

Editorial	2
Das Problem der Fülle: Funktionelle Genomik von Kohlenhydrat- und Stickstoff-Stoffwechsel in Arabidopsis	2
Die Europäische Renale cDNA Bank (ERCB): Multizenterstudie zur molekularen Diagnostik von Nierenerkrankungen	6
Das Deutsche cDNA Netzwerk – Functional genomics und Proteomics	9
Humangenomforscher werfen ihre Netze aus Partnering Days für NGFN 2	10
Zukunft der Pflanzengenomforschung in Deutschland – Chancen und Notwendigkeiten für das Förderprogramm GABI II Thesenpapier.....	12
Genomweite, nicht-redundante cDNA Klonkollektionen für verschiedene Modellorganismen	14
RZPD entwickelt hoch-spezifische siRNA Produkte	16
Diagnostische Gentests bei Tumorpatienten	17
Wer sagt, was ethisch ist? Symposium „Molekulargenetische Forschung in der ethischen Kontroverse“.....	19
Jubilar mit besonderen Qualitäten: Berliner Firma AGOWA seit 10 Jahren international anerkannter Genomics-Partner Ein Firmenportrait.....	20
Zielmoleküle im Visier der akademischen und industriellen Humangenomforschung DHGP/NGFN-Round Table.....	22
News & Confuse Informationen, Treffen und Veranstaltungen.....	26
Science Digest Nachrichten und Kurzberichte.....	36
Jobbörse	46
Impressum	48

Das Deutsche cDNA Netzwerk – Functional genomics und Proteomics

**Stefan Wiemann¹, Rainer Pepperkok², Wilhelm Ansorge², André Bahr³, Helmut Blöcker⁴,
Dagmar Heubner⁵, Karl Köhrer⁶, Hans-Werner Mewes⁷, Brigitte Obermaier⁸, Annemarie Poustka¹**

¹DKFZ Heidelberg, ²EMBL Heidelberg, ³Qiagen AG Hilden, ⁴GBF Braunschweig, ⁵AGOWA GmbH,
⁶Heinrich Heine Universität Düsseldorf, ⁷GSF MIPS München, ⁸Medigenomix GmbH

Im DHGP wurde 1996 das Deutsche cDNA Konsortium gegründet. Dieses Konsortium vereint acht Institutionen, davon drei Firmen (AGOWA GmbH, Medigenomix GmbH, Qiagen AG), drei Zentren der Helmholtz Gemeinschaft (DKFZ, GBF, GSF), eine Universität (Heinrich Heine Universität Düsseldorf), sowie das EMBL als internationale Einrichtung. Die Zielsetzung des Konsortiums als eines von drei Projekten vergleichbarer Größe weltweit neben der Mammalian Gene Collection in den USA, und dem NEDO Projekt in Japan, ist die systematische Klonierung und Sequenzierung von humanen Genen auf Basis von cDNA Analyse in einer globalen Kooperation (Wiemann *et al.*, 2001, Imanishi *et al.*, eingereicht). Zunächst im DHGP, inzwischen auch innerhalb des NGFN hat das Deutsche cDNA Konsortium circa 500.000 cDNA Klone hergestellt, von denen über 200.000 als ESTs sequenziert wurden. Kürzlich wurde die Zahl von 10.000 Klonen überschritten, die in voller Länge sequenziert worden sind. Diese cDNAs decken insgesamt 33 Megabasen an Sequenz ab, was der sequenzierten Länge etwa des humanen Chromosoms 21 entspricht (<http://mips.gsf.de/projects/cdna>). Während die Sequenzen des Konsortiums in die EMBL/Genbank/DDBJ Datenbanken eingegeben werden, sind sämtliche Klone über das RZPD verfügbar. Vor vier Jahren wurde das cDNA Konsortium zu einem Netzwerk erweitert, in dem auch die funktionelle Charakterisierung und Analyse der von den cDNAs kodierten Proteine in den Fokus aufgenommen wurde (Wiemann *et al.*, 2003). Dieser Prozess erfolgte in mehreren Schritten, die mit der systematischen Analyse der subzellulären Lokalisation dieser Proteine begann (Simpson *et al.*, 2000). Da die Funktion eines Proteins zum einen von seiner z.B. katalytischen Aktivität abhängt, zum anderen aber insbesondere auch von seiner natürlichen Umgebung, ist die Kenntnis beider Parameter unerlässlich für die vollständige Charakterisierung

eines jeden Proteins. Die Umgebung, das Habitat eines Proteins, definiert die möglichen Interaktionen, die ein Protein eingehen kann durch die Verfügbarkeit der natürlichen Interaktionspartner (z.B. Protein, DNA, Lipid). Unsere Arbeiten stellen also einen ersten Schritt hin zur funktionellen Charakterisierung von Proteinen dar. Bisher wurden über 500 Proteine lokalisiert. Da wir die offenen Leserahmen für die Subklonierung in Expressionsvektoren in das Gateway Klonierungssystem von Invitrogen einbringen, eröffnet sich für uns ein weites Spektrum von Vektoren, mit denen die Proteine in verschiedenen Systemen exprimiert werden können.

Insbesondere im NGFN konnten die Arbeiten zur funktionellen Analyse der Proteine substantiell erweitert werden. Innerhalb des Netzwerks wurde inzwischen eine Pipeline etabliert, in die Proteine aus dem cDNA Konsortium, aber auch Proteine von externen Kooperationspartnern eingeschleust und analysiert werden können.

Diese funktionelle Pipeline ist um drei wesentliche Komponenten aufgebaut.

1. Am EMBL, in der Abteilung von Rainer Pepperkok, wurde ein high-content screening Mikroskop entwickelt, das für die automatische Akquirierung von mikroskopischen Images im 96well Maßstab eingesetzt wird.
2. Eine Reihe von funktionellen, Zell-basierten Assays wurden am EMBL (Protein Sekretion, Golgi Integrität, Protein Tyrosin-Phosphorylierung) und am DKFZ (Zell-Proliferation, Apoptose, MAPKinase signalling, Calcium Signalling) etabliert, die es erlauben mit automatisierten Methoden die Einflüsse der zu untersuchenden Proteine auf krankheitsrelevante Prozesse in der Zelle zu untersuchen. Dies geschieht durch Überexpression der Proteine (mithilfe der cDNAs) und durch „Unterexpression“ mittels RNAi. Neben der Automatisierung dieser Assays wurden auch statistische Methoden entwickelt, mit denen auch relativ geringe Einflüsse der Proteine auf die untersuchten Prozesse detek-

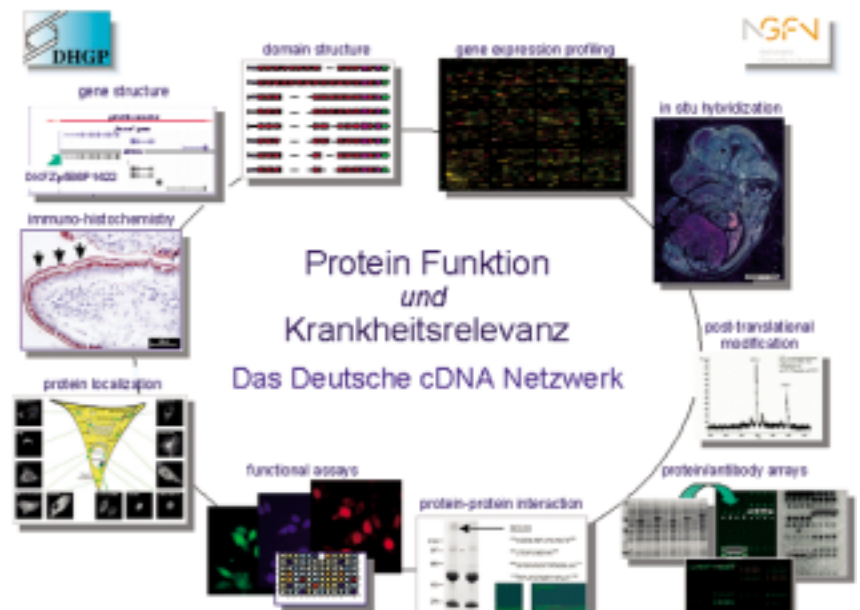


Abb. 1: Das Deutsche cDNA Netzwerk

tiert werden können.

3. Dieselben von den cDNAs kodierte Proteine werden auch mit Proteomics-Ansätzen bearbeitet. So werden systematisch Protein-Protein Interaktionen mit dem Hefe-Zwei-Hybrid-System untersucht, die Proteine werden rekombinant exprimiert, gereinigt und auf Protein-Arrays analysiert.

Die für die einzelnen Proteine ermittelten Daten werden über die Datenbank www.dkfz.de/LIFEdb der Öffentlichkeit zugänglich gemacht und ständig erweitert (Bannasch *et al.*, 2004).

Innerhalb des NGFN ist das Deutsche cDNA Netzwerk in ein Konsortium von mehreren Systematisch Methodologischen Plattformen (SMP) eingebunden. Diese Plattformen generieren zusätzlich zu den funktionellen Daten aus zellbiologischen Ansätzen weitere Informationen zu den Genen, Transkripten und Proteinen, hin zu Maus-Modellen, wodurch sich

durch Daten-Integration letztlich ein umfassendes Bild (Abb. 1) für diese Moleküle und deren Einfluss in funktionelle und regulatorische Wege und deren Veränderungen in gesunden und kranken Zuständen ergibt. Dieses Konzept ist bereits jetzt für Kooperationen offen, in denen wir die funktionelle Plattform verfügbar machen. Parallel wird das Portfolio der durchgeführten Assays und Analysen auch in Kooperationen ständig erweitert, um eine möglichst große Zahl der sehr diversen Proteine funktionell charakterisieren zu können.

Literatur

- Bannasch, D. *et al.* (2004). LIFEdb: A database for functional genomics experiments integrating information from external sources, and serving as a sample tracking system. *Nucleic Acids Res. Database Issue, in press*
- Imanishi, T. *et al.* (2003). Integrative Annotation of

23,149 Human Genes Validated by Full-Length cDNA Clones. Submitted to Nature.

- Simpson, J. C. *et al.* (2000). Systematic subcellular localization of novel proteins identified by large scale cDNA sequencing. *EMBO Rep* 1, 287-292.
- Wiemann, S. *et al.* (2003). The German cDNA Network: cDNAs, functional genomics and proteomics. *Journal of Structural and Functional Genomics, in press.* ([http://www.kluweronline.com/issn/1345-711X/contents-forthcoming-papers.](http://www.kluweronline.com/issn/1345-711X/contents-forthcoming-papers))
- Wiemann, S. *et al.* (2001). Toward a Catalog of Human Genes and Proteins: Sequencing and Analysis of 500 Novel Complete Protein Coding Human cDNAs. *Genome Res* 11, 422-435.

Kontakt:

Stefan Wiemann

DKFZ, Abt. Molekulare Genomanalyse

Im Neuenheimer Feld 580 · 69120 Heidelberg

E-mail: s.wiemann@dkfz-heidelberg.de

Humangenomforscher werfen ihre Netze aus

Partnering Days für NGFN 2 am 25./26. August 2003 in Bonn

Christina Schröder, Verein zur Förderung der Humangenomforschung e.V., Florian Becke, Technologietransferstelle im NGFN

„Scientists want to cast nets, not to be caught in them“ charakterisierte Nikolaus Zacherl mit den Worten von Gottfried Schatz sehr treffend die Erwartungshaltung der Teilnehmer zu Beginn der Partnering Days im Bonner Hotel Maritim, also in der Nachbarschaft des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF). Die Veranstaltung war vom BMBF und dem Projektmanagement des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) für den 25. und 26.

August 2003 organisiert worden und bildet den Auftakt für die weitere staatliche Förderung der deutschen Humangenomforschung ab 2004. Grundlage für die Partnering Days und das weitere Verfahren ist das Konzept zum NGFN 2, welches im Frühjahr 2003 erarbeitet und Anfang August veröffentlicht wurde (siehe auch *GenomXPress* 2/03, Seiten 12-13). Die Partnering Days wurden den Humangenomforschern aus akademischen Forschungseinrich-

tungen, Kliniken und Industrie als Informations- und Kontaktbörse angeboten. Sie sollte bereits im Vorfeld der Bekanntmachung zur Koordinierung der Antragstellung für das BMBF-Förderprogramm NGFN 2 beitragen. Über 400 Teilnehmer waren der Einladung gefolgt.

Peter Lange, Unterabteilungsleiter Gesundheit und Biowissenschaften im BMBF, kündigte bei der Eröffnung der Partnering Days an, dass die



Nikolaus Zacherl, Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie GmbH, Wien und Vorsitzender des Vereins zur Förderung der Humangenomforschung e.V.



Peter Buckel, Xantus Biomedicine, und Thomas Ried, National Cancer Institute, USA moderierten die Projektvorschläge aus dem Indikationsbereich Krebs



Großes Interesse: Plenarsitzung während der Partnering Days NGFN 2