

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Juni 2004 (03.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/046366 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 9/02, 15/53, C12P 7/02, 7/40, 13/04, 19/30, 19/38, 17/12, 17/16, 17/18, C12Q 1/26, C12N 1/21
- (74) Gemeinsamer Vertreter: FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH; Fachbereich Patente, 52425 Jülich (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/003826
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): CN, JP, KR, US, ZA.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 19. November 2003 (19.11.2003)
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen
- (30) Angaben zur Priorität: 102 54 074.8 19. November 2002 (19.11.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH [DE/DE]; Wilhelm-Johnen-Strasse, 52425 Jülich (DE).
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 19. August 2004
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NIEBISCH, Axel [DE/DE]; Artilleriestrasse 43, 52428 Jülich (DE). BOTT, Michael [DE/DE]; Hermann-Barnikol-Strasse 14, 52428 Jülich (DE).
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



WO 2004/046366 A3

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING METABOLITES BY MICROBIAL WAY

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR MIKROBIELLEN HERSTELLUNG VON STOFFWECHSELPRODUKTEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing metabolites by microbial way. The inventive method makes it possible to specifically influence an ATP synthesis, thereby controlling the synthesis of metabolites. Said invention also relates to a ctaF gene which codes a cytochrome *<i>aa</i>*₃ oxydase born by *<i>Corinebacterium glutamicum</i>*. The ctaF gene codes a protein having a function of fourth sub-unit of cytochrome *<i>aa</i>*₃ oxydase.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur mikrobiellen Herstellung von Stoffwechselprodukten. Durch das erfindungsgemässe Verfahren ist es nunmehr möglich, die Synthese von ATP gezielt zu beeinflussen und damit auch die Synthese von Stoffwechselprodukten zu steuern. Die Erfindung betrifft ein für Cytochrom aa₃ Oxidase kodierendes Gen ctaF aus Corynebacterium glutamicum. Das ctaF Gen kodiert für ein Protein, welches die Funktion einer vierten Untereinheit der Cytochrom aa₃ Oxidase aufweist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 03/03826

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N9/02 C12N15/53 C12P7/02 C12P7/40 C12P13/04
 C12P19/30 C12P19/38 C12P17/12 C12P17/16 C12P17/18
 C12Q1/26 C12N1/21

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N C12P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ, EMBL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	NIEBISCH AXEL ET AL: "Purification of a cytochrome bc-aa3 supercomplex with quinol oxidase activity from Corynebacterium glutamicum. Identification of a fourth subunity of cytochrome aa3 oxidase and mutational analysis of diheme cytochrome c1." THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. 7 FEB 2003, vol. 278, no. 6, 7 February 2003 (2003-02-07), pages 4339-4346, XP002283681 ISSN: 0021-9258 the whole document ----- -/--	1-9



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 June 2004

Date of mailing of the international search report

01/07/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Huse, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 03/03826

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/22799 A (DEGUSSA ; NIEBISCH AXEL (DE); BATHE BRIGITTE (DE); BOTT MICHAEL (DE);) 21 March 2002 (2002-03-21) cited in the application	9
A	the whole document insbesondere Anspruch 9	1-8
A	EP 1 170 376 A (AJINOMOTO KK) 9 January 2002 (2002-01-09) abstract page 2, line 7 - line 12 page 2, line 39 - line 46 claim 4	1-9
A	EP 1 038 969 A (DEGUSSA) 27 September 2000 (2000-09-27) page 3, line 17 - line 21 page 2, line 40 - line 43	1-9
A	EP 1 195 433 A (AJINOMOTO KK) 10 April 2002 (2002-04-10) abstract page 2, line 31 - line 35 example 1 figure 1	1-9
A	EP 1 108 790 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 20 June 2001 (2001-06-20) Sequenzen gemäss SEQ ID No. 2404 und 5904 claims 1,15	1-9
X	WITT H ET AL: "Isolation, analysis, and deletion of the gene coding for subunit IV of cytochrome c oxidase in Paracoccus denitrificans." THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. 28 FEB 1997, vol. 272, no. 9, 28 February 1997 (1997-02-28), pages 5514-5517, XP002284314 ISSN: 0021-9258 abstract page 5516, left-hand column, paragraphs 2,3	7-9
A	SARASTE M ET AL: "THE BACILLUS-SUBTILIS CYTOCHROME-C OXIDASE VARIATIONS ON A CONSERVED PROTEIN THEME" EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, vol. 195, no. 2, 1991, pages 517-526, XP008031335 ISSN: 0014-2956 the whole document	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 03/03826

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0222799	A	21-03-2002	WO 0222799 A2	21-03-2002
			US 2004014180 A1	22-01-2004
EP 1170376	A	09-01-2002	JP 2002017363 A	22-01-2002
			AU 5416901 A	10-01-2002
			BR 0102666 A	26-02-2002
			CN 1335401 A	13-02-2002
			EP 1170376 A1	09-01-2002
			PL 348448 A1	14-01-2002
			US 2002160461 A1	31-10-2002
EP 1038969	A	27-09-2000	DE 19912384 A1	21-09-2000
			AU 2236900 A	21-09-2000
			BR 0001342 A	02-05-2001
			CA 2301407 A1	19-09-2000
			CN 1267734 A	27-09-2000
			EP 1038969 A2	27-09-2000
			HU 0001176 A2	29-04-2002
			ID 29659 A	20-09-2001
			JP 2000270888 A	03-10-2000
			SK 3742000 A3	09-10-2000
			US 2002028490 A1	07-03-2002
			ZA 200001354 A	20-10-2000
EP 1195433	A	10-04-2002	JP 2002078490 A	19-03-2002
			EP 1195433 A2	10-04-2002
			US 2002106669 A1	08-08-2002
EP 1108790	A	20-06-2001	EP 1108790 A2	20-06-2001
			JP 2002191370 A	09-07-2002
			US 2002197605 A1	26-12-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/03826

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12N9/02 C12N15/53 C12P7/02 C12P7/40 C12P13/04
C12P19/30 C12P19/38 C12P17/12 C12P17/16 C12P17/18
C12Q1/26 C12N1/21

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12N C12P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ, EMBL

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	NIEBISCH AXEL ET AL: "Purification of a cytochrome bc-aa3 supercomplex with quinol oxidase activity from Corynebacterium glutamicum. Identification of a fourth subunit of cytochrome aa3 oxidase and mutational analysis of diheme cytochrome c1." THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. 7 FEB 2003, Bd. 278, Nr. 6, 7. Februar 2003 (2003-02-07), Seiten 4339-4346, XP002283681 ISSN: 0021-9258 das ganze Dokument ----- -/-	1-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Juni 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

01/07/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Huse, I

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/22799 A (DEGUSSA ; NIEBISCH AXEL (DE); BATHE BRIGITTE (DE); BOTT MICHAEL (DE);) 21. März 2002 (2002-03-21) in der Anmeldung erwähnt	9
A	das ganze Dokument insbesondere Anspruch 9	1-8
A	----- EP 1 170 376 A (AJINOMOTO KK) 9. Januar 2002 (2002-01-09) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 7 - Zeile 12 Seite 2, Zeile 39 - Zeile 46 Anspruch 4	1-9
A	----- EP 1 038 969 A (DEGUSSA) 27. September 2000 (2000-09-27) Seite 3, Zeile 17 - Zeile 21 Seite 2, Zeile 40 - Zeile 43	1-9
A	----- EP 1 195 433 A (AJINOMOTO KK) 10. April 2002 (2002-04-10) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 31 - Zeile 35 Beispiel 1 Abbildung 1	1-9
A	----- EP 1 108 790 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 20. Juni 2001 (2001-06-20) Sequenzen gemäss SEQ ID No. 2404 und 5904 Ansprüche 1,15	1-9
X	----- WITT H ET AL: "Isolation, analysis, and deletion of the gene coding for subunit IV of cytochrome c oxidase in Paracoccus denitrificans." THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. 28 FEB 1997, Bd. 272, Nr. 9, 28. Februar 1997 (1997-02-28), Seiten 5514-5517, XP002284314 ISSN: 0021-9258 Zusammenfassung Seite 5516, linke Spalte, Absätze 2,3	7-9
A	----- SARASTE M ET AL: "THE BACILLUS-SUBTILIS CYTOCHROME-C OXIDASE VARIATIONS ON A CONSERVED PROTEIN THEME" EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, Bd. 195, Nr. 2, 1991, Seiten 517-526, XP008031335 ISSN: 0014-2956 das ganze Dokument	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/03826

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0222799	A	21-03-2002	WO	0222799 A2	21-03-2002
			US	2004014180 A1	22-01-2004
EP 1170376	A	09-01-2002	JP	2002017363 A	22-01-2002
			AU	5416901 A	10-01-2002
			BR	0102666 A	26-02-2002
			CN	1335401 A	13-02-2002
			EP	1170376 A1	09-01-2002
			PL	348448 A1	14-01-2002
			US	2002160461 A1	31-10-2002
EP 1038969	A	27-09-2000	DE	19912384 A1	21-09-2000
			AU	2236900 A	21-09-2000
			BR	0001342 A	02-05-2001
			CA	2301407 A1	19-09-2000
			CN	1267734 A	27-09-2000
			EP	1038969 A2	27-09-2000
			HU	0001176 A2	29-04-2002
			ID	29659 A	20-09-2001
			JP	2000270888 A	03-10-2000
			SK	3742000 A3	09-10-2000
			US	2002028490 A1	07-03-2002
			ZA	200001354 A	20-10-2000
EP 1195433	A	10-04-2002	JP	2002078490 A	19-03-2002
			EP	1195433 A2	10-04-2002
			US	2002106669 A1	08-08-2002
EP 1108790	A	20-06-2001	EP	1108790 A2	20-06-2001
			JP	2002191370 A	09-07-2002
			US	2002197605 A1	26-12-2002