

EDITORIAL	2
GERSTE – EIN MODELL ZUR ERFORSCHUNG KOMPLEXER GETREIDEGENOME	
die GABI Gerstenverbände stellen sich vor	3
DAS JAPANISCHE REISGENOMPROGRAMM (RGP)	10
PROTEOMANALYSE ZELLULÄRER MEMBRANEN	13
VORDENKER DES HUMANGENOMPROJEKTES DISKUTIEREN IHRE VISIONEN	16
COMBINATURE BIOPHARM – EIN PORTRAIT	17
STAMMZELLEN	
– Embryonenforschung nicht kategorisch verbieten	21
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	42
IMPRESSUM	48

EDITORIAL

Liebe Leserinnen und Leser,

dieses Editorial schreiben wir in der Hektik der Ausstellung ‚Schaufenster der Wissenschaft‘ in der Einkaufspassage am Potsdamer Platz in Berlin. DHGP und GABI beteiligen sich hier mit Exponaten zum Thema »Die lebende Zelle« am Wissenschaftssommer Berlin, der als Veranstaltung zum ‚Jahr der Labenswissenschaften‘ das Ziel hat, eine breite Öffentlichkeit mit der Thematik der Genomforschung vertraut zu machen. In den zurückliegenden Tagen haben wir versucht, Fragen zur Genomforschung zu beantworten sowie Ängste und Befürchtungen mit sachlichen Argumenten und durch Wissen abzubauen. Obwohl unsere Stimmen einige Strapazen überstehen mussten, sind wir mit Spaß und Engagement bei der Sache und freuen uns über das rege Interesse, das der Wissenschaftssommer in Berlin findet. Zu unserer großen Überraschung sind die Kritiker sowohl der ‚grünen‘ als auch der ‚roten‘ Biotechnologie unter den Besuchern eine verschwindend kleine Minderheit.

Auf dem Potsdamer Platz haben DHGP und GABI den erneuten Beweis erbracht, dass sich ein gemeinsames Auftreten lohnt. Unsere Akti-

vitäten im ‚Schaufenster der Wissenschaft‘ und zum ‚Jahr der Labenswissenschaften‘ koordinieren wir innerhalb eines aus 10 Einrichtungen der Brandenburger und Berliner Forschungslandschaft bestehenden Konsortiums. Von der Resonanz, die der Wissenschaftssommer Berlin findet, sind wir überwältigt und blicken erwartungsvoll auf eine weitere gemeinsame viertägige Veranstaltung ‚Book of Life‘ im November in der Berliner Urania, auf die wir auch in diesem GenomXPress noch einmal eingehen.

Darüber hinaus stellen sich Gabi's vier Gerstenverbände vor und beweisen, dass nicht nur Genießer des Hopfensaftes die Bedeutung dieses Getreides schätzen. Erneut konnten wir einen Gastautor, Dr. Takuji Sasaki, gewinnen, der uns in diesem Heft über das japanische Reisgenomprogramm informiert. Entgegen unseren generellen Prinzipien ist dieser Artikel in englischer Sprache verfasst und am Ende mit einer deutschen Zusammenfassung versehen. In der letzten Ausgabe haben wir über den Start der ersten Projekte im Rahmen der BMBF-Initiative »Funktionelle Proteomanalyse« berichtet. In dieser Ausgabe stellen wir eines der geförderten Projekte vor. Ende August trafen sich die

Vordenker der Humangenomforschung zu einem nicht öffentlichen Workshop in Santa Cruz. Die Diskussion und ihre Visionen für die weitere Erforschung des menschlichen Genoms fasst ein kurzer Bericht zusammen. Außerdem finden Sie ein Portrait des im letzten Jahr aus dem DHGP ausgegründeten Start-up Unternehmens Combinature Biopharm aus Berlin.

Nicht zuletzt möchten wir Sie in diesem Newsletter um Ihre Mitarbeit bitten. Die Resonanz auf den vom DHGP und GABI im Frühjahr neu herausgegebenen GenomXPress war sehr groß. Mit dieser Ausgabe halten sie jetzt bereits den dritten GenomXPress in den Händen. Unser Wunsch ist es, den Newsletter für Sie noch interessanter und ansprechender zu gestalten. Daher möchten wir Sie bitten, uns Ihre Meinung/Kritik/Anregungen zum GenomXPress in dem vorbereiteten Fax-Formular mitzuteilen. Ihr Engagement soll somit in doppelter Hinsicht nicht umsonst sein: Sie profitieren von einer Verbesserung des GenomXPress, außerdem verlosen wir unter den Einsendern als ‚Danke schön‘ drei Sachbücher.

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

GERSTE – EIN MODELL ZUR ERFORSCHUNG KOMPLEXER GETREIDEGENOME

Die vier GABI Gerstenverbünde stellen sich vor
Andreas Graner und Lothar Altschmied

Im Schatten der Sequenzierung der Modellgenome von Arabidopsis und Reis wurde die Entwicklung molekularer Markertechniken zur Diagnose nahezu aller landwirtschaftlich bedeutsamen Nutzpflanzengenome während der letzten zehn Jahre stetig vorangetrieben.

Kenntnisse zur molekularen Diversität und die Verfügbarkeit molekularer Marker haben bereits heute direkten Einfluss auf die züchterische Nutzung pflanzengenetischer Ressourcen. Die Aufklärung der Genomstruktur und die systematische Isolierung und Identifizierung von Genen sowie ihre Analyse im Hinblick auf Struktur und Funktion stellen die Grundlage für die Entwicklung verbesserter Zuchtstrategien für die Erzeugung von Nahrungsmitteln und nachwachsenden Rohstoffen im Rahmen einer nachhaltigen und gleichzeitig wettbewerbsfähigen Pflanzenproduktion dar. Aufgrund des hohen Ertragspotentials und der weitgehend mechanisierten Anbau- und Erntetechnik nimmt das Getreide eine zentrale Stellung in der pflanzlichen Produktion ein. Der folgende Artikel soll einen Überblick über den Stand der Genomforschung bei der Gerste verschaffen und aufzeigen, welche Aktivitäten im Rahmen des BMBF-Förderprogramms GABI unternommen werden.

Ursprung der Kulturgerste

Die Gerste reiht sich unter die ältesten Kulturpflanzen ein. Archäologische Funde weisen auf eine Kultivierung seit 7000 v. Chr. hin. Ihre Domestikation wird als wichtiger Faktor für das Entstehen und die Entwicklung der verschiedenen neolithischen Kulturen in der alten Welt betrachtet. Sie zeichnet sich durch eine kurze Reifezeit, ein hohes Ertragspotential und eine außerordentliche ökologische Anpassungsfähigkeit aus. Demzufolge ist sie in höheren Breitengraden, tiefer in Trockengebieten und in größeren Höhenlagen als jede andere Getreideart anzutreffen.

Das Ursprungszentrum der Kulturgerste (*H. vulgare* L.) befindet sich im Nahen Osten. Durch die Analyse von DNA-Fragmentmustern wurden

wesentliche Informationen über den Ablauf der Domestikation erhalten. So wurde die Wildgerste (*Hordeum vulgare* ssp. *spontaneum*, im folgenden als *H. spontaneum* bezeichnet) vermutlich in einem begrenzten Gebiet innerhalb eines kurzen Zeitraums domestiziert, da sie einen monophyletischen Ursprung aufweist. Werden die DNA-Fragmentmuster heutiger Kulturgersten mit denen von Wildgersten verglichen, so weisen israelische Herkünfte die größte Ähnlichkeit zur Kulturgerste auf. Israel stellt daher mit großer Wahrscheinlichkeit das ursprüngliche Domestikationszentrum dar. Heute zählt die Gerste zu den wichtigsten landwirtschaftlich genutzten Fruchtarten und nimmt in der Weltgetreideproduktion nach Weizen, Reis und Mais den 4. Rang ein. Als eine der wenigen Kulturpflanzenarten ist sie auf allen Kontinenten anzutreffen. In Deutschland stellt die Gerste mit einer Anbaufläche von 2,2 Millionen ha nach dem Weizen (2,5 Mio. ha) die wichtigste Kulturart dar. In ihrer Winterform wird Gerste vorwiegend als Futtergetreide angebaut, während Sommergerste in erster Linie als Rohstoff zur Bierproduktion genutzt wird.

Das Gerstengenom

Taxonomisch gehört die Gattung *Hordeum* zur Familie der Poaceae in der sie zusammen mit dem Weizen (*Triticum*), dem Hafer (*Avena*) und dem Roggen (*Secale*) sowie einer Reihe weiterer Getreidearten den Tribus der Triticeae bildet. Ihre sieben Chromosomen ($2n = 14$) messen in der mitotischen Metaphase 6–8 μm und können durch Giemsa bzw. N-Bänderung, die Anwesenheit von Satelliten sowie anhand der Lage des Centromers differenziert werden. Mit einem 1C-Wert von 5,4 Mbp ist das Gerstengenom erheblich kleiner als das des Saatweizens (*Triticum aestivum*), übersteigt in seiner Größe jedoch die Genome anderer wichtiger Kulturarten, wie Mais, Kartoffel oder Zuckerrübe (Abb. 1).

Der überwiegende Anteil (70–80%) der chromosomalen DNA wird von repetitiven DNA-Sequenzen gebildet. Neben den «tandem repeats», unter welchen ribosomale DNAs eine

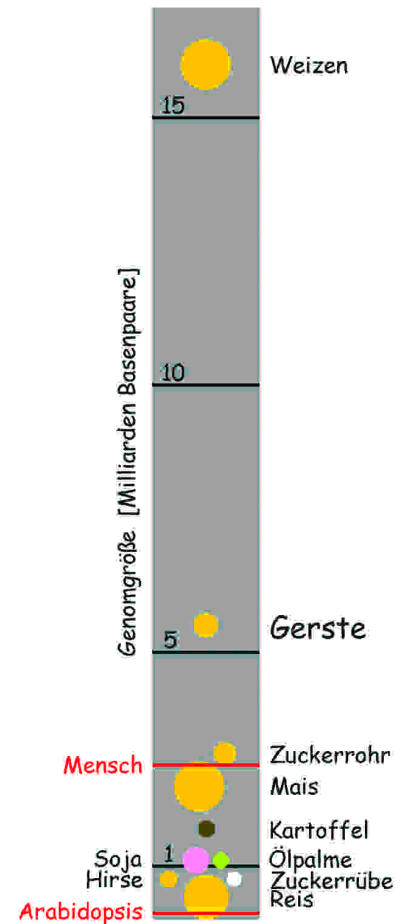


Abbildung 1: Gerste als Modellpflanze

Die wichtigsten Nutzpflanzen der Erde geordnet nach Genomgröße. Zum Vergleich sind die Genomgrößen der Modellpflanze Arabidopsis und des Menschen durch rote Linien gekennzeichnet. Gräser (gelbe Kreise) stellen mit sechs Arten die wichtigste Gruppe von Nutzpflanzen dar. Die Fläche der Kreise stellt ein relatives Maß für die weltweit produzierten Kalorien dar. Wegen der engen Verwandtschaft zu hexaploidem Weizen und anderen Triticeen kann das Genom der diploiden Gerste als ein Modellgenom angesehen werden. Durch seine Analyse können sowohl technische Erfahrungen im Umgang mit einem großen Nutzpflanzengenom, als auch wissenschaftlich und züchterisch wichtige Erkenntnisse für Gerste selbst, sowie für Weizen und andere Gräser gewonnen werden.

Hauptfraktion darstellen, bestehen 50-60% des Gerstengenoms aus dispers verteilten »repeats«. Diese sind durch einen hohen Grad an Speziespezifität gekennzeichnet und wurden aufgrund charakteristischer Sequenzmerkmale bereits frühzeitig als Relikte mobiler Elemente identifiziert. So besitzt das BARE-1 Element mit einer Länge von 8.9 kb alle wesentlichen Strukturelemente von Retrotransposons. Intakte BARE-1 Elemente repräsentieren ca. 2,5% des gesamten Gerstengenoms. Im Zuge der Sequenzierung größerer zusammenhängender DNA-Bereiche konnten mittlerweile eine Fülle weiterer Retroelemente vom Copia- und Gypsy-Typ identifiziert werden. Ähnlich wie in anderen Gräsergenomen (Mais, *Triticum monococcum*) liegen diese, als Resultat wiederholter Transpositionereignisse in der gleichen Region, ineinander verschachtelt vor. Darüber hinaus sind bei den in Gerste bisher analysierten Retroelementen aufgrund intrachromosomaler Rekombination häufig große Sequenzbereiche deletiert, so dass nur noch die durch die »long terminal repeats« gebildeten »footprints« als sogenannte »solo LTRs« vorhanden sind.

Triticeenchromosomen sind durch unterdrückte Rekombination in proximalen Chromosomenbereichen gekennzeichnet, weshalb genetische Karten eine hohe Markerdichte in Centromerbereichen aufweisen. Aus der Integration genetischer und physischer Karten ergab sich, dass das Verhältnis von physischer und genetischer Distanz entlang der Chromosomen stark variiert. In einigen interstitiellen und distalen Chromosomenbereichen beträgt das Verhältnis nur 0,1 Mbp/cM, während im Centromerbereich von Chromosom 2H die extremste Suppression mit 300 Mbp/cM existiert (Abb. 2). Analog zu den Rekombinationsfrequenzen sind auch die Gene nicht gleichmäßig entlang der Chromosomen verteilt. Sie kartieren bevorzugt in den rekombinationsreichen Regionen. Allerdings lassen die cyto- und rekombinationsgenetischen Untersuchungen wegen ihrer geringen Auflösung nur bedingte Rückschlüsse auf die Genverteilung im Submegabasenbereich zu. Die Sequenzierung erster BAC Klone deutet darauf hin, dass in den gendichten Regionen bis zu fünf Gene pro 100 kbp gefunden werden, während der erwartete Durchschnitt im Genom etwa um den Faktor 10 niedriger liegt.

Gerstenzüchtung

Bis etwa 1920 konzentrierten sich züchterische Aktivitäten im wesentlichen auf die Auslese verbesserter Linien aus den an unterschiedliche geographische Großräume angepassten Populationen, die sich im Rahmen der traditionellen Landwirtschaft im Laufe von Jahrhunderten in Form von Landrassen entwickelt hatten. In Folge der aus der Auslesezüchtung resultierenden genetischen Erosion wurde anschließend mit Hilfe der Kombinationszüchtung neue genetische Variabilität erzeugt. Dabei war die Auswahl der Kreuzungseltern zunächst auf Landrassen aus eng umgrenzten Gebieten beschränkt. Erst in einer sich daran anschließenden Phase wurden bevorzugt Kreuzungseltern eingesetzt, die sich auf Genpools unterschiedlicher Regionen zurückführen lassen. In jüngerer Zeit wird zur Einlagerung von Krankheitsresistenzgenen vermehrt auf Wildgerste *H. spontaneum* zurückgegriffen, da gegen einige pilzliche Krankheitserreger, wie den Mehltau oder den Zwergrost, im Genpool der Kulturgerste keine wirksamen Allele mehr enthalten sind. Besonders im Hinblick auf die Einlagerung wirksamer Krankheitsresistenzen und die Anhebung der Toleranz gegen ver-

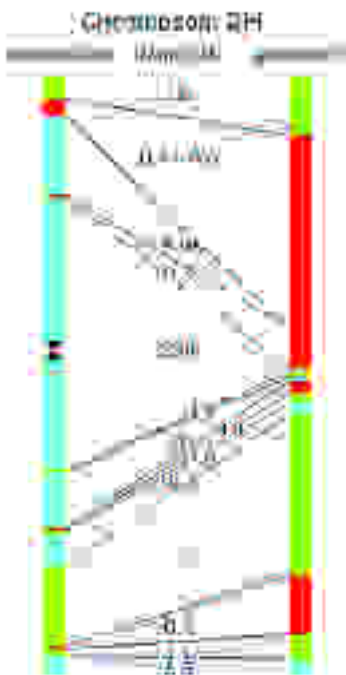


Abbildung 2: Chromosomenstruktur der Gerste
Korrelation der physikalischen und genetischen Karte von Chromosom 2H. Im Genom der Gerste variiert das Verhältnis von physikalischer und genetischer Distanz um den Faktor 3000 von 0,1 Mbp/cM bis zu fast 300 Mbp/cM im Centromer von Chromosom 2H (Genomdurchschnitt 4,4 Mbp/cM). Gendichte Bereiche liegen in den Regionen mit hoher Rekombinationsfrequenz. rot: $< 1 \text{ Mbp/cM}$, grün: $1 - 4,4 \text{ Mbp/cM}$, blau: $> 4,4 \text{ Mbp/cM}$.

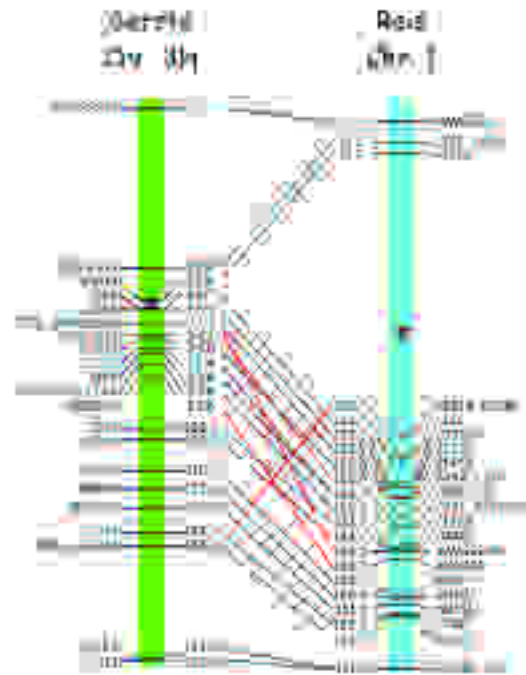


Abbildung 3: Markersyntanie Reis - Gerste
Vergleich der molekularen Markerkarten von Chromosom 3H der Gerste (links) und Chromosom 1 aus Reis (rechts). Zur besseren Übersicht sind nur solche Marker dargestellt, die auf beiden Chromosomen kartiert wurden. Schwarze Linien verbinden co-lineare Markerloci, rote Linien Loci, deren Reihenfolge auf beiden Chromosomen nicht konserviert ist. Die dargestellten Kartendistanzen sind in Rekombinationseinheiten wiedergegeben.

schiedene abiotische Stressfaktoren bieten die Wildarten des sekundären (*H. bulbosum*) und des tertiären Genpools (weitere 30 *Hordeum* Arten) eine große Vielfalt an genetischer Variabilität. Deren Nutzung im Rahmen der Kreuzungszüchtung ist allerdings erst ansatzweise gelungen, da bisher lediglich aus Kreuzungen zwischen der Kulturgerste und *H. bulbosum* fertile Nachkommen erzeugt werden konnten. Bis zum heutigen Tag stellt die Kreuzungszüchtung die beste Methode zur Erzeugung nutzbarer genetischer Variabilität dar. Sie konnte durch die mit großen Erwartungen verbundene Mutationszüchtung nicht ersetzt und lediglich in wenigen Fällen im Rahmen der Erstellung von Zuchtstämmen punktuell ergänzt werden. Gleiches trifft auf die Erzeugung und Nutzung somaklonaler Variation durch in vitro Kulturverfahren zu. Obwohl bei der Transformation von Gerste Fortschritte erzielt wurden, ist die Technologie aufgrund der im Vergleich zu anderen Kulturarten geringen Transformationsraten derzeit nicht für Routineanwendungen einsetzbar.

Zentrale Zuchtziele sind die weitere Steigerung des Ertrags und, vor allem bei Sommergerste, die Verbesserung der Braueignung. Zunehmende Bedeutung kommt bei der Entwicklung und Umsetzung umwelt- und ressourcenschonender Landbewirtschaftungsformen der Resistenzzüchtung zu. In diesem Zusammenhang stellt die durch das Barley Yellow Mosaic und das Barley Mild Mosaic Virus hervorgerufene Gelbmosaikvirose in West- und Mitteleuropa die bedeutendste durch Viren hervorgerufene Krankheit dar. Eine Reihe rezessiv vererbter Gene bewirkt partielle oder vollständige Immunität. Im Gegensatz zur Gelbmosaikvirose sind für den Erreger der Gelbverzwergungskrankheit, das Barley Yellow Dwarf Virus nur Resistenzgene bekannt, welche Toleranz gegenüber dem Pathogen vermitteln, d.h. die Virusvermehrung in der befallenen Pflanze nicht unterbinden. Wichtige pilzliche Krankheitserreger sind *Blumeria graminis* (Echter Mehltau), *Puccinia hordei* (Zwergrost), *Rhynchosporium secalis* (Blattfleckenkrankheit) und *Pyrenophora teres* (Netzfleckenkrankheit). Ihre Bekämpfung erfolgt in den meisten Fällen durch chemischen Pflanzenschutz. Obwohl das allgemeine Resistenzniveau zugelassener Gerstensorten gegen die genannten Pilzerreger in den vergangenen Jahrzehnten zugenommen hat, sind weitere Anstrengungen im Bereich der Resistenzzüchtung erforderlich, um die Pflanze gegen neu auftretende Virulenzen zu schützen.

Entwicklung und Nutzung genetischer Marker

Trotz der im Laufe der vergangenen Jahrzehnte erzielten Erkenntnisse über die Vererbung agronomischer Merkmale ist die Identifizierung erwünschter Genotypen nach wie vor ein limitierender Faktor im praktischen Zuchtgang, da der Phänotyp nicht immer auf den zugrunde liegenden Genotyp schließen lässt. Dies beruht auf der hohen Umweltvariabilität der Merkmale, deren genaue Erfassung i.d.R. mehrjährige Versuchsreihen bzw. aufwändige Gewächshaus- oder Laboruntersuchungen unter kontrollierten Bedingungen erfordert. Unter solchen Umständen bietet der Einsatz erkennbarer Marker die Möglichkeit, erwünschte, aber schwer erfassbare Merkmale oder Merkmalskombinationen schnell und sicher in einer Zuchtsorte zu vereinen.

Als Voraussetzung hierfür wurden in den vergangenen 10 Jahren mehrere umfassende molekulare Markerkarten entwickelt, die zusammen weit über 1000 verschiedene RFLP-, STS- und Mikrosatellitenmarker enthalten. Mit ihrer Hilfe kann nahezu jede Eigenschaft, sei sie qualitativ oder quantitativ vererbt, im Genom lokalisiert werden. Auf diese Weise konnten bis heute mehr als 20 Resistenzgene gegen verschiedenste Erreger im Genom lokalisiert und einer markergestützten Selektion zugänglich gemacht werden.

Genisolierung

Eine Voraussetzung für die weitergehende funktionale Analyse entsprechender Gene ist deren Isolierung. Hierbei stellen die Komplexität des Gerstengenoms und sein hoher Anteil an repetitiver DNA ein großes Hindernis für die kartengestützte Klonierung von Genen dar. Andererseits bietet die Gerste gegenüber anderen Getreidearten auch einige Vorzüge für diese Form der Genisolierung. Neben den bereits erwähnten Markerkarten existieren eine Vielzahl charakterisierter Mutanten, eine umfassende BAC-Bibliothek sowie verschiedene YAC Bibliotheken als wertvolle Ressourcen für den aufwändigen Prozess der Genisolierung. Dementsprechend liegen bereits erste Erfolge bei der Isolierung verschiedener Resistenzgene vor. So war das Mehltauresistenzgen mlo das erste Gen, welches über kartengestützte Klonierung in einem komplexen Gräsergenom isoliert werden konnte. Weitere Resistenzgene sind ihm mittlerweile gefolgt. Basierend auf der genetischen Identifizierung orthologer Gene im Computer ist es mittlerweile möglich, co-lineare Bereiche zwi-

schen Gerste und Reis zu erkennen und auf diese Weise eine direkte Nutzung von Daten aus der Sequenzierung des Reisgenoms zu ermöglichen. Von besonderer Bedeutung für die Erforschung der Genomstruktur ist die enge Verwandtschaft der sieben Gerstenchromosomen zu den Genomen anderer Triticeen, insbesondere denjenigen von Weizen und Roggen. Der Vergleich der Markerkarten zeigt eine nahezu vollständige Syntanie der drei Genome des Weizens mit dem der Gerste. Unter Berücksichtigung einiger Translokationen trifft dies auch auf die sieben Roggenchromosomen zu. Dementsprechend lassen sich Ergebnisse im Bereich der structural genomics ohne große Umwege von der Gerste auf andere Getreidearten übertragen. Dies ist insbesondere für das tetraploide Genom des Durum-Weizens sowie das hexaploide Genom des Saatweizens von großer Bedeutung, da hier der Übergang auf das »Modellgenom« der Gerste die größten Kosten- und Arbeitersparnisse verspricht. Da moderne Genomanalyse, wie oben dargestellt, auch vor Artgrenzen nicht halt macht, ist es ein zentrales Ziel, auch möglichst viele Informationen aus dem Reisgenom zu integrieren (Abb. 3). Basierend auf der Identifizierung orthologer Gene im Computer ist es mittlerweile möglich, co-lineare Bereiche zwischen Gerste und Reis zu erkennen und auf diese Weise eine direkte Nutzung von Daten aus der Sequenzierung des Reisgenoms zu ermöglichen.

Gerstenforschung in GABI

Aufgrund ihrer großen landwirtschaftlichen Bedeutung und der oben beschriebenen zentralen Position bei der Genomanalyse der Triticeen, stellt die Gerste im BMBF-Programm GABI neben Arabidopsis den zweiten pflanzlichen Modellorganismus dar. Hierbei werden zusätzlich zu dem Aufbau eines Ressourcenzentrums in 3 Verbundprojekten vielfältige Forschungsthemen im Bereich der genetischen Diversität sowie der Struktur- und Funktionsanalyse bearbeitet, die im folgenden in ihren wesentlichen Grundzügen kurz dargestellt werden.

Das GABI-Plant Ressourcenzentrum

Zur Bildung eines leistungsfähigen Forschungsnetzwerkes für die Genomanalyse bei Gerste sind eine Reihe von biologischen Ressourcen und technischen Serviceleistungen erforderlich, die in einem zentralen Ressourcenzentrum entwickelt und für GABI Projektpartner zur Verfügung gestellt werden (Abb. 4).



Das im Gebäude des IPK-Genomzentrums angesiedelte GABI-Plant Ressourcenzentrum gliedert sich in drei Servicebereiche und zwei weitere Forschungsschwerpunkte.

**Servicebereich 1:
Gerstensammlung und
Kartierungspopulationen**

Für die Erfassung und Nutzung der genetischen Diversität im primären Genpool der Gerste steht die IPK Gerstensammlung mit über 14.000 Herkünften von Wildformen, Landrassen und Kultursorten bereit. Diese stellen die Grundlage für die molekulargenetische Charakterisierung des Kulturgerstengenpools, die Identifizierung und Kartierung agronomischer Merkmale sowie die Entwicklung von Konzepten zur verbesserten Nutzung genetischer Ressourcen dar (Abb. 5). Darüber hinaus hält das Ressourcenzentrum verschiedene Kartierungspopulationen bereit, welche ein breites Spektrum an genetischer Diversität abdecken. Hierdurch wird die Wahrscheinlichkeit für die Lokalisierung eines beliebigen Markers oder eines Gens maximiert.

**Servicebereich 2:
Sichtung der Gersten
BAC Bibliothek**

Eine ca. 300.000 Klone umfassende BAC Bibliothek der Gerste, die sechs Genomäquivalente repräsentiert und von der Arbeitsgruppe von Prof. R. Wing an der Clemson University zur Verfügung gestellt wurde, soll der Hochdurchsatz-Sichtung mit Sonden von geringer Kopienzahl im Gerstengenom zugänglich gemacht werden. Hierzu wurde ein PCR-basiertes Sichtungsverfahren ausgearbeitet, und 2.000 dafür notwendige DNA-Pools werden derzeit präpariert. Nach Abschluss dieser Vorarbeiten soll im Rahmen von GABI ein Service zur Sichtung der Bibliothek angeboten werden. Neben dieser Serviceleistung sollen mit Hilfe des Sichtungsverfahrens die BAC-Adressen für etwa 1.000 Gene ermittelt werden, um zumindest einen Teil der gendichten Bereiche des Gerstengenoms zu isolieren. Dabei werden bevorzugt solche Gene analysiert,

deren genetische Kartenposition bekannt ist, um eine physische Verankerung der genetischen Karte zu erreichen.

**Servicebereich 3:
cDNA Bibliotheken und
»expressed sequence tags«
(ESTs)**

Das Hauptaugenmerk der Arbeiten in diesem Bereich besteht im Aufbau einer umfassenden EST-Sammlung. Um möglichst viele Gene zu erfassen, wurden in Zusammenarbeit mit dem Forschungsverbund GABI-Seed 15 cDNA Bibliotheken aus verschiedenen Geweben und Entwicklungsstadien erstellt. Ziel ist die Entwicklung von 150.000 ESTs. Mit diesen soll in Zusammenarbeit dem GABI-Info Ressourcenzentrum schrittweise der bestehende Unigensatz ergänzt werden. Basierend auf dem Unigensatz entsteht gegenwärtig eine Transkriptkarte mit 1000 genetisch kartierten cDNAs. Diese dienen als Ankerpunkte für den späteren Aufbau subgenomischer BAC-Contigs und die Entwicklung physikalischer Karten von selektierten Teilbereichen des Gerstengenoms. Darüber hinaus dient die EST-Kollektion als Ressource für die Entwicklung von Markern zum Nachweis von »single nucleotide polymorphisms« (SNPs). Parallel hierzu erfolgt die Bereitstellung von cDNA Arrays für das »RNA-

Abbildung 4: GABI-Plant Ressourcenzentrum
Das Ressourcenzentrum für Gerste ist am Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) in Gatersleben im neuerbauten Genomzentrum untergebracht. Für die Analyse von ESTs, die Entwicklung von Markern sowie die genetische und physikalische Kartierung von Genen steht eine umfangreiche Infrastruktur in den Bereichen DNA-Sequenzierung, »clone-handling« und Array-Technologien zur Verfügung.

profiling«.

Zusammen mit weiteren Serviceleistungen der anderen beiden GABI Ressourcenzentren im Bereich Bioinformatik, der Erstellung von geordneten Bibliotheken und ihrer Anordnung auf Membranen stellen die in GABI-Plant bereitgestellten bzw. zu entwickelnden Ressourcen eine Grundlage für die tiefgreifende und systematische Untersuchung struktureller und funktionaler Aspekte des Gerstengenoms in den Bereichen der grundlagenorientierten und anwendungsbezogenen Forschung dar.

Oligonucleotid-Array

Neben reinen Serviceleistungen wird an der Entwicklung eines EST-basierten Oligonucleotid-Arrays zur schnellen, detaillierten und verlässlichen Identifizierung und Charakterisierung großer Mengen von Akzessionen genetischer Ressourcen gearbeitet. Diese sollen für Gerste und Raps entwickelt und zur Verfügung gestellt werden. Anhand der Erfahrungen der Nutzer werden die Arrays anschließend weiterentwickelt. Software zur Interpretation der Hybridisierungsmuster für die Charakterisierung von Akzessionen für taxonomische, züchterische und rechtliche Zwecke wird gleichzeitig mit den DNA-Arrays entwickelt.

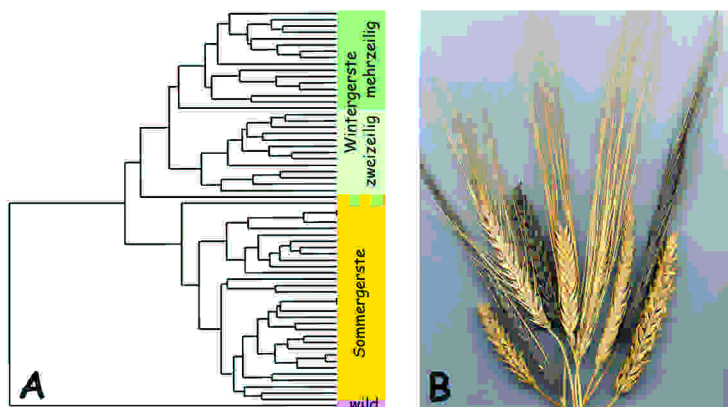


Abbildung 5: Analyse der genetischen Diversität: (A) Verwandtschaftsanalyse von Gerstensorten mit Hilfe von gekoppelten Mikrosatellitenmarkern. (B) Gerstenakzessionen der Genbank am IPK in Gatersleben.

Vergleichende Sequenzierung Gerste-Reis

Die im Rahmen von GABI erzeugten ESTs stellen nicht nur eine wichtige Ressource für genetische Studien innerhalb der Kulturgerste dar. In Zusammenhang mit Kartierungsdaten sind ESTs auch die gemeinsame Währung für die Übertragung von Informationen zwischen unterschiedlichen Arten. Durch entsprechende Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Abfolge der Marker auf den genetischen Karten von Gerste und Reis über weite Strecken co-linear verläuft. Verallgemeinert bedeutet das, dass die Gräsergenome aus Bausteinen unterschiedlicher Größe zusammengesetzt sind, welche in den jeweiligen Arten eine weitgehend identische Markerabfolge aufweisen. Dementsprechend ist es möglich, Informationen aus dem Reis zur Markersättigung spezifischer Chromosomenbereiche heranzuziehen. Anwendung findet diese Strategie vor allem im Bereich der kartengestützten Genisolierung (map based cloning). Während die Ähnlichkeit der Genome von Gerste und Reis auf rekombinationsgenetischer Ebene bereits intensiv untersucht wurde, liegen bisher nur wenige Informationen zur Ähnlichkeit der in ihrer Größe um den Faktor 14 differierenden Genome auf Sequenzebene vor. Dementsprechend sollen durch vergleichende Sequenzierung von etwa 1 Mb aus zwei definierten Regionen des Gerstengenoms Aussagen über die Anwesenheit und Abfolge orthologer Gene in Reis und Gerste erarbeitet werden. Zusätzlich wird der Sequenzvergleich zeigen, inwieweit Chromosomenbereiche, welche auf genetischer Ebene co-lineare Markerabfolgen aufweisen, auch auf physischer Ebene konserviert sind und wie sich die unterschiedlichen Genomgrößen der beiden Arten auf die Verteilung der Gene auswirken.

Verbundprojekt: Neue Markersysteme und Nutzung genetischer Ressourcen

Die züchterische Bearbeitung von Kulturpflanzen beruht auf der Erzeugung genetischer Variabilität und der sich daran anschließenden Selektion geeigneter Nachkommen. Dementsprechend stellt die natürliche, im Genpool der Kulturgerste vorhandene genetische Diversität die Grundlage für alle züchterische Aktivitäten dar. Um von dieser Diversität optimal Gebrauch machen zu können, bedarf es geeigneter DNA Marker, welche sich für eine systematische Charakterisierung des in der Genbank lagernden Materials eignen, um dessen gezielte Nutzung im Zuchtprozess zu ermöglichen. Im Rahmen dieses Verbundes werden in drei Teilprojekten die genetische Diversität im primären Genpool untersucht, SNP Marker entwickelt und ein markergestütztes Verfahren zur züchterischen Nutzung der Wildform *H. spontaneum* etabliert. Die Arbeiten in diesem Verbund stellen einen wichtigen Schritt für die zukünftige Nutzung pflanzlicher Biodiversität dar.

Genetische Diversität

Die Analyse der genetischen Diversität von Gerste erfolgt mit einem Satz von 50 Mikrosatelliten-Markern, welche gleichmäßig über das Genom verteilt sind. Insgesamt werden 1.000 Linien aus dem primären Genpool untersucht, einschließlich aller in Europa wichtigen Sorten der letzten 5-10 Jahre (etwa 500), sowie etwa 250 Sorten aus Nordamerika und anderen Regionen. Das umfangreiche Datenmaterial wird in einer Datenbank zusammen mit weiterer Information zu diesen Linien und Sorten aufgearbeitet. Dieser Datensatz wird es ermöglichen, einen genauen Vergleich der genetischen Diversität von Genbank-

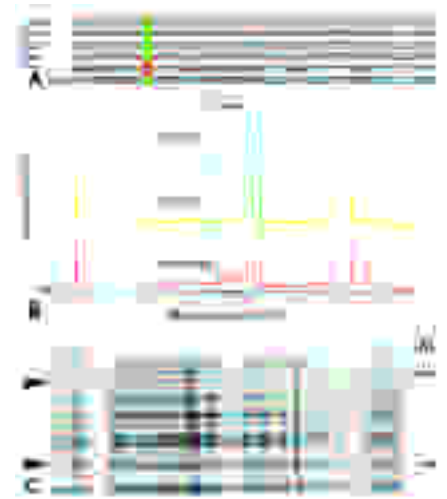


Abbildung 6: Entwicklung und Einsatz von SNP-Markern. (A) Identifizierung eines SNP-Markers (farbige Unterlegung) durch Amplifikation und Sequenzierung eines cDNA-Fragmentes aus verschiedenen Genotypen der Gerste. (B) Analyse des identifizierten SNP-Markers durch Heteroduplexanalyse mittels denaturierender HPLC. Dabei wird das zu analysierende DNA-Fragment eines Genotyps mit dem entsprechenden Fragment eines Referenzgenotyps gemischt. Unterscheiden sich die Sequenzen dieser beiden Fragmente entsteht ein gegenüber der Analyse ungemischter Fragmente (oben, Mitte) verändertes Elutionsprofil (unten). (C) Verwandtschaftsanalyse durch eine Sequenzierung mit nur einer basenspezifischen Reaktion zur Analyse eines SNP-Markers (BESS-T Technik). 1, 2: Referenzgenotypen; M: Längenstandard.

material und Gerstensorten durchzuführen, um auf diese Weise neue genetische Ressourcen im primären Genpool für den Züchtungsprozess (z.B. durch »advanced backcrossing«) zu erschließen. Die Markerinformationen werden es zudem ermöglichen, alle Sorten durch einen spezifischen genetischen Fingerabdruck zu identifizieren und die Verteilung bestimmter Allele und chromosomaler Segmente zu ermitteln.

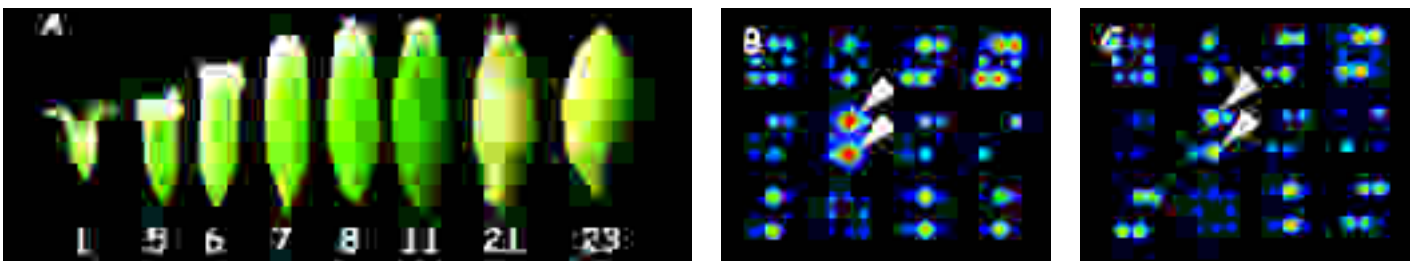


Abbildung 7: Funktionelle Genomanalyse (A) Kornentwicklung von Gerste. Zahlen geben die Tage nach Befruchtung an. (B, C) Analyse der Kornentwicklung mit Hilfe von cDNA Arrays. Die Pfeile markieren ein Gen (jedes cDNA Fragment wurde zweifach auf dem Array aufgebracht), das während der frühen Kornentwicklung im mütterlichen Gewebe (B) höher exprimiert wird, als im filialen Gewebe (C).

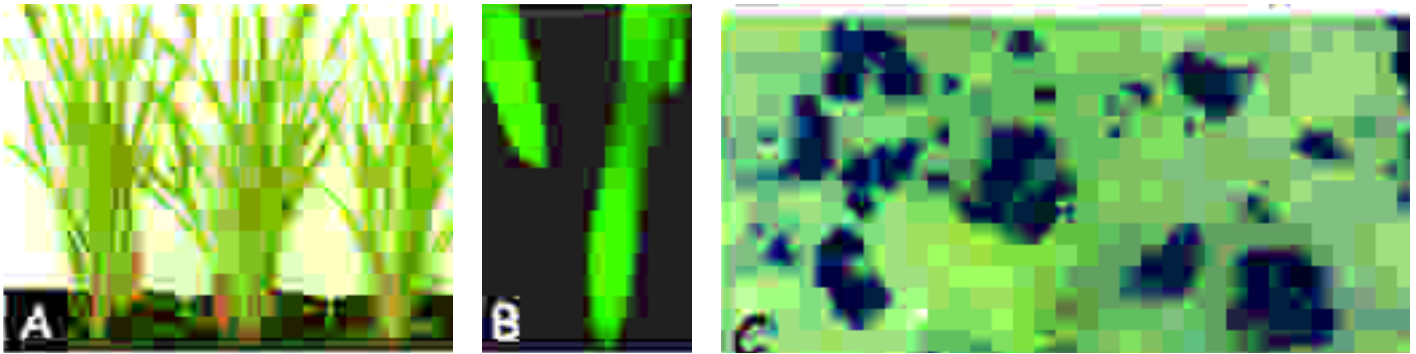


Abbildung 8: Transformation

(A) Regenerierte Gerste nach Agrobakterium-vermittelter Transformation. (B) Grüne Fluoreszenz des eingebrachten GFP-Gens (green fluorescent protein) in den Wurzelspitzen der transformierten Pflanzen. (C) Transformation von Gersten-Mikrosporen mittels Agrobakterien. Transformierte Kalli können im histochemischen Test anhand ihrer GUS-Expression identifiziert werden.

SNP Marker

Vorrangiges Ziel dieses Teilprojekts ist die Entwicklung einer umfassenden, das Gerstengenom abdeckenden SNP-Kollektion, welche im Zusammenspiel mit der Nutzung automatisierbarer und/oder paralleler Detektionsverfahren eine Ressource für die effiziente Erfassung der genetischen Diversität und der Haplotypbestimmung im Genbanksortimenten, die Bestimmung der Genomanteile des rekurrenten Eltern in Rückkreuzungspopulationen sowie die Entwicklung diagnostischer Marker für landwirtschaftlich bedeutende Eigenschaften darstellt. Dies beinhaltet (i) die Etablierung einer effizienten Methode zur SNP-Detektion, (ii) die Bestimmung der Häufigkeit des Auftretens von SNPs im Gerstengenom, (iii) die Entwicklung von SNP-Nachweisverfahren für agronomisch bedeutende Eigenschaften, (iv) die Entwicklung einer genomabdeckenden SNP-Kollektion und (v) die Etablierung einer SNP-Datenbank.

Zur Identifikation merkmalspezifischer SNPs werden STS entwickelt bzw. bestehende STS Marker herangezogen, welche eine enge Kopplung mit Resistenzgenen gegen die Gelbmosaikvirose, die Gelbverzwergung sowie gegenüber *Rhynchosporium secalis* aufweisen. Zu diesem Zweck werden insgesamt 160 Gerstenherkünfte aus verschiedenen Teilen der Erde – einschließlich *H. spontaneum* – sowie 40 zugelassene Sorten mit Hilfe der BESS-T Technik zum Nachweis von Punktmutationen analysiert (Abb. 5).

Darüber hinaus wird eine Kollektion von 250 das Genom abdeckenden SNP-Markern durch die Analyse von cDNAs entwickelt. Zu diesem Zweck werden 3 Bereiche ausgewählter ESTs in der genomischen DNA von 10 unterschiedlichen Genotypen amplifiziert und alle-

spezifische Sequenzen zur Identifizierung von SNPs erzeugt. Auf diese Weise kann im Durchschnitt ein SNP pro kb Sequenz in einer der von GABI-Plant bereitgestellten Kartierungspopulationen detektiert werden. Die Kartierung erfolgt anschließend durch Herteroduplexanalyse mit Hilfe der denaturierenden HPLC (Abb. 5).

AB-QTL Analyse

Eines der Hauptprobleme in der Gerstenzüchtung wie auch in der Züchtung anderer Kulturarten ist die Identifizierung und Nutzung der in Wildformen vorhandenen genetischen Variabilität. Speziell bei quantitativ vererbten Merkmalen sind nutzbare Allele nur schwer oder gar nicht zu identifizieren, da ihr Beitrag auf phänotypischer Ebene meist durch die negativen Effekte anderer Allele maskiert wird. Mit Hilfe des DNA-»fingerprintings« ist es nun im Rahmen der »Advanced Backcross Quantitative Trait Locus Analysis« (AB-QTL) möglich, definierte Chromosomensegmente aus der Wildform *H. spontaneum* im Hinblick auf ihren Beitrag zu agronomischen Merkmalen zu untersuchen und zur Verbesserung dieser quantitativ-agronomischen Merkmale zu nutzen. Die Untersuchungen erfolgen an Rückkreuzungspopulationen von vier aktuellen Sommer- und Wintergerste-Sorten mit zwei Wildgerste-Akzessionen.

Das gesamte Projekt ist für eine Dauer von acht Jahren geplant und in mehrere Projektphasen unterteilt. Während der ersten Projektphase (Sept. 1999 bis Aug. 2002) sollen aufbauend auf bereits erstellte BC2-Populationen je eine Winter- und eine Sommergerste-Population aus 400 homozygoten Doppelhaploiden (DH) Linien erstellt und mit ca. 150 DNA-Markern genotypisiert werden. Während einer geplanten, zweiten Projektphase werden die beiden DH-Populationen im Feldversuch zweijährig

und mehrortig auf agronomische und mälzungstechnische Merkmale untersucht. Am Ende des zweiten Jahres werden die Phänotyp- und Genotyp-Daten der Linien statistisch verrechnet, um Loci zu detektieren, die als QTL einen signifikanten Effekt auf ein untersuchtes quantitatives Merkmal ausüben. Aufgrund der bereits erfolgreich durchgeführten AB-QTL-Projekte in Reis und Tomate kann erwartet werden, dass QTL-Allele der Donor-Wildgersten mit merkmalssteigernden Effekten identifiziert werden.

Verbundprojekt GABI-Seed

Das Korn enthält den pflanzlichen Embryo sowie eine große Menge an Speichersubstanzen, welche das Substrat für das Wachstum während der Keimung und der Entwicklung der jungen Pflanze darstellen. Als Ernteprodukt wird das Korn im wesentlichen für Futterzwecke und als Ausgangsmaterial für die Bierproduktion herangezogen. Dementsprechend sind die während der Kornbildung ablaufenden Prozesse von großer Bedeutung für den Ertrag und die Kornqualität. Im Hinblick auf die Bierproduktion ist zudem die im großtechnischen Maßstab als Mälzung durchgeführte Keimung von elementarer Bedeutung. Grundlage für die in GABI-Seed durchgeführten Arbeiten ist die Erzeugung Samenentwicklungs- und Samenkeimungs-spezifischer cDNA-Bibliotheken, welche in GABI-Plant für die Entwicklung eines cDNA-Arrays herangezogen werden. Darauf aufbauend soll die Genexpression in definierten Stadien und Geweben sowohl während der Samenbildung als auch während der Samenkeimung und des Mälzungsprozesses untersucht werden. Durch die Entwicklung definierter Introgressionslinien soll der Einfluss isolierter QTLs auf die Genexpression in diese Analysen einbezogen werden.

In Experimenten mit einem 1400 cDNAs umfassenden Unigen-Array konnten bereits einige spezifisch exprimierte Gene identifiziert und z.T. weitergehend analysiert werden (Abb 6). Von besonderem Interesse ist hierbei die Identifizierung differentiell exprimierter Gene in der aus mütterlichem Gewebe aufgebauten Samenschale (Perikarp) und den aus Filialgewebe bestehenden Teilen des Samens. Die Identifizierung der an dem Stofftransport in das wachsende Korn beteiligten Gene und die Analyse ihrer Regulation bildet einen Schlüssel für das Verständnis der Kornentwicklung und damit auch eines wichtigen Teilaspekts der Ertragsbildung. Die Array-basierte Expressionsanalyse wird durch die selektive in situ Hybridisierung differentiell exprimierter Gene und dem damit verbundenen Aufbau einer 3D Expressionsdatenbank ergänzt, um die detaillierte Untersuchung räumlich und zeitlich variierender Expressionsmuster mit der Merkmalsentwicklung zu korrelieren.

Das Verständnis der während der Samenkeimung ablaufenden Prozesse ist die Grundlage für die züchterische Verbesserung des Merkmals Brauqualität. Im Zuge genetischer Studien zur Vererbung dieses Merkmals konnten eine Reihe sogenannter quantitative trait loci (QTL) auf verschiedenen Gerstenchromosomen identifiziert werden. Gene, deren Expression während der Samenkeimung differentiell reguliert ist, stellen Kandidaten für diese QTLs dar und werden daher in Abstimmung mit GABI-Plant in die molekularen Markerkarten der Gerste integriert. In einem weiteren Schritt werden die Expressionsmuster in speziellen Gerstenlinien überprüft, welche definierte Chromosomensegmente mit nur einem einzigen QTL enthalten. Auf diese Weise sollen die Expressionsdaten mit den Ergebnissen der genetischen Analyse korreliert und wiederum QTL-Kandidatengene identifiziert werden.

Verbundprojekt Transformation

Wie bei anderen Pflanzenarten so stellt auch bei der Gerste die Transformation eine wichtige Voraussetzung für die Funktionsanalyse von Genen dar. Bisher standen jedoch geringe Reproduzierbarkeit und niedrige Transformationseffizienzen einem routinemäßigen Einsatz der Technologie im Weg und die Erzeugung transgener Gerstenlinien beschränkte sich auf die Übertragung weniger Gene im Rahmen von Studien mit Modellcharakter. Dementsprechend ist die funktionale Genomanalyse bisher noch weitgehend auf die

Erzeugung und Analyse von natürlicher Diversität in spaltenden Kreuzungsnachkommenchaften bzw. auf die Verfügbarkeit von chemisch oder durch Bestrahlung erzeugten Mutanten angewiesen. Die Nutzung systematischer Strategien zur funktionellen Genomanalyse, wie sie sich bei Arabidopsis durch den Einsatz von Transposon- oder T-DNA Insertionslinien ergeben, oder die Durchführung von Komplementationsexperimenten bei der kartengestützten Klonierung erfordern hocheffiziente und reproduzierbare Transformationssysteme, die auf möglichst viele Genotypen übertragbar sind.

Dementsprechend steht bei den in zwei Teilprojekten durchgeführten Arbeiten die Erhöhung von Reproduzierbarkeit und Effizienz der Transformationssysteme im Vordergrund. Zudem sollen die eingesetzten Gentransfermethoden hinsichtlich der Anzahl der integrierten Kopien des Transgens, des Rearrangements innerhalb der übertragenen Konstrukte, sowie das Auftreten von »gene silencing« in nachfolgenden Generationen untersucht werden (Abb. 8). Im Zusammenhang mit der Agrobakterium-vermittelten Transformation wird die Übertragung großer genomischer Fragmente bis hin zu vollständigen BACs angestrebt, um »positional cloning«-Strategien wesentlich zu vereinfachen. Als zu etablierende Transformationsmethoden sind die Übertragung von Fremd-DNA mit Hilfe der Mikroinjektion in kurz nach der Bestäubung isolierte Zygoten, sowie ein Agrobakterium-vermittelter Gentransfer in isolierte, zur Kallusbildung und Pflanzenregeneration befähigte unreife Pollen vorgesehen.

Zudem soll, um die öffentliche Akzeptanz der grünen Gentechnik zu verbessern, ein Verfahren entwickelt bzw. implementiert werden, welches die Herstellung von transgenen Gerstepflanzen ohne ein selektierbares Markergen ermöglicht. Daher wird an der Etablierung eines Hochdurchsatz-PCR Verfahrens gearbeitet, welches eine rasche Identifizierung transgener Pflanzen erlaubt. Die Effizienz dieser Methode soll mit einem alternativen Verfahren verglichen werden, bei dem ungekoppelte Plasmide mittels Agrobakterium übertragen werden. Hierbei können bedingt durch die genetische Aufspaltung der co-transformierten Transgene in den folgenden Generationen markergen-freie Nachkommen selektiert werden.

Ausblick

Während sich bei Arabidopsis die wissenschaftlichen Aktivitäten in GABI weitgehend auf die funktionelle Genomanalyse kon-

zentrieren, steht bei Gerste während der ersten Förderphase die Etablierung von Ressourcen im Vordergrund. Hierbei konzentrieren sich die Arbeiten auf die Analyse der genetischen Diversität, die Erzeugung eines umfassenden Unigen Satzes sowie die Entwicklung von gekoppelten Markern und die Kartierung von Genen. In der Zukunft werden diese Marker Ankerpunkte für den Aufbau physischer Karten der genreichen Regionen des Gerstengenoms darstellen. Auf dieser Grundlage soll eine Übertragung von Informationen zwischen den Genomen der Triticeen, speziell zwischen Gerste und Weizen, ermöglicht werden, um eine Sequenzierung dieser enorm großen Nutzpflanzengenome zu umgehen. Zudem wird es auf vielfältige Weise möglich sein, die reichhaltigen Informationen aus dem Reisgenom zu nutzen und anhand der in GABI erarbeiteten Daten ihre Übertragbarkeit auf die Triticeengenome zu prüfen. Allerdings ist zu bedenken, dass dieser Weg nicht unbegrenzt beschritten werden kann. Viele Funktionalitäten pflanzlicher Organismen, wie zum Beispiel schnell evolvierende Resistenzgene sind spezie-spezifisch und entziehen sich somit dem Zugriff oder der Analyse über Modellgenome. Aufbauend auf dem im Rahmen des GABI Programms geschaffenen Forschungsnetzwerk und seinen Ressourcen wird ein rascher Übergang von der strukturellen Genomik in die funktionelle Genomforschung ermöglicht und in einigen Teilprojekten bereits angestrebt. Stellvertretend für viele andere Gräserarten bietet die genetische Vielfalt innerhalb der Kulturgerste und ihrer wilden Verwandte einzigartige Gelegenheit, allelische Diversität mit der großen Variabilität auf Merkmals-ebene zu korrelieren, um so die Beziehung zwischen Pflanze und Umwelt auf funktioneller Ebene zu analysieren und für die zukünftige züchterische Verbesserung zu nutzen.

Danksagung

Wir danken Fredy Altpeter, Yuda Fang, Sabine Gubatz, Raja Kota, Nese Sreenivasulu, Winfriede Weschke, Frank Ordon und Jochen Kumlehn für die Überlassung von unpublizierten Daten sowie Heike Ernst und Gudrun Schütze für Fotografien.

Andreas Graner und Lothar Altschmied

Institut für Pflanzengenetik
und Kulturpflanzenforschung
Corrensstraße 3, 06466 Gatersleben
graner@ipk-gatersleben.de
altschmied@ipk-gatersleben.de
www.ipk-gatersleben.de/

DAS JAPANISCHE REISGENOMPROGRAMM (RGP)

Takuji Sasaki

Eine deutsche Kurzzusammenfassung finden Sie am Ende dieses Artikels.

Historical Background

The history of rice breeding in Japan may be traced back more than 100 years ago. Rice remains the main staple for the Japanese given other alternative choices such as bread or noodle. In view of the overwhelming consumer demand for rice, the government has principally fostered the development of rice breeding. Many elite varieties were generated that had capabilities for greater yield, adaptability to high latitudes, tolerance to biotic and abiotic stresses, and good eating quality. The Japanese people generally prefer the sticky japonica variety of *Oryza sativa* which has been grown only in Japan over the years but is now widely cultivated in Korea, Taiwan and China. This can be attributed to the good eating quality of japonica rice and the development of electric rice cooker has also contributed a lot to its popularity. However, better rice varieties need to be developed to overcome the effects of unfavorable environmental factors such as diseases, coldness, salinity, and drought, to rice cultivation. In 1993, an unusual cold weather conditions in summer brought rice production levels to drop significantly in rice producing regions that compelled the importation of rice from other countries such as Thailand. This scenario clearly demonstrated occasional setbacks in rice production that may occur in any area in the world and suggested the need for continued efforts to develop better rice varieties that will adapt to any prevailing agricultural condition.

Rice Genome Research from 1991 to 1997

To overcome any stress factors encountered in rice propagation, traditional breeding technology and knowledge must be complemented by novel approaches particularly those that are generated through genome analysis. The Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries of Japan (MAFF) launched a rice

genome project in 1991 to utilize all of the molecular information on heredity of rice. At first, the challenge to construct a molecular genetic map with high-density RFLP markers using 186 F2 individuals from the cross between a japonica and an indica variety was accomplished. These RFLPs were detected mainly by rice cDNAs partially sequenced to establish ESTs. In the ensuing 10 years following the formation of the Rice Genome Research Program (RGP), our genetic map carried 3200 markers with an overall genetic distance of 1530 cM. The physical mapping of the rice genome followed thereafter to generate ordered contiguous genomic DNA fragments in such vectors as yeast artificial chromosome (YAC) or P1-derived artificial chromosome (PAC). The latter served as a basic resource for genome sequencing that was launched in 1998. These physical maps were constructed by using RFLP markers as basic anchors to assign genomic locations of DNA fragments. The YAC physical map covered 65% of the rice genome. In 1997, mapping of ESTs on this YAC physical map was initiated to identify their genomic locations for facilitating gene identification corresponding to their phenotypes and for improving YAC physical map by increasing the number of markers. As a result, about 5000 ESTs were newly mapped as PCR primer sets, which were also used for the construction of a sequence-ready PAC physical map.

Rice Genome Research from 1998 to the Present

In 1998, the Japanese Rice Genome Research Program expanded its goals to cover new phases of research to better understand the rice plants through genomic analysis including: 1) sequencing of the whole rice genome, 2) gene function identification by genetic and/or reverse-genetic methods, and 3) application of molecular genetic information to breeding of rice. The microarray and proteome analysis projects were added successively in 1999 and 2000, respectively, and a rice genome simulation project was initially started in 2001. Some 20 to 60 laboratories from national institutes and universities are involved in each main frame to accomplish each research theme. Genome sequencing is performed only at the National Institute of Agrobiological Sciences (NIAS) / Institute of the Society for Techno-innovation of Agriculture, Forestry and Fisheries (STAFF) to ensure quality control and efficiency of sequencing. Since 2000, the rice genome project has been a part of special projects in Japan widely covering research areas that ranged from human to plant genomics. In plant genomics, *Arabidopsis* has also been chosen, in addition to rice, as target species by groups organized by the Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN) and the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT). The funding provided for each main frame in rice

Rice genome projects under MAFF (2001)

Main themes	Budget (in FY 2001) x10 ⁹ JYen	Budget (in FY 2001) x 10 ⁹ Euro
Genome sequencing	20.2	18.7
Functional genomics		
map-based cloning		
gene-disruption by Tos17		
microarray		
proteome	16.4	15.2
DNA-marker assisted breeding	3.7	3.4
Rice genome simulator	12.4	11.5

genome projects in 2001 is shown in Table 1.

Current and Future Direction of Rice Genome Sequencing

The template for genome sequencing is the japonica variety, cultivar Nipponbare, the same cultivar used as one of the parents of the F2 population used in genetic mapping, as source of mRNA to generate ESTs, and as genomic DNA resources for YAC physical mapping. The choice for this rice cultivar has been carefully evaluated and as this template has not been generated using cloning procedures, even a subtle base substitution all over the genome may interfere in the analysis of merged genome sequences analyzed by several groups using so called "Nipponbare" template. Precise genomic assignment of ESTs is also assured with the same DNA as resource. Therefore, the »Nipponbare« is also adopted as a common template in the International Rice Genome Sequencing Project (IRGSP). This consortium principally aims to complete the sequencing of the rice genome and analysis with the highest possible levels of accuracy. As of July 2001, IRGSP has nearly sequenced 100 Mb of which about 80% has been generated by RGP. The BAC clones and their draft sequence data donated by Monsanto greatly accelerated the speed of sequence release. The Japanese Government now aims to finish the sequencing of the rice genome (so called phase 2 category in GenBank) by the end of FY2003. The major goal of IRGSP is to provide a high-quality sequence data to the public to support researches regarding gene function. An accelerated publication of sequence data is highly anticipated in the research community that may benefit from these resources.

Status of Rice Functional Genomics

Among the 4 major research themes in this frame, gene identification by genetics and/or reverse genetics is highlighted. The success of map-based cloning of gene corresponding to phenotype relies on accurate and detailed genetic analysis of phenotype by molecular markers. First, a purely segregating population on a targeted phenotype must be available. After mapping the phenotype with markers, YACs/PACs/BACs are surveyed with these markers to pick-up DNA fragments carrying the gene corresponding to the phenotype. As for the rice genome, insufficient information is available about gene density and average gene size, and in this case narrowing the candidate genomic region to increase the



Figure 1: Mutants of rice by Tos17 insertion ; (from left to right) wild type Nipponbare, *ent-kaurene synthase-disrupted* Nipponbare, *ent-kaurenoic acid oxidase-disrupted* Nipponbare (pictures are kindly given by Dr.Hirohiko Hirochika, NIAS)

chance of recombination, or increasing the size of population may provide alternative solutions. Although recombination does not occur evenly along a chromosome, the last step of gene confirmation by a complementation test can be easily performed by narrowing the region within 20-30 kb. This strategy so far, has paved the discovery of important genes such as the rice bacterial blight disease resistance gene Xa1, the rice blast disease resistance gene Pib, gibberellin insensitive dwarf gene d1, and the Spl7 gene responsible for spotted leaf. In addition to these single gene mutants, phenotypes controlled by polygenes can be analyzed to identify corresponding genes by map-based cloning method. Substitution lines generated by repeated backcross for japonica-indica hybrid are indispensable for this genetic analysis as well exemplified for the processes

involved in obtaining the gene associated with rice heading date. More than 10 loci are involved in this trait and about a half of them is photoperiod sensitivity gene. Among them, three genes, Hd1, Hd3a and Hd6 have been characterized for their structures and functions. Genetic interaction should be clarified by associating molecular information with genetic analysis.

Another approach for identification by gene-disruption is the use of the rice endogenous retrotransposon Tos17. It has been found that the rice genome has two copies of Tos17. However, once rice cells are subjected to tissue culture for 3-5 months, Tos17 can transpose its position and the regenerated plants occasionally show aberrant appearance. There are two ways to identify disrupted gene(s): transposon tagging and reverse-genetic method.

The former method first relies on mutated phenotype using Tos17 and then tackles to identify disrupted genes linked to the mutation. The latter requires the use of a database in which the flanking sequences to the transposed Tos17 and the estimated gene names for disrupted sequences are listed. A researcher can then interpret the relationship between mutation and the disrupted gene(s). At present, about a quarter of the whole rice genome sequence has been released and the assignment of disrupted position relative to the genome sequence could be easily predicted. So far, the function of more than 15 genes has been identified using Tos17 disruption. The dwarf mutants caused by the disruption of the enzyme in the gibberellin biosynthetic pathway illustrates this function (refer to Fig. 1 kindly provided by Dr. Hirohiko Hirochika of NIAS). Other types of dwarf caused by disrupted homeobox gene or enzymes involved in brassinosteroid biosynthesis have also been identified.

The two methods mentioned above are now extensively pursued in conjunction with genome sequencing. Several important steps of these strategies critically rely on the genome sequence information. After completion of the rice genome sequencing, more gene functions may be clarified within shorter time periods. While these methods have certain disadvantages, critical areas can be improved such as shortening the period for establishment of populations with target traits, identification of disrupted genes associated with stress responses, gene disruption with Tos17, and construction of user-friendly database.

There are three programs that have been recently incorporated for gene functional analysis including microarray, proteome analysis and rice genome simulation. While these research approaches are in their initial stages of development, they are expected to provide critical information in the analysis of the rice genome as an important resource. Rice plant is one of the most important cereal crops, and the syntenic genome structure shared among members of this group must be complementary for the elucidation of orthologous gene function. The genome sequence of Arabidopsis has been completed and clarified, and this information must be fully utilized for the advancement of knowledge for genome research on rice as an agronomically important crop and as a basic model plant species.

Deutsche Kurzzusammenfassung

Historischer Hintergrund

Die Geschichte des Reisanbaus in Japan kann man mehr als 100 Jahre zurück verfolgen. Reis war und bleibt für die Japaner das Hauptnahrungsmittel im Vergleich zu Brot oder Nudeln. Aufgrund der enormen Nachfrage nach Reis hat die Regierung die Entwicklung des Reisanbaus wesentlich gefördert. Es wurden viele hervorragende Reissorten geschaffen, die sich durch höhere Ernteerträgen, gesteigerte Anpassungsfähigkeit an hohe Breitengrade, Toleranz gegenüber biotischen und abiotischen Stressfaktoren sowie einer hervorragenden Qualität für den Verzehr auszeichnen. Aufgrund von ungünstigen Umweltbedingungen wie Krankheiten, Kälte, Übersalzung und Dürre wurde es erforderlich, bessere Reissorten zu entwickeln, die sich hervorragend an die vorherrschenden landwirtschaftlichen und klimatischen Bedingungen anpassen. Eine Missernte im Jahr 1993 auf Grund eines ungewöhnlich kalten Sommers machte deutlich, dass Pflanzenzüchtung ein kontinuierlicher Prozess ist und durch moderne Methoden ergänzt werden muss.

Reisgenomforschung

Das japanische Ministerium für Land-, Fischerei- und Forstwirtschaft (MAFF) initiierte 1991 ein Reisgenomprojekt (RGP). In dieser frühen Phase wurden Grundlagen wie genetische und physikalische Karten geschaffen. Diese wurden eine Voraussetzung für die seit 1997/1998 laufenden Sequenzierprogramme. Im Jahr 1998 wurde das japanische Reisgenomforschungsprogramm um die folgenden Schwerpunkte erweitert:

- 1) Sequenzierung des gesamten Reisgenoms,
- 2) Identifizierung der Genfunktion durch genetische und/oder reverse genetische Methoden und
- 3) Anwendung von molekularer genetischer Information in der Reiszüchtung.

In den Jahren 1999 und 2000 kamen noch die Microarray und Proteomanalyse als Schwerpunkte hinzu. Anfang dieses Jahres wurde ein Reisgenomsimulationsprojekt gestartet. In den einzelnen Schwerpunktprogrammen arbeiten jeweils zwischen 20 und 60 Forschergruppen zusammen. Lediglich die Genomsequenzierung wird ausschließlich vom ‚National Institute of Agrobiological Sciences (NIAS)‘ und vom ‚Institute of the Society for Technoinnovation of

Agriculture, Forestry and Fisheries (STAFF)‘ betrieben, um die Qualitätskontrolle und die Effizienz der Sequenzierung zu garantieren. Die finanziellen Aufwendungen der japanischen Regierung für das RGP im Jahr 2001 fasst Tabelle 1 zusammen.

Reisgenomsequenzierung und Genfunktionsanalyse

Das japanische Reisgenomsequenzierungsprogramm ist integraler Bestandteil des internationalen ‚Rice Genome Sequencing Projects (IRGSP)‘. Im Juli dieses Jahres lagen durch dieses Konsortium 100 Mb Reisssequenz vor. Von diesen 100 Mb wurden 80 % durch das japanische RGP generiert. Die japanische Regierung strebt den Abschluss der Reisgenomsequenzierung bis zum Jahr 2003 an. Das Hauptziel von IRGSP besteht darin, der Öffentlichkeit hoch qualitative Sequenzdaten zur Erforschung der Genfunktionen zur Verfügung zu stellen.

Ähnlich wie im Bereich der Humangenomforschung, ist die Genfunktionsanalyse die nächste große Herausforderung an die Wissenschaftsgemeinschaft. Von diesem Forschungsgebiet erwartet man neben grundlegenden Erkenntnissen essentielle Informationen, die einen direkten Eingang in die Pflanzenzüchtung finden werden. Ziel ist es, durch diese Informationen Sorten mit verbesserten Eigenschaften in kürzerer Zeit zur Verfügung zu stellen. Eine wichtige Ressource auf diesem Weg sind Erkenntnisse, die an einer anderen Modellpflanze, Arabidopsis thaliana, gewonnen werden. Ergebnisse aus beiden Modellen, Arabidopsis und Reis, müssen genutzt werden, um auf andere Nutzpflanzen übertragen zu werden.

Unser Gastautor Prof. Dr. Takuji Sasaki ist Direktor des Genomforschungszentrums am Institut für Agrobiologische Forschung (NIAS) in Japan.

Takuji Sasaki, Ph.D.

Director of Genome Research Department,
National Institute of Agrobiological
Sciences (NIAS),
tsasaki@nias.affrc.go.jp

PROTEOMANALYSE ZELLULÄRER MEMBRANEN

Ein interdisziplinäres BMBF-Projekt entwickelt Verfahren für die Analyse von Biomembranen · Marius Ueffing

Mit der Sequenzierung des menschlichen Genoms rücken dessen Variabilität sowie funktionelle genetische Untersuchungen in den Mittelpunkt des Interesses. Die Untersuchung der interindividuellen Variabilität von Genen (Haplotyp-Analysen, Polymorphismen), die Analyse komplexer Genexpressionsmuster in Abhängigkeit von Entwicklung, Alter, Umwelteinflüssen und Krankheit, sowie die Wechselwirkung genetischer und epigenetischer Faktoren (z. B. Keime, Noxen, Pharmaka) erfordern die Weiterentwicklung klassischer molekularbiologischer und biochemischer Methoden. So wurden Hybridisierungsverfahren zur Analyse von messenger RNA, die zunächst die Darstellung weniger ausgewählter mRNAs ermöglichten, weiterentwickelt für die Darstellung ganzer Genexpressionsmuster von Zellen oder ganzer Organismen. Analog dazu wurden Trennverfahren zur Darstellung von komplexen Proteinmustern oder gar der Proteinexpression eines Genoms oder Gewebes (*Proteom, Williams und Wilkins 1994*) so weiterentwickelt, dass sie in reproduzierbarer Form die Darstellung großer Teile der Genexpression eines Genoms oder eines Gewebes auf Proteinniveau erlauben. Hier brachte vor allem die Darstellung von Proteinmustern in zweidimensionalen Gelen mit immobilisierten pH Gradienten (IPG), getrennt über Ladung (1. Dimension) und Masse (2. Dimension) einen erheblichen verfahrenstechnischen Durchbruch und darauf basierend in Folge eine Fülle von Erkenntnisgewinnen. Mit mehr als 30.000 Genen hat die Zelle schier unerschöpfliche Möglichkeiten, durch differen-

tielle Genexpression, durch alternatives Spleißen, vor allem aber durch posttranslationale Modifikationen von Proteinen Phänotypen zu generieren, die letztlich ausmachen, wer wir sind. So unterscheiden wir uns vom Schimpansen bezüglich der Gensequenz nur minimal. Die große Unterschiedlichkeit beider Existenzen basiert vor allem auf der qualitativ und quantitativ unterschiedlichen Expression der Gene. Was beide unterscheidet ist ihr Proteom. Das Standardverfahren heutiger Proteomanalysen setzt sich zusammen aus einer Verkopplung mehrerer Einzelverfahren: Das Proteom einer biologischen Probe wird zunächst chemisch in Lösung gebracht und dann durch eine hochreproduzierbare 2D-Gelelektrophorese mit IPG aufgetrennt. Nach ihrer Färbung sind die im Gel aufgetrennten Proteine abhängig von der dort enthaltenen Menge als distinkte Akkumulationen (Spots) sichtbar. Sie können herausgeschnitten und durch nachfolgenden enzymatischen oder chemischen Verdau in Peptide zerlegt werden. Die Masse der aus einer Proteinspezies gewonnenen Peptide kann sehr genau über massenspektrometrische Verfahren bestimmt werden (z.B. durch MALDI-TOF-Massenspektrometer), durch weitere Fragmentierung sind auch die Aminosäureabfolgen der Peptide zugänglich (z.B. durch Q-TOF-Massenspektrometer). Nachfolgend kann durch Annotation der Massen oder Peptidsequenzen mit entsprechenden Datenbanken das dazugehörige Gen identifiziert werden. Ein großer Teil eines jeden Proteoms, insbesondere der Pool niedrig exprimierter Proteine,

bleibt dennoch mit den zur Zeit zur Verfügung stehenden Verfahren weitgehend unsichtbar oder muß durch selektive Vorfractionierungsverfahren angereichert werden.

Probenvorbereitung und 2D-Gelelektrophorese dissoziieren Proteinkomplexe. Da die meisten Proteine im Kontakt zu anderen Proteinen oder sogar kompartimentiert in subzellulären Strukturen funktionieren, stellt dies eine wesentliche Einschränkung dessen dar, was der oben skizzierte Verfahrensweg einer Proteomanalyse leisten kann. So kann sie zwar das Vorhandensein eines gegebenen Proteins detektieren, ist aber nur in Kombination mit vorausgehenden selektiven molekularbiologischen oder biochemischen Verfahren in der Lage, zu Aussagen über dessen Funktion beizutragen.

Membranproteine: von zentraler Bedeutung – schwer darzustellen

Membranproteine entziehen sich auf Grund ihrer Einbettung in die Lipidmembran und ihrer mehrheitlich starken Hydrophobizität der Analyse über den oben skizzierten Weg. Derzeit eingesetzte Trennverfahren wie Ionenaustausch- und Affinitätschromatographie, Gelfiltration oder hochauflösende zweidimensionale (2D) Gelelektrophorese sind für die Darstellung von Membranproteomen angesichts ihrer Tendenz zur Präzipitation sowie deren unspezifischer Adsorption an die Trägermatrix unzureichend. Zwar lassen sich integrale Membranproteine mit geringer Hydrophobizität und wenigen transmembranösen Domänen durch milde Detergenzien verhältnismäßig

leicht aus Lipidmembranen herauslösen, stark hydrophobe Proteine jedoch präzipitieren weitgehend in den nachfolgenden Schritten einer isoelektrischen Fokussierung. In der 2D-Gel-elektrophorese versucht man bisher durch Puffer starker Solubilisierungskraft (Einsatz von Thioharnstoff) und Detergenzien (Sulfobetaine), diese Probleme zu umgehen. Bei integralen Membranproteinen mit ausgeprägten hydrophoben Bereichen versagt dieser Ansatz allerdings.

Vom Einzeller bis zum Menschen spielen Membranproteine zellulär eine herausragende Rolle: Bakterien erfahren ihre Umwelt über Membranen, sie bewegen sich über membranständig verankerte molekulare Motoren fort. So treibt der Flagellarmotor eines salzliebenden Archaea (Halobakterium) dieses in Abhängigkeit vom einfallenden Licht an. Membranen, und dies zeigt sich bereits am Beispiel des Halobakteriums, sind essentiell für grundlegende Prozesse in der Signalleitung: Kein Nerv funktioniert ohne Membran, keine Reizleitung erhält Richtung und Dauer ohne Membranen. Membranen und die darin enthaltenen Proteinkomplexe sind das initiale molekulare Korrelat von Fühlen, Denken und Handeln durch unser Nervensystem. Unser Auge sieht mit Membranstapeln (Disks), die in den äußeren Segmenten der Photorezeptorzellen der Retina das einfallende Licht zunächst in chemische Verbindungen, biochemische Signale und nachfolgend in elektrische Impulse verwandeln. Transport und Metabolismus von Stoffen in Organismen geschieht über membranöse Strukturen. Beispiele hierfür sind die Resorption unserer Nahrung über die Darmmukosa, die Erzeugung von Hormonen und Signalstoffen aus Drüsen sowie der Um- und Abbau von Stoffwechselprodukten in Organellen wie Lysosomen, Peroxisomen und Autophagosomen. So wickeln sich nicht nur Metabolismus und Speicherung an oder in Membrastrukturen ab, auch die zelluläre Energieerzeugung durch chemische Atmung in Mitochondrien ist membranständig. Membranstrukturen und die darin enthaltenen Proteinkomplexe sind darüber hinaus ein zentrales Element bei der Aufrechterhaltung von Gesundheit und der molekularen Natur von Krankheit. Ungefähr ein Drittel der Proteine einer menschlichen Zelle sind membranassoziiert, mehr als zwei Drittel aller heute zugelassenen Medikamente wirken an membranassoziierten Proteinen.

Das Verbundprojekt »Funktionelle Proteomanalyse von Membranproteinen«

Eine interdisziplinäre Forschergruppe hat sich, unterstützt mit Mitteln aus dem Förderprogramm »Funktionelle Proteomanalyse« des BMBF für die nächsten drei Jahre zum Ziel gesetzt, allgemein anwendbare Arbeitsprotokolle zur Reindarstellung bislang schwer zugänglicher funktioneller Proteome aus Zell- und Organellen-Membranen zu erarbeiten. Beteiligt sind fünf akademische Arbeitsgruppen mit naturwissenschaftlich-medizinischen Problemstellungen und ein Unternehmen im Bereich Proteomics, welches eine Weiterentwicklung von Verfahrenstechnik und Automatisierung sowie die industrielle Nutzung der Verfahren anstrebt.

Als Technologie soll vor allem das Verfahrensprinzip der trägerfreien Elektrophorese eingesetzt werden. Bei der Elektrophorese werden generell Partikel, die eine elektrische Eigenladung besitzen, nach Anlegen einer elektrischen Spannung entsprechend ihrer elektrophoretischen Mobilität getrennt. Bei der trägerfreien Elektrophorese, englisch, free flow electrophoresis (FFE) geschieht dieser Trennprozess in der Abwesenheit einer festen Matrix (wie z.B. Acrylamid).

Hier werden elektrisch geladene Partikel – dies können Moleküle, Proteine, Proteinkomplexe, Organellen oder ganze Zellen sein, in einem kontinuierlichen Fluss von Pufferlösung in einem quer zum Fluss angelegten elektrischen Feld entsprechend ihrer elektrophoretischen Mobilität separiert, zusätzlich können diese mit Hilfe von Ampholyten isoelektrisch fokussiert werden. Im Unterschied zur isoelektrischen Fokussierung mit immobilisierten pH-Gradienten (IPG) in 2D-Gelen, geschieht die Proteintrennung in einem kontinuierlichen Fluß von Probe und Puffer. Dies ermöglicht kontinuierliches, fließendes Einbringen von Probe und in Konsequenz präparative Trennmöglichkeiten im Milligrammbereich.

Ein zentrales verfahrenstechnisches Problem besteht darin, die oft instabilen Multiproteinkomplexe, Komplexe aus Proteinen mit zueinander hoher Affinität, durch Vorfraktionierung in intakter Form von kontaminierenden Proteinen abzutrennen. Die trägerfreie isoelektrische Fokussierung kann diesbezüglich eine vielversprechende Methode sein, da sie, geeignete Puffer geringer Detergierungskraft vorausgesetzt, Proteinkomplexe als inaktes Konglomerat definierter Größe und Ladung trennt. Im

Vergleich zu trägergebundenen Trennmaterialeinheiten unterliegt sie keinen Größenbeschränkungen der zu trennenden Proteinkomplexe. Die Trennung kann überaus schnell erfolgen (wenige Minuten), was ein enormer Vorteil für die Isolierung labiler Membrankomplexe sein kann. Allerdings können zu hohe Feldstärken zum Zerfall von Komplexen führen, die z.B. bei Immunpräparationsverfahren intakt bleiben würden. Hier wird eine der Herausforderungen des Projektes für alle beteiligten Partner liegen, diese Limitation zu überwinden.

Ziele des Verbundes:

Zur Zeit liegt die zentrale Beschränkung bei der funktionellen Analyse von Proteomen in der Mangelhaftigkeit der zur Verfügung stehenden Verfahren. Verfahrensentwicklung ist daher der Schwerpunkt des Verbundes. Sechs Teilziele sind avisiert:

1. Etablierung von Verfahren zur Auftrennung von Zellsubpopulationen aus pathologisch relevanten Geweben.
2. Hochgradige, präparative Aufreinigung intakter Organellen (Mitochondrien, Peroxisomen, Autophagosomen) und subzellulärer Strukturen (Membranstapel der Stäbchenaußensegmente, Flagellarmotor bzw. Zellmembranfragmente der Archaea). Durch Proteomanalysen, v.a. der Membranproteine, sollen ihre Proteinkomposition und ggf. ihre pathologischen Veränderungen analysiert werden.
3. Etablierung von Verfahren zur schnellen und effizienten Trennung von Membranproteinextrakten.
4. Verfahren zur präparativen Auftrennung nativer Multiproteinkomplexe aus Membranen und Proteomanalyse dieser Komplexe in pathologischen Prozessen.
5. Minimierung von Probenverlusten in der Proteomanalyse durch Vorfraktionierung komplexer Gemische.
6. Automatisierung der in 1-4 entwickelten Verfahren für schnelle, routinetaugliche Vorreinigungsverfahren und -geräte.

Die Verbundstruktur:

Der Forschungsverbund ist so konzipiert, dass in drei eng aufeinander bezogenen Projektbereichen (A: Verfahrenstechnik/Automatisierung, B: naturwissenschaftlich-medizinische Problemstellungen, C: pharmazeutische Nutzung), Naturwissenschaftler, Mediziner, Verfahrenstechniker, Apparatebauer und industrielle Anwender zusammenarbeiten. Projektbereich A soll die apparativ-verfahrenstechnische Ebene entwickeln. Verantwortlich hierfür sind Dr. Gerhard Weber, Dr. Peter Weber

und Dr. Christoph Eckerskorn, Tecan Proteomics, Kirchheim. Gerhard Weber hat über zwanzig Jahre innerhalb seiner Firma das Prinzip der trägerfreien Elektrophorese apparativ und methodisch weiterentwickelt. Mit Jahresbeginn hat er diese Kompetenz in die neugegründete Firma Tecan Proteomics eingebracht. Hier entsteht zur Zeit eine zentrale Entwicklungseinheit für trägerfreie Elektrophoresetechniken, deren Kompetenzen von allen Partnern in den einzelnen Teilprojekten genutzt werden können.

Im Projektbereich B werden fünf Arbeitsgruppen mit langjähriger Erfahrung im Bereich der Biochemie von membranständigen Proteinkomplexen zusammen versuchen, neue Verfahren zur Darstellung membranständiger Proteome zu erarbeiten. Unter Einbeziehung der zugänglichen Genomprojekte sollen durch Analyse ausgewählter Proteinkomplexe aus Zell- und Organellenmembranen Informationen über deren normale physiologische Funktion und ihre Rolle bei pathogenetischen Prozessen ermittelt werden. Die unterschiedliche Expertise der einzelnen Gruppen und die Unterschiedlichkeit der zellulären Membrantypen, mit denen die Beteiligten arbeiten, soll die Chancen vergrößern, über unterschiedliche Zugänge und die Synergien einer engen Zusammenarbeit die allen gemeinsame methodische Limitation zu überwinden. Eine trotz der Modellunterschiedlichkeit gemeinsame Verfahrensentwicklung soll zu generell applizierbaren Verfahren führen.

Das erste der naturwissenschaftlich medizinischen Teilprojekte, »Membranproteomics an halophilen Archaea«, leitet Prof. Dieter Oesterhelt, Max-Planck Institut für Biochemie, München. Ziel dieses Projektes ist es, die einmalige Eigenschaft halophiler Archaeen, in reinem Wasser zu zerfallen und damit die Auftrennung der Zellmembran in chemisch differenzierte Bereiche zu erlauben, zur Etablierung des Membranproteoms zu nutzen. Der Weg wird damit frei zur Analyse des Signaltransduktionsnetzes der Zelle und ihres Flagellarmotors, der sich von allen bisher bekannten signifikant unterscheidet.

Teilprojekt 2, »Lichtrezeptive Membrankomplexe in äusseren Segmenten der Retina« leitet Dr. Marius Ueffing, gleichzeitig Koordinator des Verbundes, zusammen mit Dr. Sabine Suppmann, beide am Klinikum der Ludwig-Maximilians Universität München und der GSF, Institut für Humangenetik. Mit Hilfe transgener Mausmodelle für erbliche retinale Degenerationserkrankungen sollen Membranproteinkomplexe

dargestellt werden, die am Sehprozess beteiligt sind und deren Gene durch Mutation Zielgene solcher Erkrankungen werden können. Ihre Rolle im normalen Sehvorgang wie auch beim Prozess der Erblindung soll dadurch besser analysierbar werden.

Teilprojekt 3, »Mitochondriale Proteinkomplexe« am Institut für Humangenetik der GSF und der Technischen Universität München wird geleitet von Prof. Thomas Meitinger und Dr. Hans Zischka. Ziel dieses Projektes ist es, die mitochondriale Außenmembran proteomisch darzustellen und in Bezug auf ihre Rolle als einem zentralen Integrationsort apoptotischer Zellprozesse zu analysieren. Die Ergebnisse aus der Proteomanalyse sollen mit denen einer Genexpressionsanalyse (Mito-Chips) verglichen werden. Die Integration beider Analyseebenen soll die Basis für eine funktionelle Untersuchung der Mitochondrien bei degenerativen Prozessen bereitstellen.

Teilprojekt 4, »Membranproteinkomplexe im Autophagosom« wird geleitet von Dr. Andreas Mayer, Friedrich-Miescher-Laboratorium der Max-Planck-Gesellschaft, Tübingen. Autophagocytose ist ein Hauptweg des Proteinabbaus in eukaryotischen Zellen und ein wesentlicher Schritt bei der Exekution von Apoptose. Ziel dieses Teilprojektes ist die proteomische Analyse der Autophagosomen, also jener Membranvesikel, welche die in ihnen eingeschlossenen cytosolischen Proteine dem lysosomalen Abbau zuführen. Durch Kombination genetischer Selektionsverfahren, reverser Genetik in der Hefe und proteomischer Darstellung der Zusammensetzung autophagosomaler Proteine in modifizierten Hefen soll Bildung und Funktion von Autophagosomen analysiert werden.

Teilprojekt 5, geleitet von Prof. Alfred Völkl, Institut für Anatomie und Zellbiologie, Abt. Medizinische Zellbiologie, Universität Heidelberg, zielt auf die Darstellung und Analyse potentieller Lipidtransporter der Membran von Leber-Peroxisomen. Peroxisomen spielen im Lipidstoffwechsel zahlreicher Organe, insbesondere der Leber, eine wesentliche Rolle. Peroxisomale Proteine katalysieren zum einen wichtige Schritte in der Biosynthese komplexer Lipide, zum anderen nehmen die Enzyme der peroxisomalen β -Oxidationssysteme eine Schlüsselstellung im oxidativen Abbau verschiedenster, z.T. toxischer Lipide ein. Störungen dieser Abbauprozesse wie sie bei hereditären peroxisomalen Erkrankungen, den sog. Peroxisomopathien, auftreten, tragen entscheidend zum Schweregrad dieser Erkrankungen bei.

Im Projektbereich C »Industrielle Nutzung« sollen die in A und B erarbeiteten Erkenntnisse und Verfahren interessierten zukünftigen Partnern als Technologie- und Konzeptplattform angeboten werden. Membranöse Organellen und membrangebundene Multiproteinkomplexe sind sowohl in der molekularen Analyse normaler physiologischer Vorgänge als auch für die Aufklärung von Krankheitsursachen von zentraler Bedeutung. Sie sind Leitstrukturen für die Entwicklung hochselektiver und wirksamer Medikamente. Neue Verfahren zu ihrer Darstellung können dazu beitragen, das Screening und die Validierung neuer pharmakologisch interessanter Targetstrukturen zu beschleunigen. Präparative Reinigungsverfahren für Membranproteine werden es erlauben, (an)gereinigte Moleküle für ein *in vitro* arbeitendes "high throughput screening" zur Identifizierung chemischer Leitstrukturen in größeren Mengen zur Verfügung stellen. Dies kann in wesentlich verkürzten Entwicklungszeiten für die Wirkstoffentwicklung und Testung resultieren.

Unabhängig von den sicher wichtigen und weitreichenden Verwertungsmöglichkeiten der hier skizzierten Verfahrensentwicklung für die Analyse zellwandgebundener Proteine ist letztlich wesentlich, dass neue Verfahren die Grundlage für einen besseren Zugang zu dieser interessanten Klasse von Proteinen bilden werden und damit das Verständnis ihrer Funktion verbessern können. Vielleicht wird dies ein wenig dazu beitragen, darzustellen, was die Komplexität von Lebendigkeit ausmacht.

Marius Ueffing

Institut für Humangenetik der GSF und

klinische Kooperationsgruppe

Augengenetik

Klinikum der Ludwig Maximilians

Universität München

Ingolstaedter Landstr. 1 · D-85764 Neuherberg

marius.ueffing@gsf.de

<http://ihg.gsf.de>

VORDENKER DES HUMANGENOMPROJEKTES DISKUTIERTEN IHRE VISIONEN

Ein Workshop an der University of California in Santa Cruz versammelte bedeutende Genomforscher zu einem intensiven Dialog über die zukünftige Entwicklung der Genomforschung
Jörg Wadzack

Im Herbst 1985 trafen sich auf Einladung von Robert Sinsheimer in Santa Cruz, California, Wissenschaftler aus aller Welt, um über die Machbarkeit der Sequenzierung des menschlichen Genoms zu diskutieren. Trotz aller visionären Gedanken war unbestritten, dass dieses wichtige Projekt sehr teuer würde und über einen langen Zeitraum angelegt werden müsste. Ohne Frage wäre ein weiterer technologischer Schub erforderlich, um das gesamte menschliche Genom zu entschlüsseln. Alle anwesenden Wissenschaftler waren jedoch überzeugt, dass sie über eine Idee sprachen, deren Zeit gekommen war.

Fünf Jahre später startete 1990 in den USA das Humangenomprojekt mit dem vordringlichen Ziel, das menschliche Genom in den nächsten 15 Jahren vollständig zu sequenzieren. Heute gilt der Workshop von Santa Cruz als die Geburtsstunde des Humangenomprojektes.

16 Jahre später, die Sequenz des menschlichen Genoms liegt zu über 90% vor, traf sich Ende August diesen Jahres wieder eine kleine Gruppe Wissenschaftler in Santa Cruz, von denen die meisten auch schon an dem historischen Workshop 1985 teilgenommen hatten. Zur Gruppe gehörten Michael Ash-

burner, David Botstein, Sydney Brenner, George Church, Francis Collins, Helen Donis-Keller, Richard Durbin, David Haussler, Leroy Hood, James Kent, Mary-Claire King, Eric Lander, Hans Lehrach, Leonard Lerman, Eugene Myers, Harry Noller, Gerald Rubin, David Schwartz, Robert Sinsheimer, Gary Stormo, Michal Waterman, Bob Waterson.

Die Vordenker der Genomforschung diskutierten unter dem Motto »Wo stehen wir in weiteren 15 Jahren in der Genomforschung« ihre Visionen. Zu den Themen des offenen Gedankenaustausches gehörten:

- Wie lässt sich die menschliche genetische Variabilität erfassen, welche Struktur verbirgt sich dahinter, könnten wir Genotypisierungen in großem Maßstab durchführen und wann wäre ein Katalog der Variabilität komplett?
- Wie könnten wir ein komplettes und validiertes Set der menschlichen Gene einschließlich aller Allele, den unterschiedlichen Transkripten und den daraus produzierten Proteinen sowie den regulatorischen Elementen erhalten?
- Lässt sich mit Hilfe der vergleichenden Genomanalyse von Modellorganismen die Diversität der Lebewesen, ihre unterschiedliche

Struktur verstehen? Wie haben sich Genome im Laufe der Evolution entwickelt?

- Sind wir in der Lage, auf der Basis der Erkenntnisse der Genomforschung die lebende Zelle, ihre molekularen Abläufe und Steuerungsmechanismen in einer neuen quantitativen Biologie zu beschreiben? Können wir Störungen der zellulären Mechanismen im Computer simulieren und so Krankheiten besser verstehen und erklären?

Welche Fragen davon im Jahre 2015 gelöst sein werden, wagte keiner der anwesenden Wissenschaftler mit Sicherheit vorher zu sagen. Vielleicht wird ja auch der Workshop von 2001 einmal einen historischen Rang einnehmen.

Eine konkrete Vision, für die sich die versammelten Forscher einsetzen wollen, wurde jedenfalls definiert: Als Ziel der Technologieentwicklung streben die Teilnehmer des Workshops eine noch effizientere und kostengünstigere Strategie zur Sequenzierung ganzer Genome an. Im Jahre 2015 soll jeder Patient seine eigene Genomsequenz bekommen können. Und diese Information sollte nicht mehr als 3.000 \$ US kosten.



Die Teilnehmer des Workshops in Santa Cruz vom August 2001
 Quelle: R. R. Jones

COMBINATURE BIOPHARM AG – EIN PORTRAIT

Informationen des Vorstandes, 27.08.01



Ziel des Unternehmens

Das Unternehmensziel von Combinature Biopharm besteht darin, mit Hilfe der vorhandenen leistungsfähigen, robotergestützten Technologieplattform neue Enzyme und die dazu korrespondierenden Gene zu entdecken. Diese Enzyme und Gene werden dann sowohl für biokatalytische Anwendungen vermarktet als auch für einen kombinatorischen Biosyntheseansatz genutzt. Durch letzteren soll mit hohem Durchsatz eine Bibliothek neuer natürlicher Substanzen erzeugt werden. Diese firmeneigene Substanzbibliothek steht für Kunden und deren Drug Discovery - Vorhaben zur Verfügung und dient gleichzeitig dem firmeneigenen, NMR-gestützten Drug Discovery - Programm. Das NMR-gestützte Drug Discovery Programm wird auch Kunden im Rahmen einer Dienstleistung angeboten, wobei hierfür firmeneigene Substanzen oder, alternativ, Substanzbibliotheken der Kunden eingesetzt werden können.

Combinature Biopharm besitzt eine umfangreiche Sammlung gut charakterisierter Mikroorganismen, insbesondere Actinomyceten. Von

diesen Organismen werden Genombibliotheken angelegt, welche nach neuen Genen und Genclustern, die an der Biosynthese natürlicher Substanzen beteiligt sind, durchsucht werden. Nachdem die Gene bzw. Gencluster identifiziert wurden, werden sie entweder (1) exprimiert, um die Charakterisierung der Enzyme und die kommerzielle Verwertung zu ermöglichen (»Biokatalyse – Tool-Box«) oder (2) in ausgewählte Mikroorganismen eingeschleust. Im letzteren Fall führt die Kombination von Genen, die für Biosynthese-Enzyme des Spenders und des Empfängers kodieren, zur Herausbildung neuer Sekundärmetabolite mit einer potentiellen pharmakologischen Wirksamkeit. Diese Technologie ist auch unter dem Namen kombinatorische Biosynthese bekannt. Durch Verbindung der kombinatorischen Biosynthese mit einem Höchstmaß von Automatisierungstechnologie gelingt es dem Unternehmen, durch Gentransfer die Biodiversität der bearbeiteten Mikroorganismen systematisch zu erhöhen, was wiederum zur schnellen und effektiven Herstellung eines breiten Spektrums komplexer neuer Naturstoffe führt. Die Substanzen wer-

den durch chemische und biologische Methoden identifiziert, gereinigt sowie strukturell charakterisiert, ehe sie in die firmeneigene Substanz-Bibliothek übernommen werden.

Anhand von biophysikalischen und biologischen Technologien wird anschliessend nach solchen Substanzen gesucht, die mit pharmakologisch wichtigen Targets wechselwirken können. Insbesondere wird eine NMR-basierte Technologie zur Wirkstofffindung angewandt, mit deren Hilfe Liganden für Zielproteine identifiziert werden können, die durch konventionelle Hochdurchsatz-Screening-Technologien nicht oder nur schlecht zu bearbeiten sind. Darüber hinaus ermöglichen die 3D-Strukturen dieser Protein/Liganden-Komplexe eine nachfolgende Optimierung der Leitstrukturen (»Leads«). Diese NMR-basierte Technologie, aber auch die Proteinexpression sowie die Substanzbibliotheken werden sowohl Kunden als Dienstleistungen angeboten als auch für unternehmensinterne Programme genutzt.

Produkte und Dienstleistungen

Combinature Biopharm bietet seinen Kunden aus der chemischen, pharmazeutischen und Biotech-Industrie neue Enzyme für eine Vielzahl kommerzieller Anwendungen im Bereich Biokatalyse („Tool Box“), neue Naturstoffe für Drug Discovery Projekte sowie eine innovative, NMR-gestützte Drug Discovery Technologie an.

»Tool Box«

Das Unternehmen unterstützt seine Kunden bei der Identifizierung von Enzymen für bestimmte biokatalytische Anwendungen. Hierbei wird zunächst die unternehmenseigene Enzymsammlung (»Tool Box«) durchsucht. Sofern die Tool Box das fragliche Enzym enthält, wird das Enzym mit dem korrespondierenden Gen an den Kunden weitergegeben. Für den Fall, dass kein Enzym mit den gewünschten



Die Toolbox der Combinature Biopharm AG – eine molekulare Werkzeugkiste für die Modifikation chemischer Verbindungen



*Kolonien eines Naturstoff-
produzierenden Actinomyceten*

Reaktionsspezifitäten in der Tool Box enthalten ist, entwickelt das Unternehmen mittels bioinformatischer Werkzeuge und unter Einsatz von Genom-Technologien und mikrobiellen Ressourcen (nachfolgend im Kapitel »Technologieplattform« beschrieben) ein genetisches Screening-Programm, um das Gen sowie das korrespondierende Enzym so schnell wie möglich zu identifizieren. Das Unternehmen bietet Kunden auch an, deren eigene genetische Ressourcen, z. B. mikrobielle Stammsammlungen, genetisch zu untersuchen. In diesem Fall kann Combinature die genetische Diversität der kundeneigenen Stammsammlungen mit Hilfe von DNA-Array-basierten Technologien bestimmen und so zur Dereplikation beitragen.

»Neuartige Naturstoffe«

Combinature arbeitet daran, mittels Hochdurchsatz - Kombinatorischer Biosynthese eine Bibliothek neuer natürlicher Substanzen aufzubauen. Diese Substanzen werden mittels HPLC-DAD, HPLC-MS-MS und NMR-Spektroskopie charakterisiert. Combinature stellt Substanzen, Strukturdaten und Produktionsstämme bereit. Außerdem sollen vorcharakterisierte Extrakte angeboten werden. Das Unternehmen plant, diese Produkte ab Mitte 2002 seinen Kunden anzubieten.

»NMR-unterstützte Wirkstoffforschung«

Zur Charakterisierung der Bindung spezifischer Substanzen an Proteintargets wird eine NMR-gestützte Technologie eingesetzt. Hierfür kann das Unternehmen auf seine proprietäre Naturstoffsammlung (ab Mitte 2002) bzw. maximal diverse synthetische Verbindun-

gen oder auf Verbindungen der Kunden selbst zurückgreifen. Ein Vorteil der NMR-gestützten Technologie ist die Ermittlung des Liganden-Bindungsortes, was die nachfolgende Lead-Optimierung beschleunigt und eine rationale Suche nach Liganden mit größtmöglicher Spezifität ermöglicht. Die strukturbasierte Wirkstoffforschung wird durch eine strategische Allianz mit der Berliner psf biotech AG (»Proteinstrukturfabrik«), die eine Hochdurchsatz-Plattform für die 3D Strukturbestimmung von Proteinen und Protein/Liganden-Komplexen durch Röntgenkristallographie bereitstellt, flankiert. Diese Zusammenarbeit zielt auf den Aufbau einer vollintegrierten, strukturbasierten Entwicklungsplattform für neue Wirkstoffe ab, die sowohl für Kunden als auch für eigene Projekte bereitgestellt werden kann.

»Produktentwicklung«

Combinature verfolgt zwei strategische Ziele: Zum einen die Schaffung langfristiger Werte durch die Aufklärung der biologischen Funktion der neuartigen, durch kombinatorische Biosynthese erzeugten Naturstoffe, und zum anderen die Einbringung potenzieller Leads in die Drug Development Pipeline. Da viele der in Actinomyceten entdeckten Substanzen antiinfektiv wirken, arbeitet das Unternehmen auf diesem Gebiet mit Partnern zusammen, um biologische Assays zu entwickeln, die auf die Robotersysteme des Unternehmens adaptiert werden können. Eine erste mittels kombinatorischer Biosynthese entwickelte Verbindung, die stark antibiotisch wirkt, wurde bereits zum Patent angemeldet. Combinature wird auch in Zukunft die Zusammenarbeit mit anderen Firmen, u.a. auf den Gebieten der Infektionsabwehr und der Krebsbekämpfung,

suchen, um den Wert seiner neuen natürlichen Substanzen zu optimieren.

Die Technologieplattform

Sämtliche Verfahren werden innerhalb des Unternehmens mit dem höchstmöglichen Automatisierungsgrad eingesetzt. Hierdurch werden hohes Tempo und Effektivität bei allen Firmengeschäften und in der firmeneigenen Forschungs- und Entwicklung gewährleistet. Die technologische Grundlage für das Tätigkeitspektrum des Unternehmens bildet die Kombination der für die Genomforschung entwickelten Hochdurchsatztechnologie mit Know-how auf den Gebieten der Genomik, Bioinformatik, Mikrobiologie und analytischen Chemie sowie die Anwendung innovativer Ansätze bei der Wirkstoffforschung.

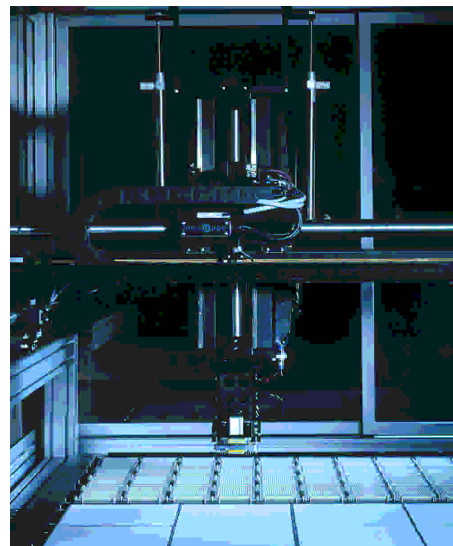
»Genomik«

Das Unternehmen verfügt über eine Hochdurchsatzpipeline zur Herstellung und Analyse von Genbibliotheken, mit deren Hilfe jedes Jahr Hunderte von Genomen von Mikroorganismen auf verschiedene Biosynthesegene gescreent und Tausende neuer Biosynthesegene identifiziert werden können. Bestandteil dieser Pipeline sind Klon-Picking-, Spotting- und Rearranging-Roboter sowie automatisierte Bildanalyseverfahren. Diese Technologie stammt aus dem Deutschen Ressourcenzentrum für Genomforschung, einem der weltweit größten Infrastrukturzentren der Genomforschung, das vom Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin und dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg betrieben wird.

»Bioinformatik«

Für die optimale genetische Untersuchung neuer, für Enzyme der Biosynthese kodier-

*System für die automatisierte
Vorbereitung und Vermessung von Proben
zur NMR-basierten Wirkstoffforschung*



render Gene werden spezifische Bioinformatik-Verfahren entwickelt und eingesetzt. Insbesondere Klassifizierungsverfahren die zu einer Sequenz-Clusterbildung führen und öffentliche und private Sequenzdaten integrieren, erleichtern das optimale Design genetischer Proben. Die fortwährend ermittelten neuen Gensequenzen werden dazu genutzt, die Verfahrensweisen für die Herstellung genetischer Proben kontinuierlich zu optimieren.

»Mikrobiologie«

Mit Hilfe seiner Gründer, Mitarbeiter und internationalen Berater ist es dem Unternehmen gelungen, beträchtliches Know-how, u. a. zur Genetik von Actinomyceten, anzusammeln. Zu diesem Know-how zählen die Entwicklung eigener Vektoren, Transformationsprotokolle von Actinomyceten and Fermentierungstechniken. Neben diesen Technologien besitzt das Unternehmen eine phänotypisch und biochemisch ausgezeichnet charakterisierte Sammlung tausender Actinomyceten-Stämme.

»Analytische Chemie und Strukturbiologie«

Neue Substanzen werden mittels verschiedener physikalisch-chemischer Methoden, wie z.B. HPLC-DAD und HPLC-MS-MS, identifiziert. Darüber hinaus wird NMR-basierte Strukturaufklärung durchgeführt. Combinature hat Zugang zu einer der weltweit leistungsstärksten NMR-Einrichtungen, die vom Forschungsinstitut für molekulare Pharmakologie in Berlin betrieben wird. Die NMR-Spektrometer dieser Einrichtung können auch für die NMR-gestützte Wirkstoffforschung genutzt werden.

Das Unternehmen

Die Combinature Biopharm AG wurde im Jahre 2000 von Wissenschaftlern und Unternehmern, darunter Professoren und andere Mitarbeiter der Universitäten Freiburg und Tübingen, des Forschungszentrums für molekulare Pharmakologie in Berlin und des Deutschen Ressourcenzentrums für Genomforschung, gegründet. Das Unternehmen befindet sich auf Berlins führendem biomedizinischen Forschungscampus, wo für die Geschäftstätigkeit ca. 1.300 m² Labor- und Büroflächen zur Verfügung stehen.

Die Firma wird geleitet von Dr. Rolf Zettl (CEO), ehemals Geschäftsführer des Deutschen Ressourcenzentrums für Genomforschung und Mitglied des Vorstands der GenProfile AG, und Dr. Andreas Vente (COO), ehemaliger Laborleiter des Deutschen Ressourcenzentrums für Genomforschung.

Zum Aufsichtsrat der Combinature Biopharm gehören: Dr. Peter Delbrück (Aufsichtsratsvorsitzender), ehemaliger CEO der Union Bank of Switzerland (Deutschland), Prof. Axel Kleemann, ehemaliges Mitglied des Vorstands der ASTA Medica AG und Prof. Matthias Bräutigam (Leiter der Imaging Diagnostics der Schering AG). Es ist darüber hinaus ein Wissenschaftlicher Beirat etabliert worden, dem Wissenschaftler mit internationalem Ruf angehören: Prof. A. Bechthold (Freiburg), Prof. H. Floss (Seattle, USA), Prof. H. Lehrach (Berlin), Prof. H. Oschkinat (Berlin), Prof. A. Pühler (Bielefeld), Prof. W. Rosenthal (Berlin), Prof. J. A. Salas (Oviedo, Spanien) und Prof. W. Wohlleben (Tübingen).

In einer ersten Finanzierungsrunde konnte die Combinature Biopharm AG etwa DM 20 Millio-

nen für den Unternehmensaufbau akquirieren. Leadinvestor ist die 3i group plc., London, Europas führende Venture Capital Gesellschaft.

Weitere Informationen erhalten Sie über:

Combinature Biopharm AG

Robert-Rössle-Str. 10

D-13125 Berlin

Phone: +49-(0)30/9489-4050

Fax: +49-(0)30/9489-4051

info@combinature.com

www.combinature.com

Aktuelle News: Combinature Biopharm AG gibt Forschungs- und Entwicklungskooperation mit Aventis Pharma Deutschland GmbH bekannt

Combinature Biopharm AG gibt den Abschluss eines Forschungs- und Entwicklungsvertrages mit der Aventis Pharma Deutschland GmbH bekannt. Das Entwicklungsziel besteht in der Identifizierung eines bestimmten Enzyms sowie des korrespondierenden Gens, welches eine von Aventis bereitgestellte pharmazeutische Wirksubstanz biokatalytisch modifiziert. Combinature erhält neben der Erstattung sämtlicher Kosten weitere erfolgsabhängige finanzielle Leistungen sowie Nutzungsrechte für definierte Forschungs- und Entwicklungsergebnisse. Aventis Pharma Deutschland GmbH ist der erste große industrielle Kooperationspartner des Unternehmens.

IHRE MEINUNG IST UNS WICHTIG

Mit diesem Heft des GenomXPress halten Sie bereits die dritte Ausgabe des gemeinsamen Newsletter des Deutschen Humangenomprojektes und des Pflanzengenomprojektes GABI in der Hand. Gegenüber dem ‚alten‘ DHGP-XPRESS haben wir nicht nur das Layout verändert, sondern haben auch neue Themenberei-

che erschlossen und einige Rubriken neu eingeführt. Natürlich möchten wir auch gerne wissen, wie wir unsere Arbeit verbessern und den Newsletter noch interessanter für Sie gestalten können. Ihre Meinung ist uns daher nicht nur wichtig, sondern auch etwas wert. Unter den Einsendungen dieser Umfrage verlo-

sen wir **kleine Sachpreise**. Beantworten Sie einfach unsere Fragen, schreiben Sie Ihren Namen, die Einrichtung, an der Sie tätig sind, und Ihre Anschrift auf das Formular und senden Sie uns das Formular per

Fax 030-32639-262.

Im Newsletter interessieren mich besonders die Themenbereiche:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Humangenomforschung | <input type="checkbox"/> Pflanzengenomforschung |
| <input type="checkbox"/> andere Schwerpunkte der Genomforschung | <input type="checkbox"/> Firmenportraits/ Ausgründungen |
| <input type="checkbox"/> Vorstellung einzelner Projekte aus GABI bzw. dem DHGP | <input type="checkbox"/> Berichte zu aktuellen wiss. Ergebnissen |
| <input type="checkbox"/> Patentierung und Verwertung | <input type="checkbox"/> Veranstaltungshinweise/ Meetingberichte |
| <input type="checkbox"/> Informationen zu neuen und laufenden Förderprogrammen | <input type="checkbox"/> News & Confuse |
| <input type="checkbox"/> Science Digest | <input type="checkbox"/> Stellenausschreibungen |

Ich hätte gerne mehr Beiträge zu folgenden Themen:

Kritisch anzumerken hätte ich, dass:

Das neue Layout und Struktur des GenomXPress gefällt mir:

- sehr gut gut nicht so gut überhaupt nicht

weil...

Ich bin

- Wissenschaftler des DHGP oder GABI sonstiger Wissenschaftler
 Journalist/ Medienvertreter Lehrer Interessierte Öffentlichkeit

Name/ Einrichtung/ Anschrift (zur Teilnahme an der Verlosung notwendig)

Um an der Verlosung teilzunehmen, trennen Sie das Formular einfach an der gestrichelten Linie ab und senden es uns per Fax 030-32639-262 zu. Rückantworten, die bis zum 15. November vorliegen, nehmen an der Verlosung teil. (Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.)



STAMMZELLEN – EMBRYONENFORSCHUNG NICHT KATEGORISCH VERBIETEN

Hans-Peter Schreiber, Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirats für ethische Forschungsprojekte im DHGP

Die gegenwärtige Diskussion kreist nicht nur um die moralische Bewertung der Forschung mit und an Embryonen bzw. embryonalen Zelllinien, sondern ebenso um Perspektiven einer nationalen Forschungspolitik. In einer sich weltweit vernetzenden Wissenschaft mit äußerst unterschiedlichen gesetzlichen Regulierungen und staatlichen Forschungsförderungsstrategien ist die nationale Regulierungskompetenz herausgefordert.

Schon lange sind tierische embryonale Stammzellen, insbesondere solche der Maus, für die Grundlagenforschung von Bedeutung. Unter Stammzellen versteht man alle undifferenzierten Zellen eines Organismus, die sich selbst vermehren und reife Tochterzellen zu bilden vermögen. Bei embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) handelt es sich um solche, die aus der inneren Zellmasse eines frühen Embryos, der so genannten Blastozyste, gewonnen werden. Zwar kann sich eine isolierte ES-Zelle nicht mehr selbstständig zu einem ganzen Organismus entwickeln, wohl aber hat sie die Fähigkeit, sich zu irgend einem Gewebe- und Zelltyp des späteren Organismus zu entwickeln. Man spricht von Pluripotenz. Neben den ES-Zellen gibt es aber auch Stammzellen, die beim erwachsenen Menschen eine wichtige Rolle spielen. Wir alle wären verloren, wenn sich in unserem Körpergewebe nicht solche Stammzellen erhalten hätten, die dafür sorgen, dass sich Gewebe und Zellen bis zu einem gewissen Grad laufend regenerieren. So muss allein das Blut bildende System pro Sekunde an die drei Millionen rote Blutkörperchen erzeugen, weil ihre Lebensdauer nur wenige Wochen beträgt. Diese Regeneration leistet der Organismus mittels Blut bildender Stammzellen, die im Knochenmark des Menschen, aber auch im Nabelschnurblut eines Neugeborenen lokalisiert sind. Inzwischen hat die Forschung Stammzellen in fast allen Organen des erwachsenen

Menschen gefunden, selbst im Gehirn. Gleichwohl, so wird von vielen Wissenschaftlern betont, gäbe es schon heute Hinweise darauf, dass die ES-Zellen ein weit größeres Potenzial zu haben scheinen als die gewebespezifischen und blutbildenden Stammzellen im erwachsenen Menschen. Im Vergleich zu diesen haben ES-Zellen hauptsächlich folgende drei Vorteile: Erstens sind sie in Zellkultur praktisch uneingeschränkt vermehrbar; zweitens lassen sie sich in Zellkultur gezielt in die verschiedensten Zelltypen differenzieren, wie z.B. in Herzmuskelzellen, insulinbildende Zellen, Nervenzellen, Knorpelzellen usw., und drittens ist es möglich, jedes beliebige Gen in ihnen zu eliminieren, zu inaktivieren, zu modifizieren und schließlich zu ersetzen – alles Verfahren, die für ein besseres Verständnis komplexer Genfunktionen von großer Bedeutung sind. Angesichts solcher Perspektiven ist es verständlich, wenn Wissenschaftler auch in Europa, in Deutschland und der Schweiz darauf drängen, Forschungsprojekte mit embryonalen Stammzellen zu realisieren, und zwar ohne dabei Forschungen mit adulten Stammzellen zu vernachlässigen. »Wir wollen«, sagt Ernst-Ludwig Winnacker, der Präsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), »mit der Forschung an embryonalen Stammzellen letztendlich auch das Verständnis für die adulten Zellen voranbringen. Ich bin überzeugt, dass das Potenzial der adulten Stammzellen beträchtlich sein wird. Aber um dieses Wissen er härten zu können, können wir auf Forschung mit embryonalen Stammzellen nicht verzichten.«

Therapeutisches Klonen

Ein weiteres Thema, das zurzeit die Gemüter bewegt, ist die Technik des therapeutischen Klonens. Dabei geht es nicht um das Klonen eines menschlichen Individuums, wie beim so genannten reproduktiven Klonen. Ziel des therapeutischen Klonens ist vielmehr die

Gewinnung von Gewebe oder Zellersatz, die vom Immunsystem des Patienten nicht mehr als fremd erkannt würden, weil die genetische Information eines solchen Transplantates mit dem des Empfängers identisch ist, womit das Problem einer immunologischen Abstoßung entfällt (autologe Transplantate). Nachdem die Klonierungstechnik bei vielen Tieren sich als erfolgreich erwies, ist auch die Erzeugung autologen Ersatzgewebes mittels der Zellkerntransfer-Methode (Dolly-Technik) grundsätzlich denkbar. Allerdings wirft die Realisierung dieser Strategien beim Menschen zurzeit nicht nur eine Fülle wissenschaftlich-technischer, sondern ebenso rechtlicher und ethischer (die Spende von Eizellen für den Kerntransfer) Probleme auf. Obwohl das therapeutische Klonen im europäischen Raum unter anderem in England, Dänemark und demnächst auch in Frankreich, vom Gesetz her erlaubt ist bzw. sein wird, wird man angesichts der noch offenen ethischen und wissenschaftlich-technischen Fragen in der Schweiz meines Erachtens gut beraten sein, am bestehenden Verbot dieses Verfahrens festzuhalten. Hier besteht in der Tat noch ein großer Forschungsbedarf, und zwar zunächst noch am Tiermodell und nicht schon am Menschen. Nachdem in vielen europäischen Staaten, wie auch in der Menschenrechtskonvention des Europarates zur Biomedizin (Art.18), die Erzeugung von menschlichen Embryonen allein zu Forschungszwecken verboten ist, konzentriert sich die gegenwärtige Diskussion über die Forschung an ES-Zellen auf die Frage nach der Zulässigkeit der Gewinnung dieser Zellen von solchen Embryonen, die nach einer *In-vitro*-Befruchtung nicht eingepflanzt worden sind. Die Ermöglichung verbrauchender Embryonenforschung sollte meines Erachtens schon deshalb ernsthaft erwogen werden, weil Embryonen, die infolge ihrer Überzähligkeit keinerlei Entwicklungschancen mehr haben,

nach geltendem Gesetz vernichtet werden müssen. Könnten solche Embryonen, statt vernichtet zu werden, nicht der Klärung wichtiger Forschungsfragen der Zellbiologie dienen, sowie schließlich auch der Generierung pluripotenter Zelltypen zur Herstellung von Ersatzgeweben für schwerkranke Menschen?

Wie viel Schutz für den Embryo?

In der europäischen Diskussion über diese Frage werden zurzeit zwei unterschiedliche rechtsethische Positionen vertreten. Nach der einen Auffassung ist der Embryo vom Zeitpunkt der Befruchtung an ein Mensch, der entsprechend umfangreich durch die Rechtsordnung zu schützen ist – so wie ein geborener Mensch. Dieser Auffassung zufolge wäre sowohl die Gewinnung von ES-Zellen aus Embryonen wie auch deren Nutzung verboten. Nach der anderen Auffassung ist der Embryo dagegen allenfalls im biologischen Sinne ein Mensch, moralisch und rechtlich steht ihm jedoch noch kein Lebensrecht zu. Zwar wird allgemein anerkannt, dass der menschliche Embryo vor allem deshalb, weil er das Potenzial besitzt, sich zu einer Person zu entwickeln, von der Rechtsordnung möglichst umfassend geschützt werden sollte. Aber daraus folgt nicht, dass verbrauchende Forschung an überzähligen Embryonen kategorisch unter ein Verbot gestellt werden müsste. Vielmehr könnte es ausreichen, die Zulässigkeit solcher Forschung an strenge Rahmenbedingungen zu knüpfen. Trotz dieser unterschiedlichen Auffassungen leben deren Vertreter nicht einfach in moralisch getrennten Welten, denn beide teilen wichtige moralische Prämissen, allen voran die Verpflichtung auf den Schutz der Menschenwürde. Was sie jedoch trennt, ist zum einen eine unterschiedliche Einschätzung des Ranges des Lebensschutzes früher embryonaler Entwicklungsformen, zum andern eine ebenso divergierende Zuordnung von Menschenwürde und Lebensschutz. Menschenwürde und Lebensschutz betreffen nämlich ganz unterschiedliche Ebenen: So bezieht sich der Lebensschutz primär auf das Physische, während der Schutz der Menschenwürde sich auf das Geistige bezieht. Leben ist ein biologisches Faktum, Würde jedoch eine kulturhistorisch gewachsene und gesellschaftlich vermittelte soziale Wertung. Menschenwürde ist gegen nichts abwägbar, sie ist vielmehr unantastbar. Nicht so der Lebensschutz. Dieser lässt sich sehr wohl in bestimmten Situationen gegen andere Rechtsgüter abwägen. Auch wenn der Schwanger-

schaftsabbruch eine Handlung in einer besonderen Konfliktsituation ist, so demonstriert eine solche Entscheidung doch die Möglichkeit eines Abwägungsprozesses zwischen dem Recht auf Leben des noch Ungeborenen und dem Anspruch der Frau auf Selbstbestimmung – eine Abwägung, die nach Ablauf der Frist oder gar postnatal nicht mehr möglich wäre. In einem völlig rechtsfreien Raum bewegt sich dagegen der Einsatz der nidationshemmenden Spirale als Antikonceptivum. Diese hindert den Embryo mechanisch an seiner Weiterentwicklung mit der Folge, ihn schließlich zu verwerfen ohne dass irgendetwas auf die Idee käme, hier von einer rechtswidrigen Handlung zu sprechen. Dies in einem Entwicklungsstadium, das zeitlich auf das der Blastozyste als Spenderquelle für pluripotente Stammzellen erst noch folgt.

Güterabwägung nötig

Vergegenwärtigt man sich, dass embryonale Stammzellforschung nicht irgendwelchen beliebigen Zielen der Wissenschaft dient, sondern im Dienst gesellschaftlich akzeptierter Wertvorstellungen wie Minderung von Krankheitsleid sowie der Wiederherstellung der Gesundheit steht, gerät jegliche Verhinderung dieser Forschung unter eine erhebliche Beweislast. Denn gegen die legitimierende Kraft medizinischer Zwecke ist nur schwer etwas auszurichten. Die der Vernichtung geweihten überzähligen Embryonen haben keine Rechte, wohl aber die auf Heilung hoffenden schwerkranken Menschen. Entsprechend dieser Erwägung empfahl der schon 1995 veröffentlichte Schlussbericht einer bundesrätlichen Studiengruppe, Forschung an überzählig gewordenen Embryonen für hochrangige Forschungsprojekte und beim Fehlen von Alternativen unter strengen Rahmenbedingungen grundsätzlich zuzulassen. Dieser Bericht fand jedoch bis heute keinerlei politische Beachtung. Doch nun liegt, wie zu erfahren ist, seit Mitte des vergangenen Jahres, ein Antrag für ein Forschungsprojekt mit ES-Zellen zur Begutachtung auf dem Tisch des Schweizerischen Nationalfonds. Wie und nach welchen biopolitischen Kriterien wird er entschieden? Nachdem der Gesetzgeber in der Schweiz eine Gewinnung von ES-Zellen aus Embryonen verbietet und eine Zuwiderhandlung mit einer Gefängnisstrafe bedroht, bleiben für die an solchen Fragen interessierten Forschenden nur zwei Wege offen: entweder die Auslagerung solcher Forschungsaktivitäten ins Ausland oder der Import embryonaler Zell-

linien, von denen zurzeit weltweit nur gerade drei existieren: in den USA, in Israel und Singapur. Zellen, die übrigens auf Grund ihres Vermehrungspotenzials den Forschungsbedarf weltweit abzudecken vermöchten. Dass der Import solcher Ziellinien keinen Verstoß gegen geltendes Recht darstellt, liegt am Grundsatz des Territorialprinzips, demzufolge ein nationales Strafrecht im Prinzip nur für Taten gilt, die im Inland begangen werden. Denn nur so kann in angemessener Weise die Souveränität eines anderen Staates respektiert werden, allein zu bestimmen, welche auf seinem Territorium begangenen Handlungen strafrechtlich verfolgt werden sollen und welche nicht.

Wie weit gehen die Verbote?

Angesichts der Zunahme grenzüberschreitender Forschungsaktivitäten sowie des internationalen Austausches wissenschaftlicher Daten, etwa auch im Rahmen der bilateralen Forschungsverträge der Schweiz, stellt sich die Frage, ob nationalstaatliche Regelungen überhaupt noch in der Lage sind, adäquate und pragmatisch realistische Antworten auf so dringliche forschungsrechtliche und forschungsethische Probleme zu geben. Dass ein Import embryonaler Stammzellen einfach hingenommen werden könnte, wäre der Öffentlichkeit wohl nur schwer kommunizierbar, wenn die eigenen gesetzlichen Verbote identisch sein sollten mit moralischen Grenzen, die für die Respektierung der Menschenwürde konstitutiv sein sollten und folglich niemals verletzt werden dürften. Hier ist ein breiter öffentlicher, vor allem aber auch ein rechtspolitischer Diskurs erforderlich, um zu klären, welchen Status die im Fortpflanzungsmedizingesetz verankerten Forschungsverbote haben: stehen sie für ein revidierbares Moratorium oder markieren sie eine absolute Grenze, die unter keinen Umständen überschritten werden dürfte? Sollte Letzteres gelten, wie steht es dann mit einer moralisch begründeten Forschungsprohibition bei gleichzeitiger Toleranz gegenüber einer späteren klinischen Anwendung der erzielten Ergebnisse von im Ausland realisierten Forschungsprojekten mit embryonalen Stammzellen?

Quelle:

Basler Zeitung vom 25.06.2001

Leicht gekürzter Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Autors und der Baseler Zeitung

BIOETHIK-MATERIAL FÜR DIE SCHULE

Das Deutsche Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften (DRZE) hat in Zusammenarbeit mit Bonner Biologie-Didaktikern sowie Lehrern und Schülern Material für ein fächerübergreifendes Bioethik-Projekt in der Sekundarstufe I entwickelt. Ziel: Chancen und Risiken der Genforschung aus bioethischer Sicht zu beleuchten. Das Projekt umfasst sowohl Rollenspiele als auch ein schulgeeignetes molekular-genetisches Experiment; die Materialien sind beim DRZE zu beziehen. In dem fächerübergreifenden Projekt lernen die Schüler einerseits die

genetischen Grundlagen der Erkrankung verstehen und sollen andererseits ein Gefühl für die ethischen Konsequenzen eines Gentests entwickeln.

Als Beispiel wurde die Chorea-Huntington-Erkrankung gewählt, bei der das Nervensystem zunehmend geschädigt wird. Die ersten Symptome treten bei dieser genetisch bedingten Erkrankung, die durch die Mutation eines einzigen Gens ausgelöst wird, meist im vierten Lebensjahrzehnt auf und verschärfen sich in den Folgejahren bis zum Tod etwa zehn bis zwanzig

Jahre. Die biologischen Grundlagen erarbeiten sich die Schüler, indem sie selbst im Experiment den Ablauf eines Gentests kennenlernen. Bei der Durchführung des Projektwoches sollen, so das DRZE, Biologie- und Ethik- oder Religionslehrer kooperieren.

Die Materialien sind beim *Deutschen Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften*,
Tel.: 0228/73-1930 · Fax: 0228/73-1940,
info@drze.de
gegen ein Entgelt von DM 10 zu beziehen.

PLA-GLOSSAR

Häufig verwendete Begriffe aus dem Bereich Patentierung und wirtschaftliche Verwertung – Teil 4
Oliver Kemper, Patent- und Lizenzagentur im DHGP, München

Anscheinsbeweis (prima facie)

Eine Patentanmeldung wird nach bestimmten Richtlinien geprüft. Unter anderem wird der Prüfer Neuheit und Erfindungshöhe prüfen. Die Frage der Neuheit ist nach gründlicher Recherche meist relativ einfach zu beantworten. Die Erfindungshöhe ist dagegen erheblich schwieriger zu beurteilen. Auch wenn die Erfindung von keiner Publikation vorgeschlagen oder angedeutet wurde, kann sie dennoch, im Licht des Wissens des Fachmanns und in der allgemeinen Erfahrung »anscheinend«, d.h. prima facie als offensichtlich angesehen werden. In dieser Situation ist der Anmelder aufgefordert, die Erfindungshöhe zu beweisen. Dies kann vor allem im Biotech-Bereich schwer sein, da in diesem Bereich Innovationen oft durch arbeitsintensive Anwendung von bekannten Verfahren erzielt werden. Bei der Formulierung der Anmeldung gilt es daher, besonderes Augenmerk auf etwaige Fehlschläge und jedwede Abweichung von der Standardmethode zu legen, um den Anschein der Offensichtlichkeit zu vermeiden.

Budapest Treaty

Die Budapester Vereinbarungen betreffen die Hinterlegung von Biologischen Materialien für Patentanmeldungen. In der biologischen Forschung ist es häufig schwierig, genau (und reproduzierbar!) anzugeben, wie z.B. ein bestimmtes Bakterium oder ein bestimmter Antikörper hergestellt oder gefunden werden kann, da hier oft Screening Verfahren eingesetzt werden, die nicht immer zum gewünschten Erfolg führen. Um eine Patentierung dennoch zu ermöglichen, wird das Instrument der Hinterlegung eingesetzt. Dies bedeutet, dass der Erfinder z.B. eine Kultur von Mikroorganismen bei der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen DSMZ hinterlegen kann. Die DSMZ ist autorisiert, unter den Budapester Vereinbarungen Kulturen für Patentzwecke entgegenzunehmen und zu verwahren. Die hinterlegte Kultur erfüllt dann die Anforderungen des Patentrechts, dass die Erfindung vollständig und für den Fachmann nacharbeitbar beschrieben werden muss – wenn der Fachmann die Mikroorganismen nicht isolieren oder aus bekannten Mikroorganismen herstellen kann, kann er sie von der DSMZ beziehen, um die Erfindung nachzuarbeiten. Der potentielle Nachteil der Erfindung – Konkurrenten können die hinterlegten Klone beziehen – wird dadurch aufgewogen, dass ein Patentschutz erzielt werden kann und dass die Kulturen nur für nicht-kommerzielle Zwecke verwendet werden dürfen.

Äquivalenzlehre (doctrine of equivalence)

Patente werden verletzt, wenn ein Nachahmer die Erfindung mit allen wesentlichen Merkmalen kopiert und ohne Einwilligung des Patentinhabers gewerblich nutzt. Doch was bedeutet »mit allen wesentlichen Merkmalen«? Ursprünglich waren die Ansprüche eines Patents dazu vorgesehen, um diese Frage abschließend zu klären. Was also nicht unter die Ansprüche eines erteilten Patents fällt, kann das Patent nicht direkt verletzen (direct infringement). In manchen Fällen wird diese Regelung jedoch als zu restriktiv empfunden. Daher kann ein Nachahmer auch dann wegen Patentverletzung belangt werden, wenn nicht alle Merkmale des breitesten Anspruchs in der Nachahmung auftreten. Die zugrundeliegende Idee ist die, dass die Nachahmung ein Äquivalent der Erfindung darstellt. Um zu testen, ob ein Äquivalent vorliegt, werden alle Merkmale des breitesten Anspruchs mit den Merkmalen der Nachahmung verglichen. Wenn lediglich unwesentliche Merkmale fehlen, dann liegt ein Äquivalent vor und das Patent wurde verletzt. Eine formale Methode, Äquivalenz zu prüfen, geht davon aus, dass alle Mittel des Anspruchs für denselben Zweck und mit demselben Ergebnis eingesetzt werden.

Gebrauchsmuster Das Gebrauchsmuster wird oft als »kleiner Bruder des Patents« bezeichnet. Dem Gebrauchsmusterschutz sind nur Vorrichtungen, nicht aber Verfahren zugänglich. Der Vorteil eines Gebrauchsmusters liegt vor allem darin, dass ein niedrigerer Grad an Erfindungshöhe ausreicht und dass das Verfahren kostengünstiger ist als das Patentverfahren.

MTA Ein Material Transfer Agreement ist ein von i.A. zweier Parteien geschlossener Vertrag, der die Übergabe von Material und die möglichen Folgen regelt. MTAs werden in der biologischen Forschung zunehmend eingesetzt, um einerseits sicher zu stellen, dass anderen Forschern freier Zugang zu Materialien gewährt werden kann, andererseits aber die kommerzielle Nutzung des Materials dem Geber vorbehalten bleibt. Materialien können Zelllinien, DNA, Bakterienstämme, Viren, Gewebeprobe oder ähnliches sein. Auch Information wird manchmal als Material bezeichnet, da beim Austausch von Forschungsmaterialien oft auch Informationen weitergegeben werden. Diese sollen dann der Einfachheit halber unter demselben Vertrag fallen. MTAs enthalten oft Geheimhaltungsklauseln, da eine der Rechtsgrundlagen für solche Verträge in den Bestimmungen über Handelsgeheimnisse (Trade secrets) liegt. Die wesentliche Klausel in MTAs ist jedoch das Verbot der gewerblichen Nutzung des übergebenen Materials. Eine Klausel, die eine mögliche (Lizenz) Vereinbarung regelt, ist der Fall, dass der Empfänger eine gewerbliche Nutzung wünscht, kann in das MTA aufgenommen werden. Umstritten ist derzeit die Möglichkeit des Gebers, an Erfindungen beteiligt zu sein, die der Empfänger mit Hilfe des Materials gemacht hat. Diese können nicht unter Material definiert werden, weil sie nicht übergeben worden sind und weil sie geistige Schöpfungen darstellen. Jedoch wäre eine rein finanzielle Beteiligung des Gebers an möglichen Einnahmen aus der Erfindung vielleicht angemessen, denn ohne das übergebene Material wäre die Erfindung nicht zustande gekommen.

Software, Urheberrechtsschutz Software ist grundsätzlich dem Urheberrechtsschutz (Copyright) zugänglich. Dabei wird der Quellcode als ein geschriebenes Werk interpretiert, dem die Kreativität des Programmierers zugrunde liegt. Auch der ausführbare Code, d.h. die kompilierte Version, unterliegt dem Urheberrechtsschutz, da es sich um eine Übersetzung des ursprünglichen Quellcodes handelt. Der Schutz eines Programms durch Urheberrecht setzt voraus, dass das Erstellen des Programms eine kreative Arbeit war. Die Anforderungen an die Kreativität sind jedoch sehr niedrig: Nach richterlicher Entscheidung (in den USA) war die musikalische Phrase »doo-dah-dah« in Verbindung mit einem bestimmten Rhythmus kreativ genug, um durch das Copyright geschützt zu sein. Daher ist bei Programmen anzunehmen, dass die Erfordernis der Kreativität regelmäßig gegeben sein wird. Urheberrecht und Copyright schützen nur den kreativen Ausdruck einer Idee, nicht die Idee oder gar einen Mechanismus im Programm (Algorithmus) selbst. Daher wird zunehmend versucht, Programme und die zugrundeliegenden Funktionsmechanismen über Patentrecht zu schützen.

Software, Patentschutz Software als solche ist nicht patentierbar. Dies beruht darauf, dass rein gedankliche Prozesse dem Patentschutz nicht zugänglich sein sollen. Die logischen Abläufe innerhalb eines Programms können theoretisch auch ohne Rechner auf rein gedanklicher Basis ausgeführt und ein Ergebnis erreicht werden. Dass die Komplexität heutiger Programme ein Nachvollziehen auf gedanklicher Basis nicht zulassen würde, bleibt bei dieser Betrachtungsweise außer Acht. Software braucht jedoch einen Computer und kann über dessen Schnittstellen mit der Außenwelt automatisch interagieren. Dies führte schon früh dazu, dass einige Programme in Verbindung mit der zum Ausführen erforderlichen Hardware patentiert wurden. Ein klassisches Beispiel wäre eine Steuerungssoftware für einen Fertigungsroboter. Weiter in diese Richtung gingen Beschlüsse, wonach eine Software dann patentierbar ist, wenn sie, und sei es auch nur per Berechnung, auf die Außenwelt Bezug nimmt. So wäre ein Schachprogramm nicht patentierbar, aber eine Software zur Bild- oder Tonbearbeitung (weil die von der Software bearbeiteten Bild- oder Tonsignale der Außenwelt zugehörig sind). Nach dieser Rechtsprechung sind Programme, die lediglich logische Abläufe analysieren, nicht patentierbar. Allerdings wird auch diese Linie aufgeweicht: Die BGH Entscheidung »Logikverifikation« sah ein Programm als patentierbar an, das die logischen Schaltkreise eines Computerchips überprüft. Nach Aussage des BGH war zwar das Programm selbst nicht technisch (wie es bei einem Bildverarbeitungsprogramm der Fall gewesen wäre), jedoch waren technische Überlegungen im Vorfeld der Programmierung angestellt worden. Es ist daher anzunehmen, dass die Patentierbarkeit von Programmen weiter ausgeweitet wird, eine Entwicklung, die in den USA bereits weiter fortgeschritten ist als in Europa.

Zwangslizenz (Compulsory License) Die Zwangslizenz ist ein Instrument, das es Ländern erlaubt, im allgemeinen öffentlichen Interesse, d.h. im Interesse des Wettbewerbs oder der breiten Versorgung der Bevölkerung, Lizenzen an Unternehmen zu erteilen, obwohl der Patentinhaber seine Zustimmung zu solchen Lizenzen verweigert. Zwangslizenzen werden oft im Zusammenhang mit der Versorgung der Bevölkerung mit wichtigen Medikamenten diskutiert, obwohl die TRIPS Vereinbarungen ausdrücklich vorsehen, dass Zwangslizenzen unabhängig vom Technologiebereich erteilt werden können. Dennoch ist verständlicherweise das öffentliche Interesse im medizinischen Bereich besonders schwerwiegend. Das Instrument der Zwangslizenz wird von einigen Staaten als Drohung eingesetzt, um Pharmaunternehmen dazu zu bringen, wichtige Medikamente z.B. gegen AIDS günstig zu lizenzieren. Es wird diskutiert, dass Zwangslizenzen nur dann sinnvoll sind, wenn ein Land in der Entwicklung begriffen ist und daher hohe Lizenzgebühren nicht aufbringen kann, jedoch gleichwohl Technologien nutzen muss.

DAS BIOPROFIL VON POTSDAM/BERLIN ENTWICKELT SICH

Babette Regierer, Jörg Häsel



**Verein zur Förderung
der Nutrigenomik**

Ein neues Thema etabliert sich derzeit in der Region Potsdam/Berlin: »Nutrigenomforschung« heißt die Synthese aus den drei Fachgebieten Genomforschung, Ernährungsforschung und pflanzlicher Biotechnologie und beschäftigt sich in erster Linie mit ernährungsabhängigen Krankheiten.

Die Forschung an der Entstehung chronisch-degenerativer Erkrankungen hat ergeben, dass diese zum Teil oder auch gänzlich ernährungsbedingt, d.h. in den meisten Fällen vermeidbar sind. Die immensen Kosten, die jährlich mit der Behandlung von chronisch-degenerativen Krankheiten wie Krebs oder Diabetes aufgewendet werden müssen, belasten die Volkswirtschaft erheblich: Zahlen belegen, dass ungefähr ein Viertel der anfallenden Kosten im Gesundheitssystem durch solche ernährungsbedingten Krankheiten verursacht werden.

Im Mai diesen Jahres wurde die Region Potsdam/Berlin im Rahmen der BioProfile-Fördermaßnahme des BMBF ausgezeichnet und erhält für die Bearbeitung des Themengebiete »Ernährungsabhängige Krankheiten« 35 Mio. DM über einen Zeitraum von fünf Jahren, um anwendungsbezogene Projekte zu fördern (siehe auch GENOMXPRESS 2/01). Dachorganisation für die BioProfile-Aktivitäten ist die neu eingerichtete BioProfile-Koordinationsstelle, die beim »Verein zur Förderung der Nutrigenomforschung e.V.« (www.nutrigenomik.de) angesiedelt ist. Die BioProfile-Mittel werden dazu beitragen, dass neue Arbeitsplätze in der Region Potsdam/Berlin geschaffen werden. Über das neue Netzwerk Nutrigenomforschung wird eine enge Zusammenarbeit der Partner angestrebt sowie eine Einrichtung etabliert, über die neue Kooperationen, vor allem zwischen Vertretern von Unternehmen und Forschungseinrichtungen, gefunden werden können.

Neue Entwicklungen und Dienstleistungen

werden aus den Bereichen Diagnostik, Prävention und Therapie erwartet.

Die Entwicklung von umfassender und individuell zugeschnittener Diagnostik wird ein wesentlicher Aspekt für die künftige Vermeidung von ernährungsabhängigen Krankheiten sein. Ein großes Potential für die Diagnostik liegt in der Chip-Technologie, die u.a. am Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik in Bergholz-Rehbrücke vorangetrieben wird. Neben der Chip-Technologie werden jedoch auch andere Hochdurchsatz-Methoden für die Diagnostik entwickelt. Neugründungen auf diagnostischem Gebiet sind u.a. die Scienion AG aus Berlin-Adlershof und In.Vent GmbH aus Hennigsdorf.

Die meisten der chronisch-degenerativen Erkrankungen haben eine genetische Komponente, d.h. viele Menschen tragen eine Veranlagung zur Ausprägung der Krankheiten in sich. Jedoch manifestiert sich die Erkrankung meist nur beim Zusammentreffen von genetischer Veranlagung mit einer nicht adäquaten Ernährung. So können die Erkenntnisse aus einer umfangreichen Diagnostik der jeweiligen genetischen Veranlagung dabei helfen, Erkrankungen zu vermeiden, indem eine individuelle Beratung zu Risikofaktoren und Ernährung gegeben wird.

Die Zusammenhänge von genetischer Veranlagung, individueller Ernährung und Ausprägung von Krankheiten sind bisher nur in Ansätzen



Abb. 1: Wissenschaftliche Kompetenz in der Region

Die Effizienz des regionalen Forschungsfeldes »Nutrigenomforschung« basiert auf der Interaktion zwischen den Bereichen Genomforschung, pflanzlicher Biotechnologie sowie molekularer und klinischer Ernährungsforschung.

bekannt, können jedoch mit Hilfe von intensiven epidemiologischen Studien aufgezeigt werden. In dieser Hinsicht wird die Zusammenarbeit mit solchen Institutionen von größter Wichtigkeit sein, an denen epidemiologische Studien betreut werden. Am Deutschen Institut für Ernährungsforschung in Bergholz-Rehbrücke wird eine Kohorte von 27.000 Potsdamer Bürgern im Rahmen der europäischen EPIC-Studie geführt. Über ein 20-jähriges Programm werden in verschiedenen europäischen Ländern Langzeitstudien zu Ernährungsverhalten und Ausbildung von chronisch-degenerativen Erkrankungen gemacht. Die Auswertung dieses äußerst umfangreichen und deshalb wertvollen Datenmaterials wird mit Hilfe der Bioinformatik wesentliche neue Erkenntnisse bringen. Ferner besteht bereits eine intensive Kooperation mit dem Berliner Zentrum Public Health, welches sich im Rahmen epidemiologischer Studien mit der Erforschung von Gesundheitszuständen und der Entwicklung von Konzepten zur Gesundheitsförderung und Prävention befasst.

Die genetische Grundausstattung eines Menschen birgt die Information für eine individuelle Veranlagung zur Ausbildung von Krankheiten. Mit Hilfe der Genomforschung ist man einerseits auf der Suche nach Markern, die eine solche Veranlagung repräsentieren. Andererseits will man mittels funktionaler Genomana-

lyse die Zusammenhänge im Netz der Stoffwechselfvorgänge besser verstehen lernen. Vor allem mit dem Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin-Dahlem, dem Deutschen Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH in Berlin-Charlottenburg und Unternehmen wie GenProfile AG aus Berlin-Buch befindet sich in der Region hervorragende Expertise auf dem Gebiet der Genomforschung.

Im Bereich der Prävention ist vor allem eine intensive Beratung notwendig, welche die Informationen zu der individuellen Veranlagung der Patienten mit einer intensiven Ernährungsberatung verbindet, um das Risiko für Erkrankungen zu vermeiden. Ergänzend dazu wird an der Entwicklung von gesundheitsdienlichen Lebensmitteln gearbeitet. Eine spezielle und auf individuelle Bedürfnisse abgestimmte Ernährung kann in vielen Fällen eine vorbeugende Wirkung erzielen. Eine veränderte Lebensmittelherstellung, Reduzierung von krankheits-erregenden Stoffen, aber auch neue Lebensmittelinhaltsstoffe wie z.B. cholesterinsenkende Substanzen werden im Bereich der Prävention einen neuen Stellenwert erlangen. Die TU Berlin mit den Instituten für Lebensmitteltechnologie und Biotechnologie sowie das Institut für Getreideverarbeitung IGV GmbH in Bergholz-Rehbrücke tragen wesentlich zu diesem Bereich bei.

Eine wesentliche Komponente des Netzwerkes

ist die Forschung im Pflanzenbereich. Mit Hilfe der pflanzlichen Genomforschung und einer High-Throughput-Analyse der Inhaltsstoffe wird man in naher Zukunft schädliche Inhaltsstoffe schneller auffinden und analysieren sowie neue Stoffwechselwege entdecken und Zusammenhänge aufklären können. Besondere Expertise in der Grundlagenforschung haben das Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie in Golm, die Universität Potsdam und die Freie Universität Berlin. Mit dem Institut für Gemüse- und Zierpflanzenbau in Großbeeren befindet sich auch eine Institution im Netzwerk, die hervorragende Expertise zu Pflanzenbau und Züchtung und die Auswirkungen auf die Zusammensetzung der Inhaltsstoffe besitzen. Hinzu tritt das gesamtdeutsche Projekt »Genomanalyse im biologischen System Pflanze«, kurz GABI genannt, dessen Aufgabengebiet nicht nur Genomforschung als Grundlagenforschung betreibt, sondern auch die anwendungsorientierten Aspekte der Pflanzenforschung betont. Die Mitglieder des GABI-Projektes sind z.T. bereits Partner im neuen Verbund Nutrigenomforschung.

Das Spektrum im Bereich der Pflanzenforschung reicht von der Genomanalyse und Expression Profiling bis hin zur Analyse von Proteinen, Metaboliten und sonstigen Inhaltsstoffen mit den verschiedensten Methoden unter Einbeziehung der Bioinformatik. Die Ana-

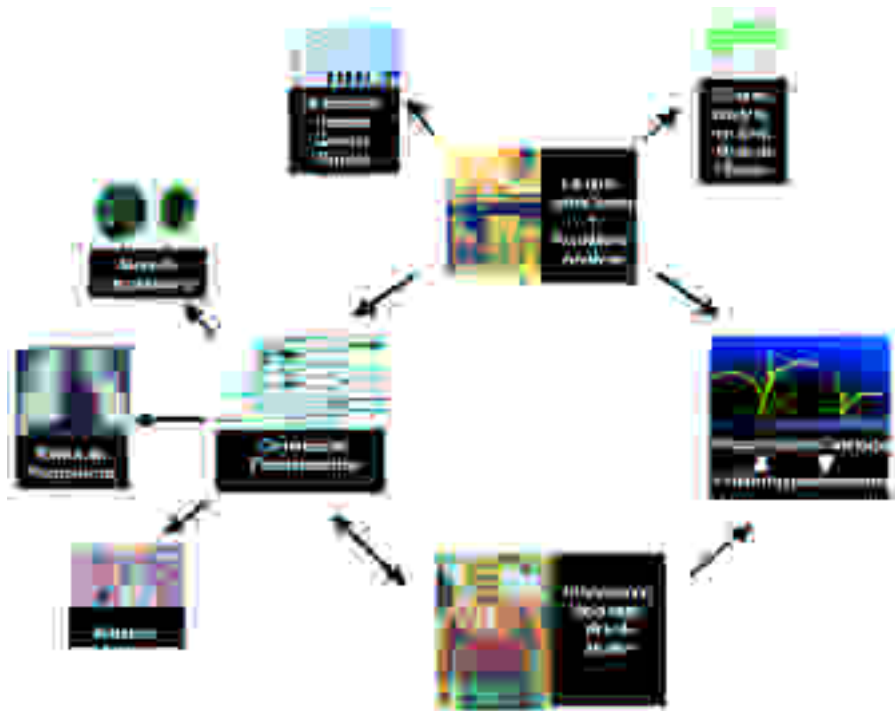


Abb. 2: Methodische Kompetenz in der Region
Die unterschiedlichen Elemente der drei Schwerpunktfelder Genomforschung, pflanzliche Biotechnologie sowie molekulare und klinische Ernährungsforschung werden zur Aufklärung der genetischen Ursachen von ernährungsbedingten Erkrankungen bis hin zur Entwicklung von funktionellen Nahrungsmitteln sowie neuen Technologien und Dienstleistungen eingesetzt.

lytik kann für verschiedene Pflanzen, Organe und Gewebe gemacht werden, sogar Einzelzellanalytik wird in naher Zukunft für die verschiedensten Fragestellungen möglich sein. Diese Untersuchungen werden sowohl an Wildtyppflanzen vorgenommen, aber auch Mutanten und transgene Pflanzen werden genutzt, um neue Erkenntnisse über den pflanzlichen Stoffwechsel zu gewinnen. Als Modellpflanze wird in vielen Fällen *Arabidopsis thaliana* verwendet, aber auch Kartoffel und Tomate, Reis, Mais und Zuckerrübe sowie einige exotische Pflanzen werden je nach Fragestellung untersucht. Die PlantTec Biotechnologie GmbH aus Potsdam und die metanomics GmbH & Co KGaA aus Berlin beschäftigen sich in ihren Unternehmen im Rahmen der Biotechnologie hauptsächlich mit pflanzlichem Material.

Neue Therapeutika für chronisch-degenerative Erkrankungen schließlich werden in Kooperationen von Universitäten bzw. Forschungsinstituten mit Kliniken entwickelt. Thematische Schwerpunkte im Rahmen der BioProfile-Fördermaßnahme in der Region Potsdam/Berlin werden folgende Krankheitsbilder sein:

- Maligne Erkrankungen
- Allergien
- Metabolisches Syndrom, Adipositas, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes

Eine hervorragende Zusammenarbeit von Forschung und Klinik findet man auf dem bio-

medizinischen Campus in Berlin-Buch, wo sich renommierte Forschungsinstitute wie das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin und das Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie in unmittelbarer Nachbarschaft mit Kliniken wie der Robert-Rössle-Klinik für Krebserkrankungen und der Franz-Volhard-Klinik für Herz-Kreislauf-Erkrankungen befinden. Aber auch die Einrichtungen der Charité sowie das Universitätsklinikum Benjamin Franklin tragen mit ihrer Expertise bei. In Kooperation mit dem DIfE steht am Universitätsklinikum Benjamin Franklin die Stoffwechselstation »Siegfried Thannhauser« mit 6 Betten zur Verfügung. Hier können Untersuchungen zu definierter Lebensmittelaufnahme und Verarbeitung im Körper durchgeführt werden.

Zur Entwicklung neuer Wirkstoffe wird in zunehmendem Maße auch das BMBF-Leitprojekt »Proteinstrukturfabrik« in Berlin-Charlottenburg sowie dessen kommerzielle Ausgründung PSF biotech AG beitragen, die in großem Maßstab Proteine kristallisieren und anhand der Kristalle Strukturaufklärung betreiben. So können Wirkstoffe mit großer Effizienz und Genauigkeit entwickelt werden. Aber auch Darreichungsform und -verpackung könnten die Effizienz von Therapeutika steigern; daran arbeiten u.a. das Fraunhofer-Institut für Angewandte Polymerforschung, das Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung

sowie die Capsulation AG in Golm.

Die fünf Jahre Förderphase sollen nun dazu genutzt werden, um im Zusammenspiel von Forschung und Wirtschaft intensiv an der Umsetzung von anwendungsorientierten Projekten zu arbeiten. Die Voraussetzungen sind ideal, dass durch die Interdisziplinarität des Gesamtkonzeptes neue Ideen entstehen und innovative Produkte entwickelt werden können.

Informationen: www.nutrigenomik.de

Dr. Babette Regierer
Interdisziplinärer Forschungsverbund
Humangenomforschung

Heubnerweg 6

14059 Berlin

Tel.: 030 32639 157/102

Fax: 030 32639 159

regierer@forschung-berlin.de

www.forschung-berlin.de/genom/

Dr. Jörg Häseler
DIfE - Deutsches Institut
für Ernährungsforschung

Arthur-Scheunert-Allee 114-116

14558 Bergholz-Rehbrücke

Tel: 033200 88 335

Fax: 033200 88 503

presse@www.dife.de

www.dife.de

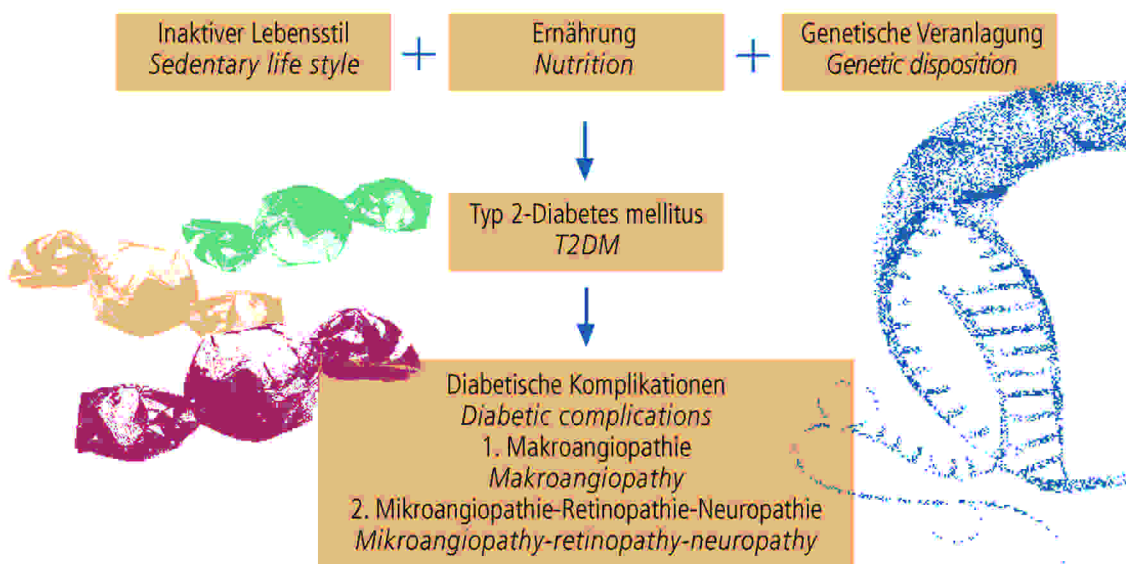


Abb. 3: Das Zusammenwirken mehrerer Faktoren kann zur Diabetes-Erkrankung führen.

»BOOK OF LIFE – DAS LEBEN IST EIN TEXT«

in der Berliner Urania 12. –15. 11. 01 · Wissenschaftler aus Berlin und Brandenburg stellen sich im »Jahr der Lebenswissenschaften« der Öffentlichkeit

Einen umfassenden Einblick in die verschiedenen Bereiche der Lebenswissenschaften ermöglicht die Veranstaltung »Book of Life – Das Leben ist ein Text«. Zehn namhafte Berliner und Brandenburger Forschungsinstitutionen, darunter auch das DHGP und GABI, organisieren unter Einbeziehung renommierter Fachleute die vom 12. bis 15. November 2001 in der Berliner Urania stattfindende Veranstaltung. Auf verständliche und unterhaltsame Weise soll die Sprache des Lebens einer breiten Öffentlichkeit vermittelt werden. Das komplexe Spektrum von Themen aus den Lebenswissenschaften decken vier Veranstaltungstage ab, die jeweils unter ein anderes Motto gestellt wurden. Der erste Tag ist mit dem Titel »My Code – die Sprache des Lebens« den hochspezialisierten Technologien gewidmet, die bei der Genom- und Proteomforschung zum Einsatz kommen und grundlegende Zusammenhänge alles Lebendigen aufklären helfen. Welche neuen Optionen liefern Ergebnisse aus diesen Wissenschaftszweigen für die Medizin? Unter dem Motto »Myself – die Medizin von Morgen« bieten Experten aus Medizin und Pharmazie Einsichten in neuartige Bereiche von Prävention, Diagnose und Therapie von Krankheiten. Die Veranstaltungen des 14. Novembers konzentrieren sich mit »My Food – die Ernährung der Zukunft« auf die zukünftigen Herausforderungen, die sich für die pflanzliche Biotechnologie und die Ernährungswissenschaften im Bereich Sicherheit und Qualität von Nahrungsmitteln ergeben werden. Auch das neue Forschungsgebiet Nutrigenomics, das neuartige Ansätze für Gesundheit und Ernährung liefern soll, wird dort präsentiert. Während des letzten Tages der Veranstaltung steht mit »My Future – die Perspektiven des Machbaren« die ethische Betrachtung

von Genomforschung, Präimplantationsdiagnostik (PID), Stammzellforschung und therapeutischem und reproduktivem Klonen im Mittelpunkt.

Die Programmpunkte der Vormittage wenden sich insbesondere an Schulklassen ab der 10. Klassenstufe. Am Nachmittag bilden interaktive

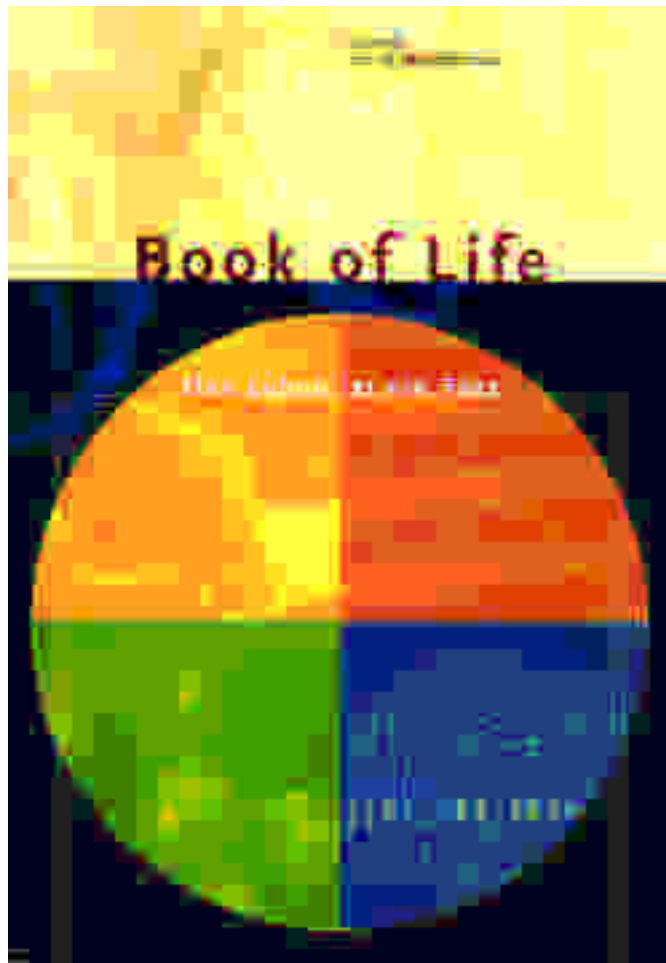
des 21. Jahrhunderts?«. Das genaue Programm sowie die Adressliste mit Ansprechpartnern und Anmelde-möglichkeiten für Schulklassen findet sich unter

www.forschung-berlin.de/Jdl

»Book of Life – Das Leben ist ein Text« findet im Rahmen des von der Bundesministerin für Bildung und Forschung Edelgard

Bulmahn für 2001 ausgerufenen

»Jahr der Lebenswissenschaften« statt. Unter diesem Motto ruft das BMBF das ganze Jahr über bundesweit zu Vorträgen, Ausstellungen und Diskussionen auf, auf denen Wissenschaftler ihre Ergebnisse in unterschiedlicher Form publikumsnah einer breiten Öffentlichkeit präsentieren. Dem großen Interesse an der Gen- und Genomforschung möchten zehn Berliner und Brandenburger Forschungseinrichtungen mit der mehrtägigen Veranstaltung »Book of Life – Das Leben ist ein Text« entgegenkommen und das komplexe Gebiet der Genomforschung zum »Anfassen« präsentieren. Zu den Organisatoren gehören das Deutsche Institut für Ernährungsforschung aus Potsdam-Rehbrücke, das Fraunhofer-Institut für Angewandte Polymerforschung, Gläsernes Labor – Biomedizinischer Forschungscampus Berlin-Buch (BBB), der Interdisziplinäre Forschungsverbund Humangenomforschung aus Berlin, das Koordinationszentrum für Strukturforschung aus Adlershof, das Berliner Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, das Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie aus Golm, die Proteinstrukturfabrik, ein Leitprojekt des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) aus Berlin, das Deutsche Humangenomprojekt (DHGP) und das Projekt »Genomanalyse im Biologischen System Pflanze«.



Veranstaltungen, darunter eine Multimedia-Show, die Lehrerfortbildung und die Präsentation des Schülerwettbewerbs ein weitgefächertes Angebot für die breite Öffentlichkeit. Die Abende bieten allen Interessierten Vorträge zu aktuellen Themen. Am 14. November diskutieren Wissenschaftler die provozierende These »Lebenswissenschaften – Leit(d)wissenschaft

Molekulare Pflanzenphysiologie aus Golm, die Proteinstrukturfabrik, ein Leitprojekt des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) aus Berlin, das Deutsche Humangenomprojekt (DHGP) und das Projekt »Genomanalyse im Biologischen System Pflanze«.

1. DAHLEMER PRESSESEMINAR: EINE »GUTE PRESSE« FÜR DIE HUMANGENOMFORSCHUNG

Christina Schröder und Jörg Wadzack

Fast 50 Journalisten, davon rund die Hälfte aus Berlin, haben vom 25.-27. Juni 2001 am ersten Presseseminar Humangenomforschung im Harnackhaus in Berlin-Dahlem teilgenommen. Gemeinsam mit der DHGP-Geschäftsstelle konzipiert und weitgehend vom Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V. getragen, bot das Seminar den Teilnehmern kompaktes Wissen (»Auf deutsch! Und verständlich!«), einen Einblick in den Laboralltag im MPI für Molekulare Genetik sowie die Gelegenheit zum Selbst-Experimentieren im Gläsernen Labor in Berlin-Buch. Nach dem Bekunden der Teilnehmer war es für alle eine angenehme Tagung mit vielen neuen Kontakten.

Gleich am Einführungsvortrag von Jens Reich entzündete sich eine lebhaftige Diskussion, die auch an den beiden folgenden Tagen weitergeführt wurde. Die Patentierbarkeit der Ergebnisse der Humangenomforschung stand dabei ebenso im Mittelpunkt des Interesses wie das Recht des Patienten an seinen Körpersubstanzen (z. B. Blutproben oder Biopsie-Material), die in der Forschung weiter verwendet werden. Der Mannheimer Jurist Jochen Taupitz – er ist ebenso wie Jens Reich Mitglied im Nationalen Ethikrat – stellte klar, dass auch für Forschungszwecke zur Verfügung gestelltes Material dauerhaft vom Persönlichkeitsrecht des Individuums erfasst bleibt. Freilich gibt es dazu

bisher weder eine einschlägige Rechtsprechung noch gar gesetzliche Regelungen. Staatssekretär Wolf-Michael Catenhusen forderte in seinem Abschlussvortrag einen »strukturierten Diskurs« und die »internationale Vernetzung der Debatte« über die Genomforschung. Beide werden Voraussetzungen dafür sein, dass die erforderlichen Regelungen in Deutschland zügig und im Sinne des größtmöglichen medizinischen Fortschritts getroffen werden. In diesem Zusammenhang hat er deutlich vor einem Alleingang Deutschlands in der Bioethik und -patentdebatte gewarnt und einen solchen Weg als falsch bezeichnet.

Im Gläsernen Labor, am Max-Delbrück-Zentrum in Berlin-Buch, hatten die Journalisten am dritten Tag die Möglichkeit, nach der vielen Theorie selbst Hand anzulegen und in einem Laborversuch ihre eigene DNA aus dem Mundspeichel zu isolieren. Die gewonnene DNA wurde mittels Polymerase-Kettenreaktion vervielfältigt und in einem Agarosegel visualisiert. Auch wenn im Rahmen des Vormittags das Interesse am Thema sowie der Wissensdrang der Journalisten schier unendlich schien und das Team des Gläsernen Labors viele Fragen beantworten musste, machte sich bei den Journalisten am Ende eine gewisse Ernüchterung breit, weil die praktische Gentechnik ja doch eher unspektakulär ist, viel Wartezeit und Leerlauf

beinhaltet und im wesentlichen nichts zu sehen ist.

Die Referenten des Presseseminars – teils aus Arbeitsgruppen des DHGP, teils aus Mitgliedsunternehmen des Fördervereins – äußerten sich nicht nur zufrieden über die Pressekontakte, die sie knüpfen konnten, sondern begrüßten auch die Erfahrung des »Perspektivwechsels«: Nach wie vor sehen ja viele Wissenschaftler der Begegnung mit Journalisten mit gemischten Gefühlen entgegen. Diese stehen häufig unter enormem Zeit- und Erfolgsdruck und müssen komplizierte Sachverhalte in 1'30" darstellen und bewerten. Das Seminar hat das Verständnis dafür gefördert und so geholfen, die Scheu vor »der Presse« zu überwinden. Das hilft nicht nur der eigenen Karriere, sondern bereichert vor allem den bereits genannten gesellschaftlichen Diskurs, der ohne die Mittlerrolle der Medien ja gar nicht denkbar ist.

Förderverein und DHGP-Geschäftsstelle hoffen daher für das nächste Presseseminar auf ein ebenso glänzendes Referententeam wie diesmal und bedanken sich nochmals herzlich bei allen, die mitgemacht haben. Das 2. Presseseminar Humangenomforschung soll im nächsten Jahr an einem anderen Biotech-Standort stattfinden, um weitere Redaktionen anzusprechen. Erste Anfragen von Journalisten liegen bereits vor.



Wolf-Michael Catenhusen, Parl. Staatssekretär im BMBF erläutert den Journalisten die aktuellen politischen Ansichten zur Bio-Ethik und zu Bio-Patenten.



Im 'Gläsernen Labor' isolieren die Journalisten die DNA aus dem eigenen Speichel.



Am Ende des Vormittags wird die isolierte DNA zur Visualisierung auf ein Gel geladen.

TREFFEN AM SEE

12th International Conference on Arabidopsis Research

Impressionen aus Madison, der Hauptstadt des US Bundesstaats Wisconsin. Das State Capitol in Madison ist der zentrale Punkt der Stadt und erinnert architektonisch an seinen »berühmten Bruder« in Washington.



Das jährliche Treffen der internationalen Arabidopsis Forschergemeinschaft fand vom 23.-27. Juni wie im Vorjahr in Madison, der Hauptstadt des US Bundesstaates Wisconsin statt. Tradition bei diesem Treffen ist es, dass die »Großen« der Arabidopsis Forschung etwas im Hintergrund bleiben. Hier kommen eher diejenigen zu Wort, die »Hands on Science« im Labor legen. Seit Jahren hat die Konferenz eine wachsende Interessentengemeinschaft angezogen, was neben den angenehmen Meetingbedingungen mit der wachsenden Bedeutung des Modellorganismus Arabidopsis thaliana zu tun hat.

Auch dieses Jahr zeichnete sich das Treffen durch abwechslungsreiche und spannende Beiträge der Tagungsteilnehmer aus. Die Themen der Referate waren sehr vielfältig, immer wieder angesprochen wurde jedoch das Problem der Komplexität der Regulation von Genen und das häufige Auftreten von Genen ähnlicher bzw. überlappender Funktion. Die regulativen Netzwerke in Pflanzen stellen sich bei weitem größer und vielschichtiger dar als bisher angenommen. Deutlich wurde, dass zum Verständnis dieser Netzwerke neue Methoden, wie die Transkript- oder Metabolitprofilierung

angewandt werden müssen. Immer mehr setzen sich diese Methoden für die Analyse im Hochdurchsatzverfahren durch.

Aber nicht nur die Technik der Analysen sollte nach Meinung der Tagungsteilnehmer das Verständnis der pflanzlichen Gen-Netzwerke erleichtern. Angestrebt werden sollte eine integrative Vernetzung der entsprechenden Daten und Datenbanken. Immer wieder wurde auf die Notwendigkeit der Offenheit von Ressourcen hingewiesen, um zum einen Dopplungen bei der Bereitstellung dieser Ressourcen und in der Herangehensweise an bestimmte Fragestellungen



Die Konferenzpause auf der Seeterrasse zum »Lake Mendota« verwöhnte alle Teilnehmer bei bestem Sonnenschein und angenehmen, sommerlichen Temperaturen. Dieses Ambiente ist mit Gewissheit ein Grund für das steigende Interesse an der internationalen Arabidopsis Konferenz.



Madison liegt malerisch eingebettet zwischen zwei Seen, dem »Lake Mendota« und dem »Lake Monona«. Der Campus der University of Wisconsin erstreckt sich entlang des »Lakes Mendota«.



Die Memorial Union der University of Wisconsin in Madison ist der zentrale Punkt des Campus.

gen zu vermeiden, zum anderen um Kooperationen zu ermöglichen.

Für mehr und mehr Stoffwechselwege sind sämtliche Gene bekannt, so dass neben der Funktion von Netzwerken immer stärker evolutionäre Fragen, z.B. warum sich ein bestimmtes Gen in dieser Form herausgebildet hat, beantwortet werden. Die natürliche genetische Diversität von Pflanzen stellte einen besonderen Schwerpunkt der Vorträge und Workshops dar. In deren Mittelpunkt stand vor allem die Nutzung der Diversität, um Gene zu finden und durch QTLs zu beschreiben. Nach der bereits vollständigen Sequenzierung und Annotation des Arabidopsisgenoms haben nun weltweit Arbeiten begonnen, diese Daten zu verifizieren und zu präzisieren.

Neben dem wissenschaftlichen Austausch schuf das Madison Meeting die Möglichkeit für informelle Gespräche. So nutzten Vertreter der amerikanischen National Science Foundation (NSF) gemeinsam mit amerikanischen und deutschen Wissenschaftlern die Möglichkeit, über potenzielle Kooperationen auf dem Gebiet der Analyse von Genfamilien zu diskutieren. Beide Seiten, DFG und NSF, zeigten sich an einer bilateralen Kooperation sehr interessiert. Darüber hinaus traf sich, auch schon traditionell, das »Arabidopsis Multinational Steering Committee« (AMSC), um über die Zukunft der international koordinierten Arabidopsisforschung zu beraten. Zustimmung fand bei diesem Gremium der Gedanke einer koordinierten Funktionsaufklärung des Genoms. Hintergrund dieser Überlegung sind die guten

Erfahrungen bei der international koordinierten Sequenzierung des Genoms von Arabidopsis. Erfreulich für die deutsche Seite bei diesem Treffen war, dass die gewachsene Bedeutung der Pflanzengenomforschung im Allgemeinen und der am Modellorganismus Arabidopsis thaliana im Speziellen Rechnung getragen wurde. So sind nun zwei deutsche Wissenschaftler Mitglieder dieses internationalen Gremiums. Neben Gerd Jürgens ist Thomas Altmann als neues Mitglied in das »Arabidopsis Multinational Steering Committee« aufgenommen worden und zu dessen stellvertretendem Vorsitzenden gewählt worden. Neuer Vorsitzender des AMSC wurde Dr. Mike Sussman von der University of Wisconsin.

Die Zunahme der Arabidopsis Forschungsaktivitäten im asiatischen Raum war ebenfalls ein Thema dieser Sitzung. Es wurde beschlossen, dass ein Vertreter Chinas in den Lenkungsausschuss aufgenommen werden soll. Die Arbeitsfähigkeit des AMSC wird in Zukunft durch eine Geschäftsstelle mit einem Koordinator unterstützt. Als wichtigste Aufgaben dieses Gremiums wurden die Benennung von Kurz- und Langzeitzielen bei der zukünftigen internationalen Arabidopsisforschung (z.B. die Organisation und Koordination von cDNA-Banken, KO- und Überexpressionsmutantensammlungen, von Antikörper- und Proteinbanken, die Metabolomanalyse sowie ein koordiniertes 3D-Proteinstrukturanalyseprogramm) und die Beobachtung und Zusammenführung der internationalen Aktivitäten benannt sowie die Formulierung von Empfehlungen für

weiterführende Forschungsförderung durch die verschiedenen Organisationen. Hilfreich auf diesem Weg könnte die Verabschiedung eines Dokuments werden, in welchem die verschiedenen nationalen Initiativen zusammengefasst sind.

Entsprechend der vor einigen Jahren eingeführten Regelung, nach der jedes dritte internationale Arabidopsis-Treffen außerhalb der USA stattfindet, wird das 13. internationale Arabidopsis-Treffen im kommenden Jahr vom 28. Juni bis 2. Juli in Sevilla stattfinden. Bleibt zu wünschen, dass im kommenden Jahr die GABI Arabidopsis Forschergruppen auf diesem Forum deutlicher präsent sein werden und Ihre Ergebnisse der internationalen Arabidopsis Forschergemeinschaft präsentieren.

Weitere Informationen zum Meeting im Netz unter:

www.wisc.edu/union/info/conf/arabidopsis/arabidopsis.html

»STRUCTURAL GENOMICS« – PROTEINSTRUKTUREN IM ZEITALTER DER GENOMFORSCHUNG

Der DHGP Round Table 8 in Berlin: Proteinstruktur und Rational Drug Design · Oliver Werner

Mit der Vervollständigung der Sequenz des menschlichen Genoms rückt die Analyse der Genprodukte und deren mögliche Nutzung als Angriffspunkte für pharmazeutische Wirkstoffe immer weiter in den Blickpunkt sowohl des wissenschaftlichen als auch des wirtschaftlichen Interesses. Neben der Analyse von Expressionsmustern auf Proteinebene (Proteomik) ist dabei vor allem die Strukturaufklärung von Proteinen von Bedeutung, welche zur ab initio Entwicklung oder Weiterentwicklung von Medikamenten beitragen kann.

In diesem Sinne stieß der nun schon zum achten Mal von der Patent- und Lizenzagentur im DHGP (PLA) und dem Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V. organisierte Round Table am 2./3. Juli 2001 zum Thema 'Proteinstruktur und Rational Drug Design' auf reges Interesse. Mehr als 70 Teilnehmer aus Wissenschaft, Industrie und dem Patent-/Rechtsbereich folgten im Harnack-Haus der Max-Planck-Gesellschaft in Berlin zu Beginn einer Darstellung kritischer Punkte der Prozesskette vom Protein hin zur Proteinstruktur. Ein erster wichtiger Schritt auf diesem Weg ist die Gewinnung einer ausreichenden Proteinmenge in hinreichender Reinheit. Für viele Proteine, für die rekombinante Expression *in vivo* problematisch ist, stellt das von Erhard Fernholz (Roche Diagnostics, Penzberg) vorgestellte *in vitro* 'Rapid Translation System' (RTS) eine Alternative dar, mit dem schnell und verlässlich auch größere Proteinmengen hergestellt werden können, wie sie für die Röntgenstruktur- oder NMR-Analyse benötigt werden. Ein möglicher Grund für schlechte Ausbeuten bei der Proteinproduktion sowohl *in vitro*, als auch *in vivo* ist in fehlerhafter Faltung der Polypeptide zu suchen, wofür von Rainer Rudolph (Universität Halle) Lösungsansätze aufgezeigt wurden. Eine pharmakologisch hochinteressante, aber technisch sehr schwierig handhabbare Klasse von Proteinen ist die der membranständigen Rezeptoren. Helmut Reiländer (Aventis Pharma Deutschland, Frankfurt) schilderte am Beispiel der G-Protein gekoppelten Rezeptoren Strategien für Proteinproduktion und Proteinreinigung im Großmaßstab.

Jenseits der 'nassen Biologie' zeigte im Anschluß Nicolas Guex (GlaxoSmithKline, Genf) derzeitige Grenzen und Möglichkeiten eines *in silico* Ansatzes zur automatisierten Modellierung von Proteinstrukturen in großem Maßstab auf der Basis von bereits gelösten Strukturen in Verbindung mit Sequenzvergleichen auf.

Diese Vorträge spannten den Bogen zu Udo Heinemann (Proteinstrukturfabrik, Berlin) und John C. Norvell (NIGMS, Bethesda), die jeweils öffentlich geförderte Großprojekte in Deutschland und den USA zur Aufklärung der dreidimensionalen Strukturen aller Proteine und sonstiger wichtiger Biomoleküle von Schlüsselorganismen präsentierten. Dieser Ansatz – mittlerweile weithin als 'Structural Genomics' bezeichnet – involviert in beiden Initiativen die Entwicklung und den Einsatz von Hochdurchsatztechnologien zur Produktion und Strukturanalyse (Röntgenstrukturanalyse und NMR) von Proteinen zur Aufklärung neuer Faltungsmotive.

Eine vergleichbare Strategie im industriellen Bereich verfolgt die in San Diego ansässige Firma Structural GenomiX, wie von Eric de La Fortelle erläutert wurde. Structural GenomiX bietet seinen Kunden eine integrierte Plattform zur strukturbasierten Wirkstofffindung, wobei auch computergestützte Modellierung von Strukturen intensiv verwendet wird. Während Structural GenomiX zur Strukturaufklärung mit Röntgenstrukturanalyse arbeitet, hat sich die Garching Start-up Firma Novaspin Biotech auf die Anwendung der NMR-Technologie spezialisiert. Murray Coles (Novaspin Biotech) zeigte, daß die NMR-Technologie insbesondere für die schnelle und sensitive Identifikation schwach bindender Liganden und die Ligan- denoptimierung geeignet ist.

Mit derartigen Liganden beschäftigte sich dann Johann Gasteiger (Computer-Chemie-Centrum, Universität Erlangen). Da die biologischen Eigenschaften einer chemischen Substanz von ihnen, in erster Linie elektrischen, Oberflächeneigenschaften bestimmt werden, versuchen Chemoinformatiker durch Modellierung von Moleküloberflächen Vorhersagen über deren Eignung als pharmazeutischen Wirkstoff zu

treffen. Mit einer speziellen Gruppe von potentiellen Liganden, den Spiegelmeren, arbeitet die Noxxon Pharma AG in Berlin. Bernd Eschgfäller stellte den *in vitro* Selektionsprozess für Nukleinsäuren vor, mit dessen Hilfe Noxxon spezifisch bindende Oligonukleotide entwickelt, die als pharmazeutisch wirksame Substanzen eingesetzt werden können.

Der zweite Tag der Round Table Veranstaltung gehört thematisch traditionell dem Schutz geistigen Eigentums und damit zusammenhängender Fragestellungen, sowie den Einrichtungen im DHGP.

Christian Osterrieth (Kanzlei Clifford Chance Pünder, Düsseldorf) beschäftigte sich in seinem Vortrag mit wissenschaftlich-technischem Know-how und dessen Verwertbarkeit. Know-how ist definiert als substantielles geheimes technisches Wissen, das in geeigneter Form niedergelegt ist. Im Vergleich zum Patent, das 18 Monate nach der Anmeldung der Öffentlichkeit zugänglich gemacht wird, kann Know-how auf unbestimmte Zeit geheim gehalten werden. Während jedoch beim Patent der Anmelder das Recht erhält, anderen die Nutzung seiner Erfindung zu verbieten, ist Know-how jederzeit durch ungenügende Geheimhaltung oder Patentierung anderer in seinem Bestand bedroht.

Bernard Huber (Patentanwälte Huber & Schüssler, München) erläuterte in seinem folgenden Vortrag die begriffliche Unterscheidung von »Forschung an« und »Forschung mit« patentierten Gegenständen. Während die Forschung mit einem patentierten Gegenstand, z.B. die Verwendung eines patentierten Verfahrens vom Patentinhaber genehmigt werden muß, ist Forschung zur Verbesserung und Weiterentwicklung sowie zur Auffindung weiterer Funktionen und Verwendungen eines patentierbaren Gegenstands ohne Zustimmung des Patentinhabers möglich. Dieses 'Forschungsprivileg' genießt in der Rechtsprechung insbesondere der Vereinigten Staaten einen sehr hohen Stellenwert. In diesem Sinne kam auch eine anschließende Diskussion, die Hartmut Oschkinat (FU Berlin) am Vortag in seinem Vortrag 'Systematic NMR-based Ligand Design' im

Hinblick auf die 'SAR by NMR'-Technologie (structure-activity relationships by nuclear magnetic resonance) schon angestoßen hatte zu dem Ergebnis, daß die gegenwärtige intensive Patentierungspraxis von Industrieunternehmen die Forschungsfreiheit auch in Zukunft nicht wesentlich beeinträchtigen wird. Einzelfälle, in denen dies jedoch der Fall ist, sollten von der Scientific Community auch rechtlich angegangen werden.

Durch die steigende wirtschaftliche Bedeutung wissenschaftlicher Forschungsergebnisse auch und gerade im Biotechnologiebereich sowie zur Klärung von Haftungsfragen und Fragen zum geistigen Eigentum ist die vertragliche Regelung von Materialübertragungen bei wissenschaftlichen und nichtwissenschaftlichen Kooperationen von besonderer Wichtigkeit. Oliver Kemper (Fraunhofer Patentstelle, München) erläuterte in seinem Vortrag die grundlegenden Elemente von Materialübertragungsvereinbarungen (MTAs) und stellte unter anderem das vom Patentkoordinierungsteam (PKT) erarbeitete MTA zur Materialübertragung im DHGP vor, das als Modell-Vereinbarung von allen akademischen Institutionen in Deutschland verwendet werden kann (erhältlich auf der PLA-Homepage unter www.pst.fhg.de/pla/noncom_mta.htm).

Mit dem Vortrag von Johannes Maurer (Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH, Berlin) begann die Vorstellung der Arbeit einzelner Einrichtungen im DHGP. Während die ursprüngliche Aufgabe des Ressourcenzentrums (RZPD) die Sammlung und Verbreitung von genetischem Material, sowie die Sammlung von mit diesem Material erzeugten Daten

war, eröffnen sich mit dem Fortschreiten des Humangenomprojekts hin zu funktionellen Analysen, sowie der Umwandlung des RZPD in eine GmbH neue Möglichkeiten und Perspektiven. So entwickelt das RZPD im Sinne eines »one gene – many clones« Konzeptes fortlaufend neue marktorientierte Produkte entlang der Forschungskette Genomics, Transcriptomics, Proteomics/Functional Genomics, die sowohl für die Wissenschaft als auch für Industrie von hohem Interesse sind.

Lena Grimm (PLA, München) beschäftigte sich in ihrem Vortrag mit wichtigen Elementen und möglichen Formen von Kooperationsverträgen im DHGP. Diese werden im Bewilligungsbescheid des BMBF von den in Konsortien zusammengefassten Arbeitsgruppen gefordert, um die Zusammenarbeit der Gruppen untereinander zu regeln und darüber hinaus Fragen z.B. externer Kooperationen und wirtschaftlicher Verwertung vorab zu klären. Die Beratung der Arbeitsgruppen bei der Abfassung dieser Verträge ist mittlerweile zu einem wichtigen Arbeitsbereich der PLA geworden, wie auch Oliver Werner (PLA, München) in seiner Vorstellung des PLA-Jahresberichts 2000 (erhältlich auf der PLA-Homepage unter www.pst.fhg.de/pla/german/profil/JB-2000.pdf) feststellte. Oliver Werner gab einen Einblick in die Patentierungs- und Verwertungsaktivitäten der PLA im Jahr 2000, in dem das Niveau der Vorjahre trotz des Beginns einer neuen DHGP-Förderungsrunde erfreulicherweise gehalten werden konnte. Als kritisch bewertete er jedoch, daß es Grund zu der Annahme gebe, dass ein signifikanter Anteil der Publikationen von DHGP-Arbeitsgruppen nicht zum erforderlichen PLA-

Publication Screen eingereicht wird, wogegen Maßnahmen eingeleitet würden.

Christian Stein, der ab August 2001 eine neue Aufgabe übernimmt, dankte zum letzten Mal in seiner Eigenschaft als Leiter der PLA am Ende des Round Table 8 allen Rednern und Teilnehmern für Ihren Beitrag zu dieser Veranstaltung. Besonderen Dank fand er für die Mitglieder im DHGP, den Verein zur Förderung der Humangenomforschung und die Fraunhofer Patentstelle, die seine Arbeit in den letzten Jahren ermöglicht und entscheidend mit geprägt hatten. Für seine Verdienste im Aufbau und der Etablierung der PLA als bedeutender Institution im Bereich der Patentierung biotechnologischer Erfindungen dankte Thomas von Rügen (Morphosys AG) Christian Stein stellvertretend für den Verein zur Förderung der Humangenomforschung und gab ihm für seine neue Aufgabe die besten Wünsche mit auf den Weg.

Der Tagungsband zum DHGP Round Table 8 »Protein Structure and Rational Drug Design« mit Abstracts und Präsentationen der Sprecher (ca. 150 Seiten) ist voraussichtlich ab September 2001 bei der Patent- und Lizenzagentur im DHGP (PLA) zum Preis von DM 250.- erhältlich. Bestellungen richten Sie bitte an:

Patent- und Lizenzagentur im Deutschen Humangenomprojekt
Dr. Oliver Werner

Fraunhofer-Patentstelle

Leonrodstr. 68 · 80636 München
Tel.: +49-89-1205-649
Fax.: +49-89-1205-124
oliver.werner@pst.fhg.de

BIO 2001 – SAN DIEGO 24.-27. JUNI

Lena Grimm (Patent- und Lizenzagentur im Deutschen Humangenomprojekt)

»If this meeting gives you a year's worth of partnerships, networking and new opportunities for growth in our industry in just three days – then we have accomplished our mission«. Mit diesen Worten hieß Carl B. Feldbaum, der Präsident der »Bio Industry Organisation« die Besucher der diesjährigen »International Biotechnology Convention & Exhibition« willkommen. Die jährliche Konferenz ist die weltweit größte

in der Biotechnologie und bietet neben Spezialsymposien, Präsentationen und Meetings insbesondere kleinen Start-up Unternehmen die Chance, sich auf einem Messestand zu präsentieren.

Sicher nicht zuletzt der Ort, an dem die BIO 2001 stattfand, sorgte dafür, dass alle bisher aufgestellten Rekorde an Teilnehmern, sowohl von Besucherseite als auch der ausstellenden

Firmen gebrochen wurden. Die Anzahl der registrierten Teilnehmer überschritt 14.000 (30% mehr als im Vorjahr), ca. 800 Firmen aus 44 Ländern stellten auf der Industrie-Ausstellung aus und boten Gelegenheit im Gespräch, Firma und Produkte kennenzulernen.

San Diego kann im Bereich der Biologie und Biotechnologie auf eine lange Tradition zurückblicken, 1903 wurde bereits die Scripps Institu-

tion of Oceanography gegründet, 1963 kam das Salk Institute for Biological Studies hinzu und 1978 wurde mit der ersten Biotech-Firma, Hybritech, der Grundstein für eine aufstrebende Biotech-Industrie gelegt.

Auf der viertägigen Veranstaltung fanden jeden Tag 16 Parallelveranstaltungen aus den Bereichen Business Development, Klinische Zulassung, Kommunikation, globale Geschäftsbeziehungen, Finanzen, Agrar und Ernährung, Industrie und Umwelt, Gewerblicher Rechtsschutz, Politik/Ethik, Produktentwicklung und Produktion, Verkauf und Marketing und nicht zu vergessen Wissenschaft statt. Auf den Symposien wurden die aktuellsten Themen aufgegriffen, beispielsweise berichteten zum Thema Finanzen junge Unternehmer von ihren Erfahrungen beim Einwerben von Venture Capital. Auf dem Symposium zum gewerblichen Rechts-

schutz wurde über Patentierungsstrategien in Hinblick auf globale Geschäftsbeziehungen diskutiert.

Die große Industrieausstellung bot eine sehr gute Gelegenheit, am Stand Kontakt zu Firmenvertretern aufzunehmen. Zusätzlich waren auch staatliche Organisationen vertreten, z. B. unterhält der Freistaat Bayern in New York einen Standort für die Entwicklung und Pflege wirtschaftlicher Beziehungen und präsentierte sich damit auf der BIO. Um den Überblick in der Messehalle nicht zu verlieren, wurden die Institutionen aus den jeweiligen Ländern in nationalen Pavillons zusammengefasst. Im deutschen Pavillon stellten sich auch die aus dem DHGP hervorgegangenen Unternehmen Genomatix, GPC und die Switch Biotech AG vor.

Zusätzlich wurde ein Technologie Partnering Forum veranstaltet, auf dem für Unternehmen

ebenso wie für Universitäten die Möglichkeit bestand, die bei ihnen erhältlichen Technologien vorzustellen und Geschäftskontakte herzustellen. Das Technologieforum war der richtige Ort für diejenigen, die Kooperationspartner suchten oder vielleicht nur etwas über den neuesten Stand der Technologien erfahren wollten und bot Gelegenheit, mit Erfindern oder Unternehmen über ihre Technologien zu diskutieren.

Insgesamt war die BIO 2001 eine gelungene Veranstaltung, die wachsenden Besucherzahlen und die steigende Anzahl der teilnehmenden Unternehmen zeigen den Bedarf und die Bereitschaft zur Zusammenarbeit in der Industrie. Auch für die PLA konnten viele wertvolle Kontakte geknüpft werden und nächstes Jahr werden wir wieder dabei sein, wenn die BIO in Toronto statt finden wird.

WPG MITGLIEDERVERSAMMLUNG IN BERLIN

Dem Wirtschaftsverbund Pflanzengenomforschung GABI e.V. (WPG) war der Wissenschaftssommer Berlin Anlass genug, seine Jahrestagung in der deutschen Hauptstadt abzuhalten. In der historischen Mitte der Stadt, im Opernpalais Unter den Linden fand die erstmals öffentliche Mitgliederversammlung statt. Die Gründung des WPG erfolgte 1998 nach der Festlegung der Rahmenbedingungen für das Pflanzengenomprojekt GABI durch das BMBF. Der Verein hat demzufolge ein besonderes Interesse am Pflanzengenomforschungsverbund GABI, wobei die Förderung der Forschung im Vordergrund steht. Seit der Gründung wuchs der WPG kontinuierlich und wird derzeit von 30 Mitgliedern getragen.

Überschattet wurde die Tagung allerdings von den dramatischen Ereignissen im Weltgeschehen. Sie hinterließen ihre Spuren nicht nur bei jedem einzelnen Teilnehmer, sondern änderten auch den Tagungsablauf des Treffens. Der Parlamentarische Staatssekretär des BMBF, Herr Wolf Michael Catenhusen, musste seine Teilnahme an der Veranstaltung und damit seinen

Vortrag leider absagen. Das Manuskript seines Beitrages »Die Pflanzengenomforschung in Deutschland hat Zukunft« wird durch das BMBF und den WPG öffentlich zugänglich gemacht werden.

In seiner Begrüßung dankte Dr. Andreas J. Büchting, der Vorsitzende des WPG, dem BMBF für die Finanzierung des Förderschwerpunktes GABI. Die Wirtschaft sehe GABI als Grundlage ihrer sehr forschungsintensiven Arbeiten und engagiere sich daher in den einzelnen Projekten fallweise als Beteiligte aber auch finanziell. Zusätzlich finanziere der WPG die Aktivitäten der Patent- und Lizenzagentur zur Gewährleistung des Technologietransfers und zum Aufbau eines GABI-Netzwerks.

Dr. Thomas Altmann, der Vorsitzende des wissenschaftlichen Koordinierungsausschusses (SCC) in GABI, gab in seiner Rede eine Zwischenbilanz des Verbundvorhabens und sprach über Ausblicke der Initiative. Schwerpunkte in der laufenden ersten Phase von GABI sind die Entwicklung bzw. Erstellung von Ressourcen und Technologien und die Arbeiten

an den beiden Modellorganismen Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) und Gerste (*Hordeum vulgare*). Der Aufbau von Ressourcen läuft weitestgehend planmäßig und schreitet schnell fort. In GABI-KAT, dem T-DNA tagging Projekt am MPI-Z in Köln sind derzeit 20.000 T-DNA Linien erzeugt worden und 2.500 durch FSTs charakterisiert. Von besonderer Bedeutung für das Ressourcenzentrum, GABI-Plant (s. Gerstenartikel in dieser Ausgabe), wird das baldige Vorliegen der Reissequenz sein. Durch den Vergleich der beiden Modellgräser, Reis und Gerste, werden Rückschlüsse auf andere Kulturgräser möglich. Bei der Primärdatenbank in Berlin, einem der beiden GABI Bioinformatikzentren, wurde die Plattform für das Hinterlegen von Daten geschaffen. Derzeit sind 30 Nutzer aus dem Pflanzenbereich registriert. Zur großen Zufriedenheit läuft derzeit auch die Entwicklung von hochspezialisierten Bioinformatikwerkzeugen bei GABI-Info in München. Beide GABI Bioinformatikgruppen stehen in engem Kontakt mit den GABI Projekten. Wichtig für den Aufbau dieser Interaktion

waren zwei Bioinformatik Workshops in Berlin und München in diesem Jahr.

Zusammenfassend für alle GABI Projekte lässt sich sagen, dass der Aufbau von Pflanzengenommaterial, die Erstellung von BAC- und cDNA-Banken weit fortgeschritten sind und zahlreiche Marker entwickelt und charakterisiert wurden. Die Aufbauphase von GABI 1 ist abgeschlossen. Die ermittelten Grundlagen werden jetzt genutzt werden, um in umfangreichen Experimenten weitergehende Fragestellungen zu beantworten. GABI kommt somit von der Entwicklungsphase in die Datenerzeugungsphase. Positiv ist auch, dass innerhalb der Verbundvorhaben funktionierende Netzwerke entstanden sind und intensive Kooperationen zwischen akademischen Einrichtungen und Partnern aus der Wirtschaft bestehen. Diese Synergien zwischen den GABI Verbänden weiterzuentwickeln, sollte Ziel der weiteren Entwicklung von GABI sein. Dadurch wird es möglich, Potenziale der einzelnen Segmente zu verknüpfen und somit besser zu nutzen. Eine besondere Bedeutung kommt der neuen Ausschreibung (Nutzung der natürlichen biologischen Diversität – GABI 1b) und der geplanten Kooperation zwischen Génoplante und GABI zu. In den kommenden drei Jahren wird GABI 1b mit jährlich 10 Millionen DM durch das BMBF gefördert werden. Eine zusätzliche Fördersumme, die ihre Rechtfertigung aus den Erfolgen der bereits laufenden Projekte schöpft und eine Investition in den Forschungs- und Technologiestandort Deutschland ist. Ebenfalls erfreulich ist, dass das erste GABI Patent ein-

gereicht wurde. Abschließend bedankt sich Dr. Altmann für die bisherigen Arbeiten der Patent- und Lizenzagentur für GABI, mit deren Hilfe ein enger Kontakt zwischen Wissenschaft und Wirtschaft aufgebaut werden konnte.

In der anschließenden Diskussion wurde auf die Problematik der Kooperationsvertragsabschlüsse eingegangen. Von Seiten der Wissenschaft wurde der Wunsch geäußert, dass dieser Prozess in Zukunft durch striktere Vorgaben des BMBF vereinfacht werden sollte. Der Wunsch, in GABI erarbeitete Ergebnisse kommerziell zu nutzen, besteht auf beiden Seiten, Wissenschaft und Wirtschaft, und ist als Notwendigkeit respektiert.

Ebenfalls von beiden Seiten wird die Festlegung von gesetzlichen Regelungen für Schwellenwerte als absolut dringend angesehen. Diese wird als entscheidend für das Fortbestehen der modernen Pflanzenzüchtung angesehen. Als wünschenswert wird auch die Wiederaufnahme der Kanzlerininitiative »Grüne Biotechnologie« angesehen. Dr. Ulrich Schlüter, Referatsleiter im BMBF, ging in seinem Vortrag auf die Bedeutung der Pflanzengenomforschung aus Sicht des BMBF ein. Die Sicherheitsforschung, ein von Gentechnikkritikern geforderter Bereich bei der Genomforschung, wird durch das Ministerium in diesem Jahr mit höheren finanziellen Mitteln gefördert. Neu in diesem Bereich ist ein spezielles Projekt zur Weiterverbreitung der Ergebnisse der Sicherheitsforschung. Dem Fachpublikum sind die Ergebnisse der bisher durchgeführten Studien bekannt und sollen durch verbesserte Öffentlichkeitsarbeit verbreitet

werden. Herr Schlüter sprach sich in einem klaren Votum für die Fortführung des Pflanzengenomprogramms GABI nach dem Jahr 2003 bzw. 2004 aus und erkannte die Notwendigkeit der Planungssicherheit für die Projekte an. Aus seiner Sicht sollten die Belange von Entwicklungsländern zukünftig eine größere Rolle in GABI spielen. Ausgebaut werden könnten zum Beispiel die Beziehungen zu Vietnam und Brasilien, zwei Länder, die auf Pflanzenbiotechnologie setzen. In Brasilien startet gerade ein Pflanzengenomprogramm. Des Weiteren berichtete Dr. Schlüter von den Bemühungen der Ministerin, die Pflanzengenomforschung stärker als momentan vorgesehen im »Frame Research Program 6« (FRP) der Europäischen Union zu verankern. Überhaupt scheint für das BMBF die internationale Ausstrahlung von GABI von besonderer Bedeutung zu sein und sollte ausgebaut werden. Die geplante Kooperation mit Génoplante ist somit in besonderer Weise politisch determiniert und gewollt. Die Begutachtung der eingereichten Projektanträge ist von Deutscher Seite abgeschlossen. In den kommenden Wochen wird ein gemeinsames Gremium die Ergebnisse der Begutachtung in Deutschland und in Frankreich zusammenführen. Mit einem planmäßigen Start der gemeinsamen Projekte kann also ab Januar 2002 gerechnet werden.



Dr. Thomas Altmann berichtet während seines Vortrags über den Stand und die Ausblicke der Pflanzengenominitiative GABI.



Dr. Ulrich Schlüter, Referatsleiter im BMBF, und Dr. Thomas Altmann während der Podiumsdiskussion auf der WPG Mitgliederversammlung im Opernpalais Unter den Linden in Berlin.

SCIENCE DIGEST

Wie wirkt das Ozonloch auf antarktische Pflanzen?

Den Pflanzen in der Antarktis schadet das Ozonloch wahrscheinlich weniger als bisher vermutet. Zellschäden durch steigende UV-Strahlung können einige Pflanzen innerhalb nur eines Tages reparieren. Von diesem Mechanismus berichtete ein niederländisches Forscherteam um Daniela Lud vom Netherlands Institute of Ecology in Yerseke jetzt auf einer Fachkonferenz. Lud hatte bei der Untersuchung antarktischer Pflanzen nur geringe Schäden im pflanzlichen Erbgut gefunden. Derartige DNA-Fehler hätten die betroffenen Pflanzen innerhalb von 24 Stunden behoben, berichtete die Forscherin. Gegenüber dem Magazin »New Scientist« bestätigten auch britische Forscher diese Befunde. Kevin Newsham vom British Antarctic Survey konnte beobachten, dass verschiedene Moos-Arten und Leberblümchen der verstärkten UV-Strahlung mit eigenen Sonnenschutz-Pigmenten begegnen.

Diese Funde dürften aber nicht als Beleg für die Harmlosigkeit der UV-Strahlung angesehen werden, gibt die Biologin Deneb Karentz von der University of San Francisco zu bedenken. Sie erinnerte, dass das Ozonloch schon rund 25 Jahre auf die Antarktis einwirkt. »Organismen, die der steigenden UV-Strahlung nichts entgegen zu setzen haben, sind wahrscheinlich schon längst verschwunden«, schätzt die Forscherin.

Quelle: www.morgenwelt.de (06.09.2001)

DNA-Tausch mit tödlichen Konsequenzen

Ein Austausch von Genmaterial könnte zu der verheerenden Grippewelle von 1918 geführt haben. Wie australische Forscher im Magazin »Science« berichten, zeigt das Erbgut des für die »Spanische Grippe« verantwortlichen Virusstamms Anzeichen einer genetischen Rekombination. Bereits vor einigen Jahren hatten amerikanische Forscher Gewebeproben untersucht, die von Opfern der Grippewelle

stammten. Eine dieser Proben hatten sie aus dem Leichnam einer Frau entnommen, die im Permafrostboden Alaskas bestattet worden war.

Zwar gelang es den Wissenschaftlern damals, Teile des Virus-Erbguts zu rekonstruieren. Die Frage, warum der Virusstamm von 1918 so gefährlich war, konnten sie jedoch nicht klären. Jetzt unterzogen Mark Gibbs und seine Kollegen von der Australian National University in Canberra die Daten einer erneuten Analyse. Durch den Vergleich mit 30 anderen Virusstämmen entdeckten sie, dass eines der entscheidenden Virus-Gene, das Hämagglutinin-Gen, offenbar eine Rekombination durchlaufen hatte. Vermutlich hatten zwei unterschiedliche Virus-Stämme, die hauptsächlich Schweine beziehungsweise Menschen befallen, dabei Genmaterial ausgetauscht. Die Folge war ein neues Hämagglutinin-Gen, das aus einem Mosaik der »elterlichen« Gene bestand.

Grippe-Viren mit diesem Gen trugen daher auch ein verändertes Hämagglutinin-Protein auf ihrer Oberfläche. Nach Ansicht der Forscher stellte dieses veränderte Protein nicht nur ein Problem für das menschliche Immunsystem dar. Eventuell konnte der neue Virusstamm dank des veränderten Proteins auch Gewebe befallen, die von normalen Grippe-Viren verschont werden. »Zumindest teilweise haben wir wohl den Grund für die extreme Virulenz des Virus von 1918 entdeckt«, glaubt Mark Gibbs. »Rekombination ist bei diesem Virus noch nie beobachtet worden«, so Gibbs weiter. Jetzt müsse untersucht werden, ob möglicherweise auch heutige Stämme zu einem solchen Austausch fähig seien. »Rekombinante Viren könnten ein ernsthaftes Risiko darstellen.«

Quelle: www.morgenwelt.de (07.09.2001)

Wissenschaftler erzeugen transgene Mäuse, die gegen Prionen immun sind

Adriano Aguzzi und seine Mitarbeiter vom Universitätshospital Zürich konstruierten

ein Immunglobulin-Gen, das einen gegen das Scrapie-Prion gerichteten Antikörper kodiert. Dieses Gen übertrugen sie in das Erbgut einer gentechnisch veränderten Maus, die keine körpereigenen Prionproteine bilden konnte. Bei den so entstandenen transgenen Tieren war es möglich, eine Immunantwort gegen Scrapie-Erreger auszulösen. Auch nachdem schließlich das mausspezifische Prionprotein-Gen wieder in das Erbgut zurückübertragen wurde, lösten die Erreger eine schützende Immunreaktion aus. »Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Antikörper eine Scrapie-Erkrankung verhindern oder drastisch verzögern«, schreiben die Wissenschaftler. Symptome einer Autoimmunerkrankung gab es nicht.

Prionen sind die Erreger von Scrapie bei Schafen, BSE bei Rindern und der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit beim Menschen. Es handelt sich dabei um Proteine, die die gleiche Aminosäurezusammensetzung haben wie die in jedem Wirbeltier natürlicherweise vorkommenden Prionproteine. Sie unterscheiden sich durch eine veränderte räumliche Struktur, die sie bei Kontakt auf die Prionproteine übertragen. Eine Impfung ist wegen der großen Ähnlichkeit beider Proteine nicht möglich, da das Immunsystem die Erreger nicht als fremd erkennt.

In Großbritannien steigt die Zahl der Menschen, die nach Infektion mit dem BSE-Erreger an der tödlich verlaufenden neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit erkrankt sind. Die Schweizer Wissenschaftler hoffen, eine Form der aktiven oder passiven Immunisierung entwickeln zu können, die eine Vermehrung der Erreger in bereits infizierten Personen hemmt und den Ausbruch der Krankheit verzögert.

Quelle: BdW online, 07.09.2001

Hoffnung für Alzheimer-Patienten? Wachstumsfaktor lässt neue Gehirnzellen sprießen

Marla Luskin und ihre Mitarbeiter von

der Emory University in Atlanta und der Firma Regeneron Pharmaceuticals untersuchten die Wirkung des Wachstumsfaktors BDNF (brain-derived neurotrophic growth factor) auf die Hirnzellen ausgewachsener Ratten. Wachstumsfaktoren sind Signalproteine, die durch Bindung an Rezeptoren ihrer Zielzellen deren Wachstum regulieren. Die Wissenschaftler injizierten BDNF in die seitlichen Hirnkammern der Tiere. Nach etwa drei Wochen konnten sie neu gebildete Neuronen in verschiedenen Teilen des Vorderhirns nachweisen, unter anderem im Thalamus und Hypothalamus, wo eine Neubildung von Neuronen bisher noch nie beobachtet wurde. Aus ihren Untersuchungen schließt Luskin, dass »das adulte Vorderhirn eine ausgeprägtere Fähigkeit zur Bildung neuer Neuronen hat, als bisher angenommen«.

Die Arbeitsgruppe von Steven Goldman von der Cornell University in Ithaca dagegen übertrug das Gen für BDNF mithilfe von Adenoviren in Hirnzellen von Ratten. Diese Gentherapie bewirkte eine verstärkte Produktion des Wachstumsfaktors im Hirngewebe. Den Forschern gelang der Nachweis neu entstandener Neuronen im Striatum, einer Gehirnregion, die Bewegungsabläufe kontrolliert. Die Zellen blieben mindestens zwei Monate lebensfähig. »Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass durch eine virale Gentherapie Neuronen im Zentralnervensystem ersetzt werden könnten«, sagt Goldman.

Bei den Hirnerkrankungen Alzheimer und der Huntington-Krankheit wird in Teilen des Gehirns zu wenig BDNF gebildet und Nervenzellen sterben ab. Die Forscher hoffen, die jetzt nachgewiesene Wirkung des Wachstumsfaktors für eine Therapie bei degenerativen Gehirnerkrankungen nutzen zu können. Noch ist aber nicht nachgewiesen, ob die neu entstandenen Nervenzellen die Funktion abgestorbener Neuronen übernehmen können, und wie lange sie lebensfähig bleiben.

Quelle: *BdW online*, 05.09.2001

Eine Genveränderung macht für die häufigsten Kinderallergien anfällig

Der englische Wissenschaftler William Cookson und sein Team von der Universität Oxford und dem Institute of Child Health in London analysierten ein Gen in Familien, deren Kinder an Asthma und Neurodermitis leiden. Das so genannte SPINK5-Gen wurde schon in früheren Studien mit einer erblichen Hauterkrankung, dem Netherton-Syndrom, in Verbin-

dung gebracht wird. Jetzt konnten die Forscher zeigen, dass SPINK5 in Kindern mit Asthma und Neurodermitis überdurchschnittlich oft verändert ist.

Die Forscher vermuten, dass das normale SPINK5-Protein wie eine Falle Allergie auslösende Eiweiße abfängt. Ist die Basensequenz im SPINK5-Gen aber verändert, schnappt die Falle nicht mehr zu und die Eiweiße können Allergien bewirken.

Quelle: *BdW online*, 05.09.2001

Menschliches Blut aus Stammzellen

Erstmals ist es Forschern gelungen, menschliche Blutzellen aus embryonalen Stammzellen zu gewinnen. Die Wissenschaftler der Universität Wisconsin-Madison hoffen dadurch, in Zukunft Knochenmarkspenden bereitstellen zu können. Auch die Engpässe bei Blutspenden könnten so eines Tages behoben werden, glauben die Forscher.

Die amerikanischen Ärzte um Dan Kaufman brachten die Stammzellen dazu, sich in Vorläuferzellen der Blutbildung zu verwandeln. Das gelang durch den Kontakt mit Knochenmark und Wachstumsfaktoren aus Mäusezellen, berichten die Wissenschaftler in der Zeitschrift »Proceedings of the National Academy of Sciences«.

Die so entstandenen Zellen waren identisch mit menschlichen Vorläuferzellen der so genannten Hämatopoese, der Reifung von Blutzellen. Aus diesen Zellen konnten die Forscher alle wichtigen Blutzellen erzeugen, die im menschlichen Körper verschiedene Aufgaben erfüllen. Ihrer Ansicht nach wird es jedoch noch lange dauern, bis diese Technik im Alltag nutzbar ist.

Quelle: *www.morgenwelt.de* (05.09.2001)

Mögliches Marker-Gen für die Stammzellensuche entdeckt

Forscher des St. Jude Children's Research Hospitals haben bei Mäusen ein Gen identifiziert, das sowohl bei Stammzellen des frühen Embryos, der Muskeln und des Knochenmarks aktiv ist. Die Entdeckung eines gemeinsamen Gens namens ABCG2/Bcrp1 kann laut dem Forschungsleiter Brian Sorrentino die Suche nach menschlichen Stammzellen und deren neuen Anwendungsmöglichkeiten wesentlich vereinfachen.

Derzeit gibt es noch keine zuverlässige Methode, um für Therapien geeignete Stammzellen zu identifizieren. Dafür verantwortlich

sind eine Vielzahl von Zellen im Knochenmark, die fälschlicherweise als Stammzellen klassifiziert werden. »Das nun entdeckte universelle Gen ist möglicherweise der perfekte Marker für die Stammzellensuche«, resümierte Sorrentino. Quelle: *BdW online* 04.09.2001

Gene bestimmen den Beginn der Wechseljahre

Es heißt, bei Frauen ab dreißig beginnt die biologische Uhr zu ticken. Wie schnell die Fruchtbarkeit abnimmt und in welchem Alter die Wechseljahre beginnen, liegt offenbar hauptsächlich in den Genen. Das berichten holländische Wissenschaftler in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift *Human Reproduction*.

Die Wissenschaftler um Jan-Peter de Bruin des medizinischen Zentrums der Universität in Utrecht haben Daten von 37 eineiigen und 22 zweieiigen Zwillingsschwestern sowie von über 100 weiteren Schwesternpaaren gesammelt. Das Ergebnis der Daten-Auswertung: Der Beginn der Menopause ist zu etwa 85 Prozent genetisch bedingt.

Die Forscher vermuten, dass nicht nur das Ende sondern auch die Abnahme der Fruchtbarkeit von den Genen kontrolliert wird. Eine Frau, die genetisch auf eine frühe Menopause programmiert ist, wird danach wahrscheinlich früher als andere Frauen keine Kinder mehr bekommen können. »Wenn unsere Hypothese stimmt, sollten sich Frauen darüber informieren, in welchem Alter ihre weiblichen Verwandten in die Wechseljahre gekommen sind«, rät de Bruin.

Quelle: *BdW online* 03.09.2001

Spezielle Gentomate kann neue Gene nicht übertragen

Forscher des Instituts für Biochemie und Biotechnologie der Pflanzen der Uni Münster haben genetisch modifizierte Tomaten entwickelt, deren neue Gene nicht auf andere Kulturpflanzen übertragbar sind. Nach Ansicht der Wissenschaftler sollen neue Labortechniken die »Super«-Tomate mit besonderen gesundheitlichen Vorzügen ausstatten und zu einem höheren Vitamin- und Proteingehalt verhelfen. Das Gen wird dabei nicht in die Kern-DNA, sondern in den für die Photosynthese verantwortlichen Teil der Pflanze, die Chloroplasten, eingebracht. Die Forschungsergebnisse präsentieren die Forscher in der aktuellen Ausgabe von *Nature Biotechnology*.

Entscheidend für die für Pflanzen neu ange-

wandte Technologie ist, dass die Chloroplasten-DNA nicht in Blütenstaub übertragen wird. Bisher wurde diese Art der Erbgutübertragung in Chloroplasten, die auch als Transformation bezeichnet wird, nur bei Tabak eingesetzt.

Für die Versuche mit den Tomaten mussten vorerst einige technische Schwierigkeiten im Zusammenhang mit dem Gewebe, der Kultur und Regeneration der Pflanze gelöst werden. »Viele Parameter wie Nährstoffe, Pflanzenhormone und Lichtintensität mussten optimiert werden«, so Ralph Bock vom Institut für Biochemie und Biotechnologie der Pflanzen.

Bisher verwendeten die Forscher nur Markergene für die Experimente, um die Wirkung zu überprüfen. Markergene erlauben es, diejenigen Zellen zu erkennen, die das neue Gen auch tatsächlich aufgenommen haben. Im nächsten Schritt sollen brauchbare Gene in die Tomaten eingeschleust werden.

Quelle: *BdW online 02.09.2001*

Genetische Basis für Panik-Attacken entdeckt

Spanische Forscher haben herausgefunden, dass Panikattacken und andere Angststörungen eine genetische Grundlage haben. Dieser Durchbruch könnte es möglich machen, Medikamente gegen diese psychischen Störungen zu entwickeln, unter denen Schätzungen zufolge mehr als 10 Prozent der Bevölkerung leiden. Darüber berichtet das britische Wissenschaftsjournal *New Scientist*.

Xavier Estivill und sein Team am Zentrum für medizinische und molekulare Biologie in Barcelona untersuchten Familien, in denen Panikstörungen, Sozialangst oder Platzangst vorkamen. Die Forscher entdeckten, dass bei 90 Prozent der Betroffenen eine kleine Region auf dem Chromosom 15 verdoppelt war.

Um sicherzustellen, dass die Anomalie nicht nur in diesen Familien vorkam, analysierten die Wissenschaftler 70 angstgestörte Menschen, die nicht mit ihnen verwandt waren. Das Ergebnis: 97 Prozent von ihnen hatten die Verdoppelung, während sie nur bei 7 Prozent der restlichen Bevölkerung vorkommt.

»Die verdoppelte Region enthält mehr als 60 Gene«, erläutert Monica Gratacos, ein Mitglied des Teams. 23 davon seien bisher identifiziert. Darunter befanden sich Gene für Proteine, die die Kommunikation und Interaktion zwischen Neuronen kontrollieren. Wenn zuviel von einem oder mehreren dieser Proteine vorhanden sei, könnte dies das Gehirn übersensibel für stressreiche Situationen machen, glauben die For-

scher. Dabei spielten jedoch auch Umwelteinflüsse eine wichtige Rolle.

Das Team versucht nun herauszufinden, welche der Gene in der besagten Region zu Angststörungen führen. Wenn das gelingt, könnte man in einem Zeitraum von fünf bis zehn Jahren Medikamente entwickeln, die entweder diese Gene oder ihre Protein-Produkte unterdrücken.

Quelle: *BdW online 28.08.2001*

Gentechnisch veränderte Ulmen widerstehen Ulmensterben

Wissenschaftler der University of Abertay, Dundee entwickelten nun erstmals gentechnisch veränderte Ulmen, die gegen die Ulmenkrankheit resistent sind. Sie hoffen, dass die gentechnisch veränderten Ulmen in Zukunft ihre natürlichen Verbreitungsgebiete wieder neu besiedeln können. Das wird aber noch einige Jahre dauern, denn noch wachsen die gentechnisch veränderten Bäume im Labor und könnten erst nach intensiven Untersuchungen freigesetzt werden.

Die Ulmenkrankheit wird durch die Pilze *Ophiostoma ulmi* und *Ophiostoma novo ulmi* hervorgerufen und durch den Grossen und Kleinen Ulmensplintkäfer übertragen. Sie trat in Europa erstmals 1918 in Frankreich auf und verbreitete sich über ganz Mitteleuropa.

Schon sehr früh versuchte man daher Ulmen zu züchten, die gegen den Pilz resistent sind, doch bisher ist das nicht vollständig gelungen. Der Pilz wächst in den Wasserleitungsbahnen der Ulmen und seine Sporen werden mit dem Wasser transportiert. Dadurch breitet er sich schnell im ganzen Baum aus. Als Reaktion auf den Pilzbefall verschliessen die Ulmen ihre Wasserleitungsbahnen und blocken dabei gleichzeitig ihre eigene Wasserversorgung. Die Bäume beginnen zu welken und sterben ab.

Die schottischen Wissenschaftler unter der Leitung von Kevan Gartland übertrugen nun erstmals Gene in das Erbgut der Ulmen, deren Protein für den Pilz giftig ist. Dadurch sterben die Pilze, sobald sie einen Baum befallen haben.

Quelle: *BdW online 31.08.2001*

42.000 menschliche Gene – Wer bietet mehr?

Nach einer neuen, vergleichenden Analyse aller bis jetzt ermittelten Sequenzen des Humangenoms haben amerikanische Wissenschaftler die Zahl der menschlichen Gene von 30.000 auf mindestens 42.000 erhöht. Die

endgültige Zahl werde aber erst dann vorliegen, wenn der biologische Nachweis für die Aktivität sämtlicher Gene erbracht ist, schreiben die Autoren im Fachblatt *Cell*.

Die beiden an der Entschlüsselung des menschlichen Genoms beteiligten Unternehmen – die amerikanische Firma Celera Genomics und der internationale Forscherverbund des Humangenomprojekts – waren im Februar diesen Jahres zu dem Ergebnis gekommen, dass der Mensch nur etwa 30.000 Gene habe. Gerade mal doppelt so viel wie ein Fadenwurm und weit weniger als die zuvor geschätzten Zahlen, die zwischen 60.000 und 140.000 lagen.

Jetzt haben Michael Cooke und seine Mitarbeiter vom Genomics Institute of the Novartis Research Foundation die vorliegenden Daten neu analysiert. Die Wissenschaftler fanden heraus, dass knapp die Hälfte der von der einen Gruppe nachgewiesenen Gene in der Auflistung der anderen Gruppe gar nicht enthalten war. Nach neuer Zählung kommt man danach auf mindestens 42.000 Gene. Er wolle mit seinem Ergebnis die großartige Leistung der anderen nicht mindern, »aber«, so Cooke, »es zeigt, dass die Arbeit noch lange nicht zu Ende ist«. Auch im Fall der Fruchtfliege hat sich die ursprünglich ermittelte Zahl der Gene aufgrund verbesserter Sequenzdaten und Analysemethoden inzwischen um 1.000 erhöht.

Ob sich die endgültige Zahl der menschlichen Gene am Ende noch verdoppeln wird? »Wahrscheinlich nicht«, sagt Larry Thompson, Sprecher des amerikanischen National Human Genome Research Institute. Auf eine genaue Zahl möchte sich auch Cooke nicht festlegen, aber sie werde weiter steigen und »50.000 wäre nicht auszuschließen«.

Quelle: *BdW online 29.08.2001*

Forscher finden Gene für hohe Lebenserwartung

US-Forscher haben nach eigenen Angaben die Gene für ein hohes Alter eingekreist. Die Erbanlagen, die Menschen 90, 100 und mehr Jahre alt werden lassen, liegen demnach in einem eng begrenzten Bereich auf Chromosom 4, berichten die Wissenschaftler im amerikanischen Wissenschaftsjournal »Proceedings of the National Academy of Sciences« (Bd. 98, Nr. 18).

Anders als bisher angenommen seien nicht hunderte Gene für ein außergewöhnlich hohes Alter ausschlaggebend, sondern nur einige wenige. Möglicherweise sei sogar nur ein ein-

ziges Gen dafür verantwortlich, schreiben sie. Mit der genauen Identifizierung der Erbanlagen hoffen die Forscher nicht nur, deren Einfluss auf Vorgänge in menschlichen Zellen aufklären zu können, die ein ungewöhnlich hohes Alter zulassen. Möglicherweise könnten mit diesem Wissen auch Medikamente entwickelt werden, die die Wirkung dieser Gene auch ohne entsprechende Veranlagung nachahmen.

Die Forscher von der Harvard Universität, dem Beth Israel Deaconess Medical Center und dem Whitehead Institut in Boston sowie dem Howard Hughes Medical Center und der Rutgers Universität (New Jersey) hatten das Erbgut von 137 Geschwisterpaaren verglichen, die ein ausgesprochen hohes Alter erreicht hatten. Dabei musste eines der Geschwister 98 Jahre oder älter sein und einen Bruder von mindestens 91 Jahren oder eine Schwester von wenigstens 95 Jahren haben. Bei der Suche nach den entscheidenden Genen stießen die Wissenschaftler auf die Region auf Chromosom 4.

Quelle: BdW online (28.08.2001)

Erstmals menschliche Stammzellen bei Herzinfarkt-Therapie eingesetzt

Spezialisten der Universitätsklinik Düsseldorf haben weltweit erstmals mit Erfolg menschliche Stammzellen in der Herzinfarkt-Therapie eingesetzt. Nach einem schweren Infarkt sei ein 46-jähriger Patient mit eigenen, aus seinem Knochenmark gewonnenen Stammzellen behandelt worden, sagte Kardiologie-Direktor Bodo Eckehard Strauer. Die Stammzellen hätten dazu beigetragen, durch den Infarkt zerstörte Zellen in der Herzwand zu ersetzen und den Muskel wieder aufzubauen. Die Nachuntersuchung bei dem Patienten zehn Wochen nach der Operation habe eine deutliche Verbesserung der Herzfunktion gezeigt. Als »ermutigende Erfolgsmeldung« bewertete Bundesgesundheitsministerin Ulla Schmidt den medizinischen Durchbruch in der »Rheinischen Post« (Samstag-Ausgabe). So hätten die für den Einsatz embryonaler Stammzellen schwierigen ethischen Probleme bei der Entwicklung dieser neuen Therapie nicht im Wege gestanden, sagte die Ministerin. Gleichzeitig verwies sie darauf, dass es noch vieler Forschungsanstrengungen bedürfe, bis die Zusammenhänge hinreichend verstanden seien und das Verfahren zu breiterem Einsatz kommen könne. Bereits seit März dieses Jahres ist den Medizinern diese Art der Stammzellen-Therapie bekannt. Amerikanische Wissenschaftler hatten

an Mäusen gezeigt, dass Stammzellen abgestorbenes Gewebe nach einem Infarkt ersetzen können. Nun gelang es den Düsseldorfer Medizinerinnen, das Verfahren auch bei Menschen anzuwenden.

Quelle: BdW online (28.08.2001)

Genwein wächst auch in Florida

Amerikanische Gentechniker haben eine französische Weinrebe so verändert, dass sie auch in Florida wachsen kann. Die Forscher schleusten ein Gen der Seidenraupe in die Rebsorte Merlot ein, damit die Pflanze auch Hitze widersteht, berichtet der Nachrichtenservice CNN.

Bei den extreme Hitzeperioden und der feuchten Witterung in Florida befällt die Rebsorte normalerweise ein Bakterium, das die Pflanze komplett absterben lässt. Der an der Universität Florida in Gainesville geschaffene Merlot soll dem dafür verantwortlichen Bakterium jedoch widerstehen.

Derzeit wird die Rebe noch erprobt. In fünf bis zehn Jahren soll sie nach Vorstellungen der Forscher jedoch auf den Weinmarkt kommen.

Quelle: BdW online (27.08.2001)

Afrikanischer Waldelefant ist einzigartig

Mit DNA-Analysen ist amerikanischen Forschern der Nachweis gelungen, dass nicht eine, sondern zwei Elefantenarten die Weiten Afrikas durchstreifen. Bislang hatte man geglaubt, dass der afrikanische Waldelefant lediglich eine Unterart des viel häufigeren Savannenelefant sei. Jetzt wird er gleichberechtigt neben seinen großen Verwandten gestellt.

Stephen O'Brian vom National Cancer Institute in Fredrick, Maryland, und seine Kollegen verglichen das Erbgut von 195 Elefanten aus 21 Populationen. Wie sie entdeckten, unterscheiden sich die Gene von Wald- und Savannenelefanten so deutlich, dass es sich um zwei getrennte Arten handeln muss.

In der neuen Ausgabe von »Science« äußern die Genetiker die Vermutung, dass die Vorfahren der Rüsseltiere seit dem Ende der letzten Eiszeit getrennte Wege gegangen sind. Einige Individuen drangen wahrscheinlich in die Savanne vor und entwickelten sich zu einer eigenständigen Art.

Die Waldelefanten unterscheiden sich nicht durch ihre geringere Größe von Savannenelefanten. Sie besitzen auch längere Stoßzähne und rundere Ohren. Über die Lebensweise der

Waldelefanten ist bisher recht wenig bekannt, weil sich die Dickhäuter in den Wäldern West- und Zentralafrikas verstecken.

Die Neuklassifizierung hat weitreichende Folgen für den Schutz der Dickhäuter. In Zukunft muss der Elfenbeinhandel für die beiden Arten getrennt geregelt werden. Vor allem der seltene Waldelefant könnte davon profitieren, weil er den Jägern des weißen Goldes besonders oft zum Opfer fällt.

Quelle: www.morgenwelt.de (24.08.2001)

Bräuche prägen genetische Vielfalt

Auch Sitten und Gebräuche hinterlassen ihre Spuren im menschlichen Erbgut, entdeckte ein internationales Genetiker-Team jetzt. Demnach variieren allein durch die Mutter vererbte Gene besonders stark in Gesellschaften, in denen die Ehefrau nach der Heirat zu ihrem Mann zieht. Umgekehrt ist die Diversität der väterlichen Gene in solchen Gruppen am höchsten, in denen der Ehemann den Wohnort wechselt.

Hiroki Oota und Mark Stoneking vom Leipziger Max-Planck-Institut für Evolutionäre Anthropologie und ihre Kollegen untersuchten sechs Volksstämme aus dem Norden Thailands. Bei über 300 Männern und Frauen sequenzierten sie Teile des von der Mutter stammenden Mitochondrien-Erbguts und Abschnitte der von Vätern auf ihre Söhne vererbten Y-Chromosomen.

Die genetische Vielfalt der weiblich vererbten Gene war in den drei Volksstämmen, bei denen die Frau nach der Hochzeit in das Dorf ihres Ehemannes zieht, signifikant erhöht. Die Diversität der väterlichen Gene war in diesen Gruppen dagegen gering. Hierin zeige sich der stete Nachschub von mütterlichen Genen, glauben die Forscher. Umgekehrt stellten solche Gemeinschaften für die ausschließlich von Vätern vererbten Gene isolierte Inseln dar. Die Diversität dieser Gene sei daher entsprechend gering. Entgegengesetzte Verhältnisse fanden die Forscher in den drei Gruppen, bei denen der Ehemann zu seiner Gattin zieht.

Alle sechs Gruppen stammen aus der gleichen geographischen Region, sprechen ähnliche Sprachen und praktizieren die gleichen Landbau-Methoden, schreiben die Forscher in einer Vorabveröffentlichung von »Nature Genetics«. Daher seien die Resultate ein Beleg dafür, dass die soziale Struktur ein wichtiger Faktor für die genetische Diversität des Menschen sei.

Quelle: www.morgenwelt.de (20.08.2001)

Forscher: Menschen sind einfacher zu klonen als Schafe

Menschen zu klonen könnte einfacher sein, als bisher angenommen. Durch eine genetische Besonderheit, die Menschen von den meisten Tieren unterscheidet, könnte die Erfolgsrate beim Klonen von Menschen besser ausfallen als etwa bei Schafen und Mäusen, schreiben Wissenschaftler der amerikanischen Duke-Universität im Fachmagazin »Human Molecular Genetics«.

Um ein einziges geklontes Tier zur Welt zu bringen, nehmen Forscher den Verlust von mehreren hundert Tieren in Kauf. Bis beispielsweise das geklonte Schaf »Dolly« geboren wurde, sind über 300 Schafe an Missbildungen gestorben. Geklonte Tiere entwickeln oft überdimensionierte Organe, missgebildete Lungen und Krebsgeschwüre.

Die Forscher um den Molekularbiologen Keith Killian von der Duke-Universität haben nun ein Gen untersucht, das übermäßiges Wachstum von Gewebe während der Entwicklung verhindert. Dieses Gen funktioniert bei den meisten Säugetieren nur eingeschränkt, weshalb es beim Klonen schnell zu den beobachteten Komplikationen kommt. Wie die Wissenschaftler nun aber nachweisen konnten, ist das Gen bei Menschen und Menschenaffen intakt. Beim Klonen von Menschen dürfte es daher weniger Komplikationen geben, folgern Killian und seine Kollegen.

Letzte Woche haben der italienische Frauenarzt Severino Antinori und der amerikanische Fruchtbarkeitsexperte Panayiotis Zavos ihre Pläne zum Klonen menschlicher Embryonen vorgestellt. Bereits im nächsten Jahr wollen sie den ersten geklonten Menschen in die Gebärmutter einer Frau einpflanzen.

Quelle: *BdW online* (18.09.2001)

Neues Programm setzt Genfragmente fehlerfrei zusammen

Um die vielen Genfragmente nach ihrer Sequenzierung wieder zum Genom zusammenzusetzen, bedarf es großer Rechenleistung. Doch leider sind die bislang eingesetzten Techniken fehleranfällig. Eine verbesserte Methode stellten Wissenschaftler der Universität Kalifornien, San Diego, nun in der Fachzeitschrift *Proceedings of the National Academy of Sciences* vor.

Um ein Genom zu entschlüsseln, zerlegen die Wissenschaftler es zuerst in gut lesbare kleine

Abschnitte, die später wie Puzzleteile zusammengesetzt werden. Ob die Genfragmente dabei zufällig entstehen wie bei der Schrottschussmethode von Celera oder strukturiert wie beim humanen Genomprojekt, spielt bei der Zusammensetzung keine Rolle.

Probleme treten bei beiden Methoden auf. Erschwert wird die korrekte Orientierung durch sich wiederholende Einheiten im Genom, die so genannten repetitiven Elemente, und Fehler im Ablesen der Basenabfolge. Um all die kleinen Stücke zu vereinen, verfolgen Bioinformatiker einen langwierigen Weg: Alle möglichen Routen werden getestet, bis sich die einzig sinnvolle ergibt. Indem Pavel Pevzner die DNA-Fragmente in noch kleinere Stücke identischer Größe bricht, entwickelte das Team ein neues Puzzlesystem namens EULER.

Im Vergleich mit anderen zur Zeit verwendeten Programmen wie PHRAP – das vom humanen Genomprojekt verwendet wird – schnitt EULER im Test sehr gut ab. Es war das einzige Programm, dass das Genom des Meningitis-Erregers *Neisseria meningitidis* fehlerfrei zusammensetzen konnte. Doch die Genome von Bakterien unterscheiden sich von denen höherer Organismen. Ob das neue Computerprogramm auch dort einwandfrei funktioniert, ist somit noch zweifelhaft.

Trotzdem sind die Hoffnungen groß. »Die Ergebnisse lassen die neue Technik sehr effektiv erscheinen«, äußerte sich etwa Roger Staden vom Medical Research Council's Laboratory of Molecular Biology in Cambridge. Eine Chance, sich an höheren Organismen zu versuchen, erhält das Programm auf jeden Fall. Wie gut es sich zum Puzzeln eignet, wird sich dann zeigen.

Quelle: *BdW online* (17.08.2001)

Berliner Forscher haben zweiten Gendefekt bei spinaler Muskelatrophie entdeckt

Berliner Wissenschaftler vom Universitätsklinikum Charité haben ein zweites Gen entdeckt, welches die spinale Muskelatrophie bei Säuglingen und Kindern auslöst. Die Erbkrankheit kann innerhalb von Wochen zum Tode führen. Eine spezifische Therapie gibt es derzeit noch nicht.

Kinder mit spinaler Muskelatrophie leiden an zunehmender Schwäche der Muskulatur des Rumpfes, der Gliedmaßen und teilweise auch der Atemmuskulatur. Verursacht wird der Muskelschwund durch den Untergang von Nervenzellen im Rückenmark. Es gibt verschie-

dene Varianten der Erkrankung, die auch im Erwachsenenalter ausbrechen kann. Nur wenn beide Eltern den gleichen Gendefekt haben, wird die Krankheit auf die Kinder vererbt. Als Ursache bekannt waren bisher Mutationen eines Gens auf dem Chromosom 5.

Katja Grohmann aus der Arbeitsgruppe um Christoph Hübner von der Klinik für Pädiatrie der Charité hatten bereits 1999 ein Gen auf dem Chromosom 11 identifiziert, welches bei Mutationen zur spinalen Muskelatrophie führen kann. Jetzt ist es Grohmann und ihren Kollegen gelungen, das Gen mit der Bezeichnung IGHMBP-2 genauer zu charakterisieren. Sie haben bei elf von 20 Kindern verschiedene Mutationen dieses Gens gefunden, die alle zum gleichen Krankheitsbild und letztlich zum Tode führten.

Die genauen Ergebnisse werden in der September-Ausgabe der Zeitschrift *Nature Genetics* veröffentlicht werden, wurden aber bereits vorab auf der Internet-Seite der Zeitschrift bekannt gemacht, teilt die Universität mit.

Quelle: *BdW online* (17.08.2001)

Biotech-Computer aus Mannheim soll DNA-Analyse rasant beschleunigen

Ein »Biotech-Computer« aus Mannheim soll weltweit DNA-Analyse und Genomforschung rasant beschleunigen. Das 1997 gegründete Unternehmen Febit stellte am Donnerstag den Prototypen des nach Firmenangaben weltweit ersten programmierbaren Biochips zur Erbgutanalyse vor. Mit dem neuen »DNA-Prozessor« soll die Herstellung und Analyse solcher Biochips innerhalb weniger Stunden möglich sein – bisher ein aufwendiger Prozess, der Tage oder sogar Wochen in Anspruch nimmt.

Das Unternehmen hofft, damit den bislang in der Biochip-Herstellung führenden US-Unternehmen Konkurrenz zu machen, sagte Febit-Mitgründer Peer Stähler. Biochips sind kleine Glasplättchen, die mit DNA-Abschnitten beschichtet sind – dem Träger der Erbinformation in den Zellen. Der Wissenschaftler trägt die zu analysierende DNA-Probe auf den Chip auf. Die Reaktion der beiden Abschnitte ermöglicht die Identifizierung.

Zeit raubender Nachteil der bisher üblichen Biochips ist, dass sie nicht umprogrammiert werden können – ähnlich wie eine einmal beschriebene CD-ROM am Computer nicht mehr verändert werden kann. Die Febit-Biochips werden dagegen in einem kühlstrankgroßen »DNA-Prozessor« programmiert. Dabei kann

der Wissenschaftler über einen Computer wählen, welche Moleküle er auf dem Chip haben möchte. Am Bildschirm kann er anschließend auch die Ergebnisse ablesen.

Testkunde des »Geniom« genannten Systems sei das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg, sagte Stähler. Der Verkaufsstart ist für nächstes Jahr geplant. »Das Gerät wird uns voraussichtlich nicht nur ein schnelleres, sondern auch ein flexibleres Arbeiten ermöglichen«, sagte Robert Hoheisel, Leiter der Abteilung Funktionelle Genomanalyse am DKFZ. Neben der Forschung könne auch die medizinische Diagnostik zu einem wichtigen Anwendungsgebiet werden, etwa die Identifizierung Krebs erregender Viren.

Quelle: : BdW online (10.08.2001)

Gen-Tomate gedeiht auf salzigen Böden

Durch Versalzung gehen jedes Jahr auf der Erde etwa zehn Millionen Hektar Ackerfläche verloren. Doch gentechnisch veränderte Pflanzen könnten in Zukunft selbst diese öden Böden nutzen. Genforscher der Universität Kalifornien in Davis und der Universität Toronto haben das Erbgut von Tomatenpflanzen so verändert, dass sie selbst auf salzigen Böden noch genießbare Früchte hervorbringen. Die Forscher wollen die Technik nun auch für andere Kulturpflanzen nutzen, berichtet das Fachblatt *Nature Biotechnology* (Bd. 19, S.765).

Das zusätzliche Gen haben die Forscher der Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) entnommen. Es sorgt dafür, dass die veränderten Pflanzen überschüssiges Salz in ihren Blättern anreichern und dort in kleinen Bläschen einschließen. Das Salz gelangt nicht mehr in die Früchte, weshalb die Tomaten schmackhaft bleiben. »Diese Innovation wird weltweit große Auswirkungen auf die Landwirtschaft haben«, sagt Eduardo Blumwald, Leiter der Studie.

Ursache für die zunehmende Versalzung von Böden ist eine intensive künstliche Bewässerung. Das zusätzliche Wasser erhöht die Produktivität der Äckern zwar kurzfristig, aber in den folgenden Jahren reichert sich das Salz aus dem Wasser in den Böden an und schädigt die Landwirtschaft. Eine klassische Züchtung von salzresistenten Nutzpflanzen verlief bisher erfolglos. Einige Wildpflanzen verfügen jedoch über eine hohe natürliche Salztoleranz. Die Forschungen haben nun gezeigt, dass bereits die Übertragung eines einzelnes Gen ausreicht, um salztolerante Pflanzen zu erzeugen.

Quelle: BdW online (04.08.2001)

Neuer Proteom-Chip analysiert Proteine im Hefe-Erbgut

Mit einem einzigen neuen streichholzschachtelgroßen Proteom-Chip haben amerikanische Forscher gleich 5.800 vom Hefe-Erbgut codierte Proteine analysiert. Die Wissenschaftler der North Carolina State University konnten so zusammen mit Kollegen der Yale University die Gensequenzen mit einer wichtigen Funktion für das Pflanzenwachstum elegant identifizieren. Damit entwickelten sie ein wichtiges Werkzeug, um aus dem riesigen Datensatz eines entschlüsselten Genoms die effektiven molekularen Abschnitte von der so genannten »Junk-DNA«, den anscheinend eher unwichtigen Gensequenzen, zu trennen. Darüber berichten die Wissenschaftler im Fachblatt *Science*.

Dieser wichtige und derzeit boomende Bereich der Gentechnik wird »Proteomik« genannt. In einem ersten Schritt werden die einzelnen Genabschnitte dicht aneinander gelagert auf einem Träger separat aufgebracht. Darauf werden andere biologisch aktive Proteine und Phospholipide über diesen Chip gegeben. Eine mögliche Reaktion mit den Genabschnitten kann über diese so genannte Screening-Methode schnell erkannt werden.

»Wahrscheinlich ist dies das wichtigste Werkzeug für die Pharmaindustrie, um Wirkstoffe zu suchen«, meint Ralph A. Dean, Professor für Pflanzenpathologie. Schneller als mit allen anderen bekanten Methoden analysierten die Forscher so 93,5 Prozent des Weizenerebgs mit insgesamt rund 6.200 Proteinen.

Besonders für die Entwicklung von medizinischen Wirkstoffen kann diese Methode sehr nützlich sein, da so in einem Arbeitsgang die wirksamen Substanzen von den unnützen unterschieden werden können. In einem nächsten Schritt könnten bis zu 40.000 Proteine aus dem menschlichen Erbgut mit einem solchen Proteom-Chip untersucht werden.

Quelle: BdW online (30.07.2001)

JOBBÖRSE

DOKTORANDENSTELLE (BATIIA/2)

Am Max-Planck-Institut für Chemische Ökologie in Jena ist ab Dezember 2001 eine Doktorandenstelle in einem vom Emmy-Noether-Programm der DFG geförderten Projekt zur Genomevolution von Arabidopsis zu vergeben. Es sollen Gene identifiziert werden, die eine Rolle bei der Anpassung an artspezifische Lebensbedingungen spielen und sich durch eine hohe Variabilität auszeichnen.

Das Projekt umfasst die Identifizierung von Kandidatengenen mit bioinformatischen und experimentellen Methoden und die anschließende Charakterisierung ihrer Sequenzentwicklung, Expression und Funktion in Arabidopsis und verwandten Arten.

Voraussetzungen sind ein Interesse an Evolutionsbiologie und Populationsgenetik, eine überdurchschnittliche Motivation und gute Englischkenntnisse. Grundkenntnisse in der Molekularbiologie und die Bereitschaft, Programmierkenntnisse zur computergestützten Datenauswertung zu erwerben sind vorteilhaft.

Unser Institut bietet ein hervorragendes interdisziplinäres Arbeitsumfeld im Bereich von Ökologie, Genetik, Evolution und Bioinformatik und besitzt sehr gute Ressourcen zur Durchführung von Genom-orientierten Projekten.

Bewerbungen werden erbeten an:

Dr. Karl Schmid

Max-Planck-Institut für Chemische Ökologie

Carl-Zeiss-Promenade 10 · 07745 Jena

Tel.: 03641 / 643658

schmid@ice.mpg.de



The Sunny Site of Plant Research

SunGene's scientists are pioneering in the discovery of plant genes with the aim of improving crop plants. Our R&D work gains momentum and we are looking for scientists who share our vision of the pivotal role of plant biotechnology for promoting health and sustainable development:

· Tissue Culture

We expect an excellent working knowledge in tissue culture and plant transformation as well as in molecular biology.

As a member of one of our technology platforms you will be responsible for developing and optimising new methods and techniques needed on the route from a single gene to genetically modified plants.

We are looking for dedicated people who have good written and spoken communication skills and can contribute to a stimulating working environment which fosters trust, respect and individual responsibility. SunGene offers a competitive salary and the opportunity to grow with a young and innovative company.

SunGene GmbH & Co. KGaA

Corrensstr. 3 · 06466 Gatersleben · Germany

SunGene is a company in the international research platform of BASF Plant Science GmbH



Bei der

Bundesanstalt für Züchtungsforschung an Kulturpflanzen - Institut für landwirtschaftliche Kulturen,

Rudolf-Schick-Platz 3a · 18190 Groß Lüsewitz

ist im Rahmen eines vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Forschungsprojektes (Genomanalyse im biologischen System Pflanze/GABI) die Stelle einer/eines

WISSENSCHAFTLICHEN ANGESTELLTEN

voraussichtlich ab 01. Oktober 2001 befristet bis 31. August 2003 zu besetzen.

Das Arbeitsverhältnis richtet sich nach den Bestimmungen des Bundesangestelltentarifvertrages-Ost (BAT-O). Die Aufgabe besteht in der Entwicklung diagnostischer Marker für Resistenzgene gegen pilzliche und virale Krankheitserreger in verschiedenen Poaceen unter Anwendung von Kandidatengenen und Ausnutzung bestehender Ressourcen der strukturellen und funktionellen Genomanalyse sowie der Bioinformatik. Sie umfasst

datenbankgestützte DNA-Sequenzanalyse, Anlage und Screening von cDNA-Banken, Transkriptanalyse, DNA-Fragmentanalyse und Kopplungsanalyse.

Bewerber sollten ein abgeschlossenes Hochschulstudium der Biologie, Biochemie, Agrarwissenschaften oder eine gleichwertige Ausbildung haben. Sie sollten darüber hinaus grundlegende Kenntnisse in Genetik sowie praktische Erfahrungen in den einschlägigen molekularbiologischen Methoden aufweisen. Erfahrungen im Umgang mit bioinformatischen Datenbanken sind von Vorteil. Bewerber sollten bereit und in der Lage sein, sich in ein junges Team mit weit gefächerten Interessen in der Züchtungs-forschung einzufügen. Die Aufgabe erfordert Eigeninitiative, Kooperations-bereitschaft, Flexibilität und selbständiges Arbeiten.

Die Arbeitszeit beträgt 40 Stunden/Woche und wird nach Vergütungsgruppe II a BAT-O vergütet.

Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen (Lebenslauf, Lichtbild, Prüfungs- und ggf. Beschäftigungs-zeugnisse) sind unter Angabe der Kenn-Nr.:GL-WA 01/01 zu richten an:

Bundesanstalt für Züchtungsforschung an Kulturpflanzen

Hauptverwaltung · Neuer Weg 22/23

06484 Quedlinburg

Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt; von ihnen wird nur ein Mindestmaß an körperlicher Eignung verlangt.

Die

Saaten-Union Resistenzlabor GmbH

sucht für eine befristete Einstellung vom

01. Oktober 2001 bis 30. September 2004 eine/einen

LTA, BTA, AGRARINGENIEUR/IN FH

für die Durchführung von Forschungs- und Entwicklungsarbeiten in der »pflanzlichen Gewebekultur«, speziell Getreideandrogenese bei Weizen und Gerste und die Durchführung von Serviceaufträgen.

Die Saaten-Union Resistenzlabor GmbH (www.saatenunion.de) weitet Ihre Aktivitäten im Bereich der pflanzlichen Gewebekultur aus. Die Entwicklung von Verfahren zur effizienten Erstellung doppelhaploider Linien bei Weizen und Gerste stehen dabei im Vordergrund. Weitere Arbeitsgebiete sind Embryo Rescue Techniken, Durchflußzytometrie, Mikroskopie und genetische

Transformation.

Sie verfügen über Erfahrungen im Bereich der pflanzlichen Gewebekultur, bevorzugt der Erstellung doppelhaploider Linien mittels der Verfahren Antherenkultur u./o. Mikrosorenkultur u./o. der interspezifischen Hybridisierung? Grundkenntnisse der genetischen Transformation von Getreidearten haben Sie während der Ausbildung oder in einem industriellen Labor kennengelernt?

Die Grundlagen der aktuellen EDV-Anwendungsprogramme stellen für Sie keine Schwierigkeiten dar? Die Beherrschung von mindestens einer Fremdsprache wäre gut, ist aber nicht zwingend notwendig. Ausländische Bewerber sollten über gute Deutschkenntnisse verfügen. Die Saaten-Union Resistenzlabor GmbH stellt bei gleicher Qualifikation bevorzugt schwerbehinderte Bewerber ein.

Der/Die Bewerber/in berichtet dem Laborleiter und der Gruppenleiterin Gewebekultur.

Bitte richten Sie Ihre schriftliche oder digitale Bewerbung inkl. der üblichen Unterlagen (inkl. Lebenslauf und Gehaltsvorstellungen) an:

Dr. Jens Weyen

Saaten-Union Resistenzlabor GmbH

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



JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

Am Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung I des Fachbereiches Agrarwissenschaften, Ökotropologie und Umweltmanagement ist zum nächst möglichen Zeitpunkt im Rahmen des BML-geförderten Verbundprojektes »Entwicklung und anwendungstechnische Evaluierung neuartiger Rapsöle« die Stelle einer/eines

WISSENSCHAFTLICHEN MITARBEITERIN/MITARBEITERS (BAT IIA)

zeitlich befristet bis 24 Monate zu besetzen.

Aufgaben: Mit dem Ziel, das Rapsöl im Hinblick auf die Verwendung im Non food-Bereich zu optimieren, werden durch genetische Transformation neuartige Raps-Genotypen mit veränderter Fettsäure- und Lipidzusammensetzung entwickelt, die im Rahmen des Projektes qualitätsanalytisch und molekular charakterisiert werden. Neben den biochemischen Analysen – wie Lipaseverdau und chromatographischen Methoden – beinhaltet die molekulare Untersuchung der Transformanten die Gewinnung von Blattproben, DNA-Isolierungen, PCR-Ansätze sowie Southern-Hybridisierungen. Im Rahmen

der Erstellung einer online-Datenbank sollen bereits vorhandene Daten für gezielte Auswertungen systematisch aufbereitet und der Datenbestand ständig mit neu generierten Ergebnissen aktualisiert werden.

Voraussetzungen: Sie sollten ein mit Prädikatsexamen abgeschlossenes, agrarwissenschaftliches oder biologisches Hochschulstudium mit Promotion nachweisen können. Im Hinblick auf die vielfältigen Analysen und Methoden, die anzuwenden sind, werden biochemische und molekularbiologische Kenntnisse vorausgesetzt. Die Aufgaben erfordern eine kompetente Durchführung und Auswertung der Untersuchungen und beinhalten auch die Betreuung von Doktoranden und technischem Personal. Im Hinblick auf die Etablierung einer Datenbank werden Statistik- und Computerkenntnis vorausgesetzt; Erfahrungen in Netzwerk-Administration sind wünschenswert.

Die Justus-Liebig-Universität Gießen strebt einen höheren Anteil von Frauen im Wissenschaftsbereich an; deshalb bitten wir qualifizierte Wissenschaftlerinnen nachdrücklich, sich zu bewerben. Ihre Bewerbung richten Sie bitte mit den üblichen Unterlagen bis zum 28.09.2001 an

Herrn Prof. Dr. W. Friedt

Lehrstuhl für Pflanzenzüchtung IFZ, Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung I, Justus-Liebig-Universität

e-mail: wolfgang.friedt@agr.uni-giessen.de

Heinrich-Buff-Ring 26-32 · 35392 Gießen

Bewerbungen Schwerbehinderter werden – bei gleicher Eignung – bevorzugt.



Developing Tomorrow's Technology Platform

The molecular biology department of Pharma Research, located in Wuppertal, Germany, is expanding its Bioinformatics group. Job opportunities are available for scientists in the field of

BIOINFORMATICS/ APPLIED COMPUTER SCIENCE

You will be working in the area of functional genomics. In a young team you will establish IT solutions for problems in the functional characterization of human genes in close collaboration with molecular biologists, computational chemists, computer scientists, and with external partners in the respective fields of bioinformatics.

We are looking for an experienced, creative bioinformatician to strengthen the IT/programming aspects of our

research. The primary role will be to contribute programming expertise and biological thinking to our interdisciplinary projects. Experience in programming in Unix and NT environments is required, preferably with experience of object-oriented languages, databases, and/or process communication. Experience of mathematical and/or statistical approaches would also be useful. Applicants should have a profound knowledge of relevant software and databases, excellent communication skills and enjoy working in a multi-disciplinary team. We are looking for highly motivated research scientists with Ph.D. or Master Degree in Bioinformatics, Computer Science or any other related disciplines.

If your background and personal experience fits this profile, please send us your complete application (incl. CV, a brief description of your research experience, a list of publications, names of referees). Applications via email are encouraged too.

If there are any further questions please contact

Dr. Ralf Thiele

ralf.thiele.rt@bayer-ag.de)

DOCTORAL POSITION

The Colon Cancer Research Group in Berlin comprises laboratories in Max Delbrück Center, Charité (Humoldt University) and University Clinic Benjamin Franklin (UKBF at the Free University) and is supported by the German Ministry of Education and Research as a part of the German Human Genome Project. The objective of the UKBF laboratory in the Department of Gastroenterology is to investigate the effect of different genetic profiles in colon carcinoma on the susceptibility to chemotherapy. The purpose is to identify gene alterations which would allow to predict to which kind of therapy a patient will respond.

The doctoral position is available initially for two years with the possibility of extension. The project involves a broad spectrum of methods of cell biology, biochemistry and molecular biology and will be focussed on the identification of transcriptional profiles with the DNA microarrays. The working command of English and the willingness to scientifically interact with several groups in Berlin and Germany are necessary. Candidate should have a masters degree and experience in molecular biology and cell biology.

Please send applications, including a CV and the names of two references by e-mail to:

Prof. Dr. C. Hanski

hanskich@zedat.fu-berlin.de

12200 Berlin, Hindenburgdamm 30

Tel.: 030-8445-4522.

Das Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Universität Rostock sucht für ein BMBF-Projekt

ZWEI BIOINFORMATIKER BZW. INFORMATIKER

mit Neigung in einem Projekt zur Proteomanalyse mit zu arbeiten. Laufzeit des Projektes zunächst 3 Jahre mit der Möglichkeit der Verlängerung auf 5 Jahre. Beginn voraussichtlich Januar 2002.

Auskünfte:

Prof. Dr. Lothar Gierl

Institut für Medizinische Informatik und Biometrie
Universität Rostock

Rembrandtstr. 16/17 · D-18055 Rostock
tel. +49.381.494.7360 · fax. +49.381.494.7203
email:lothar.gierl@medizin.uni-rostock.de

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg - in der Abteilung »Molekularbiologie der Zelle II« sind folgende Stellen zu besetzen:

1 WISSENSCHAFTLICHE/R MITARBEITER/IN (BAT IIA)

1 TECHNISCHE/R MITARBEITER/IN (BTA/MTA/BIOLOGIELABORANT; EINGRUPPIERUNG NACH BAT)

Aufgabengebiet: Die Gruppe arbeitet über die molekularen Mechanismen der Regulation der Genexpression. Schwerpunkt der Forschungsarbeiten liegt auf der funktionellen Charakterisierung von RNA Polymerase I-spezifischen Transkriptionsfaktoren, der zellzyklusabhängigen Transkriptionskontrolle, dem Einfluss der Chromatinstruktur auf die Genexpression sowie den molekularen Wirkungsmechanismen von Oncogenen und Tumor-Suppressoren. Ausführliche Infos unter www.dkfz-heidelberg.de/polymerasel/mainpage.htm.

Arbeitsmethoden: Biochemische Reinigung, funktionelle Charakterisierung und Klonierung von Transkriptionsfaktoren, Analyse von Protein-Phosphorylierungen, Protein-Protein und Protein-DNA Interaktionstechniken, Gentransfer, immunologische und zellbiologische Methoden

Anforderungen: Vorausgesetzt werden überdurchschnittliche Studienleistungen, Interesse, Engagement und Freude am selbständigen Arbeiten sowie Erfahrungen mit biochemischen, molekularbiologischen und/oder zellbiologischen Techniken

Aufgaben der TA: zentrale Betreuung des Zellkulturlabors, molekular- und zellbiologische Analysen, abteilungszentrale Serviceaufgaben, Anleitung von Prakti-

kanten, Azubis und Diplomanden; weitgehend selbständige Planung und Durchführung der Arbeitsabläufe. Erfahrung in den für die beschriebenen Projekte erforderlichen Techniken sind von Vorteil, aber auch Berufsanfänger mit sehr gutem Abschluss sind willkommen. Interessenten werden gebeten, aussagekräftige Bewerbungsunterlagen (Lebenslauf, Zeugnisse, Publikationsliste, zwei Referenzadressen) zu senden an:

Prof. Dr. Ingrid Grummt

Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280 · D-69120 Heidelberg
Germany
Tel.: 06221-42 3423 · Fax: 06221- 42 3404
e-mail:i.grummt@dkfz.de



Suche

WISSENSCHAFTLER/ POST-DOC UND DOKTORANDEN

zum Studium der Neurogenese und neuronalen Musterbildung im Zebrafisch.

Die Arbeitsgruppe untersucht die Entwicklung des Mittel- u. Kleinhirns im Zebrafisch. Die zu bearbeitenden Projekte beinhalten die Identifizierung u. funktionelle Analyse von neuen Genen, die die Mittel- und Kleinhirnentwicklung steuern u. die die Differenzierung von serotoninerger Neuronen bestimmen. Routinemäßig verwenden wir DNA/RNA Injektionen, Zellwanderungsmarkierungen u. Gewebstransplantationen am Zebrafisch an, als auch genetische Methoden wie Mutantenerzeugung u. deren molekularer Charakterisierung. Kandidaten mit molecular- u./oder entwicklungsbiologischen Kenntnissen werden bevorzugt.

Die Bezahlung erfolgt nach BAT. Behinderte mit gleicher Erfahrung werden bevorzugt.

Bewerbungen mit Lebenslauf, kurzer Beschreibung der wissenschaftlichen Erfahrungen u. zwei Namen von Referenzen sind zu senden an:

Dr. Laure Bally-Cuif,

GSF-Research Center, Institute of Mammalian Genetics,

Ingolstädter Landstraße 1 · 85764 Neuherberg,

bally@gsf.de

www.gsf.de/isg/groups/zebraneurob.html



Wir sind ein nationales Forschungszentrum mit 1.500 Mitarbeitern und beschäftigen uns 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.

Wir suchen Diplom-Informatiker/in oder mit verwandter Ausbildung für Datenbankdesign und -organisation unter SQL2000 und ORACLE, der/die dazu Kenntnisse in HTML, CF, PERL, JAVA und C++ mitbringt. Auch Bioinformatik-Kenntnisse wären wichtig.

Wir würden uns freuen über einen Kollegen/in, der/die in unserer interdisziplinären Arbeitsgruppe von Medizinern und Biologen zusammen mit einem Programmierer den IT Bereich betreut. Im Rahmen des nationalen Genomforschungsnetzes untersuchen wir im Highthroughput Genvarianten bei komplexen Krankheiten (cooke.gsf.de/wjst/home.cfm)

Wir bieten eine Vergütung nach BAT. Die Stelle ist auf 3 Jahre befristet. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt.

Auch als engagierter Berufsanfänger bekommen Sie eine reelle Chance, ihre ersten Erfahrungen zu sammeln. Interessiert Sie diese Herausforderung? Dann schicken Sie Ihre aussagefähige Bewerbung (am besten im PDF Format) an

PD Dr. Matthias Wjst

Gruppe Molekulare Epidemiologie
Insitut für Epidemiologie
GSF Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

Ingolstaedter Landstrasse 1
85764 Neuherberg, München
T +49-89-3187-4565 · F +49-89-3187-3533
wjst@gsf.de

2 POSTDOCTORAL FELLOWSHIPS

are available within the European Community funded research project »Gene expression profiling analysis of multidrug resistance in human tumors« at the Institute of Pathology, Charité University Hospital, Berlin/Germany

Research Programme: Improving Human Potential and Socio-Economic Knowledge Base

Fellowship Type: European Commission – Marie Curie

Development Host Fellowship

Duration: 24 months

Salary: 4500 Euro / month plus 400 Euro / month mobility allowance

Project: The project focusses on development of a DNA-array for simultaneous analysis of genes involved in cytostatic drug resistance in samples of individual patient tumors. Aim of the project is to identify mechanisms of chemoresistance in individual tumors as a base for an individualised chemotherapy.

The fellows will join the Resistance Research Group at the Institute of Pathology which is working on mechanisms of cytostatic drug resistance of malignant tumors. Requirements: Positions are available for fellows from EU and associated* countries. Applicants should have a PhD and an outstanding record of research and publications as well as knowledge in at least one of the following fields: molecular biology, bioinformatics, analysis of gene expression, DNA-array techniques.

Applications should include CV, a list of recent publications as well as references from two academic referees.

Contact:

Prof. Dr. rer. nat. Reinhold Schäfer

**Laboratory of Molecular Tumor Pathology
Institute of Pathology
Charité University Hospital**

Schumannstr. 20 / 21 · D-10117 Berlin

Tel.: +49 / (0)30 – 450 - 536 072

Fax: +49 / (0)30 – 450 - 536 909

reinhold.schaefer@charite.de

* Associated States: Bulgaria, Cyprus, Czech Republic, Estonia, Hungary, Iceland, Israel, Latvia, Liechtenstein, Lithuania, Norway, Poland, Romania, Slovakia and Slovenia



**INSTITUT FÜR MOLEKULARE
BIOTECHNOLOGIE e.V.**

**Eine Einrichtung der
Wissenschaftsgemeinschaft
Gottfried Wilhelm Leibniz e.V.**

Im Rahmen des Deutschen Humangenomprojekt und des Nationalen Genomforschungsnetztes sind ab sofort mehrere Stellen als

**DOKTORAND FÜR
MOLEKULARBIOLOGIE/GENETIK**

zu besetzen

Aufgabengebiete: vergleichende Genomanalyse Mensch-Maus, Ratte; SNP-, Mutations- und Funktions-Analysen.

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

Die Stelle wird nach BAT-O (IIa/2) vergütet und ist bis mindestens 12/03 befristet.

Weiter Informationen erhalten Sie unter

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

bzw. im Sekretariat der Abt. Genomanalyse

Tel: 03641/656240

pmoeckel@imb-jena.de.

Ihre Bewerbungen richten Sie bitte an :

Institut für Molekulare Biotechnologie e.V.

Personalleiter · Postfach 10 08 13 · 07708 Jena

**Philipps-Universität Marburg
Fachbereich Medizin**

Am Institut für Zytobiologie und Zytopathologie ist die Stelle für

**1 WISS. MITARBEITER/IN
(BAT IIA)**

im Rahmen eines Drittmittelprojektes (DFG) ab sofort zu besetzen. Unsere Gruppe arbeitet an der Biosynthese von Fe/S Proteinen und an damit assoziierten Eisen-speichererkrankungen. Insbesondere interessiert uns die Rolle der Mitochondrien bei diesen Prozessen (Lit. EMBO J. 18, 3981-89 (1999); PNAS 97, 1050-5 (2000); EMBO Rep. 2, 715-720; Review: TIBS 25, 352-356 (2000)). Die Untersuchungen werden an Hefe und menschlichen Zellkulturen unter Benutzung biochemischer, zellbiologischer, genetischer und molekularbiologischer Techniken durchgeführt. Wir kooperieren mit Gruppen in den USA, Frankreich und den Niederlanden. Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen sind zu richten an

Prof. Dr. Roland Lil

**Institut f. Zytobiologie und Zytopathologie
der Philipps-Universität**

Robert-Koch-Str. 5 · 35033 Marburg.

Lill@mail.uni-marburg.de.

**POSTDOCTORAL FELLOW
PHD STUDENT**

available at the Institute of Medical Virology, Zürich, to study viral or cellular nucleic acids, nucleic acid-protein interaction, RNA silencing, recombinant viruses (HIV, Influenza and HCV replicons), gene therapy. Collaboration with Philadelphia and Berlin (RNA Network) and Industry exists. Interest or competence in bioinformatics is desirable. Animal facility and high containment laboratories are available. The postdoctoral fellow should

have a strong background in molecular biology, some postdoctoral experience and may raise his own funds for PhD and Diploma students which are also supported by the Institute. Financing is up to 5 years, possibility for Habilitation. Please give name, telephone and fax number of references.

Prof. Dr. Karin Moelling

Institute of Medical Virology

Gloriastrasse 30 · CH-8028 Zürich

Tel: +41 (0)1 634 2652/3 · Fax: +41 (0)1 634 4967

moelling@immv.unizh.ch

www.unizh.ch/immv

In der Abteilung Medizinische Genetik der Kinderpoliklinik der Ludwig Maximilians Universität in München ist ab sofort im Rahmen eines drittmittelgeförderten Forschungsprojektes zum Thema Tumorgenetik eine Stelle als

DOKTORAND(IN)

(der Naturwissenschaften Biologie, Biochemie, Chemie)

sowie eine Stelle als

**TECHNISCHE ASSISTENZ
(MTA, BTA ODER CTA)**

zu besetzen. Die Stellen werden nach BAT vergütet und sind vorerst auf 3 Jahre befristet. Gesucht werden engagierte Mitarbeiter für eine Arbeitsgruppe, die sich mit der Identifizierung, Klonierung und Charakterisierung von tumorassoziierten Genen beschäftigt. Grundkenntnisse in molekularbiologischen Arbeitsmethoden wären wünschenswert. Schriftliche Bewerbungen bitte an:

**Ludwig Maximilians Universität
Abteilung Medizinische Genetik**

Herrn Dr. Alfons Meindl

Goethestr.29 · 80336 München

Tel.: 089/5160 7521

**Bioinformatics: EST/Genomic
sequence data analysis**

As part of a research program supporting a network of genome centers in Germany, two bioinformatics positions are available in the group of Prof. Hans Lehrach, Max-Planck Institut für Molekulare Genetik, Berlin. Initial appointments will be for two years at the scale of BAT IIA.

The projects will focus on the application of bioinformatics methods to study genome evolution and identification of new transcriptional networks. Both projects will devote considerable time on annotation and analysis (clustering, homology searches, coding prediction) of internally generated sequence data from genomic/EST

sequencing and microarray projects, data retrieval from publicly available resources and storage of results in a database in a user friendly form.

Experience in C/Perl, database management systems under SQL and html/cgi programming is desirable.

Informal enquiries may be made to Dr. Steffen Hennig by email: hennig@molgen.mpg.de

Applicants should submit a letter expressing their current research interest together with their curriculum vitae to:

Dr. Steffen Hennig

Max-Planck Institut für Molekulare Genetik

Abt. Prof. H. Lehrach

Inhnestrasse 73 · D-14195 Berlin

Die Forschungsgruppe Mucosaimmunologie an der I. Medizinischen Klinik ist Standort im Nationalen Humangenomnetzwerk mit dem Schwerpunkt »Entzündliche Erkrankungen«. Die Arbeitsgruppe besteht aus 20 Wissenschaftlern und ist international zusammengesetzt. Im Rahmen dieses Projektes wird

EIN/E GENETISCHE/R EPIDEMIOLOGE/IN ODER EIN/E ÄRZTIN/ARZT (II A/I B BAT)

mit Interesse an der Weiterbildung zum Genetischen Epidemiologen gesucht.

Der Aufgabenbereich umfasst die Analyse genetischer Daten mit dem Ziel der Genidentifizierung bei polygenen Erkrankungen. Gleichzeitig werden neue Methoden und Algorithmen zur Datenanalyse entwickelt. Die Position ist auch für theoretisch orientierte Mediziner/Biologen und/oder Statistiker/Mathematiker mit genetischem Interesse geeignet. Von Vorteil, aber nicht Bedingung, sind Vorkenntnisse in der genetischen Epidemiologie und Statistik.

Weiterhin wird ab sofort ein/e

1 MTLA (ODER CTA/BTA/LTA)

für die Mitarbeit in der Mucosa-Forschungsgruppe gesucht. Es sollte Interesse bestehen am wissenschaftlichen Arbeiten in einem jungen, international zusammengesetzten Team im Deutschen Humangenomprojekt und dem Nationalen Genomforschungsnetz (auf 3 Jahre befristet, Verlängerung evtl. möglich). Erwünscht ist Erfahrung mit molekularbiologischen Techniken, aber auch MTA-SchulabgängerInnen sind im Team willkommen. Die Vergütung richtet sich nach persönlichen Voraussetzungen (BAT VII – IVb).
Schwerbehinderte Bewerberinnen und Bewerber wer-

den bei entsprechender Eignung bevorzugt berücksichtigt. Das UKK ist bestrebt, den Anteil der Wissenschaftlerinnen zu erhöhen. Frauen werden deshalb bei gleichwertiger Eignung, Befähigung und fachlicher Leistung vorrangig berücksichtigt.

Nähere Auskünfte erhalten Sie von

Herrn Prof. Dr. Schreiber, Tel. 0431/597-2350.

Für tarifliche Fragen steht Ihnen

Herr Langenhop, Tel. 0431/597-2753

gern zur Verfügung. Weitere Informationen erhalten Sie auch unter www.uk-kiel.de.

Ihre vollständige Bewerbung richten Sie bitte an das

Personaldezernat des

Universitätsklinikums Kiel

Sachgebiet 220 g · Brunswiker Straße 10 · 24105 Kiel



OPEN BIOINFORMATICIAN POSITION

The RZPD Deutsches Ressourcen-Zentrum für Genomforschung GmbH is looking for one bioinformatician BAT IIa/Ib to join the current team at the RZPD Resource Center, Berlin within the »Helmholtz Network Bioinformatics«.

The Helmholtz Network for Bioinformatics is a cooperation between leading bioinformatic groups in Germany that is aimed at providing a general web-based bioinformatics software platform. To this end, the participating groups bring in their bioinformatics software and provide advance configuration and navigation tools to exercise the various software components over the internet. RZPD will contribute access to its Primary Database to HNB and will also develop simulation tools for biological modelling and ontology management software.

Suitable candidates have a solid background in software development, programming skills (Perl, C, C++, SQL, Oracle, cgi) and database development experience under Unix and Windows. Further background knowledge in molecular biology, computational biology and bioinformatics would be of great advantage. Skills in using the Microsoft suite of Office programs would be helpful but without relevant programming experience in itself not sufficient for these positions.

We offer a stimulating environment with a highly skilled, motivated and friendly team and the chance to learn and master the challenges of bioinformatics in the core of the German Human Genome Project.

The position is open immediately and will run until 31. 8. 2003. Handicapped applicants with competing qualifications will be preferred. RZPD is an equal

opportunity employer.

The location of the work is the RZPD Resource Center.

For more details on this position contact

Dr. Steffen Schulze-Kremer, (49 30) 32639-200.

Please send your application to:

RZPD Deutsches Ressourcen-Zentrum

für Genomforschung GmbH

Pesonalbuero · Heubnerweg 6

D-14059 Berlin · Germany

Am Proteom-Zentrum Rostock (Institut für Immunologie) sind in Zusammenarbeit mit dem Fachbereich Informatik der Universität Rostock

3 DOKTORANDEN-STELLEN BAT IIA-O, 1

Gruppenleiterstelle BAT Ib-O im Bereich der Bioinformatik bzw. eine BAT IIA-O Stelle zur Herstellung von Custom-made Chips und eine BTA/MTA-Stelle (BAT Vc-O) in der funktionellen Proteomforschung ab sofort für 3 Jahre zu besetzen.

In dem gemeinsamen Forschungsprojekt im Landesforschungsschwerpunkt »Genomorientierte Biotechnologie« des Landes Mecklenburg-Vorpommern sollen die im Proteom-Zentrum Rostock erstellten RNA- und Protein-Expressions-Profile genutzt werden, um regulatorische und metabolische Regelkreise innerhalb ausgewählter Zell-Typen zu charakterisieren und mit assoziierten molekularen Prozessen zu verknüpfen. Mittels neuartiger Analysetechniken soll die Auswertung komplexer Daten erleichtert und die Suche nach Targetmolekülen für die Medikamentenentwicklung beschleunigt werden.

Geeignete Kandidaten aus dem naturwissenschaftlichen Bereich, der Medizin, der Pharmazie oder/und der Informatik erhalten Gelegenheit, sich in interdisziplinären Forschungsprojekten des Landesforschungsschwerpunktes zu qualifizieren. Zudem wird die Kooperation mit einem starken Industrie-Partner Sie bei der Umsetzung unterstützen. Die Möglichkeit zur Promotion/Habilitation besteht.

Bewerbung sind zu richten an:

Prof. Dr. H.-J. Thiesen

Institut für Immunologie

Schillingallee 70 · 18055 Rostock

hans-juegen.thiesen@med.uni.rostock.de

**Das Institut für Virologie der
Technischen Universität München**

(Direktor: Prof. Dr. V. Erfle) sucht im Rahmen eines Projekts zur Pathofunktion viraler Regulationsfaktoren mit dem Thema: Pathogenese-Mechanismen bei HIV-1- und bei HHV-8(KSHV)-Infektionen

**EINE(N)
NATURWISSENSCHAFTLER(IN)**

mit dem Interessenschwerpunkt Signaltransduktion. Bei dem Projekt soll die Interaktion viraler Genprodukte mit zellulären Signal- und Signaltransduktionsmechanismen entschlüsselt, und die biologische und medizinische Signifikanz dieser Signalwege in der viralen Pathologie untersucht werden. Wir erwarten eine entsprechende Ausbildung mit Promotion in Biologie, Biochemie oder in einem verwandten Gebiet, Interesse an molekularbiologischen und medizinischen Fragestellungen, umfassende Kenntnis der modernen molekularbiologischen Techniken und Bereitschaft zur Teamarbeit sowie gute Englischkenntnisse. Erfahrungen mit Primärzellkultur sind von Vorteil.

Die Bezahlung erfolgt nach BAT unter Berücksichtigung der bestehenden Qualifikationen. Schwerbehinderte Bewerber(innen) werden bei gleicher Eignung bevorzugt eingestellt. Das Arbeitsverhältnis ist auf drei Jahre befristet.

Ihre schriftliche Bewerbung richten Sie bitte an
Prof. Dr. Volker Erfle

Institut für Molekulare Virologie

Trogerstr. 4a · 81675 München

Erfle@gsf.de.

Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an

Dr. Thomas Grimm, Tel.089/3187-3318

Thomas.Grimm@gsf.de.

Humangenom und Infertilität
DFG- Forschungsprogramm am

Institut für Humangenetik

Jedes 5te Paar in Deutschland ist ungewollt kinderlos. In etwa 15% dieser Fälle wird dieser Kinderwunsch durch genetische Infertilitätsfaktoren blockiert! 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 AG Reproduktionsgenetik:

www.med.uni-heidelberg.de/

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

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

**EINEM POSTDOC
(MOLEKULARBIOLOGIE; BIOCHEMIE)
EINEM DOKTORANDEN
(MOLEKULARBIOLOGIE; BIOCHEMIE)
EINEM TECH. ASSISTENTENIN
(BTA/CTA)**

Die Stellen sind zunächst befristet auf 2 Jahre mit der Aussicht auf Verlängerung. Voraussetzungen für eine erfolgreiche Bewerbung sind gründliche Kenntnisse auf dem Gebiet der Molekularen Humangenetik, Protein-Analytik, Immunohistochemie, sowie basale EDV-Kenntnisse zum Umgang mit Humangenom-Sequenzen in den Datenbanken. Grundlegend ist ebenfalls die Bereitschaft und Freude am selbstständigen Arbeiten in einem engagierten Arbeitsteam. Die Bezahlung erfolgt nach BAT. Aussagekräftige Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen werden erbeten an:

Priv. Doz. Dr. rer. nat. Peter H. Vogt

AG Reproduktionsgenetik

Institut für Humangenetik

Im Neuenheimer Feld 328 · 69120 Heidelberg;

Fax:06221-563710

peter_vogt@med.uni-heidelberg.de

Am RZPD Heidelberg ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt die Stelle einer/eines

**DOKTORANDIN/EN
(BAT IIA/2)**

in unserer Proteomics Gruppe zu besetzen.

In dem Projekt »Characterisation of novel Proteins by high Throughput Analysis of Human Protein Networks« soll mit modernen zellbiologischen und biochemischen Methoden die Expression und Charakterisierung von Proteinen u.a. mit Hilfe des Baculovirus Expressions Systems bearbeitet werden.

Voraussetzung ist ein Diplom in Biologie oder Biochemie /Chemie. Erfahrungen in Zellkulturtechnik und biochemischen Methoden werden begrüßt, sind aber nicht zwingend Voraussetzung.

Haben Sie Interesse, in einem jungen, innovativen und interdisziplinär zusammen gesetzten Team auf dem Gebiet der Humangenomforschung mitzuarbeiten, dann richten Sie Ihre Bewerbung bitte an:

Astrid Gödde

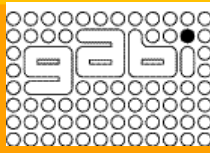
**RZPD-Deutsches Ressourcenzentrum
für Genomforschung GmbH**

R&D group

Im Neuenheimer Feld 506 · D-69120 Heidelberg



Deutsches
Humangenomprojekt



Genomanalyse
im Biologischen
System Pflanze

IMPRESSUM

GenomXPress Nr. 3 · September 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 23.11.01.

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 Mühlenberg 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 1617-562X