

GenoMik-Plus:

Ein essentieller Beitrag der Genomforschung an Mikroorganismen zur Zukunftsfähigkeit Deutschlands und Europas auf den Gebieten Gesundheit, Ernährung, Industrielle Produktion und Umwelt

1. Die Zukunft der mikrobiellen Genomforschung in Deutschland und Europa

Die weltweite Lage auf den Gebieten Gesundheit, Ernährung und Umwelt wird in Zukunft durch eine signifikante Verknappung von Ressourcen, einem steigenden Bedarf an Nahrungsmitteln und einer weiteren Belastung der Umwelt durch den anthropogenen Eintrag von Schadstoffen gekennzeichnet sein. Darüber hinaus bedrohen Infektionskrankheiten die menschliche Gesundheit, die nicht zuletzt aufgrund der zunehmenden Verbreitung von Antibiotikaresistenzen nur noch eingeschränkt und unter hohen Kosten therapierbar sind. Um den sich abzeichnenden Problemen zu begegnen, bedarf es einer frühzeitigen Entwicklung von Lösungsstrategien. Die biologische Forschung, insbesondere die mikrobielle Genomforschung, kann einen wesentlichen Beitrag zur Lösung der Probleme leisten. Mikroorganismen erfüllen bereits heute in den Bereichen **Gesundheit, Ernährung, Industrielle Produktion** und **Umwelt** unverzichtbare nutzbringende Aufgaben. Sie werden zur fermentativen Produktion von Feinchemikalien und Enzymen eingesetzt, zur Herstellung von Lebensmitteln, zur Verbesserung des Wachstums von Nutzpflanzen oder zur Produktion von Therapeutika und Impfstoffen. Mikroorganismen verfügen aber auch über ein großes Schadpotential. Infektionskrankheiten sind weltweit die häufigste Todesursache, der jährlich ca. 17 Mio. Menschen zum Opfer fallen. Auch in der landwirtschaftlichen Produktion verursachen sie weltweit immense Schäden. Das Ausmaß dieser negativen Auswirkungen gilt es zum Wohle des Menschen zu minimieren.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) startete im Jahre 2001 die Förderinitiative "Genomforschung an Mikroorganismen - GenoMik", um das in der genetischen Information von Mikroorganismen kodierte Potential zu entschlüsseln, und die gewonnenen Erkenntnisse nutzbar zu machen. Mit Hilfe dieses Förderprogramms konnten mittlerweile international wettbewerbsfähige Forschungscluster etabliert werden. Deutschland hat sich damit auf dem Sektor der bakteriellen Genomforschung eine Spitzenstellung in Europa erarbeitet. Diese Stellung sollte im Rahmen eines Nachfolgeprogramms, GenoMik-Plus, weiter ausgebaut werden. Dem Genom-basierten Forschungsansatz wird in Zukunft eine bedeutende Rolle bei der Lösung von Problemen in den Bereichen Gesundheit, Ernährung, Industrielle Produktion und Umwelt zukommen. Dieser neuartige Forschungsansatz hat die Möglichkeiten bisheriger traditioneller Verfahren revolutioniert, die auf einer Optimierung nützlicher Eigenschaften mittels im Wesentlichen ungerichteter und zufälliger Methoden basierten. Die Ausschöpfung des nutzbaren Potentials von Mikroorganismen, für das auch in der GenoMik-Förderphase die erforderlichen Grundlagen gelegt wurden, gilt es nun voranzutreiben. Im Vordergrund stehen dabei Innovationen zum Wohle des Menschen. Diese schaffen Arbeitsplätze und sichern somit die Zukunftsfähigkeit Deutschlands.

Die mikrobielle Genomforschung besitzt vor dem Hintergrund der europäischen Einigung neben der nationalen auch eine europäische Dimension. Unter der Federführung des BMBF werden gegenwärtig zwei ERA-Net auf den Gebieten "Systembiologie an Mikroorganismen" und "Pathogenomik" koordiniert. Im Rahmen der beiden ERA-Net werden im August 2005 bzw. im Januar 2006 europäische Bekanntmachungen veröffentlicht. Die in den beiden Bekanntmachungen aufgegriffenen Fragestellungen und von Forschergruppen aus Deutschland bearbeiteten Forschungsthemen werden komplementär zu den in GenoMik-Plus behandelten Forschungsthemen sein. Die Aktivitäten zielen darauf ab, die Stellung Europas auf diesem überaus wichtigen

Zukunftsmarkt zu stärken. Die errungene starke Position Deutschlands gilt es zu behaupten und im Sinne einer Stärkung Europas auf diesem international hochkompetitiven Forschungsgebiet weiter auszubauen. Die Förderinitiative GenoMik-Plus wird damit einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung einer nachhaltigen „Bio-based Economy“ in Deutschland und Europa leisten.

2. Die Forschungsfelder der mikrobiellen Genomforschung

Die in der Förderinitiative GenoMik-Plus beschriebenen Forschungsfelder PathoGenoMik, AgriUmweltGenoMik, MetabolitGenoMik und BiotechGenoMik zielen auf die für Deutschland und Europa identifizierten wissenschaftlich und wirtschaftlich relevanten Bereiche Gesundheit, Ernährung, industrielle Produktion und Umwelt. Hier soll vorrangig Wissen generiert werden, das in naher Zukunft anwendungsorientiert eingesetzt werden kann. Überall dort, wo aus dem generierten Wissen Innovationen abgeleitet werden können, soll – vorrangig getrieben durch einschlägige Wirtschaftsunternehmen - die auf Produktfelder orientierte Forschung einsetzen (s. Abb. 1 und Ziffer 3). Um diesen Prozess zu beschleunigen, wird eine „Industrieplattform GenoMik“ gegründet, der interessierte Unternehmen angehören. Diese Industrieplattform soll gemeinsam mit der Academia die gezielte Nutzung und Verwertung der Forschungsergebnisse vorantreiben. Die auf Produktfelder orientierte Forschung wird im Rahmen der Förderinitiative GenoMik-Plus jedoch nur dann gefördert, wenn sich direkte und aussichtsreiche Innovationslinien aus den GenoMik-Plus-Forschungsfeldern ableiten lassen.

PathoGenoMik - Mikrobielle Genomforschung zum Verständnis von mikrobiellen Infektionsprozessen bei Mensch und Tier

Infektionskrankheiten sind für die Menschen eines der größten Gesundheitsprobleme: weltweit sind ein Drittel aller Todesfälle (46% in Entwicklungsländern) auf Infektionskrankheiten zurückzuführen. Besondere Herausforderungen bestehen in der zunehmenden Resistenz gegenüber Antibiotika, aber auch Vakzinierungsstrategien finden ihre Grenzen durch die damit häufig verbundenen hohen Kosten, vor allem, aber nicht nur in Entwicklungsländern. Die Impfmüdigkeit in einigen Ländern der EU (nicht zuletzt in Deutschland), vor allem aber auch die antigene Variabilität etlicher, wichtiger Krankheitserreger stellen weitere Probleme dar. Das Auftreten völlig neuartiger Infektionserreger (wie Legionellen, pathogene *Escherichia coli* Varianten, SARS), die Entstehung neuer Kolonisierungsmöglichkeiten für weit verbreitete kommensale Mikroorganismen (z.B. Staphylokokken) durch medizinische Maßnahmen (z.B. Katheter, Transplantate) und die damit verbundene massive Zunahme nosokomialer Infektionen stellen neue Probleme dar. Aber auch die Rückkehr längst besiegt geglaubter Infektionskrankheiten (wie der Tuberkulose) und nicht zuletzt die Sorge vor bioterroristischen Angriffen haben zu einer verstärkten Sorge in der Bevölkerung und bei den politischen Entscheidungsträgern in Bezug auf die Bedeutung von Infektionskrankheiten geführt.

Die Genomforschung an pathogenen Bakterien hat in den letzten Jahren wesentlich zu einem vertieften Verständnis über die Entwicklung von Krankheitserregern beigetragen, insbesondere durch die Erkenntnis, dass evolutionäre Veränderungen von pathogenen Mikroorganismen häufig durch den Erwerb oder den Verlust genetischer Information hervorgerufen werden, wobei der Zugewinn genetischer Information verbunden sein kann mit der Fähigkeit, neue Nischen zu besiedeln oder sogar neue Wirtsorganismen (Mensch, Tier) zu befallen und dort Erkrankungen hervorzurufen.

Eine wichtige Herausforderung besteht deshalb darin, pathogene Mikroorganismen, die sich manchmal nur in wenigen Merkmalen von harmlosen kommensalen Vertretern unterscheiden mit neuen Genom-basierten diagnostischen Verfahren schnell und zuverlässig nachzuweisen. In der Vergangenheit ist es bereits in Einzelfällen gelungen, diesen Herausforderungen gerecht zu werden;

mit der zunehmenden Verfügbarkeit kompletter Genomsequenzen pathogener Bakterien wird es zukünftig wesentlich einfacher, diagnostisch relevante Erbinformationen zu identifizieren und die mit der Genomforschung herangereiften Technologien für eine schnelle, sensitive und spezifische Identifizierung von Krankheitserregern zu verwerten.

Das Auftreten Vancomycin-resistenter *Staphylococcus aureus* Isolate oder multiresistenter Gram-negativer Bakterien insbesondere als Ursache von nosokomialen Infektionen sind sehr ernst zu nehmende Beispiele für die zunehmenden Limitationen in der Therapie von Infektionskrankheiten und erfordern von Wissenschaft und Industrie die Entwicklung neuer Antiinfektiva. Neue Angriffsziele für antibakteriell wirksame Substanzen müssen rasch identifiziert werden. Die bakterielle Genomforschung kann dazu wesentlich beitragen. Dies setzt jedoch Anstrengungen nicht nur von Wissenschaftlern aus dem akademischen Umfeld, sondern vor allem auch die Bereitschaft zur Kooperation und zu nicht unerheblichen Investitionen von Seiten der Industrieunternehmen voraus.

Das größte Potenzial, der Bedrohung durch alte und neue Infektionserreger gezielt und vorbeugend entgegenzuwirken, besitzen zweifellos Impfstoffe. Damit konnten weltweit verbreitete durch Viren verursachte Seuchen, wie Pocken und Polio, nahezu vollständig ausgerottet werden. Aber auch Tetanus, Diphtherie, invasive *Haemophilus influenzae* Infektionen, um nur einige Beispiele zu nennen, lassen sich in Ländern, in denen diese Impfstoffe flächendeckend zum Einsatz kommen, nahezu vollständig eingrenzen. Der Erfolg dieser - gemessen an der großen Zahl der möglichen Infektionskrankheiten und Infektionserregern - wenigen Impfstoffe muss Ansporn sein, das Arsenal an Impfstoffen und neuen Impfstrategien kontinuierlich zu vergrößern und mit Hilfe der verfügbaren Genom-Informationen die für erfolgreiche Impfstoffe entscheidenden Antigene von Krankheitserregern zu identifizieren.

AgriUmweltGenoMik - Genomforschung an Mikroorganismen zur nachhaltigen Erzeugung von Agrarprodukten und zum Verständnis und Erhalt der Umwelt

Bei der landwirtschaftlichen Produktion von Lebensmitteln ist die Verfügbarkeit von Stickstoffdüngern wichtige Voraussetzung für die Versorgung einer wachsenden Weltbevölkerung mit Nahrungsmitteln. Eine umweltfreundliche, landwirtschaftlich nachhaltige Lösung der Nahrungsmittelproduktion, die auf Stickstoffdünger verzichten kann, bietet der Einsatz biologischer Düngemittel. Hierzu zählt vor allem die biologische Stickstoffbindung endophytisch oder symbiontisch mit Nutzpflanzen interagierender Mikroorganismen aber auch von Mikroorganismen, die einen phytoestimulierenden Effekt bei Pflanzen bewirken.

Pflanzenpathogene Mikroorganismen verursachen jedes Jahr weltweit enorme wirtschaftliche Schäden. Einen neuen Zugang zur Entwicklung umweltschonender Verfahren bei der Bekämpfung pathogener Organismen liefert eine mit den Mitteln der Genomforschung durchgeführte, umfassende Analyse der kompatiblen Interaktion von Pathogenen mit Wirtspflanzen aber auch die der inkompatiblen Interaktion mit Nicht-Wirtspflanzen. Auf der Basis solcher Analysen ist es möglich, völlig neuartige Strategien zur Erzeugung resistenter Nutzpflanzen zu entwickeln.

Der anthropogene Eintrag von Schadstoffen in die Umwelt gefährdet in zunehmendem Maße marine und terrestrische Lebensräume. Da die Schadstoffe über die Nahrungskette wieder den Menschen erreichen, bedroht die Umweltverschmutzung langfristig auch die menschliche Gesundheit. Die biologische Sanierung Schadstoff-belasteter Habitate stellt eine umweltfreundliche Alternative zu herkömmlichen, technischen Verfahren dar. Problemfelder sind beispielsweise der Eintrag von Rohöl in marine und küstennahe Habitate. Auch die Belastung von Böden durch Xenobiotika, wie chlorierte Kohlenwasserstoffe, ist von großer Bedeutung. Genom-basierte Forschungsansätze eröffnen die Möglichkeit, das Potential von Mikroorganismen zur

Umweltsanierung durch Abbau von Schadstoffen zu ermitteln.

Mikroorganismen besiedeln in der Umwelt feste Oberflächen in vielen Fällen nicht als homogene Population einer Spezies, sondern als mikrobielle Gemeinschaft (Biofilme). Der mikrobielle Abbau von Stoffen in solchen Biofilmen erfolgt meist durch die kombinierte Leistung der beteiligten Mikroorganismen. Biofilme verursachen aber auch schwerwiegende Probleme in Industrie und Medizin. Sie besiedeln beispielsweise die Oberflächen medizinischer Geräte und können so Infektionen erzeugen. Mit den Mitteln der Genomforschung, insbesondere mit Hilfe metagenomischer Ansätze ist es nun möglich, die Zusammensetzung von Konsortien zu analysieren und komplexe Interaktionsmuster verschiedener mikrobieller Komponenten eines Biofilms zu erfassen. Die erzielten Erkenntnisse erlauben es, den Beitrag der unterschiedlichen Komponenten zur Gesamtleistung zu erfassen, limitierende Faktoren zu erkennen und ggf. optimierend einzugreifen.

MetabolitGenoMik - Genomforschung an Mikroorganismen zur Nutzung von Produkten des Primär- und Sekundärstoffwechsels für den Einsatz in Medizin und Landwirtschaft

Produkte des Primär- und Sekundärstoffwechsels von Bakterien spielen in vielen Bereichen des menschlichen Lebens eine herausragende Rolle. Primärprodukte bakteriellen Stoffwechsels wie Aminosäuren finden beispielsweise Verwendung als Zusatzstoffe in Futtermitteln. Bakterielle Sekundärmetabolite wie Antibiotika sind bei der Bekämpfung von menschlichen Infektionskrankheiten lebensrettend und somit absolut unverzichtbar.

Die wichtigsten Produzenten von Sekundärmetaboliten, insbesondere von Antibiotika, sind Streptomyceten. Die Notwendigkeit der Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Bekämpfung von viralen, bakteriellen und pilzlichen Infektionen ist mittlerweile umfangreich dokumentiert. Durch das vermehrte Auftreten resistenter Keime, die mit den herkömmlichen Antibiotika nicht mehr zu beherrschen sind, wird die Lage zusätzlich verschärft. Daher werden dringend neue oder verbesserte Derivate bekannter Antibiotika benötigt. Die wichtigste Quelle für solche Substanzen sind Naturstoffe oder davon abgeleitete semisynthetische Substanzen, die sich vor allem als Sekundärmetabolite in Actinomyceten finden lassen.

Myxobakterien stellen eine bislang nicht erschlossene Quelle potenter Sekundärmetabolite mit medizinischer Relevanz dar. Eine herausragende Rolle kommt dabei dem tumorwuchshemmenden Epothilon zu, das sich gegenwärtig in Phase III der klinischen Prüfung befindet. Dieses Cytostatikum wird als Produkt des Sekundärstoffwechsels von dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* synthetisiert.

Zur Verminderung von Ertragseinbußen bei der landwirtschaftlichen Produktion von Nahrungsmitteln und Futterpflanzen werden in großem Umfang bakterizid und fungizid wirkende Agrochemikalien eingesetzt. Diese basieren mittlerweile zu einem großen Teil auf Leitstrukturen, die sich von Naturstoffen ableiten und in einigen Fällen durch chemische Synthesen modifiziert wurden. Streptomyceten und Myxobakterien sind potente Produzenten von Sekundärmetaboliten, die auch als Agrochemikalien Verwendung finden können.

Fermentative Verfahren, d.h. die Herstellung wertvoller Produkte mit Hilfe von Mikroorganismen, spielen eine wichtige Rolle bei der Produktion von Aminosäuren und Vitaminen. Essentielle Aminosäuren werden bei der Aufzucht von Nutztieren in der landwirtschaftlichen Produktion benötigt, da beispielsweise ein Mangel an Lysin das Wachstum von Tieren stark beeinträchtigt. Gewonnen wird Lysin über Fermentation von Produktionsstämmen des Bodenbakteriums *Corynebacterium glutamicum*.

BiotechGenoMik - Der Weg von mikrobieller Genomforschung zu industrieller Produktion

Die Genom- und Postgenomanalyse von isolierten Bakterien, heutigen und morgigen Produktionsstämmen, sowie von Metagenomen mikrobieller Konsortien legt die Grundsteine für künftige biotechnische Verfahren. Eine kürzlich erschienene Analyse von Festel Capital prognostiziert für den Zeitraum 2001-2010 eine Zunahme des Anteils biotechnischer Verfahren im Bereich chemischer Produkte (Feinchemie, Polymere, Spezialitätenchemie, Basischemie und Zwischenprodukte), je nach Sparte zwischen 15 % und 60 %, was in der Summe einer etwa 10-fachen Zunahme des weltweiten Umsatzes (von 30 auf 310 Mrd. USD) entspricht. Auch nach 2010 wird diese Entwicklung vermutlich noch nicht zu Ende sein.

Die Genomanalyse von Mikroorganismen mit industriell interessanten Eigenschaften (Synthese niedermolekularer Produkte und Polymere, Enzymproduktion, Proteinsekretion, Fähigkeit zur Nutzung besonderer Substrate wie Wasserstoff, Syngas oder Abfallstoffe, usw.) kann einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung neuer biotechnologischer Verfahren leisten. Es wird außerdem in Zukunft wichtig sein, nicht nur die klassischen Produktionsorganismen zur Verfügung zu haben, sondern auch neue Produktionsorganismen und neue gentechnologisch modifizierbare Wirtsorganismen einzusetzen, die durch Genomanalyse charakterisiert werden müssen. Weiteres, erhebliches Innovationspotential liegt in der komparativen Genomanalyse von Produktions- und Nicht-Produktionsstämmen, wodurch neue Ideen für die Verbesserung von industriellen Produktionsorganismen gewonnen werden können.

Für die Entwicklung von Mikroben- u./o. Enzym-basierten Methoden zur effizienten Nutzung nachwachsender Rohstoffe als billige Substrate für biotechnologische Produktionsprozesse gibt es erheblichen Forschungsbedarf. Wegen der zunehmenden Verknappung fossiler Energieträger wird es außerdem immer interessanter und ökonomisch wie ökologisch sinnvoller, auch nachhaltige Ressourcen wie nachwachsende Rohstoffe für die Herstellung von „bulk chemicals“ wie beispielsweise Butanol einzusetzen. Das genetische Potential der immensen Vielfalt unkultivierter Mikroorganismen ist diesbezüglich noch längst nicht ausgeschöpft worden. Auch bei der Suche nach immer besseren Biokatalysatoren für bestehende und neu zu entwickelnde Produktionsverfahren muss die schier unglaubliche mikrobielle Diversität in der Natur in den nächsten Jahrzehnten möglichst erfolgreich angezapft werden. Hierzu kann die Analyse von Metagenomen entweder direkt aus Umweltproben oder aus mikrobiellen Konsortien nach Anwendung von Anreicherungsverfahren einen wichtigen Beitrag leisten. Mit Blick auf die internationalen Aktivitäten auf diesem Gebiet, v. a. in Nordamerika und Japan, kann sich Deutschland zögerliches Handeln hier nicht leisten, nicht zuletzt auch, um damit unsere Chancen für die Zukunft der wichtigen Wachstumsbranche Biotechnologie mit den damit verknüpften Arbeitsplätzen zu wahren.

3. Die Produktfelder der mikrobiellen Genomforschung

Aus den beschriebenen Forschungsfeldern sind die Produktfelder Enzyme, Bioprodukte, Feinchemikalien, Agrochemikalien, Therapeutika, Diagnostika und Antiinfektiva (Abb. 1) abzuleiten, die im Mittelpunkt des Interesses der Industrie stehen. Ausgehend von den erzielten Erkenntnissen aus dem abgeschlossenen GenoMik-Programm sowie den zu erwartenden Ergebnissen aus GenoMik-Plus sollen in industriegetriebenen Projekten die qualitative oder quantitative Optimierung biotechnologisch wichtiger Produkte, welche für die Markteinführung vorgesehen sind oder schon vermarktet werden, vorangetrieben werden. Somit ergibt sich eine Wertschöpfungskette aus den Forschungsfeldern in zukünftige Anwendungen hinein und es wird eine direkte Umsetzung in Wertschöpfung und damit auch Arbeitsplätzen erzielt werden können.

Neue Biokatalysatoren für die chemische Synthese

Für neue biotechnologische Verfahren werden neue Enzyme benötigt die spezifische Stoffumwandlungen in chemischen Synthesen katalysieren und so z. B. die Herstellung von chiralen Synthesebausteinen für Bulk- oder Feinchemikalien ermöglichen. Besonders die hohe Regio-, Stereo- und Enantioselektivität der Enzyme führt zu einer Überlegenheit enzymbasierter Verfahren gegenüber chemischen Syntheseverfahren. Für industrielle Prozesse geeignete Enzyme müssen aber neben der enzymatischen Umsetzung mit möglichst hoher Produktausbeute weitere „Sekundärtugenden“ aufweisen, wie hohe Stabilität unter Prozessbedingungen und bei der Lagerung, leichte Handhabbarkeit sowie niedrige Herstellungskosten.

Von besonders großer Bedeutung für zahlreiche aktuelle biotechnologische Anwendungen sind Lipasen und Esterasen, daneben spielen Oxidoreduktasen eine wichtige Rolle. Aus Sicht der Industrie wird es aber auch zunehmend wichtiger, neue Enzyme zu identifizieren, die solche Reaktionen katalysieren, die mit chemischer Katalyse nur sehr schwierig oder gar nicht zugänglich sind. Hierzu zählen sicher Alkanoxidationsreaktionen. Epoxidhydrolysen, die enantioselektive Knüpfung von C-C-Bindungen, sowie zunehmend die biokatalytische Polymerisation und Depolymerisation.

Metagenomanalysen gekoppelt mit Hochdurchsatz-Screeningverfahren können eingesetzt werden, um die genetische Diversität der Mikroorganismen zugänglich zu machen. Eine große Herausforderung liegt hier bei der Entwicklung und dem Einsatz von Methoden, um aus der genetischen Diversität in Umwelt-DNA-Proben diejenigen Gene zu identifizieren, die für Enzyme mit erwünschten Eigenschaften kodieren. Hierbei wird es wichtig sein, neue Wirts-/Expressionssysteme sowohl für die Gensuche als auch für die Enzymproduktion einzusetzen.

Bioprodukte aus nachwachsenden Rohstoffen und erneuerbaren Energien

Mit der Verknappung nicht erneuerbarer, fossiler Ressourcen wie Erdöl oder Erdgas steigt der Bedarf an erneuerbaren Rohstoffressourcen für die industrielle Produktion. Industrielle Produkte auf der Basis biologischer Rohstoffe können fossile Rohstoffe substituieren und sind so Voraussetzung für ein nachhaltiges und sicheres ökonomisches Wachstum. Wichtige Betätigungsfelder für die Forschung auf diesem Gebiet sind der Einsatz von Mikroorganismen und deren Enzymsystemen einerseits für den effizienten Abbau und die Verfügbarmachung von nachwachsenden pflanzlichen Rohstoffen und Abfallstoffen und andererseits für die Herstellung industriell verwertbarer Produkte.

Feinchemikalien aus Mikroorganismen und ihre Nutzung in Industrie und Landwirtschaft

Feinchemikalien werden in zahlreichen industriellen und nicht-industriellen Prozessen benötigt. Man gewinnt sie unter anderem mittels biotechnologischer Verfahren aus Mikroorganismen. Beispielsweise werden Bakterien für die fermentative Herstellung von organischen Säuren und essentiellen Aminosäuren aber auch von Vitaminen eingesetzt. Aminosäuren und Vitamine finden anschließend z.B. Verwendung als Futtermittelzusatzstoffe und tragen so zu einer kostengünstigen Tierhaltung bei. Die Produktionsverfahren zur Herstellung von Feinchemikalien können mittels genombasierter Forschungsansätze enorm optimiert werden.

Innovative Agrochemikalien aus Mikroorganismen zum Einsatz in der Landwirtschaft

Zur Bekämpfung von phytopathogenen Mikroorganismen werden in der Landwirtschaft fungizide und bakterizide Wirkstoffe eingesetzt. Dabei werden u.a. auch chemisch modifizierte Leitstrukturen aus dem Metabolismus von Bakterien verwendet, da diese sich hierfür besonders wegen ihrer

biologischen Abbaubarkeit eignen. Die Genomforschung an Sekundärmetabolitproduzenten besitzt großes Potential zur Identifizierung und Nutzung neuer Leitstrukturen, die dann anwendungsorientiert in der Landwirtschaft eingesetzt werden können.

Innovative Therapeutika, Antiinfektiva und Diagnostika zum Einsatz in der Medizin

Mikroorganismen verfügen über ein enormes Potential zum nutzbringenden Einsatz für medizinische Zwecke. Hierbei ist insbesondere die mikrobielle Biosynthese biologisch aktiver Verbindungen wie Antibiotika oder tumorwuchshemmende Substanzen zu nennen, die in der Humantherapie Verwendung finden. Das bereits heute existierende Problem der Wirkungslosigkeit von Antibiotika aufgrund Resistenzbildung in Krankheitserregern birgt ein zukünftiges hohes Gefährdungspotential für die menschliche Gesundheit in sich. Die Identifizierung neuer innovativer Antibiotika zum Einsatz in der Humantherapie kann mit den Mitteln der Genomforschung effizient erfolgen. Von Mikroorganismen synthetisierte bioaktive Verbindungen mit tumorwuchshemmenden Eigenschaften besitzen enorme Bedeutung in der Krebstherapie der Zukunft. Die Genomforschung an potenten prokaryotischen Sekundärmetabolitproduzenten wird die Identifizierung neuer Leitstrukturen erheblich erleichtern. Weitere Anwendungsfelder der Genomforschung an Mikroorganismen ergeben sich auf dem Sektor der Identifizierung neuer therapeutisch relevanter Targets, die zur Entwicklung neuer Antiinfektiva dienen und so die Bekämpfung von pathogenen Keimen ermöglichen können. Darüber hinaus können auf der Basis der Genominformation auch hochspezifische Signaturen für die Entwicklung diagnostischer Sonden entwickelt werden.

4. Forschungs- und Entwicklungsstrukturen auf dem Gebiet der mikrobiellen Genomforschung

Bildung von Partnerschaften zwischen Academia und Industrie zur zeitnahen Vermarktung wissenschaftlicher Ergebnisse

Vorhaben auf dem Gebiet der industriegetriebenen Forschung sollten wegen der Anwendungsnähe von Forschungsergebnissen in Form einer "private-public partnership" durchgeführt werden. Die Beteiligung von Industriefirmen als Forschungspartner stellt so die zügige Verwertung der erzielten Ergebnisse sicher.

Etablierung von Forschungsklustern zur umfassenden Bearbeitung von wissenschaftlichen Fragestellungen

Die mikrobielle Genomforschung auf den Forschungsfeldern PathoGenoMik, AgriUmweltGenoMik, MetabolitGenoMik und BiotechGenoMik sowie auf den Produktfeldern Enzyme, Bioprodukte, Feinchemikalien, Agrochemikalien, Therapeutika, Diagnostika und Antiinfektiva soll in Form von Forschungsklustern organisiert werden. Beispielgebend sind hierfür die im Rahmen der GenoMik-Förderinitiative aufgebauten Strukturen, die sich während des fünfjährigen GenoMik-Förderzeitraums als innovatives Instrument der Forschungsorganisation bewährt haben. Die zu etablierenden Forschungscluster sollten um koordinierende Institutionen herum gruppiert werden. Da eine exzellente Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses für die Zukunftsfähigkeit Deutschlands und Europas auf diesem Forschungssektor unverzichtbar ist, sollten die koordinierenden Institutionen an Universitäten angesiedelt werden. Dies stellt sicher, dass die Hochtechnologieforschung unmittelbar Eingang in die Lehre findet und gewährleistet so die state-of-the-art Ausbildung der Studenten.

Einbeziehung der Technologieplattform Mikrobielle Genomforschung (TPMG) in Forschungsvorhaben

Die erfolgreiche Bearbeitung von Fragestellungen auf allen Forschungsgebieten erfordert den Einsatz moderner Hochdurchsatztechnologien der Genomforschung. Während der Förderphase "Genomforschung an Mikroorganismen - GenoMik" wurden netzwerkübergreifende Schwerpunkte bei den Plattfortmtechnologien für mikrobielle Genomforschung gebildet. Hierbei handelt es sich um die Schwerpunkte DNA-Sequenzanalyse, Bioinformatik und Proteomik. Diese Schwerpunkte sind an den Universitäten Göttingen, Bielefeld und Greifswald angesiedelt. Die etablierten Infrastrukturen und die entsprechende Expertise sind von allen Forschungsprojekten im Rahmen von GenoMik-Plus zu nutzen. Dies kann entweder in Form einer Vergabe von Aufträgen an die entsprechenden Universitäten erfolgen oder indem diese als Forschungspartner in die Forschungsprojekte eingebunden werden.

Etablierung einer Industriplattform zur Verwertung wissenschaftlicher Ergebnisse

Derzeit laufen Vorbereitungen zur Etablierung einer Industriplattform zur mikrobiellen Genomforschung. Hintergrund für diese Gründung ist, dass es neben den Aufgabenstellungen der industriegetriebenen mikrobiellen Genomforschung auch zunehmend Fragestellungen gibt, die langfristig angelegt sind und nicht unmittelbare produkt- bzw. produktionsbezogene Effekte versprechen. Gerade bei solchen Forschungsvorhaben besteht jedoch ein grundsätzliches wirtschaftliches Interesse am langfristigen Aufbau und Erhalt von "know how" und intellektuellem Eigentum, und schlussendlich an einer wirtschaftlichen Nutzung der Ergebnisse.

Weitere Gründe für die Etablierung einer Industriplattform sind:

- Enge Verzahnung von Wissenschaft und Industrie zur Unterstützung von Projekten der mikrobiellen Genomforschung
- Unterstützung bei der Bündelung der in Deutschland auf diesem Gebiet vorhandenen wissenschaftlichen Kompetenz und Kapazität zu einem integrierten Netzwerk exzellenter Zentren
- Erhaltung einer neuen Qualität der Forschungsförderung und Schaffung günstiger Rahmenbedingungen für direkte Beteiligungen der Industrie
- Sicherstellung eines strategisch ausgerichteten (d.h. so umfassend wie nötig, so zielgerichtet wie möglichen) Patentschutzes für die Projektergebnisse
- Erhalt der Autonomie der beteiligten Unternehmen: freie Entscheidung der einzelnen Unternehmen über Art und Umfang der eigenen Projektbeteiligung.

Die Ziele der Plattform sind:

- Schaffung eines zentralen Ansprechpartners auf Seiten der Wirtschaft für Politik, Wissenschaft und Unternehmen, sowie für die Gremien der geförderten mikrobiellen Genomforschung im Rahmen von GenoMik-Plus
- Koordinierung der Interessen und Aktivitäten der am Projekt beteiligten Unternehmen. Gemeinsame Erarbeitung verbindlicher Verfahren und Regeln für die Mitglieder im Rahmen der Förderrichtlinien des BMBF.

Die Mitglieder übernehmen damit gemeinsam Verantwortung für die Einhaltung und Umsetzung dieser Richtlinien. Im Gegenzug bleibt die Möglichkeit bestehen, eigene Projekte im Rahmen des GenoMik-Plus-Förderrahmens durchzuführen und an allgemeinen Projektergebnissen bevorzugt zu partizipieren. Ein weiteres Ziel wird darin bestehen, im Verbund mit den existierenden Industriplattformen anderer Genomforschungsprogramme eine Abstimmung mit den Plattformen europäischer Partnerländer anzustreben.

Die Industriplattform wird sich voraussichtlich als eingetragener Verein (e.V)

konstituieren. Dieser Verein steht allen interessierten Firmen offen, die in Deutschland ihren Sitz haben und Forschung oder Produktion betreiben. Der Verein wird sich eine Satzung geben, in der gemeinsam Ziele, Struktur und Organisationsabläufe geregelt werden. Es wird versucht die Plattform an einen Industrieverband anzulehnen, um eine Basisorganisation sicherzustellen.

Die Verwertung der Forschungsergebnisse wird durch die Industriepattform im Rahmen ihrer Satzung geregelt werden. Die Einbindung von existierenden Verwertungsgesellschaften (z.B. der PLA_{für GABI}) wird geprüft. Mitgliedern der Industriepattform wird ein Vorrecht auf die Nutzung von Ergebnissen der Forschungsprojekte im Rahmen von GenoMik-Plus eingeräumt. Ergebnisse der industriegetriebenen Forschung sind nicht Gegenstand dieser Verwertungsdiskussion.

Nutzbarmachung von Ergebnissen aus PathoGenoMik für Nationale Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien

Neben der Verwertung von Ergebnissen der bakteriellen Genomforschung im industriellen Kontext darf nicht übersehen werden, dass insbesondere im Bereich der Diagnostik von Infektionskrankheiten und der Typisierung von Infektionserregern durch die Genomforschung erhebliche Fortschritte erzielt werden konnten, deren Anwendung einzelnen, wenigen Speziallaboratorien vorbehalten bleibt, da die relativ geringe Häufigkeit ihrer Anwendung für die Industrie nicht interessant, für die Gesundheitsvorsorge der Bevölkerung aber essentiell ist. Beispielhaft kann hier die Typisierung von Meningokokken, dem häufigsten bakteriellen Meningitis-Erreger, genannt werden, der in einer großen genetischen und antigenetischen Vielfalt vorkommt. Das Wissen um die Verbreitung einzelner Typen und Subtypen hat entscheidenden Einfluss auf die Anwendung von Impfstoffen und Antibiotika in der (Chemo-)prophylaxe. Korrekte Empfehlungen für diese Maßnahmen erfordern aber den Überblick über das räumliche und zeitliche Auftreten von Meningokokken-Typen und kann nur in einzelnen Zentren gesammelt werden. Gerade deswegen hat das Robert-Koch-Institut für ausgewählte Infektionskrankheiten (darunter u.a. Meningokokken-Infektionen) Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien etabliert. Deren Arbeit in der Typisierung von Krankheitserregern wird durch die bakterielle Genomforschung maßgeblich beeinflusst und kann von deren Ergebnissen nachhaltig profitieren. Die Nutzung dieser Ergebnisse kommt den dringenden Forderungen nach Ausbau von Nationalen Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien nach und trägt wesentlich zur nationalen und internationalen Vernetzung von Überwachungssystemen für die frühzeitige Erkennung und Ausbreitung von Infektionskrankheiten bei.

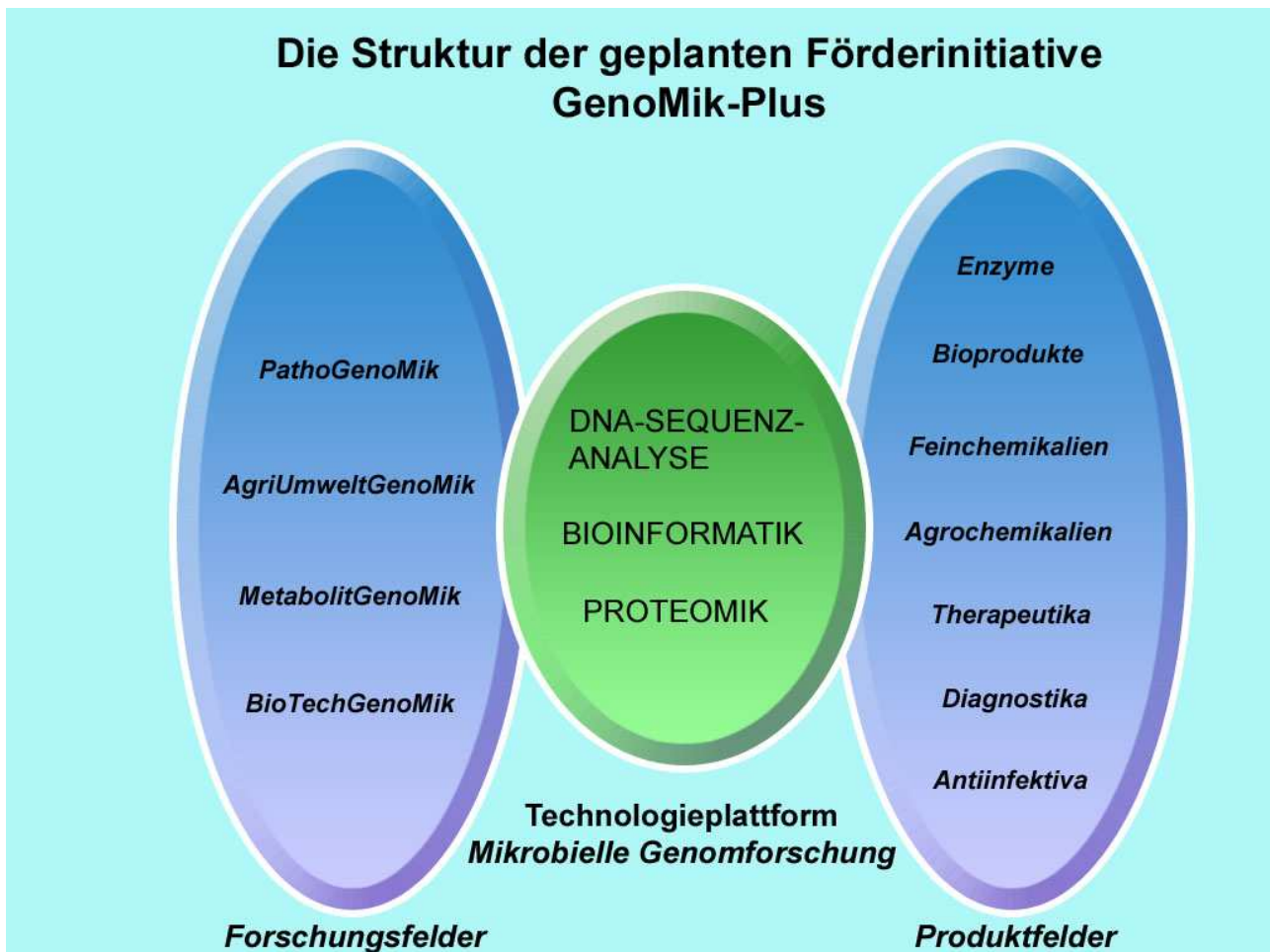


Abb. 1. Forschungs- und Produktfelder der mikrobiellen Genomforschung im Rahmen der Förderinitiative GenoMik-Plus. Die Technologieplattform Mikrobielle Genomforschung (TPMG) stellt die essentiellen Plattfortmotechnologien DNA-Sequenzanalyse, Bioinformatik und Proteomik zur Verfügung und soll in die Forschungsprojekte eingebunden werden.