung und wird später in eine Tochterplatte pipettiert und in einem Fluoreszenzleser quantifiziert. Diese semikinetischen Daten zeigen die Aktivität der Protease am entsprechenden Peptidsubstrat und geben den entscheidenden Hinweis, welche Aminosäure am Substrat die Spezifität ausmacht.

Bei den Kinase Assays begibt man sich auf die Suche nach den Substraten für spezifische Kinasen. Potentielle Kinasesubstrate werden auf den Membranen gespotet und mit einer isolierten Kinase und radioaktiv markiertem ATP inkubiert. Peptide, welche sich als Substrat für die entsprechenden Kinasen eignen, werden auf diese Weise phosphoryliert und lassen sich durch Autoradiographie nachweisen.

Die zusätzlichen finanziellen Mittel durch die Beteiligung der VC-Gesellschaften haben neben der Vorbereitung des Börsengangs auch die Möglichkeit geschaffen, ein neues Tätigkeitsfeld für die Jerini Bio Tools GmbH zu erschließen. Die bestehende Technologieplattform und das Know-how sollen genutzt werden, um bioaktive Peptide zu Medikamenten weiterzuentwickeln (Drug Discovery). Peptide eignen sich auf Grund ihrer fehlenden Stabilität und ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften oft nicht als Medikamente. Gezielte Peptidtransformationen können potentiell zur Entwicklung neuer Wirkstoffgruppen führen. Momentan fließen ca. 30-40% von Jerinis Forschungsaufwendungen in diesen Bereich und unterstreichen die Bedeutung dieses Zukunftsfeldes für das Unternehmen.

Darüber hinaus ist ein sogenannter Bio-Chip bei Jerini in Entwicklung. Peptidbibliotheken, die auf spezielle Glasobjektträger gespotet werden, sollen für standardisierte Anwendungen zum Kassenschlager werden.

Diese Entwicklung und die beschriebenen Forschungsfelder zeigen, dass die Jerini Bio Tools GmbH im Bereich Proteomics zu Hause war, ist und auch in Zukunft bleiben wird.

Jerini und GABI – eine akademische Kooperation

In einem gemeinsamen Projekt kooperieren Jerini und die Universität Potsdam. In diesem Projekt wird das Prinzip der kombinatorischen Chemie auf Kohlenhydrate übertragen. Das Ziel dieses GABI Projektes ist es, Kohlenhydrate in möglichst großer, struktureller Vielfalt auf Membranen zu immobilisieren. Der Immobilisierung auf der Membran folgt die Inkubation mit komplexen Proteinmischungen.

Selektive Bindungsereignisse zwischen Kohlenhydrat und Protein können so entstehen. Die Proteinfragmente werden nach einem tryptischen Verdau massenspektrometrisch detektiert und identifiziert. Dem Beispiel der Natur folgend, wird in diesem Projekt auf die Erzeugung von kompletten Kohlenhydrat Bibliotheken verzichtet. Denn auch die Natur nutzt aus dem immensen, theoretisch möglichen Set an struktureller Vielfalt nur einen kleinen Teil für ihre Bauvorhaben. Im laufenden GABI-Projekt wird die strukturelle Vielfalt der Kohlenhydrate

durch die folgenden vier unterschiedlichen Ansätze generiert:

- kovalente Kopplung unterschiedlicher Kohlenhydrate,
- enzymatische Umsetzung der gekoppelten Kohlenhydrate,
- chemische Synthese von Oligosaccharidstrukturen und die
- Kopplung von Kohlenhydraten an Peptidbibliotheken.

Der zuletzt genannte Ansatz erfasst dabei ein Kohlenhydrat in einem heterogenen Peptidhin-

tergrund. Insgesamt sollen mit diesen Methoden kohlenhydratbindende Proteine identifiziert und gleichzeitig die jeweiligen Kohlenhydrat-Target-Strukturen erfasst werden.

Kontakte und weitere Informationen:

Jerini Bio Tools GmbH

Rudower Chaussee 29 · 12489 Berlin
Tel +49 30 63926392
Fax + 49 30 63926395
biotools@jerini.com
www.jerini.com

PLA-GLOSSAR:

Häufig verwendete Begriffe aus dem Bereich Patenierung und wirtschaftliche Verwertung – Teil 3
(Lena Grimm, Oliver Kemper & Christian Stein) Patent- und Lizenzagentur im DHGP, München

Abhängiges Patent

Kann ein jüngeres Patent nur benutzt werden, wenn dazu gleichzeitig ein älteres Patent gebraucht wird, ist das jüngere Patent vom älteren Patent abhängig. Der jüngere Patentinhaber kann sein Patent nur mit Zustimmung des älteren Patentinhabers ausüben, der ältere Patentinhaber kann seinerseits die im jüngeren Patent weiter entwickelte Lehre seines Patents nicht benutzen. Zuständig für die Entscheidung der Frage der Abhängigkeit sind nur die Verletzungsgerichte. (siehe auch: Wechselseitige Lizenz, Cross-Licensing)

PatG §9, 4

Einheitlichkeit

Die Einheitlichkeit einer Patentanmeldung bezeichnet die Tatsache, daß in einer Anmeldung nur eine einzige Erfindung, oder eine Gruppe von Erfindungen, die untereinander in der Weise verbunden sind, daß sie eine einzige allgemeine erfinderische Idee verwirklichen, beschrieben sein darf.

Die Einheitlichkeit einer Patentanmeldung ist die Voraussetzung für die Erteilung eines Patents. Mit dem Erfordernis der Einheitlichkeit soll erreicht werden, daß a) im Prüfungsverfahren nur mehrere Erfindungen in einer Anmeldung behandelt werden müssen, die technisch zusammen gehören, b) die Patentliteratur aus Gründen der Recherchierbarkeit übersichtlich ist, und c) nicht mißbräuchlich Gebühren gespart werden für voneinander unabhängige Erfindungen, für die sonst mehrere Anmeldungen zu zahlen wären.

PatG §35, 126; EPÜ A82

First-to invent vs. First-to-file

In den USA wird das Patent derjenigen Person gewährt, die als erste die erfinderische Idee hatte. Dies steht im Gegensatz zum «First-to-File»-Prinzip, das für den Rest der Welt gilt: Das Patent wird demjenigen gewährt, der die Erfindung als erster beim Patentamt anmeldet. Daher ist es wichtig, bei Erfindungen grundsätzlich alle Aufzeichnungen in einer nachprüfaren Weise zu machen. Dazu gehören i.A. möglichst vollständige Aufzeichnungen in gebundenen Laborbüchern mit nummerierten Seiten, auf denen das Datum der beschriebenen Experimente eingetragen ist. Weiterhin sollte alles, was als Beweismittel dienen kann, z.B. Röntgenfilme, Ausdrucke, Gele usw. aufbewahrt werden.

Siehe auch: «Wer, was und wann? Die Führung von konventionellen und elektronischen Laborbüchern unter patentrechtlichen Gesichtspunkten», Jens Tampe & Christian Stein, PLA <http://www.dhgp.de/publications/xpress/xpress8/bericht6.html>

Forschungsprivileg

Nach §9 Patentgesetz ist allein der Patentinhaber befugt, die patentierte Erfindung zu benutzen. Eine Ausnahme stellt das Versuchsprivileg des §11 Nr. 2 Patentgesetz dar. Erlaubte Handlungen sind danach Versuche, die klären sollen, ob oder wie die Erfindung funktioniert. Weiterhin sind Versuche zur Weiterentwicklung der Erfindung erlaubt. Es sind also solche Versuche erlaubt, die die Erfindung direkt zum Gegenstand haben, d.h., in denen die Erfindung nicht als Mittel zur Erlangung von Erkenntnissen auf einem anderen Gebiet eingesetzt wird. Erlaubte Forschungshandlungen sind nach einer Entscheidung des Bundesgerichtshofs (BGH) vom Juli 1995 auch klinische Untersuchungen von patentgeschützten Wirkstoffen, im Rahmen von Arzneimittelzulassungen. Dieser Beschluss des BGH wurde im Mai 2000 vom Verfassungsgericht in

seinen Grundzügen bestätigt und sogar tendenziell erweitert. (Az. 1 BvR 1864/95). Danach sind auch Versuche, die die Eignung eines geschützten Stoffes zur Behandlung einer weiteren Krankheit prüfen sollen, frei und fallen unter das Forschungsprivileg, da eine weitere Verwendung in der ursprünglichen Erfindung (die sich auf den Stoff als solchen bezieht) immanent ist. Kurz gesagt, ist also Forschung an der Erfindung erlaubt, jedoch nicht mit der Erfindung.

www.bundesverfassungsgericht.de/cgi-bin/link.pl?presse
www.patente.bmbf.de/hinfo/nutzung.htm

Hauptanspruch Hauptanspruch ist ein unabhängiger Anspruch, der alle wesentlichen Merkmale der Erfindung ohne Bezugnahme auf andere Ansprüche wiedergibt. Im Allgemeinen ist der Hauptanspruch der erste Anspruch.
 PatG §35, 60

Nebenanspruch Ein Nebenanspruch enthält wie der Hauptanspruch eine unabhängige, selbständige Erfindung. Als Kombinationen aus Haupt- und Nebenansprüchen sind ohne Verletzung der Einheitlichkeit (siehe dort) der Patentanmeldung möglich: Sache oder Stoff/Herstellungsverfahren, Sache oder Stoff/Herstellungsverfahren/Vorrichtung oder Mittel zu dessen Ausführung, Herstellungsverfahren/Verwendung der Erzeugnisse, Verfahren/Vorrichtung zu seiner Ausführung usw.
 PatG §35, 145

Inkubator Ein Inkubator ist eine Einrichtung, der Existenzgründern mit innovativen Ideen ideale Startbedingungen bietet. Neben dem erforderlichen Kapital erhalten sie auch weitere Unterstützung - etwa kompetente Beratung, administrative Unterstützung, Räumlichkeiten und Infrastruktur für den Unternehmensstart. Die Unterstützung ist dabei entweder zeitlich begrenzt, oder wird eingestellt, sobald das neu gegründete Unternehmen eine bestimmte Größe erreicht hat.
www.upside-ventures.de/cgi-bin/home/

Offenlegung Bei der Offenlegung wird die Patentanmeldung der Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Dies geschieht, sobald das Patent nach dem Prüfungsverfahren erteilt ist, spätestens jedoch 18 Monate nach der Einreichung der Anmeldung. Die Zeitspanne von 18 Monaten soll dem Erfinder Zeit geben, sich zu entscheiden, ob er die Anmeldung weiterverfolgen möchte, oder ob er sie beispielsweise aufgrund eines negativen Bescheides im Prüfverfahren noch vor der Offenlegung zurückzieht. In Amerika wurden bislang die Anmeldungen bis zum Zeitpunkt der Erteilung nicht veröffentlicht. Dies hat sich geändert: In Zukunft werden Patentanmeldungen, die seit dem 29.11.2000 am USPTO eingereicht wurden, 18 Monate nach ihrer Einreichung veröffentlicht, sofern sie zu diesem Zeitpunkt nicht schon ohnehin erteilt und veröffentlicht sind.
www.deutsches-patent-und-markenamt.de/infos/ und
www.uspto.gov/web/offices/com/speeches/00-72.htm

wechselseitige Lizenz, Cross-Lizenz Die Möglichkeit für die Inhaber von zwei voneinander abhängigen Patenten, sich ein gegenseitiges Nutzungsrecht zu erteilen. Die Erteilung des Rechts kann dabei entweder unentgeltlich oder entgeltlich erfolgen. Diese Praxis ist gängig und wird besonders im IT-Bereich oft angewendet.

PERSONALIE

Zum 1.2.2001 hat Dr. Jens Tampe seinen Posten in der Patent und Lizenzagentur aufgegeben und wird nun für ein deutsches Biotech. Unternehmen arbeiten.

Als wissenschaftlicher Mitarbeiter PLA hat er in den letzten Jahren viele der Forscherinnen und

Forscher aus dem Deutschen Humangenomprojekt in Fragen des gewerblichen Rechtsschutzes und der Verwertung kompetent beraten. Wir verlieren gleichzeitig auch eine Aktiven Autor des GenomXPress, der regelmäßig einen erhellenden Artikel zu dem komplexen Gebiet der

Patentierung und Verwertung beigetragen hat. Wir sind sicher, dass er der deutschen Genomforschung auch in seiner neuen Position treu bleiben wird. In der PLA übernimmt ab sofort Frau Dr. Lena Grimm (Tel 089-1205-663) die Aufgaben von Jens Tampe.

DHGP-PROJEKTLAITERTREFFEN 2000 – EIN RÜCKBLICK

Jörg Wadzack

Zum mittlerweile 4. Projektleitertreffen traf sich das Deutsche Humangenomprojekt am 30.11. und 01.12.2000 im Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg, um die aktuellen Entwicklungen der Genomforschung zu diskutieren. Anwesend waren über 300 Teilnehmer aus akademischer und industrieller Forschung aus dem In- und Ausland. Erstmals hat das Wissenschaftliche Koordinierungskomitee auch die BMBF – Leitprojekte «Molekulare Medizin» zu diesem Treffen eingeladen, um die thematisch eng mit dem Deutschen Humangenomprojekt verbundenen Leitprojekte am wissenschaftlichen Dialog zu beteiligen. Die Leitprojekte nahmen diese Einladung gerne an, sie waren fast vollständig vertreten und haben sich aktiv an dem Meeting beteiligt. Durch die positive Resonanz bestärkt, wird dieses Konzept auch in diesem Jahr fortgeführt. Ein weiteres erfolgreiches Novum war die aktive Beteiligung des Fördervereins an der Organisation und inhaltlichen Ausgestaltung des Projektleitertreffens. So hat der Förderverein einen Posterpreis ausgelobt und die besten Präsentationen von Forschungsergebnissen prämiert (s.u.).

Spätestens seit der Vorlage der Rohsequenz des menschlichen Genoms im Juni 2000 bzw. seiner Veröffentlichung im Februar 2001, bildet die funktionelle Genomanalyse den neuen Fokus in der Genomforschung. Viele Wissenschaftler sprechen inzwischen schon von der «post-

genomics» – Ära. In ihrem Mittelpunkt steht nun die Aufklärung der Gene, ihrer Funktion sowie ihrer Wechselwirkung im Netzwerk der lebenden Zelle. Letztlich bleibt es das Ziel, molekulare Mechanismen von Krankheiten zu studieren und potenzielle Zielmoleküle (drug targets) für neue Medikamente zu identifizieren. In diesem Kontext stand auch der Themenschwerpunkt des Projektleitertreffens. Unter dem Motto «From Functional Genomics to Target Validation» präsentierten internationale Experten aus der akademischen Forschung wie der Industrie neue Strategien und Erkenntnisse auf dem Weg von der Grundlagenforschung zum Medikament.

Ergänzend zu diesem Thema wurde der Aspekt der «full-length cDNAs technologies», die Strategien und Perspektiven, in einem Workshop ausführlich diskutiert. cDNAs bilden derzeit eine der wichtigsten und effizientesten Technologien zur Identifizierung und funktionellen Charakterisierung von Genen. Parallel zum Schwerpunktthema haben Wissenschaftler aus dem Deutschen Humangenomprojekt, den assoziierten Gruppen sowie den Leitprojekten «Molekulare Medizin» ihre neuesten Arbeiten in den Teilbereichen Proteom- und Transkriptomforschung, funktionelle Genomanalyse, Modellorganismen, Bioinformatik sowie molekulare Medizin präsentiert. Die 16 Vorträge und mehr als 70 Posterpräsen-

tationen können auf den Internetseiten des DHGP unter <http://www.dhgp.de/scientific/genome00/genome00.html> eingesehen werden. Neben den biowissenschaftlichen Beiträgen wurden die ethischen und rechtlichen Probleme der Humangenomforschung am Standort Deutschland in den Workshops «Patient sampling and ethics» und «Post-genomic patenting», beleuchtet und damit die Randbedingungen, auf die hierzulande die Umsetzung der Forschungsergebnisse in medizinische Innovationen stößt.

Die Ergebnisse dieser Workshops können ebenfalls unter der o.g. Internetseiten eingesehen werden.

Posterpreise des Fördervereins verliehen Christina Schröder

Erstmals wurden beim diesjährigen Projektleitertreffen im DKFZ in Heidelberg der Posterpreis und zwei Sonderpreise verliehen, die der Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V. (FV) gestiftet hat mit dem Ziel, zu einem repräsentativen Überblick über den Stand der deutschen Humangenomforschung anzuregen. Die Jury – Michael Jarsch, Hans Lehrach, Thomas Meitinger und Thomas von Rüden – bewertete die Qualität der Abstracts, die Ergebnisse, die Darstellung der Ergebnisse, die Diskussion der Ergebnisse während der Posterpräsentation sowie die Verwertbarkeit der Ergebnisse.



Impressionen aus Heidelberg



Die Preisträger

Für den Vorstand des Fördervereins übergab Michael Jarsch, Roche Diagnostics GmbH, Preise und Urkunden und begründete mit launigen Kommentaren z.B. über das Einhalten von deadlines oder die Anwesenheit der Autoren bei der Tagung die Auswahl der Jury:

1. Das Genica-Netzwerk («Brustkrebs-Konsortium»), vertreten durch Hiltrud Brauch, Thomas Brüning, Ute Hamann und Yon Ko, erhielt den Hauptpreis (DM 3.000,-) für das Poster «Breast Cancer and Predictive Factors: Association with Genetic Polymorphisms and Expression of Human Xenobiotic and Drug Metabolizing Enzymes». Dieses Poster hat den fünf Auswahlkriterien am besten entsprochen.

2. Die Projekt um Martin Hrabé de Angelis erhielt einen Sonderpreis (DM 2.000,-) für eine Reihe von insgesamt sieben Postern zum Thema «The Munich ENU-Mouse-Mutagenesis Screen». Graphisch einheitlich gestaltet, verdeutlicht diese Reihe anhand des Maus-Modells besonders anschaulich die verschiedenen Ansätze der funktionellen Genomanalyse vom Datenmanagement über die in silico-Analyse bis zum klinisch relevanten Phänotyp.

3. Die Probleme bei der Verwertung wissenschaftlicher Ergebnisse hat Alexander Krefft mit seinem Poster in hervorragender Weise thematisiert: «Patents on Human-Genomic Inventions with a Special Focus on the EST – Problem – A

Comparison of the Legal Situation in Germany, Europe and the USA under Consideration of the EU Directive on the Legal Protection of Biotechnological Inventions». Die Jury bedachte ihn dafür mit einem weiteren Sonderpreis von DM 1.000,-, den er allerdings – weil abwesend – nicht entgegennehmen konnte.

Preisträger, Juroren und nicht zuletzt das auch am Freitag Nachmittag noch voll besetzte Auditorium, hatten ihre Freude an der Preisverleihung, und ein solcher Anreiz würde gewiss auch die Autoren künftiger Projektleitertreffen zusätzlich beflügeln...

PLANT & ANIMAL GENOME IX

The international conference on the status of plant and animal genome research

Vom 13.-17. Januar 2001 zog es die Tier- und Pflanzengenomforschergemeinschaft wie in jedem Jahr in den Süden der USA. Das 9. Plant & Animal Genome (PAG) Treffen lud traditionell nach San Diego (Californien/ USA) ein. Das PAG wurde 1992 als reines Pflanzengenomtreffen ins Leben gerufen und wird seit 1999 von den Veranstaltern als gemeinsames Treffen der Tier- und Pflanzengenomforschung durchgeführt. Die Statistik vom diesjährigen PAG Meeting liest sich eindrucksvoll. Es gab rund 2.000 Registrierungen, wobei davon 83% auf Wissenschaftler und 17% auf Aussteller entfielen. Die Wissenschaftler kamen größtenteils aus den Vereinigten Staaten, aber fast 600 Teilnehmer scheuten nicht den etwas weiteren Weg aus anderen Ländern nach San Diego. Dadurch erlangt das PAG Meeting einen besonderen Stellenwert für den internationalen Austausch und für Kontakte unter den Pflanzengenomforschern. Zwei Drittel der anwesenden Wissenschaftler waren aktiv am Meeting beteiligt, indem sie ihre Arbeit durch Poster oder Vorträge präsentierten. Von den angemeldeten wissenschaftlichen Teilnehmern, waren ca. 1.400 der Pflanzen- und knapp 300 der Tiergenomforschung zuzuordnen.

Der vollständig vorliegenden und öffentlich frei zugänglichen Arabidopsis thaliana Genomsequenz kam bei diesem Treffen, wenige Wochen nach offizieller Beendigung des internationalen

Sequenzierprojekts, eine besondere Bedeutung zu. Durch dieses vollständig sequenzierte und annotierte Genom erhofft man sich grundlegende Durchbrüche für das Verständnis von molekularen Zusammenhängen in Pflanzen und erwartet eine entsprechende Ausstrahlung und Hilfestellung für andere Nutzpflanzen. Der Hauptfokus der zukünftigen Forschungsaktivitäten am Modell Arabidopsis wird einerseits auf der Transkript- und Proteomanalyse liegen und andererseits auf der Funktionszuweisung für jedes einzelne der ca. 25.000 Gene, die über hoch effiziente genetische Ansätze zu erreichen ist. Aber auch in der Verfeinerung der Sequenzannotation ist noch einige Arbeit zu leisten. Neben der vollständigen Sequenz wird für diese Optimierung eine komplette Kollektion aller Voll-Längen-cDNAs benötigt, die im Rahmen eines der US-Genomprojekte entwickelt wird. Beeindruckend war es auch zu sehen, welche Bedeutung die funktionelle Genomanalyse in Firmen wie Syngenta, Monsanto, DuPont/Pioneer Hi-Bred etc. erlangt hat.

Neben den Modellorganismen, Arabidopsis und Reis ist eine klare Ausrichtung der Forschungsaktivitäten in Richtung anderer Nutzpflanzen zu verzeichnen. Scott Tingey (DuPont) beispielsweise hob die Bedeutung der von Lynx Therapeutics entwickelten und bereitgestellten Technik des «Massively parallel signature sequencing – MPSS» hervor, um einen pflanzenorganspezi-

fischen Genexpressionskatalog für Mais zu erstellen. 33% aller Mais mRNAs repräsentierten 14.000 Gene, während 67% aller mRNAs durch 2.000 Gene kodiert wurden. In Nutzpflanzen mit großen Genomen, wie in Weizen, Mais und Gerste spielt neben der funktionellen zunehmend die strukturelle Genomanalyse eine Rolle. BAC-Banken, Contigs, Sequenzanalysen für ausgewählte Genomregionen sind zu einem alltäglichen Werkzeug geworden. Eine besondere Bedeutung in allen Pflanzenspezies erlangen physikalische und genetische Karten (ESTs und SNPs), um über Kandidatengene zum «Molecular Breeding» zu gelangen. Durch diese wird eine Feinkartierung von interessanten Genombereichen möglich und die genomweite Korrelation von SNPs und Phänotyp rückt in greifbare Nähe. Als eine deutliche Tendenz ist die zunehmende Öffnung der Industrie für akademische Forschung zu erkennen. Viele der genannten Firmen ermöglichen Forschern aus Universitäten oder öffentlichen Einrichtungen Zugang zu ihren Spitzentechnologien und profitieren im Gegenzug von der spezifischen Expertise und der Kreativität der akademischen Forschung. Diese neue Form der Interaktion wird sicherlich das gesamte Forschungsgebiet stark beeinflussen.

Weitere Informationen im Netz zum PAG IX finden Sie unter: www.intl-pag.org

Vorankündigung · Termin bitte vormerken!

DHGP – PROJEKTLAITERTREFFEN 2001

vom 05.11. - 07.11.2001 in der GBF – Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH, Braunschweig

Im Mittelpunkt des diesjährigen Projektleitertreffens stehen nationale und internationale ‚Netzwerke‘.

Wissenschaftliche Schwerpunkte gibt es zu den Themen:

Expression, Proteine, Tiermodelle, genombasierte Medizin, Bioinformatik/ Sequenz, Patente, Ethik.

Im Rahmen der Veranstaltung wird das Wissenschaftliche Koordinierungskomitee neu gewählt

GABI MEETS BONN

Das 1. GABI Statusseminar

Im Februar dieses Jahres trafen sich alle in GABI beteiligten Forschergruppen sowie die in GABI assoziierten und im Wirtschaftsverbund Pflanzengenomforschung GABI e.V. organisierten Wirtschaftspartner zum Gedankenaustausch beim ersten GABI Statusseminar. Treffpunkt war das Gustav Stresemann Institut e.V. (GSI) in Bonn-Bad Godesberg. Frau Christiane Harms hielt vor Ort die Fäden der Organisation fest in ihren Händen und führte ein freundliches und wohldurchdachtes Regime. Damit leistete

sie einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen der Veranstaltung. Beim ersten Blick in das Programm wurde allen Teilnehmern klar, dass es sich bei diesem Treffen um ein Arbeitstreffen im wahrsten Sinne handelt. Kostbare Tagungszeit wurde dadurch gespart, dass Konferenzzentrum, Hotel und Gastronomie ein großer zusammenhängender Komplex waren.

Nach einer kurzen Eröffnungsansprache ging es gleich in die Vollen. In 90 Minuten berichteten die drei GABI-Arabidopsisverbände über

genetische Vielfalt (s.a. unser Beitrag «Funktionelle Genomanalyse bei Arabidopsis thaliana»), Membrantransport, Transkriptionsfaktoren und das Spießbrutenlaufen, die «Gauntlets». So benannt sind die Projekte, deren Aufgabe es ist, Testbedingungen zur Aufklärung der Interaktionen zwischen Gen, Phänotyp und Umwelt zu entwickeln und diese zu definieren. Während dieser Vorträge wurde deutlich, dass die Forschung am Modellorganismus Arabidopsis thaliana ein großes Standbein von GABI ist.

Die hier geschaffenen Grundlagen sollen später auf Nutzpflanzen übertragen werden und helfen, die Suche im Heuhaufen der anderen Genome effizient zu gestalten. Die Kritik, dass diesem Schwerpunktorganismus mit 90 Minuten zu wenig Zeit eingeräumt wurde, ist verständlich und kam bei den Organisatoren an. Nach Arabidopsis folgte der zweite Exkurs in die Welt der GABI Modellorganismen. Die Gerste ist in GABI Modell für Getreide und auf dem Feld Nutzpflanze zugleich, wodurch wissenschaftliches und wirtschaftliches Interesse eine fruchtbringende Partnerschaft eingegangen sind. Die Verbesserung der Transformierbarkeit von Gerste, die Erzeugung neuer und die Nutzung vorhandener genetischer Ressourcen von Sommer- und Wintergerste, sowie von Wildformen, die Etablierung neuer genetischer Markersysteme und das Verständnis von Prozessen, die bei der Samenentwicklung eine Rolle spielen, sind für das Modell Gerste innerhalb von GABI von besonderer Bedeutung.

Im nächsten Teil des ersten Statusseminars wurde deutlich, dass GABI Brüder und Schwestern in anderen Ländern hat. Gäste anderer nationaler Genominitiativen nahmen die Einladung des GABI-SCC an und reisten nach Bonn, um über ihre nationalen Programme zu berichten. Dadurch hatten alle Anwesenden die Möglichkeit, Informationen über andere Pflanzengenominitiativen aus erster Hand zu erhalten und Kontakte für Kooperationen zu knüpfen. Eine engere Verzahnung der einzelnen, nationalen Genominitiativen mit dem Ziel, Ressourcen gemeinsam zu nutzen und Dopplungen der Forschung zu vermeiden, ist wünschenswert (s.a. unser Beitrag «Rendezvous in Montpellier»). Berichtet wurde über «GARNet» in England, «Géoplante» in Frankreich und die «Agro Food Genomics Initiative» in den Niederlanden, die in Vorbereitung ist. Ebenfalls hoch interessant und Anlass intensiver Diskussionen war der Vortrag von Jorn Gorch, einem Mitbegründer von Paradigm Genomics in den USA. Er befasste sich mit der Industrialisierung der funktionellen Genomanalyse in Pflanzen. Die gezeigten Methoden zur Identifizierung von Genfunktionen im Hochdurchsatz waren beeindruckend und machten deutlich, wo die Welt nach der erfolgreichen Sequenzierung und Annotierung von Arabidopsis steht (s. a. unser Beitrag «Das Arabidopsis Genom»). In diesem Vortrag wurden die Bedeutung und das Potential der Pflanzengenom-

forschung für die Wirtschaft ganz besonders deutlich.

Zurück zu unserem Fräulein, GABI, und der Genomanalyse in Nutzpflanzen. Dies war das Thema des Nachmittags und führte von der Isolierung von Maispromotoren über die Identifizierung von Genen, die Kältetoleranz beim Mais vermitteln, hin zu Roggen und zur Pappel. Roggen, bekannt für seine relative Anspruchslosigkeit, was Standortbedingungen und Klima betrifft, ist auch für eine ausgeprägte Resistenz gegenüber vielen Pflanzenpathogenen bekannt. Damit ist Roggen ein geeigneter Kandidat, um Gene, die diese Eigenschaften kodieren, besser kennen zu lernen und um interessante Bereiche im Genom durch molekulare Marker einzukreisen. Die Pappel ist als schnellwachsender Baum wiederum ein ideales System, um mehr Wissen über baumspezifische Genbereiche und Promotoren zu erlangen. Ihr Genom ist nur drei bis fünf mal größer als jenes von Arabidopsis, was die Pappel zu einem potenten Modell für Bäume macht.

Am folgenden Tag ging es mit Spannung weiter zum Rapsverbund. GABI-GARS fasst diese Aktivitäten in GABI zusammen. Raps und Arabidopsis gehören beide zur Familie der Brassicaceae, den Kreuzblütlern. Mikrosyntenie heißt das Zauberwort, hinter welchem sich die Übertragung von Erkenntnissen durch die genetische Ähnlichkeit verbirgt.

GABI-CONQUEST verfolgt wiederum die Entwicklung von Phytophthora infestans, der Kraut- und Knollenfäule und Wurzelzysten-Nematode resistenten Kartoffeln. Über Fortschritte beim Kandidaten Genansatz, für die Herausbildung der jeweiligen Resistenz wurde hier berichtet. Diagnostische Marker sollen in Zukunft helfen, die Selektion vielfältiger Merkmale in Zuchtprogrammen zu unterstützen. Verwirrung und anschließende Aufklärung brachte der Vergleich eines Stadtplans der Kölner Innenstadt mit der quantitativen Merkmalsausprägung (QTL) in Pflanzen. Am Beispiel von Parkhäusern und Kirchen gelang es Frau Gebhardt anschaulich, Grundprinzipien der quantitativen Merkmalsausprägung zu erklären. Da sich das GABI Statusseminar bereits unter der Ackeroberfläche befand, ging man von der Kartoffel direkt zur Zuckerrübe über. GABI-Beet, GABI-Bolt und die süße GABI sind die Namen der drei Zuckerrübenverbände.

Groß in ihrer Bedeutung für GABI und groß in ihrem Budget (ca. 30% der gesamten GABI Forschungsaufwendungen) sind die GABI Ressour-

centren. Es wurden von allen mit Spannung die Berichte über den Stand der Ressourcentwicklungen erwartet. Die Ressourcententren sind Bereiche in GABI, die eine Vernetzung zwischen unterschiedlichen Gruppen ermöglichen helfen. Ihre spezielle Aufgabe ist es, neue Technologien und Materialien für die GABI Forschergemeinschaft zur Verfügung zu stellen.

Bei GABI-KAT, den Kölner T-DNA markierten Linien (s.a. unser Beitrag «Funktionelle Genomanalyse bei Arabidopsis thaliana») hat man begonnen, 70.000 T-DNA markierte Arabidopsis Linien zu erzeugen. Die Sequenzierung der entsprechenden, flankierenden Genbereiche (FSTs) wird nach der abgeschlossenen Sequenzierung von Arabidopsis thaliana ein schlagkräftiges Werkzeug für die funktionelle Genomforschung. GABI-Plant berichtete von seinen Fortschritten beim Aufbau von Genressourcen und von Kartierungspopulationen, sowie BAC Bibliotheken für spätere Hochdurchsatzanalysen und von der Erstellung von cDNA Banken und ESTs in Gerste. GABI-LAPP, als drittes Material- und Technologieentwicklungsressourcententrum, steht für die Entwicklung von automatisierten Hochdurchsatzverfahren auf dem Gebiet der Pflanzenproteomanalyse.

Als letzte Vortragende kamen die beiden Bioinformatikressourcententren zu Wort. Deren Aufgabe ist es zu verhindern, dass die in GABI untersuchte Vielfalt nicht im Datenchaos mündet. In den einzelnen Projekten generierte Daten werden in diesen Zentren mit maximalem Nutzen für alle Partner und entsprechend den Fragestellungen ausgewertet, verknüpft, moduliert und übersichtlich und dauerhaft gelagert. GABI-Info und GABI-Primärdatenbank berichteten von ihren Kompetenzen und ihren bereits entwickelten Möglichkeiten.

Das erste Statusseminar endete mit einer internen Diskussion. Aktuelle Fragen und Probleme konnten so offen erörtert und diskutiert werden. Zu spüren war der Wunsch, GABI konstruktiv als Pflanzengenominitiative weiterzuentwickeln. Als Quintessenz des ersten GABI Statusseminars lässt sich zusammenfassen, dass GABI im zurückliegenden Jahr das Laufen gelernt hat und beginnt, den Kinderschuhen zu entwachsen. Das Seminar in Bonn bot in beeindruckender Weise die Gelegenheit, sich über das gesamte Spektrum der in GABI bearbeiteten Themen zu informieren. Diese Bestandsaufnahme zeigte neben der Vielfalt der Themen die Notwendigkeit zur Kooperation und zur Ver-

lässlichkeit der Gruppen untereinander. Ziel ist es, Synergien zwischen den Gruppen zu entwickeln und zu fördern. Ein erster Schritt sind die in diesem Jahr durch das GABI-SCC geplanten und unterstützten Workshops. Innerhalb des Jahres 2001 sind folgende Workshops

innerhalb von GABI geplant:

- «Sequence analysis and bioinformatics» am MIPS, 21.–23.3.2001
- «SNPs» Workshop in Halle, 25.–26.9.2001 (in Zusammenarbeit mit der GPZ)
- «Gras workshop» am IPK in Gatersleben

- «Micro Array workshop» am MPI MolGen in Berlin im April)
- «Genome mapping» Workshop (physical mapping, QTL) und der
- «Seed development» Workshop.

RENDEZVOUS IN MONTPELLIER

Treffen der Géoplante und GABI Arabidopsis Gruppen

Am 13. und 14. Februar 2001 fand in Montpellier ein deutsch-französisches Treffen der Arabidopsis Arbeitsgruppen von Géoplante (Frankreich) (www.genoplante.org) und GABI (Deutschland) statt. Das Seminar hatte die funktionelle Genomanalyse in Arabidopsis thaliana, dem «Haustier» der Pflanzengenomforschung, zum Inhalt. Aufbauend auf einem Bonner Treffen zwischen Géoplante und GABI im Mai letzten Jahres, bei welchem ein allgemeines Einverständnis zur Vertiefung der bilateralen Zusammenarbeit zwischen Géoplante und GABI erzielt wurde, ging es in Montpellier um eine wissenschaftliche Bestandsaufnahme der Programme der Arabidopsisforschung in beiden Ländern. Das Ziel des eineinhalbtägigen Treffens an der französischen Mittelmeerküste war es, auf der Grundlage von bestehenden Kompetenzen zukünftige, gemeinsame Projektideen zu entwickeln. Das Treffen wurde in Zusammenarbeit von Dominique Job, Jean-Jacques Leguay, Jacqueline Mirabel, Thomas Altmann, Valerie Jacob und Jens Freitag

vorbereitet. Die Organisation vor Ort meisterte Alain Gojon in Perfektion. Insgesamt sind 40 Géoplante und 23 GABI Vertreter nach Montpellier gereist, um gemeinsam über laufende und zukünftige Projekte zu sprechen. Finanzielle Unterstützung erhielt das Montpellier Meeting vom französischen «Ministère de la Recherche» und dem deutschen «Bundesministerium für Bildung und Forschung».

In drei einleitenden Plenarsitzungen zu den Themenbereichen Funktionsanalyse des Arabidopsis Genoms, Bioinformatik und Entwicklung von neuen Methoden und Ressourcen wurden die laufenden Projekte in 25 Kurzvorträgen vorgestellt. Aufbauend auf diese Vorträge, erfolgte die Entwicklung neuer Projektideen in fachorientierten Rundtischgesprächen. Die dort gemeinsam entworfenen Projektvorstellungen sind abschließend vor dem gesamten Plenum vorgestellt worden. Insgesamt wurden 12 gemeinsame Projektideen, die sich zu 8 Projekten zusammenfassen lassen, präsentiert. Die Projektkoordinatoren und Projektpartner wurden

benannt. Ein Abschlussbericht über das Montpelliertreffen wird diesen Monat an beide Ministerien versandt werden. Bis Ende April sollen die gemeinsamen Projektideen als Kurzproposal beiden Ministerien vorliegen.

Von allen Teilnehmern wurde die offene und konstruktive Atmosphäre dieses Treffens hervorgehoben. Der Wunsch beider Initiativen, näher zu rücken und die Kooperation zu vertiefen war das tragende Element und über den gesamten Zeitraum in angenehmer Weise zu spüren. Die Arabidopsis Arbeitsgruppen von Géoplante und GABI waren die ersten Forschergruppen beider Initiativen, die ein gemeinsames, fachorientiertes Treffen organisierten. Der Modellorganismus Arabidopsis thaliana hat damit gute Aussichten, zum Modell für eine vertiefte europäische Zusammenarbeit auf dem Gebiet der funktionellen Pflanzengenomforschung zu werden.

Das Programm zum Treffen finden Sie in der Rubrik News unter www.gabi.de



Tagungsort auf dem Campus der «Ecole d' Agronomie» in Montpellier

DER «GABI-FEUERWEHRFONDS»

Seit einer geraumen Zeit geisterte der Begriff des «GABI-Feuerwehrrfonds» durch die GABI-Forschergemeinschaft. Das Statusseminar war der geeignetste Moment, über den Zweck und die Notwendigkeit dieses Fonds zu berichten. Im folgenden sollen die wichtigen Punkte zum «GABI-Feuerwehrrfonds» zusammengefasst werden.

Als erstes ein paar Worte zur Geschichte dieses Fonds. GABI-SAC und GABI-SCC waren sich bereits bei ihrem ersten gemeinsamen Treffen einig, dass dieser Fonds eine absolute Notwendigkeit für das Gelingen von GABI ist. BMBF und BEO konnten von dessen Notwendigkeit überzeugt werden und wollen dessen nutzbringenden Einsatz unterstützen. Gute Erfahrungen mit einem solchen Fonds lagen aus den USA vor. Dort heißt dieser Etat «Emergency founding» und dient als Instrument der «National Science Foundation», auf dringende Bedürfnisse innerhalb des «Plant Genome Research Programs» (s. Beitrag in dieser Ausgabe unserer Gastautorin Jane Siverthorne) zu reagieren. Neben der zusätzlichen Bereitstellung von Mitteln, kann vom NSF aber auch Geld von Pro-

jekten abgezogen werden, wenn diese ihre Verpflichtungen innerhalb des Verbundes nicht erfüllen.

Der «GABI-Feuerwehrrfonds» umfasst Mittel, die das BMBF über den Projektträger BEO kurzfristig und zusätzlich GABI-Zuwendungsempfängern mit laufenden Projekten bereitstellt. Er dient dem GABI-SCC als Werkzeug zur Wahrnehmung seiner Aufgaben bei der Förderung und der Koordination von GABI Forschungsaufgaben, um auftretende Engpässe zu überbrücken, bzw. den Bedarf anzupassen. Anträge auf Mittel aus dem Feuerwehrrfonds werden vom GABI-SCC entgegengenommen. Sie können von GABI-Projektleitern nach vorheriger Konsultation eines GABI-SCC Mitglieds oder mehrerer GABI-SCC Mitglieder gestellt werden. Das GABI-SCC begutachtet die eingegangenen Anträge und entscheidet mehrheitlich über deren Annahme. Positiv begutachtete Anträge werden an das GABI-SAC mit der Bitte um Stellungnahme weitergeleitet. Im Falle einer positiven Stellungnahme, werden die Anträge beim Projektträger BEO eingereicht. Abgelehnte Anträge werden durch das GABI-

SCC mit einer Stellungnahme versehen und an den Antragsteller zurückgesandt. Die Begutachtung der einzelnen Anträge durch das GABI-SCC und das GABI-SAC soll möglichst kurzfristig erfolgen. Angestrebt wird eine jeweils zweiwöchige Begutachtungsfrist. Um diesen Prozess zu beschleunigen, ist es daher notwendig, dass die Anträge auf Mittel aus dem «GABI-Feuerwehrrfonds» in elektronischer Form der GABI-SCC Geschäftsstelle vorliegen.

Anträge auf Mittel aus dem «GABI-Feuerwehrrfonds» sollen beinhalten:

- eine Zusammenfassung der Projektziele,
- einen Überblick über bereits bewilligte Mittel,
- eine Zusammenstellung bisher erzielter Ergebnisse,
- Darstellung der Notwendigkeit zusätzlicher Mittel,
- deren optimale Verwendung und
- die Bedeutung für andere GABI Partner.

Weitere Informationen erhalten Sie von der GABI Geschäftsstelle:
Tel.: 0331 / 5678-301
freitag@mpimp-golm.mpg.de

Ankündigung:

PRESESEMINAR

1. Dahlemer Presse-seminar Humangenomforschung am 25. und 26.06.2001

Enthalten unsere Körperzellen 3,6 Milliarden Gene, 3,6 Milliarden Genome (Meinung einer Tageszeitung) oder 3,6 Milliarden Basenpaare? Und was ist mit ihrer Entschlüsselung bisher gewonnen? Wie werden sich Gesundheit und Gesellschaft aufgrund der Ergebnisse der Genomforschung in naher Zukunft ändern? Welche Entwicklungen sind besonders kritisch zu verfolgen?

Fragen über Fragen, die noch lange Schlagzeilen machen werden. Damit Sie als Medienvertreter stets gezielt und schnell recherchieren und kompetent berichten können, veranstaltet der Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V. und das Wissenschaftliche Koordinierungskomitee des Deutschen Humangenomprojektes am 25.06. und 26.06.2001 im Harnack-Haus der Max-Planck-Gesellschaft in Berlin

ihr 1. Dahlemer Presse-seminar Humangenomforschung. Das Presse-seminar...

- gibt Ihnen ein Überblick über Grundlagen und Begriffe der Genomforschung,
- erläutert Ihnen aktuelle Beispiele aus der deutschen Grundlagenforschung im internationalen Wettbewerb,
- stellt Ihnen einige Forschungsschwerpunkte deutscher Unternehmen vor,
- ermöglicht Ihnen einen Einblick in die Laborroutine des Max-Planck-Institutes für Molekulare Genetik
- präsentiert Ihnen das Nationale Genomforschungsnetz der Bundesregierung.

Als Referenten konnten wir bereits gewinnen: Wolf-Michael Catenhusen (BMBF), Jens Reich (MDC, Berlin-Buch) sowie Jochen Taupitz (Universität Mannheim)

Und weil Probieren über Studieren geht,

können Sie am 27.06.01 im Gläsernen Labor auf dem Biomedizinischen Forschungscampus Berlin-Buch anschließend selbst Hand anzulegen und zum Genomforscher werden. Um einen intensiven Informations- und Meinungsaustausch zu gewährleisten, ist die Teilnehmerzahl beschränkt und wir empfehlen Ihnen daher, sich rechtzeitig anzumelden bei:

Frau Dr. Christina Schröder
Sekretariat des Vereins zur Förderung der Humangenomforschung e.V.
Lindenstr. 5 · 60325 Frankfurt/Main
Tel 069/907 459-40 · Fax 069/907 459-55
info@fvdhgp.de
Aktuelle Programm-ergänzungen unter:
www.fvdhgp.de

Ankündigung:

THE GENOME X – PARTNERING FORUM 2001

Unter dem Motto ‚Where industry meets products and technology‘ veranstaltet der Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V. am 05. und 06. April im DECHEMA Konferenzzentrum in Frankfurt am Main seinen diesjährigen Partnering Day.

Das Symposium dient dem Erfahrungsaustausch zwischen Industrie und Biotech-Unternehmen auf der einen Seite und akademischer Forschung auf der anderen Seite.

Es richtet sich an alle Entscheidungsträger in Forschung und Industrie, die Informationen über die zukünftigen Entwicklungen der Genomforschung, die Rolle der Genomforschung für Produkte und Märkte oder die Bedeutung der Genomforschung für das Gesundheitssystem suchen. Das Partnering Forum bietet ideale Möglichkeiten für neue Investitionen, die Suche nach Kooperationspartnern und den Aufbau von Netzwerken.

Gesucht werden Präsentationen von Biotech-Start-Ups (mit direkter Verbindung zum DHGP) oder Forschungsgruppen aus dem DHGP bzw. seinem Umfeld, die ein Angebot an die Industrie oder Biotech-Szene formulieren wollen. Für die Forschungsgruppen erfüllen diese Prä-

sentationen gleichzeitig die Bedingungen der «Nebenbestimmungen» des Deutschen Humangenomprojektes.

Eine kurzfristige Anmeldung ist in Absprache mit dem Förderverein möglich.

Aus dem Programm:

Einführungsvortrag

Partnering – experience of the past and the silent success of the future

Dr. Gerald Möller (former CEO Corange Group) Podiumsdiskussion

GENOME X – The key drivers of healthcare industry in this century

Ernst-Günter Afting (GSF), Uwe Bicker (DADE Behring GmbH), Walter Döllinger (BMBF), Wolfgang Hartwig (Bayer AG), Karsten Henko (EVOTEC BioSystems AG), Thomas von Rügen (MorphoSys AG), Colin Sandercock (Heller Ehrmann Attorneys), Werner Schiebler (Aventis Pharma AG)

Kurzpräsentationen der Unternehmen und Forschungsprojekte:

ARTEMIS Pharmaceuticals GmbH, BASF-LYNX Bioscience aG, Biofrontera Pharmaceuticals AG, BIOVISION GmbH & Co KG, BRAIN AG, Curis ESPLORA GmbH, EUROPROTEOME AG, geneart

GmbH, GPC Biotech, Ingenium Pharmaceuticals AG, iSenselt AG, Ludwig-Maximilian-Universität München, Mermaid Pharmaceuticals GmbH, mice & more GmbH & Co KG, MTM Laboratories AG, Oncotest GmbH, QIAGEN Genomics Inc., Xantos Biomedicine GmbH
Weitere Informationen und Anmeldung:

Frau Dr. Christina Schröder

Sekretariat des Vereins zur Förderung der Humangenomforschung e.V.

Lindenstr. 5 · 60325 Frankfurt/Main
Tel 069/907 459-40 · Fax 069/907 459-55
info@fvdhgp.de

Aktuelle Programm-ergänzungen unter:
www.fvdhgp.de

Das Partnering Forum ist eine gemeinsame Veranstaltung des Vereins zur Förderung der Humangenomforschung e.V., der Vereinigung deutscher Biotechnologie-Unternehmen, des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller, der DECHEMA e.V., der Deutschen Industrievereinigung Biotechnologie und des Verbandes der Diagnostica-Industrie e.V.

GENOMIK – DREI NEUE KOMPETENZNETZE STARTEN DURCH

Eine international besetzte Jury hat im März die Sieger der im November des vergangenen Jahres gestarteten Ausschreibung des BMBF zur Genomforschung an Mikroorganismen (GenoMik) gekürt: Es wurden drei Kompetenznetze ausgewählt, in denen Forschungseinrichtungen aus dem akademischen Bereich und aus der Industrie arbeitsteilig zusammenarbeiten werden:

· Kompetenznetz «Genomforschung an Mikroorganismen für die menschliche Gesundheit»

(Koordinator Universität Würzburg),

· Kompetenznetz «Genomforschung an Mikroorganismen zur Analyse und Nutzung der Biodiversität» (Koordinator Universität Göttingen),

· Kompetenznetz «Genomforschung an Mikroorganismen für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechnologie» (Koordinator Universität Bielefeld).

Das BMBF wird diese Kompetenznetze in den nächsten drei Jahren mit insgesamt ca. 50

Millionen Mark fördern. Davon bekommt jeder Standort ca. ein Drittel.

Ziel der Forschungstätigkeit der Kompetenzzentren ist es, das große Potenzial der Erbanlagen (Genome) von Bakterien für eine Vielzahl wichtiger anwendungsorientierter Ziele zu erschließen. Dabei stehen die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten für Infektionskrankheiten, die Nutzung der vielfältigen Eigenschaften der Bakterien für energiesparende und umweltgerechte Produktionsverfahren sowie für den

Schutz der Umwelt im Vordergrund des Interesses. Deshalb sind an allen Kompetenznetzen Unternehmen beteiligt, deren erklärtes Ziel die Umsetzung der erzielten Forschungsergebnisse in innovative Produkte und Technologien ist. Durch die bundesweite Vernetzung des Potentials und der führenden Expertise auf wirtschaftlich und wissenschaftlich herausragenden Gebieten der Genomforschung an Bakterien, wird eine kritische Masse an Personal, Technologien und Know-how geschaffen, die notwendig ist, um rasch zu Ergebnissen zu gelangen.

Um die Schlagkraft der Kompetenznetze zu stärken, werden sie eng mit dem Nationalen Genomforschungsnetz und den Ressourcenzentren kooperieren, die im Rahmen des deutschen Humangenomprojekts und des Pflanzen-genomforschungsprogramms GABI etabliert wurden. Damit ergänzt das Programm Genomik wirkungsvoll die bestehenden Forschungs- und Förderprogramme zur Genomforschung und leistet einen bedeutsamen Beitrag zur Sicherung der Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands auf diesem zentralen Wissenschafts- und Innovationsfeld.

«Genomforschung an Bakterien für den Umweltschutz, die Landwirtschaft und die Biotechnologie»
(Universität Bielefeld)

Das Kompetenznetzwerk, das sich aus Partnern 18 verschiedener Standorte (Universitäten, Großforschungseinrichtungen und Firmen) zusammensetzt, wird von einem an der Universität Bielefeld angesiedelten Kompetenzzentrum gesteuert.

Herzstück des Projekts ist die Sequenzierung von sechs bakteriellen Genomen, die insgesamt 25 Millionen Basenpaare umfassen. Für diese Arbeiten, die im wesentlichen an Biotech-Firmen vergeben werden sollen, sind alleine 6 Millionen Mark vorgesehen. Im einzelnen sollen die Genome der im folgenden genannten Bakterien sequenziert werden: Zunächst soll das Genom eines Stickstoff-fixierenden Bakteriums (*Azotobacter*) sequenziert werden, das in der Lage ist, Kallargras und Reis mit gebundenem Stickstoff zu versorgen. Weiterhin sollen die Genomsequenzen von zwei phytopathogenen Bakterien der Gattung *Xanthomonas* bestimmt werden. Auch *Clavibacter*, ein Pathogen der Tomate, ist für eine Sequenzierung vorgesehen. Auf dem Umweltsektor ist die Sequenzanalyse eines marinen, ölabbauenden

Bakteriums (*Alcanivorax*) geplant. Schließlich soll noch eines der größten bakteriellen Genome, nämlich das des Mykobakteriums *Sorangium*, einer Sequenzanalyse unterzogen werden. Mykobakterien sind aufgrund ihrer Fähigkeit, Sekundärmetabolite zu bilden, ein interessantes Forschungsobjekt von großer medizinischer Bedeutung.

Neben diesen Sequenzierarbeiten werden auch Projekte gefördert, die sich mit Expressionsanalysen unter Einsatz der Array- oder Chip-technologie befassen. Diese Projekte betreffen sowohl symbiontisch Stickstoff-fixierende als auch Aminosäure-produzierende Bodenbakterien.

An der Universität Bielefeld ist das Kompetenzzentrum des Netzwerks angesiedelt, das aus der Geschäftsstelle des Netzwerks und einem Technologieknoten besteht. Der Technologieknoten selbst dient als Ressourcen-, Entwicklungs- und Ausbildungszentrum. Im Ressourcenzentrum werden die Technologien der Genom- und Postgenomforschung, wie Sequenzierung, Transkriptomik, Proteomik und Bioinformatik vorgehalten. Im Entwicklungszentrum sollen die genannten Technologien fortentwickelt und im Ausbildungszentrum an die Netzwerkpartner weitergegeben werden. Die Geschäftsstelle ist unter anderem mit Patentfragen, dem Technologietransfer sowie der Öffentlichkeitsarbeit betraut.

Das eingewobene Kompetenznetzwerk ergänzt in idealer Weise die im letzten Jahr erfolgreiche Bewerbung im Rahmen der DFG-Ausschreibung «Bioinformatik». Während das Projekt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im wesentlichen die Lehre auf dem Sektor «Bioinformatik/Genomforschung» betrifft, wird das vorgestellte BMBF-Projekt nach Ansicht des Bielefelder Genetikers Alfred Pühler «die Forschungsseite enorm verstärken».

Von der Universität Bielefeld sind an dem Projekt die Professoren Rudolf Eichenlaub, Robert Giegerich und Alfred Pühler, Dr. Anke Becker, Dr. Karsten Niehaus, Dr. Jörn Kalinowski und Dr. Werner Selbitschka beteiligt.

«Genomforschung an Mikroorganismen für die menschliche Gesundheit»
(Universität Würzburg)

Die Würzburger Wissenschaftler wollen klären, welche Gene einige Bakterien zu gefährlichen Krankheitserregern machen. Das Geld vom BMBF soll es ermöglichen, hierfür modernste Methoden einzusetzen. Mit diesem Vorhaben, so der Sprecher des Zentrums, Prof.

Dr. Werner Goebel, lassen sich neue Verfahren zur noch schnelleren und sichereren Erkennung und zur noch besseren Bekämpfung gefährlicher Bakterien entwickeln.

Das Würzburger Genomforschungszentrum soll dazu beitragen, Deutschland einen vorderen Platz im weltweiten Wettlauf um die Entschlüsselung von bakteriellen Genomen, insbesondere solchen von Krankheitserregern, zu sichern. An seine Einrichtung seien auch wirtschaftliche Erwartungen geknüpft.

Die Forschungsziele des Zentrums werden von den Würzburger Mikrobiologen Matthias Frosch, Werner Goebel und Jörg Hacker koordiniert. Sie sollen in enger Kooperation mit weiteren Universitäten, Großforschungseinrichtungen, einem Max-Planck-Institut und mehreren Firmen erreicht werden.

Kompetenznetz «Genomforschung an Mikroorganismen zur Analyse und Nutzung der Biodiversität»
(Universität Göttingen)

Das Kompetenzzentrum wird an der Universität Göttingen am Institut für Mikrobiologie und Genetik angesiedelt sein, an dem sich 20 Arbeitsgruppen und namhafte Industrieunternehmen beteiligen. Koordinator ist Prof. Dr. Gerhard Gottschalk.

Die Fortschritte bei der gentechnischen Herstellung von Pharmaka, Enzymen, Vitaminen und Chemieprodukten sind untrennbar verbunden mit den Fortschritten, die bei der Erforschung von Bakterien gemacht worden sind. Bakterien sind nicht nur ein unverzichtbares Glied in den globalen Stoffkreisläufen. Wegen ihrer hohen Stoffwechselaktivität und Stoffwechselvielfalt sind sie auch eine Quelle von heutzutage notwendigen Produkten wie Enzymen und Pharmaka. Nun erlauben die raschen Fortschritte in der Genomforschung, noch umfassender und gezielter Aktivitäten von Mikroorganismen in den Dienst von umweltschonenden Technologien zu stellen. Die Genomforschung setzt hier bei der Totalsequenzierung, das heißt der Totalsequenzierung von interessanten Bakteriengenomen an. So ist es ein Ziel des Göttinger Kompetenznetzes, die Totalsequenzierung von Bakteriengenomen durchzuführen. Dabei wird aber nicht stehen geblieben; vielmehr wird die so dechiffrierte genetische Information benutzt, um das «Können» einer Bakterienart, d.h. ihr Leistungsprofil, zu erkennen und in den Dienst von Produktionsverfahren zu stellen.

Ein weiterer Schwerpunkt des Kompetenznetzes wird darin liegen, über die Leistungsprofile von bestimmten Bakterienarten ihren Einfluss als Umweltfaktoren besser verstehen und unter Umständen auch lenken zu können. Dieses betrifft beispielsweise die Methan-produzierenden und die Methan-verbrauchenden Mikroorganismen, deren Aktivitätsbilanz einen nicht unerheblichen Treibhauseffekt besitzt. Mit diesen Aktivitäten wird das Göttinger Zentrum seinem Namen gerecht – es dient der «Genomforschung an Bakterien für die Analyse der Biodiversität und der Nutzung zur Entwicklung neuer Produktionsverfahren».

Quelle: BMBF, idw

Kontakt Bielefeld:

Prof. Dr. Alfred Pühler
Universität Bielefeld
Fakultät für Biologie
Telefon 0521/106-5607
Fax 0521/106-5626
puehler@genetik.uni-bielefeld.de

Dr. Werner Selbitschka

Universität Bielefeld
Fakultät für Biologie
Telefon 0521/106-2034
Fax 0521/106-5626
werner.selbitschka@genetik.uni-bielefeld.de

Kontakt Göttingen:

Prof. Dr. Gerhard Gottschalk
Universität Göttingen
Institut für Mikrobiologie und Genetik,
Telefon: 0551/39-3781/2
Fax: 0551/39-3808
ggottsc@gwdg.de

Kontakt Würzburg:

Prof. Dr. Werner Goebel
Universität Göttingen
Telefon 0931/888-4401
Fax 0931/888-4402
goebel@biozentrum.uni-wuerzburg.de

SECHS BIOINFORMATIK-KOMPETENZNETZEN AUSGEWÄHLT

Das BMBF hat im Oktober 2000 die «Ausbildungs- und Technologieoffensive Bioinformatik» gestartet. Hintergrund ist die explosionsartig wachsende Bedeutung der Bioinformatik in fast allen Bereichen der modernen Lebenswissenschaften. Zugleich herrscht in Deutschland und anderen Industrienationen ein eklatanter Mangel an gut ausgebildeten Bioinformatikern und Bioinformatikerinnen, der schon jetzt einen Engpass für viele Biotechnologieunternehmen und Forschungseinrichtungen darstellt.

Aufgabe der Kompetenzzentren ist es, in interdisziplinären Arbeitsgruppen aus Hochschulen, Wirtschaft und außeruniversitären Forschungseinrichtungen innovative Werkzeuge zur Nutzung der in den Genomforschungsprojekten anfallenden gewaltigen Datenmengen zu entwickeln. Diese Bioinformatik-Werkzeuge spielen beispielsweise bei der Entwicklung neuer

Medikamente und Therapieansätze eine entscheidende Rolle. Gleichzeitig sollen die Zentren in Zusammenarbeit mit den Hochschulen durch die schnelle Einrichtung von Ausbildungs- oder Aufbaustudiengängen einen Beitrag zur Bedarfsdeckung an Bioinformatikern leisten.

Ein international besetztes Gutachtergremium hat jetzt auf Basis eingereicherter Projektskizzen sechs Bioinformatik-Kompetenznetze ausgewählt, die – nach Vorlage entsprechender Förderanträge – im Laufe der nächsten 5 Jahre mit insgesamt bis zu 100 Millionen Mark gefördert werden können. Die Bioinformatik-Kompetenznetze werden Bestandteil des «Nationalen Genomforschungsnetzes».

Zur Einreichung eines Förderantrags werden folgende sechs Standorte aufgefordert (die genannten Einrichtungen haben die jeweilige Federführung):

- 1 Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin;
 - 2 Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF), Braunschweig;
 - 3 Institut für Pflanzen-genetik und Kulturpflanzenforschung, Gatersleben;
 - 4 Institut für Molekulare Biotechnologie, Jena;
 - 5 Universität Köln;
 - 6 Universität München
- Weitere Informationen zur «Ausbildungs- und Technologieoffensive Bioinformatik» sind erhältlich beim:

Projekträger Biologie Energie Umwelt des BMBF und BMWi (BEO)
Forschungszentrum Jülich GmbH
D-52425 Jülich
Tel 02461/61 3299 · Fax 02461/ 61 2690
beo31.beo@fz-juelich.de
Quelle: BMBF

2001 – DAS «JAHR DER LEBENSWISSENSCHAFTEN»

Jörg Wadzack



Analog dem «Jahr der Physik» im letzten Jahr hat die Bundesforschungsministerin Edelgard Bulmahn das Jahr 2001 zum «Jahr der Lebenswissenschaften» erklärt.

Unter diesem Motto sollen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler das ganze Jahr über ihre Forschung zum «Anfassen» – publikumsnah und kontrovers – präsentieren. Das Themenspektrum des Jahres der Lebenswissenschaften reicht von der Evolutionsbiologie über die Genforschung bis zur Bionik.

Aufgrund des enormen öffentlichen Interesses und der weit verbreiteten Skepsis bildet aber die Gen- und Genomforschung, das haben bereits die ersten Veranstaltungen dieses Jahres gezeigt, zweifellos den thematischen Schwerpunkt des Jahres der Lebenswissenschaften.

Zahlreiche Großveranstaltungen mit Ausstellungen, Vorträgen und Diskussionsrunden, die federführend vom BMBF bzw. von «Wissenschaft im Dialog» organisiert werden, bilden den roten Faden durch das Jahr.

Parallel hierzu sind die Wissenschaftler an Universitäten und Forschungseinrichtungen sowie in der Industrie aufgefordert, regional sogenannte Satellitenveranstaltungen zu planen

und durchzuführen. Überall in Deutschland soll deutlich werden, dass Wissenschaftler auf die Menschen zugehen und das Gespräch suchen. Den Auftakt zum «Jahr der Lebenswissenschaften» bildete die dreitägige öffentliche Veranstaltung «Der Gen-Dschungel – Lexikon des Lebens» vom 01.-03.02.2001 im Martin-Gropius-Bau in Berlin.

Eingebettet in die laufende Ausstellung «Theatrum naturae et artis» stand die Entschlüsselung des menschlichen Genoms im Mittelpunkt dieser Veranstaltung. Der Stand der Dinge und Fragen wie: Was darf die Wissenschaft, Wo ziehen wir die Grenzen des wissenschaftlichen Fortschritts?, wurden aus wissenschaftlicher, künstlerischer, ethischer und politischer Perspektive interpretiert und kontrovers diskutiert. Die Biotechnologie, das wissen die Wissenschaftler wohl am besten, entwickelt sich nicht nur mit rasanter Geschwindigkeit, sondern bildet auch zahlreiche Facetten der interdisziplinären Zusammenarbeit mit Medizin, Chemie, Physik und Informationstechnologie. Sie wird die kommenden Jahrzehnte sicherlich maßgeblich prägen und zu gravierenden Veränderungen in Medizin, Wirtschaft und Gesellschaft

führen.

Gerade die Genomforschung bildet in vielerlei Hinsicht die Basis für den wachsenden Erkenntnisstand in den Lebenswissenschaften und für die Innovationsfähigkeit in der Medizin, der Pharma- und Bioindustrie, der Agrarwirtschaft, des Nahrungsmittelsektors und des Umweltschutzes.

Damit verbunden ist aber auch eine Verantwortung der Genomforscher bzw. der Wissenschaft insgesamt gegenüber der Gesellschaft. Kaum ein anderes Thema wird derzeit so kontrovers diskutiert wie die Genomforschung und die mit ihr zusammenhängenden Fragen.

Neben der Hoffnung auf Heilung von Krankheiten wie Krebs oder Alzheimer, steht die Angst vieler Menschen vor ethischen Tabubrüchen.

Das Deutsche Humangenomprojekt und seine Forscher diskutieren seit längerem offensiv in und mit der Öffentlichkeit; viele Veranstaltungen der Kirchen, sozialer sowie politischer Organisationen oder Veranstaltungen der Lehrerfortbildung werden von Forschern aus den deutschen Genomprojekten aktiv mitgestaltet. Vielleicht sollten wir aber das «Jahr der Lebenswissenschaft» auch aus Eigeninteresse noch



Podiumsdiskussion «Der entschlüsselte Mensch: Beginnt ein neues Zeitalter?» im Rahmen der Auftaktveranstaltung «Gen-Dschungel» vom 1.-3.2.2001 in Berlin. v.l.n.r. Eberhard Schockenhoff, Jens Reich, Christiane Nüsslein-Volhard, Ranga Yogeshwar, Edelgard Bulmahn, Peter Sloterdijk



stärker nutzen und mit eigenen Veranstaltungen aktiv in der Öffentlichkeit präsent sein. Der Dialog und die Kommunikation gerade auch mit Laien sollte bei diesen Veranstaltungen im Mittelpunkt stehen, denn letztlich, so sagt Edelgard Bulmahn, «bietet das Jahr der Lebenswissenschaften große Chancen zur Diskussion auf gleicher Augenhöhe. Jeder soll die Möglichkeit haben, mit Forscherinnen und Forschern Meinungen und Argumente auszutauschen und dadurch informierter zu entscheiden».

Nähere Informationen zum Jahr der Lebenswissenschaften, den Großveranstaltungen so-

wie den Satellitenveranstaltungen finden Sie unter <http://www.lebenswissen.de>.

Unter <http://www.lebenswissen.de/kalender/index-sat.htm> können Sie Ihre eigenen Satellitenveranstaltungen in den Kalender zum 'Jahr der Lebenswissenschaften' aufnehmen lassen. (Auch öffentlichkeitswirksame Veranstaltungen, die Sie auch ohne das «Jahr der Lebenswissenschaften» gemacht hätten, sollten Sie unter das Dach des «Jahres der Lebenswissenschaften» stellen).

Weitere Informationen und Unterstützung zum Jahr der Lebenswissenschaften erhalten Sie bei:

Arbeitsgruppe ‚Jahr der Lebenswissenschaften‘ der Projektträger DLR und BEO

Dr. Jost von dem Knesebeck
Südstr. 125 · 53175 Bonn
Tel 0228-3821-210
lebenswissenschaften@dlr.de
oder

Iser & Schmidt

Kreativagentur für PublicRelations GmbH
Hauptstr. 20a · 53604 Bad Honnef
Tel 022 24-951 95-41 · Fax 022 24-951 95-19
info@lebenswissen.de

SEINE EINGEBORENE DNA

Dambruch: Warum der Genbiologe Ian Wilmut seine Jünger fürchten muss · Christian Schlüter

Die Wiederauferstehung von Jesus Christus ist nicht mehr weit. Wenn alles gut geht und die Technik weiterhin so rasante Fortschritte macht, dann wird es demnächst möglich sein, den Sohn Gottes zu klonen. Von IHM besitzen wir zahlreiche heilige Relikte, wie etwa das Schweiß Tuch der Veronika, auf denen nicht nur die Umrisse oder Abdrücke SEINES Leichnams zu sehen, sondern sehr wahrscheinlich auch Spuren SEINES Blutes zu finden sind. Vorausgesetzt, diese Relikte sind echt, sollte sich daraus SEINE DNA gewinnen lassen. Sie wäre in eine unbefruchtete und entkernte menschliche Eizelle einzusetzen, und diese wiederum einer Jungfrau einzupflanzen – den Rest würde dann die Natur besorgen. Allerdings drängt die Zeit, denn bis spätestens April brauchen wir die jungfräuliche Schwangerschaft, damit uns am 25. Dezember diesen Jahres ein neuer Heiland geboren wird und insofern auch ein neues Zeitalter beginnen kann: SEINE Geburt würde uns – mitsamt eines gentechnologischen Gottesbeweises – ein neues Kalendarium bescheren.

Alles nur Spaß oder ein böser Scherz gar? Vielleicht, aber so steht es geschrieben, und zwar im Internet. Unter der Adresse «www.clonejesus.com» stellt sich das «Second Coming Project» vor. Erläutert werden hier nicht nur biblische Belegstellen und Prophezeiungen. Als Begründung für ihre Hoffnung verweisen die Wiederauferstehungsjünger auch auf das schottische Roslin Institute und Ian Wilmut, den Genbiologen und «Vater» des ers-

ten geklonten Säugetieres, des Schafs Dolly. Ob zu Recht, konnte man am vergangenen Donnerstag überprüfen: Wilmut war auf Einladung des Potsdamer Einstein-Forums und des Berliner Medizinhistorischen Museums in die Hörsaalruine der Charité gekommen, um sein Projekt vorzustellen. Von Wiederauferstehungsfantasien wollte der Wissenschaftler selbstverständlich nichts wissen. Er hielt einen ersten Vortrag über die technischen Aspekte des Klonens, insbesondere auch über die Schwierigkeiten und den, angesichts der vorliegenden Resultate, unverhältnismäßig hohen experimentellen Aufwand. Wilmut kam allerdings auch auf ethische Fragen zu sprechen.

Wie wäre es, so fragte er, wenn er und seine Frau keine Kinder hätten bekommen können: «Hätten wir uns Kinder klonen sollen, etwa einen Sohn aus meiner DNA?» Wilmut verneinte diese Frage mit dem Hinweis, dass es für den Sohn unerträglich wäre, sich selbst in der Gestalt seines Vaters, also in einer nur 30 Jahre älteren Version seiner selbst wiedererkennen zu müssen. Abgesehen davon, gab Wilmut zu bedenken, würde sich die Persönlichkeit eines Kindes vor allem in dem komplexen Wechselverhältnis mit seiner sozialen Umwelt entwickeln; seine genetische Disposition wäre hier gar nicht ausschlaggebend. Das geklonte Kind sähe sich allenfalls dem hohen Erwartungsdruck seiner Eltern, seines Vaters, ausgesetzt, auf Grund identischer Erbanlagen genauso wie er werden zu müssen. Auch das ginge zum

Schaden des Heranwachsenden. Wilmuts Resümee lautete klar: Nicht nur technische Schwierigkeiten, sondern auch ethische Erwägungen, insbesondere die Würde des Kindes, sprechen gegen das Klonen von Menschen.

Ist es ein Zufall, dass Wilmut ausgerechnet dieses Beispiel gewählt hat? Beschreibt er nicht genau die Situation, in der Gott seinerzeit stand, als er sich, nicht mehr Heiliger Geist, sondern Gott-Vater, einen Sohn gab? Und macht sich Wilmut nicht gotteslästerliche Gedanken, wenn er der trinitarischen Verfassung der christlichen Klein- oder Kernfamilie – die Dreieinigkeit aus Heiligem Geist, Gott-Vater und Jesus Christus: alles aus einem Guss – nicht mehr folgen mag? Fragen über Fragen! Demgegenüber bedeutet das «Second Coming Project» mitsamt seiner unfreiwilligen Verkünder wie etwa des «Frankfurter Allgemeinen Zentralorgans für Gen- und Nanotechnologie» die konsequente Fortführung unserer christlich-abendländischen Kultur. Im Zusammenhang mit den Fortschritten auf dem Gebiet der Bio- und Gentechnologie, vor allem der Entzifferung des menschlichen Genoms, war schließlich schon von einem neuen Evangelium die Rede.

Nietzsche hat es gewusst: Gott ist nicht tot, denn in der Grammatik, sprich: in der symbolischen Ordnung unserer Kultur, lebt er fort.

Quelle: Berliner Zeitung vom 12.03.2001
Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Autors und der Berliner Zeitung

SCIENCE DIGEST

Nachrichten und Kurzberichte

Entwicklungsbiologen arbeiten an Genkarte des Zebrafisches

Der genetische Code des Zebrafisches soll bis zum Jahr 2004 entschlüsselt sein. Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Entwicklungsbiologie in Tübingen haben bereits eine grobe Genkarte vorgelegt, die in Zusammenarbeit mit Forschern aus Großbritannien, den Niederlanden und den USA verfeinert werden soll.

Die Forscher erhoffen sich von einer solchen Genkarte, Wirkungsmechanismen und Funktionen verschiedener Gene aufzudecken und dadurch das Zusammenspiel menschlicher Gene zu enträtseln.

So sollen spezifische Erbanlagen erforscht werden, die bei der Entwicklung von Organen oder dem Entstehen von Verhaltensmustern eine entscheidende Rolle spielen. Mit 1,7 Milliarden Bausteinen ist das Zebrafischgenom etwa halb so groß wie das des Menschen, teilte die MPG in München mit.

Quelle: dpa (11.03.2001)

Von Pflanzen über das Altern lernen

Die Lebensfähigkeit von Pflanzenzellen wird trotz Schäden an den so genannten Telomeren – jenen DNA-Stückchen, die die Enden der Chromosomen versiegeln – kaum eingeschränkt. US-Wissenschaftler haben dies an *Arabidopsis thaliana* (Ackerschmalwand), der «Hauspflanze» der Genforscher, herausgefunden. Sie hoffen nun, möglicherweise auch die Alterungsprozesse in menschlichen Zellen besser verstehen zu können.

«Pflanzengene sind den menschlichen Genen an sich sehr ähnlich. Deswegen hoffen wir, vieles von dem, was wir am pflanzlichen System lernen, auf die Humanmedizin übertragen zu können», so Dorothy Shippen von der Texas A&M University. Sie und ihr Team hatten die Telomere an den Chromosomen-Enden des

Unkrauts untersucht. Wie die Fachzeitschrift *Science* (Vol. 291, pp 1797-1800) berichtet, hatten sie gentechnisch *Arabidopsis*-Mutanten hergestellt, die das Enzym Telomerase nicht bildeten. Da dieses Enzym für den Erhalt der Telomere zuständig ist, gingen die Telomere in den Mutanten nach und nach verloren. Trotzdem waren die Pflanzen beinahe uneingeschränkt lebensfähig. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Erkenntnissen an tierischen Zellen, für die Telomere als lebenswichtig erachtet werden.

Die Telomere stabilisieren Chromosomen-Enden von Pflanzen- und Tierzellen. Mit der Zeit jedoch lösen sie sich in menschlichen Zellen auf. Seit einigen Jahren forscht man an Telomeren, denn man nimmt an, dass sie eine Schlüsselfunktion beim Krebs und generell beim Altern einnehmen.

Quelle: BdW Online

Gentechniker erschaffen frühreife Orangenbäume

Wenn es nach dem Willen von Gentechnikern geht, werden Obstbäume demnächst ihre mehrjährige Jugendphase überspringen: Spanische Forscher haben Orangenbäume kreiert, die nicht erst nach fünf oder sechs Jahren Früchte hervorbringen, sondern schon nach einem Jahr voll entwickelte Blüten und Orangen bilden. Das berichten Wissenschaftler um Leandro Peña vom Institut für Landwirtschaftliche Forschung in Valencia im Fachmagazin «*Nature Biotechnology*» (March 2001, Vol. 19, 263-267). Die Gentech-Orangenbäume könnten insbesondere konventionellen Züchtern helfen, schneller neue Orangensorten zu kreieren, erklären die Forscher. Die Züchter könnten die Früchte ihrer Anstrengungen mit den neuen Bäumen bereits nach einem Jahr überprüfen. Peña und seine Kollegen pflanzten Gene der *Arabidopsis*, der genetisch entschlüsselten Modellpflanze, in das Erbgut der Orangenbäume ein. Die Gene mit den Namen Leafy und AP

1 fügten Gentechniker in früheren Versuchen bereits in Tabak, Pappeln und Espen ein. Auch diese Pflanzen blühten daraufhin früher, entwickelten jedoch keine normalen Blüten. Mit Orangenbäumen harmonisieren die Gene wohl besser, so die Forscher. «Die Jugendphase von Bäumen kann mit Blumengenen manipuliert werden», schreibt die Forscherin Julia Weiss von der Universität Cartagena.

Quelle: Die Welt (06.03.2001)

Mücken-Genom vor der Entschlüsselung

In einem neuen internationalen Projekt soll das Erbgut der Anopheles-Mücke entschlüsselt werden. Auf einem Treffen in Paris einigten sich Wissenschaftler und Genforschungszentren jetzt auf Zeitplan und Vorgehensweise für die Sequenzierung. Die Mücke *Anopheles gambiae* ist der Hauptüberträger des gefährlichsten Malaria-Erregers *Plasmodium falciparum*.

Nach dem Pariser Beschluss soll die Arbeit innerhalb der nächsten sechs Monate aufgenommen werden. Eine erste Rohfassung des Mücken-Genoms könnte dann bis Ende des Jahres vorliegen. Die Daten sollen in öffentlichen Datenbanken frei zugänglich gemacht werden. Gemeinsam mit dem Genom des Parasiten und dem des Menschen lägen die genetischen Baupläne aller drei Spezies vor, die an der Malaria beteiligt sind. Hiervon erhoffen sich die Forscher neue Einblicke in das Zusammenspiel, die schliesslich zu neuen Behandlungsansätzen führen könnten.

Quelle: www.morgenwelt.de (07.03.2001)

Blätter im Laufe der Zeit

Für uns sind Blätter und Pflanzen untrennbar verbunden. In den ersten 40 Millionen Jahren ihrer Existenz zeigten die Landpflanzen allerdings keine Ambitionen, Blätter wachsen zu lassen. Es blieb bei grünen Zweigen und

kleinen stacheligen Kurztrieben. Forscher vermuten nun, dass – bedingt durch einen Rückgang der atmosphärischen Kohlendioxidkonzentration – die Blattentwicklung für die Aufnahme größerer Lichtmengen einen Vorteil brachte und damit die Gefahren der Überhitzung ausglich (*Nature* 410, pp 352-354; 2001).

Die ältesten Pflanzen besaßen weit weniger Spaltöffnungen (Stomata). Durch diese Poren strömen die Gase für Photosynthese und Atmung, außerdem verdunstet aus ihnen Wasser und kühlt dadurch die Pflanze. Wenn diese Pflanzen Blätter produziert hätten, wären diese innerhalb kürzester Zeit durch Überhitzung zerstört worden. Aus Hinweisen von lebenden und fossilen Pflanzen sowie der Rekonstruktion der damaligen Atmosphäre entwickelten David Beerling und seine Kollegen von der University of Sheffield in Großbritannien ein Modell der Periode, in der Blätter besser wurden als Blattlosigkeit.

Vor etwa 380 Millionen Jahren fiel die Kohlendioxidkonzentration in der Atmosphäre um etwa 90 Prozent. In dieser neuen Atmosphäre veränderte sich der Nutzen der Photosynthese, und es wurde günstiger, Blätter mit vielen Stomata zu besitzen, welche das Kohlendioxid besser aufnehmen und die Pflanze besser kühlen.

Quelle: <http://deutsche.nature.de>

Erste Feldversuche mit gentechnisch veränderten Insekten

Den ersten Feldversuch mit einem gentechnisch verändertem Insekt plant die amerikanische Regierungsbehörde Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS) für diesen Sommer. Bestückt mit dem Fluoreszenzgen einer Qualle soll die rote Baumwollkapselraupe in bundeseigene Baumwollfelder des US-Staates Arizona entlassen werden, meldet die Nachrichtenagentur Associated Press. Das Leuchten soll es den Wissenschaftlern ermöglichen, die Insekten besser zu beobachten.

In dem Versuch sollen 3.600 Motten in einen abgeschirmten Bereich ausgesetzt werden. Wenn alles läuft wie geplant, wollen die Wissenschaftler die nächste Generation der Baumwollmotte ins Feld schicken: eine Variante, die durch gentechnische Veränderungen unfruchtbar gemacht wurde. Die Forscher taufte diese sterile Variante «Terminator». Da die «Terminator-Motte» trotz Sterilität sexuell ak-

tiv ist, hoffen die Wissenschaftler, dass sie den Fortpflanzungserfolg ihrer wilden Artgenossen mindern wird.

«Wir sind sehr, sehr vorsichtig mit dem was wir tun», versichert der Leiter des Versuchs, Robert Staten vom US-Landwirtschaftsministerium. Kritiker haben jedoch Bedenken gegenüber den Plänen der Regierung. «Insekten sind extrem unberechenbare Organismen. Sie mutieren und vermehren sich außerhalb jeglicher Kontrolle», sagt Charles Margulis, Gentechnikgegner und Aktivist bei Greenpeace. Seiner Ansicht nach gebe es keine Garantie dafür, dass ein gentechnisch sterilisiertes Insekt auch steril bleibe.

Die Raupen der Baumwollmotte – auch rote Kapselraupe genannt – sind gefürchtete Schädlinge. Sie ernähren sich von den Kapseln der Baumwollpflanzen.

Quelle: BdW (13.03.2001)

EU-Parlament fordert massive Förderung von Biotechnik

Das Europaparlament hat eine massive Förderung der Biotechnologie in der EU gefordert. Zugleich übte die Straßburger Versammlung am Donnerstag Kritik an dem bestehenden Moratorium für die Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen (GMO). Das derzeitige Freisetzungsverbot schade vor allem kleineren und mittleren Unternehmen, die im Gegensatz zu multinationalen Konzernen ihre Forschung nicht außerhalb der EU verlagern könnten, heißt es in einer mit großer Mehrheit verabschiedeten Entschließung. Gegen die Entschließung, mit der das Parlament in bisher ungewohnter Form eine Lanze für die Biotechnologie brach, stimmten geschlossen die Grünen. Sie hatten zahlreiche Änderungsvorschläge eingereicht, die alle abgelehnt wurden.

Biotechnologie könne «mehr Lebensqualität in Form besserer Nahrungsmittel, einer sauberen Umwelt und besserer Gesundheit» mit sich bringen, heißt es in der vom Industrieausschuss eingereichten Entschließung. In der Landwirtschaft könnten gentechnisch veränderte Pflanzen den Einsatz von Unkraut- und Schädlingsbekämpfungsmitteln und damit die Umweltbelastung verringern. Genetisch veränderte Nutzpflanzen seien möglicherweise auch ein Weg, um den Bedarf der wachsenden Weltbevölkerung zu decken, Wüstenbildung und Wasserknappheit zu bekämpfen und gegen bestimmte Mangelkrankheiten anzugehen.

Die EU und ihre Mitgliedsstaaten müssten Bio-

technologie weit stärker als bisher fördern – nicht zuletzt, um den Vorsprung der USA aufzuholen, verlangte die Straßburger Versammlung. Die Kommission solle dafür einen «Aktionsplan Bio-Europa» vorbereiten. Biotechnologie solle außerdem ein Themenschwerpunkt des anstehenden EU-Gipfels in Stockholm sein.

Notwendig sind nach Ansicht des Parlaments mehr Finanzmittel für Forscher im Bereich Gentechnik – aus nationalen und EU-Kassen – sowie eine engere grenzüberschreitende Zusammenarbeit von Forschungseinrichtungen und Unternehmen. Jugendliche sollten schon in der Schule ermuntert werden, sich für Biotechnologie zu interessieren; Unternehmen könne mit Steuererleichterungen geholfen werden. Angesichts der Skepsis in der Bevölkerung sei außerdem eine bessere Aufklärung über «Chancen und Risiken» dieser neuen Technologien notwendig. Dabei müsse die «in der Öffentlichkeit bestehende Besorgnis im Zusammenhang mit Sicherheit, Ethik und sozialer Gerechtigkeit in Angriff genommen werden», forderte das Parlament.

Quelle: AFP (15.3.2001)

Scharfer Blick auf's Protein

Proteine «bei der Arbeit zu beobachten» ermöglicht ein neuer Ansatz des Forscherteams um Klaus Gerwert (Biophysik) von der Ruhr-Universität Bochum. Statt der bislang üblichen Röntgenstrukturanalyse nutzen die Wissenschaftler die sogenannte FTIR-Differenzspektroskopie und können so in Proteinen ablaufende Prozesse in Echtzeit von Nano- bis in den Sekundenbereich mit atomarer Auflösung beobachten.

Die Anwendung ihrer Methoden am Photorezeptorprotein Photo Active Yellow proteine (PYP) beschreibt ein Artikel in der März-Ausgabe von *NATURE Structural Biology*. Ein «News and Views»-Kommentar dazu im gleichen Heft hebt die Innovation dieses Ansatzes für poststrukturelle Untersuchungen hervor.

Quelle: www.LifeGen.de (14.3.2001)

Türsteher hält fremde Gene draußen – eine neue genetische Barriere kann Mais vor ungewollter genetischer Veränderung schützen

Ein Genset aus Teosinte, einer wildverwandten Pflanze von Mais, könnte das Problem ungewollter genetischer Modifikationen und

damit potentieller Lebensmittelkontaminationen lösen.

Jery Kermicle, eine emeritierter Professor der «University of Wisconsin» in Madison (USA), entdeckte diese molekulare Barriere in Mexiko. Teosinte wächst in Mexiko in unmittelbarer Nähe von Maispflanzungen. Kermicle kreuzte die Teosintegene in Hybridmais ein und konnte dadurch in Mais, einem Fremdbefruchter, die Einkreuzung anderer Maisgene verhindern. Ein horizontaler Gentransfer kann auf diese Weise ausgeschlossen werden.

Grundlage für Kernicles Entdeckung war die Beobachtung, das trotz der Verwandtschaft beider Arten in Teosinte selten Gene aus Mais übertragen werden, dies aber umkehrt durch aus der Fall ist.

Diese neue Technologie kann in Zukunft genutzt werden, um traditionell gezüchteten Mais mit einer Fremdbefruchtungsresistenz zu versehen. Dabei erscheint es wie ein Paradoxon, das durch das Einkreuzen von Genen, die weitere genetische Modifikationen durch Kreuzung verhindert wird. Die «Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF)» hat diese Technologie bereits patentiert. Da sie keine exklusiven Lizenzen für Biotech-Firmen und Züchter erteilen wird, besteht für alle Firmen die Möglichkeit der kommerziellen Nutzung dieser Entdeckung. Nach WARF Planungen soll diese Technologie ab dem Jahr 2002 in kommerziellen Sorten zu finden sein.

Quelle: EMBO Reports (Vol. 21 No. 1/2001)

Wurm hat 37 verschiedene Insulin-Gene

In einem kleinen Wurm, einer so genannten Nematode, haben amerikanische Genforscher 37 verschiedene Insulin-ähnliche Gene entdeckt. Sie enthalten die Information für einige Proteine der Insulin-Familie, die bislang unbekannt waren. Die Entdeckung wird nun wahrscheinlich eine verstärkte Suche nach weiteren menschlichen Insulinformen auslösen.

Mit seinem Team vom Massachusetts General Hospital hatte Gary Ruvkun an der Entschlüsselung der Gene von *Caenorhabditis elegans* geforscht. Laut der Fachzeitschrift *Genes & Development* (Issue 15 March 2001 im Druck: S. B. Pierce et al. «Regulation of DAF-2 receptor signaling by human insulin and ins-1, a member of the unusually large and diverse *C. elegans* insulin gene family») eröffnet die Entdeckung einer solchen Zahl von Insulingenen in einem Organismus eine völlig neue wissenschaftliche Perspektive.

C. elegans benötigt das Insulin, um den Stoffumsatz, die Entwicklung und die Überlebensfähigkeit zu steuern. Unter schlechten Wachstums- und Überlebensmöglichkeiten nimmt der Wurm einen Zustand der Stressresistenz, den so genannten Dauerarrest ein. Dieser Dauerarrest wird durch das Nematoden-Insulin aus-

gelöst. Die Forscher hoffen nun, die Insulinsteuerung in *C. elegans* als Modell für die Vorgänge im Menschen einzusetzen.

Quelle: BdW Online

Neues Gen verwirrt Wissenschaftler – Vorrassage über die Anzahl menschlicher Gene wird schwieriger

Ein neu entdecktes Gen der Fruchtfliege *Drosophila* bringt die Grundregeln der Genetik ins Wanken. Entgegen der bisherigen Annahme, dass ein Gen jeweils nur von einem der beiden Stränge der DNA-Doppelhelix abgelesen wird, setzt sich das neue Gen aus Sequenzen beider Stränge zusammen. Dieses revolutionäre Ergebnis eines Forscherteams der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore wurde in der neuesten Ausgabe der Fachzeitschrift *Nature* (*Nature* Vol. 409, 22 February 2001, p 1000) veröffentlicht.

«Wenn das Phänomen häufig ist, wird die Definition eines Gens noch komplizierter», meint Professor Phil Sharp, Professor für Biologie am Massachusetts Institute of Technology. Eine realistische Schätzung, wie viele Gene tatsächlich im menschlichen Genom verschlüsselt sind, hält der Experte angesichts der neuen Erkenntnisse für unmöglich.

Quelle: BdW Online

JOBBÖRSE

Die Stellenangebote im GenomXPress

Institute of Clinical Molecular Biology and Tumour Genetics, GSF-National Research Center for Environment and Health, Munich, Germany

A position for a **POST-DOCTORAL FELLOW (BAT IIA)** is available for a new team funded by the German Human Genome Project (DHGP). Our research focuses on a systematic, genome-wide screen for novel genes, gene networks and gene interactions activated in endothelial cells in response to angiogenic stimuli during embryonic vascular development and pathologi-

cal, i.e., tumour-induced, angiogenesis. Experimental approaches include tissue culture, proteome analysis by 2-D gel electrophoresis, protein identification using mass spectroscopy techniques (MALDI-TOF, HPLC-ESI-MS) and database mining, screening of gene microarrays (chips) and gene mapping. The work will be conducted in the Institute of Clinical Molecular Biology and Tumour Genetics and the new state of the art Genome Analysis and Protein Analysis Centers at GSF. The position is open from January 1st 2001 until filled and are originally funded for two years. Interested

candidates should send a CV, a letter of scientific interests and the names of three referees to:

Dr. Antonis Hatzopoulos
GSF-National Research Center
for Environment and Health
Institute of Clinical Molecular Biology
and Tumour Genetics
Marchionini Str. 25 · 81377 Munich
Germany
Tel +49-89-7099-214 · Fax +49-89-7099-500
hatzopoulos@gsf.de



Institut für molekulare Biotechnologie e.V.

Eine Einrichtung der Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz e.V. Im Rahmen des Deutschen Humangenomprojektes ist ab sofort eine Stelle als

WISS. MITARBEITER/IN FÜR MOLEKULARBIOLOGIE/GENETIK

zu besetzen. Aufgabengebiete: vergleichende Genomanalyse Mensch-Maus, SNP-, Mutations- und Funktions-Analysen.

Anforderungen: Erfahrungen auf dem Gebiet der Genetik und im rechnergestützten Umgang mit großen Datenmengen sind erwünscht. Kommunikationsfähigkeit, Bereitschaft zur Teamarbeit und Erfahrungen bei der Anleitung

technischer Mitarbeiter werden erwartet. Die Stelle wird nach BAT-O (IIa) vergütet und ist bis 12/03 befristet. Weiter Informationen erhalten Sie unter <http://genome.imb-jena.de> bzw. im Sekretariat der Abt. Genomanalyse Tel: 03641/656240, email: pmoeckel@imb-jena.de. Ihre Bewerbungen richten Sie bitte an :

Institut für Molekulare Biotechnologie e.V.

Personalleiter
Postfach 10 08 13 · 07708 Jena



Das Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik sucht zum 01.03.01 befristet bis 31.12.03

eine/n WISSENSCHAFTLICHE/N MITARBEITER/IN (BIOINFORMATIK) (BIS VERGGR. IIA BAT)

im Bereich Projektbetreuung und -organisation

innerhalb des BMBF-Projektes «Proteinstrukturfabrik» (PSF) zur Betreuung der bestehenden Datenbank (Weiterentwicklung, Pflege und Auswertung). Die Projektbearbeitung verlangt die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit zwei weiteren Wissenschaftlern im Kontakt mit kollaborierenden Forschergruppen.

Erwartet werden ein Hochschulstudium in einem relevanten Fachgebiet (Informatik, Physik, Biologie, u.ä.), UNIX-Kenntnisse sowie fundierte Kenntnisse im Programmieren in Perl oder SQL und Datenbanken (Oracle). Wünschenswert sind Erfahrungen in der Analyse und dem Management hochdimensionaler Datenmengen sowie Grundkenntnisse in der Molekularbiologie.

Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt eingestellt. Das MPI für Molekulare Genetik strebt eine Erhöhung des Frauenanteils an. Deshalb sind Bewerbungen von Frauen ausdrücklich erwünscht.

Die Arbeitsstätte befindet sich in 14059 Berlin-Charlottenburg, Heubnerweg 6. Auskunft erteilt: Dr. Steffen Schulze-Kremer, Tel. 030/32639-200, Steffen@rzpd.de
Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen erbitten wir an:

Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik

Personalabteilung
Inhnestraße 73 · 14195 Berlin



Ingenium Pharmaceuticals AG

is the biotechnology company that changed the current paradigm of gene-based drug discovery to function-based Deductive Genomics. By reversing the flow of knowledge generation, Ingenium's Deductive Genomics program allows for the first time to describe the functionality of essentially all medically relevant genes and pathways of an entire mammalian genome.

This unprecedented increase in research productivity in finding novel drug targets for the pharmaceutical industry and our own drug discovery efforts requires highly qualified individuals with enthusiasm and creativity. As our employees are our most valuable resource, we offer competitive salaries, first-class social benefits, and significant stock option packages allowing our team members to participate in our success. Our interest to publish excellent scientific achievements based on our technology platform is another important aspect for scientists to choose Ingenium for their career development.

Express your Potential

The key characteristics of our company culture are team spirit, result orientation and global thinking. Hierarchies are less important while individual initiative is the lifeblood of our organization.

If you enjoy taking on responsibility in a highly motivated international team, and if you feel that your achievements can contribute to our success, we invite you to send your English or German application including names and addresses of at least two referees to
Ingenium Pharmaceuticals AG
 Human Resources
 Fraunhoferstraße 13
 82152 Martinsried
 Germany

PROGRAM MANAGERS FOR REPRODUCTIVE MEDICINE METABOLIC DISEASES

As an MD and/or Ph.D. with a solid background in one of these areas, the program manager has to implement, monitor and supervise the discovery pathway that leads to the identification and characterization of novel drug targets using our large collection of mutant mouse models relevant for human disease processes. Industrial experience is a plus and profound management skills are required. Previous experience in mouse genetics and patent applications are highly desirable.

HEAD OF PATHOLOGY

As a Ph.D. and/or MD you are an human or animal pathologist with a strong background in murine biology and pathology. You will have to implement, monitor and supervise the pathological analysis of experimental mutant mice. Therefore, you have excellent skills in makro- and histopathology, immunochemical techniques, morphometry, and cell culture as well as in management, communication, and presentation.

SENIOR SCIENTISTS IN MAMMALIAN GENETICS

As a Ph.D. with experience in molecular genetics you will supervise part of the mouse facilities and mouse clinic. Previous experience with mouse genetics and management skills are highly desirable.

SCIENTISTS IN IMMUNOLOGY

You are a Ph.D. with experience in immunological research with focus on either FACS analysis and/or in vivo models for pulmonary or autoimmune diseases.

SCIENTISTS AND POSTDOCS IN · CARDIOVASCULAR DISEASES · METABOLIC DISEASES · BONE DISEASES · EYE DISEASES

You are a Ph.D. or MD. with experience in molecular genetics and/or physiology in one of the above mentioned area. Under the supervisory of a Program Manager you will have to implement and supervise projects of in depth analysis of experimental mutant mice. Previous experience in mouse genetics and in diagnosis and characterization of rodent pathophysiology are highly desirable.

SCIENTISTS IN GENOMICS

As a Ph.D. in molecular biology you have experience in gene mapping, positional cloning, and robotic operation. You are interested to learn and improve our cutting edge positional cloning technologies.

HEAD OF GENOME INFORMATICS AND SCIENTISTS OF BIOINFORMATICS

In close cooperation with the Bioinformatics and Genomics groups you will be responsible to develop and implement tools and databases for large scale analysis of biological sequences. Ideally, you are experienced in the following fields:

- sequence analysis on Unix platforms
- customizing bioinformatics applications using Perl/BioPerl
- Perl/CGI or Java based user interfaces

The Institute of Pathology at Karl Franzens University (Graz, Austria) and MorphoSys AG (Munich, Germany)

are joining forces, with the express aim of advancing the frontiers of science. Performing research in areas such as molecular pathology, the Institute of Pathology Graz is a force to be reckoned with. MorphoSys AG, on the other hand, has advanced to become one of Europe's foremost biotech companies, developing innovative technologies in combinatorial biology and setting new standards in antibody generation. Together, we intend to conduct pioneering research into the molecular origin of disease. In order to achieve our ambitious objectives we are currently in search of high-calibre

PATHOLOGISTS AND SCIENTISTS (Group Leaders & Junior Positions)

Both roles will cover the full range of activities generally associated with high-quality medical research. Located in Graz (Austria), you will be responsible for identifying and characterising disease-related genes, using cDNA and multi-tissue arrays as well as in vitro and in vivo model systems.



Great solutions don't have to be big

This container, just four centimetres in size, is filled to the brim with ten billion human antibodies – not to mention a wealth of MorphoSys knowledge, in the form of our Human Combinatorial Antibody Library (HuCAL[®]). We developed this highly innovative technology with the express aim of advancing the frontiers of science. Within R&D, for example, our leading-edge technology is used for the development of drugs designed to effectively combat a wide range of diseases. Our strategy has proved to be highly successful! Within a relatively short

The position of Pathologist (Group Leader) requires a first-class degree in Medicine (MD), with a proven track record of at least five years in immunohistochemistry and tumour diagnostics. You will also have a good understanding of modern molecular technologies applied in the fields of genomics and proteomics.

The position of Scientist (Group Leader) calls for a forward-thinking individual who is educated to degree level (PhD, possibly MD with pertinent experience) and has a strong background in molecular and cellular biology, particularly within the areas of functional genomics and proteomics.

We are eager to attract dynamic, pioneering medical professionals who are able to make a committed contribution to the success of our ongoing research projects. As a Group Leader you will be a strong communicator, a team player and a self-starter in every sense of the word – with the ability to inspire a group of dedicated individuals. Above all, you will relish new challenges and will thrive within a fast-track environment. We are an international team, and therefore English is our language of choice.

period of time, MorphoSys AG has advanced to become one of Europe's leading biotech companies. If you share our passion for excellence – join us!

TEAM LEADER 'PROTEIN SUPPLY' W/M

You will be responsible for leading a team of dedicated specialists within the field of Protein Supply. Your tasks will include the expression of various antibody formats and protein antigens, using prokaryote and eukaryote expression systems, ranging from small scale to fermentation scale. Your remit will also include the technological advancement of the team within this pivotal area of our operations.

You will have a proven track record in the area of industrial protein expression. Familiarity

We also have openings on a more junior level – for graduate-calibre individuals (probably MSc, MD, PhD or equivalent) who wish to work at the forefront of scientific research. Reporting directly to the Group Leader, you will essentially display the same qualities as those mentioned above: excellent qualifications and a pioneering spirit.

This is a truly unique opportunity, and you will be rewarded with a salary package that is commensurate with your abilities – in addition to receiving relocation assistance.

Do you share our passion for excellence? Then join us in Graz, a charming and vibrant university city at the foothills of the Austrian Alps - where quality of life comes naturally. To apply, please send your full CV and covering letter, stating your salary requirements and earliest date of entry, to:

Prof. Dr. Kurt Zatloukal
 Div. of Experimental Cell
 Research and Oncology
 Institute of Pathology/University of Graz
 Auenbruggerplatz 25
 8036 Graz/Austria
 kurt.zatloukal@kfunigraz.ac.at

with regulatory issues regarding the production of therapeutic proteins would be a plus. Strong communication skills and the ability to converse in English at senior level are essential.

As you would expect from a company of our standing, we are in a position to offer you a very attractive remuneration package.

Interested? Please forward your full CV to

MorphoSys AG

Silvia Dermietzel
 Director Human Resources & Administration
 Lena-Christ-Strasse 48
 82152 Martinsried/Planegg
 Germany

For further information, please feel free to visit www.morphosys.de, or contact us by e-mail: personnel@morphosys.de.



Innovation Working for You

Zukunft Biotechnologie

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 15 Jahren international bekannt. Über unsere Holding QIAGEN N.V. führen wir als erstes deutsches High-Tech-Unternehmen eine Notierung an der amerikanischen Nasdaq-Börse. Am Neuen Markt der Frankfurter Börse sind wir darüber hinaus seit 1997 notiert.

Wir suchen zum nächstmöglichen Termin **TECHNISCHE ASSISTENTEN/INNEN** zur Verstärkung unserer Sequenzierungsabteilung. Die geeigneten Bewerber/innen sollten über Kenntnisse auf dem Gebiet der molekularbiologischen Forschung verfügen. Idealerweise beherrschen Sie Sequenzieretechniken und sind mit der Präparation von Nukleinsäuren vertraut. Sie arbeiten in einem Team an der Genomsequenzierung innerhalb öffentlich geförderter Projekte sowie an der DNA-Sequenzierung im Kundenauftrag. Dabei lernen Sie die neuesten molekularbiologischen Methoden ebenso kennen wie die modernsten Sequenzierverfahren. Selbstverständlich werden Sie von uns

ausführlich auf Ihre neue Aufgabe vorbereitet. Wenn Sie ein gesundes Maß an Eigenmotivation, Teamgeist, Kreativität und Einsatzfreude mitbringen und in einer jungen, aktiven Forschergruppe tätig sein möchten, würden wir Sie gerne kennen lernen. Bitte senden Sie Ihre vollständigen Bewerbungsunterlagen einschließlich Qualifikationsprofil unter Angabe der Referenznummer JL 03/01 an die unten stehende Adresse. Wir freuen uns darauf, Sie kennen zu lernen.

QIAGEN GmbH

Human Resources
Max-Volmer-Str. 4
40724 Hilden



PHD POSITION (BAT IIa/2 related)

The successful applicant should have interest in the analysis of protein interactions to identify protein networks in human cells. She/He will be trained in all essential techniques (e.g. full ORF cloning, protein expression and purification in different systems, incl. E.coli and Baculo) at our site as well as in cooperating facilities (RZPD Berlin, MPI for Molecular Genetics, Berlin and Corning Industries, New York).

We seek a highly motivated person who is eager to perform a PhD in the fields of protein chemistry, protein purification, immunoprecipitation. The applicant should have strong interest in medium and high throughput work in the above described areas of research. Furthermore, background in gene cloning and protein expression is advantageous, but not a prerequisite. You will work in a stimulating, inno-

vative interdisciplinary team of Chemists, Computer Scientists, Biologists, Physicists and Engineers. Further information can be requested from Bernhard Korn (korn@rzpd.de) Begin: 01.04.2001, eventually later (to be discussed) Please send you application to:
Monika Kulka
RZPD - Ressourcenzentrum für Genomforschung
R&D group
Im Neuenheimer Feld 506
69120 Heidelberg

Zum nächstmöglichen Zeitpunkt (01.04.01) suchen wir eine/einen

BTA/MTA/LABORANT(IN)

Das Ressourcenzentrum in Heidelberg und Berlin führt Projekte und Auftragsarbeiten im Bereich Genomics durch. Damit werden Arbeitsgruppen in Deutschland und weltweit unter-

stützt, die an der funktionellen Genomanalyse des Menschen und verschiedener Modellorganismen arbeiten. Die Aufgaben unserer Gruppe umfassen Screenings von Genbanken und Genexpressionsanalysen (Gene Expression Profiling). Kenntnisse in molekularbiologischen Techniken sind wünschenswert. Die Bezahlung ist an den BAT angelehnt. Bewerbungen bitte an:
Dr. Christian Maercker
Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH
Screening and Gene Expression Profiling Group
am DKFZ
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Tel. 06221/424741

Molekulare Genetik der Gewichtsregulation

Im Rahmen des Deutschen Humangenomprojektes werden an der Philipps-Universität Marburg molekulargenetische Analysen zur Adipositas durchgeführt. Dazu werden qualifizierte Wissenschaftler und Technische Angestellte gesucht, die mit Interesse und Engagement am BMBF-Konsortium «Körpergewichtsregulation: Analyse molekulargenetischer Mechanismen» mitarbeiten. Die folgenden Stellen sind zunächst auf 2 Jahre befristet zu besetzen, Verlängerung auf 3 Jahre ist vorgesehen:

ZWEI WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER(INNEN)

BAT IIa/2

an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters zur Durchführung von Feinkartierungen und Kandidatengen-Analysen (DHPLC, SSCP, automatische Sequenzierung, Mikrosatelliten-typisierung, statistische Auswertungen, etc.); Promotion möglich. Siehe: <http://www.kjp.uni-marburg.de/kjp/Forschung.htm>. Voraussetzung: Diplom in Biologie, Humanbiologie, Medizin oder Ernährungswissenschaften.

DREI MEDIZINISCH-TECHNISCHE ASSISTENTINNEN/ASSISTENTEN

zur Durchführung von molekulargenetischen Arbeiten: DNA-Isolierung, PCR, Elektrophoresen, etc. Voraussetzung: Praktische Kenntnisse zur Durchführung molekulargenetischer Arbeiten. Die Vergütung erfolgt nach BAT und ist je nach Berufsausbildung und Erfahrung bis zur Vergütungsgruppe Vb möglich. Bitte richten Sie

Humangenom und Infertilität DFG-BMBF Forschungsprogramm am Institut für Humangenetik

Jedes 5te Paar in Deutschland ist ungewollt Kinderlos. In etwa 15% dieser Fälle wird der Kinderwunsch blockiert durch genetische Infertilitätsfaktoren ! Männliche Infertilitätsfaktoren sind die AZF Gene auf dem Y Chromosom. Sind sie defekt, ist jeder Mann steril. Die molekulargenetische Analyse der Struktur und Funktion dieser AZF Gene liegt deshalb im Brennpunkt unserer Forschungsarbeiten in der Reproduktionsgenetik: <http://www.med.uni-heidelberg.de/>

Ihre Bewerbung bis zu 31.01.2001 an Herrn Prof. Dr. J. Hebebrand

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters

Schützenstr. 49
35033 Marburg

EIN(E) WISSENSCHAFTLICHE(R) MITARBEITER(IN)

BATIIa/2

am Fachbereich Biologie (Tierphysiologie) zur Durchführung von Transkriptomanalysen in der Maus mit dem Ziel der Isolation von Genen, die die Gewichtsregulation steuern. Durch Anwendung von cDNA Arrays sollen Gene im ZNS identifiziert werden, die an der Ausprägung diät-induzierter Adipositas beteiligt sind. Siehe: <http://staff-www.uni-marburg.de/~tierphys/>; Promotion möglich. Voraussetzung: Diplom in Biologie, Medizin, Ernährungswissenschaften oder Veterinärmedizin. Bitte richten Sie Ihre Bewerbungen bis zu 31.01.2001 an Herrn Dr. M. Klingenspor
Philipps Universität FB Biologie, Tierphysiologie
Karl-von-Frisch Strasse
35032 Marburg
klingens@mailer.uni-marburg.de

EIN(E) WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER(IN)

BAT IIa (Biostatistiker)

am Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie zur genetisch-epidemiologischen Studienplanung und -auswertung (statistische Kopplungs- und Assoziationsanalysen);

humangen/ger/humgen/Vogt/vogt.html.

Durch die finanzielle Förderung im Rahmen des nationalen Humangenom- Programms kann ich nun meine Arbeitsgruppe erweitern mit:

einem DOKTORANDEN (MOLEKULARBIOLOGIE)

einem TECH. ASSISTENTENIN (BTA/CTA)

Voraussetzungen für eine erfolgreiche Bewerbung sind gründliche Methodenkenntnisse auf dem Gebiet der Nukleinsäure-

Promotion möglich. Voraussetzung: Promotion oder Diplom in Statistik, Mathematik, Wirtschaftsmathematik oder Psychologie mit statistischem Schwerpunkt, möglichst mit Erfahrungen auf dem Gebiet der genetischen Epidemiologie, und

EIN(E) MEDIZINISCHE DOKUMENTAR(IN)

vorzugsweise mit Erfahrungen im Datenmanagement epidemiologischer Studien und in der Anwendung statistischer Auswertungssysteme, jedoch auch Berufseinsteiger mit guten Programmierkenntnissen (Datenbanken) möglich. Bitte richten Sie Ihre Bewerbungen bis zum 31.03.2001 an Prof. Dr. H. Schäfer
Philipps Universität Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie
Bunsenstraße 2
35037 Marburg
hsimbe@mail.uni-marburg.de.

Der Frauenförderplan der Philipps-Universität verpflichtet zur Erhöhung des Frauenanteils. Frauen sind deshalb ausdrücklich zur Bewerbung aufgefordert. Schwerbehinderte Bewerber/innen werden bei gleicher Eignung im Rahmen der geltenden Bestimmungen bevorzugt eingestellt. Es wird darum gebeten nur Kopien einzureichen, da nach Abschluss des Verfahrens aus Kostengründen die Unterlagen nicht zurückgeschickt, sondern vernichtet werden.

und Protein-Analytik, EDV-Kenntnisse zum Umgang mit Humangenom-Sequenzen, sowie die Bereitschaft zum selbstständigen Arbeiten in einem engagierten Arbeitsteam. Die Bezahlung erfolgt nach BAT. Aussagekräftige Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen werden erbeten an:
Dr. Peter H. Vogt
AG Reproduktionsgenetik Institut für Humangenetik
Im Neuenheimer Feld 328
69120 Heidelberg;
Fax: 06221-563710
peter_vogt@med.uni-heidelberg.de



Wir, die Xantos Biomedicine GmbH, sind ein junges, international ausgerichtetes Unternehmen im Bereich der Biotechnologie mit Sitz in München/Martinsried. Unter der Leitung unseres Managements mit langjähriger Pharma-Industrie-Erfahrung können wir ein kontinuierliches Wachstum verzeichnen. Unser Ziel ist es, einen entscheidenden Beitrag zur Entwicklung und Etablierung neuer biologischer Therapieprinzipien für eine gesündere Lebensweise und zur Verbesserung der Lebensqualität zu leisten. Um diese Herausforderung bewältigen zu können, benötigen wir baldmöglichst engagierte und motivierte Teammitglieder:

GRUPPENLEITER (IN) FORSCHUNG/MOLEKULARBIOLOGIE

Ihre Aufgaben:

- Sie sind verantwortlich für Aufbau und Leitung einer Molekular- und Zellbiologie-Gruppe
- Sie koordinieren Forschungsprojekte
- Sie entwickeln zelluläre Assays
- Sie übernehmen die Personalentwicklung der zu führenden Gruppe

Ihr Profil:

- Sie verfügen über einen abgeschlossenen Hochschulabschluss in Biologie, Biochemie bzw. Humanmedizin mit Promotion
- Sie besitzen mehrjährige Berufserfahrung, Auslandsaufenthalte wären wünschenswert

- Sie haben Erfahrung in der Leitung von Forschungsprojekten
- Erfahrung im HTS Assay Development ist von Vorteil

Wenn Sie in einem dynamischen Umfeld mit Eigeninitiative und Kreativität am Aufbau des Unternehmens mitwirken möchten und Spaß an Teamarbeit haben, dann senden sie Ihre vollständigen Bewerbungsunterlagen an:

Xantos Biomedicine GmbH

Petra Fischer
Fraunhoferstr. 22
D-82152 Martinsried
Tel: +49/89/899 59 400
p.fischer@xantos-bio.de



Aventis Pharma

The merger of the pharmaceutical companies Hoechst Marion Roussel and Rhône-Poulenc Rorer into the new global player Aventis Pharma is creating new opportunities within the pharmaceutical industry. Aventis Pharma combines an innovative pipeline with strong growth of new products in all of the world's major markets.

As one of the world's leading pharmaceutical companies, Aventis Pharma is at the cutting edge of drug discovery and development. Our state-of-the-art Drug Innovation and Approval center in Frankfurt, Germany, is excellently equipped to deliver new drugs that will insure a higher quality of life for people around the globe.

We are expanding our Functional Genomics Group / Proteomics in Frankfurt and are seeking **PRINCIPAL RESEARCH SCIENTISTS POSTDOCTORAL RESEARCH ASSISTANTS**

The Functional Genomics Department Frankfurt as part of Global Lead Generation is strongly

committed to identify and validate new drug targets by enabling new genomics technologies. The Functional Genomics Department in Frankfurt interacts with the Departments of Cardiovascular Diseases, Metabolic Diseases and Degenerative Joint Diseases/ Thrombosis. Within this group, a new team for Functional Proteomics will be established using 2-D gel analyses, mass spectrometry (MALDI-TOF, LC/MS) and a large array of protein chemistry tools. Target identification and validation will be performed by differential display (2-D gel), analysis of relevant mammalian cell signalling pathways (interaction proteomics) and by analysis of protein modification.

You will be part of a team with other principal scientists and research associates.

Strong experience (PhD level for Postdoctoral position and PhD level plus Postdoc for principal scientist position) in the field of protein chemistry or biochemistry and/ or background in one of the disease areas is required. Strong commitment to team work is a must. Fluency in German is not required (position based in

Frankfurt, Germany). Deadline 31st March 2001.

We offer a creative scientific and international environment, which will allow you to further develop your skills very quickly. Our state-of-the-art facilities provide you with every opportunity to be successful in this challenging position and prepare you for your future career. In addition we offer a competitive salary and an attractive bonus package which will suit your qualification.

Take advantage of these excellent opportunities and send a cover letter and a full CV, including 2 references to:

Aventis Pharma Deutschland GmbH

Human Resources Recruitment & Marketing
Building D 706
D-65926 Frankfurt am Main · Germany
ApplicationService.Pharma@Aventis.com
www.aventis.com

In der Abteilung Prof. Lehrach (Gruppe H. Himmelbauer) ist ab sofort die Stelle

einer/es

DOKTORANDIN/EN

(BATIIa/2)

zu besetzen.

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der genetischen, physikalischen und funktionellen Charakterisierung der Genome von Modellorganismen (siehe www.molgen.mpg.de/~rodent). Im Rahmen einer Kooperation mit deutschen und japanischen Gruppen soll die molekulare Charakterisierung des Genoms von Medaka (Reisfisch) unternommen werden. Medaka zeichnet sich durch ein sehr kompaktes Genom aus (800 Mb) und ist von besonderem Interesse für entwicklungsbiologische Fra-

gestellungen. Die molekulargenetische Untersuchung phänotypisch interessanter Entwicklungsdefekte setzt voraus, daß die ursächlichen Gene identifiziert werden sowie die regulatorischen Netzwerke, in die diese Gene eingebunden sind, untersucht werden. Beide Aspekte sollen im vorliegenden Projekt unter Anwendung hochaktueller methodischer Ansätze bearbeitet werden (Robotics, DNA-chips, Anwendung bioinformatischer Analyseverfahren, Hochdurchsatzverfahren).

Die Vergütung richtet sich nach dem BAT unter Einschluß aller sozialen Leistungen des öffentlichen Dienstes. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt eingestellt.

Auskunft erteilt:

Dr. Heinz Himmelbauer
himmelbauer@molgen.mpg.de

Ihre schriftliche Bewerbung mit Angabe von zwei Referenzen und einer Zusammenfassung der Diplomarbeit richten Sie bitte an:

Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik

Personalabteilung
Ihnestr.73
14195 Berlin

Dr. Heinz Himmelbauer

Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik

Ihnestr.73
D-14195 Berlin-Dahlem
Germany
Phone: +49-30-8413 1354
Fax: +49-30-8413 1380

Am Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE)

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn sind im Rahmen der neu bewilligten DFG Forschergruppe 423 «Genetische Epidemiologie und Medizinische Genetik komplexer Erkrankungen» mehrere Wissenschaftlerstellen zu besetzen:

WISS. MITARBEITER(IN)

BAT IIa

Promovierte(r) Mathematiker(in), Statistiker(in), Bioinformatiker(in) mit Interesse an langfristiger wissenschaftlicher Laufbahn: Weiterentwicklung von mathematisch-statistischen Methoden in der Genetischen Epidemiologie (Kopplungsanalyse, Assoziationsanalyse) und Bioinformatik (Identifizierung möglicher Kandidatengene)

WISS. MITARBEITER(IN)

BAT IIa

Mathematiker(in), Statistiker(in), Bioinformatiker(in), promovierte Mediziner(in) mit Interesse an methodischer Weiterentwicklung: Modellierung von Vererbungsprozessen, insbesondere bei komplexen Krankheiten («nicht-kanonische Erbgänge» – genomisches Imprinting, metabolische Interferenz, Interaktion krankheitsverursachender Gene), algorithmische Weiterentwicklung und Implementation.

WISS. MITARBEITER(IN)

BAT IIa

Mathematiker(in), Statistiker(in), Bioinformatiker(in), promovierte Mediziner(in) mit Interesse an methodischer Betreuung klinischer Projekte: Anwendung der Methoden in klinisch-genetischen Projekten (Lokalisierung von krankheitsverursachenden Genen beim Menschen); Kon-

zeption, Planung und Auswertung von Studien. Bewerber(innen) müssen Interesse für das interdisziplinäre Gebiet der Genetischen Epidemiologie (Angewandte Statistik, Bioinformatik, Molekulargenetik, klinische Forschung) haben. Ausbildungs- und Fortbildungsmöglichkeiten in diesem neuen Forschungsgebiet sind in der vorhandenen Arbeitsgruppe (Leiter: Prof. Dr. T. F. Wienker) des IMBIE umfassend gegeben. Die Stellen sind zunächst auf 3 Jahre befristet. Bewerbungen mit Lebenslauf, Lichtbild, Zeugnissen und Publikationsverzeichnis sollen bitte bis zum 15. April 2001 geschickt werden an den Direktor des Instituts

Prof. Dr. Max P. Baur

Institut für Med. Biometrie Informatik und Epidemiologie

Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn

Epigenomics

ist ein junges, stark wachsendes Biotechnologieunternehmen und entwickelt die führende epigenetische Plattformtechnologie für die Therapien der Zukunft. Unser Ziel ist ein besseres Verständnis des Verhaltens von Zellen für die Diagnose komplexer Krankheiten wie z.B. Krebs. Epigenomics sucht für die Verstärkung seines leistungsstarken, multidisziplinären Teams

eine(n)

LEITER/IN PROCESS OPERATIONS

für die Optimierung und den Betrieb unseres molekularbiologischen high-throughput Prozesses. Als Prozessleiter, der direkt dem Vorstand berichtet, verantworten Sie die Quali-

tät, Zuverlässigkeit und den Durchsatz unseres Produktionsprozesses und leiten den Aufbau neuer Prozesseinheiten.

Diese herausfordernde und verantwortungsvolle Aufgabe bietet Ihnen die Gelegenheit, Ihr Organisationstalent, Ihr überdurchschnittliches analytisches Denkvermögen, Ihre ausgeprägten kommunikativen Fähigkeiten, sowie Ihre Eigeninitiative erfolgreich einzusetzen!

Ihr Profil: Sie haben nach Abschluß eines Hochschulstudiums (z.B. Verfahrenstechnik, Biotechnologie, Molekularbiologie) bereits Führungserfahrung in den Bereichen Laborautomation, Prozeßoptimierung, high-throughput screening oder als Laborleiter eines Routinelabors gesammelt. Sie beherrschen die englische Sprache und können idealerweise EDV- und be-

triebswirtschaftliche Zusatzkenntnisse nachweisen.

Unsere Leistungen: Wir bieten unseren Mitarbeitern einen attraktiven Standort im Herzen Berlins, ein spannendes, dynamisches Arbeitsumfeld und ein hohes Maß an Eigenverantwortung. Es erwartet Sie ein attraktives Einkommen, sowie eine signifikante finanzielle Beteiligung am Firmenerfolg.

Epigenomics AG

Personalabteilung
Kastanienallee 24
10435 Berlin
www.epigenomics.com
careers@epigenomics.com

Institut für Experimentelle Genetik

Wir sind ein nationales Forschungszentrum mit ca. 1.500 Mitarbeitern und beschäftigen uns in zahlreichen Instituten interdisziplinär mit der Erarbeitung wissenschaftlicher Grundlagen zum Schutz des Menschen und seiner Umwelt. Als eine von der Bundesrepublik Deutschland und dem Freistaat Bayern getragene Forschungseinrichtung ist die GSF Mitglied der Hermann von Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren.

Für das ENU-Mausmutagenese Projekt im Rahmen des Deutschen Humangenomprojektes (DHGP), in dem Tiermodelle für erbliche Erkrankungen beim Menschen hergestellt und funktionell untersucht werden, sucht das Institut für Experimentelle Genetik ab sofort

eine/n

NATURWISSENSCHAFTLER/IN (#103/2000)

Ihr Aufgabengebiet ist die Isolierung und Charakterisierung von Mausmutanten, die im ENU-

Mausmutagenese Projekt in den letzten drei Jahren entstanden sind. Des weiteren sind Sie für Genkartierung, Positionsklonierung sowie den Aufbau von neuen Assays zur Phänotypisierung zuständig. Idealerweise verfügen Sie über Erfahrungen in Mausgenetik, Molekularbiologie, Histologie und Pathologie. Eigenständiges Arbeiten und Teamgeist sind für Sie selbstverständlich. Promotion ist erwünscht, wird jedoch nicht vorausgesetzt.

Des weiteren suchen wir ab sofort eine/n **BTA/ CTA/ MTA/ LABORANTEN/IN (#158/00)**

In dem oben beschriebenen Mutageneseprojekt sind Sie in einem Team für den organisatorischen Ablauf von Mauszüchten, der Aufrechterhaltung bestehender Mauslinien, für zuchterhaltende Maßnahmen (Spermfreezing, IVF), für die Probenentnahme (Blut, DNA) und deren biochemische/molekularbiologische Aufarbeitung (u.a. DNA-Präparation) verantwortlich. Die anfallenden Daten erfassen Sie in einer

eigenen für das Projekt entwickelten Datenbank. Die GSF strebt generell eine Erhöhung des Frauenanteils an und fordert deshalb qualifizierte Interessentinnen ausdrücklich auf, sich zu bewerben. Wir bieten eine Vergütung nach BAT. Die Stellen sind zunächst bis Oktober 2002 befristet. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt.

Ihre schriftliche Bewerbung mit den üblichen Unterlagen richten Sie bitte an Herrn Dr. Martin Hrabé de Angelis, Institut für Experimentelle Genetik, Informationen bei Rückfragen erhalten Sie unter Telefon 089/31 87-33 02. Weitere Informationen über das Institut für Experimentelle Genetik erhalten Sie über das Internet: <http://www.gsf.de/ieg/>.

GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

Postfach 1129
85758 Neuherberg.
Weitere Informationen erhalten Sie über Internet <http://www.gsf.de>

Bioinformatics Opportunities at Roche Center for Medical Genomics

Who we are

The Roche Center for Medical Genomics is a dynamic, growing, collaborative organization with a strong focus on harnessing the power of genetics, bioinformatics and computing for innovative scientific discovery. The Informatics Department invites applications from qualified candidates for the following challenging positions:

GROUP LEADER, DATA & APPLICATION MANAGEMENT

You will provide leadership and line management for bioinformatics data management, application development and system design to support genetics and functional genomics. You should have a MSc in computer science or a related field and at least 4 years' experience in scientific computing, with expertise in LIMS, GUI, complex data management and integration. Must have strong managerial skills.

SENIOR BIOINFORMATICS ENGINEER

You will design applications for automated

data acquisition, analysis and visualization to support multiple technologies in genetics and functional genomics. You should have a MSc in biology or computer science and at least 3 years' experience in scientific programming, with expertise in Unix/NT, VB/C++/ASP, Java, XML and Oracle.

DATABASE ARCHITECT/DEVELOPER

You will design databases and provide implementation and integration support for all informatics projects and activities. You will also participate in information analysis, application development, and external application evaluation. You should have a BSc in computer science with 4 years' database programming experience (Java, JDBC, SQL). Experience in architecting and developing large transactional databases (Oracle), as well as a thorough understanding of OO and ER design techniques would be very desirable.

GROUP LEADER, GENETICS & GENOMICS COMPUTING

You will provide leadership and line management for bioinformatics tool development, data mining, application design and data integration to support genetics and functional genomics.

You should have a PhD in bioinformatics or biology, with at least 4 years' experience in sequence analysis, SNP discovery, gene expression and pathway analysis, and application development.

SENIOR BIOINFORMATICS SCIENTIST

You will lead application prototyping, data mining and data integration to support genetics and functional genomics. You should have a MSc or PhD in bioinformatics or biology, with at least 2 years' experience in sequence analysis, expression profiling and pathway analysis. Expertise in VB/C++, Java, XML and Oracle would be very desirable.

Who to contact

If you wish to be considered for one of the above positions, please send your résumé and a covering letter to

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Attn: Mr Werner Aschwanden
PSPB-4, 52/205 P.O. Box
4070 Basel/Switzerland
Lei.Du@Roche.com
All applications will be treated in strictest confidence.